

## 백굴채(*Chelidonium majus*) 추출물의 Fischer 344/N 랫드를 이용한 90일간 반복 경구투여 독성시험

김도형 · 장호송 · 김광호 · 강상철 · 김학수 · 길기현 · 공광한 · 안태환 · 배진숙 · 고현규  
김갑호 · 박찬구 · 이현걸 · 송시환 · 한충택\*

캠온 전임상 연구센터  
(게재승인: 2009년 3월 24일)

### A 90-day repeated-dose oral toxicity study on *Chelidonium majus* extract in Fischer 344/N rats

Do-Hyung Kim, Hu-Song Zhang, Kwang-Ho Kim, Sang-Chul Kang, Hak-Soo Kim, Ki-Hyun Gil, Kwang-Han Kong, Tae-Hwan Ahn, Jin-Sook Bae, Hyeon-Kyu Go, Kap-Ho Kim, Chan-Koo Park, Hyun-Kul Lee, Si-Whan Song, Zhong-Ze Han\*

Preclinical Research Center, ChemOn, Yong-in 449-826, Korea  
(Accepted: March 24, 2009)

**Abstract :** This study was performed to evaluate repeated-dose oral toxicities of *Chelidonium majus* extract in Fischer 344/N rats. *Chelidonium majus* extract was administered orally to rats at dose levels of 0, 25, 74, 222, 666 and 2,000 mg/kg/day. Each group consisted of 10 rats of each gender. The *Chelidonium majus* extract was given once a day, 5 times a week, for 90 day repeatedly. This study was conducted in accordance with the Protocol of Korea National Toxicology Program (issued by National Institute of Toxicological Research) and The Standards of Toxicity Study for Medicinal Products (issued by Korea Food and Drug Administration). In the present study, There were no toxicologically significant changes in mortality, clinical signs, body weight gains, ophthalmoscopy, urine analysis, hematology, serum biochemistry, necropsy findings, organ weights, histopathology, estrus cycle and sperm examination of all animals treated with *Chelidonium majus* extract. These results suggest that the oral no observed adverse-effect level of the test item, *Chelidonium majus* extract, in rats is higher than 2,000 mg/kg/day in both genders. The target organs were not established.

**Keywords :** *Chelidonium majus*, F344/N rats, repeated dose toxicity test

### 서 론

최근 생활수준의 향상과 의료기술의 발달과 함께 국내외적으로 천연물을 이용한 식품이나 의약품 개발에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 많은 한약재들이 양약과 더불어 한약제제의 원료로서뿐만 아니라 건강기능성 식품의 재료나 민간요법용으로 널리 사용되고 있다 [5, 14, 19].

이에 반하여 한약재 자체의 독성에 관한 연구는 상대적으로 주목을 받지 못하는 경향이 있으며, 한약의 안전성에 대한 끊임없는 문제가 제기되고 있는 것이 현실이다 [20, 39, 46]. 한약의 안전성에 대한 논란은 잔류농약과 중금속 등의 오염과 관련된 문제와 함께, 한약 자체의 독성에 의한 간손상이나 신장 및 심장손상과 알러지 등이 주로 제기되고 있다 [28, 32, 33, 34, 44, 47]. 일부 한약재들은 잠재적 독성을 가지고 있어 장기간 복용하

\*Corresponding author: Zhong-Ze Han  
Preclinical Research Center, ChemOn, Yong-in 449-826, Korea  
[Tel: +82-31-329-9919, Fax: +82-31-329-9900, E-mail: cthan@chemon.co.kr]

는 경우 건강에 치명적인 영향을 초래할 수 있다 [24, 34].

이러한 한약재의 독성을 정확히 알지 못한 채 무분별하게 사용하는 것은 소중한 인명의 피해, 노동력 상실 등으로 나타날 수 있으며, 이는 국민 건강의 저해 및 사회적 부담으로 작용하고, 궁극적으로 국가 경쟁력 저하의 원인이 된다. 이의 관리를 위하여는 우선 위해성이 우려되는 한약재에 대한 실태 파악과 독성에 대한 정확한 정보를 확보하여야 한다. 따라서 한방제제가 의약품 또는 건강식품으로서 기능을 수행하기 위해서 독성에 관한 체계적인 연구가 필수적이다.

백굴채(*Chelidonium majus*)는 양귀비과의 애기똥풀(*Chelidonium majus* L.)의 지상부를 채취하여 건조한 것으로 우리나라 전국 각지와 중국, 일본, 유럽 등지의 기후가 온난하고 습윤한 환경에 분포한다 [2, 10, 45]. 백굴채에는 stylopine, coptisine, homochelidonine, allocryptopine, chelidonine, protopine, chelerythrine, sanguinarine and berberine 등과 같은 20여종 이상의 다양한 alkaloid 성분들이 포함되어 있는 것으로 알려져 있으며 [10, 15, 42], 진통, 해열, 항균 [10], 항바이러스 [22], 항염증작용 [21, 27], 사마귀 치료작용 [12], 항산화작용 [25, 43], 관절염 치료작용 [26], 방사선 보호작용 [38], 면역증강작용 [37], 항암작용 [7, 9] 등 다양한 약리작용이 보고되어 있다. 그러나, 이러한 백굴채의 다양한 약리작용에도 불구하고, 지나치게 다량을 쓰면 독성이 있어 경련, 점막의 염증, 혈뇨, 마비가 일어나며, 심하면 혼수상태와 호흡마비가 생길 수 있어 약용하는 분량에 주의하여야 한다 [13, 35, 36]. 특히, 동물실험에서 백굴채 알코올 추출물이 담즙분비를 증가하고 비특이적인 면역자극을 유발하여 간장보호제로 작용 [29, 30, 31]하는 것으로 보고되어 있으나 사람에서는 독성간염을 유발 [6, 11, 17, 40, 41]하는 것으로 보고되어 있어 임상에서 사용시에 주의가 요망된다. 지금까지 백굴채와 관련된 독성시험으로는 Kim 등 [23]의 국산 백굴채의 메탄올 및 수침액 엑스의 랫드를 이용한 급성 경구독성시험, Hruby [18]의 백굴채 alkaloid chelidonine과 alkylans thiotepa의 반합성 유도체로 만들어진 항암제인 Ukarain의 랫드를 이용한 미정맥투여, 근육투여 및 경구투여에 의한 급성독성시험 등이 보고되어 있다.

이와 같이 다양한 효능을 지니고 있는 백굴채 추출물 또는 각각의 구성 성분들에 대한 약리학적 작용과 임상적 이용가치 및 개략적인 독성에 대해서는 여러 정보가 있으나 국산 백굴채 추출물의 중, 장기 투여에 대한 안전성평가에 관한 정보는 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 국립독성과학원에서 추진하고 있는 오남용 가능성이 높은 천연물에 대한 독성물질 관리체계를 확립하기 위한 사업의 일환으로 백굴채 추출

물을 랫드에 90일간 반복 경구투여 하였을 때 증장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하여 본 시험 물질의 무해용량, 확실중독량 및 표적장기를 알아보기 위하여 실시하였다.

본 연구는 국립독성연구원 KNTF 독성시험 프로토콜 [1] 및 식품의약품안전청 의약품등의독성시험기준 [3]에 따라 수행하였으며, 식품의약품안전청 비임상시험관리기준 [4]을 준수하였다.

## 재료 및 방법

### 시험물질

본 시험에 사용한 백굴채 추출물은 대한약전의 표준 당제법에 따라 열탕 추출 후 동결건조한 것을 국립독성과학원(한국)으로부터 제공받아 냉동보관하면서 사용하였다. 시험물질의 조제는 함량에 대한 보정 없이 중량 그대로를 투여직전에 멸균주사용수에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

### 실험동물 및 사육환경

본 시험에서는 일본 SLC(Japan)에서 생산하고 있는 4.5주령의 특정병원체 부재(specific pathogen-free, SPF) Fischer 344/N(F344/N) 암·수 랫드 각 75마리를 중앙실험동물(한국)로부터 제공받았고, 12일간의 검역과 순화 과정을 거쳐 건강한 동물 암·수 각각 60마리를 선발하여 시험에 사용하였다.

F344/N 랫드는 inbred 랫드로, KNTF에서 권장하는 시험계이고, 각종 독성시험에 널리 사용되고 있어 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있으며, 시험결과의 해석 및 평가에 이러한 자료를 이용할 수 있어 선택하였다.

시험 전 기간 동안 동물은 온도  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $55 \pm 15\%$ , 환기횟수 10~20 회/h, 조명 12 h cycle, 조도 150~300 Lux로 설정되어 있는 캄온 전임상연구소(한국) 실험동물실에 수용하였으며, 동물은 적량의 깔짚을 담은 폴리카보네이트 사육상자(235 W × 380 L × 175 H mm)에 사육하였고, 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 라벨지를 부착하여 식별하였다.

사료는 방사선 조사로 멸균된 실험동물용 고품사료(Labdiet 5002, Rodent diet; PMI Nutrition International, USA)를 오리엔트바이오(한국)로부터 공급받아 사용하였고, 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유섭취시켰다. 또한 본 시험은 캄온의 동물실험윤리위원회의 승인하에 실시하였다.

### 시험군의 구성 및 투여용량의 설정

시험군은 선발된 암수 각 60마리를 각 군당 암수 각

10마리씩 총 6개 군으로 군간 체중이 고르게 분배하였다. 투여개시시의 평균체중은 수컷은 122.82~148.44 g, 암컷은 106.01~122.49 g 범위였다.

투여량 설정은 본 시험물질을 이용한 2주간의 반복 경구투여 용량설정시험 결과 및 본 시험물질이 천연물인 점 등을 감안하여 2,000 mg/kg/day를 최고용량으로 설정하고 그 아래로 공비를 약 3으로 하여 각각 667, 222, 74 및 25 mg/kg/day를 투여하는 4개의 용량군을 두었다. 그리고 대조군으로는 멸균주사용수만을 투여하는 부형제 투여군을 설정하였다.

### 투여방법 및 시험기간

시험물질의 투여경로는 임상 적용 경로인 경구투여를 선택하였고, 투여방법은 경구투여용 존데를 장착한 주사관을 이용하여 위내에 직접 투여하였다. 시험물질 투여횟수 및 투여기간은 KNTP 가이드라인에 근거하여 1회/일, 5회/주(월~금), 총 90일간 반복 경구투여하였다. 투여액은 가장 최근 체중 측정일에 측정된 체중을 기준으로 5 ml/kg으로 계산하였다.

### 일반증상 및 사망률

시험기간 중 모든 동물에 대하여 매일 2회(오전 및 오후, 최소한 6시간 간격)에 거쳐 사망여부, 증상의 종류, 발현일 및 증상의 정도를 개체 별로 기록하였다.

### 체중변화

체중은 투여개시일 및 시험기간 중 주 1회, 그리고 부검일에 절식 후의 체중을 측정하였다.

### 사료섭취량

사료섭취량은 투여 개시일과 시험기간 중 주 1회 실시하였으며, 그 방법은 사료를 정량급여한 후, 다음 날 잔량을 사육상자 단위로 측정하여 그 차이를 계산하였고, 마리당 평균섭취량(g/rat/day)으로 산출하였다.

### 물섭취량

물섭취량은 사료섭취량 측정과 같은 주기로 실시하였고, 물을 정량급여한 다음 날 잔량을 사육상자 단위로 측정하여 그 차이를 계산하였으며, 마리당 평균섭취량(g/rat/day)으로 산출하였다.

### 안과학적 검사

군 분리 전 순회기간 중에 모든 동물에 대하여 눈의 외관을 육안적으로 관찰하였고, 부검개시 전 주에 전 시험군에 대하여 눈의 외관을 육안적으로 관찰하였다. 그리고 부형제 투여군 및 최고용량군에 대하여는 안저사

진기(Genesis; Gowa, Japan)를 이용하여 눈의 안저부위를 검사하였다.

### 요검사

투여 최종주에 시험군별 각 5마리의 동물에 대하여 요검사용 시험지(Multisatix 10 SG; Bayer, USA)와 요자동분석장치(CliniTek 100; Bayer, USA)를 이용하여 요당, 빌리루빈, 케톤체, 요비중, 잠혈, pH, 단백질, 유로빌리노젠, 아질산염 및 백혈구에 관하여 검사하였다. 요침사 검사는 적혈구, 백혈구, 상피세포, 원주를 관찰하였다. 채뇨는 대사케이지를 이용하여 실시하였고, 정성분석, 요색조 검사 및 요침사 검사를 위하여 3~4시간 동안 채뇨한 신선뇨를 사용하였고, 요량은 24시간 동안의 뇨를 이용하여 측정하였다.

### 혈액학적 검사

계획부검 시까지 생존한 모든 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 에테르 마취하에 개복하여 후대정맥으로부터 채혈한 혈액을 항응고제인 EDTA-2K가 들어 있는 CBC 채혈병에 약 0.5 ml 취한 후 혈구자동계측장치(Cell dyn 3700; Abbot, USA)를 이용하여 백혈구수, 적혈구수, 혈액색소량, 적혈구백분율, 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소량, 평균적혈구혈색소농도, 혈소판수, 백혈구 백분비[호중구, 호산구, 호염기구, 림프구, 단핵구의 백분율]를 측정하였으며, 망상적혈구 검사는 methylene blue 염색을 한 후 광학현미경으로 1,000개의 적혈구에 포함되어 있는 망상적혈구수를 검경하였다. 혈액응고시간 검사는 부검일에 prothrombin time 및 active partial thromboplastin time을 혈액응고시간 검사장치(CA-50; Sysmex, Japan)를 이용하여 측정하였다. 혈액응고시간 검사용 항응고제는 3.2% sodium citrate 용액을 사용하였다.

### 혈액생화학학적 검사

혈액학적 검사를 실시한 동물에 대하여 혈액생화학학적 검사를 실시하였다. 후대정맥으로부터 채혈된 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 10분간)하여 얻은 혈청에 대하여 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, creatinine, glucose, total cholesterol, total protein, creatine phosphokinase, albumin, total bilirubin, albumin/globulin ratio, triglyceride, inorganic phosphorus 및  $Ca^{++}$ 의 함량은 자동생화학분석기(AU400; Olympus, Japan)를 이용하여 측정하였고  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ 은 전해질자동분석장치(644  $Na^+/K^+/Cl^-$  Analyzer; Ciba-Coming, USA)를 이용하여 측정하였다.

### 부검 및 장기중량 측정

혈액검사를 위한 채혈이 끝난 동물은 후대동맥을 절단하여 방혈치사 시킨 후 복강, 흉강 및 두부의 모든 장기기에 대하여 부검소견을 관찰하였다. 또한 부검동물의 뇌, 가슴샘, 폐, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 고환, 전립샘, 난소, 자궁의 중량을 측정하였다.

### 기관 및 조직의 보존

모든 계획부검동물에 대해 고환, 부고환, 전립샘, 정낭, 포피선, 난소, 자궁, 질, 음핵샘, 방광, 비장, 췌장, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 직장, 장간막림프절, 턱밑림프절, 침샘, 부신, 신장, 간, 흉골, 가슴샘, 심장, 폐(기관지), 대동맥, 기관, 식도, 갑상샘 부갑상샘, 혀, 좌골신경, 대퇴근, 대퇴골, 흉척수, 안구, 하더씨샘, 비강, 뇌, 뇌허수체, 피부(털샘)를 적출하여 10% 중성완충포르말린용액에 고정하였다. 다만, 안구는 Davidson's 용액에, 고환과 부고환은 Bouin's 액에 고정하였다.

### 성주기 검사

부검일 전 12일간 실시하였다. 매일 오전 8~10시 사이에 각각의 동물에서 2개씩의 질 도말 표본을 준비하여 염색한 후 검경하여 성주기 검사를 실시하였다.

### 정자 수 및 정자의 운동성 검사

부검일에 각 군당 5례의 동물들에 대하여 좌측 고환에서 정자두부수 및 우측의 부고환에서 정자의 운동성을 검사하였다.

### 병리조직학적 검사

부형제 투여군 및 666 및 2,000 mg/kg/day 투여군의 모든 동물의 고정장기를 작성, 파라핀 포매하고, 4-5  $\mu$ m 두께로 박절 및 H&E 염색과정을 거쳐 조직병리학적 검사를 위한 검체를 제작하였다.

### 통계학적 분석

투여군 간의 비교에는 모수적인 다중비교(parametric multiple comparison procedures) 혹은 비모수적인 다중비교(nonparametric multiple comparison procedures)를 사용하였으며, 통계학적 분석은 상용으로 널리 사용되고 있는 통계 패키지인 SPSS 10.1을 이용하였다. 체중, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량에 대하여 one-way ANOVA test로 유의성을 확인한 다음, 유의성이 있으면 Levene test로 등분산성을 검정하였다. 사후검정으로 등분산일 경우에는 Duncan multiple range test를, 이분산일 경우에는 Dunnett's *t*-test를 이용하여 부형제 투여군과의 유의성을 검정하였다. 요검사 결과에 대해서

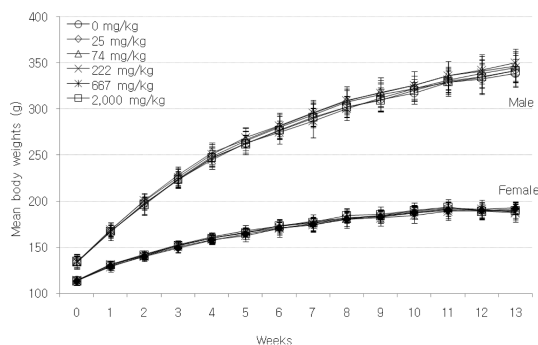


Fig. 1. Body weight changes of male and female rats during 90-day oral treatment with *Chelidonium majus* extract. Data are mean  $\pm$  SD (n = 10).

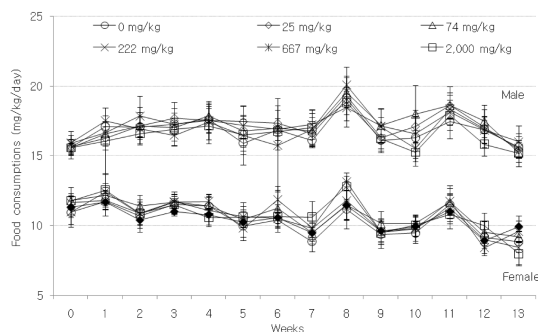


Fig. 2. Food consumptions of male and female rats during 90-day oral treatment with *Chelidonium majus* extract. Data are mean  $\pm$  SD (n = 10).

는 척도변환을 실시하여 Kruskal-Wallis nonparametric analysis 후, 유의성이 인정되면 Wilcoxon-Mann-Whitney rank-sum test를 적용하여 부형제 투여군과의 유의성을 확인하였다. 요색조는 Fischer's exact test를 적용하였다.

## 결 과

### 일반증상 및 사망률

모든 시험군에서 전 시험기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았으며, 일반증상에서도 시험물질의 투여와 관련된 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

### 체중변화

13주간의 체중 및 증체량의 변화에서 시험물질 투여와 관련된 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

### 사료섭취량

13주간의 사료섭취량의 변화에서 시험물질 및 부형제



시험물질의 투여와 관련된 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다.

#### 혈액학적 검사

Hemoglobin이 25 mg/kg/day 투여군 암컷에서 부형제 투여군에 비하여 통계학적으로 유의한 증가( $p < 0.05$ )를 나타내었을 뿐 기타 측정항목에서 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다(Table 1).

#### 혈액생화학적 검사

암컷에서  $\text{Na}^+$ 가 667 mg/kg/day 이상 투여군에서,  $\text{Cl}^-$ 가 222 mg/kg/day 이상 투여군에서,  $\gamma\text{-GTP}$ 가 2,000 mg/kg/day 투여군에서 부형제 투여군에 비하여 유의한 증

가( $p < 0.01$ )를 나타내었으며, 수컷에서는 시험물질 및 부형제 투여군 간에 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다(Table 3).

#### 부검소견

수컷의 경우, 폐의 암갈색 반점 산재(diffuse dark brown spots)가 74 mg/kg/day 투여군에서, 간의 횡격막과의 유착(adhesion to diaphragm)이 222 mg/kg/day 투여군에서, 비장의 종대(enlargement)가 25 mg/kg/day 투여군에서, 가슴샘의 붉은 색조 변색(red discoloration)이 부형제 투여군에서 각각 1례씩 관찰되었다. 암컷의 경우, 난소의 물주머니 형성(watery cyst formation) 및 가슴샘의 붉은색조 변색(red discoloration)이 222 mg/kg/day 투여군에서

**Table 2.** Hematological values of the male and female rats (n = 10) treated orally with *Chelidonium majus* extract for 90 days

Dosage (mg/kg/day)	0	25	74	222	667	2,000
	Male					
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	6.37 ± 1.57	6.35 ± 0.94	6.55 ± 1.44	6.77 ± 0.86	6.83 ± 0.89	7.01 ± 1.36
Neutrophil (%)	21.53 ± 6.24	19.94 ± 3.87	23.43 ± 8.89	22.06 ± 5.02	20.27 ± 2.99	20.14 ± 6.53
Lymphocyte (%)	73.36 ± 6.32	74.52 ± 3.89	71.32 ± 8.86	71.92 ± 5.67	74.61 ± 3.1	74.05 ± 8.03
Monocyte (%)	2.72 ± 0.68	3.07 ± 0.78	2.91 ± 1.51	3.47 ± 0.75	2.70 ± 0.5	2.98 ± 1.01
Eosinophil (%)	1.17 ± 0.37	1.18 ± 0.28	1.13 ± 0.33	1.10 ± 0.49	1.09 ± 0.27	1.42 ± 0.63
Basophil (%)	1.21 ± 0.26	1.29 ± 0.22	1.22 ± 0.50	1.46 ± 0.50	1.35 ± 0.36	1.41 ± 0.52
Reticulocyte (ea/1,000)	11.60 ± 3.49	12.09 ± 4.80	12.20 ± 3.01	11.41 ± 2.60	11.12 ± 3.59	13.01 ± 2.30
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	8.58 ± 0.12	8.52 ± 0.27	8.68 ± 0.28	8.57 ± 0.21	8.65 ± 0.19	8.49 ± 0.19
Hemoglobin (g/dl)	15.15 ± 0.29	15.02 ± 0.62	15.39 ± 0.33	15.34 ± 0.42	15.29 ± 0.33	15.10 ± 0.32
Hematocrit (%)	40.90 ± 0.47	40.12 ± 1.40	40.97 ± 1.18	40.58 ± 0.89	40.93 ± 0.59	40.15 ± 0.70
MCV (fl)	47.65 ± 0.32	47.10 ± 0.98	47.24 ± 0.36	47.37 ± 0.23	47.30 ± 0.52	47.27 ± 0.71
MCH (pg)	17.62 ± 0.23	17.66 ± 0.39	17.73 ± 0.32	17.90 ± 0.18	17.66 ± 0.34	17.79 ± 0.26
MCHC (g/ $\mu\text{l}$ )	37.00 ± 0.52	37.48 ± 0.89	37.53 ± 0.58	37.79 ± 0.51	37.35 ± 0.61	37.64 ± 0.52
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	722.89 ± 36.50	725.22 ± 33.89	723.13 ± 38.71	711.72 ± 23.20	716.21 ± 38.61	716.31 ± 33.70
	Female					
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	5.14 ± 1.26	5.30 ± 1.24	4.60 ± 0.71	5.11 ± 1.12	5.37 ± 0.91	5.04 ± 1.02
Neutrophil (%)	15.08 ± 2.51	15.86 ± 3.42	15.26 ± 2.97	14.68 ± 4.03	16.13 ± 4.47	15.87 ± 7.79
Lymphocyte (%)	79.13 ± 2.77	77.09 ± 4.20	79.12 ± 4.36	79.61 ± 5.55	78.94 ± 4.92	79.03 ± 7.91
Monocyte (%)	2.68 ± 0.80	3.49 ± 1.09	2.78 ± 1.64	2.94 ± 1.92	2.41 ± 1.20	2.57 ± 1.21
Eosinophil (%)	1.58 ± 0.44	1.74 ± 0.72	1.46 ± 0.47	1.40 ± 0.41	1.30 ± 0.21	1.25 ± 0.31
Basophil (%)	1.50 ± 0.58	1.85 ± 0.62	1.37 ± 0.46	1.39 ± 0.36	1.21 ± 0.21	1.24 ± 0.30
Reticulocyte (ea/1,000)	12.79 ± 3.20	13.09 ± 1.70	11.50 ± 2.62	11.48 ± 4.09	11.60 ± 2.71	12.21 ± 3.72
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	8.01 ± 0.17	8.23 ± 0.25	8.14 ± 0.32	8.08 ± 0.21	8.09 ± 0.28	7.89 ± 0.16
Hemoglobin (g/dl)	15.07 ± 0.33	15.66 ± 0.39*	15.31 ± 0.72	15.27 ± 0.36	15.32 ± 0.56	14.92 ± 0.34
Hematocrit (%)	40.99 ± 0.68	42.11 ± 1.16	41.48 ± 1.66	41.06 ± 1.13	41.17 ± 1.40	40.35 ± 0.91
MCV (fl)	51.18 ± 0.66	51.20 ± 0.61	50.98 ± 0.48	50.85 ± 0.50	50.90 ± 0.29	51.18 ± 0.80
MCH (pg)	18.80 ± 0.26	19.03 ± 0.41	18.79 ± 0.32	18.92 ± 0.35	18.91 ± 0.31	18.93 ± 0.31
MCHC (g/ $\mu\text{l}$ )	36.74 ± 0.55	37.18 ± 0.69	36.88 ± 0.93	37.22 ± 0.68	37.19 ± 0.69	36.98 ± 0.77
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	743.51 ± 42.50	710.80 ± 37.11	735.01 ± 52.89	758.89 ± 58.89	742.30 ± 63.01	755.09 ± 45.41

WBC: white blood cell count, RBC: red blood cell count, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration. \*A significant difference at  $p < 0.05$  level compared with the vehicle control.

**Table 3.** Serum biochemical values of the male and female rats (n = 10) treated orally with *Chelidonium majus* extract for 90 days

Dosage (mg/kg/day)	0	25	74	222	667	2,000
Male						
AST (IU/l)	105.72 ± 17.50	108.31 ± 17.78	113.21 ± 16.91	102.71 ± 13.80	104.6 ± 16.41	90.9 ± 8.00
ALT (IU/l)	53.82 ± 8.62	53.17 ± 10.28	54.14 ± 7.07	51.13 ± 8.84	51.62 ± 8.01	46.15 ± 5.77
ALP (IU/l)	120.03 ± 12.15	128.33 ± 12.51	122.72 ± 10.69	123.56 ± 7.30	119.61 ± 9.78	123.23 ± 18.44
γ-GTP (IU/l)	0.16 ± 0.34	0.28 ± 0.24	0.19 ± 0.23	0.08 ± 0.09	0.06 ± 0.08	0.02 ± 0.03
TB (mg/dl)	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01
TP (g/dl)	6.23 ± 0.18	6.19 ± 0.21	6.25 ± 0.20	6.23 ± 0.13	6.17 ± 0.12	6.17 ± 0.14
Albumin (g/dl)	3.35 ± 0.08	3.31 ± 0.11	3.35 ± 0.09	3.35 ± 0.04	3.33 ± 0.05	3.33 ± 0.07
A/G (ratio)	1.17 ± 0.04	1.15 ± 0.03	1.15 ± 0.02	1.16 ± 0.03	1.18 ± 0.02	1.17 ± 0.03
CPK (IU/l)	278.80 ± 134.31	244.21 ± 76.66	215.30 ± 46.22	229.89 ± 76.98	219.10 ± 44.06	208.71 ± 46.38
Glucose (mg/dl)	117.20 ± 7.38	114.90 ± 11.73	118.32 ± 12.27	115.74 ± 10.03	117.39 ± 9.93	120.18 ± 13.07
TC (mg/dl)	47.40 ± 5.99	48.80 ± 7.08	46.20 ± 5.18	44.70 ± 4.11	46.30 ± 3.23	43.20 ± 3.39
Triglyceride (mg/dl)	77.31 ± 15.75	76.42 ± 21.88	73.11 ± 20.73	75.51 ± 12.08	68.11 ± 12.90	71.50 ± 13.85
BUN (mg/dl)	13.18 ± 0.95	13.59 ± 0.56	13.23 ± 1.10	12.92 ± 0.87	13.54 ± 1.01	13.48 ± 0.44
Creatinine (mg/dl)	0.51 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.50 ± 0.04
IP (mg/dl)	10.13 ± 0.36	9.95 ± 0.19	9.86 ± 0.30	9.96 ± 0.22	9.94 ± 0.29	9.75 ± 0.23
Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	6.37 ± 0.92	6.51 ± 0.46	6.51 ± 0.44	6.75 ± 0.78	6.81 ± 0.63	6.41 ± 0.58
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	144.09 ± 1.50	142.69 ± 4.30	143.90 ± 1.71	143.41 ± 1.80	143.71 ± 1.90	143.61 ± 1.30
K <sup>+</sup> (mmol/l)	3.81 ± 0.17	3.89 ± 0.25	3.84 ± 0.11	3.95 ± 0.26	3.90 ± 0.20	3.90 ± 0.16
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	105.00 ± 2.01	104.61 ± 3.32	105.41 ± 1.32	105.19 ± 1.82	105.38 ± 1.58	105.90 ± 1.21
Female						
AST (IU/l)	90.49 ± 14.60	99.11 ± 37.32	85.50 ± 7.51	88.78 ± 10.20	93.81 ± 12.90	93.20 ± 9.11
ALT (IU/l)	34.12 ± 5.33	34.63 ± 6.27	33.62 ± 2.88	33.76 ± 3.23	35.02 ± 3.52	34.74 ± 4.73
ALP (IU/l)	92.31 ± 12.22	106.03 ± 10.68	96.56 ± 15.15	93.86 ± 11.73	99.88 ± 11.22	94.66 ± 20.71
γ-GTP (IU/l)	0.36 ± 0.07	0.44 ± 0.25	0.37 ± 0.26	0.48 ± 0.16	0.62 ± 0.23	0.94 ± 0.33*
TB (mg/dl)	0.22 ± 0.05	0.26 ± 0.09	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.06	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.04
TP (g/dl)	6.07 ± 0.18	6.10 ± 0.25	6.04 ± 0.31	5.96 ± 0.19	6.01 ± 0.24	5.98 ± 0.26
Albumin (g/dl)	3.32 ± 0.10	3.34 ± 0.13	3.31 ± 0.13	3.27 ± 0.11	3.29 ± 0.12	3.26 ± 0.13
A/G (ratio)	1.21 ± 0.02	1.21 ± 0.03	1.22 ± 0.06	1.22 ± 0.03	1.21 ± 0.03	1.20 ± 0.03
CPK (IU/l)	185.60 ± 84.67	215.49 ± 125.10	167.30 ± 69.74	155.60 ± 85.91	200.20 ± 130.07	150.01 ± 43.74
Glucose (mg/dl)	110.56 ± 11.03	107.07 ± 10.33	108.98 ± 7.56	107.82 ± 6.64	110.25 ± 12.56	115.25 ± 9.30
TC (mg/dl)	89.30 ± 7.89	85.61 ± 10.96	95.49 ± 14.49	82.50 ± 5.99	85.81 ± 9.15	83.50 ± 8.55
Triglyceride (mg/dl)	52.50 ± 16.83	49.01 ± 10.94	50.51 ± 12.92	50.30 ± 12.11	48.41 ± 8.37	44.01 ± 8.46
BUN (mg/dl)	16.32 ± 0.64	15.16 ± 1.42	16.31 ± 0.67	15.89 ± 1.11	16.31 ± 1.84	15.73 ± 1.09
Creatinine (mg/dl)	0.51 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.54 ± 0.02	0.51 ± 0.03
IP (mg/dl)	9.77 ± 0.35	9.88 ± 0.44	9.84 ±	9.71 ± 0.37	9.68 ± 0.38	9.47 ± 0.41
Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	6.43 ± 0.83	7.22 ± 1.53	6.61 ± 0.86	6.44 ± 0.86	6.61 ± 0.98	6.38 ± 0.88
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	141.30 ± 1.21	140.90 ± 1.02	141.29 ± 1.20	144.40 ± 2.80	148.00 ± 1.21*	147.21 ± 0.80*
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4.07 ± 0.39	4.78 ± 0.69	4.23 ± 0.59	4.17 ± 0.70	4.32 ± 0.74	4.24 ± 0.57
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	106.30 ± 1.20	106.60 ± 1.01	107.11 ± 1.03	109.31 ± 1.30*	111.21 ± 0.61*	110.30 ± 0.81*

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, TB: total bilirubin, TP: total protein, A/G: albumin/globulin, CPK: creatine phosphokinase, TC: total cholesterol, BUN: blood urea nitrogen, IP: inorganic phosphorus. \*A significant difference at  $p < 0.01$  level compared with the vehicle control.

1레씩, 자궁내 맑은 액체 저류(retention of clear fluid)가 74 mg/kg/day 투여군 및 부형제 투여군에서 각각 1, 2레 관찰되었다.

#### 장기중량

수컷에서는 장기중량의 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Table 4). 암컷에서는 74 mg/kg/day 투여군의 가슴샘

**Table 4.** Absolute (g) and relative (%) organ weights of male rats (n = 10) treated orally with *Chelidonium majus* extract for 90 days

Organs	Dosage (mg/kg/day)					
	0	25	74	222	667	2,000
Thymus (g)	0.2527 ± 0.0155	0.2511 ± 0.0262	0.2509 ± 0.0284	0.2659 ± 0.0290	0.2558 ± 0.0210	0.2589 ± 0.0325
(%)	0.0793 ± 0.0049	0.0779 ± 0.0081	0.0765 ± 0.0062	0.0807 ± 0.0083	0.0789 ± 0.0070	0.0802 ± 0.0088
Spleen (g)	0.6918 ± 0.0508	0.7885 ± 0.2105	0.7121 ± 0.0458	0.7212 ± 0.0400	0.7167 ± 0.0528	0.7021 ± 0.0499
(%)	0.2169 ± 0.0133	0.2460 ± 0.0754	0.2175 ± 0.0096	0.2189 ± 0.0097	0.2206 ± 0.0116	0.2178 ± 0.0143
Kidney (g)	0.5986 ± 0.4006	0.6186 ± 0.4639	0.6335 ± 0.5108	0.6117 ± 0.4420	0.6135 ± 0.4476	0.6021 ± 0.4115
(%)	0.1888 ± 0.1298	0.1954 ± 0.1509	0.1975 ± 0.1574	0.1914 ± 0.1381	0.1931 ± 0.1436	0.1887 ± 0.1297
Heart (g)	0.8808 ± 0.0562	0.9207 ± 0.0799	0.9236 ± 0.0529	0.9136 ± 0.0544	0.9005 ± 0.0657	0.8797 ± 0.0476
(%)	0.2762 ± 0.0143	0.2853 ± 0.0186	0.2822 ± 0.0114	0.2772 ± 0.0129	0.2772 ± 0.0159	0.2729 ± 0.0132
Lung (g)	1.1223 ± 0.1364	1.2407 ± 0.0657	1.2264 ± 0.0224	1.2317 ± 0.0663	1.3181 ± 0.2700	1.1756 ± 0.0557
(%)	0.3523 ± 0.0434	0.3852 ± 0.0262	0.3754 ± 0.0194	0.3738 ± 0.0154	0.4061 ± 0.0818	0.3647 ± 0.0127
Liver (g)	8.1910 ± 0.5424	8.4413 ± 0.5228	8.4963 ± 0.6419	8.5185 ± 0.4752	8.5908 ± 0.7334	8.3991 ± 0.4846
(%)	2.5666 ± 0.0897	2.6162 ± 0.0928	2.5949 ± 0.1482	2.5844 ± 0.0979	2.6412 ± 0.1145	2.6036 ± 0.0740
Brain (g)	1.9171 ± 0.0533	1.8752 ± 0.0662	1.9309 ± 0.0291	1.9109 ± 0.0716	1.9132 ± 0.0408	1.8943 ± 0.0331
(%)	0.6020 ± 0.0296	0.5826 ± 0.0387	0.5909 ± 0.0271	0.5806 ± 0.0313	0.5897 ± 0.0176	0.5883 ± 0.0254
Adrenal gland (g)	0.0438 ± 0.0043	0.0455 ± 0.0044	0.0420 ± 0.0046	0.0446 ± 0.0047	0.0433 ± 0.0039	0.0414 ± 0.0045
(%)	0.0138 ± 0.0015	0.0141 ± 0.0016	0.0128 ± 0.0013	0.0136 ± 0.0015	0.0133 ± 0.0011	0.0129 ± 0.0016
Testis (g)	3.0470 ± 0.1284	3.0619 ± 0.1340	3.1066 ± 0.1010	3.1312 ± 0.1061	3.1003 ± 0.1082	3.0991 ± 0.0626
(%)	0.9557 ± 0.0284	0.9517 ± 0.0719	0.9497 ± 0.0251	0.9509 ± 0.0379	0.9553 ± 0.0287	0.9624 ± 0.0401
Prostate (g)	0.3025 ± 0.0936	0.2941 ± 0.0444	0.3115 ± 0.0673	0.3038 ± 0.0820	0.3233 ± 0.0701	0.2860 ± 0.1008
(%)	0.0947 ± 0.0289	0.0914 ± 0.0151	0.0954 ± 0.0216	0.0923 ± 0.0258	0.0992 ± 0.0192	0.0889 ± 0.0322

**Table 5.** Absolute (g) and relative (%) organ weights of female rats (n = 10) treated orally with *Chelidonium majus* extract for 90 days

Organs	Dosage (mg/kg/day)					
	0	25	74	222	667	2,000
Thymus (g)	0.1994 ± 0.0118	0.2145 ± 0.0234	0.2225 ± 0.0220*	0.2063 ± 0.0156	0.1973 ± 0.0165	0.1977 ± 0.0174
(%)	0.1117 ± 0.0066	0.1188 ± 0.0104	0.1224 ± 0.0112*	0.1156 ± 0.0075	0.1120 ± 0.0077	0.1098 ± 0.0065
Spleen (g)	0.4315 ± 0.0211	0.4193 ± 0.0279	0.4328 ± 0.0082	0.4353 ± 0.0392	0.4160 ± 0.0292	0.4215 ± 0.0344
(%)	0.2416 ± 0.0097	0.2324 ± 0.0110	0.2385 ± 0.0096	0.2439 ± 0.0186	0.2363 ± 0.0158	0.2342 ± 0.0143
Kidney (g)	1.1090 ± 0.0525	1.1326 ± 0.0512	1.1654 ± 0.0654	1.1211 ± 0.0740	1.1109 ± 0.0482	1.1473 ± 0.0509
(%)	0.6208 ± 0.0180	0.6283 ± 0.0249	2.5662 ± 0.1486	0.6284 ± 0.0338	0.6309 ± 0.0244	0.6389 ± 0.0388
Heart (g)	0.5545 ± 0.0327	0.5684 ± 0.0431	0.5739 ± 0.0316	0.5677 ± 0.0251	0.5722 ± 0.0349	0.5953 ± 0.0649
(%)	0.3103 ± 0.0108	0.3152 ± 0.0196	0.3162 ± 0.0195	0.3183 ± 0.0107	0.3252 ± 0.0237	0.3312 ± 0.0361
Lung (g)	0.8892 ± 0.0498	0.8780 ± 0.0674	0.9479 ± 0.1916	0.8632 ± 0.0737	0.8647 ± 0.0701	0.8876 ± 0.0497
(%)	0.4980 ± 0.0266	0.4869 ± 0.0328	0.5228 ± 0.1101	0.4835 ± 0.0326	0.4906 ± 0.0309	0.4938 ± 0.0262
Liver (g)	4.4725 ± 0.3211	4.5205 ± 0.2813	4.6586 ± 0.2564	4.3138 ± 0.2668	4.3520 ± 0.3493	4.4333 ± 0.2601
(%)	2.5049 ± 0.1797	2.5076 ± 0.1414	2.8861 ± 0.1635	2.4194 ± 0.1512	2.4663 ± 0.0891	2.4650 ± 0.1040
Brain (g)	1.7551 ± 0.0513	1.7373 ± 0.0449	1.7561 ± 0.0479	1.7318 ± 0.0865	1.7000 ± 0.0696	1.7766 ± 0.0392
(%)	0.9829 ± 0.0227	0.9645 ± 0.0423	0.9673 ± 0.0289	0.9705 ± 0.0306	0.9661 ± 0.0539	0.9892 ± 0.0440
Adrenal gland (g)	0.0471 ± 0.0024	0.0459 ± 0.0049	0.0463 ± 0.0055	0.0460 ± 0.0041	0.0471 ± 0.0047	0.0473 ± 0.0044
(%)	0.0263 ± 0.0009	0.0255 ± 0.0023	0.0255 ± 0.0032	0.0258 ± 0.0025	0.0268 ± 0.0027	0.0264 ± 0.0033
Ovary (g)	0.0589 ± 0.0102	0.0584 ± 0.0114	0.0573 ± 0.0070	0.0585 ± 0.0076	0.0571 ± 0.0052	0.0569 ± 0.0046
(%)	0.0330 ± 0.0056	0.0324 ± 0.0060	0.0316 ± 0.0046	0.0328 ± 0.0042	0.0325 ± 0.0034	0.0317 ± 0.0031
Uterus (g)	0.4807 ± 0.1848	0.4063 ± 0.2170	0.5402 ± 0.3235	0.4925 ± 0.2752	0.4189 ± 0.1140	0.4306 ± 0.1955
(%)	0.2679 ± 0.0954	0.2248 ± 0.1175	0.3002 ± 0.1846	0.2769 ± 0.1569	0.2395 ± 0.0719	0.2395 ± 0.1090

\*A significant difference at  $p < 0.05$  level compared with the vehicle control.



**Table 6.** Histopathological changes of male and female rats (n = 10) treated orally with *Chelidonium majus* extract for 90 days

Organs	Signs	Dosage (mg/kg/day)					
		Male			Female		
		0	667	2,000	0	667	2,000
Kidney	Basophilic tubules	1	2	2	0	0	0
	Suppurative pyelitis	0	0	0	0	1	0
	Mineralization	0	0	0	3	5	4
Thymus	Congestion	0	0	0	0	0	0
	Multifocal inflammation	3	0	1	0	2	0
Lung	Perivascular inflammatory cell infiltration	0	1	0	1	0	1
	Focal alveolitis	0	1	0	0	0	0
Esophagus	Focal myositis	1	0	0	1	0	0
Adrenal gland	Cortical cyst	1	0	0	0	0	0
Harderian gland	Lymphoid cell infiltration	1	0	1	2	0	1
Preputial gland	Chronic inflammation and ductal ectasia	5	5	6	0	0	0
	Abscessation	1	2	0	0	0	0
Testis	Atrophy	1	0	0	-	-	-
Clitoris gland	Chronic inflammation and ductal ectasis	-	-	-	5	5	6
Tongue	Focal myositis	0	0	0	0	1	0
Ovary	Atrophy	-	-	-	1	0	0
	Luteal cyst	-	-	-	0	0	1
Uterus	Squamous metaplasia	-	-	-	3	0	2

-: Not applicable.

의 절대 및 상대증량이 부형제 투여군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다(Table 5).

#### 조직병리학적 검사

조직병리학적 검사 소견은 Table 6에 나타내었다. 시험물질 및 부형제 투여군 암수에서 폐의 혈관주위염증 세포침윤(perivascular inflammatory cell infiltration), 국소 성폐포염(focal alveolitis) 및 국소다발성염증(multifocal inflammation), 신장의 호염기성세뇨관(basophilic tubules), 무기질침착(mineralization) 및 화농성신우염(suppurative pyelitis), 하더샘의 림프양세포침윤(lymphoid cell infiltration), 식도의 근염(focal myositis), 부신의 피질낭(cortical cyst), 직장의 편평상피화생(squamous metaplasia), 음경꺼풀샘의 만성염증과 관확장증(chronic inflammation and ductal ectasis) 및 농양(abscessation), 자궁의 편평상피화생, 난소의 위축(atrophy) 및 황체난포(luteal cyst) 등이 용량상관성이 없이 낮은 빈도로 산발적으로 관찰되었다.

이 밖에 피부, 질, 고환, 부고환, 전립샘, 정낭, 방광, 혀, 간, 심장, 췌장, 갑상샘, 부갑상샘, 비강, 기관, 침샘, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 뇌, 뇌하수체, 가슴샘, 턱밑립프절, 장간막립프절, 흉척수, 좌골신경, 대퇴근, 안구, 흉골 및 대퇴골에서는 이상소견이 발견되지 않았다.

#### 성주기 검사

암컷 동물의 부검 전 12일간의 성주기 검사 결과, 시험물질 투여에 의한 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

#### 정자 검사

수컷의 좌측 고환에서 정자두부수 검사 및 우측의 부고환에서 정자의 운동성 검사 결과, 시험물질 투여에 의한 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

본 시험은 국립독성과학원으로부터 제공받은 시험물질 백굴채 추출물의 독성을 조사하기 위해 F344/N 랫드를 이용한 90일간 반복 경구투여 독성시험을 수행하였다.

시험결과 모든 시험군에서 사망동물은 관찰되지 않았고, 일반증상, 체중변화, 사료 및 물 섭취량, 요검사, 안검사, 혈액응고시간 검사, 부검소견, 정자검사 및 성주기검사에서 시험물질의 투여와 관련되는 이상소견은 관찰되지 않았다. 혈액학적 검사에서 25 mg/kg/day 투여군 암컷에서 관찰된 Hemoglob인의 유의한 증가, 혈액생화학 검사에서 2,000 mg/kg/day 투여군 암컷에서의  $\gamma$ -GTP의 유의한 증가, 667 mg/kg/day 이상 및 222 mg/kg/day 이상 투여군 암컷에서의  $\text{Na}^+$  과  $\text{Cl}^-$ 의 유의한 증가는 그

변화의 폭이 크지 않고, 성별상관성이 결여되어 있으며, 물 섭취량, 요검사 등 관련되는 검사항목에서 이상소견이 전혀 관찰되지 않은 점 등으로 미루어 보아 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단하였다. 장기중량에서 222 mg/kg/day 투여군 암컷에서의 가슴샘의 절대 및 상대중량의 유의한 증가 또한 용량상관성이 없는 우발적인 변화로 판단하였다.

조직병리학적 검사 결과 시험물질과 관련된 주목할 만한 병변은 관찰되지 않았다. 시험물질 투여군 암수에서 관찰된 폐의 국소다발성염증, 혈관주위염증세포침윤, 폐포염 및 간질성폐렴은 SPF 사육구역의 2-5개월령 랫드에서 자연발생적으로 관찰되는 소견 [16, 32]으로 시험물질의 투여와 무관한 것으로 판단하였다. 그리고 시험물질 및 부형제 투여군 모두에서 비교적 높은 빈도로 관찰된 수컷의 음경꺼풀샘 및 암컷의 음핵샘에서의 만성염증과 관확장증은 나이 든 F344 랫드에서 자연발생적으로 나타나는 증상 [8, 16, 32]으로 부형제 투여군과의 비교에 근거하여 시험물질의 투여에 의한 변화는 아닌 것으로 판단하였다.

기타 시험물질 및 부형제 투여군 암수에서 관찰된 신장의 호염기성세뇨관과 무기질침착 및 화농성신우염, 허더샘의 림프양세포침윤, 식도의 근염, 부신의 피질낭, 직장의 편평상피화생, 비장의 섬유화와 염증, 자궁의 편평상피화생, 난소의 위축 및 황체난포 등은 병변의 정도가 경미하였고, 발생빈도가 낮아 시험물질의 투여와 무관한 우발적인 변화로 판단하였다.

## 결 론

백굴채 추출물의 F344/N 랫드에서의 90일간 반복 경구투여는 사망률, 일반증상, 사료 및 물 섭취량 안검사, 요검사, 혈액학 및 혈액생화학적 검사, 장기중량, 부검소견, 조직병리학적 검사, 성주기 및 정자 검사 등 모든 검사항목에서 시험물질의 투여와 관련된 유해한 변화는 관찰되지 않았다.

따라서 백굴채 추출물의 90일간 반복 경구투여 독성 시험에서의 무관찰부작용량(NOAEL)은 암수 모두 2,000 mg/kg/day 이상으로 판단하였으며, 표적장기는 확인되지 않았다.

## 감사의 글

본 연구는 2006년도 식품의약품안전청 용역연구개발 과제에의 연구개발비 지원(06132독관리371)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. 국립독성연구원. KNTP 독성시험 프로토콜. 국립독성연구원, 서울, 2005.
2. 김수철, 안상덕, 이상래. 원색 백두산자원식물. 제 1판. p. 303, 아카데미서적, 서울, 1994.
3. 식품의약품안전청. 의약품등의독성시험기준 (고시 제 2005-60 호). 식품의약품안전청, 서울, 2005.
4. 식품의약품안전청. 비임상시험관리기준 (고시 제 2005-79 호). 식품의약품안전청, 서울, 2005.
5. **Attele AS, Wu JA, Yuan CS.** Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* 1999, **58**, 1685-1693.
6. **Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG.** Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999, **117**, 1234-1237.
7. **Biswas SJ, Khuda-Bukhsh AR.** Effect of a homeopathic drug, *Chelidonium*, in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice. *BMC Complement Altern Med* 2002, **2**, 4.
8. **Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA, Mackenzie WF.** Pathology of the Fischer Rat. pp. 127-154. Academic Press, San Diego, 1990.
9. **Chung HS, An HJ, Jeong HJ, Won JH, Hong SH, Kim HM.** Water extract isolated from *Chelidonium majus* enhances nitric oxide and tumour necrosis factor- $\alpha$  production via nuclear factor- $\kappa$ B activation in mouse peritoneal macrophages. *J Pharm Pharmacol* 2004, **56**, 129-134.
10. **Colombo ML, Bosisio E.** Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res* 1996, **33**, 127-134.
11. **Crijns AP, de Smet PA, van den Heuvel M, Schot BW, Haagsma EB.** Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus*). *Ned Tijdschr Geneesk* 2002, **146**, 124-128.
12. **Duke JA.** CRC Handbook of Medicinal Herbs. p. 113, CRC Press, Boca Raton, 1985.
13. **Etxenagusia MA, Anda M, González-Mahave I, Fernández E, Fernández de Corrés L.** Contact dermatitis from *Chelidonium majus* (greater celandine). *Contact Dermatitis* 2000, **43**, 47.
14. **Flood MT, Kondo M.** Toxicity evaluation of a beta-galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor*. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004, **40**, 281-292.
15. **Gadzikowska M, Grynkiewicz G.** Commentary on the

- chromatographic retention of Chelidonium alkaloids. *Acta Chrom* 2001, **11**, 62-74.
16. **Greaves P.** *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation*. 2nd ed. pp. 254-676, Elsevier, Amsterdam, 2000.
  17. **Greving I, Meister V, Monnerjahn C, Müller KM, May B.** *Chelidonium majus*: a rare reason for severe hepatotoxic reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998, **7** (Suppl 1), S66-69.
  18. **Hruby R.** *Ukrain: acute toxicity after intravenous, intramuscular and oral administration in rats.* *Drugs Exp Clin Res* 2000, **26**, 157-161.
  19. **Jakkula M, Boucher TA, Beyendorff U, Conn SM, Johnson JE, Nolan CJ, Peine CJ, Albrecht JH.** A randomized trial of Chinese herbal medicines for the treatment of symptomatic hepatitis C. *Arch Intern Med* 2004, **164**, 1341-1346.
  20. **Jang IS, Yang CS, Lee SD, Han CH.** A review of herbal medicinal products associated with toxic events in Korea. *J Kor Oriental Med* 2007, **28**, 1-10.
  21. **Jang SI, Kim BH, Lee WY, An SJ, Choi HG, Jeon BH, Chung HT, Rho JR, Kim YJ, Chai KY.** Stylopine from *Chelidonium majus* inhibits LPS-induced inflammatory mediators in RAW 264.7 cells. *Arch Pharm Res* 2004, **27**, 923-929.
  22. **Kéry A, Horváth J, Nász I, Verzár-Petri G, Kulcsár G, Dán P.** Antiviral alkaloid in *Chelidonium majus* L. *Acta Pharm Hung* 1987, **57**, 19-25.
  23. **Kim JH, Kim YO, Park CB, Chae BS, Kang TW, Ahn YK.** Studies on the acute oral toxicity and anti-inflammatory activity of extract of chelidoni herba from Korea. *Res Food Drug Saf* 1995, **8**, 7-18.
  24. **Kim YS, Roh JH, Moon SK, Cho KH, Bae HS, Lee KS.** The relations between constant use of herbal medicine and liver injury. *J Kyung Hee Univ Med Cent* 1999, **15**, 71-77.
  25. **Kong LD, Cheng CH, Tan RX.** Inhibition of MAO A and B by some plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones. *J Ethnopharmacol* 2004, **91**, 351-355.
  26. **Lee YC, Kim SH, Roh SS, Choi HY, Seo YB.** Suppressive effects of *Chelidonium majus* methanol extract in knee joint, regional lymph nodes, and spleen on collagen-induced arthritis in mice. *J Ethnopharmacol* 2007, **112**, 40-48.
  27. **Lenfeld J, Kroutil M, Marsálek E, Slavík J, Preininger V, Simánek V.** Antiinflammatory activity of quaternary benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus*. *Planta Med* 1981, **43**, 161-165.
  28. **Mei N, Arlt VM, Phillips DH, Heflich RH, Chen T.** DNA adduct formation and mutation induction by aristolochic acid in rat kidney and liver. *Mutat Res* 2006, **602**, 83-91.
  29. **Ministry of Public Health of the People's Republic of China.** *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. p. 177, Chemical Industry Press, Beijing, 2000.
  30. **Mitra S, Gole M, Samajdar K, Sur RK, Chakraborty BN.** Antihepatotoxic activity of *Chelidonium majus*. *Int J Pharmacognosy* 1992, **30**, 125-128.
  31. **Mitra S, Sur RK, Roy A, Mukherjee AS.** Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. *Phytother Res* 1996, **10**, 354-356.
  32. **Mohr U, Dungworth DL, Capen CC.** *Pathobiology of the Aging Rat*. pp. 161-172, International Life Sciences Institute, Washington DC, 1992.
  33. **Park HM, Choi KH, Jung JY, Lee SD.** Metal exposure through consumption of herbal medicine, and estimation of health risk among Korean population. *Korean J Environ Health Soc* 2006, **32**, 186-191.
  34. **Pittler MH, Ernst E.** Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, **18**, 451-471.
  35. **Ritter R, Schatton WFH.** Clinical trial on standardized celandine extract in patients with functional epigastric complaints: results of placebo-controlled double-blind trial. *Comp Ther Med* 1993, **1**, 189-193.
  36. **Schulz V, Hansel R, Tyler VE.** *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*. p. 176, Springer, New York, 1998.
  37. **Song JY, Yang HO, Pyo SN, Jung IS, Yi SY, Yun YS.** Immunomodulatory activity of protein-bound polysaccharide extracted from *Chelidonium majus*. *Arch Pharm Res* 2002, **25**, 158-164.
  38. **Song JY, Yang HO, Shim JY, Ahn JY, Han YS, Jung S, Yun YS.** Radiation protective effect of an extract from *Chelidonium majus*. *Int J Hematol* 2003, **78**, 226-232.
  39. **Stein U, Greyer H, Hentschel H.** Nutmeg (myristicin) poisoning--report on a fatal case and a series of cases recorded by a poison information centre. *Forensic Sci Int* 2001, **118**, 87-90.
  40. **Stückel F, Pöschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D.** Acute hepatitis induced by greater

- celandine (*Chelidonium majus*). Scand J Gastroenterol 2003, **38**, 565-568.
41. **Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP.** Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. Dtsch Med Wochenschr 1998, **123**, 1410-1414.
  42. **Then M, Szentmihályi K, Sárközi Á, Illés V, Forgács E.** Effect of sample handling on alkaloid and mineral content of aqueous extracts of greater celandine (*Chelidonium majus* L.). J Chromatography A 2000, **889**, 69-74.
  43. **Then M, Szentmihályi K, Sárközi Á, Szöllösi-Varga I.** Examination on antioxidant activity in the greater celandine (*Chelidonium majus* L.) extracts by FRAP method. Acta Biol Szeged 2003, **47**, 115-117.
  44. **Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, Vanhaelen M.** Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993, **341**, 387-391.
  45. **Weiss RF.** Herbal Medicine. pp. 84-88, Arcanum and Beaconsfield, Gothenburg, 1985.
  46. **Wirth JH, Hudgins JC, Paice JA.** Use of herbal therapies to relieve pain: a review of efficacy and adverse effects. Pain Manag Nurs 2005, **6**, 145-167.
  47. **Wolf BW, Weisbrode SE.** Safety evaluation of an extract from *Salacia oblonga*. Food Chem Toxicol 2003, **41**, 867-874.