

상용 한약재의 부작용에 관한 연구

안 덕 균 · 김 찬 수*

경희대학교 한의과대학 · 경희대학교 의과대학*

A Study on the Side Effect of Crude Drugs

Dug-Kyun AHN and Chan-Soo KIM*

School of Oriental Medicine and School of Medicine*, Kyung-Hee University

As many crude drugs are used in the oriental medical field problems on the side effects of these drugs come to the front. To conduct delayed-type hypersensitivity we selected 29 kinds of drugs used frequently for therapeutic agents in oriental medical hospitals (Table I).

The cell-mediated immune response was evaluated by measuring the foot pad swelling reaction and humoral immune response by measuring the antibody formation to these crude drugs.

Mice were given these drugs intraperitoneally for sensitization and challenged with same drug as used for sensitization respectively by intral dermal injection on the left and right hind foot pad 4 days after sensitization and then the foot pads were measured with the dial micrometer.

The results were as follow;

- 1) *Gentianae Scabrae Radix*, *Arecae Semen*, *Corydalis Tuber*, and *Paeoniae Radix* were significant as delayed-type hypersensitivity inducers.
- 2) None of the crude drugs tested had effect on the induction of humoral immune response.

서 론

최근 한방임상에서 치료용으로 옛부터 전해지는 생약을 많이 사용함에 따라 생약에 대한 부작용문제가 관심사로 되어 있다. 부작용으로서는 고유의 유독한 생약을 과용으로의 사용과 유독 성분의 체내축적으로 일어나는 경우가 보통인바 神農本草經¹⁾을 위시하여 후대의 많은 本草書²⁻⁴, 6, 8, 12, 17)에서도 유독, 소독, 미독 등으로 나누워

이 논문은 1982년도 산학협동연구비로 이루어진 것임.

부작용에 관한 주의를 환기시키고 있다. 그러나 부작용 중에는 약물의 과민증으로 알려진 경우가 상당 수 있을 것으로 추측되며, 지금까지 이에 관한 보고는 없으므로 그것의 전모는 알 수 없다.

한방의 탕제로서는 생약의 복방을 사용할 경우가 많기 때문에 그들 추출물의 복합물에 대하여도 검토할 필요가 있으나 본 실험에서는 단방으로서 생약 29종을 선정하여 지연성 과민증용 생쥐의 족축반응(foot pad test)으로 검토하였기

에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 생약재료 : 본 실험에 사용된 생약 29種은 다음과 같다(Table I).

2. 실험동물 : IRC계 생쥐, 체중 18~20g을 압수 구별없이 사용하였다.

3. 생약의 추출액조제 : 모든 생약은 그 중량에 대하여 물을 4배~10배로 가한 후 1시간 비등시키고 원심침전한 후 millipore HA 0.45 pad로 여과 멸균한 후 deep freezer에 보관하여 사용하였다.

4. 족척 종양반응검사 : 지연성과민증을 관찰하기 위하여 Neson 및 Mildenhall, Mitsuoka 등, 石田 및 夏梅의 방법에 준하여 생쥐의 조기 족

Table I. Effect of crude drugs on the mouse foot pad swelling reaction (FPR).

Crude drugs	C-A	E-D	P-value
1. <i>Stephaniae Radix</i>	1.4±0.29*	1.1±0.10	
2. <i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	8.1±0.94	8.2±0.86	
3. <i>Persicae Semen</i>	1.1±0.84		
4. <i>Rhei Rhizoma</i>	6.7±0.4	6.2±0.74	
5. <i>Sanguisorbae Radix</i>	12.1±0.33	16.2±0.73	
6. <i>Sophorae Radix</i>	1.8±0.37	0.5±0.16	p<0.02
7. <i>Pharbitidis Semen</i>	2.1±0.66	0.6±0.19	
8. <i>Carthami Flos</i>	2.5±0.76	0.2±0.16	p<0.05
9. <i>Ponciri Fructus</i>	-1.0±0.79		
10. <i>Atractylis Rhizoma</i>	0.5±0.27		
11. <i>Gentianae Radix</i>	2.5±0.47	0.5±0.16	p<0.01
12. <i>Arecae Semen</i>	8.7±0.89	0.9±0.29	p<0.001
13. <i>Arisaematis Rhizoma</i>	2.7±0.44	1.2±0.16	p<0.05
14. <i>Corydalis Tuber</i>	2.9±0.58	0.6±0.19	p<0.01
15. <i>Scrophulariae Radix</i>	1.8±0.46	0.4±0.19	p<0.05
16. <i>Moutan Cortex Radicis</i>	2.4±1.12		
17. <i>Gardeniae Fructus</i>	1.1±0.91		
18. <i>Aconiti coreani Radix</i>	1.4±0.29	0.5±0.27	
19. <i>Phellodendri Cortex</i>	1.5±0.90		
20. <i>Aconi Radix</i>	1.8±0.73		
21. <i>Aconi Tuber</i>	14.6±0.83	15.±0.80	
22. <i>Pinelliae Tuber</i>	1.3±0.37	2.8±1.10	
23. <i>Ansu Semen</i>	0.7±0.37		
24. <i>Taraxaci Herba</i>	1.2±0.34	1.4±0.24	
25. <i>Lonicerae Flos</i>	2.5±0.42	1.8±0.20	
26. <i>Mume Fructus Praeparatus</i>	10.8±0.64	12.4±0.24	
27. <i>Scutellariae Radix</i>	2.8±0.73	1.7±0.20	
28. <i>Paeoniae Radix</i>	4.0±0.47	1.2±0.20	p<0.01
29. <i>Artemisiae vulgaris Follium</i>	7.1±0.78	5.2±0.82	

* Mean±Standard error

Unit: 0.1mm, C-A: $\sum(c-a)/5$ E-D: $\sum(e-d)/5$

A: 5 mice before elicitation after sensitization.

C: 5 mice 24 hours after eliciting injection.

D: 5 mice control mouse not sensitized.

E: 5 mice 24 hours after injection.

척종창반응(foot pad swelling test)으로 지연성 과민증을 검토하였다. 즉 각 생약의 추출액 0.2ml을 각각의 생쥐에 복강내로 주사하여 감각 시키고 준비기간 4일 후에 동일한 추출액 0.5ml을 각 생쥐의 좌우측 후지족 피내에 야기주사를 행하였다. 또 야기주사와 동시에 감각을 시키지 않은 별도의 생쥐에 같은 추출액을 종량 족척에 주사하여 대조로 삼았다. 이 이외에 야기주사 직전에 족척을 측정하여 대조로 하였다. 생쥐의 족척의 두께는 dial micrometer를 단위로 하여 측정하였다. 검사의 유의성은 양측척의 두께를 평균한 후 대조에 대한 통계치를 하여 P 값을 계산하였다.

5. 침강반응 : 생쥐 복강내로 투여한 각 생약 엑기스에 대한 항체형성등을 보기 위하여 지연성과민증을 검사한 후 생쥐의 혈청을 각각 분리한 후 보통의 gel 확산방법으로 침강반응을 실시하였다.

실험 결과

제 1 차실험으로 생쥐 5마리를 1군으로 하여 생약 29종의 엑기스를 각각 마우스복강내로 감각 시키고 4일 후에 야기주사를 실시한 후 24시

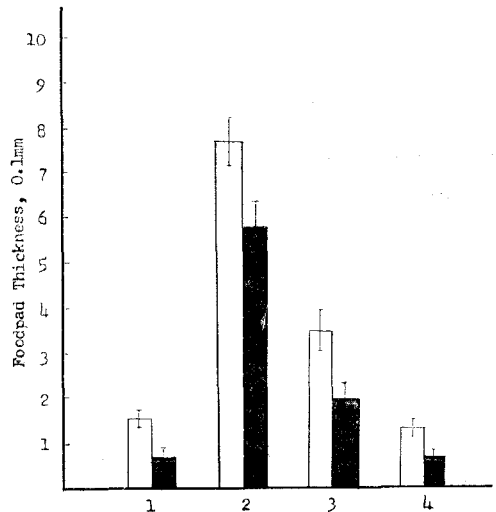


Fig. 1. Food pad swelling reaction of mice to crude drugs. The reaction was measured 24 hours after challenge to peritoneally sensitized mice. Each bar represents the mean±S.E. from 10 mice. Black bar, control. 1, *Gentiana scabrae Radix* 2, *Arecae Semen* 3, *Corydalis Tuber* 4, *Paeoniae Radix*

간에 각각의 마우스의 족척의 두께와 대조마우스의 두께를 측정하여 그 차를 통계적으로 처리하여 그 유의성을 검토하였던바 표 2와 같았다.

Table II. Effect of selected crude drugs on the mouse foot pad swelling reaction (FPR).

Foot pad thickness	C-A	E-D	P-value
Crude drugs			
<i>Sophorae Radix</i>	1.5±0.34*	1.2±0.15	
<i>Carthami Flos</i>	2.3±0.23	1.2±0.20	
<i>Gentiana scabrae Radix</i>	1.5±0.22	0.7±0.21	p<0.025
<i>Arecae Semen</i>	7.7±0.51	5.8±0.57	p<0.025
<i>Arisaematis Rhizoma</i>	2.2±0.13	2.0±0.47	
<i>Corydalis Tuber</i>	3.5±0.48	2.0±0.39	p<0.025
<i>Scrophulariae Radix</i>	0.6±0.16	0.4±0.22	
<i>Paeoniae Radix</i>	1.3±0.21	0.7±0.15	p<0.05

* Mean±Standard error

Unit: 0.1mm, C-A: $\sum(c-a)/5$ E-D: $\sum(e-d)/5$

A: 5 mice before eliciting injection after sensitization.

C: 5 mice 24 hours after eliciting injection.

D: 5 mice control not sensitized.

E: 5 mice 24 hours after control injection.

즉 29종의 생약시료중 고삼, 홍화, 천남성, 현삼 등은 $p < 0.05$ 이었고, 용담, 현호색은 $p < 0.01$ 이었고, 빈랑, 작약은 $p < 0.001$ 이었다.

제 2 차실험으로 상기의 고삼, 용담, 빈랑, 천남성, 현호색, 현삼, 작약 등 8종에 대하여 생쥐 10마리를 1군으로 하여 같은 방법으로 족척 종창반응을 다시 실시하였던 바 표 2 및 그림 1과 같이 용담, 빈랑, 현호색 등은 $p < 0.025$ 이었고, 작약은 $p < 0.05$ 로 유의성을 나타냈으므로 지연성과민증을 나타내는 생약이라고 생각된다.

항원에 대한 침강반응에 대하여는 지연성과민증을 검사한 마우스의 혈청 29종과 생약의 추출액과의 gel 확산에서 침강선을 나타내는 혈청은 없었다.

고 찰

많은 생약이 한약제로 사용해 온 바 그간 부작용문제로서 이들 생약의 독성에 관한 기술은 그 사용에 있어 주의를 환기시키고 있다. 그러나 부작용문제는 독성뿐만 아니라 약물의 allergy도 큰 문제로 되어 있다. 이 allergy에 관한 기술은 문헌에서 거의 찾아 볼 수가 없는 것이다. 본 실험에서는 상용 생약 29종을 선택하여 지연성과민증과 항원항체 반응을 검토하였다.

1967년 Nelson들¹⁹⁾이 생쥐에서 피하나 복강내로 양(羊)의 적혈구를 감각시킨 후 족척종창반응으로서 지연성과민증을 보고하였고, 1978년 Mitsuoka들²⁰⁾은 양의 적혈구를 정맥내로 감각시킨 후 4일 후에 감각하였던 족척종창반응이 가장 현저하였다하고 약기후 24시간 후가 가장 효과적으로 반응이 나타났다고 하였다. 본실험에서는 약기후 24시간과 48시간 후에 반응을 비교해 보았으나 일반적으로 감각생쥐의 약기주사의 경우는 족척종창의 차이가 그다지 없었고 대조생쥐에서는 철차로 종창이 감소되는 경향이 있었다. 감각시키지 않은 생쥐에 각 생약시료를 족척으로 주사하였을 때의 종창은 주사하지 않았을 때와 비교하면 지모, 대황, 부자, 오매 등에서는 주사후 24시간까지도 팽창되었다. 이것은 이라도 이 생약시료의 흡수가 잘 되지 않았

던가 또는 독성 때문에 조성이 종창된 것 같다. 부자¹⁸⁾, 대황¹⁰⁾ 등은 투여량을 조절하지 않고 생쥐복강내로 주사하면 치사되었다.

제 1 차실험에서는 29종의 생약시료중 고삼, 홍화, 용담, 빈랑, 천남성, 현호색, 현삼, 작약 등은 지연성과민증을 일으키는데 유의한 것 같으나 ($p < 0.05$), 생쥐의 수를 증가시키어 실시한 제 2 차 실험에서는 1차 실험결과와 다소 차이가 있었다. 즉 용담, 빈랑, 현호색, 작약만이 대조에 비하여 유의성을 나타냈다. 이것은 생쥐의 순도, 실험의 도수, 종창측정의 오차등에 의한 것 같다.

용담은 임상에서 고미전위작용¹⁵⁾, 살충⁶⁾에 활용되는 약제이지만, 생쥐 복강내로 10mg/kg을 매일 투여하면 imuran의 면역억제작용이 나타난다고 한다.²⁾

현호색은 임상적으로는 월경통,^{8,9,14)} 타박상¹⁵⁾,¹⁶⁾에 치용되지만 그 성분중, protopine은 소량으로 개구리에게 마취작용을 나타내고 대량으로는 근육과 지각말초신경을 마비시킨다고 한다¹¹⁾. 작약은 임상에서 진통, 월경불순, 타박상 등에 널리 사용되는 생약이지만 항염, 항체양, 항균 작용이있으며 그 성분중 paeoniflorin은 마우스에 정맥내 주사로 반수가 치사하였다고 한다⁷⁾. 그러나 과민증에 관해서는 보고가 없다.

결 론

한방임상에서 사용되는 한약제로서 방기, 지모, 도인, 대황, 지유, 고삼, 흑축, 홍화, 지실, 장출, 용담, 빈랑, 천남성, 현호색, 부자, 현삼, 목단피, 지자, 백부자, 황백, 초오, 반하, 애엽, 행인, 포공영, 금은화, 오매, 황금, 작약에 대하여 생쥐에서 복강내 감각후 족척종창반응에 의한 지연성과민증을 검토하는 한편 항체생성을 검사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 용담, 빈랑, 현호색, 작약은 생쥐 족척종창반응에 의한 지연성과민증을 나타내는데 유의하였다.

2) 상기 29종에 대한 항원 항체 반응을 gel 확산법에 의한 침강반응으로 검토하였으나 모두

음성이었다.

이상으로 보아 많은 생약 중에는 세포성면역에 관여하는 것이 있는 것을 알 수 있다.

<1983년 9월 1일 접수>

참 고 문 헌

1. 孫星衍 編：神農本草經，p-56~211，自由出版社，1969.
2. 李時珍：本草綱目，p-438~1046，文光圖書，1970.
3. 汪 昂：本草備要，p-48~75，高文社，1974.
4. 李中梓 撰：雷公炮製藥性賦，p-32~48，文光圖書，1970.
5. 高木敬次郎 編：和漢藥物學，p-81~154，南山堂，1982.
6. 刈米達夫 編：生藥學，p-63~96，廣川書店，1970.
7. 劉壽山 主編：中醫文摘，p-94~337，科學出版社，1979.
8. 李尙仁，安德均 等譯：漢藥臨床應用，p-225~553，成輔社，1982.
9. 中國衛生局：中國藥典，p-77~119，人民衛生出版社，1977.
10. 柴田承二 編：藥用天然物質，p-463，南山堂，1982.
11. 刈米達夫：和漢生藥，p-243~278，廣川書店，1971.
12. 莊兆祥 編：香港中草藥，p-44，商務印書館，1979.
13. 刈米達夫 等：和漢藥用植物學，p-308，廣川書店，1971.
14. 浜田善利 等：意譯神農本草經，p-280~283，築地書館，1975.
15. 上海中醫學院 編：中草藥學，p-381~412，商務印書館，1976.
16. 赤松金芳：和漢藥，p-92~605，醫齒藥出版株，1970.
17. 成都中醫學院 編：中藥學，p-103~168，上海技術出版，1978.
18. 矢數道明 編：附子の研究，p-109~116，三和生藥，1979.
19. Nelson, D.S. and Mildenhall, P: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 45, 38 (1967).
20. Mitsuoka, A., Teramatsu, T. Bufa, M., Morikawa, S. and Yasukira, K.: *Immunology*, 34 78 (1978).
21. 夏梅俊之助，右田俊介：免疫實驗法 A. p-614，日本免疫學會，1976.