

Atractylodes macrocephala KOIDZ.(백출) 추출물의 급성 경구투여 독성 연구

최혜경¹, 노항식¹, 정자영¹, 하헌용^{2*}

¹식품의약품안전평가원 독성연구과, ²세명대학교 자연약재과학과

Acute Oral Toxicity of *Atractylodes macrocephala* KOIDZ.

Hye-Kyung Choi¹, Hang-Sik Roh¹, Ja-Young Jeong¹ and Hun-Yong Ha^{2*}

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 - *Atractylodes macrocephala* KOIDZ. (AmK) is a herbal medicine and resources of functional food which has been used for the treatment of indigestion, anorexia, diarrhea and digestive dysfunction. Recently AmK is frequently used as resources of functional food and whitening cosmetics. In this study was carried out to evaluate the acute oral toxicity of Amk in Sprague-Dawley(SD) rats. male and female rats were administered orally with Amk 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. 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. But we found out feeble histopathological changes in liver fat tissues. In addition no significant changes of gross body and individual organs weight. These results suggest that water soluble extract of AmK has not acute oral toxicity and oral LD₅₀ value was over 4,000 /mgkg in SD rats.

Key words - Acute, *Atractylodes macrocephala* KOIDZ., Herbal medicine, LD₅₀, SD rat, Toxicity

서 언

최근 건강과 웰빙에 대한 각계의 관심이 증가되는 추세에 있으며, 이에 따른 한약 및 생약에 대한 일반인의 관심과 수요의 증가로 인하여 다양한 한약과 생약을 원료로 하는 기능성 식품과 천연물 의약품 등의 무분별한 사용이 늘고 있다(Oh *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2012). 또한 천연물 유래의 생약과 한약은 오랜 기간 사용되어 왔기에 안전할 것이라는 인식으로 그 독성과 부작용에 대한 과학적인 근거가 확보되지 않아 국민 건강을 위협하는 요소로 작용하고 있다(Park *et al.*, 2008). 따라서 천연물 생약에 대한 과학적 검증을 통해 안전성을 확보할 필요가 있으며 체계적인 관리 시스템을 도입해야 할 필요가 있다(Hwang *et al.*, 2004).

특히 백출은 한약재 가운데 보기(補氣)의 기능을 가진 약물로써 일찍이 고대 한의 처방에서 다양하게 응용되어 왔다. 또한 식품원료로도 제한적으로 사용되고 있어 그 활용빈도가 점차로 증가하고 있는 추세이다(Zhao *et al.*, 2006). 뿐만 아니라 지방세포의 지방합성을 저해하는 것으로 알려져 있으며(Choi *et al.*, 2010), 피부의 멜라민 색소의 합성을 저해하는 것으로도 알려져 있어 비만과 미용분야에서 다양하게 활용될 수 있다(Park *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2005). 국내에서는 전통적으로 *Atractylodes macrocephala* KOIDZ. 이외에 *Atractylodes japonica* KOIDZ. (삼주)의 1~2년생 근경을 백출로 혼용하여 사용하고 있다(Kang *et al.*, 2000). 최근에는 백출을 삼주로 대용하는 경우가 감소하고 있으며, 수입되는 한약재 또한 *Atractylodes macrocephala* KOIDZ.가 주류를 이루고 있다.

백출은 국화과(Compositae)에 속한 다년생 식물인 백출

*교신저자(E-mail) : siberiahusky@hanmail.net

© 본 학회지의 저작권은 (사)한국자원식물학회지에 있으며, 이의 무단전재나 복제를 금합니다.

This is an Open-Access article 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.

(*Atractylodes macrocephala* KOIDZ.)의 근경으로, 山薊, 天薊, 山薑, 山精, 山連, 冬白朮 등의 이명으로 불린다(Ha, 2007; Hu *et al.*, 1998). 백출의 성질은 온(溫)하고, 맛은 감고(甘苦)하며, 비장과 위장에 주로 작용하여 보비익위(補脾益胃), 조습화중(燥濕和中)하는 작용이 있어 식욕부진, 권태무력, 비위허약 및 설사 등의 소화기 기능저하를 치료하는 약물로 알려져 있다(Zhao *et al.*, 2006). 주요 약리활성 성분으로는 atractylone, eudesmol, palmitic acid, hinesol 등을 함유하고 있으며, 장관 운동촉진, 간보호 및 이담작용, 항산화, 혈당강화, 위궤양예방 등의 효능이 알려져 있다(Hu *et al.*, 1998).

이에 본 연구에서는 한약 및 제한적 식품원료로 사용되는 백출의 안전성에 대한 과학적 근거를 확보하기 위해 식품의약품 안전청 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’에 따라 단회투여독성시험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험용 약재 선정

본 연구에 사용된 백출(*Atractylodes macrocephala* KOIDZ.)은 한약재로 사용이 가능한 기본적 수치를 거친 것으로 (주)퓨어마인드(Yongchoen, Korea)에서 구입하였으며, 대한약전 및 생약규격집을 근거로 중앙약사심의위원회 한약분과 감별위원의

감별을 받아 사용하였다.

실험용 추출물 제조

본 연구에서는 백출의 일반적인 경구투여에서 가장 빈번하게 나타나는 열수추출물에 대한 실험을 진행하였으며, 이를 위하여 백출 500 g을 압력추출기에 넣고 HPLC용 D.W. 4L를 넣은 후, 약110°C로 4시간동안 가열·추출하고 나온 추출액을 병에 담았다. 열이 적당히 식으면 여과지로 여과하여 추출액을 감압농축기로 농축을 실시한 뒤, 농축된 시료를 동결건조기로 약 3일 동안 동결건조 수분을 제거하고 냉동보관 후 실험에 사용하였다.

실험동물

동물은 생후 7주된 150~180 g의 SD (Sprague-Dawley) Rat를 실험동물로 사용하였다. 사료(실험동물용 고형사료)는 (주)퓨리나사료(CAT NO. 38057)을 사용하였으며, 물은 필터와 유수살균기를 이용하여 여과살균 된 정제수를 고온·고압에서 멸균한 뒤, 유리로 된 음수병을 통하여 자유롭게 먹도록 유지하였다. 사육장의 온도는 21~24°C, 상대습도는 40~80%로 유지하고, 12시간마다 낮과 밤이 반복되도록 사육장 내 빛을 조절하여 사육하였으며, 안정기 7일 동안 체중변화를 관찰하였다(Table 1-1, 1-2).

Table 1-1. Body weight of male rats in stable period

day	0	1	2	3	4	5	6	7
Select group	117	124	133	143	158	166	176	185
	116	124	132	142	156	164	173	184
	117	125	135	145	158	166	176	185
	118	126	137	146	158	168	178	186
	118	125	137	148	158	168	177	187
	130	140	150	162	174	186	196	207
	118	126	137	147	157	169	179	187
	128	138	147	159	170	181	193	205
	130	139	149	159	172	184	196	208
	137	146	156	164	175	186	198	209
	119	127	138	148	157	169	179	188
	127	136	147	162	171	183	192	202
	Except group	138	146	156	164	176	187	199
113		122	134	145	153	162	171	180
114		122	134	147	154	162	172	180
139		146	156	166	176	187	198	211

Table 1-2. Body weight of female rats in stable period

day	0	1	2	3	4	5	6	7
Select group	119	125	131	138	146	153	161	169
	105	108	114	118	122	128	136	145
	108	111	116	123	130	137	144	151
	114	118	124	130	138	146	153	159
	111	114	118	125	132	138	145	153
	114	117	121	129	137	145	152	159
	112	115	120	128	136	143	150	157
	113	116	120	127	136	144	151	157
	105	108	113	117	122	128	135	142
	106	109	113	118	124	130	137	145
	114	119	123	131	140	147	153	160
	105	107	113	118	122	129	136	143
	Except group	103	105	108	113	118	123	128
120		127	135	142	149	156	162	170
119		126	132	139	146	154	162	170
104		106	109	114	119	124	127	135

시험군 구성 및 투여량 설정

시험군의 구성

시험군은 대조군, 저용량, 중용량, 고용량의 4개 군으로 나누었으며, 각 군별 암·수 3개체로 구성하였다(Table 2).

투여량 설정

본 시험은 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’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. 생약재의 경우 양약과 다르게 다량으로 오랫동안 섭취하기 때문에 최고용량을 2,000 mg/kg의 배수인 4,000 mg/kg으로 설정하였고, 용량결정 시험에서는 4,000 mg/kg을 포함하여, 저용량 1,000 mg/kg과 중용량 2,000 mg/kg으로 설정하여, 총 3단계의 용량을 처리하기로 하였다.

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 안락사시켰다.

Table 2. 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	1,000
Middle dose	M / F	3 / 3	10	2,000
High dose	M / F	3 / 3	10	4,000

시험 방법

- 1) 본 시험물질은 임상 적용 시 경구를 통하여 섭취하고 있으므로, 시험물질을 존데를 이용하여 경구로 투여하였다.
- 2) 시험물질은 투여 전 체중을 측정하여 투여량(10 ml/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 사망여부를 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)버박코

리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥을 방혈 및 치사시켜 장기조직을 육안으로 검사하였다.

검사항목

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 3).

혈액학적 검사

계획도살 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 동물전용 마취제(Zoletil 50, (주)버박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이

Table 3. 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

Table 4. 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

용하여 다음의 항목을 측정하였다(Table 4).

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 5).

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($p < 0.05$).

결과 및 고찰

사망률 및 임상증상 관찰

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

음수율 및 사료섭취량

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

Table 5. 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

Table 6-1. Body weight and absolute organ weights of male rats treated with *Atractylodes macrocephala* Koid

(g)	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
Body Weight	230.47 ± 17.78 ^z	230.54 ± 8.87	220.80 ± 14.23	235.61 ± 7.36
Pituitary gland	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.008 ± 0.001
Brain	1.942 ± 0.163	1.923 ± 0.060	1.838 ± 0.137	1.893 ± 0.047
Thyroid	0.014 ± 0.005	0.016 ± 0.006	0.021 ± 0.004	0.019 ± 0.002
Adrenal gland(L)	0.021 ± 0.001	0.019 ± 0.002	0.022 ± 0.002	0.023 ± 0.001
Adrenal gland(R)	0.030 ± 0.020	0.021 ± 0.002	0.023 ± 0.001	0.021 ± 0.001
Kidney(L)	1.079 ± 0.147	1.085 ± 0.033	1.084 ± 0.143	1.063 ± 0.116
Kidney(R)	1.080 ± 0.195	1.096 ± 0.036	1.062 ± 0.099	1.063 ± 0.121
Lung	1.025 ± 0.022	1.061 ± 0.072	1.051 ± 0.045	1.013 ± 0.079
Thymus	0.728 ± 0.021	0.605 ± 0.081	0.663 ± 0.188	0.570 ± 0.095
Heart	0.934 ± 0.067	0.984 ± 0.070	0.884 ± 0.126	0.980 ± 0.108
Spleen	0.658 ± 0.006	0.594 ± 0.124	0.604 ± 0.105	0.598 ± 0.078
Liver	7.988 ± 0.589	7.530 ± 0.614	7.615 ± 1.166	8.345 ± 0.198
Testis(L)	1.148 ± 0.094	1.166 ± 0.047	1.188 ± 0.015	1.157 ± 0.030
Testis(R)	1.133 ± 0.091	1.178 ± 0.061	1.157 ± 0.050	1.177 ± 0.018
Epididymis(L)	0.173 ± 0.006	0.186 ± 0.004	0.164 ± 0.032	0.185 ± 0.019
Epididymis(R)	0.170 ± 0.028	0.186 ± 0.018	0.172 ± 0.017	0.188 ± 0.012
Seminal vesicle	0.329 ± 0.046	0.319 ± 0.077	0.296 ± 0.081	0.332 ± 0.164
Ventral Prostate	0.203 ± 0.003	0.186 ± 0.011	0.166 ± 0.026	0.180 ± 0.020

^zValues are presented as the means ± standard deviations.

Table 6-2. Body weight and relative organ weights of male rats treated with *Atractylodes macrocephala* Koid

(g%)	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
Pituitary gland	0.004 ± 0.001 ^z	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001
Brain	0.783 ± 0.136	0.836 ± 0.054	0.832 ± 0.023	0.804 ± 0.038
Thyroid	0.006 ± 0.003	0.007 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.008 ± 0.001
Adrenal gland(L)	0.008 ± 0.002	0.008 ± 0.000	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001
Adrenal gland(R)	0.013 ± 0.010	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.000	0.009 ± 0.001
Kidney(L)	0.430 ± 0.031	0.471 ± 0.019	0.490 ± 0.033	0.450 ± 0.036
Kidney(R)	0.428 ± 0.041	0.475 ± 0.004	0.481 ± 0.014	0.451 ± 0.039
Lung	0.413 ± 0.064	0.461 ± 0.036	0.476 ± 0.012	0.430 ± 0.022
Thymus	0.294 ± 0.049	0.263 ± 0.041	0.298 ± 0.065	0.242 ± 0.040
Heart	0.374 ± 0.031	0.428 ± 0.045	0.399 ± 0.038	0.416 ± 0.039
Spleen	0.265 ± 0.041	0.257 ± 0.049	0.272 ± 0.030	0.253 ± 0.027
Liver	3.197 ± 0.254	3.263 ± 0.149	3.438 ± 0.362	3.543 ± 0.093
Testis(L)	0.465 ± 0.092	0.507 ± 0.040	0.539 ± 0.027	0.491 ± 0.026
Testis(R)	0.459 ± 0.095	0.512 ± 0.046	0.524 ± 0.011	0.500 ± 0.024
Epididymis(L)	0.070 ± 0.012	0.081 ± 0.005	0.074 ± 0.013	0.079 ± 0.006
Epididymis(R)	0.069 ± 0.018	0.081 ± 0.008	0.078 ± 0.005	0.080 ± 0.003
Seminal vesicle	0.132 ± 0.025	0.139 ± 0.036	0.133 ± 0.030	0.140 ± 0.066
Ventral Prostate	0.081 ± 0.003	0.081 ± 0.006	0.075 ± 0.007	0.076 ± 0.006

^zValues are presented as the means ± S.D.

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

체중 및 장기중량 측정

순화기간 후 Rat를 군 분리하여 0, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg의 백출 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 수컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 230.47 ± 17.78 g, 1,000 mg/kg 군은 230.54 ± 8.87 g, 2,000 mg/kg군은 220.80 ± 14.23 g, 4,000 mg/kg 군은 235.61 ± 7.36 g이며, 시험물질 투여로 2,000 mg/kg 군에서 체중이 소폭 감소하는 경향을 보였다. 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 6-1, 6-2).

암컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 168.90 ± 20.51 g, 1,000 mg/kg 군은 165.56 ± 7.95 g, 2,000 mg/kg군은 159.00 ± 4.24 g, 4,000 mg/kg 군은 168.00 ± 6.30 g이며, 시험물질 투여로 1,000 mg/kg와 2,000 mg/kg에서 유의성 있는 체중감소가 관찰되었다. 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 7-1, 7-2).

혈액학적 검사

수컷 Rat에 0, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg의 백출 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 비교하여 1,000-2,000 mg/kg에서 백혈구 수가 유의적으로 증가하였으며, 적혈구 수는 모든 실험군에서 유의성 있게 증가하였다(Table 8).

암컷 Rat에 0, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg의 백출 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 비교하여 1,000-2,000 mg/kg에서 백혈구 수가 유의적으로 증가하였으며, 적혈구 수는 모든 실험군에서 유의성 있게 증가하였다(Table 9).

혈액생화학적 검사

수컷 Rat에 0, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg의 백출 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

Table 7-1. Body weight and absolute organ weights of female rats treated with *Atracylodes macrocephala* Koid

(g)	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
Body Weight	168.90 ± 20.51 ^z	165.56 ± 7.95	159.00 ± 4.24	168.00 ± 6.30
Pituitary gland	0.0356 ± 0.0472	0.0091 ± 0.0037	0.0099 ± 0.0025	0.0081 ± 0.0021
Brain	1.7645 ± 0.0982	1.8513 ± 0.2256	1.7925 ± 0.0284	1.7151 ± 0.0522
Thyroid	0.0232 ± 0.0018	0.0147 ± 0.0051	0.0413 ± 0.0441	0.0136 ± 0.0040
Adrenal gland(L)	0.0250 ± 0.0035	0.0259 ± 0.0016	0.0226 ± 0.0015	0.0207 ± 0.0032
Adrenal gland(R)	0.0276 ± 0.0005	0.0249 ± 0.0012	0.0240 ± 0.0028	0.0266 ± 0.0058
Kidney(L)	0.7396 ± 0.0362	0.7602 ± 0.0587	0.7027 ± 0.0168	0.7890 ± 0.0676
Kidney(R)	0.7422 ± 0.0705	0.7066 ± 0.0487	0.7121 ± 0.0305	0.7322 ± 0.0560
Lung	0.8355 ± 0.0660	0.8604 ± 0.0982	0.8799 ± 0.0582	0.8863 ± 0.0794
Thymus	0.5019 ± 0.1762	0.5627 ± 0.0790	0.5420 ± 0.0861	0.5356 ± 0.1483
Heart	0.6849 ± 0.1105	0.7763 ± 0.0270	0.6746 ± 0.0484	0.6984 ± 0.0527
Spleen	0.3724 ± 0.0409	0.4183 ± 0.0093	0.3609 ± 0.0217	0.4179 ± 0.0200
Liver	5.7180 ± 0.6455	5.8617 ± 0.3045	5.2984 ± 0.0880	5.4202 ± 0.1323
Uterus	0.3390 ± 0.1357	0.4478 ± 0.0447	0.2708 ± 0.0487	0.2495 ± 0.0321
Ovary(L)	0.0423 ± 0.0088	0.0297 ± 0.0085	0.0282 ± 0.0062	0.0326 ± 0.0054
Ovary(R)	0.0395 ± 0.0059	0.0374 ± 0.0051	0.0256 ± 0.0044	0.0305 ± 0.0070

^zValues are presented as the means ± standard deviations.

Table 7-2. Body weight and relative organ weights of female rats treated with *Atractylodes macrocephala* Koid

(g%)	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
Pituitary gland	0.022 ± 0.031 ^z	0.005 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Brain	1.009 ± 0.063	1.117 ± 0.112	1.137 ± 0.034	1.021 ± 0.023
Thyroid	0.009 ± 0.008	0.006 ± 0.006	0.027 ± 0.029	0.008 ± 0.002
Adrenal gland(L)	0.014 ± 0.003	0.016 ± 0.002	0.014 ± 0.001	0.012 ± 0.002
Adrenal gland(R)	0.016 ± 0.002	0.015 ± 0.001	0.015 ± 0.002	0.016 ± 0.004
Kidney(L)	0.425 ± 0.058	0.460 ± 0.042	0.446 ± 0.013	0.469 ± 0.024
Kidney(R)	0.426 ± 0.064	0.427 ± 0.022	0.452 ± 0.019	0.435 ± 0.019
Lung	0.478 ± 0.038	0.519 ± 0.034	0.558 ± 0.041	0.527 ± 0.029
Thymus	0.285 ± 0.090	0.339 ± 0.032	0.345 ± 0.061	0.321 ± 0.095
Heart	0.391 ± 0.057	0.470 ± 0.025	0.428 ± 0.038	0.416 ± 0.026
Spleen	0.214 ± 0.037	0.253 ± 0.015	0.229 ± 0.016	0.249 ± 0.012
Liver	3.265 ± 0.312	3.541 ± 0.067	3.362 ± 0.127	3.227 ± 0.045
Uterus	0.192 ± 0.069	0.270 ± 0.014	0.171 ± 0.026	0.149 ± 0.020
Ovary(L)	0.024 ± 0.003	0.018 ± 0.005	0.018 ± 0.004	0.019 ± 0.003
Ovary(R)	0.022 ± 0.002	0.023 ± 0.003	0.016 ± 0.002	0.018 ± 0.004

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

Table 8. Hematological values of male rats treated with *Atractylodes macrocephala* Koid

	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.67 ± 1.13 ^z	8.89 ± 2.82	8.75 ± 0.02	7.15 ± 1.24
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6.66 ± 0.33	7.24 ± 2.50	6.94 ± 0.15	6.95 ± 0.23
HGB(g/dl)	13.60 ± 0.26	14.13 ± 5.27	14.10 ± 0.46	13.50 ± 0.62
HCT(%)	43.53 ± 1.27	46.10 ± 16.64	46.13 ± 0.90	45.33 ± 2.85
MCV(fl)	65.43 ± 1.48	63.67 ± 24.65	66.50 ± 0.89	65.17 ± 2.84
MCH(pg)	20.47 ± 0.59	19.53 ± 7.45	20.33 ± 0.29	19.47 ± 0.80
MCHC(g/dl)	31.27 ± 0.46	30.73 ± 11.43	30.57 ± 0.38	29.83 ± 0.64
CHCM(g/dl)	34.47 ± 0.21	34.37 ± 12.85	34.30 ± 0.26	33.90 ± 0.61
CH(pg)	22.40 ± 0.40	21.77 ± 8.30	22.67 ± 0.45	21.97 ± 0.85
RDW(%)	13.77 ± 0.70	13.67 ± 5.05	13.53 ± 0.84	13.80 ± 0.46
HDW(g/dl)	2.02 ± 0.12	1.98 ± 0.73	1.99 ± 0.01	2.06 ± 0.04
PLT($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1423.33 ± 88.52	1345.67 ± 457.20	1280.33 ± 29.16	1495.33 ± 131.20
MPV(fl)	7.30 ± 0.44	9.33 ± 3.01	9.93 ± 0.15	10.13 ± 0.23

^zValues 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.

Table 9. Hematological values of female rats treated with *Atracylodes macrocephala* Koid

	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.21 \pm 1.93 ^z	4.89 \pm 1.15	6.03 \pm 0.26	6.38 \pm 0.48
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6.12 \pm 1.55	7.00 \pm 0.54	7.04 \pm 0.35	7.01 \pm 0.20
HGB(g/dl)	14.47 \pm 0.47	14.17 \pm 0.35	14.20 \pm 1.04	14.33 \pm 0.40
HCT(%)	38.83 \pm 9.56	44.57 \pm 1.08	44.77 \pm 2.48	43.53 \pm 0.83
MCV(fl)	63.63 \pm 0.76	63.90 \pm 3.42	63.57 \pm 0.32	62.13 \pm 2.73
MCH(pg)	24.80 \pm 6.76	20.27 \pm 1.01	20.17 \pm 0.76	20.43 \pm 0.83
MCHC(g/dl)	38.93 \pm 10.21	31.73 \pm 0.61	31.73 \pm 1.12	32.90 \pm 0.75
CHCM(g/dl)	35.20 \pm 0.44	34.93 \pm 0.75	34.83 \pm 0.12	34.13 \pm 0.32
CH(pg)	22.33 \pm 0.32	22.20 \pm 0.72	22.07 \pm 0.23	21.13 \pm 0.67
RDW(%)	12.93 \pm 0.58	12.77 \pm 0.40	13.37 \pm 0.32	12.73 \pm 0.67
HDW(g/dl)	1.92 \pm 0.10	1.89 \pm 0.10	1.85 \pm 0.15	1.81 \pm 0.05
PLT($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1054.33 \pm 173.64	1379.33 \pm 92.46	1102.67 \pm 562.86	1099.33 \pm 247.11
MPV(fl)	7.63 \pm 0.15	8.77 \pm 0.51	10.03 \pm 1.38	9.17 \pm 0.55

^zValues 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.

Table 10. Serum biochemical values of male rats treated with *Atracylodes macrocephala* Koid

	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
AST(IU/l)	128.00 \pm 8.49 ^z	201.50 \pm 17.68	148.50 \pm 2.12	133.00 \pm 15.56
ALT(IU/l)	27.50 \pm 3.54	28.00 \pm 5.66	26.50 \pm 13.44	28.00 \pm 7.55
LDH(IU/l)	1946.50 \pm 120.92	1955.50 \pm 132.23	1958.50 \pm 55.86	1913.67 \pm 174.27
ALP(IU/l)	349.00 \pm 28.28	283.50 \pm 27.58	316.50 \pm 96.87	291.00 \pm 26.06
BUN(mg/dl)	15.60 \pm 2.26	14.20 \pm 1.84	13.25 \pm 2.05	14.43 \pm 1.96
CREA(mg/dl)	0.68 \pm 0.06	0.96 \pm 0.29	0.81 \pm 0.23	0.83 \pm 0.17

^zValues are presented as the means \pm standard deviations.

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

Table 11. Serum biochemical values of female rats treated with *Atracylodes macrocephala* Koid

	Control	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg	4,000 mg/kg
AST(IU/l)	117.33 \pm 25.72 ^z	264.00 \pm 50.69	189.00 \pm 53.25	167.67 \pm 18.93
ALT(IU/l)	31.67 \pm 2.52	18.33 \pm 6.03	26.67 \pm 12.50	21.67 \pm 2.62
LDH(IU/l)	1589.33 \pm 495.02	1652.67 \pm 276.58	1911.00 \pm 105.67	2012.67 \pm 14.82
ALP(IU/l)	240.33 \pm 27.30	184.00 \pm 48.14	210.00 \pm 10.15	231.33 \pm 40.37
BUN(mg/dl)	18.47 \pm 1.56	14.37 \pm 1.42	18.73 \pm 1.51	19.30 \pm 0.86
CREA(mg/dl)	0.80 \pm 0.01	0.86 \pm 0.39	0.86 \pm 0.15	0.96 \pm 0.20

^zValues are presented as the means \pm standard deviations.

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

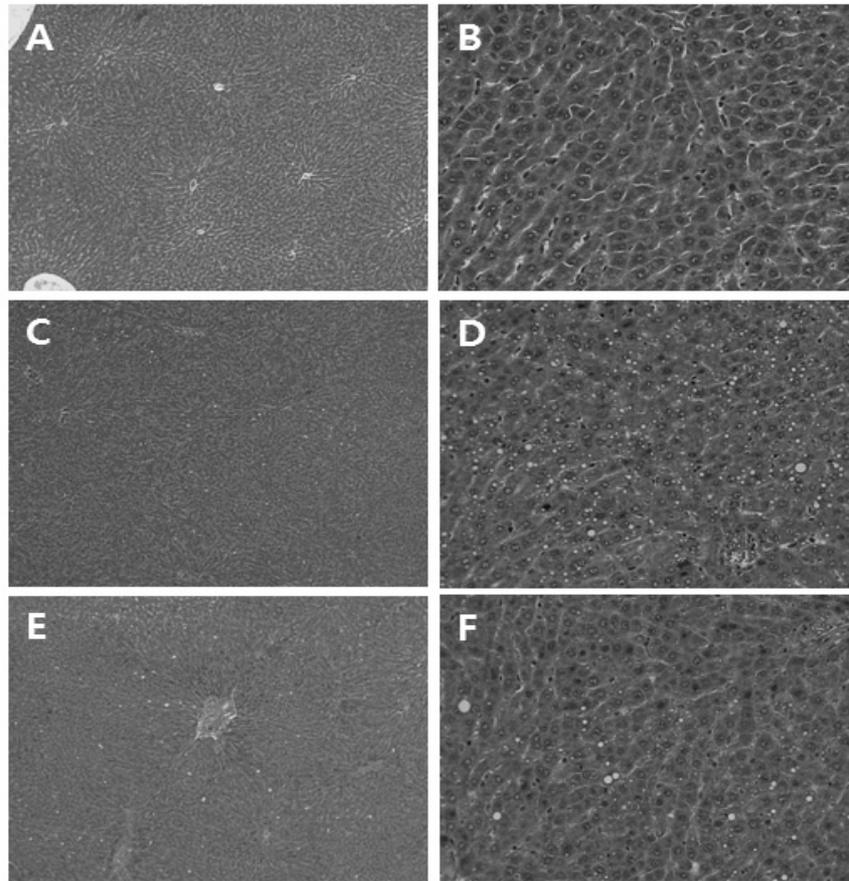


Fig. 1. Histopathological change of female and male rats treated with *Atractylodes macrocephala* Koid. (A, B: control; C, D: female 4,000 g/kg; E, F: male 4 g/kg) 【A,C, E(50X), B, D, F(200X)】

결과 시험물질 투여군에서 AST가 증가하였으며, 저용량에서 증가하였다가 고용량으로 갈수록 소폭 감소하는 경향을 보였다 (Table 10).

암컷 Rat에 0, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg의 백출 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젓산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 시험물질 투여군에서 AST가 증가하였으며, 고용량 보다 는 저용량에서의 증가가 뚜렷하였다(Table 11).

병리학적 독성평가

백출 물추출물을 단회투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 적출한 모든 장기를 조직병리로 판독한 결과, 암수컷 모두 3 마리 중 1마리의 간조직에서 약한 지방변성(fatty change)이 관찰되었다(Fig. 1). 현재 관찰된 지방변성 정도는 매우 약한 정도

이나, 일반적인 Rat의 간에서는 잘 나타나지 않는 증상이므로 추가연구가 필요한 것으로 사료된다.

한약 및 생약은 약용자원으로써 뿐만 아니라 주요한 식품자 원으로써 그 범위와 빈도가 점차 증가하고 있다. 특히 국내에서 의약품으로 관리되는 514종 한약재 중 한약과 식품 겸용으로 관 리되는 품목은 117종에 달하며(Kim, 1999; Kweon, 2012), 특별 한 규제 없이 일반에서 구매와 사용이 가능한 실정이다. 그러나 지금까지 경험적인 사용법과 용량에 의존하여 왔을 뿐, 이들 생 약에 대하여 과학적인 근거를 제시하지 못하고 있다. 따라서 천 연물 유래 생약 및 한약의 안전성에 대한 지속적이고 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다(Kang *et al.*, 2013).

백출의 경우 국내에서 오랜 기간 동안 삼주(*Atractylodes japonica* KOIDZ.)를 백출(*Atractylodes macrocephala* KOIDZ.) 의 대용으로 사용해 왔기 때문에 식물기원에 대한 혼란을 야기 할 수 있고, 그로 인한 오남용 또한 우려되는 상황에 있다(Lee *et al.*, 2002). 다만 최근에는 백출과 삼주를 구분하여 한약을

유통하는 추세에 있으며, 이로 인한 백출의 안전성에 대한 과학적 검증이 반드시 필요한 상황이다.

본 연구에서는 단회투여독성평가에 따른 사망률, 임상증상, 음수율, 식이율, 체중 및 장기 중량 변화, 혈액학적 검사 및 혈액 생화학적 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. 또한 체중의 변화나 개별 장기의 중량변화는 대조군과 비교하여 유의성이 관찰되지 않았으며, 혈액검사 영역에서도 유의성 있는 변화가 관찰되지는 않았으나, AST가 저용량에서 증가하였다가 용량이 증가 할수록 감소되는 경향을 보였다. 이러한 결과는 백출을 사용할 때 투여량에 따라 효능에 차이를 보일 수 있음을 시사하며, 경구투여에 대한 용량기준의 설정이 필요할 것으로 사료된다. 또한 Rat 장기조직에 대한 병리학적 검사에서 일부 미세한 간조직의 지방변성이 관찰되었다. 이러한 결과는 특히 한약 및 생약의 섭취에 있어서 간과 간세포에 대한 영향과 관련이 있을 것으로 사료되며, 추가적인 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 보인다.

사 사

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

적 요

본 연구는 *Atractylodes macrocephala* KOIDZ.의 급성 경구 독성을 평가하기 위하여 SD계 Rat를 이용하여 농도별 열수 추출물을 투여하고 체중변화, 이상반응, 장기무게변화, 혈액학적 이상반응, 조직병리학적 이상반응 등을 측정하였다. *Atractylodes macrocephala* KOIDZ.를 투여한 실험군에서 비교적 낮은 농도에서 체중의 감소가 관찰되었으나, 이상반응이나 장기무게에 있어 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 혈액학적 지표에 있어서도 비교적 낮은 농도에서 WBC 및 AST의 증가가 관찰되었다. 조직병리학적 소견에서 일부 간조직의 지방변성이 관찰되어 간독성과 간세포에 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다. 이와 같은 연구의 결과를 종합해 볼 때 백출이 경구투여에 있어 비교적 안전한 물질인 것으로 판단할 수 있다. 그

러나 단회 경구투여 급성독성시험만으로 천연물 생약에 대한 독성 여부를 판단하기에는 일정부분 제약이 있으므로, 추가적으로 2주(또는 4주) 반복 경구투여 독성시험 및 13주 반복 경구투여 독성시험 그리고 유전독성에 대한 연구들이 순차적으로 수행되어야 하며, 이를 통하여 백출에 대한 체계적인 독성정보를 구축함으로써 보다 정확하고 과학적 근거에 입각한 안전성 자료가 확보될 수 있을 것으로 기대한다.

References

- Choi, Y.S., K.D. Choi, S.D. Kim, P. Owens and C.S. Chung. 2010. Extract of Korean medicinal plant extracts alter lipogenesis of pig adipose tissue and differentiation of pig preadipocytes *in vitro*. Journal of Animal Science and Tech. 52(5):383-388 (in Korean).
- Ha, H.Y. 2007. Bonchoyimung. Passanpass, Seoul, Korea. pp. 461-462 (in Korean).
- Hu, X.M., W.K. Zhang, S.L. Yu and M.Z. Wang. 1998. Zhonghwabencao Jingxuanben. Shanghaikejichubanshe. Shanghai, China. pp. 1893-1902 (in Chinese).
- Hwang, S.Y., W. Kwon, H.Y. Chai, Y.M. Cho, N.J. Lee, J.M. Ryu, J.S. Sin, T.M. Kim, J.H. Cho, E.J. Kim, J.H. Park, J.K. Kang and Y.B. Kim. 2004. Four-week repeated-dose toxicity study on *Mori radidis cortex*. The Korean Journal of Laboratory Animal Sci. 20(3):283-290 (in Korean).
- Kang, B.S., Y.C. Ko, Y.B. Guk, G.Y. Kim, S.H. Kim, Y.L. Kim, H.C. Kim, S.H. Roh, Y.K. Park, B.I. Seo, Y.B. Seo, H.J. Song, M.G. Shin, D.G. Ahn, S.Y. Lee, Y.J. Lee, S.I. Cho, Y.S. Joo and H.Y. Choi. 2000. Bonchohak. Younglimsa, Seoul, Korea. pp. 536-537 (in Korean).
- Kang, S.Y., Y.C. Park and Y.K. Park. 2013. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of KOB03, a polyherbal medicine for allergic rhinitis, in rats. Korean Journal of Herbol. 28(1):15-21 (in Korean).
- Kim, C.T., M.H. Jung, C.S. Moon, Y.H. Lim, S.J. Kang and W.G. Cho. 2005. Inhibitors of melanogenesis from *Atractylodes rhizomes*. Natural Product Sci. 36(1):60-63 (in Korean).
- Kim, K.S. 1999. Present status and perspectives of medicinal plant resources in Korea. Research of National Resour. 2:25-41 (in Korean).
- Kim, T.H., S. Jang, A.R. Lee, A.Y. Lee, G. Choi and H.K. Kim. 2012. The analysis of residual pesticides and sulfur dioxide in commercial medicinal plants. Korean Journal of Herbol. 27(6):43-48 (in Korean).

- Kweon, K.T. 2012. A research on management system of herbal medicine in common use for food and medicine. Korean Journal of Herbol. 27(2):25-29 (in Korean).
- Lee. J.H., Y.K. Kim, S.P. Hong and C.S. Kim. 2002. Studies of taxonomic origins of *Atractylodis rhizoma Alba* and *Atractylodis rhizoma*. Korean Journal of Oriental Medic. 8(1):55-63 (in Korean).
- Oh. T.W., H.S. Bae, C.H. Yoon and Y.K. Park. 2010. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of the modified Wenpitang-Hab-Wulingsan (WHW®) in sprague-dawley rats. Korean Journal of Herbol. 25(3):43-51 (in Korean).
- Park, H.M., H.T. Shin and S.D. Lee. 2008. Herbal toxicological effects on rats' fetus-focusing on ojeoksan-. Korean J. Oriental Preventive Medical Soc. 12(2):27-35 (in Korean).
- Park, J.S., Y.S. Kim, J.Y. Lee, L.G. Park, B.H. Jeon, W.H. Woo and W.Y. Jeong. 1999. Effect of *rhizoma Atractylodis macrocephalae* on the melanogenesis. Korean J. Oriental Medical Pathol. 13(2):91-98 (in Korean).
- Zhao, A.S., Y.L. Sun and L.S. Zhang. 2006. Safety assessment of baizhu. Chin. J. Public Heal. 22(1):43-45 (in Chinese).

(Received 21 August 2013 ; Revised 14 October 2013 ; Accepted 29 October 2013)