

Original Article / 원저

택사(*Alismatis Rhizoma*) 추출물의 반복 경구투여 독성 연구

노항식¹ · 석지현¹ · 정자영¹ · 이종권¹ · 김태성¹ · 최혜경¹ · 하현용²

¹식품의약품안전평가원 독성연구과, ²세명대학교 자연약재과학과

Repeated Dose Oral Toxicity Study of *Alismatis Rhizoma* in SD Rats

Hang-Sik Roh¹ · Ji-Hyun Seok¹ · Ja-Young Jeong¹ · Jong-Kwon Lee¹ · Tae-Sung Kim¹ ·
Hye-Kyung Choi¹ · 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 repeated dose oral toxicity of *Alismatis Rhizoma* in Sprague-Dawley(SD) rats.

Methods : Male and female rats were administered orally with *Alismatis Rhizoma* water extract of 500 mg/kg(low dosage group), 1,000 mg/kg(middle dosage group) and 2,000 mg/kg(high dosage group). We daily observed number of deaths, clinical signs and gross findings for 14 days(twice a day). After 14 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 and serum biochemistry. In addition no significant changes of gross body and individual organs weight.

Conclusions : These results suggest that water soluble extract of *Alismatis Rhizoma* has not repeated dose oral toxicity and oral LD₅₀ value was over 2,000 mg/kg in SD rats. As a result, we can determine *Alismatis Rhizoma* is a relatively safe substance.

Key words ; Repeated; *Alismatis Rhizoma*; 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

한약에 대한 사회적 관심의 증가로 인해 최근 한약 소재를 이용한 다양한 제품과 용도가 개발되고 있는 추세이다¹⁾. 그와 더불어 한약 소재의 안전성에 대한 문제가 지속적으로 제기되고 있으며, 각종 매체를 통하여 한약과 그 가공품들이 효능과 안전성에 대한 검증조차 없이 무분별하게 소개되고 있어 사회적인 문제로 떠오르고 있다^{2,3)}. 또한 한약은 오랜 기간 사용되어 왔기에 안전한 것이라는 인식으로 그 독성과 부작용에 대한 과학적인 근거가 확보되지 않아 국민 건강을 위협하는 요소로 작용하고 있다⁴⁾. 따라서 한약 소재에 대한 과학적 검증과 안전성을 확보함으로써, 국민건강에 대한 안전과 한약 시장의 장기적인 발전을 위한 토대를 마련할 수 있을 것이다⁵⁾. 또한 한약재의 독성과 인체에 대한 자극에 대해서도 일정부분 해답을 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

택사는 한약재 가운데 이수삼습(利水滲濕)의 효능을 가진 약물로서 일찍이 고대 한의 처방에서 다양하게 응용되어 왔다. 그러나 오늘날 택사는 몇 가지 부작용으로 인하여 의약품 전용 천연물 생약으로 관리되고 있으며, 전문가의 지시에 따라 투약 및 용량을 제한하고 있다⁶⁾. 알려진 부작용 가운데 대표적인 것으로 소화관 염증과 피부자극을 수반하는 발포작용 등이 있으나, 인체에 치명적인 독성은 없는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 최근의 연구에서 택사의 항산화 및 항염증 작용이 밝혀졌으며, 항비만과 항고지혈 효과 등이 과학적 규명을 통하여 검증되는 추세에 있다^{7,9)}. 또한 택사는 국내에서 재배되는 한약재로서 택사를 이용한 다양한 천연물 소재와 제품의 개발을 통한 다양한 부가 가치의 창출을 기대할 수 있는 상황이다. 그 밖에 세포 손상 복구와 멜라닌 생성 억제 효과가 뛰어난 것으로 확인되어 천연물 화장품의 원료로도 주목받고 있다¹⁰⁾.

택사는 택사과(*Alismataceae*)에 속한 다년생 소택 식물인 질경이택사(*Alisma plantago-aquatica* var. *orientale* SAMUELS) 또는 택사(*A. canaliculatum* ALL. BR. et BOUCHE)의 괴경으로써, 澤下, 文且, 天秃, 川下, 建下, 水瀉, 澤芝, 及瀉, 禹孫, 芒芋, 鶴瀉, 天鵝蛋 등의 이명으로도 불린다¹¹⁾. 주요 약리활성 성분으로는 alisol A, B, C, alismol, alismoxide, choline 등을 함유하고 있으며, 이노, 혈압강하, 혈중 지방감소, 죽상동맥경화 방지, 항지방간, 항염, 혈당강하 등의 효능이 알려져 있다¹²⁾.

이에 본 연구에서는 한약처방 및 화장품의 원료로 빈번하게 사용되는 택사의 안전성에 대한 과학적 근거를 확보하기 위해 식품의약품안전청 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’ 및 ‘의약품등의 독성시험기준(식약청고시 제2012-86)’에 따라 반복투여 독성시험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험용 약재 선정

본 연구에 사용된 택사(*Alismatis Rhizoma*)는 (주) 퓨어마인드(yongchoen, Korea)에서 구입하였으며, 대한약전 및 생약규격집을 근거로 중앙약사심의위원회 한약분과 감별위원의 감별을 받아 사용하였다.

2. 실험용 추출물 제조

본 연구에서는 택사의 일반적인 경구투여에서 가장 빈번하게 나타나는 열수추출물에 대한 실험을 진행하였으며, 이를 위하여 택사 500g을 추출기에 넣고 증류수를 4l를 넣은 후, 약110℃로 4시간동안 추출하고 나온 추출액을 병에 담았다. 열이 적당히 식으면 여과지로 여과하여 냉동으로 보관하고 추출액을 감압농축기로 농축을 실시하였다. 농축된 시료를 동결건조기로 약 3일 동안 동결건조 하여 수득률 23.7%로 택사추출물 23.5mg을 얻었으며 이를 실험에 사용하였다.

교신저자 : 하현용, 충북 제천시 세명로 65
세명대학교 자연약재학과
(Tel : 043-649-1416, E-mail : hahunyong@hotmail.com)
• 접수 2014/1/13 • 수정 2014/1/31 • 채택 2014/2/7

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/kg이며, 단위투여독성시험의 결과를 참고하여 최고용량은 2,000 mg/kg으로 설정하였다. 본 시험에서는 고용량 2,000 mg/kg을 포함하여 저용량 500 mg/kg과 중용량 1,000 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 160 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 존테를 이용하여 경구로 투여하였다.
- 2) 시험물질 및 용매대조물질은 투여 전 체중을 측정하여 투여량(10 ml/kg)을 환산하여, 1일 1회, 14일간 연속으로 투여하였다.
- 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)비박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥을 방혈 및 치사시켜 장기조직을 육안으로 검사하였다.

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 1. Configuration of the Test Group

Group	Sex	Number of animals	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
Control	M / F	10 / 10	10	0
Low dose	M / F	10 / 10	10	500
Middle dose	M / F	10 / 10	10	1000
High dose	M / F	10 / 10	10	2000

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).

3) 장기중량 측정

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

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

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
Female	Liver	Epididymis (L), Right
	Brain	Pituitary gland
	Thyroid	Liver
	Lung	Uterus
	Thymus	Adrenal gland (L), Right
	Heart	Kidney (L), Right
Spleen	Ovary (L), Right	

4) 병리학적 독성평가

장기중량을 측정했던 장기들을 10% 중성포르말린 용액(neutral formalin)에 고정하였다. 대조군 과 2,000mg/kg 투여군의 장기에 대하여 조직검체를 제작하였다. 조직은 3mm로 사정하고, 일반적인 조직처리과

정을 거쳐 파라핀으로 고정 처리한 뒤, 1~4 μ m의 조직 절편을 제작하였다. 최종적으로 Hematoxylin & Eosin Stain을 거쳐 광학현미경으로 관찰하였다.

서, 14일 동안 매일 경구투여 후 관찰한 결과 시험물질로 인한 폐사 및 특이적인 임상증상이 관찰되지 않았다.

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($p < 0.05$).

2. 음수율 및 사료섭취량

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

결 과

3. 체중 및 장기중량 측정

순화기간 후 Rat를 군 분리하여 0, 0.5, 1.0, 2.0 g/kg의 택사 물추출물을 각각 14일간 반복경구투여한 후, 부검을 실시하였다. 수컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 260.84 ± 10.41 g, 0.5 g/kg 군은 $263.46 \pm$

1. 사망률 및 임상증상 관찰

택사 물추출물을 이용한 14일 반복투여 독성시험에

Table 5. Body Weight and Absolute Organ Weights of Male Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

(g)	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
Body Weight	260.84 \pm 10.41	263.46 \pm 23.45	264.82 \pm 8.87	262.62 \pm 19.07
Pituitary gland	0.016 \pm 0.025	0.007 \pm 0.002	0.008 \pm 0.001	0.008 \pm 0.001
Brain	1.901 \pm 0.082	1.876 \pm 0.119	1.902 \pm 0.074	1.867 \pm 0.107
Thyroid	0.015 \pm 0.002	0.013 \pm 0.002	0.015 \pm 0.006	0.014 \pm 0.001
Adrenal gland(L)	0.512 \pm 0.098	0.541 \pm 0.112	0.517 \pm 0.093	0.539 \pm 0.120
Adrenal gland(R)	1.147 \pm 0.081	1.180 \pm 0.139	1.176 \pm 0.069	1.156 \pm 0.087
Kidney(L)	0.973 \pm 0.090	0.977 \pm 0.079	0.957 \pm 0.044	0.940 \pm 0.077
Kidney(R)	8.319 \pm 0.890	7.540 \pm 0.957	8.059 \pm 0.578	7.833 \pm 0.871
Lung	0.020 \pm 0.004	0.020 \pm 0.003	0.020 \pm 0.005	0.019 \pm 0.005
Thymus	0.039 \pm 0.060	0.020 \pm 0.003	0.021 \pm 0.004	0.020 \pm 0.003
Heart	1.022 \pm 0.063	0.992 \pm 0.114	1.013 \pm 0.096	1.003 \pm 0.085
Spleen	1.085 \pm 0.260	0.993 \pm 0.117	0.992 \pm 0.077	1.025 \pm 0.086
Liver	0.654 \pm 0.060	0.696 \pm 0.084	0.644 \pm 0.079	0.633 \pm 0.131
Testis(L)	1.473 \pm 0.117	1.505 \pm 0.198	1.475 \pm 0.109	1.538 \pm 0.091
Testis(R)	1.481 \pm 0.128	1.350 \pm 0.479	1.463 \pm 0.108	1.553 \pm 0.081
Epididymis(L)	0.295 \pm 0.038	0.284 \pm 0.026	0.281 \pm 0.033	0.292 \pm 0.036
Epididymis(R)	0.292 \pm 0.028	0.275 \pm 0.069	0.275 \pm 0.030	0.294 \pm 0.031
Seminal vesicle	0.710 \pm 0.143	0.627 \pm 0.077	0.659 \pm 0.154	0.704 \pm 0.188
Ventral Prostate	0.299 \pm 0.079	0.282 \pm 0.039	0.278 \pm 0.063	0.322 \pm 0.087

Values are presented as the means \pm standard deviations, ($p < 0.05$)

Table 6. Body Weight and Relative Organ Weights of Male Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

(g%)	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
Body Weight	260.84 ± 10.41	263.46 ± 23.45	264.82 ± 8.87	262.62 ± 19.07
Pituitary gland	0.007 ± 0.010	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000
Brain	0.725 ± 0.040	0.811 ± 0.052	0.744 ± 0.029	0.724 ± 0.042
Thyroid	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Adrenal gland(L)	0.187 ± 0.030	0.234 ± 0.049	0.202 ± 0.036	0.209 ± 0.047
Adrenal gland(R)	0.431 ± 0.021	0.510 ± 0.060	0.460 ± 0.027	0.449 ± 0.034
Kidney(L)	0.367 ± 0.031	0.422 ± 0.034	0.374 ± 0.017	0.365 ± 0.030
Kidney(R)	3.122 ± 0.312	3.261 ± 0.414	3.154 ± 0.226	3.039 ± 0.338
Lung	0.008 ± 0.002	0.009 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.002
Thymus	0.015 ± 0.024	0.009 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.008 ± 0.001
Heart	0.389 ± 0.018	0.429 ± 0.049	0.396 ± 0.038	0.389 ± 0.033
Spleen	0.414 ± 0.096	0.419 ± 0.041	0.388 ± 0.030	0.398 ± 0.033
Liver	0.246 ± 0.025	0.305 ± 0.036	0.252 ± 0.031	0.251 ± 0.050
Testis(L)	0.561 ± 0.037	0.651 ± 0.086	0.577 ± 0.042	0.597 ± 0.035
Testis(R)	0.565 ± 0.045	0.642 ± 0.082	0.572 ± 0.042	0.603 ± 0.031
Epididymis(L)	0.109 ± 0.009	0.123 ± 0.011	0.110 ± 0.013	0.113 ± 0.014
Epididymis(R)	0.111 ± 0.010	0.127 ± 0.015	0.107 ± 0.012	0.114 ± 0.012
Seminal vesicle	0.282 ± 0.039	0.271 ± 0.033	0.271 ± 0.046	0.282 ± 0.071
Ventral Prostate	0.119 ± 0.028	0.122 ± 0.011	0.121 ± 0.016	0.125 ± 0.034

Values are presented as the means ± S.D.

Relative weight; Ratio to body weight × 100 (%) (p < 0.05)

Table 7. Body Weight and Absolute Organ Weights of Female Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

(g)	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
Body Weight	197.41 ± 21.63	197.64 ± 13.76	199.22 ± 9.53	201.53 ± 10.05
Pituitary gland	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.011 ± 0.003
Brain	1.797 ± 0.084	1.822 ± 0.080	1.805 ± 0.042	1.805 ± 0.044
Thyroid	0.014 ± 0.002	0.012 ± 0.003	0.014 ± 0.004	0.014 ± 0.004
Thymus	0.462 ± 0.102	0.391 ± 0.058	0.411 ± 0.067	0.411 ± 0.071
Lung	1.037 ± 0.099	0.955 ± 0.315	1.023 ± 0.065	1.027 ± 0.068
Heart	0.744 ± 0.052	0.806 ± 0.279	0.725 ± 0.060	0.725 ± 0.063
Liver	6.393 ± 1.025	6.197 ± 0.622	6.196 ± 0.474	6.196 ± 0.500
Adrenal gland(L)	0.028 ± 0.005	0.030 ± 0.005	0.031 ± 0.004	0.031 ± 0.004
Adrenal gland(R)	0.034 ± 0.001	0.031 ± 0.004	0.032 ± 0.005	0.032 ± 0.005
Kidney(L)	0.784 ± 0.060	0.727 ± 0.078	0.757 ± 0.080	0.757 ± 0.085
Kidney(R)	0.778 ± 0.068	0.748 ± 0.089	0.749 ± 0.074	0.749 ± 0.079
Spleen	0.525 ± 0.063	0.573 ± 0.090	0.550 ± 0.078	0.550 ± 0.082
Uterus	0.371 ± 0.071	0.424 ± 0.100	0.646 ± 0.276	0.646 ± 0.291
Ovary(L)	0.040 ± 0.007	0.039 ± 0.005	0.075 ± 0.100	0.075 ± 0.105
Ovary(R)	0.041 ± 0.007	0.039 ± 0.005	0.036 ± 0.007	0.036 ± 0.008

Values are presented as the means ± standard deviations.

(p < 0.05)

23.45 g, 1.0 g/kg군은 264.82 ± 8.87 g, 2.0 g/kg 군은 262.62 ± 19.07 g 이며, 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정된 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 5, 6).

암컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 197.41 ± 21.63 g, 0.5 g/kg 군은 197.64 ± 13.76 g, 1.0 g/kg 군은 199.22 ± 9.53 g, 2.0 g/kg 군은 201.53 ± 10.05 g 이며, 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정된 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 7, 8).

4. 혈액학적 검사

수컷 Rat에 0, 0.5, 1.0, 2.0 g/kg의 택사 물추출물을 각각 14일 반복투여한 후, 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, 0.5, 1.0, 2.0 g/kg의 택사 물추출물을 각각 14일 반복투여한 후, 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).

Table 8. Body Weight and Relative Organ Weights of Female Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

(g%)	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
Body Weight	197.41 ± 21.63	197.64 ± 13.76	199.22 ± 9.53	201.53 ± 10.05
Pituitary gland	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Brain	0.917 ± 0.071	1.015 ± 0.044	0.914 ± 0.021	0.914 ± 0.022
Thyroid	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001
Thymus	0.232 ± 0.030	0.218 ± 0.032	0.217 ± 0.021	0.217 ± 0.022
Lung	0.528 ± 0.059	0.580 ± 0.078	0.540 ± 0.033	0.520 ± 0.034
Heart	0.379 ± 0.027	0.449 ± 0.156	0.367 ± 0.030	0.367 ± 0.032
Liver	3.231 ± 0.250	3.452 ± 0.347	3.136 ± 0.240	3.136 ± 0.253
Adrenal gland(L)	0.014 ± 0.003	0.016 ± 0.001	0.015 ± 0.002	0.015 ± 0.002
Adrenal gland(R)	0.017 ± 0.002	0.017 ± 0.002	0.016 ± 0.002	0.016 ± 0.003
Kidney(L)	0.400 ± 0.046	0.405 ± 0.044	0.383 ± 0.041	0.383 ± 0.043
Kidney(R)	0.397 ± 0.050	0.416 ± 0.049	0.379 ± 0.038	0.379 ± 0.040
Spleen	0.268 ± 0.038	0.319 ± 0.050	0.278 ± 0.039	0.278 ± 0.041
Uterus	0.190 ± 0.043	0.236 ± 0.056	0.327 ± 0.112	0.327 ± 0.120
Ovary(L)	0.021 ± 0.004	0.022 ± 0.003	0.038 ± 0.051	0.038 ± 0.053
Ovary(R)	0.022 ± 0.004	0.022 ± 0.003	0.018 ± 0.004	0.018 ± 0.004

Values are presented as the means ± S.D.

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

(p < 0.05)

Table 9. Hematological Values of Male Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6.11 \pm 1.01	5.18 \pm 0.71	5.61 \pm 1.51	5.97 \pm 1.25
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.44 \pm 0.24	7.26 \pm 0.39	7.27 \pm 0.33	7.63 \pm 0.27
HGB(g/dl)	15.67 \pm 0.28	15.49 \pm 0.68	15.57 \pm 0.61	15.79 \pm 0.61
HCT(%)	45.10 \pm 0.99	43.87 \pm 1.92	45.01 \pm 2.35	45.35 \pm 2.22
MCV(fl)	60.61 \pm 1.75	60.46 \pm 1.71	61.89 \pm 1.24	59.40 \pm 1.87
MCH(pg)	21.03 \pm 0.66	21.34 \pm 0.62	21.43 \pm 0.40	20.71 \pm 0.49
MCHC(g/dl)	34.71 \pm 0.61	35.31 \pm 0.54	34.62 \pm 0.66	34.84 \pm 0.79
CHCM(g/dl)	33.50 \pm 0.43	34.23 \pm 0.67	34.40 \pm 0.86	34.68 \pm 0.64
CH(pg)	20.24 \pm 0.51	20.64 \pm 0.57	21.19 \pm 0.52	20.52 \pm 0.50
RDW(%)	12.39 \pm 0.43	12.55 \pm 0.67	12.50 \pm 0.50	12.61 \pm 0.34
HDW(g/dl)	2.20 \pm 0.14	2.19 \pm 0.11	2.18 \pm 0.11	2.21 \pm 0.10
PLT($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1177.13 \pm 166.93	1202.73 \pm 126.59	1224.30 \pm 162.14	1208.00 \pm 114.54
MPV(fl)	7.24 \pm 0.29	7.00 \pm 0.31	6.97 \pm 0.39	6.92 \pm 0.40

Values are presented as the means \pm 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

($p < 0.05$)

Table 10. Hematological Values of Female Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

	Control	500mg/kg/day	1000mg/kg/day	2000mg/kg/day
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.23 \pm 0.85	5.63 \pm 1.31	5.12 \pm 0.85	5.10 \pm 0.68
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.22 \pm 0.40	7.41 \pm 0.35	7.61 \pm 0.35	7.69 \pm 0.29
HGB(g/dl)	14.64 \pm 0.74	15.28 \pm 0.57	15.51 \pm 0.64	15.65 \pm 0.33
HCT(%)	43.62 \pm 2.64	45.10 \pm 1.71	45.17 \pm 2.12	44.85 \pm 1.26
MCV(fl)	60.47 \pm 1.77	60.93 \pm 1.97	59.40 \pm 1.21	58.36 \pm 1.69
MCH(pg)	20.30 \pm 0.49	20.64 \pm 0.47	20.39 \pm 0.52	20.35 \pm 0.49
MCHC(g/dl)	33.58 \pm 0.65	33.91 \pm 0.75	34.34 \pm 0.70	34.92 \pm 0.58
CHCM(g/dl)	33.55 \pm 0.73	33.55 \pm 0.94	34.17 \pm 0.92	35.04 \pm 0.70
CH(pg)	20.21 \pm 0.47	20.36 \pm 0.44	20.22 \pm 0.44	20.38 \pm 0.52
RDW(%)	11.82 \pm 0.36	11.81 \pm 0.40	11.62 \pm 0.35	11.56 \pm 0.29
HDW(g/dl)	2.23 \pm 0.11	2.18 \pm 0.14	2.16 \pm 0.12	2.19 \pm 0.15
PLT($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1128.83 \pm 159.46	1126.91 \pm 117.81	1198.18 \pm 110.63	1202.10 \pm 42.26
MPV(fl)	7.58 \pm 0.66	7.83 \pm 0.66	7.24 \pm 0.37	7.19 \pm 0.35

Values are presented as the means \pm 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

($p < 0.05$)

5. 혈액생화학적 검사

수컷 Rat에 0, 0.5, 1.0, 2.0 g/kg의 택사 물추출물을 각각 14일 반복투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 0.5g/kg/day 투여군과 1.0g/kg/day 투여군에서 유의성있는 변화가 관찰되었다(Table 11).

암컷 Rat에 0, 0.5, 1.0, 2.0 g/kg의 택사 물추출물을 각각 14일 반복투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여

얻은 혈청을 이용하여 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 대조군과 비교하여 1.0g/kg/day 투여군에서 AST 수치가 소폭 증가하였으며, LDH 수치는 특이적으로 증가되었다(Table 12).

6. 병리학적 독성평가

택사 물추출물을 14일 반복투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 적출한 모든 장기를 조직병리로 판독한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간의 유의성 있는 차이점은 관찰할 수 없었다(Fig. 1).

Table 11. Serum Biochemical Values of Male Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

	Control		500mg/kg/day		1000mg/kg/day		2000mg/kg/day	
AST(IU/l)	127.17 ±	32.10	135.67 ±	136.00	160.67 ±	160.67	162.25 ±	19.86
ALT(IU/l)	34.08 ±	7.82	33.50 ±	32.92	28.40 ±	28.40	32.18 ±	5.33
LDH(IU/l)	1702.33 ±	376.68	1821.17 ±	1835.92	2067.10 ±	2067.10	2084.27 ±	71.66
ALP(IU/l)	171.00 ±	21.68	209.25 ±	204.15	149.20 ±	149.20	132.91 ±	24.46
BUN(mg/dl)	15.36 ±	2.42	14.91 ±	15.15	17.04 ±	17.04	16.80 ±	3.30
CREA(mg/dl)	0.76 ±	0.06	0.76 ±	0.76	0.81 ±	0.81	0.83 ±	0.10

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

(p < 0.05)

Table 12. Serum Biochemical Values of Female Rats Treated with *Alismatis Rhizoma*

	Control		500mg/kg/day		1000mg/kg/day		2000mg/kg/day	
AST(IU/l)	153.67 ±	13.91	151.00 ±	14.23	134.64 ±	29.52	130.64 ±	14.14
ALT(IU/l)	32.38 ±	8.53	28.73 ±	4.94	26.73 ±	6.28	28.27 ±	5.04
LDH(IU/l)	2075.08 ±	40.93	2059.45 ±	65.52	1917.73 ±	230.39	1941.45 ±	171.38
ALP(IU/l)	154.54 ±	33.70	131.36 ±	25.72	134.55 ±	31.46	132.36 ±	21.39
BUN(mg/dl)	16.49 ±	2.85	16.82 ±	1.99	17.01 ±	3.26	17.78 ±	2.52
CREA(mg/dl)	0.84 ±	0.09	0.79 ±	0.08	0.79 ±	0.06	0.75 ±	0.05

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

(p < 0.05)

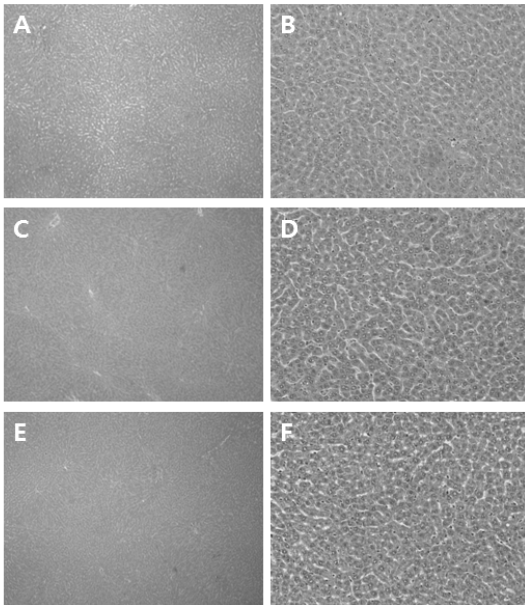


Fig. 1. Histopathological change of female(control : A(50X), B(200X), 4g/kg: C(50X), D(200X)) and male(4g/kg : E(50X), F(200X)) rats treated with Alismatis Rhizoma for 14 days

고찰 및 결론

한약에 대한 관심과 활용분야의 확대는 식·의약 겸용 한약뿐만 아니라 의약품 전용 한약에 대해서도 예외가 아니며, 그로인한 오남용과 부작용의 발생이 우려되는 상황에 있다. 특히 국내에서 의약품으로 관리되는 514종 한약재 중 한약과 식품 겸용으로 관리되는 품목은 117종에 달하며^{13,14)}, 특별한 규제 없이 일반에서 구매와 사용이 가능한 실정이다. 그러나 지금까지 경험적인 사용법과 용량에 의존하여 왔을 뿐, 이들 생약에 대하여 과학적인 근거를 제시하지 못하고 있다. 따라서 한약의 안전성에 대한 지속적이고 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

택사의 경우 국내에서 오랜 기간 동안 한의 처방에 다양하게 사용되어 왔으며, 신장 기능 저하 및 각종 장부기능 저하로 인한 부종에 뛰어난 효과를 얻을 수

있어 빈번하게 사용되는 한약재 가운데 하나이다. 택사의 성질은 한(寒)하고, 맛은 감담(甘淡)하며, 신장과 방광에 주로 작용하여 이수삼습(利水滲濕), 설열통림(泄熱通淋)하는 작용이 있어 소변불리(小便不利), 열림삼통(熱淋澀痛), 수종창만(水腫脹滿), 유정(遺精) 등의 비뇨생식기 기능저하를 치료하는 약물로 알려져 있다¹⁵⁾. 택사는 국내에서 비교적 많은 양이 재배되는 한약으로써 일반인들이 손쉽게 입수하여 사용할 우려가 있으며, 그로 인한 오남용 또한 우려되는 상황에 있다^{16,17)}. 특히 최근에는 택사가 가지고 있는 다양한 효능, 효과가 과학적으로 입증되고 새로운 효능이 발견되는 추세에 있어 더욱 관심의 대상이 되고 있다. 따라서 택사의 안전성에 대한 과학적 검증이 반드시 필요한 상황이며, 이를 토대로 택사의 다양한 활용분야를 개발할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구는 14일 반복투여독성평가에 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. 그러나 체중의 변화에 있어서 수컷 Rat의 저농도인 0.5g/kg에서 유의성 있는 체중의 증가가 관찰되었으며, 암컷 Rat에서도 저농도에서의 체중증가가 두드러지게 나타났다. 이러한 결과는 택사의 약리작용이 농도에 따라 차이를 보일 수 있을 것으로 생각되며, 추가적인 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 보인다. 또한 개별 장기의 중량변화에 있어서는 대조군과 비교하여 수컷 Rat의 고환무게가 저농도에서 유의성 있게 증가한 것을 확인할 수 있었다. 이는 택사가 전통적으로 비뇨생식기에 작용하는 약물임을 이해하는데 의미 있는 데이터로 간주할 수 있다. 혈액검사 영역에서도 유의성 있는 변화가 관찰되지는 않았으나, 혈액생화학적검사의 결

과에서 특히 수컷 Rat의 AST가 대조군에 비하여 상당부분 증가하였다가 고용량에서 급격히 감소되는 경향을 보였다. 이러한 결과는 급성경구투여 독성시험에서도 나타났으며, 택사를 사용할 때 투여량에 따라 효능에 차이를 보일 가능성이 있다고 생각된다. 특히 주목할 사항은 암컷 Rat에서는 이 같은 변화가 관찰되지 않았다는 점이다. 이는 택사가 웅성개체에 대하여 특이적인 효능을 발휘할 수 있음을 시사하며, 이와 관련된 후속 연구가 추가적으로 수행된다면 택사에 대한 중요한 연구 자료를 추가할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구는 2주 반복투여독성시험으로 진행되었으며, 택사가 비교적 안전한 물질인 것을 재차 확인할 수 있었다. 추가적으로 13주 반복 경구투여 독성시험과 유전독성에 대한 연구들이 수행된다면, 한약재로써의 택사에 대한 안전성뿐만 아니라 점차로 확대되어 가는 한약 소재 시장에서 새로운 원료물질로써 관심을 받게 될 것으로 생각한다. 또한 택사에 대한 체계적인 독성정보를 구축하고, 보다 정확하고 과학적인 안전성 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

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

참 고 문 헌

1. Chang IM, Current trend of natural products industry and utilization of herbal materials, Korean journal of crop science, 2002;47(1): 28-37.
2. Yoo TW, Kim BI, Kim JB, Kim DJ, Kim JW, Baik SK, et al, The survey for the actual

condition of drug medication and development of health care cost associated with toxic liver injury in korean; A multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic liver injury. The Korean Association for the Study of the Liver, 2007;13(1):34-43.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Seo BI, Park JH, A philological study on poisoning and side effects of Alismatis Rhizoma, The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy, 2012;10(1):147-56.
7. Kim SE, Rhyu DY, Takako Y, Park JC, Antioxidant Effect of Alisma plantago-aquatica var. orientale and Its Main Component, Kor J Pharmacogn, 2007;38(4): 372-5.
8. Jeong HS, Efficacy of Alismatis Orientale Rhizoma on Obesity induced by High Fat Diet, Kor J Herbology, 2013;28(3):95-106.
9. Lee SN, Kim MG, Kim MH, Kim HJ, Jo HJ, Kim EH, et al, Effects of Alismatis Rhizoma Pharmacopuncture Extracts on the Elastase

- Activity and DPPH and NO Scavenging Activities. Korean Journal of Acupuncture, 2011;28(1):15-22.
10. Lee DW, Kim YJ, Kim YS, Kim JH, Separation and Purification of Effective Components from the *Alisma orientale* and its Application as a Cosmeceutical Ingredient. J Soc Cosmet Scientists Korea, 2006;32(1):23-8.
 11. Ha HY. The another name of herbal medicine, 1st ed, Seoul:passanpass, 2007;1:461-2.
 12. Hu XM, Zhang WK, Zhang HJ, Dong HM, Xie KW, Wu BX, et al. *Zhonghwabencao Jingxuanben*, 2nd ed, Shanghai:kejichubanshe, 1998;1:1991-8.
 13. Kim KS. Present Status and Perspectives of Medicinal Plant Resources in Korea, Research of national Resources, 1999;2:25-41.
 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. Duan XY, Wang JP, Yin XL, Lan SF, Xiao K. A 60 day feeding study of *Rhizoma Alismatis Orientalis* in SD rats. Chinese Journal of Food Hygiene, 2004;16(2):108-11.
 16. Kwon BS, Shin JS, Park HJ, Lee SR. Effect of Nursery Period on Growth and Yield in *Alisma plantago*. Korean J Plant Res, 2001;14(2):124-8.
 17. Park JH, Seo BI. A philological study on poisoning and side effects of *Alismatis Rhizoma*. The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy, 2012;10(1):147-56.