

ICR 마우스를 이용한 전호의 단회경구투여 독성 실험

권다혜^{1,2}, 김민영^{1,2}, 황보현³, 지선영^{1,2}, 박 철⁴, 최영현^{1,2}, 홍수현^{1,2}

¹동의대학교 한의과대학 생화학교실, ²동의대학교 항노화연구소
³부산대학교 분자생물학과, ⁴동의대학교 자연과학대학 분자생물학과

Single Dose Oral Toxicity Test of *Peucedani Radix* in ICR Mice

Da-hye Kwon^{1,2}, Min-young Kim^{1,2}, Hyun Hwangbo³, Seon-yeong Ji^{1,2}
Cheol Park⁴, Yung-hyun Choi^{1,2}, Su-hyun Hong^{1,2}

¹Dept. of Biochemistry, Dong-Eui University College of Korean Medicine

²Anti-Aging Research Center, Dong-Eui University

³Dept. of Molecular Biology, Pusan National University

⁴Dept. of Molecular Biology, College of Natural Sciences and Human Ecology, Dong-Eui University

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to estimate the single oral toxicity of *Peucedani Radix* (PR) ethanol extracts. PR is one of the important herbs for removal of phlegm, the viscous turbid pathological product that can accumulate in the body and cause a variety of diseases. However, research on the pharmacologic toxicity of PR is lacking.

Methods: In this study, PR was orally administered to 5-week-old male ICR mice at an oral dose of 2,000, 3,000, or 5,000 mg/kg. After a single-dose administration, the mortality and behavioral changes were observed daily and body weights were measured every two days. After 14 days, the organ weight, organ index, macroscopy, hematological analysis, and serum biochemistry analysis were determined.

Results: No mortality, body weight changes, abnormal behavioral changes, or anatomical signs of toxicity were found. The organ weight, organ index, hematological analysis, and serum biochemistry analysis were also within the normal ranges.

Conclusions: These results suggest that the 50% lethal dose of PR is more than 5,000 mg/kg. This could indicate that PR is a safe drug without acute toxicity and side effects.

Key words: 50% lethal dose, ICR mouse, *Peucedani Radix*, single dose toxicity test

1. 서 론

최근에는 문헌에 기재된 한약재에 대한 실험적인 연구들이 증가되고 있다. 기존 한약재의 효과에 대한 실험적인 근거를 제시하는 것과 더불어, 신약

개발의 어려움을 극복하기 위해서 한약재를 원천으로 한 신약 개발에 대한 관심이 증폭되고 있기 때문이다¹. 실제로 1981년부터 2014년까지 34년간의 신약 개발 원천을 조사한 논문에 따르면, 한약재 및 천연물 성분들로 이루어진 신약은 인간의 질병 치료제에서 독보적인 역할을 하는 것으로 나타났다. 이러한 신약들은 만성폐쇄성폐질환, 알츠하이머치매, 악성 종양, 감염병, 심장병 등 전 세계적으로 중요한 질병을 치료하는 약으로 개발되어 사용

· 투고일: 2018.09.06, 심사일: 2018.09.27, 게재확정일: 2018.10.01
· 교신저자: 홍수현 동의대학교 부산진구 양정로 52-57
동의대학교 한의과대학
TEL: +82-51-850-8644 FAX: +82-51-850-7435
E-mail: hongsh@deu.ac.kr

되고 있다².

전호(前胡)는 전통적으로 임상에서 다용하는 약물로, 백화전호(白花前胡, *Peucedanum praeruptorum* Dunn) 또는 바다나물(*Angelica decursiva* Fanch. & Sav.)의 뿌리를 한약재로 사용한다. 현재 한국의 생약시장에서 유통되고 있는 전호는 대부분 백화전호로 알려져 있으며³, 본 실험에서 사용한 전호도 백화전호를 이용하였다. 전호의 성(性)은 미한(微寒)하고, 미(味)는 고·신(苦·辛)하며, 귀경(歸經)은 폐(肺)이다. 이러한 특성으로 전호는 거담강기(祛痰降氣), 산풍열(宣散風熱), 풍열해수담다(風熱咳嗽痰多) 담열천만(痰熱喘滿), 각담황조(咯痰黃稠)하는 효능을 가지고 있어 다양한 처방에 사용되고 있다^{4,5}.

약력학적, 약동학적, 화학적, 식물학적 분석과 같은 다양한 실험적 방법을 통해 전호의 조추출 및 활성 성분들이 세포 및 동물 실험에서 혈관 이완, 심장보호, 간보호, 항혈소판, 항종양, 다약물내성 극복 등의 여러 가지 약리학적 효과가 있는 것으로 밝혀졌다⁶⁻⁸. 하지만, 아직까지 폐암 및 폐전이암에 대한 효과 검증 및 기전 연구는 미미한 실정이다.

이에 본 연구진은 선행 연구를 통해 전호의 에탄올 추출물이 A549 및 NCI-H460 폐암 세포주 뿐만 아니라, HT-1080 폐육종 세포주, B16F10 세포주 등 여러 암세포주에서 높은 항암 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 이를 바탕으로 폐전이암 동물실험에서도 항암 효과를 검증하기에 앞서 전호의 단회투여독성시험(Single Dose Toxicity Study)을 먼저 시행하였다. 이번 실험에서는 수컷 ICR 마우스에 2,000, 3,000 및 5,000 mg/kg 용량의 전호를 경구투여하여 급성 독성 여부를 평가하여 전호의 안전성을 평가하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

실험에 사용한 전호는 (주)대한생약제품(Imsil, Korea)에서 구입하였으며, 전호에 70% 에탄올을 가하여 40 KHz에서 2시간 초음파 추출하였으며, 여과한 용매를 Rotary evaporator(Eyela, A-1000, Tokyo, Rikakikai Co., Tokyo, Japan)로 농축 후 동결 건조하여 분말화 하였다. 70% 에탄올 전호 추출물의 수율은 23.87%였으며, 실험에 사용하기 위하여 3차 멸균수에 추출물을 녹여서 적절하게 희석하여 실험에 이용하였다. 전호 확인을 위해 (주)동의한약분선센터(Busan, Korea)에 적합성에 대한 시험을 의뢰하였으며, 대한민국약전의한약(생약) 규격집에 준한 육안검사 및 형광 검사에서 그림 1과 같이 파란색 형광을 띄어 백화전호에 적합함을 확인하였다.

2. 실험동물 및 사육조건

실험동물은 샘타코(Osan, Korea)에서 구입하였으며, ICR Mouse, 5 weeks, 수컷을 이용하였다. 실험 전 1주일간 온도 21±2 °C, 습도 50±5%, 조도 150~300 Lux 환경에서 순화과정을 거쳤으며, 명암 교대는 12시간을 유지하였다. 순화기간 일주일 후 무작위로 마우스를 선별하여 체중을 측정 후 군을 분류하였으며, 경구투여 한 후 14일간 변화를 관찰하였다. 실험군은 미국의 무해 물질 분류 기준⁹인 5,000 mg/kg을 최고용량으로 설정하였다. 식품의약품안전처 고시¹⁰에 명시되어 있는 Organization for Economic Cooperation and Development(OECD)의 급성독성시험¹¹ 허용 한계용량인 2,000 mg/kg을 저용량군을 설정하여 실험을 진행하였다(Table 1). 또한 실험 기간 동안 음수와 식이는 자유롭게 공급하였다. 동물실험에 관해 동의대학교 동물시험 윤리위원회의 승인을 받아 시행하였다(승인번호 A2017-007).

Table 1. Experiment Methods

Group	The number of animals (head)	Dose (mg/kg)	Number of deses	Dose volume (ml/kg)	Route of administration
Con ¹⁾	6	0	1	9.26	p.o
PR ₁	6	2000	1	9.26	p.o
PR ₂	6	3000	1	9.26	p.o
PR ₃	6	5000	1	9.26	p.o

1) Con : control group, PR1 : PR 2,000 mg/kg, PR2 : PR 3,000 mg/kg, PR3 : PR 5,000 mg/kg administration group

3. 투여 및 관찰

일주일 순화과정을 거친 Mouse를 2,000, 3,000 또는 5,000 mg/kg으로 단회경구투여하였고, 14일간 매일 치사량, 동물의 행동, 자극에 대한 반응성, 자세 및 보행이상, 구토, 설사 등에 해당하는 일반증상을 관찰 및 기록하였다¹²⁾. 또한 투여 전과 투여 후 2일 간격으로 체중변화를 기록하였다.

4. 부검

14일 경과 후 실험동물을 18시간 절식 시켰으며, 에테르로 마취하여 부검을 진행하였다. 심장 채혈을 통해 혈액을 채취 하였고, 방혈 후 육안으로 병변이 관찰된 조직이 있는지 분석하였다. 또한 간, 콩팥, 지라, 심장, 허파, 가슴샘, 고환을 적출하여 생리식염수로 3회 이상 세척 후 수분을 제거하여 각각의 무게를 측정하였다. Organ index 값은 체중 100 g당 장기무게로 나타내었다.

5. 혈액학적 검사

Complete blood cell(CBC) 검사를 위해 Spray-dried K2 Ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)가 함유된 tube에 혈액을 채취한 후 혈액이 응고되지 않도록 충분히 혼합하여, 녹십자의료재단(Yongin, Korea)에 red blood cell(RBC), white blood cell(WBC), hematocrit(Hct), hemoglobin(Hb), mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin(MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC)

및 platelet 항목에 대한 분석을 의뢰하였다.

6. 혈청 생화학적 검사

혈청학적인 검사를 위해 첨가제가 들어있지 않은 plain tube에 혈액을 채취한 후 실온에서 30분간 방치하였다. 이 후 2,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하여 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase(AST), blood urea nitrogen(BUN), creatinine, lactate dehydrogenase(LDH) 항목에 대해 녹십자의료재단(Yongin, Korea)에 분석을 의뢰하였다.

7. 통계처리

모든 측정값은 평균±표준편차로 나타내었으며, 유의성 검증을 위하여 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) 프로그램을 이용하여 one-way ANOVA 분석을 한 후, Duncan's multiple range test를 통하여 p<0.05, p<0.01, P<0.001 수준에서 normal mouse와 비교하여 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

1. 치사율 및 최소치사용량(minimal lethal dose)

5,000 mg/kg를 투여한 군을 포함하여 전호를 투여한 모든 군에서 시험 기간 동안 사망한 개체는 발견되지 않았다. 이는 전호의 최소치사용량(minimal lethal dose)이 5,000 mg/kg 이상임을 의미한다(Table 2).

Table 2. Mortality of ICR Mice Orally Treated with PR

Group	Days after treatment														LD ₅₀ (mg/kg)	
	0 ²⁾	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
Con ¹⁾	0/6 ³⁾	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	>5,000
PR ₁	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	mg/kg
PR ₂	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	
PR ₃	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	

1) Con : control group, PR1 : PR 2,000 mg/kg, PR2 : PR 3,000 mg/kg, PR3 : PR 5,000 mg/kg administration group

2) Day of treatment after PR

3) Values are expressed as No. Dead/No. animal.

2. 체중변화

경구투여 시작 후 대조군과 전호 투여군 모두에 서 체중이 증가하였으며, 대조군과 전호 투여군 사이 에 유의적인 체중변화는 관찰할 수 없었다(Fig. 1).

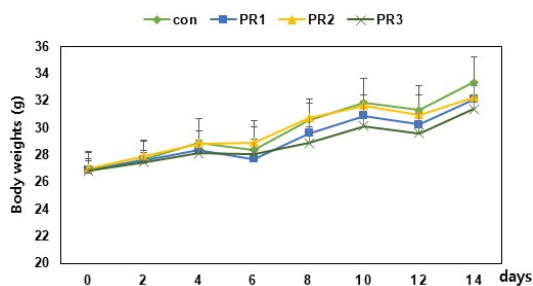


Fig. 1. Body weights change of ICR mice orally treated with PR.

The weight of all animals was measured every two days for 14 days. The data are presented as mean±SD (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus normal mouse).

Con : control group, PR1 : PR 2,000 mg/kg, PR2 : PR 3,000 mg/kg, PR3 : PR 5,000 mg/kg administration group

3. 부검소견 및 장기 무게 변화

14일간 시험기간 종료 후 동물을 도살하여 육안 으로 모든 주요장기(간, 콩팥, 지라, 심장, 허파, 가

슴샘, 고환)에 대한 해부학적 검사 및 장기 무게를 시행하였다. 대조군 및 시험물질 투여군의 모든 개 체에서 본 시험물질 투여에 기인한 것으로 사료되 는 어떠한 육안적인 이상 소견도 발견되지 않았다 (Table 3). 장기를 적출하여 각 장기의 무게를 측 정한 결과, 5,000 mg/kg를 투여한 군에서 정상군에 비해 콩팥의 무게는 유의적으로 감소하였고, 심장의 무게는 유의적으로 증가하였다(Fig. 2). 체중 100 g당 장기 무게를 분석하였을 때는, 콩팥의 무게에서는 유의성이 발견되지 않았고, 심장과 허파의 무게가 유의적으로 증가한 것이 관찰되었다(Fig. 3).

Table 3. Autopsy Findings in ICR Mice Orally Treated with PR

Variable	Group	Con ¹⁾	PR ₁	PR ₂	PR ₃
	Dose (mg/kg)	0	2000	3000	5000
	No. of animal	6	6	6	6
Normal		6	6	6	6
Abnormal		0	0	0	0

1) Con : control group, PR1 : PR 2,000 mg/kg, PR2 : PR 3,000 mg/kg, PR3 : PR 5,000 mg/kg administration group

ICR 마우스를 이용한 전호의 단회경구투여 독성 실험

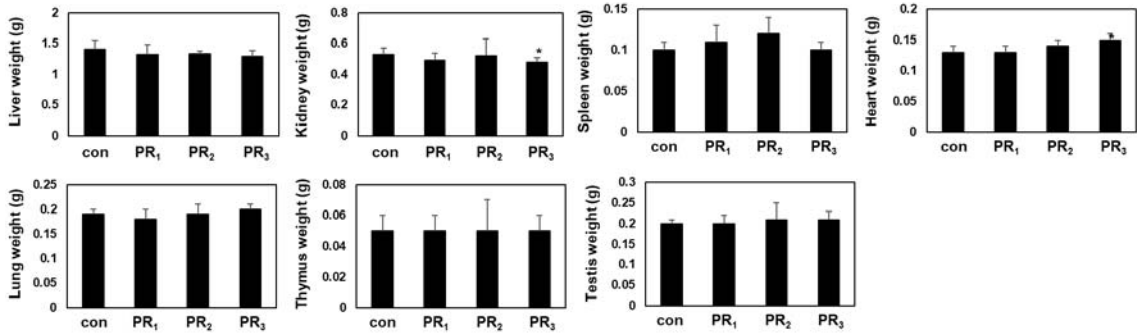


Fig. 2. Organ weights change of ICR mice orally treated with PR.

The important organ weight of all animals was measured 14 days after single dose administration of PR. The data are presented as mean±SD (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus normal mouse).

Con : control group, PR₁ : PR 2,000 mg/kg, PR₂ : PR 3,000 mg/kg, PR₃ : PR 5,000 mg/kg administration group

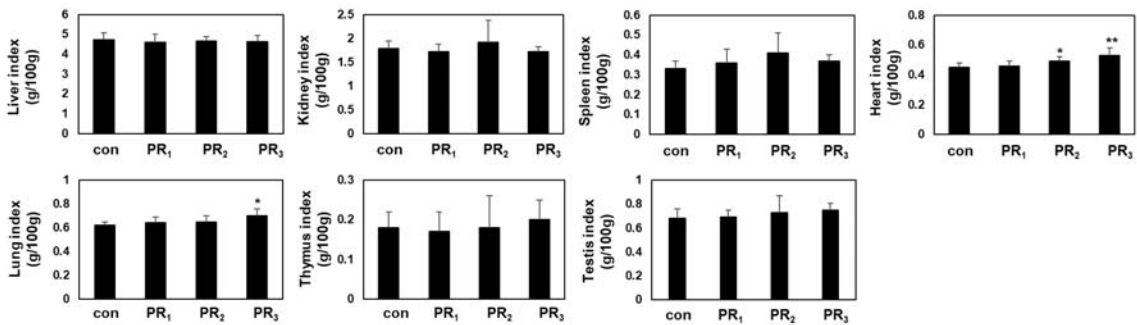


Fig. 3. Organ index change of ICR mice orally treated with PR.

The indicated organ index was calculated. The data are presented as mean±SD (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus normal mouse).

Con : control group, PR₁ : PR 2,000 mg/kg, PR₂ : PR 3,000 mg/kg, PR₃ : PR 5,000 mg/kg administration group

4. 혈액학적 변화

시험 약물 단회 투여 14일 후 채혈하여 혈청학적 지표들의 변화를 분석하였다. 대조군과 비교하여 전호 5,000 mg/kg를 단회 투여한 경우에는 적혈구 증가, 백혈구 감소, 헤모글로빈 증가, MCV 감

소, 혈소판 감소 등에서 유의성 있는 변화를 보였다(Fig. 4). 하지만, 모든 군의 수치는 모두 정상 범위 내에 있어 전호 투여로 인한 독성 변화로 간주하기는 어려웠다.

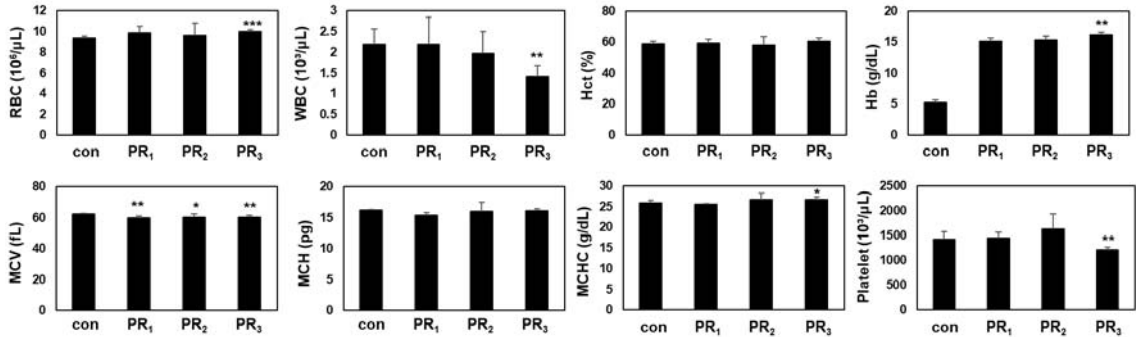


Fig. 4. Levels of hematological analysis in ICR mice orally treated with PR.

The hematological parameters of all animals were tested 14 days after single dose administration of PR. The data are presented as mean±SD (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus normal mouse).

Con : control group, PR₁ : PR 2,000 mg/kg, PR₂ : PR 3,000 mg/kg, PR₃ : PR 5,000 mg/kg administration group

5. 혈청 생화학적 검사

전호 단회 투여의 독성을 평가하기 위하여 시험 종료 후 간기능 손상을 시사하는 ALT와 AST, 콩팥 손상을 의미하는 BUN, Creatinine 및 전신적인 세포 손상을 시사하는 LDH 분석을 시행하였다. 전호 5,000 mg/kg을 투여한 군에서 대조군과 비교하여 ALT와 AST는 유의성 있는 감소를 보였다.

BUN은 전호 3,000 mg/kg을 투여한 군에서 유의성 있는 증가를 보였으나, 5,000 mg/kg을 투여한 군에서는 대조군에 비해 유의성이 없는 것으로 보아 의미를 부여하기는 힘들었다. Creatinine과 LDH는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다. 이를 보아, 전호 투여로 기인한 독성 변화로 간주할 수 있는 변화를 볼 수는 없었다(Fig. 5).

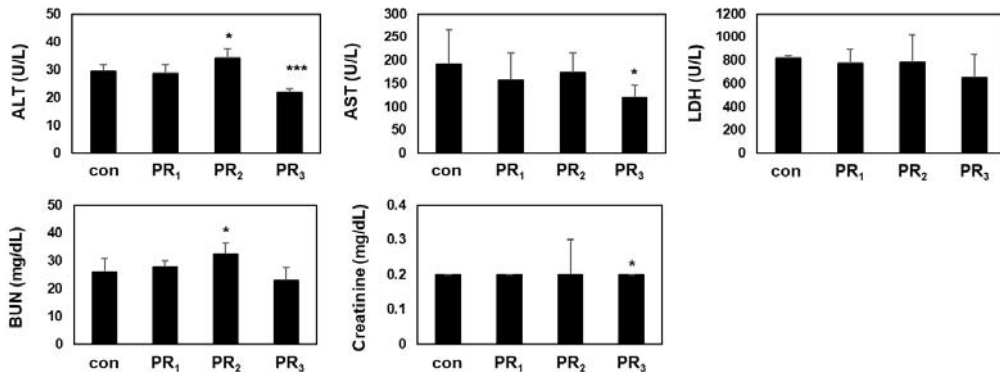


Fig. 5. Levels of serum biochemistry analysis in ICR mice orally treated with PR.

The important levels of serum biochemistry were measured 14 days after single dose administration of PR. The data are presented as mean±SD (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus normal mouse).

Con : control group, PR₁ : PR 2,000 mg/kg, PR₂ : PR 3,000 mg/kg, PR₃ : PR 5,000 mg/kg administration group

6. 임상 증상

단회경구투여 후 14일 동안 매일 실험동물들의 임상증상을 관찰하였다. 본 실험 기간 동안 대조군과 전호 투여군 모두에서 보행장애, 자극에 대한 반응성, 이상행동, 무기력증, 마비, 설사, 구토, 부종, 호흡곤란 등 시험물질 투여로 인해 발생한 것으로 의심할만한 어떠한 이상소견이나 임상증상을 보이는 개체는 발견되지 않았다(Table 4).

Table 4. Clinical signs in ICR mice orally treated with PR

Variable	Group	Con ¹⁾	PR ₁	PR ₂	PR ₃
	Dose (mg/kg)	0	2000	3000	5000
	No. of animal	6	6	6	6
Normal		6	6	6	6
Abnormal		0	0	0	0

1) Con : control group, PR1 : PR 2,000 mg/kg, PR2 : PR 3,000 mg/kg, PR3 : PR 5,000 mg/kg administration group

IV. 고 찰

전호는 화담지해평천약(火痰止咳平喘藥) 중 청화열담약(淸化熱痰藥)에 속하는 약물로 가래나 호흡곤란을 동반한 기침, 객담 배출이 어려운 기침, 상기도 감염 등에 임상적으로 많이 사용되고 있다^{5,6}. 전호에 대한 국내의 실험적 연구를 통해 전호의 여러 용매 추출물들이 알려지성 폐 염증 감소 효과¹³, 폐 섬유화 억제 효과¹⁴, 콜라겐 생합성 촉진 효과¹⁵, 멜라닌 생성 억제 효능¹⁶을 가지는 것으로 밝혀졌다.

전호의 항암 효과에 관한 연구는 주로 전호에서 분리된 주요 생리활성 성분인 pyranocoumarin들로 이루어졌다⁶. Pyranocoumarin은 HL-60 급성 전골수 백혈구 세포주, A549 폐암세포주, SMMC-7721 간암 세포주, MCF-7 유방암 세포주, SW-480 대장암 세

포주 등의 5가지 사람 암 세포주에서 세포독성을 (IC₅₀: 15.9-23.2 μM)을 보였다¹⁷. 그리고 pyranocoumarin은 자궁경부암 세포의 성장을 억제하고 암 세포의 이동과 침습을 저해할 뿐 아니라, 다약물내성 세포에서 약물 내성을 극복하고, 항염증 효과를 나타내는 것도 발견되었다^{7,8,18}. 이와 같이 전호의 기원, 생약학적 연구, 효능에 관한 연구는 진전이 있는 반면, 안정성에 대한 연구는 아직도 미약한 실정이다. 이에 본 실험에서는 여러 가지 암 세포주에서 높은 항암 효과를 가진 것으로 나타난 전호의 추가적인 연구의 일환으로 급성 독성 평가를 통한 안전성 검증을 수행하였다.

단회투여독성시험은 시험물질에 시험물질을 단회 투여하여 단기간 내에 발생하는 독성을 검사하는 시험을 말한다¹⁰. 실험군은 미국의 무해 물질 분류 기준인 5,000 mg/kg을 최고용량으로, OECD의 급성독성시험 허용 한계용량인 2,000 mg/kg을 저용량으로, 중간 용량으로 3,000 mg/kg을 추가하여 실험을 진행하였다.

전호의 단회경구투여 후 14일 동안 사망한 개체는 없었으며, 임상증상에서 이상을 보인 개체도 없었다. 전호의 LD₅₀을 이 실험만으로는 정확하게 측정할 수는 없지만, 5,000 mg/kg 이상임을 알 수 있었다. 해부 후 시행된 육안적 이상소견 관찰에서도 특이사항을 발견할 수 없었다. “의약품 등의 독성시험기준 해설서”¹⁰에 의하면 육안적 이상소견이 관찰된 조직이나 장기에 대해서 필요에 따라 적출하여 병리조직학적 검사를 시행하도록 권고되고 있으나, 본 실험에서는 특별한 이상소견이 발견된 바가 없었기에 조직 검사는 실시하지 않았다.

경구투여 시작 후 대조군과 전호 투여군 모두에서 체중이 증가하였으며, 대조군과 전호 투여군 사이에 유의적인 체중변화는 관찰할 수 없었다. 단회경구투여 14일 해부를 통해 장기의 무게를 측정하였을 때 간, 지라, 가슴샘, 고환에서는 어느 군에서도 유의적인 변화가 관찰되지 않았다. 하지만, 장기 무게에서는 콩팥과 심장의 무게에서 유의적인

변화가 관찰되었고, 실험동물 무게 100 g당의 장기 무게를 환산(organ index)하여 상대적 장기 무게 변화를 관찰하였을 때는 심장과 허파의 유의적인 변화가 관찰되었다. 심장의 무게 변화는 전호의 투여 용량이 증가함에 따라 무게가 증가하는 경향이 있어, 전호의 복용이 영향을 미쳤을 수도 있었을 것으로 생각된다. 하지만, 심장의 기능 이상으로 발생할 수 있는 호흡 곤란, 부종 및 운동 장애 등의 임상 증상이 발견되지 않았고, 부검 시 육안적 검사에서도 특이 사항이 없었으며, LDH와 같은 여러 조직의 손상을 반영하는 지표에도 이상이 없는 것으로 보아 전호의 안정성에 문제가 될 수준을 아닌 것으로 보인다. 콩팥 무게의 변화와 더불어 신장의 기능 이상을 반영하는 BUN 및 creatinine의 수치에서 일부 변화가 관찰되었으나, 농도 의존성이 없고 정상 범위에서의 변화로 전호로 인한 독성으로 간주되지 않았다.

한국식품의약품안전청 기준 및 OECD 기준에 따르면, 설치류에서 투여한계 용량을 2,000 mg/kg 또는 최대 용해농도로 규정하고 있고, 투여용량은 현탁액인 경우 10 ml/kg를 넘지 못하게 규정하고 있다¹⁹. 본 실험에 사용한 전호 에탄올 추출물 현탁액의 투여용량은 9.26 mg/kg로 위의 규정에는 적합하지만, 투여한계 용량이 5,000 mg/kg로 다소 많은 편이다. 실제 다수의 단회투여독성 논문에서는 최대 용량을 2,000 mg/kg를 설정하여 급성 독성을 조사한 경우가 많았다¹⁹⁻²². 하지만, US Environmental Protection Agency OPPTS 870.100에 따르면 일반적으로 및 반수치사용량(lethal dose 50, LD₅₀)이 500-5,000 mg/kg는 비교적 저독성 물질로, 5,000-15,000 mg/kg인 물질은 무독성 물질로 규정하고 있다. 이에 전호의 최대 투여용량을 5,000 mg/kg로 설정하였으며, 여러 연구에서도 5,000 mg/kg를 최대 용량으로 하여 단회 경구 투여하여 독성을 관찰하였다²²⁻²⁴. 전호 2,000 mg/kg 군에서는 어떤 유의성 있는 변화를 발견할 수 없었다. 전호 5,000 mg/kg를 투여한 군에서 장기의 무게 변화 및 혈액 검사 소견에서

정상군과 대조하여 유의성 있는 변화를 보인 항목도 있었으나, 모두 정상 범위 내에서의 변화였다. 또한, 정확한 LD₅₀은 측정할 수 없었지만 LD₅₀이 5,000 mg/kg 이상임을 알 수 있었다.

단회독성시험에서는 암수 마우스를 동시에 독성을 관찰해야 하나, 본 연구에서는 수컷 마우스에서 시행한 실험으로 한계점이 있다. 암컷 ICR 마우스에 대한 독성 조사를 통해 특징적으로 나타난 것으로 보고된 자궁의 무게 변화¹⁹나 탈모 등 암컷 마우스²⁵에서 보일 수 있는 독성에 대한 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 반복 투여로 인한 독성에 대해서도 추가적인 관찰이 필요할 것으로 사료된다. 이번 실험의 결과를 통해 설치류에서 전호의 단회 투여로 인한 급성독성으로 생각할 수 있는 임상적인 의의를 발견할 수 없었으나, 이 실험의 결과를 사람에게 그대로 적용하기에는 한계점이 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구에서는 전호의 단회 투여로 기인되는 급성 독성 여부를 실험적으로 평가하기 위해 수컷 ICR 마우스에 시험물질을 투여하여 치사율, 체중 변화 및 임상증상을 관찰하였다. 14일 후 실험동물을 종료 후 부검 소견, 장기 무게, 혈청 생화학적 검사 및 혈액학적 변화를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험 기간 동안 모든 실험동물에서 사망동물이 관찰되지 않았으며, 정확한 시험물질인 전호의 LD₅₀ 값은 산출할 수 없었지만 5,000 mg/kg 이상임을 알 수 있었다.
2. 실험동물의 체중변화에서 모든 실험군에서 대조군과 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았으나, 전호 5,000 mg/kg 투여군에서는 14일째 대조군과 비교하여 유의성 있는 체중감소는 나타나지 않았다.

3. 육안적 부검 소견에서 이상 소견을 발견할 수 없었으며, 장기 무게의 절대 및 상대적 무게에서는 정상군과 비교하여 전호 5,000 mg/kg 투여군에서 심장, 콩팥 및 허파의 유의적인 무게 변화가 관찰되었으나, 임상적인 의의는 없었다.
4. 혈청 생화학적 검사 및 혈액학적 검사에서 유의성 있는 변화가 나타난 군도 있었으나, 농도의존성을 발견할 수 없었고 산발적으로 나타나 전호의 독성에 의한 영향은 아닌 것으로 생각되었다.
5. 시험약물의 독성에 의해 발생할 수 있는 여러 가지 임상 증상들을 관찰하여 모든 실험동물에서 이상 소견을 발생시킬 수 없었다. 이상의 내용을 종합하여 전호는 무독성 물질인 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업의 지원에 의하여 이루어진 연구임(No. 2016RIC1B2016529).

참고문헌

1. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv* 2015;33(8):1582-614.
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016;79(3):629-61.
3. Bae JY, Ahn MJ, Park JH. Pharmacognostical Studies on the 'JeonHo'. *Kor J Pharmacogn* 2010; 41(3):157-60.
4. Kim HK, Moon BC, Kang YM, Choi GY, Ji YU, Ju YS, et al. Korean Medicinal materials. Seoul: KIOM; 2014, p. 290-1.
5. Seo BI, Lee JH, Choi HY, Kwon DR, Bu YM. Korean Medicinal Herb. Seoul: Yeong-Rim Publishing Co., Ltd; 2004, p. 650-2.
6. Song Y, Jing W, Yan R, Wang Y. Research progress of the studies on the roots of *Peucedanum praeruptorum* dunn (*Peucedani radix*). *Pak J Pharm Sci* 2015;28(1):71-81.
7. Lee J, Lee YJ, Kim J, Bang OS. Pyranocoumarins from Root Extracts of *Peucedanum praeruptorum* Dunn with Multidrug Resistance Reversal and Anti-Inflammatory Activities. *Molecules* 2015; 20(12):20967-78.
8. Wu JY, Fong WF, Zhang JX, Leung CH, Kwong HL, Yang MS, Li D, Cheung HY. Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from *Radix Peucedani*. *Eur J Pharmacol* 2003;473(1):9-17.
9. US Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.100, Acute Toxicity Testing Background. Washington, USA: US EPA August; 1998.
10. National Institute of Food and Drug Safety for Single Dose Toxicity Study (No. 2012-86). MFDS, 2012.
11. OECD/OCDE. OECD guidelines for the testing of chemicals No. 425 Acute oral toxicity. 2008.
12. Hayes AW. Hayes Toxicology. New York: Raven press; 1984, p. 17-9.
13. Lee AR, Chun JM, Lee AY, Kim HS, Gu GJ, Kwon BI. Reduced allergic lung inflammation by root extracts from two species of *Peucedanum* through inhibition of Th2 cell activation. *J Ethnopharmacol* 2017;196:75-83.
14. Kim HJ, Lee HJ, Park EJ. The Effects of *Peucedani Radix* on the Bleomycin-Induced Lung Fibrosis. *J Pediatr Korean Med* 2008;22(2):

- 37-49.
15. Lee WJ, Kim YK, Kim SN. Effects of *Anthriscus sylvestris* Hoffmann Extract on the Biosynthesis of Collagen in Human Dermal Fibroblasts. *Korean J Plant Res* 2012;25(2):240-5.
 16. Kim CT, Kim WC, Jin MH, Kim HJ, Kang SJ, Kang SH, et al. Inhibitors of Melanogenesis from the Roots of *Peucedanum praeruptorum*. *Kor J Pharmacogn* 2002;33(4):395-8.
 17. Li XM, Jiang XJ, Yang K, Wang LX, Wen SZ, Wang F. Prenylated Coumarins from *Heracleum stenopterum*, *Peucedanum praeruptorum*, *Clausena lansium*, and *Murraya paniculata*. *Nat Prod Bioprospect* 2016;6(5):233-7.
 18. Wu MH, Lin CL, Chiou HL, Yang SF, Lin CY, Liu CJ, Hsieh YH. Praeruptorin A Inhibits Human Cervical Cancer Cell Growth and Invasion by Suppressing MMP-2 Expression and ERK1/2 Signaling. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):10.
 19. Yoo HJ, Park MY, Choi HY, Kim JD. Mouse Single Oral Dose Toxicity Test of *Lonicerae Flos* Aqueous Extracts. *J Int Korean Med* 2010;31(3):539-53.
 20. Lee JH, Kwak DH, Hwang YH, Park HW, Ma JY. Single Oral Dose Toxicity Study of *Jaumganghwa-tang* (*Ziyinjianghuo-tang*) and Fermented *Jaumganghwa-tang* (*Ziyinjianghuo-tang*) in ICR Mice. *J Int Korean Med* 2013;34(2):155-64.
 21. Park HY, Hwang YH, Jang DR, Ha JH, Kung KY, Ma JY. Acute Toxicity Study on *Gumiganghwal-tang* and Fermented *Gumiganghwal-tang* Extracts. *Formula Science* 2012;20(2):93-102.
 22. Han MH, Kim JW, Kim KY, Kim SG, Yu GJ, Cho YB, et al. Single Dose Oral Toxicity of *Schisandrae Semen* Essential Oil in ICR Mice. *J Life Sci* 2014;24(2):191-5.
 23. Im GY, Hwang YH, Lee JH, Oh YC, Cho WK, Ma JY. Acute Toxicity Study on *Insampaedok-san* and Fermented *Insampaedok-san*. *Kor J Oriental Preventive Medical Society* 2010;15(3):141-52.
 24. Im SH, Lee YG, Ledd DM, Shin SH, Jang JY, Byeon SG, et al. Single-and Repeated-Dose Toxicities of Korean Red Ginseng Extract in Mice. *The Annual Report of KNTTP* 2005;4:508-15.
 25. Sung IJ, Park MY, Kim JD. Mouse Single Oral Dose Toxicity Test and Bone Marrow Micronucleus Test of *Mahwangbujaseshin-tang* Extracts. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2010;24(1):124-33.