

복합한방처방 SH21-B의 랫드와 Beagle 견에 대한 단회 경구투여 독성시험

김선형 · 박성진* · 윤유식**

인수당한의원, * 한국한의학연구원, ** 교신저자

Abstract

Acute Oral Toxicity Test of Oriental Medical Prescription SH21-B

Kim Seonhyeong, Park Seongjin*, Yoon Yooosik**
In Soo Dang Oriental Clinic
Korea Institute of Oriental Medicine
**Corresponding Author

This study was performed to evaluate the acute oral toxicity of an oriental medical prescription for obesity treatment, SH21-B, in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. SH21-B was administered in rats at doses of 0mg/kg, 2,000mg/kg, and 5,000mg/kg. And also SH21-B was administered in Beagle dogs at doses of 150mg/kg, 300mg/kg, and 600mg/kg. The rats and dogs of both sexes were observed daily for 14 days after single oral administration. Two female rats, one administered at 2,000mg/kg and the other administered at 5,000mg/kg, died, but no dead animal was observed among male rats. Therefore LD50 in the female rat is observed to be 8,740mg/kg, and MLD(Minimum Lethal Dose) of the male rat is observed to be more than 5,000mg/kg. Among dogs, no dead animal was observed up to 600mg/kg and MLD is observed to be more than 600mg/kg.

Key Word: Acute Oral Toxicity, Rat, Beagle dog, SH21-B, Safety

I. 서론

비만은 당뇨병, 지방간, 고혈압, 고지혈증 등과 같은 여러 대사성 질환의 가장 큰 원인으로 알려져 있다. 최

근 미국의 경우 비만 인구가 3천5백만명 이상이며 과체중 인구는 50%에 이른다고 보고되고 있으며, 심혈관계 질환, 인슐린 비의존성 당뇨, 고혈압, 중풍 및 암 등의 만성질환의 가장 주요한 위험인자의 하나로 입증되고

있다.^{1,2,3,4)} 국내의 경우도 선진국과 마찬가지로 식생활의 서구화에 따른 운동량 부족으로 비만의 유병율이 점차 증가하는 추세로 최근에는 성인의 25%가 과체중 및 비만으로 분류되는 통계자료가 나오고 있다.⁵⁾ 이러한 비만은 단순한 미용상의 문제뿐만 아니라 건강상의 위해 요인으로 작용한다. 따라서 비만 및 과체중의 판정 기준은 외모보다는 동반되는 만성질환의 위험도 증가이며, 아시아인에게 있어서는 서구인과 다른 기준을 적용해야한다. 서구인의 경우 체질량지수(Body Mass Index, BMI) 25 이상을 과체중, BMI 30 이상을 비만으로 분류하지만, 아시아 성인에 있어서는 BMI 23 이상에서부터 만성질환의 위험도가 증가하고 있다. 따라서 아시아인의 경우에는 서구인에 비하여 외형적으로 비만도가 낮은 경우에도 만성병을 예방하기 위한 비만관리가 필요하다 하겠다.⁶⁾ 이러한 사회적 요구 사항들로 인하여 날로 심각해지는 비만의 예방 및 치료를 위한 많은 연구개발이 이루어져 여러 약물이 개발되었다. 그러나 현재까지 사용되어온 약물치료에 쓰이는 많은 약들의 부작용이 발견되고 있다. 따라서 비만의 치료 및 예방을 위한 부작용 없는 새로운 의약품의 개발이 요구되고 있으며, 또한 최근 들어 비만을 포함한 모든 질병의 예방 및 치료에 있어서 합성의약품 보다는 전통적으로 활용되어온 한방에 대한 관심이 고조되고 있다.

본 연구에서는 전통의학인 한방을 활용한 비만치료를 통해 국민건강을 증진시키고 고부가가치 건강산업으로 육성하려는 목적으로 복합한방제제 후보물질 SH21-B를 개발하였다. SH21-B은 마황, 황금, 포황, 석창포, 행인, 하엽, 원지의 7가지 한약재로 구성되며 그 효능은 전통적으로는 폐(肺)를 도와서 담을 없애고, 혈액순환을 도와서 어혈과 통증을 없애주며 허리를 삐끗하거나 파상풍이 있는 것을 치료하는 데 활용되어 왔으나, 이 처방을 임상에 사용하다 보니 변비가 심하던 사람들이 대변이 잘 통하면서 입맛이 떨어지고 살이 빠지면서

몸이 건강해 지는 것을 알게 되었고, 최근 수년간은 주로 요통이나 슬통이 있는 환자들에서 체중을 감소시켜 허리와 무릎에 가해지는 하중을 단기간에 줄이려는 목적으로 사용되었다. SH21-B을 구성하는 단미 한약재들이 대부분 일차적인 주치(主治)는 열(熱)과 습(濕)을 제거해 준다. 대부분의 비만환자들이 한의학적으로 열(熱)과 습(濕)에 의해서 원인이 되므로, SH21-B는 습열을 제거하여 신체의 기능을 조화시키고 체중도 표준으로 유지하도록 도와주게 된다. 본 연구에서는 임상에서 비만 개선 효능이 보고되고 있는 SH21-B의 안전성을 검증하기 위하여 식품의약품안전청에서 제시한 GLP 기준에 의해 랫드와 Beagle 견을 이용한 단회 경구투여 독성시험을 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 비만치료용 한방처방의 구성 및 추출

마황, 황금, 포황, 석창포, 행인, 원지 및 하엽 혼합한 2kg의 혼합물에 10배의 정제수를 가하고 100℃에서 3시간 추출하였다. 이것을 여과하여 감압농축후 여기에 10L의 n-butanol을 가하여 2회 분획 추출한 후 감압농축하여 56-58g의 황갈색분말인 SH21-B를 얻었다.

2. 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

본 연구에 사용된 랫드는 SD (Sprague-Dawley) 계통의 특정병원균 부재(SPF) 랫드로서 경기도 오산 소재의 (주) 샘타코 BIO KOREA에서 공급받았으며, 입수 후 1주일간 순화 후 8주령의 암수 각각 15마리를 3개군으로 나누어 시험에 사용하였다. 시험 조건은 온도 23 ± 3℃, 상대습도 55 ± 15%, 환기횟수 10~20회/hr, 조

명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정하였다. 사료는 방사선조사로 멸균된 실험 동물용 고품사료 (Harlan, 미국)를 급이기를 이용하여 자유 섭취케 하였으며, 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유섭취 시켰다. SH21-B의 투여는 Table 1과 같은 조건하에서 1회/일 경구 투여하였다. 매일 1회 이상 증상관찰을

실시하였으며, 투여 후 1, 3, 7 및 14 일째의 체중을 측정하였다. 부검을 위하여 ether로 마취시킨 후 개복하여 후대동맥을 절단하는 방법으로 방혈치사시켜 육안적으로 모든 장기를 검사하였다. 체중은 군별 평균 및 표준편차를 구하여 대조 비교하였다. 반수 치사량은 SPSS 10.1 Program을 이용한 Probit 법에 따라 산출하였다.

Table 1. Feeding condition for Rat

군	성별	동물수(마리)	동물번호	투여액량(ml/kg)	투여량(mg/kg)
Control	Male	5	1~5	10	0
	Female	5	16~20	10	0
투여군 1	Male	5	6~10	10	2,000
	Female	5	21~25	10	2,000
투여군 2	Male	5	11~15	10	5,000
	Female	5	26~30	10	5,000

3. Beagle 견을 이용한 단회 경구투여 독성 시험

본 연구에 사용된 Beagle 견은 서울 서초구 소재의 중앙 실험동물 주식회사에서 공급받았으며, 입수 후 1주일간 순화 후 5-6개월령 암수 각각 6마리를 3개군으로 나누어 시험에 사용하였다. 시험 조건은 온도 23±3℃, 상대습도 55 ±15%, 환기횟수 10~20회/hr, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정하였다. 사료는 퓨리나 주식회사로부터 공급 받은 성견용 사료를 하루에 300g씩 급여하였으며, 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 자동급수 장치를 이용하여 자유섭취 시켰다.

SH21-B의 투여는 Table 2와 같은 조건하에서 하룻밤 절식 시킨 후 캡슐을 이용하여 투여 당일에 1회 경구 투여하였다. 매일 1회 이상 증상관찰을 실시하였으며, 투여 후 1, 3, 7 및 14 일째의 체중을 측정하였다. 부검을 위하여 펜토바비탈로 심마취한 후 액외동정맥을 절단하여 방혈 치사시켜 모든 장기에 대한 육안적인 부검 소견을 관찰하였다. 평균과 표준편차를 구하여 군간의 체중을 비교하였다.

Table 2. Feeding condition for Beagle Dog

군	성별	동물수(마리)	동물번호	투여량(mg/kg)
G1	Male	2	1~2	150
	Female	2	7~8	150
G2	Male	2	3~4	300
	Female	2	9~10	300
G3	Male	2	5~6*	600
	Female	2	11~12	600

*: 6번 동물은 투여 당일에 안면부와 발목에 갑작스러운 부종 및 콧물 등의 이상증상이 관찰되어 시험물질을 투여하지 않고 3일째까지 관찰하다가 회복증상이 관찰되지 않아 시험에서 제외하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

사망동물, 반수치사량 및 최소치사량(Table 3, 4) 본 시험에 앞서 실시한 예비시험에서 수컷 5,000mg/kg 투여군에서 사망이 1례 발생하였고 암컷의 경우는 사망이 발생하지 않았으나 본시험에서는 수컷의 경우 사망동물은 발생하지 않았고 암컷에서만 사망이 관찰되었다. 본시험에서 시험물질 투여 이후 사망동물은 암컷 2,000mg/kg 투여군 및 5,000mg/kg 투여군에서 투여 후 2일째 각각 1례씩 발생하였다. Probit 방법에 의한 암컷의 반수치사량(LD50)은 8,710mg/kg(신뢰한계는 산출되지 않음)으로 관찰되었다. 수컷의 경우 최소 치사량(minimal lethal dose, MLD)은 5,000mg/kg 이상으로 생각되었다.

일반증상(Table 5, 6)

본 시험물질의 투여와 관련된 일반증상으로는 수컷의 경우 2,000mg/kg 투여군에서 투여 후 1일째와 2일째

입 주위 오염(Staining around mouth)이 1례, 5,000mg/kg 투여군에서 투여 후 1일째와 2일째 입 주위 오염과 설사(Diarrhea)가 1례, 입 주위 오염이 1례씩 관찰되었다. 암컷의 경우 2,000mg/kg 투여군 1례에서 투여 후 1일째 입 주위 오염을 보이다 투여 후 2일째 사망하였고 5,000mg/kg 투여군에서는 투여 후 1일과 2일째 입 주위 오염이 4례에서 관찰되었고 나머지 1례에서는 투여 후 1일째 입주위 오염과 적색 유루(Red tear)를 보인 후 2일째 사망하였다.

체중변화(Table 7, 8)

체중의 변화에서 사망동물의 경우 투여 후 1일째 급격한 체중의 감소를 보인 후 2일째 사망하였다. 사망동물 이외의 동물에서는 수컷 2,000mg/kg 투여군 및 5,000mg/kg 투여군에서 투여 후 3일째까지 체중의 감소가 각각 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군 1례에서 투여 후 3일째, 5,000mg/kg 투여군에서는 3례에서 투여 후 1일째까지 체중의 감소가 관찰되었다. 다른 기간동안은 모두 정상적인 성장이 관찰되었다.

Table 5. Incidence of clinical signs of male rats in the single dose toxicity(group summary)

Male				
Day	Sign Observe	Dose Level (mg/kg)		
		0	2,000	5,000
0	Appears normal	5/5*	5/5	5/5
1	Staining around mouth	0/5	1/5	2/5
	Diarrhea	0/5	0/5	1/5
	Appears normal	5/5	4/5	3/5
2	Staining around mouth	0/5	1/5	2/5
	Diarrhea	0/5	0/5	1/5
	Appears normal	0/5	4/5	3/5
3	Appears normal	5/5	5/5	5/5
4	Appears normal	5/5	5/5	5/5
5	Appears normal	5/5	5/5	5/5
6	Appears normal	5/5	5/5	5/5
7	Appears normal	5/5	5/5	5/5
8	Appears normal	5/5	5/5	5/5
9	Appears normal	5/5	5/5	5/5
10	Appears normal	5/5	5/5	5/5
11	Appears normal	5/5	5/5	5/5
12	Appears normal	5/5	5/5	5/5
13	Appears normal	5/5	5/5	5/5
14	Appears normal	5/5	5/5	5/5

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined

Table 6. Incidence of clinical signs of female rats in the single dose toxicity(group summary)

Female				
Day	Sign Observe	Dose Level (mg/kg)		
		0	2,000	5,000
0	Appears normal	5/5*	5/5	5/5
1	Staining around mouth	0/5	1/5	5/5
	Red tear	0/5	0/5	1/5
	Appears normal	5/5	4/5	0/5
2	Death	0/5	1/5	1/5
	Staining around mouth	0/5	0/5	4/5
	Appears normal	0/5	4/5	3/5
3	Appears normal	5/5	4/4	4/4
4	Appears normal	5/5	4/4	4/4
5	Appears normal	5/5	4/4	4/4
6	Appears normal	5/5	4/4	4/4
7	Appears normal	5/5	4/4	4/4
8	Appears normal	5/5	4/4	4/4
9	Appears normal	5/5	4/4	4/4
10	Appears normal	5/5	4/4	4/4
11	Appears normal	5/5	4/4	4/4
12	Appears normal	5/5	4/4	4/4
13	Appears normal	5/5	4/4	4/4
14	Appears normal	5/5	4/4	4/4

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined

Table 7. Body weights of males in the single dose toxicity (group summary)

Male							
Dose (mg/kg)	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
0	1	259.92	279.78	291.56	326.85	356.61	96.69
	2	260.32	277.21	290.2	317.82	353.07	92.75
	3	258.71	284.38	292.62	323.02	356.25	97.54
	4	261.78	290.33	300.66	333.08	369.04	107.26
	5	261.30	291.72	306.69	348.17	385.00	123.70
	MEAN	260.41	284.68	296.35	329.79	363.99	103.59
	S.D.	1.205	6.352	7.074	11.688	13.234	12.446
	N	5	5	5	5	5	5
2,000	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	6	261.84	277.05	296.13	333.09	372.98	111.14
	7	261.26	277.15	293.14	320.18	336.40	75.14
	8	261.07	268.46	284.19	314.70	343.33	82.26
	9	265.76	240.33	229.84	298.79	365.33	99.57
	10	261.03	274.27	293.14	334.66	392.12	131.09
	MEAN	262.19	267.45	279.29	320.28	362.03	99.84
S.D.	2.021	15.567	28.002	14.696	22.599	22.492	
N	5	5	5	5	5	5	
5,000	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	11	269.06	283.58	295.91	339.87	382.19	113.13
	12	262.97	273.04	288.41	324.77	367.68	104.71
	13	262.38	272.35	279.84	323.00	365.53	103.15
	14	265.83	248.85	242.38	301.80	346.13	80.30
	15	261.49	261.53	279.47	316.32	367.38	105.89
	MEAN	264.35	267.87	277.2	321.15	365.78	101.44
S.D.	3.096	13.187	20.617	13.827	12.861	12.419	
N	5	5	5	5	5	5	

Table 8. Body weights of females in the single dose toxicity (group summary)

Female							
Dose (mg/kg)	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
0	16	185.86	200.97	213.88	235.86	245.34	59.48
	17	185.18	200.73	200.88	218.25	244.84	59.66
	18	184.66	199.34	209.87	238.09	260.70	76.04
	19	176.48	185.38	192.07	206.75	228.01	51.53
	20	175.64	189.68	187.85	198.93	217.57	41.93
	MEAN	181.56	195.22	200.91	219.58	239.29	57.73
	S.D.	5.051	7.210	11.149	17.324	16.769	12.551
	N	5	5	5	5	5	5
2,000	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	21	183.35	192.71	199.39	213.64	230.56	47.21
	22	179.77	188.11	188.58	204.04	222.33	42.56
	23	182.72	164.83	-	-	-	-
	24	171.86	180.33	190.12	195.59	212.63	40.77
	25	189.4	196.05	198.95	213.76	229.29	39.89
	MEAN	181.42	184.41	194.26	206.76	223.7	42.61
S.D.	6.388	12.431	5.707	8.727	8.22	3.263	
N	5	5	4	4	4	4	
5,000	Body Weights(g)						
	ANIMAL #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	26	185.04	182.25	196.79	225.99	249.91	64.87
	27	174.77	156.52	-	-	-	-
	28	174.98	173.27	182.47	205.04	227.65	52.67
	29	181.42	176.27	199.41	221.41	238.94	57.52
	30	180.05	184.22	191.42	215.51	230.96	50.91
	MEAN	179.25	174.51	192.52	216.99	236.87	56.49
S.D.	4.393	10.983	7.481	9.047	9.904	6.245	
N	5	5	4	4	4	4	

부검소견(Table 9, 10)

부검소견에서 수컷 2,000mg/kg 투여군의 경우 폐에서 적색 반점(Red spots), 옅은 회색 반점(Pale gray spots) 및 좌측 고환의 위축소견(Atrophy)이 각각 1례씩 관찰되었다. 5,000mg/kg 투여군의 경우 폐에서 암적색 반점(Dark red spots)이 3례 및 옅은 회색 반점이 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군의 경우 폐에서 암적색 반점(Dark red spots)과 옅은 회색 반점

이 각 1례씩 관찰되었다. 2,000mg/kg 투여군에서는 흉선의 암적색 반점이 1례 관찰되었다. 5,000mg/kg 투여군에서는 폐에서 옅은회색 반점이 2례 및 흉선의 암적색 반점이 1례 관찰되었다. 사망동물의 부검소견에서는 폐의 암적색조(Dark red), 위의 시험물질 저류(Test article stasis)와 가스 저류(Gas stasis) 및 장의 가스 저류로 인한 팽대(Enlargement)와 유약(Weakness)이 모두 동일하게 관찰되었다.

Table 9. Gross findings of males in the single dose toxicity(group summary)

Male			
Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency
	Location	Gross Findings	
0	No gross findings		5/5*
	No gross findings		2/5
2,000	Lung	Red spots	1/5
		Pale gray spots	1/5
	Testis	Atrophy(Left)	1/5
5,000	No gross findings		1/5
	Lung	Dark red spots	3/5
		Pale gray spots	1/5

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined

Table 10. Gross findings of females in the single dose toxicity(group summary)

Female			
Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency
	Location	Gross Findings	
0	No gross findings		3/5*
	Lung	Dark red spots	1/5
		Pale gray spots	1/5
2,000	No gross findings		3/4
	Thymus	Dark red spots	1/4
5,000	No gross findings		2/4
	Lung	Pale gray spots	2/4
	Thymus	Dark red spots	1/4

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined

고찰

본 시험은 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하기 위한 것으로 암수 공히 5 마리씩의 Sprague-Dawley(SD) 계통 랫드에 시험물질 2,000mg/kg 및 5,000mg/kg 투여군과 부형제 투여 대조군을 설정하여 2 주간의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검소견을 관찰하였다. 본 시험의 결과 암컷 2,000mg/kg 투여군 및 5,000mg/kg 투여군에서 사망이 각각 1례씩 관찰되어 Probit법에 의한 반수치사량은 8,710mg/kg으로 관찰되었고 수컷의 경우는 사망이 관찰되지 않아 최소치사량(minimal lethal dose, MLD)은 5,000mg/kg 이상일 것으로 생각되었다. 일반증상의 변화로는 입주위의 오염과 설사 및 적색 유루가 관찰되었다. 사망동물을 제외한 체중변화에서 시험물질 투여군에서 관찰된 투여 후 1일째 및 3일째까지의 체중의 감소는 일반증상에서 관찰된 입주위 오염 및 설사와 관련이 있는 것으로 생각되며 암컷 부형제 투여군 1례에서 관찰된 체중의 감소는 우발적 변화로 생각되었다. 부검소견에서 관찰된 폐의 암적색 반점, 열은 회색 반점 및 흉선의 암적색 반점은 동일 실험동물 공급회사의 동일 주령의 실험동물에서 가끔 발견되는 소견으로 용량상관성 없이 발견된 것으로 보아 본 시험물질과는 관련 없는 것으로 생각되었다. 수컷 2,000mg/kg 투여군에서 발견된 좌측 고환의 위축소견 또한 본 시험물질과는 관련없는 우발적인 변화로 생각되었다. 사망동물에서 관찰된 위내 시험물질의 저류와 위장과 장의 가스에 의한 팽대는 사후변화와 자가용해로 흔히 관찰되는 소견들이었다. 위의 결과로 보아 본 시험물질의 랫드에 대한 단회 경구투여 독성시험에서 암컷의 반수치사량(LD50)은 8,710mg/kg(실패한계는 산출하지 않음), 수컷의 경우 최소치사량(MLD)은 5,000mg/kg 이상으로 생각되었다.

2. Beagle 견을 이용한 단회 경구투여 독성시험

사망동물 및 최소치사량(Table 11, 12)

전 시험기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았다. 따라서 최소치사량은 600mg/kg을 상회하는 것으로 관찰되었다.

일반증상(Table 13, 14)

일반증상에서 관찰된 시험물질의 투여에 의한 증상은 투여후 3-4시간째에 관찰된 구토(vomiting)증상이었다. 구토 증상의 관찰 빈도를 보면 수컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여후 3시간째에 1마리 중 1마리에서 관찰되었다. 암컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여후 3시간째에 1마리, 4시간째에 1마리에서 관찰되었고 300mg/kg 투여군에서 투여후 3시간째에 2마리 중 1마리에서 관찰되었다. 또한 사료를 남기는(anorexia)는 증상이 관찰되었는데 수컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여 익일부터 4일째 사이에 1마리에서, 300mg/kg 투여군에서 투여 익일에 1마리 및 150mg/kg 투여군에서 투여 익일과 2일째에는 2마리 모두에서 그리고 3일과 5일 사이에는 1마리에서 관찰되다가 이후 11일째에 1마리에서 관찰되었다. 암컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여 익일에 2마리 및 투여 3일째에 1마리에서 관찰되었고 300mg/kg 투여군에서는 투여 일일부터 2일, 4일째 및 7일째에 각각 1마리에서 관찰되었다. 150mg/kg 투여군에서는 투여후 익일부터 3일째 및 5일째에 각각 1마리에서 관찰되었다. 그 밖에 관찰된 증상을 보면 수컷의 경우 300mg/kg 투여군에서 투여후 1일째에 점액변(mucous stool)이 1마리에서 관찰되었고 암컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여후 14일째에 구토가 관찰되었다.

Table 13. Incidence of clinical signs of male dogs in the single dose toxicity (group summary)

Male				
Day	Sign Observed	Dose Level(mg/kg)		
		150	300	600
0	Appears normal	2/2*	2/2	0/1
	Vomiting	0/2	0/2	1/1
1	Appears normal	0/2	1/2	0/1
	Anorexia	2/2	1/2	1/1
	Mucous stool	0/2	1/2	0/1
2	Appears normal	0/2	2/2	0/1
	Anorexia	2/2	0/2	1/1
3	Appears normal	1/2	2/2	1/1
	Anorexia	1/2	0/2	0/1
4	Appears normal	1/2	2/2	0/1
	Anorexia	1/2	0/2	1/1
5	Appears normal	1/2	2/2	1/1
	Anorexia	1/2	2/2	1/1
6	Appears normal	2/2	2/2	1/1
7	Appears normal	2/2	2/2	1/1
8	Appears normal	2/2	2/2	1/1
9	Appears normal	2/2	2/2	1/1
10	Appears normal	2/2	2/2	1/1
11	Appears normal	1/2	2/2	1/1
	Anorexia	1/2	2/2	1/1
12	Appears normal	2/2	2/2	1/1
13	Appears normal	2/2	2/2	1/1
14	Appears normal	2/2	2/2	1/1

*: Number of animals with the sign/Number of animals examine .

Table 14. Incidence of clinical signs of female dogs in the single dose toxicity (group summary)

Female				
Day	Sign Observed	Dose Level(mg/kg)		
		150	300	600
0	Appears normal	2/2*	1/2	0/2
	Vomiting	0/2	1/2	2/2
1	Appears normal	1/2	1/2	0/2
	Anorexia	1/2	1/2	2/2
2	Appears normal	1/2	1/2	2/2
	Anorexia	1/2	1/2	0/2
3	Appears normal	1/2	2/2	1/2
	Anorexia	1/2	0/2	1/2
4	Appears normal	2/2	1/2	2/2
	Anorexia	0/2	1/2	0/2
5	Appears normal	1/2	2/2	2/2
	Anorexia	1/2	0/2	0/2
6	Appears normal	2/2	2/2	2/2
7	Appears normal	2/2	1/2	2/2
	Anorexia	0/2	1/2	0/2
8	Appears normal	2/2	2/2	2/2
9	Appears normal	2/2	2/2	2/2
10	Appears normal	2/2	2/2	2/2
11	Appears normal	2/2	2/2	2/2
12	Appears normal	2/2	2/2	2/2
13	Appears normal	2/2	2/2	2/2
14	Appears normal	2/2	2/2	1/2
	Vomiting	0/2	0/2	1/2

*: Number of animals with the sign/Number of animals examine

체중변화(Table 15, 16)

체중변화에서는 수컷의 경우 300 및 150mg/kg 투여군에서 투여후 3일째까지 평균체중의 증가억제 또는 감소가 관찰되었다. 600mg/kg 투여군에서는 투여후 3일째에 체중의 감소가 관찰되었다. 암컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 투여후 3일째까지 평균체중의 감소 또는 증가억제가 관찰되었고 1마리의 동물에서는 관찰 최종일인 14일째에도 첫 날의 체중을 회복하지 못하여 체중의 증가량이 낮은 용량군들에 비하여 낮게 관찰되었다.

부검소견(Table 17, 18)

부검소견에서 수컷 300mg/kg 투여군의 1마리에서 폐에 암적색 반점(dark red spots)이 1례, 600mg/kg 투여군에서 좌측 폐엽의 일부가 회백색조로 변화(right gray discoloration)된 것이 관찰되었다.

고찰

본 시험은 SH21-B의 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하기 위한 것으로 암수 공히 시험물질을 150 mg/kg, 300mg/kg 및 600mg/kg의 용량으로 각각 2 또는 1마리씩의 Beagle dog에 투여하고 2 주간의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검소견을 관찰하였다. 본 시험의 결과 사망동물은 관찰되지 않았으나 군 분리 후 투여 당일에 일반증상에서 앞다리 발목관절의 부종, 안면부 부종 및 콧물 등의 소견이 관찰되어 시험물질을 투여하지 않고 시험에서 제외하였다. 본 시험에서 관찰된 구토의 증상은 수컷의 경우 300mg/kg 이상의 투여군과 암컷의 경우 600mg/kg 투여군에서 관찰되어 용량상관성이 있는 시험물질의 투여에 의한 변화로 판단되

었다. 일반적으로 개에서는 구토증추가 발달하여 과량의 시험물질이나 자극성의 물질이 경구적으로 적용되면 흔히 구토를 일으키거나 사료만 섭취하였을 경우에도 이따금 관찰되는 변화이다. 그러나 본 시험의 경우 시험물질을 투여한 후 3-4시간째에 관찰되어 시험물질의 자극에 의한 것이 아닌 약물이 일부 흡수되어 구토증추에 영향을 준 것으로 사료되었다. 일반증상에서 사료를 남기는 것이 투여일일부터 3일째까지 모든 투여군에서 높은 빈도로 관찰되어 시험물질의 투여에 의한 영향으로 생각되었다. 개에서 사료의 급여는 300g씩 제한급여를 하고 있는데 이 양은 일반적으로 성견이 하루에 섭취하는 양보다 다소 적은 양으로서 남기는 경우는 이따금 관찰된다. 그러나 본 시험에서는 투여 일일째부터 3일째 사이에 가장 높은 빈도로 관찰되었고 이후에도 산발적으로 관찰되어 투여 초기에 관찰된 변화는 시험물질의 투여와 관련이 있을 것으로 추정되었다. 체중의 변화에서 수컷의 경우 낮은 용량군인 150 및 300mg/kg 투여군에서 투여 3일째까지의 체중증가 억제 또는 감소가 관찰되었고 암컷의 600mg/kg 투여군에서의 전 시험기간 동안의 체중 증가억제 경향은 사료를 남기는 증상과 관련 지어 볼 때에 시험물질의 투여에 의한 변화로 생각되었다. 수컷의 600mg/kg 투여군에서는 다른 낮은 용량군에서보다 체중의 증가억제가 다소 경미하였는데 이는 시험물질의 일부만 흡수되고 구토에 의하여 흡수되지 않았기 때문으로 생각되었다. 그 밖에 시험물질 투여후 5일째 이후부터 산발적으로 관찰된 사료남김, 수컷의 300mg/kg 투여군의 1마리에서 관찰된 점액변 및 투여후 12일째에 관찰된 암컷 600mg/kg 투여군의 구토는 우발적인 변화로 판단되었다. 또한 부검소견에서 관찰된 수컷 300mg/kg 투여군의 폐장의 암적색 반점 및 600mg/kg 투여군에서 관찰된 좌엽 일부의 회백색조 또한 용량상관성이 없는 우발적인 변화로 판단되었다.

위의 결과로 보아 SH21-B의 Beagle dog에 대한 단회 경구투여 독성시험에서는 시험물질 투여에 의한 구토와 식욕부진 및 일시적 체중증가억제가 관찰되었으

나 사망동물이 관찰되지 않았기에 최소 치사량은 600 mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다.

Table 15. Body weights of males in the single dose toxicity (group summary)

Male							
Dose (mg/kg)	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
150	1	7.476	7.206	7.408	7.943	8.501	1.025
	2	7.146	6.870	6.806	7.137	7.755	0.609
	MEAN	7.310	7.040	7.110	7.540	8.130	0.820
	S.D.	0.233	0.238	0.426	0.570	0.528	0.294
	N	2	2	2	2	2	2
300	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	3	7.805	7.844	7.619	8.056	8.312	0.507
	4	6.969	6.573	6.937	7.135	7.517	0.548
	MEAN	7.390	7.210	7.280	7.600	7.910	0.530
S.D.	0.591	0.899	0.482	0.651	0.562	0.029	
N	2	2	2	2	2	2	
600	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	5	7.478	7.606	7.510	7.832	8.178	0.700
	MEAN	7.480	7.610	7.510	7.830	8.180	0.700
	S.D.	-	-	-	-	-	-
N	1	1	1	1	1	1	

Table 16. Body weights of females in the single dose toxicity (group summary)

Female							
Dose (mg/kg)	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
150	7	7.408	7.884	7.915	8.159	8.587	1.179
	8	6.016	5.871	6.073	6.400	7.197	1.181
	MEAN	6.710	6.880	6.990	7.280	7.890	1.180
	S.D.	0.984	1.423	1.302	1.244	0.983	0.001
	N	2	2	2	2	2	2
300	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	9	6.771	7.186	7.096	7.424	7.881	1.110
	10	6.079	6.088	6.260	6.621	7.369	1.290
	MEAN	6.430	6.640	6.680	7.020	7.630	1.200
S.D.	0.489	0.776	0.591	0.568	0.362	0.127	
N	2	2	2	2	2	2	
600	Body Weights(kg)						
	Animal #	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	Gain
	11	6.757	6.341	6.415	6.486	6.629	-0.128
	12	6.201	5.948	6.305	6.564	6.819	0.618
	MEAN	6.480	6.140	6.360	6.530	6.720	0.250
S.D.	0.393	0.278	0.078	0.055	0.134	0.528	
N	2	2	2	2	2	2	

Table 17. Gross findings of males in the single dose toxicity (group summary)

Male				
Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Gross Findings	Death	Survivors
150	No Gross Findings		0/0*	2/2
300	Lung	Dark-red spots	0/0	1/2
600	Lung	Grayish white discoloration	0/0	1/1

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined

Table 18. Gross findings of females in the single dose toxicity (group summary)

Female				
Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Gross Findings	Death	Survivors
150	No Gross Findings		0/0*	2/2
300	No Gross Findings		0/0	2/2
600	No Gross Findings		0/0	2/2

*: Number of animals with the sign/Number of animals

참 고 문 헌

- Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. 1998. Body weight, weight change and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 128: 81-88.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. 1995. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes melitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-486.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. 1996. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nurr* 63: 19s-22s.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Health, United States. p 214-215.
- 보건산업진흥원. 2001. 1998년도 국민건강영양조사 심층 연계분석 (I) (영양조사부문).
- World Health Organization Western Pacific Region. 2000. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment, Korean Ed. p 1-10.