



랫드에서 STB-HO-BM에 대한 13주 반복투여 독성연구

송시환¹ · 정연권² · 홍동호³

¹(주)켄온 전임상 연구소, ²(주)서봉바이오테크, ³(주)녹십자 개발본부

Thirteen-week Repeated-dose Toxicity Studies of STB-HO-BM in Rats

Si Whan Song¹, Winston Jung² and Dong Ho Hong³

¹Preclinical Research Center, ChemOn Inc., Gyeonggi-do 449-826

²SeoBong Biobestech Co., Seoul 137-857

³Green Cross Coporation, 303 Bojeong-dong, Giheung-gu, Yongin 446-770, Korea

Received February 17, 2006; Accepted April 1, 2006

ABSTRACT. This study was performed to evaluate repeated-dose toxicities of STB-HO-BM in Sprague-Dawley rats. STB-HO-BM was administered orally to rats at dose levels of 0, 100, 300 and 1,000 mg/kg/day for 13 weeks. In recent study, there were no dose related changes in mortality, clinical signs, body weight changes, food and water consumption, ophthalmoscopy, organ weights, urine analysis, hematological findings, and biochemical examination of all animals treated with STB-HO-BM. Gross and histopathological findings revealed no evidence of specific toxicity related to STB-HO-BM. These results suggest that the oral no observed adverse effect level (NOAEL) of STB-HO-BM may be over 1,000 mg/kg in rats.

Keywords: STB-HO-BM, Repeated-dose toxicity, Rat.

서 론

게르마늄의 의학적인 효능이 처음 발견된 것은 1930년 프랑스와 스페인의 국경지방인 Lourdes의 샘물이 여러 가지 질병치료에 큰 효과가 있다는 보고서가 발표된 이후 계속된 샘물의 성분분석 결과 게르마늄의 함량이 매우 높다는 사실이 알려지면서 부터이다. 그후 체내에 잔류하지 않고 약리작용을 할 수 있는 유기게르마늄에 대한 연구가 활발히 진행되어 인삼, 마늘, 영지, 명일엽등과 같은 보양,

강장의 작용이 있는 약초에 비교적 많은 양의 유기 게르마늄이 함유되어 있다는 것이 밝혀졌고, 유기게르마늄을 암, 간염, 류마티스 관절염, 피부질환, 노화등과 같은 난치성 성인병 치료에 이용하려는 연구가 계속되고 있다.

현재 게르마늄으로 알려진 물질은 산화 게르마늄과 게르마늄(Ge-132)으로 알려져 있으며, 그 중에서 게르마늄(Ge-132)의 역사를 보면 일본의 석탄공학 박사로서 아사이 가즈히코는 게르마늄 연구소를 설립 30년 동안 연구 끝에 유기게르마늄 제1호 칼보키시 에틸 게르마늄, $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3$, 합성에 성공하였으며, 수용성 게르마늄을 만들어 먹을 수 있는 게르마늄으로 생체에 적용하였다. 유기게르마늄을 Ge-132로 명명하였으며, Ge-132로 세계적으로 통용되었다. 합성 성공 후 무해무독하면서 난치병에 대한 효과를 입증하였다. 현재 세계적인 대학병원 및 연구소에서 생체응용에 대한 연구가 활발하며, 항암효과, 돌연변이억제, 세포활성화, 항바이러스효과, 면역강화작용, 인터페론증가, 해열진통효과, 중금속해독작용 등 많은 연구논문이 발표되고 있다.

따라서, 본 연구에서는 게르마늄을 포함한 복합물로서

Correspondence to: Dong Ho Hong, Green Cross Coporation, 303 Bojeong-dong, Giheung-gu, Yongin 446-770, Korea
E-mail: hongdong@greencross.com

List of abbreviations: SD, Sprague-Dawley; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; TG, triglyceride; T-protein, total protein; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; T-bilirubin, total bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase.

본 시험물질의 안전성을 평가하고자 하였다. STB-HO-BM은 (주)서봉바이오베스틱에서 의뢰한 물질로서 안전성 평가의 일환으로 반복투여시 나타날 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하고자 랫드에 대한 반복 경구투여 독성 시험을 "의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제1999-61호, 1999)"에 준하여 수행하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 시험에 사용한 게르마늄 복합물(STB-HO-BM)은 게르마늄을 함유한 광물에서 화학적 처리와 나노화 기술에 의해 처리된 물질로서 (주)서봉바이오 베스틱에서 제공 받아 사용하였다. STB-HO-BM은 5000 mesh 정도로 나노화된 물질로서 밀폐용기에 넣어 냉장 보관하였고, 투여직전 0.5% CMC에 용해시킨 후 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

실험동물 및 사육환경

시험에 사용한 Sprague-Dawley(SD) 랫드는 샘타코 바이오코리아(경기도 오산시 서량동 77-1)에서 입수한 후 1주일간의 검역과 순화, 사육기간을 거쳐 건강한 동물 암·수 각각 10마리씩을 선발하여 실험에 사용하였다. 순화 및 시험 전기간동안 동물은 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 15\%$, 환기횟수 10~20회/hr, 조명시간 12 hrs, 조도 150~300 lux로 설정된 (주)켄온의 전임상연구소 실험동물실에 수용하였으며, 사료는 실험동물용 고형사료(플라스 인터내셔널, Harlan Co. Ltd.)를, 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유섭취시켰다.

투여용량 설정 및 시험군의 구성

랫드에서 게르마늄 복합물 STB-HO-BM에 대한 2000 mg/kg에 대한 단회 투여독성시험에서 어떠한 이상소견도 관찰되지 않았다. 따라서 반복투여 독성시험에서도 독성이 미미할 것으로 생각되어 일반적으로 반복경구투여 한계량으로 사용하고 있는 1,000 mg/kg 을 최고용량군으로 설정하였고, 공비를 3으로 하여 2개의 군(100, 300 mg/kg)을 추가하여 총 3군으로 용량을 설정하였다. 용매는 0.5% CMC(Carboxymethylcellulose Sodium)를 사용하였다.

시험군은 선발된 암·수 각각 50마리의 동물을 군간 체중이 고르게 3개의 용량군과 1개의 대조군으로 하여 군당 암·수 각각 10마리씩 배치하였다. 평균체중은 수컷은 260.18~298.43 g, 암컷은 171.12~210.66 g 범위였다.

투여방법 및 시험기간

투여경로는 인체 적용경로가 경구이므로 경구독성의 유무를 검색하기 위하여 강제 경구투여하였다. 투여기간은 시험물질을 1일 1회, 주당 7회, 13주 연속으로 투여하였으며 이후 4주간의 회복 기간을 두었다. 주요군은 시험물질을 투여하는 13주 투여기간중의 모든군을 언급하며, 회복군은 13주 투여 이후 회복기간 4주 동안의 회복군을 포함하고 있는 용매처리군과 고용량군을 언급한다.

관찰 및 검사항목

일반증상 및 사망동물의 관찰. 시험기간 중 모든 동물에 대하여 매일 1회 이상 일반상태 중독증상 및 사망의 유무를 관찰하였고, 이상이 있는 경우 증상의 종류, 발견일 및 증상의 정도를 개별적으로 기록하였다.

체중변화, 사료섭취량 및 물섭취량 측정. 모든 동물에 대하여 시험기간 중 주 1회와 부검일에 절식(부검 전 16시간)된 랫드의 체중을 측정하였고, 투여당일 및 전 시험기간 중에 주 1회 사료 및 물 섭취량을 측정하였다. 측정 방법은 체중측정 일에 사료 및 물의 정량을 급여한 후 익일에 잔량을 측정하여 마리 당 평균 섭취량(g/rat/day)으로 산출하였다.

안과학적 검사. 군 분리 전 순화기간 중에 모든 동물에 대하여 눈의 외관을 관찰하였다. 투여 후에는 투여 최종 주에 모든 동물의 눈의 외관을 육안적으로 관찰하였다. 특히 대조군과 최고용량군의 경우 안저 사진기(Genesis, Kowa, 일본)를 이용하여 눈의 안저를 검사하였다. 안저검사는 산동제(Mydrin-P)를 이용하여 동공을 확장 시킨 후 검사하였다.

뇨검사. 요 검사용 시험지(Bayer)와 요자동분석장치(CliniTek 100, Bayer)를 이용하여 요비중, pH, 요단백(protein), 케톤체(ketone body), 잠혈(occult blood), 요당(glucose), 빌리루빈(bilirubin), 아질산염(nitrite) 및 유로빌리노겐(urobilinogen)에 관하여 검사하였다. 요침사검사는 적혈구, 백혈구, 상피세포 및 원주를 관찰하였다. 채뇨는 대사케이지를 이용하여 실시하였고 정성분석, 요색조검사 및 요침사 검사를 위해서 3~4시간 동안 채뇨한 신선뇨를 사용하였고 뇨량은 24시간 동안의 축뇨를 이용하여 측정하였다.

혈액학적 검사. 부검시에 모든 실험동물에 대하여 혈액학적인 검사를 실시하였다. 계획도살 시까지 생존한 모든 동물에 대하여 부검 전에 하룻밤 절식시킨 후, 에테르를 이용한 마취 상태에서 개복하여 후대정맥에서 채혈한 혈액으로 다음의 항목을 측정하였다. Coulter counting을 위한 채혈은 혈액 응고방지제로 EDTA-2K가 들어있는 CBC 채혈병(주식회사 녹십자에) 0.5 ml을 취한 후 coulter

mixer기 위에서 5분 이상 혼합하였다. 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 헤마토크리치(Hct), 혈색소량(Hgb), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 및 혈소판수(PLT)를 혈구자동계 측정기(Cell dyn 3700, Abbot, USA)를 이용하여 측정하였다. 백혈구백분율은 혈액도말 표본을 제작한 후 Wright-Giemsa 염색하여 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 림프구(lymphocyte), 단핵구(monocyte)의 백분율을 현미경하에서 산정하였다. 망상적혈구검사는 methylene blue 염색을 한 후 광학현미경으로 검정하였다. 혈액응고시간에 있어서 prothrombin time(PT)와 activated partial thromboplastin time(APTT)치를 측정하기 위하여 일부의 혈액을 sodium citrate로 항응고 처리한 다음 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 얻은 혈장으로 혈액응고시간 검사장치(CA-50, Sysmex, 일본)를 이용하여 측정하였다.

혈액생화학적 검사. 부검전 동물을 20~24시간 절식 시킨 다음 에테르 마취하에 복대정맥에서 채혈해서 얻은 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 15분) 해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), triglyceride(TG), cholesterol, glucose, total protein(T-protein), albumin, blood urea nitrogen(BUN), creatine kinase(CK), creatinine, total bilirubin(TBIL), γ -glutamyl transpeptidase(GGT), phosphorous(P), lactate dehydrogenase(LDH), A/G ratio, calcium치를 자동분석장치(AU400, Olympus, 일본)를 이용하여 측정하였고, 전해질자동분석장치(644 Na, K, Cl Analyzer, Ciba-Corning, USA)를 이용하여 sodium(Na^+), potassium(K^+), chloride(Cl)를 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정. 시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 에테르 마취하에 방혈·치사시켜 육안적으로 장기를 검사하였다. 또한, 모든 실험동물에 대하여 심장, 간장, 비장, 신장(좌, 우), 부신(좌, 우), 고환(좌, 우), 난소(좌, 우), 뇌 및 뇌하수체, 폐장, 가슴샘, 갑상샘, 전립샘, 침샘, 정낭샘 및 자궁의 중량을 측정하였다.

병리조직학적 검사. 중량을 측정한 장기와 위, 소장, 대장, 식도, 기관 등 장기 그리고 안구 및 한쪽 대퇴골을 10% 중성포르말린용액에 고정하였다. 골수검사를 위해 대퇴골은 다시 탈회용액(10% formic acid in 10% formalin)에 넣어 침전시켰다. 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기에서 포매하여 조직절편기(Leica 820, Sweden)으로 4 μm 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 광학현미경으로 검사하였다.

통계학적 분석

얻은 자료에 대한 부형제대조군과 시험물질 투여군간의 비교는 일반적으로 모수적인 다중비교(parametric multiple comparison procedures) 혹은 비모수적인 다중비교(non parametric multiple comparison procedures)를 사용하였다. 관심 검사항목에 대하여 용량상관성이 유의한지 알아보기 위해서는 회귀분석(regression analysis) 혹은 기타 모델링 기법을 실시하였다. 발생율의 표기는 일반적으로 백분율로 나타내며 필요한 경우 Fisher's exact test로 통계학적인 유의성을 검사하였다. 모든 통계학적인 분석은 상용으로 널리 사용되는 통계 패키지인 SPSS 10.1을 이용하였다.

결 과

일반증상 및 사망율

모든 시험군에서 전 시험기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았다. 일반증상의 관찰결과 수컷에서는 중간용량군 1례에서 투여 후 32일에서 33일까지 적색유루(reddish tear)가 관찰되었다. 수컷 저용량군 1례에서는 투여 후 58일에서 59일까지 비음(nasal noise)이 관찰되었다. 암컷에서는 고용량군 1례에서 투여 후 73 일째 비음과 비출혈(nasal hemorrhage)이 관찰되었고 75일째까지 비음이 관찰되었다. 암컷 부형제 대조군에서는 투여 후 43일째에서 45일째까지 탈모(loss of fur)가 관찰되었다(Table 1).

체중, 사료섭취량 및 물섭취량의 변화

체중의 변화에서는 통계학적으로 유의한 어떠한 변화도 인정되지 않았다(Fig. 1). 사료섭취량에서 본 시험물질 투여와 관련된 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 수컷 저용량군에서 투여 개시일 물섭취량의 유의한 감소($p < 0.01$)가 관찰되었다. 다른 시험군에서는 전 시험기간 아무런 이상도 관찰되지 않았다.

Table 1. Mortality and clinical signs in rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Dose (mg/kg B.W)	Final mortality		Clinical signs	
	Male	Female	Male	Female
0	0/10	0/10	-	1/10 ^{c)}
100	0/10	0/10	1/10 ^{a)}	-
300	0/10	0/10	1/10 ^{b)}	-
1000	0/10	0/10	-	1/10 ^{d)}

Values are expressed as number of dead animals/total number of animals.

a): reddish tear, b): nasal noise, c): nasal hemorrhage, d): loss of fur.

-: no clinical signs.

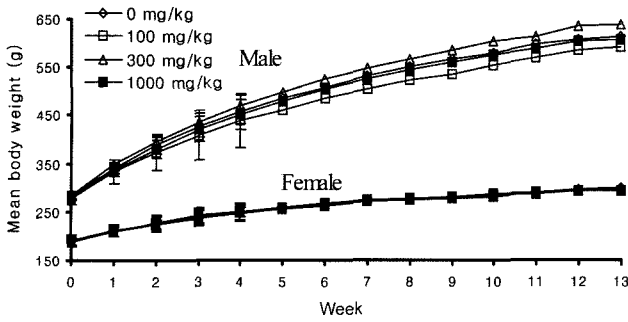


Fig. 1. Body weight changes in rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks. Data are mean \pm S.D. (n = 10).

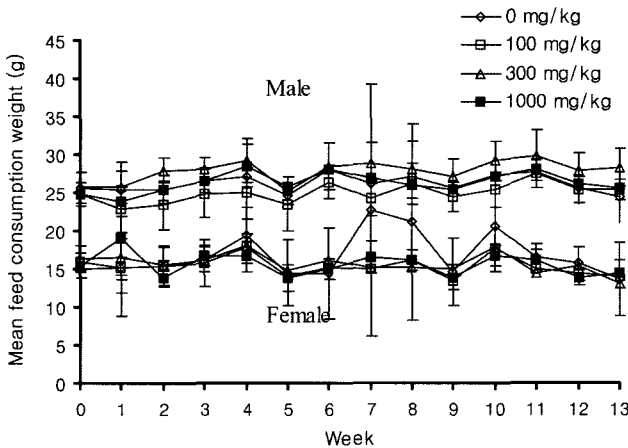


Fig. 2. Feed consumption changes in rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks. Data are mean \pm S.D. (n = 10).

안과학적 검사조건

시험물질 투여와 관련된 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다.

뇨검사 조건

수컷 주요군 중간용량군($p < 0.05$) 및 고용량군($p < 0.01$)에서 요비중의 유의한 감소가 관찰되었다. 수컷 주요군 저용량군($p < 0.01$) 및 고용량군($p < 0.05$)에서는 요단백의 유의한 감소가 관찰되었다. 수컷 중간용량군에서는 요량의 유의한 증가($p < 0.05$)가 관찰되었다. 암컷에서는 아무런 이상도 관찰되지 않았다(Table 2).

혈액학적 검사조건

주요군의 경우 암컷 저용량군에서 망상적혈구의 유의한 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다. 회복군 수컷에서는 고용량군에서 백혈구의 유의한 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다. 회복군 암컷에서는 고용량군에서 혈소판과 중성호구의 유의한 증가($p < 0.05$) 및 임파구의 유의한 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 4). 혈액응고시간 측정결과 본 시험물질 투

여와 관련된 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

혈액생화학적 검사조건

수컷 주요군 저용량군에서는 혈청단백의 유의한 감소($p < 0.01$), CPK 수치 유의한 감소($p < 0.05$) 및 Ca의 유의한 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다. 수컷 주요군 중간용량군에서는 CPK의 유의한 감소($p < 0.05$) 및 TG의 유의한 증가($p < 0.05$)가 관찰되었다. 수컷 주요군 고용량군에서는 CPK의 유의한 감소($p < 0.01$) 및 TBIL의 유의한 증가($p < 0.05$)가 관찰되었다. 암컷 주요군 고용량군에서는 Cl의 유의한 증가($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 5, Table 6).

육안적인 부검조건

수컷 주요군의 경우 부형제 투여군에서는 하악 임파절의 충혈(congestion) 및 폐에서의 표면용기(surface protuberance)와 적색 반점의 산재(diffused red spots)가 각 1례씩 관찰되었다. 저용량군에서는 흉선의 충혈이 1례 관찰되었다. 중간용량군에서는 간장의 종대(enlargement)가 1례 관찰되었다. 고용량군에서는 폐의 표면 용기 및 표면의 녹색조 변색(green discoloration in surface), 흉선의 충혈 및 간장의 모자이크 무늬형성(mosaic stria)이 각 1례씩 관찰되었다.

암컷 주요군의 경우 부형제 투여군에서는 자궁 수종(dropsy)이 1례 관찰되었다. 저용량군에서는 부신 표면의 백색반점(white spots in surface)이 1례 관찰되었다. 중간용량군에서는 간장의 흑색 반점 침착(black spot deposition)이 1례 관찰되었다. 고용량군에서는 자궁 수종 및 팽대(ampulla)가 각 1례씩 관찰되었고 폐에서 표면 용기 및 백색반점의 산재(diffused white spots)가 각 1례씩 관찰되었다.

수컷 회복군의 경우 부형제 투여군에서는 간장 변연부의 국소성 황색 변색(local yellow discoloration in edge)이 1례 관찰되었다. 고용량군에서는 폐에서 적색 반점의 산재가 1례 관찰되었다.

암컷 회복군의 경우 부형제 투여군에서는 흉선의 충혈이 2례 관찰되었고 자궁 수종이 1례 관찰되었다. 고용량군에서는 자궁수종 및 간장의 횡격막에의 유착(adhesion to diaphragm)이 각 1례씩 관찰되었다.

장기중량

암컷 주요군 저용량군에서는 우측 갑상선 상대중량의 유의한 증가($p < 0.05$)가 관찰되었다. 암컷 주요군 중간용량군에서는 우측 갑상선의 절대적($p < 0.05$) 및 상대적($p < 0.01$) 중량의 유의한 증가가 관찰되었다. 수컷 회복군 고용량군에서는 좌측 부신 절대중량의 유의한 증가

Table 2. Urinalysis of male and female rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Sex	Parameter mg/kg	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
Specific Gravity	≤ 1.005	0	0	0	1	1	0	0	0
	1.010	0	3	1	3	0	1	0	0
	1.015	1	1	4	1	2	2	4	2
	1.020	4	1	0	0	2	2	1	3
	1.025	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥ 1.030	0	0	0	0	0	0	0	0
pH	6.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	8.0	1	0	0	0	1	0	1	0
	8.5	3	3	5	3	2	3	1	3
	9.0	1	2	0	2	2	2	3	2
Glucose	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	-/+	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	-/+	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketone	-	2	3	4	4	5	5	5	5
	-/+	3	2	1	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein	-	0	0	1	2	3	1	2	3
	-/+	0	5	1	1	2	1	2	1
	+	2	0	3	2	0	3	1	1
	++	3	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen	0.1	5	5	5	5	5	5	5	5
	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Occult blood	-	0	3	3	4	4	5	4	4
	-/+	1	1	1	1	0	0	0	0
	+	4	1	1	0	1	0	1	1
WBC	-	4	5	5	5	5	5	5	5
	-/+	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	1	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
RBC _a	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
WBC ^a	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
Epithelial cell ^a	-	5	5	4	5	5	3	5	5
	+/-	0	0	1	0	0	2	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Casta	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0

^aUrine sediment parameters.

Table 3. Absolute and relative organ weights (g) of rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Organs	Male					Female						
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
Brain (g) ^a	2.16 ± 0.10	2.17 ± 0.15	2.16 ± 0.15	2.15 ± 0.16	1.99 ± 0.12	1.95 ± 0.05	1.97 ± 0.11	2.01 ± 0.11	1.99 ± 0.12	1.95 ± 0.05	1.97 ± 0.11	2.01 ± 0.11
(%) ^b	0.37 ± 0.03	0.39 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.69 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.70 ± 0.08	0.72 ± 0.04	0.69 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.70 ± 0.08	0.72 ± 0.04
Hypophysis (g)	0.0129 ± 0.0020	0.0133 ± 0.0033	0.0137 ± 0.0024	0.0125 ± 0.0023	0.0171 ± 0.0044	0.0139 ± 0.0069	0.0164 ± 0.0028	0.0165 ± 0.0013	0.0171 ± 0.0044	0.0139 ± 0.0069	0.0164 ± 0.0028	0.0165 ± 0.0013
(%)	0.0022 ± 0.0003	0.0024 ± 0.0005	0.0022 ± 0.0003	0.0022 ± 0.0004	0.0060 ± 0.0018	0.0050 ± 0.0024	0.0058 ± 0.0009	0.0059 ± 0.0006	0.0060 ± 0.0018	0.0050 ± 0.0024	0.0058 ± 0.0009	0.0059 ± 0.0006
Thymus (g)	0.37 ± 0.14	0.38 ± 0.13	0.41 ± 0.13	0.38 ± 0.11	0.30 ± 0.09	0.29 ± 0.08	0.30 ± 0.09	0.25 ± 0.07	0.30 ± 0.09	0.29 ± 0.08	0.30 ± 0.09	0.25 ± 0.07
(%)	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.09 ± 0.02
Lung (g)	1.73 ± 0.16	1.75 ± 0.20	1.83 ± 0.20	1.76 ± 0.20	1.29 ± 0.13	1.23 ± 0.10	1.30 ± 0.11	1.26 ± 0.12	1.29 ± 0.13	1.23 ± 0.10	1.30 ± 0.11	1.26 ± 0.12
(%)	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.45 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.46 ± 0.05	0.45 ± 0.03	0.45 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.46 ± 0.05	0.45 ± 0.03
Heart (g)	1.64 ± 0.16	1.58 ± 0.16	1.71 ± 0.22	1.62 ± 0.19	0.93 ± 0.07	0.91 ± 0.13	0.95 ± 0.08	0.90 ± 0.04	0.93 ± 0.07	0.91 ± 0.13	0.95 ± 0.08	0.90 ± 0.04
(%)	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.32 ± 0.02
Liver (g)	14.02 ± 1.37	13.17 ± 1.67	15.52 ± 2.16	14.07 ± 1.90	7.42 ± 1.01	7.32 ± 1.16	7.31 ± 0.94	7.03 ± 0.51	7.42 ± 1.01	7.32 ± 1.16	7.31 ± 0.94	7.03 ± 0.51
(%)	2.43 ± 0.18	2.34 ± 0.12	2.54 ± 0.11	2.44 ± 0.16	2.58 ± 0.29	2.62 ± 0.27	2.59 ± 0.26	2.50 ± 0.17	2.58 ± 0.29	2.62 ± 0.27	2.59 ± 0.26	2.50 ± 0.17
Spleen (g)	0.88 ± 0.09	0.89 ± 0.19	0.97 ± 0.08	0.91 ± 0.13	0.59 ± 0.11	0.51 ± 0.05	0.53 ± 0.07	0.58 ± 0.09	0.59 ± 0.11	0.51 ± 0.05	0.53 ± 0.07	0.58 ± 0.09
(%)	0.15 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03
Kidney-right (g)	1.56 ± 0.15	1.59 ± 0.18	1.56 ± 0.30	1.60 ± 0.18	0.86 ± 0.08	0.85 ± 0.13	0.86 ± 0.07	0.87 ± 0.08	0.86 ± 0.08	0.85 ± 0.13	0.86 ± 0.07	0.87 ± 0.08
(%)	0.27 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.03
Kidney-left (g)	1.57 ± 0.15	1.53 ± 0.16	1.67 ± 0.18	1.58 ± 0.17	0.86 ± 0.08	0.85 ± 0.12	0.84 ± 0.07	0.84 ± 0.06	0.86 ± 0.08	0.85 ± 0.12	0.84 ± 0.07	0.84 ± 0.06
(%)	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.03
Adrenal gland-right (g)	0.025 ± 0.004	0.029 ± 0.005	0.029 ± 0.005	0.028 ± 0.006	0.028 ± 0.004	0.027 ± 0.005	0.031 ± 0.006	0.028 ± 0.005	0.028 ± 0.004	0.027 ± 0.005	0.031 ± 0.006	0.028 ± 0.005
(%)	0.004 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.010 ± 0.002
Adrenal gland-left (g)	0.027 ± 0.003	0.032 ± 0.007	0.030 ± 0.005	0.030 ± 0.005	0.030 ± 0.004	0.031 ± 0.007	0.033 ± 0.006	0.031 ± 0.006	0.030 ± 0.004	0.031 ± 0.007	0.033 ± 0.006	0.031 ± 0.006
(%)	0.005 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.002
Testis-right (g)	1.82 ± 0.15	1.82 ± 0.12	1.80 ± 0.13	1.73 ± 0.20	-	-	-	-	-	-	-	-
(%)	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.04	-	-	-	-	-	-	-	-
Testis-left (g)	1.82 ± 0.16	1.85 ± 0.11	1.80 ± 0.16	1.71 ± 0.20	-	-	-	-	-	-	-	-
(%)	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovary-right (g)	-	-	-	-	0.040 ± 0.013	0.035 ± 0.012	0.044 ± 0.009	0.041 ± 0.008	0.040 ± 0.013	0.035 ± 0.012	0.044 ± 0.009	0.041 ± 0.008
(%)	-	-	-	-	0.014 ± 0.004	0.013 ± 0.004	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.003	0.014 ± 0.004	0.013 ± 0.004	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.003
Ovary-left (g)	-	-	-	-	0.036 ± 0.008	0.036 ± 0.013	0.064 ± 0.086	0.042 ± 0.009	0.036 ± 0.008	0.036 ± 0.013	0.064 ± 0.086	0.042 ± 0.009
(%)	-	-	-	-	0.012 ± 0.003	0.013 ± 0.004	0.022 ± 0.029	0.015 ± 0.003	0.012 ± 0.003	0.013 ± 0.004	0.022 ± 0.029	0.015 ± 0.003

Each value represents the mean ± SD of ten animals. a: Absolute weight (g). b: Relative weight (%).

Table 4. Hematological values of rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Indices	Male					Female				
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg
WBC (K/ul)	9.27 ± 1.81	9.88 ± 2.70	9.82 ± 2.37	9.72 ± 2.11	9.72 ± 2.11	5.31 ± 1.77	5.5 ± 0.94	5.12 ± 1.42	6.04 ± 1.60	6.04 ± 1.60
RBC (M/ul)	8.56 ± 0.50	8.38 ± 0.34	8.50 ± 0.30	8.42 ± 0.40	8.42 ± 0.40	7.26 ± 0.32	7.42 ± 0.32	7.25 ± 0.36	7.36 ± 0.28	7.36 ± 0.28
HGB (g/dl)	15.41 ± 0.70	15.21 ± 0.41	15.35 ± 0.43	15.50 ± 0.49	15.50 ± 0.49	13.82 ± 0.46	13.95 ± 0.62	13.69 ± 0.74	14.06 ± 0.57	14.06 ± 0.57
HCT (%)	42.87 ± 2.29	42.51 ± 0.82	42.75 ± 1.29	43.10 ± 1.72	43.10 ± 1.72	38.19 ± 1.27	38.47 ± 1.16	37.59 ± 1.88	38.79 ± 1.39	38.79 ± 1.39
MCV (fl)	50.08 ± 1.96	50.80 ± 1.82	50.34 ± 0.98	51.24 ± 2.22	51.24 ± 2.22	52.64 ± 0.95	51.9 ± 1.86	51.84 ± 1.22	52.68 ± 0.61	52.68 ± 0.61
MCH (pg)	18.03 ± 0.56	18.16 ± 0.54	18.07 ± 0.37	18.41 ± 0.64	18.41 ± 0.64	19.04 ± 0.41	18.83 ± 0.68	18.88 ± 0.51	19.11 ± 0.36	19.11 ± 0.36
MCHC (g/dl)	35.96 ± 0.56	35.76 ± 0.58	35.9 ± 0.46	35.98 ± 0.52	35.98 ± 0.52	36.16 ± 0.39	36.27 ± 0.28	36.40 ± 0.27	36.26 ± 0.35	36.26 ± 0.35
PLT (K/ul)	995.1 ± 137.6	1023.0 ± 76.8	1027.8 ± 105.5	1007.8 ± 99.9	1007.8 ± 99.9	931.1 ± 93.0	941.9 ± 65.7	962.6 ± 82.9	980.4 ± 87.6	980.4 ± 87.6
NEU (%)	18.79 ± 3.53	21.42 ± 10.84	20.87 ± 8.35	16.91 ± 3.60	16.91 ± 3.60	18.47 ± 6.21	13.96 ± 7.25	14.22 ± 2.94	17.87 ± 7.71	17.87 ± 7.71
LYM (%)	73.28 ± 5.14	71.07 ± 10.56	70.13 ± 8.33	75.66 ± 5.35	75.66 ± 5.35	74.96 ± 6.18	77.41 ± 7.88	77.78 ± 4.95	75.90 ± 8.33	75.90 ± 8.33
MONO (%)	3.82 ± 2.08	3.39 ± 1.53	4.53 ± 1.32	3.30 ± 2.62	3.30 ± 2.62	2.74 ± 2.24	3.07 ± 1.89	3.13 ± 1.50	2.20 ± 1.40	2.20 ± 1.40
ESO (%)	1.64 ± 0.93	1.81 ± 1.09	1.92 ± 0.61	1.75 ± 0.93	1.75 ± 0.93	2.06 ± 0.78	2.1 ± 1.06	2.33 ± 0.93	1.94 ± 0.71	1.94 ± 0.71
BASO (%)	2.48 ± 0.77	2.32 ± 0.97	2.57 ± 0.80	2.37 ± 1.13	2.37 ± 1.13	1.77 ± 0.74	3.46 ± 3.2	2.55 ± 0.90	2.08 ± 0.57	2.08 ± 0.57

WBC: white blood cell count; RBC:red blood cell count; HGB: hemoglobin; HCT:hemocrit; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin conc; PLT: platelet; MPV: mean platelet volume; NEU: neutrophil; MONO: monocyte; EOS: eosinophil; BASO: basophil.

Table 5. Serum biochemical values of rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Indices	Male					Female				
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg
AST (IU/l)	155.10 ± 25.60	137.20 ± 17.4	145.60 ± 43.3	119.00 ± 26.50	119.00 ± 26.50	202.9 ± 249	121.1 ± 24.1	148.7 ± 88.5	130.6 ± 80.8	130.6 ± 80.8
ALT (IU/l)	28.61 ± 3.14	27.76 ± 4.24	35.68 ± 25.00	27.95 ± 3.62	27.95 ± 3.62	36.53 ± 29.11	26.84 ± 5.07	35.02 ± 11.95	34.01 ± 19.02	34.01 ± 19.02
ALP (IU/l)	65.11 ± 15.35	67.61 ± 7.94	67.01 ± 10.74	57.50 ± 10.69	57.50 ± 10.69	34.95 ± 11.46	27.47 ± 7.02	32.5 ± 8.43	32.38 ± 9.11	32.38 ± 9.11
BUN (mg/dl)	12.46 ± 0.83	11.46 ± 0.90	10.75 ± 1.55	11.38 ± 1.84	11.38 ± 1.84	15.88 ± 2.39	15.8 ± 2.87	13.98 ± 1.85	15.17 ± 2.13	15.17 ± 2.13
CRE (mg/dl)	0.514 ± 0.041	0.484 ± 0.053	0.495 ± 0.033	0.482 ± 0.046	0.482 ± 0.046	0.585 ± 0.046	0.594 ± 0.075	0.565 ± 0.057	0.576 ± 0.071	0.576 ± 0.071
GLU (mg/dl)	130.96 ± 16.64	123.99 ± 14.02	132.52 ± 22.21	135.29 ± 20.85	135.29 ± 20.85	116.51 ± 10.96	110.97 ± 9.13	109.56 ± 9.04	111.31 ± 10.92	111.31 ± 10.92
CHO (mg/dl)	73.21 ± 18.64	66.59 ± 17.25	80.15 ± 19.91	80.26 ± 23.96	80.26 ± 23.96	99.77 ± 34.48	104.6 ± 20.1	105.09 ± 28.74	95.6 ± 19.82	95.6 ± 19.82
PRO (g/dl)	6.49 ± 0.22	6.04 ± 0.36	6.39 ± 0.24	6.45 ± 0.34	6.45 ± 0.34	7.15 ± 0.82	7.11 ± 0.55	7.04 ± 0.71	6.88 ± 0.41	6.88 ± 0.41
CPK (IU/l)	692.73 ± 196.74	498.21 ± 178.73	435.65 ± 233.08	386.15 ± 211.86	386.15 ± 211.86	350.01 ± 103.53	298.66 ± 79.86	288.83 ± 120.83	262.07 ± 115.55	262.07 ± 115.55
ALB (g/dl)	3.26 ± 0.14	3.11 ± 0.21	3.21 ± 0.12	3.23 ± 0.19	3.23 ± 0.19	3.94 ± 0.47	3.95 ± 0.35	3.85 ± 0.49	3.73 ± 0.27	3.73 ± 0.27
TBIL (mg/dl)	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.2 ± 0.03	0.2 ± 0.03
TG (mg/dl)	67.21 ± 27.54	59.75 ± 17.89	87.68 ± 21.95	66.96 ± 15.61	66.96 ± 15.61	54.95 ± 26.86	52.17 ± 4.57	48.57 ± 14.34	49.5 ± 9.98	49.5 ± 9.98
Ca (mg/dl)	10.33 ± 0.17	9.79 ± 0.60	10.20 ± 0.26	10.29 ± 0.52	10.29 ± 0.52	10.56 ± 0.55	10.55 ± 0.35	10.35 ± 0.77	10.31 ± 0.52	10.31 ± 0.52
IP (mg/dl)	7.73 ± 0.65	7.24 ± 0.80	7.14 ± 0.66	7.24 ± 0.64	7.24 ± 0.64	5.99 ± 1.23	5.97 ± 0.71	6.09 ± 0.84	6.01 ± 1.18	6.01 ± 1.18
A/G	1.01 ± 0.04	1.06 ± 0.05	1.01 ± 0.06	1.01 ± 0.04	1.01 ± 0.04	1.23 ± 0.1	1.25 ± 0.11	1.21 ± 0.08	1.19 ± 0.06	1.19 ± 0.06
Na (mmol/l)	143.50 ± 3.30	144.00 ± 5.00	144.80 ± 2.70	143.80 ± 2.30	143.80 ± 2.30	143.4 ± 3.8	143.6 ± 2.7	142.5 ± 4.3	144.1 ± 3.8	144.1 ± 3.8
K (mmol/l)	4.92 ± 0.47	4.96 ± 0.34	4.75 ± 0.33	4.62 ± 0.21	4.62 ± 0.21	4.13 ± 0.34	4.01 ± 0.26	4.14 ± 0.24	4.21 ± 0.29	4.21 ± 0.29
Cl (mmol/l)	105.80 ± 2.50	103.40 ± 4.40	106.40 ± 2.70	104.60 ± 1.30	104.60 ± 1.30	104.4 ± 2.8	103.8 ± 2.4	106.5 ± 3.3	108.1 ± 3.4	108.1 ± 3.4

Each value represents the mean ± SD of ten animals.

Table 6. Plasma coagulation values of rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Dose (mg/kg B.W)	PT		APTT	
	Male	Female	Male	Female
0	9.00 ± 1.40	7.90 ± 0.20	16.10 ± 1.80	14.80 ± 1.40
100	9.10 ± 0.40	8.00 ± 0.30	16.60 ± 1.30	14.70 ± 1.50
300	8.80 ± 0.50	8.10 ± 0.40	15.70 ± 1.30	14.80 ± 1.00
1000	9.00 ± 0.30	8.00 ± 0.20	16.00 ± 1.20	15.50 ± 1.10

Each value represents the mean ± SD of ten animals. PT: prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time.

($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 3).

병리조직학적 소견

수컷 주요군의 경우 부형제 투여군에서는 전립선염(prostatitis), 간장의 미세육아종(microgranuloma) 및 갑상선의 아가미끝소체(ultimobranchial cyst)가 각 3례씩 관찰되었다. 부신 및 간장의 공포화(vacuolation)도 각 2례씩 관찰되었다. 그 외 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴(yellow-brown laminated concretion) 하악암과 질의 충혈(congestion) 및 심근병증(cardiomyopathy)이 각 4, 1 및 2례씩 관찰되었다. 고용량군에서는 전립선염, 부신의 공포화 및 간장의 미세육아종이 각 3례씩 관찰되었다. 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴 및 갑상선의 아가미끝소체도 각 4 및 5례씩 관찰되었다. 그 외 심근병증 및 폐의 이물질(foreign body)이 각 1례씩 관찰되었다. 부검소견에서 이상소견을 보인 저용량군 흉선에서는 흉선의 충혈이 관찰되었다. 그러나, 중간용량군의 간장에서는 아무런 이상이 관찰되지 않았다.

암컷 주요군의 경우 부형제 투여군에서는 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴 및 간장의 미세육아종이 각 3례씩 관찰되었다. 그 외 부신의 공포화, 신장의 무기질 침착(mineralization), 갑상선의 아가미끝소체 및 위장의 낭포형성(cyst formation)이 각 1례씩 관찰되었다. 고용량군에서는 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴가 3례, 신장의 무기질 침착 및 갑상선의 아가미끝소체가 각 2례씩 관찰되었다. 그 외, 난소에서 황체낭포(luteal cyst), 폐의 혈관주위 염증세포침윤(perivascular inflammatory cell infiltration) 및 간장의 미세육아종이 각 1례씩 관찰되었다. 부검시 이상소견을 보인 저용량군의 부신에서는 피질잔존물(accessory cortical tissue)이 관찰되었고 중간용량군의 간장에서는 혈관확장(angioectasis)이 관찰되었다.

수컷 회복군의 경우 부형제 투여군에서는 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴가 3례 관찰되었고 부신의 공포화 및 갑상선의 아가미끝소체가 각 2례씩 관찰되었다. 그

외, 전립선염, 심근병증 및 폐의 혈관주위 염증세포침윤이 각 1례씩 관찰되었다. 고용량군에서는 부신의 공포화가 3례 및 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴, 갑상선의 아가미끝소체 및 폐의 혈관주위 염증세포침윤이 각 2례씩 관찰되었다. 그 외 전립선염이 1례 관찰되었다.

Table 7. Histopathological changes in male and female rats treated orally with STB-HO-BM for 13 weeks

Organs	Symptom grade	male		female	
		0	1000 mg/kg	0	1000 mg/kg
Skin		0	0	0	0
Pituitary gland		0	0	0	0
Adrenal gland	C(+1) C(+2)	2	2 1	1 0	0
Testis		0	0		
Epididymis		0			
Prostate gland	D(+1) D(+2) D(+3)	2 1	1 1		
Seminal vesicle		0			
Ovary	G(+3)	0			1
Uterus		0			
Vagina		0			
Urinary bladder		0			
Kidney	E(+1) E(+2)	0		1	1 1
Aorta		0			
Tongue		0			
Eye		0			
Harderian gland	I(+1) I(+2)	4	3 1	2 1	3
Liver	B(+1) B(+2) C(+1)	2 2	3	3	1
Mesenteric lymph node		0			
Spleen		0			
Thyroid gland	H(+1) H(+2) H(+3)		1 3 1	1	2
Trachea		0			
Esophagus		0			
Salivary gland		0			
Maxillary lymph node	L(+1)	1			
Heart	K(+1)	2	1		
Thymus		0			
Lung	M(+2) A(+1)	0	1		1

Table 7. Continued

Organs	Symptom grade	male		female	
		0	1000 mg/kg	0	1000 mg/kg
Femoral muscle		0			
Sciatic nerve		0			
Stomach	F(+3)	0		1	
Duodenum		0			
Pancreas		0			
Jejunum		0			
Ileum		0			
Caecum		0			
Colon		0			
Rectum		0			
Brain		0			
Thoracic spinal cord		0			
Sternum		0			
Femur		0			

A: Perivascular inflammatory cell infiltration, B: Microgranuloma, C: Vacuolation, D: Prostatitis, E: Mineralization, F: Cyst formation, G: Luteal cyst, H: Ultimobranchial cyst, I: Yellow-brown laminated concretion, J: Angiectasis, K: Cardiomyopathy, L: Congestion, M: Foreign body, N: Accessory cortical tissue.

(+1): minimal, (+2): mild, (+3): moderate, (+4): marked. Each values are numbers of animals which represent symptoms per 10 examined animals.

암컷 회복군의 경우 부형제 투여군에서는 신장의 무기질 침착 및 흡선의 총혈이 각 2례씩 관찰되었다. 그 외 간장의 미세육아종이 1례 관찰되었다. 고용량군에서는 하더리안선의 황갈색 엷은 총판상 응괴가 2례 관찰되었다. 그 외 뇌하수체의 낭포형성, 부신의 공포화, 신장의 무기질 침착, 간장의 미세육아종 및 폐 혈관주위 염증세포침윤이 각 1례씩 관찰되었다(Table 7).

고찰 및 결론

본 연구에서는 (주)서봉바이오테크의 STB-HO-BM에 대한 안전성 평가의 일환으로 반복투여시 발현될 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하기 위하여 랫드의 반복경구투여 독성시험을 식품의약품 안전청고시 제1999-61호 "의약품 등의 독성시험기준(1999년 12월 22일 제정)"에 준하여 실시하였다.

암수 공히 매체 대조군과 시험물질을 각각 100, 300 및 1000 mg/kg의 용량으로 10마리의 SD 계통 암수 랫드에 4주간 반복 경구투여 하였다.

본 시험은 시험물질 STB-HO-BM의 독성을 조사하기

위하여 13주 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험을 실시하였다. Sprague-Dawley(SD) 계통 암수 랫드에 시험물질을 100, 300 및 1,000 mg/kg/day을 투여하는 시험물질 투여군을 설정하여 부형제투여 대조군과 비교하였다. 13주간 반복투여에 의한 사망률, 일반증상, 체중변화, 사료 및 물섭취량, 안검사, 요검사, 혈액학 및 혈액생화학 검사, 부검조건 및 병리조직학적 소견을 관찰하였다.

시험결과 시험물질에 기인된 일반증상의 변화, 사료섭취량의 변화 및 사망동물은 관찰되지 않았다. 단, 일반증상 관찰결과 일부동물에서 일시적을 관찰된 적색유루 및 비음은 시험물질 투여 과정 중 발생한 스트레스에 의한 것으로 본 시험물질에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단되었다.

물섭취량에서 관찰된 투여 개시일 암컷 저용량군에서의 유의한 감소는 용량상관성이 결여된 우발적인 변화로 사료되었다.

요검사에서 관찰된 수컷 주요군 중간용량군과 고용량군에서의 요비중의 감소 및 저용량군과 고용량군에서의 요단백의 감소는 부형제 투여군에서의 수치가 상대적으로 높게 관찰된 것에 따른 통계학적 변화로 독성학적 의미는 없는 것으로 판단되었다. 또한 병리조직검사에서도 신장에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 수컷 중간 용량군에서의 요량의 유의한 증가 또한 용량상관성이 결여되어 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다.

혈액생화학학적 검사에서 관찰된 수컷 주요군에서의 혈청단백, TG 및 Ca의 유의한 변화는 용량상관성이 결여되었으며 또한 정상범위내에서의 변화로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다(Wolford *et al.*, 1986; 강부현 외, 2004).

수컷 주요군에서 관찰된 CPK의 용량상관성 있는 감소 경향은 부형제 투여군에서의 수치가 상대적으로 높게 관찰된 것에 따른 통계학적 변화로 독성학적 의미는 없는 것으로 판단되었다. 또한 병리조직검사에서도 심장 및 근육에서 유의한 변화가 관찰되지 않았고 정상범위 이내에서의 변화로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다(Wolford *et al.*, 1986; 강부현 외, 2004).

주요군 암컷 고용량군에서 관찰된 CI의 증가 및 수컷 고용량군에서 관찰된 TBIL의 유의한 증가 또한 병리조직검사상의 유의한 변화가 수반되지 않은 것으로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다.

혈액학 검사에서 관찰된 암컷 저용량군에서의 망상적혈구 수치의 유의한 감소 또한 용량상관성이 결여되었으며 정상범위 이내의 변화로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다.

회복군 암수 백혈구 및 혈소판 수치의 변화 또한 주요군에서는 관찰되지 않은 변화이며 또한 정상범위이내의 변화로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다(Wolford *et al.*, 1986; 강부현 외, 2004).

장기중량에서 관찰된 암컷 주요군 갑상선의 유의한 변화는 용량상관성이 결여되었으며 수컷 회복군 부신의 유의한 변화 또한 주요군에서는 관찰되지 않은 변화로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다.

부검조건 관찰 결과 시험물질 투여와 관련된 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

조직병리 검사 결과 수컷에서 고빈도로 관찰된 하더리안선의 황갈색 엷은 층판상 응괴는 대조군에서도 관찰되었으며 정상적인 하더리안선의 Type A 및 Type B cell에서 분비되는 지질산물로 본 시험물질 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 사료되었다(Greaves, 2000; Boorman *et al.*, 1990).

갑상선에서 관찰된 아가미끝소체는 갑상선의 초기 발육과정에서 잔존한 배아 잔유물로 부형제 투여군에서도 발견된 것으로 볼 때 본 시험물질에 특이적인 독성학적 영향은 아닌 것으로 사료되었다(Greaves, 2000; Boorman *et al.*, 1990).

폐에서 관찰된 혈관주위 염증세포 침윤 및 기관주위 섬유화는 SPF 사육구역에서 2~5개월령의 SD 랫드에서 원인불명의 간질성 폐렴의 빈도가 높다는 보고와 유사하며 본 시험물질에 의한 독성학적인 변화는 아닌 것으로 판단되었다(Farrar, 1997; 손우찬, 2004).

그 외 부신의 공포화, 전립선염 및 간장에서의 미세육아종 등 또한 빈도에서 대조군과 시험물질 투여군간의 차이점이 관찰되지 않았으며 자연발생적으로 흔히 관찰되는 병변으로 본 시험물질 투여에 의한 독성과는 관련이 없는 것으로 사료되었다(Greaves, 2000; Boorman *et al.*, 1990).

이상의 결과로 보아 본 시험 조건 하에서 STB-HO-BM의 랫드에 대한 13주 반복 경구투여 및 4주 회복시험에서 독성학적이상변화는 관찰되지 않았다. 따라서 무독성량(NOEL)은 1,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단되었다.

감사의 글

본 연구는 (주)서봉바이오베스텍의 용역사업의 일환으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Jerrold H. Zar (1999): *Biostatistical Analysis*. 4th ed. Prentice hall, New Jersey.
- Wolford, S.T., Schroer, R.A. and Gohs, F.X. (1986): Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J. Tox. Env. Health*, **18**, 161-188.
- 강부현, 김용범, 이현숙, 김영희, 임완중, 하창수 (2004): Sprague-Dawley(SD) 랫드를 이용한 2주와 4주 반복투여 독성시험에 대한 혈액, 혈액생화학 및 장기중량 기초자료 *The Korean Journal of Laboratory Animal Science*, **20**, 134-140.
- Greaves, P. (2000): *Histopathology of preclinical toxicity studies; Interpretation and relevance in drug evaluation*. Elsevier.
- Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery, C.A. Jr. and Mackenzie, W.F. (1990): *Pathology of the Fischer Rat*. Academic Press, Inc.
- Farrar, P.L. (1997): *Diagnostic Exercise: Interstitial Pneumonia in Viral and Mycoplasmal Antibody-Free Sprague Dawley Rats*. ACLAD NEWSLETTER (American Committee on Laboratory Animal Diseases), Fall Vol. 18, No. 1.
- 손우찬 (2004): 안전성 평가의 평가 기법 및 최신동향 조사(한국과학기술정보연구원)8)의약품등의 독성시험기준: 식품의약품안전청고시 제1999-61호(1999년 12월 22일).