

Original Article / 원저

백선피(*Dictamnus dasycarpus* Turcz) 추출물의 급성 경구투여 독성 연구

석지현¹ · 노항식¹ · 정자영¹ · 하현용²

¹식품의약품안전평가원 독성연구과, ²세명대학교 자연약재과학과

Acute Oral Toxicity Study of *Dictamnus dasycarpus* Turcz in SD Rats

Ji-Hyun Seok¹ · Hang-Sik Roh¹ · Ja-Young Jeong¹ · Hun-Yong Ha²

¹Toxicological Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,
Ministry of Food and Drug Safety, Osong 363-700, Korea

²Department of National Medicine Resources, Semyung University, Jecheon 390-711, Korea

Abstract

Objectives : This study was carried out to evaluate the acute oral toxicity of *Dictamnus dasycarpus* Turcz in Sprague-Dawley(SD) rats.

Methods : Male and female rats were administered orally with *Dictamnus dasycarpus* Turcz water extract of 1,000 mg/kg(low dosage group), 2,000 mg/kg(middle dosage group) and 4,000 mg/kg(high dosage group). We daily observed number of deaths, clinical signs and gross findings for 7 days. After 7 days, we measured body and organs weight. Also we analyzed hematological changes.

Results : No dead SD rats and no clinical signs were found during the experiment period. Also other specific changes were not found between control and treated groups in hematology. But we found out subtle changes in body weight and individual organ weight of the female group. In addition specific changes were observed in serum biochemical value of female group.

Conclusions : These results suggest that water soluble extract of *Dictamnus dasycarpus* Turcz has not acute oral toxicity and oral LD₅₀ value was over 4,000 mg/kg in SD rats. Also *Dictamnus dasycarpus* Turcz is expected to be sensitive with respect to the female.

Key words ; Acute; *Dictamnus dasycarpus* Turcz; herbal medicine; LD₅₀; SD rat; toxicity

© 2014 the Society of Korean Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

최근 건강에 대한 관심과 함께 천연물과 한약재에 대한 일반인들의 관심이 날로 증가하고 있으며, 이에 따른 한약 및 생약에 대한 무분별한 사용과 부작용 사례가 보고되고 있다^{1,2)}. 또한 천연물 유래의 생약과 한약은 부작용이 적을 것이라는 인식이 지배적이며, 그 독성과 부작용에 대한 과학적인 근거 또한 미약하여 국민 건강을 위협하는 요소로 작용하고 있다³⁾. 따라서 한약에 대한 과학적 검증을 통해 안전성을 확보할 필요가 있으며 체계적인 관리 시스템을 도입할 필요가 있다⁴⁾.

백선피는 한약재 가운데 청열조습(淸熱燥濕)의 효능을 가진 약물로서 일찍이 한의 처방에서 피부과질환을 치료하는 약물로 다양하게 응용되어 왔다⁵⁾. 그러나 오늘날 백선피는 자연 상태에서 채취되어 민간에서 자양강장 등의 목적으로 빈번하게 사용되고 있다. 알려진 부작용 가운데 대표적인 것으로 황달, 부종, 복수 등 간기능과 직·간접적으로 연관이 있는 증상이 대부분을 차지하고 있다⁶⁾. 특히 백선피를 복용한 뒤 부작용으로 치료를 받은 환자들의 병리소견에서는 담즙정체, 간세포 재생변화, 쿠퍼세포 증식, 염증세포 침식 등을 보인 예가 있으며, 백혈구와 혈소판의 수치에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 반면 최신의 연구를 통하여 백선피는 뇌세포 보호 작용이 있으며⁸⁾, NO 및 iNOS의 생성을 억제할 뿐만 아니라 염증매개물질인 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등 염증반응과 관련된 인자들을 억제함으로써 항염 작용이 있음이 밝혀졌다⁹⁾. 이러한 항염 효과는 최근 유행률이 높게 나타나는 아토피성 피부질환에도 효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 그 밖에 죽상동맥경화에 대해서 일정한 억제작용이 있는 것으로 보고되어 각계의 관심이 집중되고 있다⁵⁾.

백선피는 운향과(Rutaceae)에 속한 다년생 초본인 백선(*Dictamnus dasycarpus Turcz*)의 근피로써, 한약재로 사용할 때는 근경의 심을 제거하고 수세(水洗)하여 독성을 감약시킨 뒤 사용한다¹¹⁾. 백선피는 白羶, 北鮮皮, 白羊鮮, 白舌皮, 八股牛, 地羊鮮, 臭根皮, 金雀兒椒, 野花椒皮, 酸醬秧根, 大趕杖葉根 등의 이명으로도 불린다¹⁰⁾. 주요 약리활성 성분으로는 psoralen, xanthotoxin, scopoletin, dasycarpamin, dictamnol, obacunone 등을 함유하고 있으며, 항균, 심근흥분, 혈관수축, 자궁수축, 염증억제, 항암 등의 효능이 알려져 있다¹¹⁾.

이에 본 연구에서는 한의 처방에서 피부질환 치료 약물로 빈번하게 사용되는 백선피의 안전성에 대한 과학적 근거를 확보하고 무분별한 생약자원의 남용에 대한 경각심을 제고하기 위해 식품의약품안전청 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’ 및 ‘의약품등의 독성시험기준(식약청고시 제2012-86)’에 따라 단위투여독성시험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험용 약재 선정

본 연구에 사용된 백선피(*Dictamnus dasycarpus Turcz*)는 (주)퓨어마인드(yongchoen, Korea)에서 구입하였으며, 대한약전 및 생약규격집을 근거로 중앙약사심의위원회 한약분과 감별위원의 감별을 받아 사용하였다. 감별과정에서 본 연구에 사용한 백선피가 수세(水洗)과정을 거친 한약임을 재차 확인하였다.

2. 실험용 추출물 제조

본 연구에서는 백선피의 일반적인 경구투여에서 가장 빈번하게 나타나는 열수추출물에 대한 실험을 진행하였으며, 이를 위하여 백선피 500g을 추출기에 넣고 증류수를 4 l 를 넣은 후, 약110℃로 4시간동안 추출하고 나온 추출액을 병에 담았다. 열이 적당히 식으

교신저자 : 하현용, 충북 제천시 세명로 65
세명대학교 자연약재학과
(Tel : 043-649-1416, E-mail : hahunyong@hotmail.com)
• 접수 2014/1/14 • 수정 2014/1/31 • 채택 2014/2/7

면 여과지로 여과하여 냉동으로 보관하고 추출액을 감압농축기로 농축을 실시하였다. 농축된 시료를 동결건조기로 약 3일 동안 동결건조 하여 수득률 23.7%로 백선평추출물 23.5mg을 얻었으며 이를 실험에 사용하였다.

3. 실험동물

동물은 생후 7주된 150~180g의 SD(Sprague-Dawley) Rat를 (주)오리엔트바이오에서 구입하여 2주간 안정시킨 뒤 실험동물로 사용하였다. 사료(실험동물용 고형사료)와 물은 자유롭게 먹도록 유지하며, 사육장의 온도는 21~24℃, 상대습도는 40~80%로 유지하고, 12시간마다 낮과 밤이 반복되도록 사육장 내 빛을 조절하여 사육하였다.

4. 시험군 구성 및 투여량 설정

1) 시험군의 구성(Table 1)

2) 투여량 설정

본 시험은 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’ 및 ‘의약품등의 독성시험기준(식약청고시 제2012-86)’을 바탕으로 실험을 수행하였다. 이에 따르면 강제경구 투여 시 기술적으로 투여하는 용량은 1,000~2,000 mg/kg이나, 예외적인 경우에는 5,000 mg/kg까지 투약이 가능하다. 생약제의 경우 양약과 다르게 다량으로 오랫동안 섭취하기 때문에 최고용량을 2,000 mg/kg의 배수인 4,000 mg/kg으로 설정하였고,

용량결정시험에서는 4,000 mg/kg을 포함하여, 저용량 1,000 mg/kg과 중용량 2,000 mg/kg으로 설정하여, 총 3단계의 용량을 처리하기로 하였다.

3) 군분리 및 잔여동물 처리

순화기간 중 건강한 것으로 판정된 동물들의 체중을 측정하고, 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 48 마리씩 선택하였다. 선택한 동물들은 순위화한 체중에 따라 ‘시험군의 구성’표에 명시된 동물수가 되도록 하였다. 군 분리 후 잔여동물은 안락사 시켰다.

5. 시험 방법

- 1) 본 시험물질은 임상 적용 시 경구를 통하여 섭취하고 있으므로, 시험물질과 용매대조물질을 존대를 이용하여 경구로 투여하였다.
- 2) 시험물질 및 용매대조물질을 투여 전 체중을 측정하여 투여량(10ml/kg)을 환산하여, 1일 1회, 단회 투여 후 일주일동안 관찰하였다.
- 3) 시험물질을 투여한 모든 동물에 대하여 1일 2회(오전 10:00 이전, 오후 14:00 이후) 빈사동물 및 사망 여부를 확인하였고, 외관적 이상 및 임상증상, 이상 징후의 발생여부와 그 정도를 관찰하였다.
- 4) 부검 : 계획도살 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 동물전용 마취제(Zoletil 50, (주)버박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥을 방혈 및 치사시켜 장기조직을 육안으로 검사하였다.

Table 1. Configuration of the Test Group

Group	Sex	Number of animals	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
Control	M / F	3 / 3	10	0
Low dose	M / F	3 / 3	10	1000
Middle dose	M / F	3 / 3	10	2000
High dose	M / F	3 / 3	10	4000

6. 검사항목

1) 혈청생화학적 검사

혈액학적 검사를 실시한 동물에 대하여 혈청생화학적 검사를 실시하였다. 복대동맥으로부터 채혈된 혈액을 3,000 rpm, 15분간 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 다음과 같은 항목에 대해 측정하였다(Table 2).

Table 2. Serum Biochemical Value Test Items

Items	Unit
Aspartate aminotransferase, AST	IU/ l
Alanine aminotransferase, ALT	IU/ l
Lactate dehydrogenase, LDH	IU/ l
Alkaline phosphatase, ALP	IU/ l
Blood urea nitrogen, BUN	mg/ dl
Creatinine, CREA	mg/ dl

2) 혈액학적 검사

계획도살 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 동물전용 마취제(Zoletil 50, (주)비박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여 다음의 항목을 측정하였다(Table 3).

Table 3. Hematological Value Test Items

Items	Unit
White blood cell count, WBC	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Red blood cell count, RBC	$\times 10^6/\text{mm}^3$
Hemoglobin concentration, HGB	g/ dl
Hematocrit, HCT	%
Mean corpuscular volume, MCV	fl
Mean corpuscular hemoglobin, MCH	pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC	g/ dl
Cellular hemoglobin concentration mean, CHCM	g/ dl
Cellular hemoglobin, CH	pg
Red cell distribution width, RDW	%
Hemoglobin distribution width, HDW	g/ dl
Platelet, PLT	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Mean plasma volume, MPV	fl

3) 장기중량 측정

부검 후 다음의 장기를 적출하여 전자저울을 이용하여 측정하였으며, 실측치(절대중량)를 측정하고, 체중에 대한 비(상대중량)도 계산하였다. 또한, 양측성 장기는 모두 측정하였다(Table 4).

7. 통계처리 및 결과 판정

본 시험에서 얻은 측정치들은 ANOVA 분석을 실시한 후, 유의성이 인정될 경우 Dunnett's t-test를 실행하여 대조군과 각 용량군 간의 통계학적 유의성을 검정하였다($p < 0.05$).

결 과

1. 사망률 및 임상증상 관찰

백선피 물추출물을 이용한 단회투여 독성시험에서, 단회 투여 후 일주일 동안 관찰한 결과 시험물질로 인한 폐사 및 특이적인 임상증상이 관찰되지 않았다.

Table 4. Organ Weights Test Items

		Items
Male	Brain	Pituitary gland
	Thyroid	Seminal vesicle
	Lung	Prostate
	Thymus	Adrenal gland (L), Right
	Heart	Kidney (L), Right
	Spleen	Testis (L), Right
	Liver	Epididymis (L), Right
Female	Brain	Pituitary gland
	Thyroid	Liver
	Lung	Uterus
	Thymus	Adrenal gland (L), Right
	Heart	Kidney (L), Right
	Spleen	Ovary (L), Right

2. 음수율 및 사료섭취량

시험 전 기간 동안 대조군과 비교하여 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 음수율 및 사료섭취량 변화는 관찰되지 않았다.

3. 체중 및 장기중량 측정

순화기간 후 Rat를 군 분리하여 0, 1.0, 2.0, 4.0g/kg의 백선희 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 수컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 $230.47 \pm 17.78g$, 1.0g/kg 군은 $216.11 \pm 5.90g$, 2.0g/kg군은 $222.57 \pm 13.97g$, 4.0g/kg 군은 $229.53 \pm 10.25g$ 이며, 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 시

Table 5. Body Weight and Absolute Organ Weights of Male Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

(g)	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
Body Weight	230.47 ± 17.78	216.11 ± 5.90	222.57 ± 13.97	229.53 ± 10.25
Pituitary gland	0.009 ± 0.002	0.015 ± 0.011	0.009 ± 0.001	0.006 ± 0.002
Brain	1.942 ± 0.163	1.888 ± 0.088	1.919 ± 0.043	1.899 ± 0.073
Thyroid	0.014 ± 0.005	0.015 ± 0.002	0.019 ± 0.004	0.018 ± 0.009
Adrenal gland(L)	0.021 ± 0.001	0.021 ± 0.003	0.020 ± 0.003	0.020 ± 0.001
Adrenal gland(R)	0.030 ± 0.020	0.020 ± 0.001	0.020 ± 0.002	0.021 ± 0.002
Kidney(L)	1.079 ± 0.147	0.888 ± 0.057	1.026 ± 0.136	1.052 ± 0.061
Kidney(R)	1.080 ± 0.195	0.878 ± 0.033	0.986 ± 0.105	1.068 ± 0.104
Lung	1.025 ± 0.022	0.924 ± 0.062	1.031 ± 0.059	1.018 ± 0.015
Thymus	0.728 ± 0.021	0.566 ± 0.021	0.580 ± 0.128	0.541 ± 0.024
Heart	0.934 ± 0.067	0.817 ± 0.054	0.895 ± 0.143	0.922 ± 0.057
Spleen	0.658 ± 0.006	0.560 ± 0.052	0.525 ± 0.016	0.581 ± 0.017
Liver	7.988 ± 0.589	6.718 ± 0.271	6.994 ± 0.828	7.709 ± 1.130
Testis(L)	1.148 ± 0.094	1.058 ± 0.052	1.130 ± 0.060	1.215 ± 0.079
Testis(R)	1.133 ± 0.091	1.087 ± 0.057	1.138 ± 0.045	1.220 ± 0.078
Epididymis(L)	0.173 ± 0.006	0.147 ± 0.011	0.167 ± 0.027	0.189 ± 0.005
Epididymis(R)	0.170 ± 0.028	0.123 ± 0.017	0.171 ± 0.004	0.121 ± 0.096
Seminal vesicle	0.329 ± 0.046	0.251 ± 0.040	0.371 ± 0.111	0.363 ± 0.050
Ventral Prostate	0.203 ± 0.003	0.151 ± 0.027	0.167 ± 0.006	0.195 ± 0.044

Values are presented as the means ± standard deviations.

Table 6. Body Weight and Relative Organ Weights of Male Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

(g%)	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
Body Weight	230.47 ± 17.78	216.11 ± 5.90	222.57 ± 13.97	229.53 ± 10.25
Pituitary gland	0.004 ± 0.001	0.007 ± 0.005	0.003 ± 0.002	0.002 ± 0.001
Brain	0.783 ± 0.136	0.875 ± 0.065	0.865 ± 0.069	0.827 ± 0.009
Thyroid	0.006 ± 0.003	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.004
Adrenal gland(L)	0.008 ± 0.002	0.010 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.000
Adrenal gland(R)	0.013 ± 0.010	0.009 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.001
Kidney(L)	0.430 ± 0.031	0.412 ± 0.034	0.460 ± 0.048	0.459 ± 0.030
Kidney(R)	0.428 ± 0.041	0.407 ± 0.026	0.443 ± 0.030	0.466 ± 0.047
Lung	0.413 ± 0.064	0.428 ± 0.040	0.463 ± 0.010	0.444 ± 0.021
Thymus	0.294 ± 0.049	0.262 ± 0.012	0.263 ± 0.070	0.236 ± 0.019
Heart	0.374 ± 0.031	0.379 ± 0.033	0.402 ± 0.061	0.402 ± 0.008
Spleen	0.265 ± 0.041	0.259 ± 0.027	0.236 ± 0.007	0.253 ± 0.007
Liver	3.197 ± 0.254	3.108 ± 0.043	3.136 ± 0.203	3.348 ± 0.335
Testis(L)	0.465 ± 0.092	0.490 ± 0.033	0.508 ± 0.011	0.531 ± 0.056
Testis(R)	0.459 ± 0.095	0.504 ± 0.040	0.512 ± 0.020	0.533 ± 0.054
Epididymis(L)	0.070 ± 0.012	0.068 ± 0.005	0.075 ± 0.008	0.082 ± 0.006
Epididymis(R)	0.069 ± 0.018	0.057 ± 0.009	0.077 ± 0.006	0.054 ± 0.043
Seminal vesicle	0.132 ± 0.025	0.117 ± 0.022	0.165 ± 0.039	0.159 ± 0.026
Ventral Prostate	0.081 ± 0.003	0.070 ± 0.011	0.075 ± 0.004	0.085 ± 0.020

Values are presented as the means ± S.D.
Relative weight; Ratio to body weight × 100 (%)

Table 7. Body Weight and Absolute Organ Weights of Female Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

(g)	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
Body Weight	168.90 ± 20.51	166.40 ± 2.10	164.70 ± 1.50	167.51 ± 15.38
Pituitary gland	0.0356 ± 0.0472	0.0090 ± 0.0011	0.0053 ± 0.0018	0.0111 ± 0.0006
Brain	1.7645 ± 0.0982	1.8328 ± 0.0800	1.8845 ± 0.0403	1.7408 ± 0.0907
Thyroid	0.0232 ± 0.0018	0.0187 ± 0.0079	0.0546 ± 0.0670	0.0173 ± 0.0043
Thymus	0.0250 ± 0.0035	0.0183 ± 0.0056	0.0183 ± 0.0143	0.0214 ± 0.0016
Lung	0.0276 ± 0.0005	0.0227 ± 0.0019	0.0240 ± 0.0019	0.0203 ± 0.0016
Heart	0.7396 ± 0.0362	0.6964 ± 0.0517	0.4859 ± 0.3682	0.7176 ± 0.0895
Liver	0.7422 ± 0.0705	0.6868 ± 0.0629	0.6695 ± 0.0596	0.6979 ± 0.0597
Adrenal gland(L)	0.8355 ± 0.0660	0.8588 ± 0.0041	0.8325 ± 0.0359	0.8616 ± 0.0891
Adrenal gland(R)	0.5019 ± 0.1762	0.5715 ± 0.2272	0.4569 ± 0.0686	0.5424 ± 0.0655
Kidney(L)	0.6849 ± 0.1105	0.6976 ± 0.0441	0.6643 ± 0.0143	0.7008 ± 0.1085
Kidney(R)	0.3724 ± 0.0409	0.4106 ± 0.0534	0.3575 ± 0.0330	0.3671 ± 0.0506
Spleen	5.7180 ± 0.6455	5.5929 ± 0.1984	5.5643 ± 0.2607	5.5434 ± 0.5122
Uterus	0.3390 ± 0.1357	0.3857 ± 0.1550	0.3019 ± 0.0690	0.4124 ± 0.1959
Ovary(L)	0.0423 ± 0.0088	0.0498 ± 0.0105	0.1477 ± 0.1657	0.0417 ± 0.0204
Ovary(R)	0.0395 ± 0.0059	0.0482 ± 0.0142	0.1750 ± 0.2097	0.0399 ± 0.0207

Values are presented as the means ± standard deviations.

Table 8. Body Weight and Relative Organ Weights of Female Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

(g%)	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
Body Weight	168.90 ± 20.51	166.40 ± 2.10	164.70 ± 1.50	167.51 ± 15.38
Pituitary gland	0.022 ± 0.031	0.005 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.007 ± 0.000
Brain	1.009 ± 0.063	1.102 ± 0.061	1.144 ± 0.021	1.048 ± 0.142
Thyroid	0.009 ± 0.008	0.008 ± 0.007	0.033 ± 0.041	0.010 ± 0.002
Thymus	0.014 ± 0.003	0.011 ± 0.003	0.011 ± 0.009	0.013 ± 0.001
Lung	0.016 ± 0.002	0.014 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.012 ± 0.000
Heart	0.425 ± 0.058	0.418 ± 0.030	0.295 ± 0.223	0.428 ± 0.022
Liver	0.426 ± 0.064	0.412 ± 0.033	0.406 ± 0.033	0.417 ± 0.009
Adrenal gland(L)	0.478 ± 0.038	0.516 ± 0.009	0.505 ± 0.022	0.514 ± 0.027
Adrenal gland(R)	0.285 ± 0.090	0.345 ± 0.141	0.277 ± 0.040	0.326 ± 0.052
Kidney(L)	0.391 ± 0.057	0.419 ± 0.031	0.403 ± 0.007	0.419 ± 0.054
Kidney(R)	0.214 ± 0.037	0.247 ± 0.031	0.217 ± 0.019	0.219 ± 0.013
Spleen	3.265 ± 0.312	3.361 ± 0.078	3.379 ± 0.159	3.478 ± 0.012
Uterus	0.192 ± 0.069	0.232 ± 0.094	0.183 ± 0.042	0.254 ± 0.145
Ovary(L)	0.024 ± 0.003	0.030 ± 0.007	0.090 ± 0.100	0.025 ± 0.011
Ovary(R)	0.022 ± 0.002	0.029 ± 0.009	0.106 ± 0.127	0.024 ± 0.012

Values are presented as the means ± S.D.

Relative weight; Ratio to body weight × 100 (%)

Table 9. Hematological Values of Male Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
WBC(×10 ³ /mm)	7.67 ± 1.13	8.40 ± 2.37	7.94 ± 0.42	8.08 ± 1.65
RBC(×10 ⁶ /mm)	6.66 ± 0.33	6.54 ± 0.80	6.97 ± 0.23	6.83 ± 0.08
HGB(g/dl)	13.60 ± 0.26	13.90 ± 0.00	14.20 ± 0.20	14.03 ± 0.12
HCT(%)	43.53 ± 1.27	43.00 ± 4.87	47.13 ± 0.55	45.97 ± 0.75
MCV(fl)	65.43 ± 1.48	65.80 ± 0.69	67.60 ± 2.86	67.40 ± 0.62
MCH(pg)	20.47 ± 0.59	21.50 ± 2.78	20.43 ± 0.95	20.57 ± 0.29
MCHC(g/dl)	31.27 ± 0.46	32.63 ± 3.88	30.20 ± 0.26	30.53 ± 0.68
CHCM(g/dl)	34.47 ± 0.21	34.13 ± 0.49	33.97 ± 0.15	33.70 ± 0.72
CH(pg)	22.40 ± 0.40	22.33 ± 0.58	22.87 ± 0.95	22.63 ± 0.64
RDW(%)	13.77 ± 0.70	13.80 ± 0.56	13.40 ± 0.17	14.10 ± 0.61
HDW(g/dl)	2.02 ± 0.12	2.07 ± 0.11	1.99 ± 0.09	2.07 ± 0.15
PLT(×10 ³ /mm)	1423.33 ± 88.52	1187.00 ± 132.60	891.67 ± 503.87	966.00 ± 681.32
MPV(fl)	7.30 ± 0.44	8.20 ± 1.06	8.07 ± 0.64	9.20 ± 2.13

Values are presented as the means ± standard deviations.

WBC; White blood cell count, RBC; Red blood cell count, HGB; hemoglobin concentration, HCT; Hematocrit, MCV; Mean corpuscular hemoglobin, MCH; Mean corpuscular hemoglobin concentration, CHCM; Cellular hemoglobin concentration mean, CH; Cellular hemoglobin, RDW; Red cell distribution width, HDW; Hemoglobin distribution width, PLT; Platelet, MPV; Mean plasma volume

장기증량 및 상대증량을 측정한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 5, 6).

암컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 168.90 ± 20.51g, 1.0g/kg 군은 166.40 ± 2.10g, 2.0g/kg군은 164.70 ± 1.50g, 4.0g/kg 군은 167.51 ± 15.38g 이며, 시험물질 투여로 체중이 일부 감소되는 변화가 관찰되었다. 또한 부검 시 장기증량 및 상대증량을 측정 한 결과, 시험물질 투여군에서 간(Liver)의 증량이 투여량 증가에 따라 유의성 있게 감소하였다(Table 7, 8).

4. 혈액학적 검사

수컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 백선피 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 등을 측정하였다. 그 결과 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 9).

암컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 백선피 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 등을 측정하였다. 그 결과 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 10).

5. 혈액생화학적 검사

수컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 백선피 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 저용량에서 탈수효소(LDH)의 현저한 감소가 관찰되었으나, 대조군과 시험물질 투여군 간의 유의성을 판단하기에는 미흡함이 있다(Table 11).

Table 10. Hematological Values of Female Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
WBC($\times 10^3/mm$)	4.21 ± 1.93	3.20 ± 0.98	3.20 ± 1.26	3.92 ± 0.89
RBC($\times 10^6/mm$)	6.12 ± 1.55	7.10 ± 0.22	7.10 ± 0.14	6.88 ± 0.26
HGB(g/dl)	14.47 ± 0.47	14.27 ± 0.42	14.27 ± 0.51	14.17 ± 0.06
HCT(%)	38.83 ± 9.56	44.30 ± 1.06	44.30 ± 1.97	44.47 ± 0.80
MCV(fl)	63.63 ± 0.76	62.30 ± 1.73	62.30 ± 1.57	64.73 ± 1.60
MCH(pg)	24.80 ± 6.76	20.10 ± 0.72	20.10 ± 0.53	20.60 ± 0.70
MCHC(g/dl)	38.93 ± 10.21	32.23 ± 0.31	32.23 ± 0.93	31.80 ± 0.56
CHCM(g/dl)	35.20 ± 0.44	35.13 ± 0.78	35.13 ± 0.40	35.10 ± 0.30
CH(pg)	22.33 ± 0.32	21.80 ± 1.12	21.80 ± 0.44	22.67 ± 0.71
RDW(%)	12.93 ± 0.58	12.77 ± 0.51	12.77 ± 0.25	12.83 ± 0.80
HDW(g/dl)	1.92 ± 0.10	1.90 ± 0.10	1.90 ± 0.05	1.90 ± 0.08
PLT($\times 10^3/mm$)	1054.33 ± 173.64	1376.67 ± 243.08	1376.67 ± 198.15	1588.00 ± 82.71
MPV(fl)	7.63 ± 0.15	8.43 ± 0.50	8.43 ± 0.21	8.23 ± 0.06

Values are presented as the means ± standard deviations.

WBC; White blood cell count, RBC; Red blood cell count, HGB; hemoglobin concentration, HCT; Hematocrit, MCV; Mean corpuscular hemoglobin, MCH; Mean corpuscular hemoglobin concentration, CHCM; Cellular hemoglobin concentration mean, CH; Cellular hemoglobin, RDW; Red cell distribution width, HDW; Hemoglobin distribution width, PLT; Platelet, MPV; Mean plasma volume

암컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 백선피 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 시험물질 투여군에서 아미노기전이효소(AST)와 탈수효소(LDH)가 시험물질의 용량이 증가함에 따라 감소되는 경향을 보였다(Table 12).

6. 병리학적 독성평가

백선피 물추출물을 단회투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 적절한 모든 장기를 조직병리로 관독한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간의 유의성 있는 차이점은 관찰할 수 없었다.

고찰 및 결론

한약 및 생약은 약용자원으로써 뿐만 아니라 주요한 식품자원으로써 그 범위와 빈도가 점차 증가하고 있으며, 자생식물의 채취가 비교적 용이한 경우에는 일반인도 손쉽게 얻을 수 있어 오남용의 우려가 있다¹²⁾. 특히 백선피는 봉삼 혹은 봉황삼이라는 명칭으로 민간에 알려지면서 최근 그 부작용 사례가 적지 않게 발생하고 있다^{6,7,13)}. 한약재로 유통되는 규격 한약 이외에 자연 상태에서 채취되는 백선피는 특별한 규제 없이 일반에서 구매와 사용이 가능한 실정이다. 그러나 전문가의 조언이나 정확한 진단 없이 백선피를 복용하는 것은 여전히 위험하다. 특히 민간에서 사용되는 백선피는 규격품 한약과는 달리 한의학적 수치(修治)과정을 거치지 않기 때문에 더욱 위험성에 대한 고

Table 11. Serum Biochemical Values of Male Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
AST(IU/ l)	128.00 ± 8.49	145.00 ± 15.36	136.67 ± 18.01	118.00 ± 14.42
ALT(IU/ l)	27.50 ± 3.54	31.00 ± 2.08	25.67 ± 4.16	23.00 ± 1.00
LDH(IU/ l)	1946.50 ± 120.92	2004.00 ± 44.77	1875.33 ± 181.73	1827.33 ± 139.17
ALP(IU/ l)	349.00 ± 28.28	254.00 ± 67.72	276.00 ± 32.19	266.00 ± 118.49
BUN(mg/dl)	15.60 ± 2.26	13.5 ± 1.91	14.67 ± 3.25	15.83 ± 2.43
CREA(mg/dl)	0.68 ± 0.06	0.63 ± 0.23	1.01 ± 0.16	0.75 ± 0.02

Values are presented as the means ± standard deviations.

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, LDH; Lactate dehydrogenase, ALP; Alkaline phosphatase, BUN; Blood urea nitrogen, CREA; Creatinine

Table 12. Serum Biochemical Values of Female Rats Treated with *Dictamnus Dasycarpus Turcz*

	Control	1.0g/kg	2.0g/kg	4.0g/kg
AST(IU/ l)	117.33 ± 25.72	103.00 ± 8.00	103.67 ± 4.93	117.00 ± 3.56
ALT(IU/ l)	31.67 ± 2.52	20.33 ± 4.04	22.00 ± 5.57	19.33 ± 3.86
LDH(IU/ l)	1589.33 ± 495.02	1528.00 ± 200.53	1365.67 ± 112.02	1763.33 ± 63.23
ALP(IU/ l)	240.33 ± 27.30	215.67 ± 11.15	214.67 ± 59.07	235.33 ± 88.31
BUN(mg/dl)	18.47 ± 1.56	17.47 ± 0.90	15.13 ± 1.40	16.10 ± 2.42
CREA(mg/dl)	0.80 ± 0.01	0.72 ± 0.08	0.79 ± 0.03	0.72 ± 0.03

Values are presented as the means ± standard deviations.

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, LDH; Lactate dehydrogenase, ALP; Alkaline phosphatase, BUN; Blood urea nitrogen, CREA; Creatinine

찰이 필요하다. 따라서 백선피를 포함한 천연물 유래 생약의 안전성에 대해 지속적이고 체계적인 연구가 이루어져야 할 필요가 있다¹⁴⁾.

백선피의 경우 국내에서 오랜 기간 동안 한의 처방에 피부과 질환에 빈번하게 사용되어 왔으며, 염증성 질환 및 각종 피부질환에 다양하게 응용되는 한약재 가운데 하나이다. 백선피의 성질은 한(寒)하고, 맛은 고태(苦咸)하며, 비장과 위에 주로 작용하여 청열조습(淸熱燥濕), 거풍지양(祛風止痒)하는 작용이 있어 풍진, 습진, 개선, 황달 및 습열비증(濕熱癩症) 등의 습사(濕邪)로 인한 피부질환을 치료하는 약물로 알려져 있다¹⁵⁾. 백선피는 국내에서 비교적 많은 개체가 자생하며, 일반인들이 다양한 경로를 통하여 손쉽게 접할 수 있기 때문에 그로 인한 오남용 또한 우려되는 상황에 있다¹⁶⁾. 특히 최근에는 백선피가 가지고 있는 다양한 효능, 효과가 과학적으로 입증되고 새로운 효능이 발견되는 추세에 있어 더욱 관심의 대상이 되고 있다. 따라서 백선피의 안전성에 대한 과학적 검증이 반드시 필요한 상황이며, 이를 토대로 백선피의 다양한 활용분야를 개발할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구에서는 단회투여독성평가에 따른 사망률, 임상증상, 음수율, 식이율, 체중 및 장기 중량 변화, 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사, 해부병리학적 조직검사 등을 암수별 시험군으로 나누어 수행함으로써 연구결과에 대한 근거를 명확하게 제시하고자 하였다.

결과에서 알 수 있듯이 시험기간 중 사망한 개체가 없어 LD₅₀의 산출은 불가하였으며, 기본적인 임상증상이나 이상 소견은 관찰되지 않았다. 체중의 변화에 있어서 수컷 Rat 시험군에서 체중의 변화가 관찰되었으나 용량과는 연관성을 증명할 수 없었다. 반면 암컷 Rat 시험군에서는 용량과 비례하여 체중이 감소되는 결과를 보였으며, 개별 장기의 중량변화에 있어서도 암컷 Rat의 간(Liver)에서 중량이 유의하게 감소함을 알 수 있었다. 혈액검사 영역에서도 유의성 있는 변화가 관찰되지는 않았으나, 혈액생화학적검사의 결과에

서 특히 암컷 Rat의 AST와 LDH가 대조군에 비하여 용량이 증가됨에 따라 감소되는 경향을 보였으며, ALP는 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보였다. 이러한 결과는 백선피의 약리효과가 웅성보다는 자성에 민감하다는 것을 시사하는 것으로 생각되며, 이와 관련된 후속 연구가 추가적으로 수행되어야 할 것으로 보인다.

본 연구의 결과로 볼 때 수치(修治)과정을 거친 한약재 백선피가 경구투여에 있어 비교적 안전한 물질인 것으로 판단할 수 있다. 그러나 단회 경구투여 급성독성시험만으로 천연물 생약에 대한 독성 유무를 판단하기에는 일정부분 제약이 있다¹⁷⁾. 추가적으로 2주(또는 4주) 반복 경구투여 독성시험 및 13주 반복 경구투여 독성시험 그리고 유전독성에 대한 연구들이 순차적으로 수행되어야 할 것이며, 이를 통하여 백선피에 대한 체계적인 독성정보를 구축함으로써 보다 정확하고 과학적 근거에 입각한 안전성 자료가 확보될 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전처 '독성물질 연구 및 지원시스템 구축 연구'(12181MFDS607)의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고 문헌

1. Oh TW, Bae HS, Yoon CH, Park YK. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of the Modified Wenpitang-Hab-Wulingsan(WHW®) in Sprague-Dawley rats. Korean Journal of Herbology. 2010;25(3): 43-51.
2. Kim TH, Jang S, Lee AR, Lee AY, Choi G, Kim HK. The Analysis of Residual Pesticides and Sulfur Dioxide in Commercial Medicinal

- Plants. Korean Journal of Herbology, 2012;27(6):43-8.
3. Park HM, Shin HT, Lee SD. Herbal Toxicological Effects on Rats' Fetus-Focusing on Ojeoksan-. Kor J Oriental Preventive Medical Society, 2008;12(2):27-35.
 4. Hwang SY, Kwon W, Chai HY, Cho YM, Lee NJ, Ryu JM, et al. Four-week repeated-dose toxicity study on Mori radidis Cortex. The Korean journal of laboratory animal science, 2004;20(3):283-90.
 5. Qin M, Guo HB, Xu Y. Cortex Dictamni Inhibits Formation of Early Atherosclerotic Lesions in ApoE-Deficient Mice. ACTA Laboratorium Animalis Scientica Sinica, 2010;18(3):191-5.
 6. Lee JH, Lee HY, Koh KC, Lee JK, Rhee PL, Kim JJ, et al. Drug Induced Liver Disease Caused by Ingestion of Dyc坦nus dasycarpus. 1998;31(2):251-7.
 7. Jung JH, Kim SH, Ko KH, Jung KH, Hwang SW, Goh PG, et al. Clinical features of 28 acutely toxic hepatitis patients who ingested Dictamnus dasycarpus: A single center clinical experience. The Korean Journal of Medicine, 2010;78(4):457-65.
 8. Choi HG, Lee DS, Li B, Jun KY, Jeong GS, Kim YC. Neuroprotective Effect of the Water-insoluble fraction of Root Barks of Dictamnus dasycarpus 70% Ethanol Extract on Glutamate-Induced Oxidative Damage in Mouse Hippocampal HT22 Cells. Kor. J. Pharmacogn, 2011;42(2):175-81.
 9. Park JS, Shin TY, Kim DG, Lee JH. The Effects of Dictamni Radicis Cortex on the iNOS Expression and Proinflammatory Cytokines Production. Kor J Pharmacogn, 2011;42(4):348-53.
 10. Ha HY. The another name of herbal medicine. 1st ed, Seoul:passanpass, 2007;1:460.
 11. Hu XM, Zhang WK, Zhang HJ, Dong HM, Xie KW, Wu BX, et al. Zhonghwabencao Jingxuanben, 2nd ed. Shanghai:kejichubanshe, 1998;1:1023-6.
 12. Kim KS. Present Status and Perspectives of Medicinal Plant Resources in Korea, Research of national Resources, 1999;2:25-41.
 13. Jang JS, Seo EG, Han C, Chae HB, Kim SJ, Lee JD, et al. Four cases of toxic Liver injury associated with Dictamnus dasycarpus. The Korean Journal of Hepatology, 2008;14(2):206-12.
 14. Kweon KT. A Reasearch on Management System of Herbal Medicine in Common Use for Food and Medicine. Korean Journal of Herbology, 2012;27(2):25-9.
 15. Jung HW, Jun BH. The Cytotoxic effects of Dictamni Cortex Radicis and Manitis Squama on Human cancer cell-lines. Korean J Oriental Pathology, 1997;11(1):58-64.
 16. Kang BH. Ecological Flora of Surrounding Resource Plants for Biological Diversity and Green Survival, 1st ed, Paju:Korean Studies Information, 2013;1:316.
 17. Park YK, Park YC, Kang SY. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of KOB03, a polyherbal medicine for allergic rhinitis, in rats. Korean Journal of Herbology, 2013;28(1):15-21.