J. Fd Hyg. Safety 20(1), 7–12 (2005)

랫드에서 옻나무 추출액(Rhus-II)의 4주 반복 투여 안전성 평가

최창순 · 한동운*†

*오하이오 주립대학 수의과대학 병리학교실, 동물보호계열 천안연암대학**

Four-Week Repeated Dose Safety Test of Rhus-II Orally Administrated to Rats

Changsun Choi and Dong Un Han*†

*Department of Pathology, College of Veterinary Medicine, Ohio State University, *Cheonan Yonam College*

ABSTRACT – The purpose of this study was to examine the four week repeated toxicity in Sprague-Dawley rats orally administrated with Rhus-II (water fraction of *Rhus Veniciflua*). In acute toxicity test, three groups (40 rats of both sex) were administrated different dosages of Rhus-II, 2 g/kg (high dosage group), 1 g/kg, 0.5 g/kg and one group (10 rats of both sex) were received by orally only saline according to the Regulation on Korea Food and Drug Administration, respectively. There was no difference in body weight change, feed intake and water consumption among different dose groups. There was no alteration in relative organ weight by the administration of Rhus-II. No death of abnormal clinical signs was observed during the experimental period. Between the groups orally administered Rhus-II and the control group, there was no statistical significance in urinalysis, hematological test or serum biochemical values. There were no gross findings at final sacrifice. There was no evidence of histopathological alteration mediated by four week treatment with Rhus-II. These results suggest that no observable effect level(NOEL) of the test orally administration was considered to be more than 2g/kg in rats under the conditions employed in this study.

Key words: four week repeated toxicity, Rhus-II, *Rhus Veniciflua*, NOEL

옻나무(*Rhus Veniciflua*)는 인간의 건강에 여러 가지 기능성 효과를 갖고 있어 위장에서 소화기능을 돕고 간에서는 어혈약으로 작용하여 염증회복에 도움을 주고 심장에서는 청혈제가 되어 혈액순환을 용이하게 하고 기생충의 제거제로도 사용되어 왔으며, 여성들이 통경약으로 널리 알려져 있다.[1,2] 이 등[3]은 옻나무 에탄올 추출물이 특이적으로 Hydroxyl radicals 에 기인하는 쥐의 뇌세포막 지방산의 산화를 억제하는 효과를 보고하였고 물에서 추출한 물질에서도 유사한 항산화력을 갖는다고 보고하였다.

조 등[4]에 의하면 본 시험에 사용된 Rhus-II가 인체에 알러지를 일으키는 물질인 urushiol의 활성을 억제할 뿐만 아니라 HPV-16형의 E6와 E7 발암 유전자의 작용을 억제하여 HPV에 의해 유도되는 자궁경부암의 치료에도 유효할 것이라도 보고한 바 있다.

한편, 옻나무 추출물에는 마우스유래 혈액암세포, 인체유래 폐암세포, 및 위암 세포의 성장을 억제하는 효과가 탁월한 MU2라는 성분이 함유되어 있으며, 이 MU2는 알러지를 유발하지 않을 뿐만 아니라 항암작용 및 강한 항산화 작용과 숙취해소 작용을 나타낸다.[5]

임 등[6]은 옻나무에서 물과 에탄올에서 추출한 추출물이 동일하게 210 Kda과 230 kda의 laccase를 함유하고 있어 이 laccase의 기질적 특이성으로 인해 oxygen free radical에 대한 강력한 scavenger로써 작용하므로서 질병의 예방효과를 나타내며, 실험적으로 유발한 마우스의 종양 성장 억제에도 효과를 갖는다고 하였다.

옻 추출물에 생약제를 첨가한 Rhus-II는 생 옻나무만을 추출한 물질과 비교해서 urushiol의 알러지 성분이 제거된 것으로 확인되었으며, 세포독성은 약해져 있었으며, 간암 유래세포인 HepG2 cell과 대장암 유래세포인 WiDr에서 암세포 성장 억제 효과를 갖는다고 보고하였다.[4,7] 또한 국내산 옻나무 수액에서 추출한 urushiol이 4ug/ml의 농도에서 세포 특이적으로 작용하여 50%의 암세포 성장 억제 효과를 갖는다고 하였고,[5,7] Rhus-II는 ascorbic acid의 항산화 작용과 유사한 항산화 작용을 하는 것으로 보고되어 약리적 효능이 입증되었으나,[6,8] 일반인들은 아직도 옻에 대한 두려움을 가지고 있는 실정이다.

†Author to whom correspondence should be addressed.

따라서 본 연구에서는 Rhus-II가 사람이 복용했을 때 안전하게 섭취할 수 있는 지를 알아보기 위하여 경구투여시 발현될 수 있는 독성을 질적, 양적으로 평가하기 위하여[9] 랫드에 대한 4주 경구반복 투여 독성시험을 수행하였다.

연구방법

시험물질

본 실험에 사용된 시험물질(Rhus-II)은 1:1로 혼합한 옻나무(*Rhus Verniciflua*)와 옻나무 껍질 각각 1 kg을 중탕기에 넣고 105°C, 압력 1.5 kg/cm^{2}에서 5시간 동안 추출한 다음 천궁, 백봉령, 산사자, 하수오, 녹차, 복분자 등의 생약부재료 600 g을 넣어 추출하여 알러지성 옻 성분을 제거한 수용액 추출물을 농축 건조한 분말을 사용하였다.

시험동물 및 사육환경

시험동물은 Sprague Dawley(SD)계 랫드 4주령 암·수 각각 100두를 구입하여 (주)샘타코에서 구입하여 동물실에서 1주간 순화사육 기간을 거쳐 사육기간 중 일반 증상을 관찰하여 증상이 없고 체중감소가 없는 건강한 동물을 80두씩 골라 시험에 공시하였다. 검역, 순화, 사육기간 및 시험기간 중 동물은 온도 23±2°C, 상대습도 50±5%, 환기횟수 10-12회/hr, 조명시간은 오전 7시부터 오후 7시까지, 조도는 150-200 Lux로 하였다. 동물의 수용은 랫드용 polycarbonate 케이지(260W×420L×180H mm, 대종기기)에 2마리씩 각각 암·수 분리하여 수용하였다. 사료는 랫드용 고형사료(오리엔트), 음수는 수도수를 자유 섭취시켰다.

시험군의 구성 및 투여방법

선발된 암수 각각 40마리의 동물을 군간 체중이 고르게 농축건조 분말 3개 용량군 및 대조군의 4군으로 투여개시시 체중은 암 수 모두 170-220 g으로 군당 암수 각 10마리씩 무작위법으로 배치하였다. 투여경로는 임상적용 경로인 경구투여를 선택하여 위내로 직접 투여하였다.

투여량의 설정

투여용량 설정은 랫드에서 예비 독성시험 결과를 바탕으로 최고용량을 설정한 다음 이 용액을 기준으로 2 g/kg을 최고용량으로 정하고 일정한 공비(1/2)로 중간용량을 1 g/kg, 저용량을 0.5 g/kg으로 설정하여 생리 식염수에 희석하여 투여하였으며, 대조군은 1 ml의 생리식염수를 투여하였다.

관찰 및 검사 항목

일반증상 관찰 – 시험 기간 중에 매일 오전 10~11시 사이에 1회 실시한다. 관찰방법은 일반 임상증상의 여부(anorexia, salivation, diarrhea, polyuria, vomiting, anuria, fecal change 등)에 따라 그 정도등을 기록하였다.

체중 측정 – 모든 동물에 대하여 투여개시 전, 투여개시 후, 시험 종료시까지 매주 1회 측정하였다.

사료 섭취량 및 음수량 측정 – 사육상자별로 당일 급여 및 급수 총량과 익일 잔량을 투여개시 후 4주간 매주 1회 측정하여 사료 섭취량 및 음수섭취량을 군별로 1일 소비량을 표시하였다.

뇨검사 – 시험기간 중 무작위로 각 군당 5마리씩의 동물에 대하여 1회 채뇨한 후, 그 뇨에 대하여 외관, 뇨량 및 색을 관찰한 다음, 즉시 뇨검사용 시험지(Ames사의 N-multistix)를 사용하여 pH, gravity, leukocyte, nitrite, 단백질(protein), ketone body, urobilinogen, bilirubin, 포도당(glucose), 잠혈(occult blood) 및 검사를 실시하였다.

안과학적 검사 – 시험기간 중 각 군마다 일정수의 동물을 무작위로 각군 당 5마리씩의 선별하여 육안 및 검안경을 이용한 안과학적 검사를 1회 실시하여 전안부, 중간투광체, 및 안저에 대한 이상유무를 검사하였다.

혈액학적 검사 – 일반 혈액학적 검사는 복대정맥으로부터 채혈하여 얻은 핼액의 일부를 EDTA로 항응고 처리한 tube에 넣어 잘 보관한 다음 1시간 이내에 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC), 헤모글로빈(hemoglobin), hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet, 임파구(lymphocyte), 호중구(neutrophil), 혈액응고 시간[prothrombin time(PT)], Partial thromboplastin time(PTT) 등을 검사하였다.

혈청 생화학적 검사 – 혈청 생화학적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 30 min)하여 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), albumin, total bilirubin, BUN, total cholesterol, creatinine, glucose, total protein, triglyceride, Ca, Cl 등을 측정하였다.

장기중량 및 크기측정 – 시험기간 중 폐사한 동물이나 빈사 동물 및 시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 ether 마취 후 채혈하고 안락사시킨 다음 육안적으로 모든 장기를 검사하였다. 모든 시험동물은 간장, 신장(좌우), 비장, 심장, 부신(좌우), 뇌, 뇌하수체, 난소(암컷: 좌우), 고환(수컷:좌우), 부고환(수컷:좌우), 폐장, 흉선, 타액선 등의 절대장기 중량 및 체중에 대한 상대장기 중량을 측정하였다.

병리조직검사 – 전 시험동물에 대하여 ether로 마취한 다음 복대동맥을 절단하여 충분히 방혈을 시키고 장기중량 측정이 끝난 다음 피부, 유선, 림프절, 타액선, 골 및 골수(흉골, 대퇴골), 흉선, 기관지, 폐장, 심장, 기관 및 갑상선, 혀,

식도, 위 및 십이지장, 췌장, 공장, 맹장, 결장, 직장, 간, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립선, 난소, 자궁, 질, 뇌, 뇌하수체, 척수, 하테리안선, 타액선 등의 장기를 10% 중성 포르말린액에 고정시키고 고환과 부고환은 Bouin 고정액에 고정하고 안구는 Davidson 고정액에 고정하였다. 1주간 이상의 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기(Leica, vaccum infiltration Processor)에 포매하여 초박절편기(Microtom, Leica)로 2-3 μm절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 관찰하였다.

통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여 등분산 검정후 one-way ANOVA에서 유의한 F값이 관찰되는 항목에 대하여 대조군과 각 용량군 사이에 유의수준 $p<0.05$로 Dunnet's t-test를 이용하여 비교하였고, 비모수인 경우는 분산에 대하여 Kruskal-Wallis nonparametric analysis후 유의한 경우 Wilcoxon-Mann-Whitney rank-sum test, Nemenye-Kruscal-Wallis multiple comparisons을 실시하였다. 또한, 병리조직학적으로 관찰된 병변의 발생빈도는 χ^2(Chi-square) 검정을 실시하였다.

결 과

임상 증상

랫드에게 저용량(100 mg), 중간용량(500 mg), 고용량(1,000 mg)의 Rhus-II을 단회 경구투여한 후 전 기간동안 투여군과 대조군 모두에서 시험물질 투여에 기인한 것으로 사료되는 어떠한 임상증상도 관찰되지 않았다.

폐사율

시험기간 동안 저용량, 중간용량 및 고용량을 투여한 군 모두에서 폐사한 동물은 관찰되지 않았으며 대조군에서도 폐사한 동물이 관찰되지 않았다(Table 1).

체중변화

시험기간동안 대조군과 저용량, 중간용량 및 고용량의 시험물질 투여군 모두에서 유의할 만한 체중 변화는 나타나지 않았다(Fig. 1, 2).

사료섭취 및 음수 섭취량 변화

시험기간 동안 각 군당 사료섭취량과 음수섭취량의 변화는 대조군과 시험군에서 암·수 모두 유의할 만한 차이가 인정되지 않았다.

Table 1. Mortality of male and female Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 Weeks

Sex	Dose (g/kg)	No. of animal	Weeks after administration				Fina Mortality
			1	2	3	4	
Male	0	10	0	0	0	0	0/10
	0.5	10	0	0	0	0	0/10
	1.0	10	0	0	0	0	0/10
	2.0	10	0	0	0	0	0/10
Female	0	10	0	0	0	0	0/10
	0.5	10	0	0	0	0	0/10
	1.0	10	0	0	0	0	0/10
	2.0	10	0	0	0	0	0/10

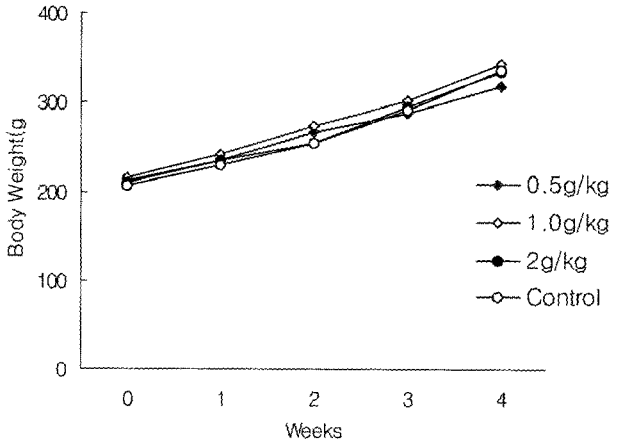

Fig. 1. Mean body weight changes in male Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 weeks

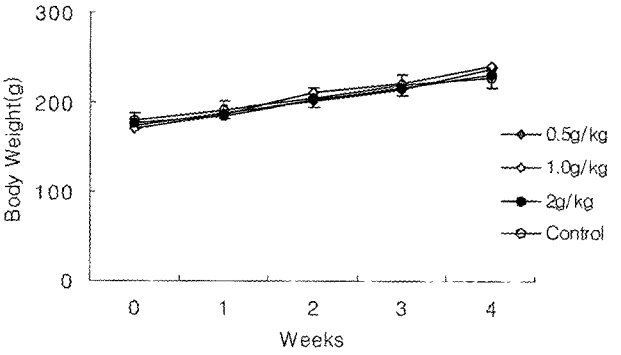

Fig. 2. Mean body weight changes in female Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 weeks

뇨 검사 소견

대조군과 시험 물질 투여군에서 시험물질 투여전과 투여후의 각 측정 항목에 있어서 뚜렷한 차이는 인정되지 않았다(Table 2).

Table 2. Urinalysis of Sprague-Dawley rats treated orally with Rhus-II for 4 weeks

Parameters	Sex	Male Female							
	Dose	0.5	1.0	2.0	0	0.5	1.0	2.0	0
	Degree	5	5	5	5	5	5	5	5
pH	≤6.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.5	4	4	4	4	5	4	4	4
	7.0	1	1	1	1	0	1	1	1
	7.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	8.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8.5	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein	-	4	4	5	4	3	4	4	4
	+/-	1	1	0	1	2	1	1	1
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose	-	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.25	4	4	4	4	5	4	4	4
	0.5	1	1	1	1	0	1	1	1
	>1.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. Continued

Parameters	Sex	Male Female							
	Dose	0.5	1.0	2.0	0	0.5	1.0	2.0	0
	Degree	5	5	5	5	5	5	5	5
Ketone	-	4	5	5	4	4	5	8	4
	+/-	1	0	0	1	1	0	2	1
	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
	+2	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin	-	0	0	0	0	0	0	0	0
	+1	4	5	4	4	5	4	4	5
	+2	0	0	1	1	0	1	1	0
	+3	1	0	0	0	0	0	0	0
Occult blood	-	5	5	4	5	5	4	5	5
	+/-	0	0	1	0	0	1	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilino -gen	0.1	0	0	1	1	0	0	1	1
	1	5	5	4	4	5	5	4	4
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	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

안과학적 검사 소견

대조군과 시험 물질 투여군에서 시험물질 투여전과 투여 후에 유의할 만한 안과학적인 이상 소견은 발견되지 않았다.

혈액학적 및 혈액 생화학적 검사소견

대조군과 시험 물질 투여군에서 시험물질 투여 후 혈액학적 및 혈액생화학적 검사에서 유의할 만한 변화가 나타나지 않았다(Table 3, 4).

시험물질 투여 후 Prothrombin time과 partial thromboplastin time(PTT) 검사 소견에서 대조군 및 투여군 모두에서 유의할 만한 이상을 타나내지 않았다(Table 5).

체중에 대한 각 장기의 상대중량비 및 절대중량

상대중량비 및 절대중량에서 랫드의 대조군을 포함하는 모

Table 3. Hematological values of Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 Weeks

Para-meters	Sex/Dose(No. of rats)							
	Male				Female			
	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)
WBC	9.65±2.42	10.56±1.45	9.08±1.23	10.02±2.46	11.56±2.71	10.23±2.43	9.81±2.63	10.17±3.04
RBC	8.97±0.94	9.21±1.49	8.47±0.33	9.16±2.02	10.31±0.65	9.81±0.95	8.67±1.10	9.47±0.33
HG	14.75±0.94	13.90±0.91	15.23±1.07	14.82±1.21	14.81±0.47	14.31±0.35	14.48±0.28	14.59±0.38
HCT	49.23±2.52	47.60±2.20	46.01±2.02	42.21±0.73	42.03±0.67	50.12±2.67	48.80±1.80	47.21±1.53
PLT	763.69 ±127.82	821.37 ±181.52	853.25 ±92.42	821.34 ±146.17	798.18 ±93.72	851.94 ±77.36	856.19 ±136.33	814.64 ±119.26
MCV	59.67±2.06	53.26±2.12	56.10±1.10	53.09±2.26	52.70±1.67	56.90±1.35	53.09±2.15	54.20±1.03
MCH	18.78±0.43	19.19±0.63	20.09±0.56	19.59±0.76	18.48±0.66	20.60±1.03	19.86±0.34	20.39±0.45
MCHC	30.55±0.45	31.21±0.40	31.25±0.34	31.48±0.28	31.29±038	30.59±0.64	31.73±0.38	30.35±0.44
Neutrophil	9.33±2.18	10.56±3.41	8.23±5.76	10.12±4.23	9.78±5.76	10.23±6.97	8.96±3.56	9.53±6.33
Lymphocyte	89.75±4.96	88.92±5.40	91.01±4.33	89.28±5.31	89.92±4.73	89.05±6.56	90.23±6.71	89.52±4.44
Monocyte	0.91±0.57	0.52±0.67	0.75±0.50	0.60±0.14	0.30±0.43	0.73±0.31	0.80±0.76	0.93±0.58
Eosinophil	0.00±0.00	0.01±0.16	0.00±0.00	0.00±0.00	0.10±0.22	0.00±0.00	0.01±0.16	0.00±0.00
Basophil	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

Table 4. Serum biochemical values of Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 Weeks

Para-meters	Sex/Dose(No. of rats)							
	Male				Female			
	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)
Glucose	116.22±10.16	123.23±7.98	126.35±7.66	123.45±7.85	131.25±11.45	121.22±10.27	129.66±9.75	126.46±9.75
Cholesterol	82.21±4.76	76.05±5.31	90.37±4.36	78.21±11.37	97.45±6.23	83.25±4.05	9.90±9.46	83.22±7.12
BUN	21.88±3.24	17.93±2.89	20.17±3.02	19.77±4.51	20.35±2.14	22.16±2.17	19.33±1.95	17.21±2.37
Creatinine	0.38±0.00	0.33±0.06	0.43±0.06	0.47±0.07	0.53±0.06	0.39±0.02	0.40±0.10	0.50±0.17
T. Bilirubin	0.04±0.02	0.10±0.00	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01	0.13±0.06	0.05±0.02	0.06±0.01
T. Protein	6.93±0.90	5.83±0.37	7.37±0.70	6.27±1.06	6.52±0.33	7.03±0.45	6.97±1.67	7.37±0.25
Triglyceride	116.23±23.62	105.26±16.52	89.95±17.53	97.67±17.51	74.27±11.22	81.42±27.36	54.74±16.52	77.34±36.52
Albumine	2.45±0.38	2.71±0.54	2.37±0.36	2.41±0.35	2.63±1.31	3.03±0.21	2.57±0.17	2.83±1.14
ALT	212.33±24.79	186.45±29.85	193.56±19.76	189.43±37.01	193.47±31.34	234.46±23.46	179.35±16.43	176.33±24.58
AST	51.45±12.31	36.47±14.22	43.67±8.18	42.10±9.36	40.95±5.46	43.25±4.16	35.45±3.27	38.41±4.13
ALP	383.19±192.67	472.39±243.37	336.45±161.22	396.97±190.46	297.45±64.35	312.37±206.34	269.44±79.46	339.43±107.36
Chloride	102.67±11.57	98.33±12.57	103.10±9.46	97.50±6.66	91.47±5.44	107.89±13.45	102.33±6.40	101.30±7.87
Ca	8.93±1.42	8.73±0.47	9.43±0.78	7.97±1.38	8.45±0.65	8.93±0.35	9.10±1.05	8.09±1.31
A/G Ratio	1.47±0.37	1.71±0.27	1.39±0.23	1.57±0.14	1.41±0.15	1.28±0.27	1.32±0.19	1.39±0.25

Table 5. Prothrombine time and partial thromboplastin time in Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 weeks

Para-meters	Sex/Dose(No. of rats)							
	Male				Female			
	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)
PT	14.84±0.76	15.05±2.00	13.15±3.15	14.26±1.33	15.17±1.64	14.84±0.76	17.35±1.44	15.55±2.22
PTT	27.73±0.99	26.92±0.71	23.20±3.21	24.73±0.91	22.67±2.10	24.13±2.54	19.97±1.99	25.47±3.96

Table 6. Relative organ weights in Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 weeks

Organ/ Dose(g/kg)	Sex							
	Male				Female			
	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)
Heart	0.37±0.02	0.41±0.02	0.35±0.03	0.39±0.04	0.43±0.04	0.41±0.03	0.39±0.02	0.40±0.02
Liver	3.09±0.16	3.22±0.16	3.11±0.13	3.03±0.11	2.94±0.12	3.02±0.12	2.67±0.13	2.96±0.15
Spleen	0.31±0.02	0.33±0.01	0.30±0.02	0.32±0.03	0.32±0.02	0.31±0.02	0.33±0.04	0.31±0.03
Lung	0.66±0.25	0.63±0.06	0.59±0.04	0.61±0.04	0.62±0.04	0.67±0.06	0.63±0.05	0.64±0.06
Kidney-L	0.33±0.03	0.35±0.03	0.36±0.01	0.35±0.03	0.35±0.03	0.33±0.04	0.37±0.03	0.34±0.02
Kidney-R	0.35±0.03	0.34±0.02	0.31±0.01	0.34±0.03	0.31±0.02	0.38±0.03	0.35±0.03	0.36±0.02
Brain	0.67±0.12	0.66±0.11	0.67±0.13	0.69±0.12	0.74±0.07	0.77±0.13	0.66±0.09	0.72±0.11
Pituitary gland	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.05	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.11	0.01±0.00	0.01±0.00
Adrenal gland-L	0.02±0.01	0.02±0.11	0.02±0.00	0.02±0.00	0.01±0.12	0.02±0.02	0.02±0.00	0.02±0.03
Adrenal gland-R	0.02±0.00	0.02±0.01	0.03±0.12	0.02±0.01	0.02±0.11	0.02±0.00	0.02±0.00	0.02±0.01
Tymus	0.43±0.03	0.41±0.03	0.44±0.02	0.42±0.02	0.43±0.03	0.41±0.02	0.45±0.03	0.43±0.05
Tyroid gland-L	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Tyroid gland-R	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.12	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Testis or Ovary-L	0.47±0.06	0.45±0.03	0.43±0.07	0.45±0.08	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.11	0.02±0.01
Testis or Ovary-R	0.48±0.08	0.44±0.05	0.47±0.08	0.46±0.07	0.02±0.02	0.03±0.02	0.02±0.00	0.02±0.01
Uterus					0.21±0.03	0.21±0.07	0.25±0.04	0.22±0.05
Epididymis-L	0.11±0.01	0.15±0.03	0.14±0.02	0.14±0.02				
Epididymis-R	0.12±0.02	0.12±0.02	0.17±0.03	0.13±0.01				
Salivary gland-L	0.11±0.02	0.13±0.02	0.12±0.01	0.12±0.02	0.10±0.02	0.11±0.02	0.13±0.02	0.12±0.02
Salivary gland-R	0.11±0.03	0.12±0.01	0.12±0.03	0.11±0.02	0.11±0.02	0.11±0.03	0.14±0.02	0.12±0.02

Table 7. Autopsy findings of male and female Sprague-Dawley rats administrated orally with Rhus-II for 4 weeks

Sex	Male				Female			
Dose(mg/kg)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)	0.5(5)	1.0(5)	2.0(5)	0(5)
Terminal killed	5	5	5	5	5	5	5	5
Found dead	0	0	0	0	0	0	0	0
NAD	5	5	5	5	5	5	5	5
Histopathological findings	0	0	0	0	0	0	0	0

*NAD: No abnormality detected

든 투여군에서 유의할 만한 이상을 나타내지 않았다(Table 6).

병리조직 검사소견

병리조직학적 검사결과 랫드에서 대조군과 Rhus-II 투여군에서 모든 개체는 장기의 유의성 있는 변화나 시험물질에 투여로 인한 용량의존적인 특이할 만한 소견은 나타나지 않았다(Table 7).

고 찰

이상의 결과를 종합해 보면, Rhus-II에 대한 4주간의 경구 반복투여 독성을 조사하기위하여 랫드의 암수 각각에 200 mg/100 g을 최고용량으로 하여 중간용량 100 mg/100 g, 저용량 50 mg/100 g의 3개 군으로 용량을 설정하여 매일 오전 일회씩 경구로 직접 투여한 다음 관찰하였다.

시험기간 중 모든 투여 용량군에서 폐사한 동물은 발견되지 않았으며, 실험기간 중 체중변화, 음수 및 사료섭취량의 변화를 비롯한 특이한 임상증상이 발견되지 않았다. 혈액학 및 혈청 생화학 검사결과 투여군에서 유의할 만한 변화가 인정되지 않았으며, 뇨검사, 안검사 등 에서도 대조군과 비교하여 유의성 있는 차이를 관찰할 수 없었다. 실험동물의 안락사후 부검시에 장기의 무게에서도 유의할 만한 변화를 보이지 않았고 병리조직학적 검사결과에서도 시험물질 투여에 기인한 것으로 생각되어지는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다.

따라서, Rhus-II(옻나무 추출액)를 랫드에 28일간 경구 반복투여시 최고 용량군인 200 mg/100 g까지 독성을 나타내지 않아 본 시험에 사용된 Rhus-II의 농축건조분말의 독성량은 랫드에서 200 mg/100 g 이상일 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lee S.J. ToehaeBonchogangmok, Komoonsa, Seoul. pp.1139-1141 (1987).
2. Kim I.H. Shinyak, Kwangjewon, Seoul. pp. 72-79 (1992).
3. Lee J.C. and Lim K.T. Effects of natural bioactive substances on hydroxyl radical in mouse forebrain cell culture. *J Toxicol. Pub. Health*, **14**(2):171-176 (1998).
4. 조영식, 정옥, 조정원, 이경애, 심정현, 김광수, 이홍수, 성기승, 윤도영. 오추 추출물의 세포독성 및 자궁경부암 바이러스 암 유발이자 E6 와 E7의 작용에 미치는 효과. *한국식품과학회지*, **32**(6):1389-1395 (2000).
5. Hong D.H. Han S.B., Lee C.W., Park S.H., Jeon Y.J., Kim M.J., Kwak S.S. and Kim H.M. Cytotoxicity of urushiols isolated from sap of Korean Lacpuertree. *Arch Pharm Res.* **22**:638-641 (1999).
6. 임계택, 이정채. 옻나무 추출물의 생리활성 이용에 대한 연구: 옻나무 추출물의 생물학적 기능. 한국식품과학회지, **31**(1):238-245 (1999).
7. Seong K.S., Yoon S.S., KIm Y.J., Han C.K., Kim Y.B., Ha T.Y. and Jee J.R. A study on the development of fast foods on Rhus-Chicken and Rhus-Duck. *Ministry of Agriculture and Forestry,* 34-42 (1998).
8. Lim K.T. and Shim J.H. Antioxidative effects of ethanol extracts from *Rhus Verniciflua* Stokes(RVS) on mouse whole brain cells (in Korean). *Korean J. Food Sci. Technol.*, **29**(6):1248-1254 (1997).
9. 식품의약품안전청 제 1998-116호 "의약품 등의 독성시험기준" (1999.12.3.).