

머위(*Petasites japonicus* Maxim)를 급여한 rat와 mouse에 대한 병리학적 관찰

I. 육안적 및 병리조직학적 관찰

지영훈·이차수

경북대학교 수의과대학

(1995년 11월 5일 접수)

Pathological changes on rats and mice fed with *Petasites japonicus* Maxim

I. Macroscopical and histopathological observations

Young-heun Jee, Cha-soo Lee

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

(Received Nov 5, 1995)

Abstract : In order to know the toxic effect and carcinogenic activity in rats and mice fed with juice of Korean native *Petasites japonicus* Maxim of its pellet(4% or 8%) which were dried, milled and mixed with basal diet, the investigations were carried out by macroscopy and histopathology.

Macroscopically, although remarkable changes were not observed in the liver of mice, there were slight to moderate swelling of rat livers in the whole groups at 12 to 14 weeks after feeding and milky spots in rats fed with its juice and 8% pelleted *Petasites japonicus* Maxim diet and a normal diet for 1 week alternatively for 14 weeks.

Moreover, moderate to severe swelling and milk spots were recognized in livers of all rats fed with its juice and 8% pellet or 8% pelleted *Petasites japonicus* Maxim for 16 weeks. But, in cases of rats fed with its juice and 4% pellet or 4% pelleted *Petasites japonicus* Maxim, only swelling of livers was recognized moderately or severely.

Histopathologically, major lesions were found in livers of both rats and mice. There were congestion, hemorrhage, fatty change, focal necrosis, megalocytosis and hyperplasia of endothelial cell in livers of mice and rats, the additional lesions such as proliferation of bile

duct and nodular regeneration with diffuse regenerating cells were seen in livers of rats. In addition, preneoplastic lesions, the areas of milky spots macroscopically, were observed in livers of rats fed with *Petasites japonicus* Maxim for 14 to 16 weeks. In a few cases, haemangioendothelial sarcoma in livers was detected in rats fed with *Petasites japonicus* Maxim for 16 weeks.

Petasites japonicus maxim growing naturally in Korea seem to exhibit toxic effect especially in liver and it contained a causative agent of primary liver tumors.

Key words : *Petasites japonicus* Maxim, macroscopy, histopathology, rat liver, hyperplasia, preneoplastic lesion.

서 론

머위(*Petasites japonicus* Maxim)는 일본, 중국 및 한국의 산야의 습지에서 자생하는 국화과 *Senecio*속으로 분류되는 다년생 식물로 관동화, 봉두엽 및 사두초 등의 속명으로 불리우고 있으며 일찍부터 널리 산채로 애용되어 왔고 근래에 와서는 한방에서 약용으로도 사용되고 있다. 이들 국화과에 속하는 식물들의 대표적인 3가지 속으로는 *Senecio*속, *Crotalaria*속, *Heliotropium*속이 있으며 이들의 독성에 관해서 현재까지 많은 연구들이 수행되어 왔다²⁻⁸. 특히 *Senecio*속의 식물들은 전세계적으로 가장 널리 분포되어 있는 *S jacobaea*를 비롯하여 *S latifolius*, *S retrorsus*, *S longilobus*, *S ridellii*, *S squalidus*, *S isatideus*, *S scleratus*, *S aquaticus*, *S spartioides*, *S vulgaris*, *S burchelli* 및 *S ilicifolius* 등 1, 250여종이 독성을 가지는 것으로 알려져 있다⁹.

*Senecio*속에 속하는 식물에 의한 동물의 중독증인 Nova Scotia 지방에서 *S jacobaea*를 섭취한 소에서 처음으로 보고된 이래^{10,11} Gilruth¹²는 New Zealand에서 *Senecio*속의 목초를 섭취한 말과 소에서 간경화가 유발된 것을 보고한 바 있고 이러한 중독증을 Winton disease라고 명명하였다. 그리고 Pethick¹⁰는 이러한 중독증을 Pictou disease, Cushny¹¹는 Molteno sickness라고 하였으며 이와같이 다양한 이름으로 초식수의 만성중독이 기재된 바 있다. 또한 이러한 중독증은 *Senecio*속의 독성 식물을 섭취하였을 때 말과 소에서 특히 민감하게 나타나며^{9,13,14}, 양에서는 제1위의 세균들에 의해 독작용이 약화되는 경향이 있는 것으로 보고된 바 있다. 그리고 이들 초식수 뿐만아니라 *Senecio*속의 식물을 섭취한 돼지, 닭, 오리 및 칠면조 등에서도 중독증이 서서히 일

어나 간장의 충출혈, 실질세포의 종대와 괴사, 담관의 증생 및 섬유화 그리고 정맥염 등의 소견이 나타나고 때로는 폐사한다고 하였다^{9,16}. 한편 양과 가금류 그리고 돼지에서는 *Senecio*와 *Crotalaria* 중독시 간장 외에 폐 및 신장에서 병변이 인정되었고¹⁷, 말과 양 그리고 소에서는 신경증상이 나타난다고 하였다¹⁴.

사람에 있어서의 국화과에 속하는 이들 식물의 섭취에 의한 중독증은 Selzer 등¹⁸에 의해 남아프리카에서 *Senecio*속의 식물의 씨앗이 혼입된 빵을 먹은 사람들에게서 보고된 바 있고, 이들의 대부분이 복수가 차며 간의 소엽 중심성 출혈과 간세포의 괴사 및 간경화의 소견을 나타냈으며 정맥염의 병변을 보이는 Chiari's syndrome이 유발되었다고 한다. 또한 Jamaica와 Africa에서는 *Crotalaria fulva* 잎의 섭취에 의해 이와같은 중독증이 나타났다고 보고된 바 있다¹⁹.

독성물질에 관해서는 *Senecio*속, *Crotalaria*속 그리고 *Heliotropium*속의 식물에서 다양한 종류의 alkaloid가 분리되었고¹⁵, 이 alkaloid들은 간독성을 가지는 pyrrolizidine군에 속한다는 것이 밝혀졌다²⁰. 이들 독작용을 가지는 alkaloid로는 *Senecio*속에 속하는 식물들에서는 jacobine, retrorsine, longilobine, ridelline, squalidine, isatidine, scleratine, senecionine, senecine 및 seneciophylline 등이 알려져 있고, *Heliotropium*속에서는 heliotrine과 lasiocarpine 그리고 *Crotalaria*속에서는 monocrotaline 등이 보고된 바 있다²⁰. 한편 이들 alkaloid에 의한 중독증을 Schoental 등²¹은 실험동물에서, 그리고 Davidson 등²²은 소, mouse, rat, hamster 및 원숭이 등에서 각각 유발시켰다. 실험동물에서는 pyrrolizidine alkaloid의 장기간 급여시에 중독소견 외에 중앙발생의 가능성이 보고된 바 있으나²², pyrrolizine alkaloid의 계속적인 투여에 의한 중앙발생에 대한 의견은 일치

보지 못하고 있다^{23~29}.

한편 머위에 대해서는 Yamada 등³⁰에 의해 머위의 화경에 함유되어 있는 pyrrolizidine alkaloid인 petasitenine이 분리된 바 있으나 머위에 의한 중앙발생에 대해서는 명확하게 기술된 바 없다.

본 연구는 우리나라에서 자생하고 있는 머위의 잎과 줄기의 독작용과 중앙발생에 대한 보고를 전혀 찾아볼 수 없고 본 머위의 잎과 줄기가 민간에서 즐겨 섭취되고 있으므로, 따라서 머위에 관한 중독소견과 간암발생 유무를 명확히 검색하고자 머위의즙액 및 건조시킨 고형분말을 rat와 mouse에 각각 섭취시켜 간장을 비롯한 각종 장기를 육안적 및 광학현미경적으로 관찰하였다.

재료 및 방법

공시동물 : N:GP(s) mouse 3주령 30두, 5주령 mouse 20두와 Sprague-Dawley rat 3주령 50두, 5주령 rat 37두를 각각 실험에 공하였다. 그리고 mouse와 rat는 한국원자력병원 실험동물실에서 사육번식중인 것을 분양받아 각 군별로 각각 polycarbonate cage를 사용하여 사육하였다.

급여물질 : 경북지방에 자생하는 머위의 잎과 줄기를 채취하여 실험에 공하였으며, 실험동물의 각 군별로 머위의즙액 또는 건조시켜 rat 전용고형사료(삼양사)와 잘 혼합하여 머위가 4% 또는 8%가 되도록 재조합한 고형사료를 자유섭식케 하였다.

실험방법 :

Mouse 실험군

Mouse에서는 머위를 급여하는 2개군의 실험군과 이에 대한 2개군의 대조군으로 나누어 다음과 같이 수행하였다.

실험1군 : 3주령 mouse 14두와 5주령 mouse 9두를 실험개시일 부터 머위즙액만을 급여하면서 실험종료일인 187일까지 관찰하였다(Text-Fig 1, G1).

실험2군 : 3주령 mouse 5두와 5주령 mouse 2두에 머위즙액을 급여하고 3주째 부터는 phenobarbital sodium(대원제약 : PB)을 0.05% 농도로 머위즙액에 첨가하여 자유섭식케 하면서 실험종료일인 263일까지 경시적으로 관찰하였다(Text-Fig 1, G2).

대조군 : 제1실험군의 대조군에 대해서는 일반고형사료와 음수만을 실험종료일까지 급여하였고(Text-Fig 1, G1 Control), 제2실험군의 대조군에는 3주째 부터는 PB을 0.05% 농도로 음수에 첨가하여 급여하였다(Text-Fig 1, G2 Control).

Rat 실험군

Rat는 각군당 10~17두씩으로 하여 총 6개군을 두어 머위를 급여하는 5개군의 실험군과 1개군의 대조군으로 나누어 전군에 대해 실험개시 후 4주후에는 간의 좌우 중심엽과 좌측외엽을 부분절제한 후 경시적 변화를 관찰하기 위해 12주, 14주 그리고 16주에 각각 부검하였다.

실험1군 : 3주령의 rat 9두와 5주령의 rat 7두를 각각 실험개시일 부터 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여하면서 머위즙액을 자유섭식케 하였고, 실험개시 후 3주째 부터는 PB을 0.05% 농도로 머위즙액에 첨가하여 자유섭식케 하였다(Text-Fig 2, G1).

실험2군 : 3주령의 rat 6두와 5주령의 rat 5두를 각각 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일씩 번갈아 급여하고 3주째 부터는 음수에 0.05% 농도로 PB을 첨가하여 자유섭식케 하였다(Text-Fig 2, G2).

실험3군 : 3주령의 rat 9두와 5주령의 rat 4두를 건조머위 4% 함유사료와 머위즙액을 급여해 자유섭식케 하고 3주째 부터는 머위즙액에 PB을 0.05% 농도로 첨가하여 급여하였다(Text-Fig 2, G3).

실험4군 : 3주령 rat 8두와 5주령 rat 9두를 건조머위 4% 함유사료만을 급여하고 3주째 부터는 음수에 0.05% 농도로 PB를 첨가하여 급여하였다(Text-Fig 2, G4).

실험5군 : 3주령 rat 8두와 5주령 rat 5두를 일반고형사료와 머위즙액만을 급여하면서 3주째 부터는 머위즙액에 PB을 0.05% 농도로 첨가하여 급여하였다(Text-Fig 2, G5).

대조군 : 3주령 rat 10두와 5주령 rat 7두에 머위즙액이나 건조머위 함유사료를 급여하지 않고 일반고형사료와 음수만을 급여하면서 3주째 부터는 PB을 음수에 0.05% 농도로 첨가하여 급여하였다(Text-Fig 2, Control).

육안적 및 병리조직학적 관찰 : 상기와 같이 행한 실험동물을 ether 마취하에 방혈시켜 도살해체한 후 간장 및 기타 실질장기를 육안적으로 관찰

하고, 각 장기를 절취하여 10% 중성 포르말린액이나 Bouin액에 고정한 후 통상적 방법에 따라 파라인 포매하고 H-E염색을 실시하여 광학현미경적으로 관찰하였다. 현미경상에서 관찰된 병변의 통계학적 처리는 Student t-test를 실시하여 유의성을 검증하였다.

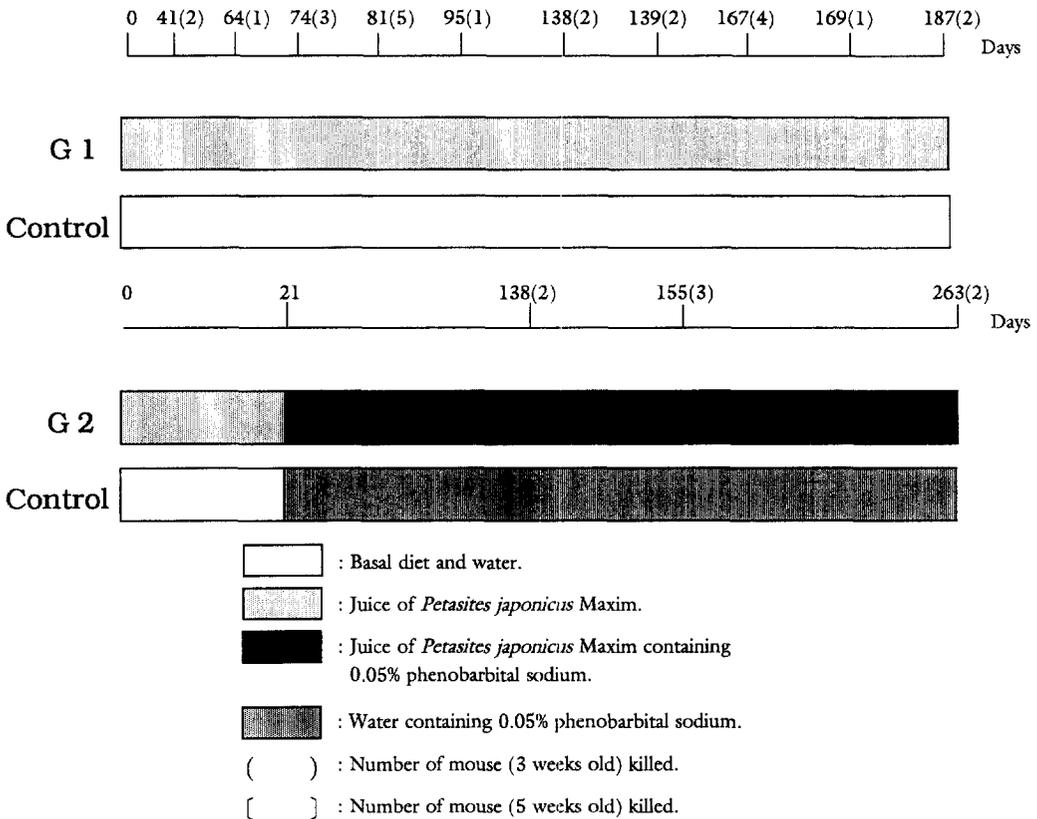
결 과

육안적 소견 : 본 실험에 공한 mouse의 간장 및 기타 실질장기를 육안적으로 관찰한 바 뚜렷한 소견은 인정되지 않았지만 rat의 간장에서는 머위급여 후 12주에 대조군에 비해 전실험군에서 간장의 미약한 종창을 관찰할 수 있었고, 14주에는 전실험군에서 간장의 중증도의 종창이 인정되었으

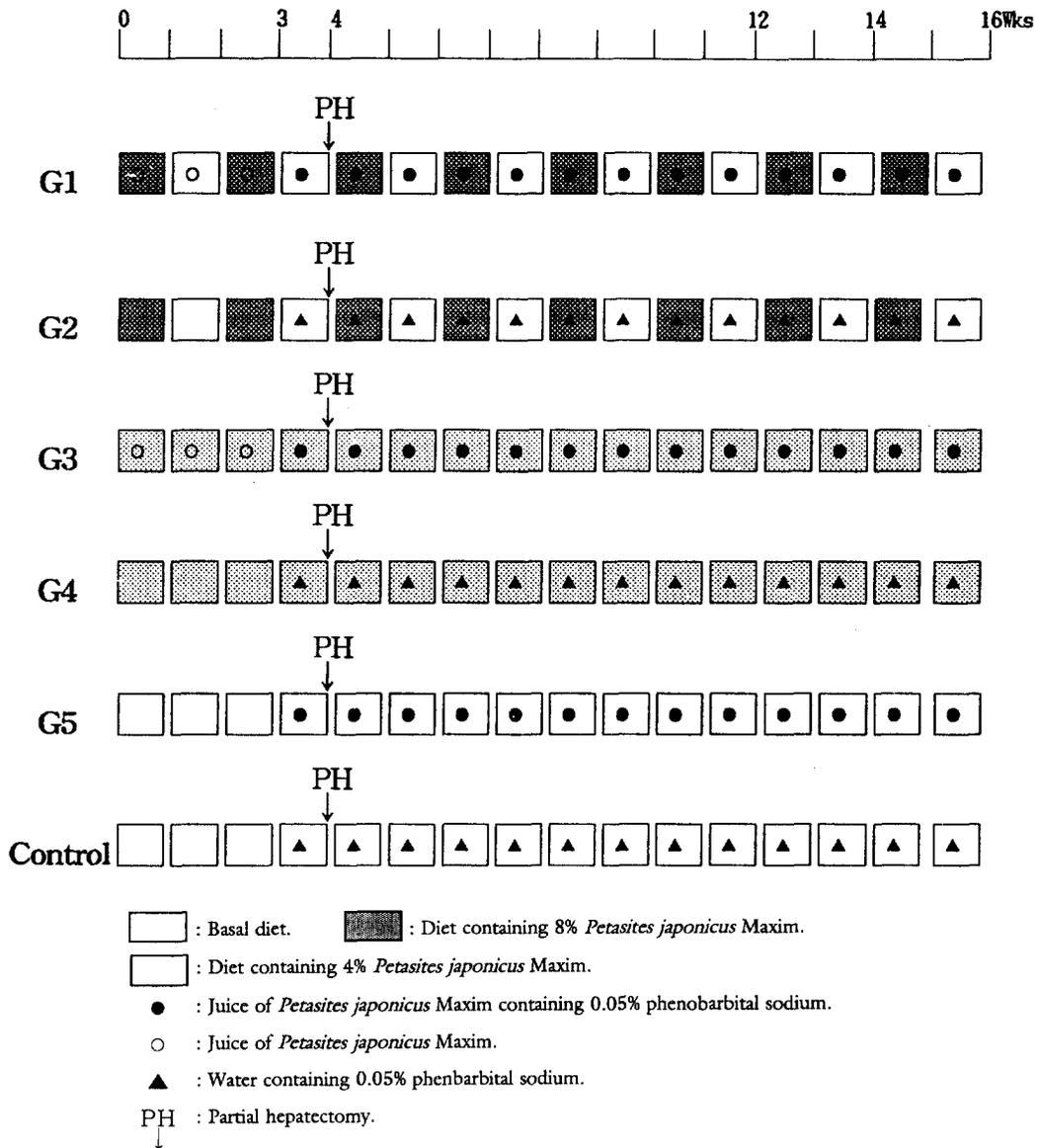
며, 즙액과 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 제1실험군의 3주령과 5주령의 1두에서 각각 유백색 반점이 관찰되었다. 또한 머위급여 후 16주에는 rat의 전실험군에서 간장의 중증도 내지 고도의 종창이 있었으며, 즙액과 건조머위 8% 함유사료를 급여한 제1실험군의 3주령 1두와 5주령 2두 그리고 머위의 즙액만을 급여한 제5실험군의 3주령 1두에서 각각 유백색 반점을 관찰할 수 있었다.

병리조직학적 소견 : 머위를 급여한 전실험군의 mouse에서는 급여 후 11주째 그리고 rat에서는 7 내지 9주째에 간장에서 총출혈과 지방변화가 관찰되었다(Fig 1).

머위 급여후 12주째에 전실험군에서 간세포의 한국성 괴사가 소수 예에서 관찰되었고 주위 간세포와 경



Text-Fig 1. Schematic representation of experimental regimens in mice.



Text-Fig 2. Schematic representation of experimental regimens in rats.

개가 불분명한 재생 간세포들이 한국성으로 출현하였다. 그리고 간의 부분절제를 실시한 rat의 간장에서는 정상 간세포보다 3-4배 정도 큰 megalocyte가 mouse의 간장에서보다 다수로 관찰되었으며 이들 megalocyte는 핵이 크며 chromatin이 풍부하였다(Fig 2). 또한 전실험군에서 간실질내에 혈관내피세포의 현저한 증생(Fig 3)과 담관의 증생(Fig 2)이 관찰되었다. 한편 머위즙액

을 급여한 제1실험군의 3주령 mouse의 14두중 3두에서 간장 전반에 걸친 한국성 피사와 혈관내피세포의 증생이 인정되었다(Fig 5).

머위급여 후 14주째에는 rat의 전실험군에서 병변이 더욱 진행되어 섬유아세포의 증생에 의한 주위 간실질 세포와 경계가 뚜렷한 결절성 재생 간세포가 출현하였으며 다수의 megalocyte와 재생 간세포들이 도처에 산

Table 1. Hepatic carcinogenesis in rats administrated with *Petasites japonicus* Maxim

Times after administration (weeks)	Age (weeks)	Tumor incidence					
		Group					
		1	2	3	4	5	6
12	3	0/5	0/1	0/3	0/1	0/2	0/2
	5	0/1	0/1	0/1	0/2	0/1	0/1
14	3	1/2*	0/3	0/4	0/4	0/3	0/4
	5	1/2*	0/1	0/1	0/3	0/2	0/2
16	3	1/2*	1/2**	0/2	0/3	1/3*	0/4
	5	2/4*	1/3**	0/2	0/4	0/2	0/4
Total	3	2/8 ^a	1/6 ^a	0/9	0/8	1/8 ^a	0/10
	5	3/7 ^b	1/5 ^b	0/4	0/9	0/5	0/7

* : Preneoplastic lesions

** : Haemangioendothelial sarcoma

a : Significantly different from group 6 at p<0.04

b : Significantly different from group 6 at p<0.03

Group 1 : Juice and diet containing 8% dried *Petasites japonicus* Maxim for 1 week and a normal diet for 1 week alternatively.

Group 2 : Diet containing 8% dried *Petasites japonicus* Maxim for 1 week and a normal diet for 1 week alternatively.

Group 3 : Juice and diet containing 4% dried *Petasites japonicus* Maxim.

Group 5 : Only juice.

Group 6 : Control

* Megalocytosis, proliferation of bile duct and hyperplasia of hepatic endothelial cells were detected in all the groups, but tumor-like lesions were not seen in mice.

재하였다. 그리고 간실질내에는 현저한 담관의 증생 및 hematin양 물질의 출현과 함께 혈관내피세포의 증생이 보였고(Fig 6), 즙액과 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 rat 제1실험군의 3주령과 5주령의 각각 1두에서 전암병변으로 간주되는 병소가 관찰되었다(Table 1, Fig 7). 이들 병소의 주위에는 많은 재생 간세포들이 출현하였으며 세포질내에 공포를 함유하고 있는 clear cell foci로 나타났다.

머위급여 후 16주째에는 rat의 전실험군에서 12주와 14주의 실험예들 보다 더욱 진행된 소견들이었고, 즙액과 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 rat 제1실험군의 3주령 1두와 5주령 2두 그리고 머위의 즙액만을 급여한 제5실험군의 3주령 rat 1두에서 각각 전암병변으로 사료되는 병소가 관찰되었으며, 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 rat 제2실험군의 3주령과 5주령에서 각각 1두씩 혈관내피세포육종이 관찰되었다(Table 1, Fig 8), 혈관내피세포육종은 미분화세포들과 함께 많은 신생혈관들이 형성되어 있었고, 다른

장기로의 전이는 인정되지 않았다.

이들 머위의 즙액 또는 건조머위 함유사료를 급여한 3주령과 5주령의 rat 실험군에서 종양성 병변의 발생률은 기초사료만을 급여한 대조군에 비하여 유의하게 높았다(p<0.04, p<0.03)(Table 1). 이와같은 전암병소나 혈관내피세포육종은 즙액과 건조머위 4% 함유사료를 급여한 rat의 제3실험군과 건조머위 4% 함유사료만을 급여한 rat의 제4실험군 그리고 mouse 전실험군의 간장에서는 관찰되지 않았으며, 건조머위 8% 함유사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 제1, 2실험군이 건조머위 4% 함유사료를 계속 급여한 제3, 4실험군에 비하여 각각 3주령과 5주령의 rat에 대하여 유의성 있는 증가를 나타내었다(p<0.05, p<0.03). 한편 전암병변이나 혈관내피세포육종이 관찰되지 않은 간장에서는 간경화가 유발되는 경향이였다.

고 찰

*Senecio*속에 속하는 각종 식물에 의한 중독증은 여러

연구자들에 의해 보고^{4,5,12,21}된 바와 같이 간장에서 총출혈과 한국성 피사, megalocytosis와 담관의 증생 및 혈관내피세포의 증생은 본 실험에서도 관찰되었으며 거의 일치된 소견이었다. 그리고 이들 식물의 신선한 생초와 건조 모두 독성이 있다고 보고된 바와 같이 본 실험에서도 생초의 즙액은 물론 건조시켜 만든 사료에서도 독작용이 소실되지 않고 모두 독성작용이 나타났다.

한편 *Senecio*속의 식물들의 간암발생에 대한 연구는 많은 연구자들에 의해 수행되어 왔다^{22~29}. Cook 등²²이 *S. jacobaea*를 급여한 rat에서 결절양 또는 간종양성 병변을 보고한 이래 Campbell 등²³은 jacobine과 seneciophylline의 혼합 alkaloid를 급여한 닭에서 악성 간종양을 보고한 바 있다. 또한 Harris 등²⁴은 *S. longilobus*를 함유한 사료를 먹인 rat에서 악성 간종양을 보고하였고, Schoental 등²⁵도 *Senecio*속의 jacobine, retrorsine 및 isatidine 을 각각 급여한 rat에서 간암종을 관찰하고 그 중 isatidine을 급여한 1두는 전이하였다고 보고한 바 있다. 그러나 Bull 등은 이들 *Senecio*속의 pyrrolizidine alkaloid에 의해서는 간실질세포의 악성종양이 유발되지 않는다고 하였으며 Schoental 등²⁵이 보고한 악성 간종양은 재생 간세포로 간주된다고 주장하였다. Sedlmeier 등²⁷은 *S. vulgaris*를 급여한 rat에서 종양이 발생되지 않음을 보고하고 직접적 발암작용은 없다고 하였다. 이와 같이 *Senecio*속에 함유된 pyrrolizidine alkaloid의 간암발생은 간암종과 재생 간세포 및 증식성 결절의 소견을 구분하는 형태학적 정의가 모호하여 연구자들간에 의견의 일치를 보지 못하고 있으며, 실험기간과 alkaloid의 농도, 투여방법 그리고 개체에 따른 감수성의 차이에 의해 간암발생 또는 간경변 등으로 진행된다고 하였다¹⁷. 한편 머위에 관한 연구는 Hirono 등^{31~33}에 의해 처음 수행되었고 일본에서 자생하고 있는 머위를 건조시켜 1개월령 rat에 급여한 결과 12~16개월째 부터는 혈관내피세포육종, 간세포선종 그리고 간세포암종을 관찰한 바 있고 또한 Yamada 등³⁰에 의해 머위에서 추출된 alkaloid 성분인 petasitenine을 rat에 급여한 결과 10~16개월째 부터 혈관내피세포육종과 간세포선종이 발생되었다고 한다. 그러나 본 실험에서는 한국에서 자생하고 있는 머위의 즙액 또는 건조머위 함유사료를 급여하여 자연증독상태 그대로 머위를 실험에 공하였던 바 14~16주만에 전암병변과 혈관내피세포육종을 관찰할 수 있었다. 그리고 본 실험에서 전암병변을 즙액과 건조머위 8% 함유사료와

일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 실험군과 즙액만을 급여한 실험군에서 발생되었고, 건조머위 8% 함유사료만을 번갈아 급여한 실험군에서는 혈관내피세포육종이 인정되었다. 즙액과 건조머위 4% 함유사료를 급여한 실험군과 건조머위 4% 함유사료만을 급여한 실험군에서는 전암병변이나 종양은 인정되지 않았으나 혈관내피세포의 증생이나 많은 결절성 재생 간세포의 출현으로 보아 더 장기간 급여시에는 종양으로 진행될 것으로 사료되었다.

본 실험에서 이용한 중기생체시험법은 diethylnitrosamine(DEN) 등의 화학물질로 발암을 유발시킨 후 종양의 발육을 촉진시키기 위해 phenobarbital sodium을 투여하고 간변화의 증폭을 위해 간의 부분절제를 실시하는 모델^{34~38}을 응용하였으며, 본 실험에서는 간암유발물질로 화학물질이 아닌 머위를 급여하여 중기생체시험법을 응용하였다. 그 결과 Cook 등²²이 보고한 *S. jacobaea*를 단독으로 급여한 rat에서 종양성 병변이 유발된 기간인 8개월의 실험기간과 Svoboda 등에 의해 lasiocarpine을 투여한 rat에서 보고된 간종양 및 기타장기에서 유발된 종양의 발생기간인 52주 가량의 급여기간보다 본 실험에서는 훨씬 짧은 기간인 14~16주에 종양을 발생시킴으로써 장기간에 걸친 시험으로 인한 많은 비용과 기간을 단축시킬 수 있었다. 이러한 결과로 보아 중기생체시험법은 화학물질 뿐만아니라 독성식물 등의 발암성 연구에 응용될 수 있을 것으로 사료된다. Pyrrolizidine alkaloid를 규칙적으로 급여한 rat에서는 재생 간세포들은 소수로 출현하나 많은 megalocyte들이 출현한 예에서는 간암이 발생되지 않았으나 불규칙적으로 투여한 rat에서는 많은 재생 간세포들의 출현과 함께 간암이 발생하는 것으로 보고된 바 있다^{17,21,28}. 본 실험에서도 건조머위 8% 함유사료와 일반고형사료를 1주일간씩 번갈아 급여한 실험군은 megalocytosis¹⁷가 미약하고 간세포의 재생은 활발하게 일어났으며 건조머위 4% 함유사료를 계속 급여한 실험군에 비해 건조머위 8% 함유사료를 불규칙하게 급여한 실험군에서 전암병변의 발생률이 대조군과 비교하여 유의성 있게 증가하였다. 따라서 많은 재생 간세포들과 함께 전암병변이 나타나므로 이들 재생 간세포들은 종양의 발생과 깊은 관계가 있는 것으로 생각되고, 종양의 발생에는 투여량과 투여방법 등이 중요한 것으로 보이며 앞으로 더 추구해볼 문제라고 사료된다.

이상의 결과에서 우리나라에 자생하고 있는 머위는 특히 간에 독성작용이 있으며, 원발성 간암종을 유발시킬 수 있는 물질로 사료되었다.

결 론

한국에서 자생하고 있는 머위(*Petasites japonicus Maxim*)의 즙액 또는 머위를 건조시켜 만든 고형사료를 급여한 rat와 mouse에서의 중독소견 및 발암성에 대해 알아보기 위해 육안적 및 병리조직학적으로 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

Mouse의 간장에서는 육안적으로 뚜렷한 소견을 인정되지 않았지만 rat의 간장에서는 머위급여 후 12주 내지 14주의 전실험군에서 간장의 경도 내지 중등도의 종창이 인정되었고, 14주동안 즙액과 건조머위 8% 함유사료를 일반고형사료와 1주일간씩 번갈아 급여한 실험군에서는 유백색 반점이 관찰되었다. 또한 머위급여

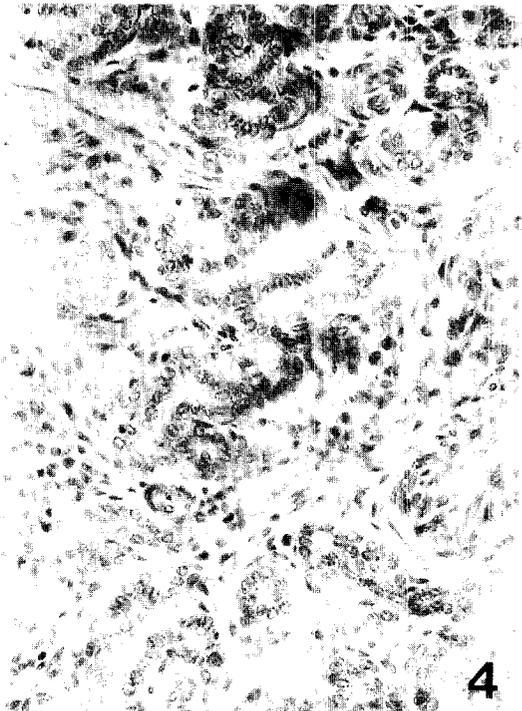
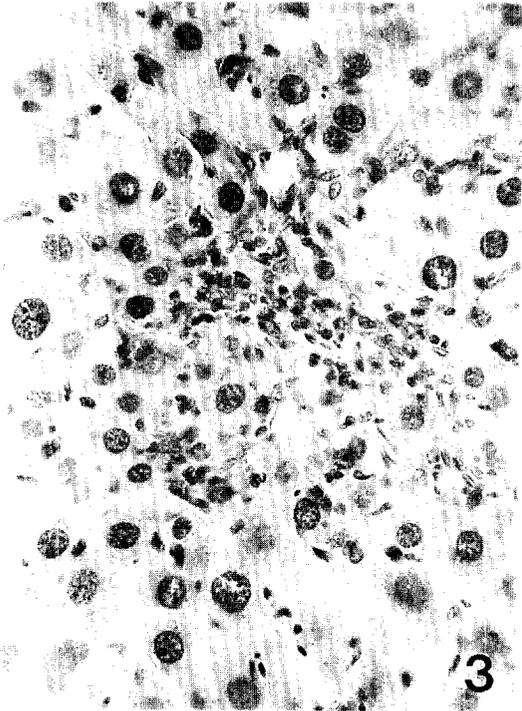
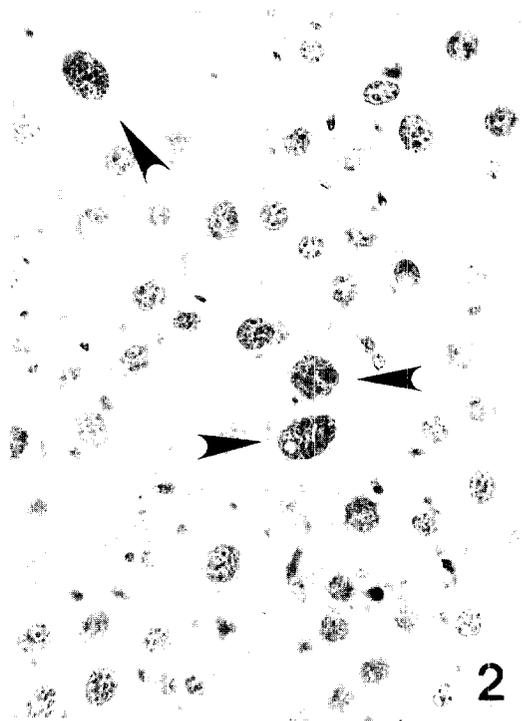
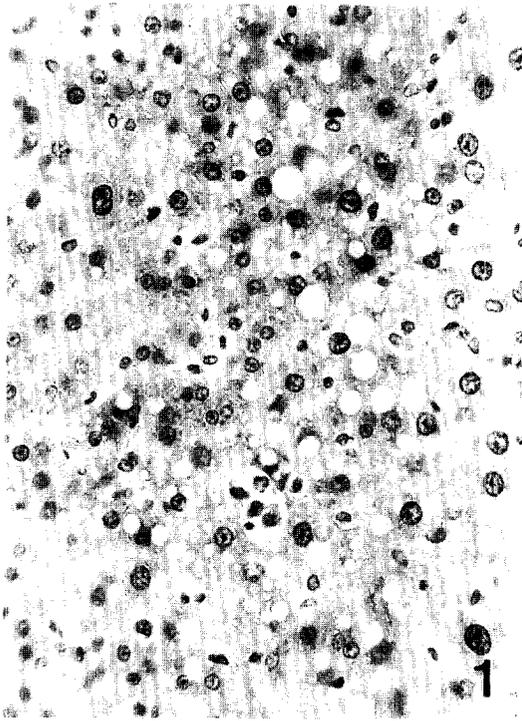
후 16주의 즙액 또는 건조머위 8% 함유사료를 급여한 실험군에서는 간장의 고도의 종창과 유백색 반점이 관찰되었으나, 건조머위 4% 함유사료를 급여한 실험군에서는 중등도 내지 고도의 종창만이 인정되었다.

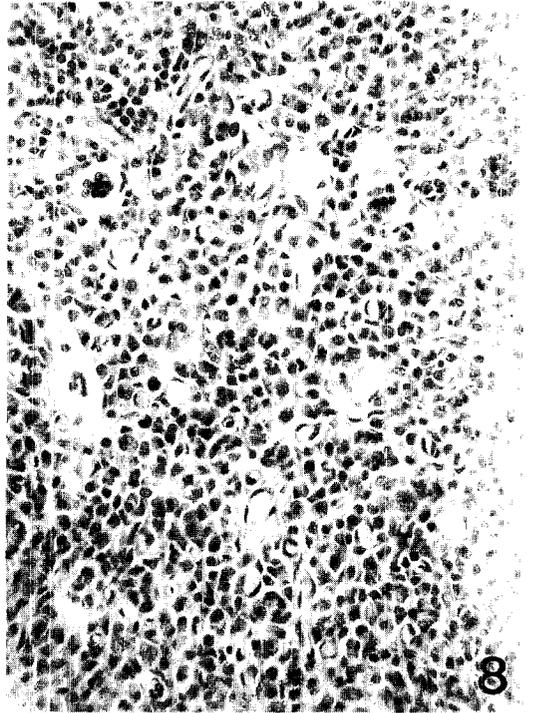
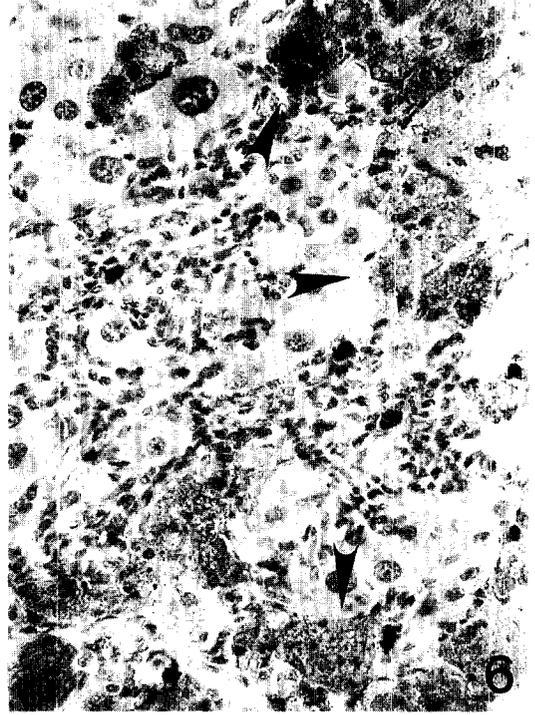
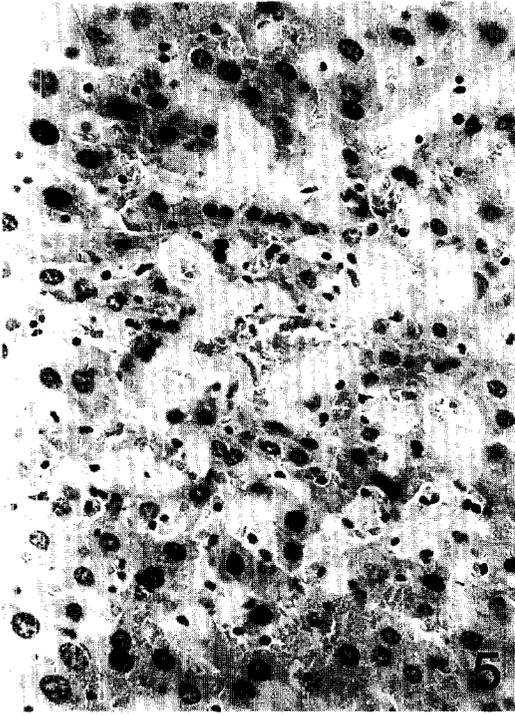
병리조직학적 소견으로는 mouse에서는 간장의 총출혈, 지방변화, 한국성 괴사, megalocytosis와 혈관내피세포의 증생이 인정되었고, rat의 간장에서는 이러한 소견들 외에 담관의 증생과 처치에 산재한 재생 간세포 및 결절성 재생 간세포들이 관찰되었다. 그리고 머위급여 후 14주와 16주에 rat의 간장에서 나타난 유백색반점은 세포질내에 공포를 함유한 clear cell foci의 전암병변의 소견이었고, 16주에는 소수 예의 rat의 간장에서 혈관내피세포육종을 관찰할 수 있었다.

따라서 우리나라에서 자생하고 있는 머위는 특히 간에 독성작용이 있으며 원발성 간암종을 유발시킬 수 있는 물질을 함유하고 있는 것으로 사료되었다.

Legends for figures

- Fig 1. Hepatic fatty changes in rat fed with juice of *Petasites japonicus Maxim*. H-E. × 132.
- Fig 2. Presence of megalocytes(arrows) in the liver of mouse fed with juice of *Petasites japonicus Maxim*. H-E. × 132,
- Fig 3. Hyperplasia of hepatic endothelial cells in rat fed with diet containing 4% dried *Petasites japonicus Maxim* and its juice. H-E. × 132.
- Fig 4. Marked proliferation of bile duct in liver of rat fed with diet containing 8% dried *Petasites japonicus Maxim* and its juice. H-E. × 132.
- Fig 5. Necrosis of hepatic cells and hyperplastic endothelial cells in the liver of rat fed with juice of *Petasites japonicus Maxim*. H-E. × 132.
- Fig 6. Hematin like materials (arrows) and severe hyperplastic endothelial cells are observed in the liver of rat fed with diet containing 8% dried *Petasites japonicus Maxim* and its juice. H-E. × 132.
- Fig 7. Preneoplastic lesion showing clear cell foci in the liver of rat fed with juice of *Petasites japonicus Maxim* for 14 weeks. H-E. × 33.
- Fig 8. Haemangioendothelial sarcoma in the liver of rat fed with diet containing 8% dried *Petasites japonicus Maxim* for 16 weeks. H-E. × 132.





참 고 문 헌

- 고경식. 한국식물검색도감(봄). 1판, 아카데미 서적, 62, 1991.
- Green CR, Christie GS. Malformations in foetal rats induced by the pyrrolizidine alkaloid, heliotrine. *Brit J Exp Pathol*, 42 : 369~378, 1961.
- Sundareson AE. An experimental study on placental permeability to cirrhogenic poisons. *J Pathol Bact*, 54 : 289~298, 1942.
- Nolan JP, Scheig RL, Klatskin G. Delayed hepatitis and cirrhosis in weaning rats following a single small dose of the *Senecio* alkaloid lasiocarpine. *Am J Pathol*, 49 : 129~151, 1966.
- Svboda D, Soga J. Early effects of pyrrolizidine alkaloids on the fine structure of rat liver cells. *Am J Pathol*, 48 : 347~373, 1966.
- Allen JR, Carstens LA, Olson BE. Venocclusive disease in *Macaca speciosa* monkeys. *Am J Pathol*, 50 : 653~667, 1967.
- Stirling GA, Urquhart AE. The toxic effect of *Crotalaria* extract on the liver of rats. *Brit J Exp Pathol*, 43 : 441~443, 1962.
- Doull J, Klaassen CD, Amdur MO, *Toxicology*, 8th ed. Macmillan publishing Co, New York, 105, 1975.
- Clarke EGC, Clarke ML. *Veterinary toxicology*. Baltimore : Williams & Wilkins Co, 285~291, 1975.
- Pethick WH. Special report on Pictou cattle disease, *Dept Agric Can*, No 8, 1906.
- Cushny AR. On the action of *Senecio* alkaloids and the causation of the hepatic cirrhosis of cattle (Pictou, Molteno or Winton disease). *J Pharmacol Exp Ther*, 2 : 531~548, 1911.
- Gilruth JA. *Hepatic cirrhosis or Winton disease*. 13th Rep. New Zealand : Dept Agric 178, 1905.
- Bartik M, Piskač A. *Veterinary Toxicology*. 7th ed. Amsterdam : Elsevier Scientific Publishing Co. 282~285, 1981.
- Tomas CJ, Ronald DH. *Veterinary pathology*. 5th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 928~936, 1983.
- Bull LB. The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids. *Aust Vet J*, 31 : 33~40, 1955.
- Zakim D, Boyer TD. *Hepatology*. 9th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 730~1079, 1982.
- McLean EK. The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *Pharm Rev*, 22 : 429~483, 1970.
- Selzer G, Parkder RGF. An experimental study of *Senecio* poisoning in rats. *Brit J Exp Pathol*, 32 : 14~20, 1951.
- Bras G, Berry DM, György P. Venocclusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *Arch Pathol*, 57 : 285~300, 1954.
- Chen KK. Hepatotoxic alkaloids. *Annu Rev Physiol*, 7 : 695~697, 1945.
- Schoental R, Magee PN. Further observations of the subacute and chronic liver changes in rats after a single dose of various pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *J Pathol Bact*, 78 : 471~482, 1959.
- Cook JW, Duffy E, Schoental R. Primary liver tumors in rats following feeding with alkaloids of *Senecio jacobaea*. *Br J Cancer*, 4 : 405~410, 1950.
- Campbell J. An investigation of hepatotoxic effects in the fowl of ragwort (*Senecio jacobaea* Linn.) with special reference to the induction of liver tumors with seneciophylline. *Proc Roy Soc Edinburgh Ser B*, 66 : 111~130, 1956.
- Harris P, Chen K. Development of hepatic tumors in rats following ingestion of *Senecio longilobus*. *Cancer Res*, 30 : 2881~2886, 1970.
- Schoental R, Head MH, Peacock PR. *Senecio* alkaloid ; Primary liver tumors in rats as a result of treatment with (1) a mixture of alkaloids from *S jacobaea* Linn ; (2) retrorsine ; (3) isatidine. *Br J Cancer*, 8 : 458~465, 1954.
- Bull LB, Culvenor C, Dick A. The pyrrolizidine alkaloids : Their chemistry, pathogenicity and other biological properties. In ; *Frontiers of Biology*, Vol. 9. Amsterdam : North-Holland Publishing Co, 221~227, 1968.

27. Sedlmeier H, Dahme E, Scheifer B. Veränderungen and der Rattenleber bei chronischer Seneciovergiftung in Vergleich zu den durch Buttergillb hervorgerufenen Lebergeschwülsten. *Zentr Veterinaermed*, 10 : 26~38, 1963.
28. Svoboda DJ, Reddy JK, Malignent tumors in rats given lasiocarpine. *Cancer Res*, 32 : 908~912, 1972.
29. Schoental R, Bensted JPM. Effects of whole body irradiation and partial hepatectomy on the liver lesions induced in rats by a single dose of retrosine, a pyrrolizidine(Senecio) alkaloid. *Br J Cancer*, 17 : 242~251, 1963.
30. Yamada K, Tatematsu M, Suzuki M, et al. Isolation and the structures of two new alkaloids, petsitenine and neopetasitenine from *Petasites japonicus* Maxim. *Chem Lett*, 461~464. 1976.
31. Hirono I, Shimizu M, Fushimi K, et al. Carcinogenic activity of *Petasites japonicus* Maxim ; A kind of coltsfoot. *Gann*, 64 : 527~528, 1973.
32. Hirono I, Sasaoka I, Shibuya C, et al. Natural carcinogenic products of plant origin. *Gann*, 17 : 205~217. 1975.
33. Hirono I, Mori M, Yamada K, et al. Carcinogenic activity of petasitenine ; A new pyrrolizidine alkaloid isolated from *Petasites japonicus* Maxim. *J Natl Cancer Inst*, 58 : 1155~1157, 1977.
34. Ito N, Tusuda H, Tatematsu M, et al. Enhancing effect of various hepatocarcinogens on induction of preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci in rats an approach for a new medium-term bioassay system. *Carcinogenesis*, 9 : 387, 1988.
35. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol*, 12 : 186~202, 1976.
36. Deraino C. Characterization of histochemically detectable altered hepatocyte foci and their relationship to hepatic tumorigenesis in rats treated once with diethylnitrosamine or benzo(a)pyrene within one day after birth. *Cancer Res*, 44 : 3340~3347, 1984.
37. Diwan BA, Rice JM, Ohshima M, et al. Comparative tumor-promoting activities of phenobarbital amobarbital, barbital sodium, and barbituric acid on livers and other organs of male F 344/NCr rats following initiation with N-nitrosodiethylamine. *J Natl Cancer Inst*, 74 : 509~516, 1985.
38. Diwan BA, Rice JM, Nims RW, et al. P-450 enzyme induction by 5-ethyl-5-thenylhydantoin and 5,5-diethylhydantoin analogues of barbiturate tumor promoters phenobarbital and barbital, and promotion of liver and thyroid carcinogenesis initiated by N-nitrosodiethylamine in rats. *Cancer Res*, 48 : 2492~2497, 1988.