Korean. J. Toxicol.
Vol. 6, No. 1, pp. 41-49, 1990

TOXICOLOGICAL STUDIES ON RAW AND PROCESSED (PREBREWED) *ACONITI TUBERS;* ACUTE, SUBACUTE TOXICITY STUDIES AND ASSAY OF ACONITINE ALKALOIDS

Han-Soo Park, Seung-Hee Kim, Pu-Young Kim and Il-Moo Chang*
*National Institute of Safety Research, Seoul 112-020 and *Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea*
(Received April 2, 1990)
(Accepted April 30, 1990)

生附子와 修治附子에 관한 毒性연구 : 급성 및 아급성 독성과 Aconitine 알칼로이드 함량분석

박한수 · 김승희 · 김부영 · 장일무*
국립보건안전연구원, *서울대학교 생약연구소

ABSTRACT: *Aconiti Tuber is the root of Aconitum sp (Ranunclaceae) which has been considered as one of the most important medicinal plant having cordiotonic, diuretic and analgesic effect. On the other hand, it has been known that Aconiti Tuber contained toxic agent, aconitine alkaloids so that only processed Aconiti Tubers have been used as herbal drug traditionally.*

For the safety evaluation of processed Aconiti Tuber, quantitative determination of aconitine and acute, subacute toxicity test were performed on 5 commercial processed Aconiti Tubers. A rapid and precise method using HPLC has been developed for the separation and determination of aconitine. Samples were extracted with hydrochloric acid (pH 3) and hot water decoction. In case of d-HCL extracts, the contents of aconitine were from 0.08 mg/g to trace. But in case of hot water decoction extracts, the contents of aconitine were not detected.

For the investigation of Aconiti Tuber toxicity in rats, hot water decoction samples and methanol extracts were tested.

1) Acute toxicity test

Hot water decoction sample and methanol extracts from Aconiti Tuber did not show any toxic effects in rats by an oral administration. LD_{50} values of 2 extracts were above 10.0 g/kg.

2) Subacute toxicity study

In the repeated administration study, hot water decoction

samples were given orally to Sprague-Dawlay rats for 2 week at daily doses of 5.0 g/kg. The results are as follows;

No toxic manifestation, body weight changes and lethality were observed during experimental period. There were no significant changes in serum enzyme activities such as GOT, GPT, LDH, ALP between treated and control groups. However CPK values were decreased in the Subuja-treated group. ($P < 0.01$).

In addition, no gross and microscopic changes were noted in Aconiti Tuber-treated groups.

Keywords: *Toxicities of raw and processed Aconiti Tubers, Aconitine Alkaloids, Acute and Subacute Toxicities.*

서 론

附子는 Aconitum屬 식물의 괴근으로 古來漢方의 藥物療法에서는 虛寒症患者의 신진대사기능을 회복시키는 효과가 있어 疼痛, 厥冷, 痲痺, 이완 등의 病候에 치료목적으로 이용되는 중요한 약물이다(Hikino *et al.*, 1983).

일반적으로 부자에는 맹독성의 aconitine계 알칼로이드를 함유하고 있어 원식물의 종류, 산지, 채취시기에 의해 그 질적, 양적변화에 큰 차이가 있다(Hikino *et al.*, 1977). 이들 중에는 aconitine계 알칼로이드를 대표하는 aconitine을 비롯 mesaconitine, hypaconitine, jesaconitine 등이 함유되고 있으며(Ochiai, 1968 ; Kitagawa *et al.*, 1982 ; Hikino and Konno, 1981 ; Kitagawa *et al.*, 1984 ; Kitagawa *et al.*, 1984 ; Kitagawa *et al.*, 1984) 이들 성분은 약용량과 중독량이 근접한다는 특징이 있어 부자를 임상에 응용하는데 위험성이 따르게 되므로 여러 가지 수치(修治)를 거쳐 감독(減毒)시킨 후 치료에 사용하여 왔다.

현재에도 부자는 강심, 이뇨, 진통, 신진대사기능 항진에 효과가 인정되어, 간단하고 장시간이 걸리지 않는 수치과정을 거친 후 임상에 사용하고 있다. 국내시장에서는 주로 중국산 수치부자 2종과 2차적으로 수치하여 사용하는 부자 3종이 이용되고 있다.

한편, 일본 등지에서는 이러한 부자의 의약적 용도와 aconitine계 알칼로이드에 대한 위험성 때문에 부자 중의 aconitine계 알칼로이드 성분분석(Ochiai, 1968 ; Kitagawa *et al.*, 1982 ; Hikino, Konno, 1981 ; Kitagawa *et al.*, 1984 ; Kitagawa *et al.*, 1984 ; Kitagawa *et al.*, 1984) 수치에 따른 성분조성의 변화(Kitagwa *et al.*, 1984) 부자의 약리작용 및 마우스, 토끼, 개, 원숭이 등에 대한 급성 독성(Hikino *et al.*, 1977 ; 今井治郎, 1949 ; 黑田, 朝太郎, 1959) 생부자 및 mesaconitine에 대한 아급성독성(Hikino *et al.*, 1983) 등 활발한 연구가 진행되어 왔으며 120℃에서 40분간 습열처리한 가공부자가 사용되고 있다. 국내에서는 부자에 대한 성분분석, 약리 및 독성 등에 대한 연구축적이 많지 않으며, 따라서 부자를 사용할 때의 위험성을 배제할 수 없는 것도 사실이다.

이러한 관점에서 국내에서 사용되고 있는 대표적인 수치부자 5종을 구입하여 수치부자 중의 aconitine 성분의 함량을 분석하고, 랫트에 대한 급성독성 및 아급성 독성시험을 실시하여 안전성 여부를 확인하는 것이 의미 있는 일로 사료되어 실험에 착수하였다.

실험재료 및 방법

재료

실험에 사용된 부자는 국내에서 주로 사용되고 있는 수부자, 당포부자, 경포부자, 염씨부자, 대구포부자

이들의 수치법을 약술하면 다음과 같다.

수부자는 중국산 수입부자로 염수에 7일간 침적하여 생석회나 木灰를 처리하여 만들었다고 하여 염부자라고도 하는데 국내에서 수치되는 경포부자, 염씨부자, 대구포부자의 원료로 사용되고 있다.

당포부자는 중국에서 수치되어 국내에 수입되는 포부자의 일종으로, 생부자를 젖은 창호지에 싸서 숯불속에 넣은 다음 재를 덮어 창호지가 탈 때 꺼내어 음건한 후 세절하여 사용하는데 황색을 띠고 있다.

경포부자는 한국한약수출입조합에서 제조하여 공급하는 포부자의 일종으로, 수부자를 맑은 물에 24시간 수침한 후 去皮하고 1/2로 절단하여 다시 맑은 물에 24시간 수침하여 염분을 제거하고 黑豆와 甘草를 혼합하여 3시간 동안 끓인 후 24시간 수침하고 꺼내어 양건시키고 있다.

염씨부자는 염태환씨가 고안한 수치법에 따라 수치한 포부자로써, 수부자를 24시간 물에 수침한 후 4절단하여 흑두감초탕에 1시간 가열한 후 세절하여 음건시킨 것이다.

대구포부자는 수부자를 맑은 물에 24시간 수침한 다음 세절하여 열판에서 가열하고 24시간 양건시킨 포부자의 일종으로 염분이 덜 빠진 상태이다(이하 대구포부자라 한다).

일본산 가공부자말은 북해도산 생부자를 120℃에서 40분간 습열처리 후 풍건시킨 다음 분말화시킨 후 상품화한 것이다.

실험방법

1) 附子 중의 aconitine 定量

(1) 試料溶液의 調製

각 시료 2.0 g을 세절하여 1 mM 염산(pH 3) 60 ml를 가하여 진탕한 후 Ultrasonicator에 30분간 초음파 처리하여 aconitine계 알칼로이드를 추출한다. 이것을 10분간 3500 rpm에서 원심하여 상등액을 취한다. SEP-PAK(C_{18}, Waters사)을 미리 HPLC용 메탄올, 물 1 mM 염산순으로 세척한 후 검체 15 ml를 통과시켜 알칼로이드를 흡착시킨다. 1 mM 염산 5 ml, 물 20 ml, 15% 메탄올 5 ml순으로 세척한 후 알칼로이드 용출은 메탄올 8 ml로 한다. 얻어진 용출액을 Rotary evanorator를 사용하여 건조시킨 후 메탄올에 녹여 HPLC용 시료용액으로 한다.

또 온탕추출물은 세절한 시료 2.0 g에 물 6 ml를 넣고 100℃에서 2시간 가열추출하여 조제하였으며, 상기방법에 따라 HPLC용 시료용액으로 하여 분석에 사용하였다.

(2) HPLC의 분석조건

시료용액 및 표준용액 10μl를 칼럼에 주입하여 Table 1의 조건에서 측정하였다.

Table 1. HPLC analysis condition

Instrument	:	Waters HPLC 740
Columm	:	$C_{18}\mu$ bondapack
Wavelength	:	254 nm
Flow rate	:	1.0
Mobile phase	:	H_2O: Tetrahydrofuran: CH_3CN: tetrabutyl ammonium phosphate (510:330:160:0.51)

2) 附子에 대한 독성시험

국내에서 가장많이 사용되는 수부자, 당포부자, 경포부자, 염씨부자, 대구포부자 등이 안전성을 확인하기 위하여, aconitine계 알칼로이드 수득률이 가장 좋은 메탄올추출물과 온탕추출물을 조제한 후, 5종의

수치부자를 경구투여하여 급성독성시험을 행하여 부자의 안전성을 확인한 다음, 이 결과를 참고하여 임상에 적용되는 온탕추출물을 가지고 14일간 5 g/kg/day의 투여량을 반복투여하였을 때 전신적 독성증상을 확인하였다.

(1) 투여용액의 조제

메탄올추출물은 각각의 부자를 세절한 후 부자량의 2배에 해당되는 메탄올을 넣어 실온에서 24시간 추출한 후 Rotary evaporator에서 메탄올을 휘발시켰다. 온탕추출물은 금성전자약탕기(GMP-200 B)에 세절한 부자를 넣고 물을 가하여 100℃에서 2시간 동안 가열하여 추출액 1 ml당 1 g의 부자가 함유되도록 조제하여 독성시험에 사용하였다.

(2) 실험동물 및 사육조건

Sprague-Dawley계 랫트(10주령, 체중 200~240 g)를 폴리에틸렌제 케이지에 2~3마리씩 수용하고 고형사료 및 수도수를 자유롭게 섭취시켰다. 사육실은 22± 2℃, 상대습도 55± 5℃, 명암교대 12시간(明 6 : 00~18 : 00)으로 했다.

(3) 투여량 및 실험방법

급성독성시험의 경우 1군의 동물수는 수컷 5마리씩으로 대조군을 포함하여 5군으로 나누고 검체인 부자추출물을 부자량으로 환산하여 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 g/kg씩 위 sonde를 사용하여 1회 경구 투여하였다. 검체투여 후 일반증상을 매일 관찰하고, 투여 1일, 7일, 14일째 체중을 측정하였다. 생존동물은 부검하여 육안적으로 병변유뮤를 관찰한 다음 비정상적인 장기는 병리조직검사를 하였다.

아급성독성시험에서는 부자 중의 aconitine 성분 분석결과 최고치, 중간치, 최저치를 나타내는 수부자, 대구포부자, 경포부자의 온탕추출물을 5 g/kg/day로 투여 당일마다 추출하여 14일간 경구투여하였다. 일반증상, 사망률은 매일 관찰하였고 체중 및 혈청생화학효소치(GOT, GPT, LDH, CPK, ALP)는 투여 1일, 7일, 14일째 혈액을 채취하여 측정하였다. 혈청 생화학효소치의 변동을 검사하기 위하여 랫트의 안와정맥에서 채혈하여 6000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 Abott Vp biochromatic analyzer를 사용하여 측정하였다. 실험종료 후 생존동물은 부검하여 육안적 소견을 관찰한 후 비정상적인 장기에 대해서는 10% 포르마린에 고정한 후 조직표본을 작성하여 Hematoxylin Eosin 염색 후 검경하였다.

결 과

부자 중의 aconitine 성분 함량 분석결과

시중에서 구입한 5종의 부자를 d-HCl(pH 3) 추출물과 온탕추출물을 HPLC 740 C_{18} μ bondapak 칼럼을 사용하여 이들 중에 함유된 aconitine의 분석결과는 Table 2와 같다.

Table 2에서 보는 바와 같이 묽은염산 추출물에서는 aconitine이 미량 함유되어 있었는데 그 중

Table 2. Aconitine contents in processed Aconiti Tubers (mg/g)

Extraction method \ Sample	Subuja	Dangpobuja	Kyungpobuja	Ryumsibuja	Taekupobuja
d-HCL extract	0.08	0.02	trace	0.03	0.05
Hot water decoction soln	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

N.D.: Not detected

수부자에서 0.08 mg/g으로 가장 많았으며 당포부자에는 0.02 mg/g으로 훨씬 적었다. 그러나 수부자를 2차적으로 국내에서 수치한 염씨부자에서는 0.03 mg/g, 대구포부자에서는 0.05 mg/g으로 수부자에 비하여 aconitine 함량이 낮았다. 특히 경포부자에는 극미량이 함유되어 가장 낮았다.

한편, 온탕추출물에서는 5종의 수치부자 중 어느 것에서도 aconitine이 검출되지 않았다. 이것은 수부자에 물을 가하여 100℃로 가열시 aconitine이 가수분해되어 aconitine계 알칼로이드 함량이 줄어들고 이러한 습열처리에 의해 독성도 감소된다는 사실과 깊은 관련성이 있는 것으로 생각된다(Hikino *et al.*, 1977). 본 실험에 사용된 부자는 한번 수치를 거친 것으로서, 특히 경포부자, 염씨부자, 대구포부자는 수부자를 다시 수치한 것이므로 aconitine 함량이 상당히 낮은 것으로 사료된다.

부자에 대한 독성시험결과

1) 랫트에 대한 급성독성시험

국내에 유통되고 있는 5종의 수치부자에 대한 정량 분석결과 aconitine은 극미량 함유된 것으로 밝혀졌으나 다른 aconitine계 알칼로이드가 존재할 가능성이 있으므로 메탄올추출물과 온탕추출물을 랫트에 1회 경구투여한 결과 양 추출물 모두 검체투여와 관련하여 사망하거나 지속적으로 독성증상을 나타낸 동물은 없었다. 일반증상으로 수부자, 당포부자, 대구포부자 투여군에서 몇례가 호흡촉진, 포말성 또는 혈성 비루가 관찰되었으나 용량의존성은 없었다. 이러한 증상은 투여 직후부터 관찰되어 1~2시간 후에는 소실되었다. 체중증가도 정상적이었으며, 14일 후 생존동물을 도살·부검하여 육안적 소견을 관찰한 결과에서 수부자의 메탄올추출물 투여군에서 2마리가 폐 전반에 걸쳐 출혈소가 산재된 경우와 경포부자 5 g/kg 온탕추출물 투여군 1례에서 좌측부신의 비대 및 충혈을 나타낸 것을 제외하고는 용량의존적 또는 약물에 의한 비정상적인 변화는 관찰되지 않았다. 이러한 결과로 유추할 때 5종의 수치부자에 대한 메탄올추출물 및 온탕추출물의 LD_{50}치는 모두 10.0 g/kg 이상으로 사료된다.

2) 랫트에 대한 아급성독성시험

부자 중의 aconitine 성분 정량분석에 따르면 극미량 내지 검출이 어려울 정도의 aconitine만이 함유되어 있고 급성독성시험 결과 LD_{50}치가 10.0 g/kg 이상으로 밝혀져 이의 약 1/2량인 5.0 g/kg씩 14일간 경구투여하여 사망률, 체중, 일반증상, 혈청생화학치 및 육안 병리조직 소견을 관찰하였다. 본 실험에서는 임상적으로 온탕추출물을 복용하는 점을 감안하여 온탕추출물을 매일 조제하여 투여하였고, aconitine 성분 정량분석결과 aconitine 성분이 최고치를 나타내는 수부자 및 그의 2차 수치품인 국산 수치부자 중 최저치인 경포부자, 중간치인 대구포부자를 투여하였다.

실험결과 실험기간 동안 사망한 동물은 대구포부자 투여군에서 1례, 경포부자 투여군에서 1례씩 있었으나 이것은 투여실수에 의한 것으로 사료되어 투여약물로 인한 사망례는 없었다.

일반증상으로는 대조군을 제외한 모든 투여군에서 활동력의 증가가 관찰되었고 일부 동물에서 호흡촉진 및 포말성 구토물이 간혹 관찰되었으며 혈성비루를 나타낸 동물도 있었다. 이러한 증상들은 어떤 특정한 군에서만 관찰되는 것이 아니라 모든 투여군에서 전반적으로 관찰되었다. 또 대구포부자 투여군에서 1례가 투여 7일째 설사를 나타낸 것을 제외하고는 약물투여와 관련된 증상은 인지되지 않았다.

체중은 모든 투여군에서 대조군과 유의한 차이없이 정상적인 증가를 보였다.

혈청생화학 검사에서 투여 1일째, 7일째, 14일 후 GOT, GPT, LDH, CPK, ALP 등의 변동을 알아본 결과는 Table 3과 같다.

수부자 투여군의 경우 투여 1일 후에, GPT치가 대조군에 비해 약간 증가($p<0.05$)하였으나 그 후에는 정상적인 수치를 나타냈고 GOT, LDH 등은 대조군과 유의한 차이를 볼 수 없었다. CPK 및 ALP의 경우 투여 1일, 투여 7일 후에는 정상적이었으나 투여 14일 후에는 유의한 감소(CPK ; $p<0.01$, ALP ; $p<0.05$)를 보였다.

Table 3. Serum enzyme activities of rats after administration Aconiti Tuber for 2 weeks

Drug	Control	Subuja			Kyungpobuja			Taekupobuja		
Day	14	1	7	14	1	7	14	1	7	14
Enzyme activities	170±	134	93	123	172	171	166	109	163	123
GOT	38	±41	±18	±27	±80	±46	±40	±30	±42	±32
GPT	37	51	35	38	52	37	43	48	40	27
	±8	±6	±6	±8	±10[a]	±3	±4	±10	±10	±11
LDH	1,333	1.331	1,280	1,438	1,513	1,340	1,472	1,331	1,666	1,588
	±238	±171	±148	±233	±269	±335	±225	±244	±340	±274
CPK	1,547	1,651	1,328	680[b]	1,329	1,519	1,317	1,998	1,089	1,080
	±533	±1,052	±253	±233	±593	±593	±370	±860	±627	±372[a]
APL	26.5±	17.1	18.3	9.8	22.4	16.9	25.0	13.8	17.0	19.0
	10.9	±8.3	±9.0	±5.4[a]	±7.1	±6.5	±12.4	±6.7	±8.1	±26.3

The results are given as mean ± S.D
a) $p < 0.05$ b) $p < 0.01$ significant difference from control value

경포부자 투여군에서는 수부자와 마찬가지로 투여 1일째 GPT의 증가($p<0.05$)를 보인 것 이외에는 대조군과 차이를 관찰할 수 없었다.

대구포부자 투여군에서도 GOT, LDH, ALP 등은 유의한 차이가 없었으나 CPK치가 투여 14일 후에 유의한 감소($p<0.05$)를 나타내었다.

2주간 연속투여 후에 생존한 동물을 도살하여 부검한 결과 육안적으로 대조군과 투여군간에 차이는 인정되지 않았다. 수부자 투여군에서 1례가 경미한 폐충혈 및 폐장의 반상출혈소를 나타냈으며, 심장첨부의 첨도가 둔화되고 전체적으로 심비대를 띤 동물이 1마리 있었다. 경포부자 투여군에서는 간장이 전반적으로 충혈을 나타낸 것이 1례, 폐장전반의 충혈소를 띤 것이 1례가 관찰되었으며, 대구포부자 투여군에서는 흉선의 비대를 나타낸 것이 1례, 심장이 비대를 나타낸 것이 1례씩을 제외하고는 비정상적인 병변을 나타낸 것이 관찰되지 않았다. 이러한 것은 병리조직검사 소견에서는 특별한 이상이 발견되지 않은 것으로 보아 약물투여와의 상관성은 없는 것으로 사료된다.

고 찰

부자에는 독성의 aconitine계 알칼로이드인 aconitine, mesaconitine, hypaconitine, jesaconitine 등이 함유되어 있고 이들 독성 알칼로이드를 대표하는 aconitine은 1 mg을 말에게 먹이면 사망하고 사람의 경우 2 mg만을 복용하여도 치사한다(Duke, 1985)고 알려져 유독한 생약으로 취급되어 왔다. 그래서 예로부터 부자의 독성을 줄이는 여러 가지 修治法이 쓰였는데, 기성한약서인 방약합편에는 부자를 5일간 동변에 거피하고 냉수에 3일간 침적 후 黑豆와 감초를 넣고 다려 익힌 다음 볕에 말리거나 불에 말리어서 사용한다고 되어 있으며 그 외에도 이상인씨의 본초학에 의하면 東流水에 흑두와 함께 5일간 담근 후 여과하여 曝乾하든지 물에 적시어 泡한 후에 거피하고 열을 가하여 그 切片을 炒하여 사용한다고 하며 그 외에도 젖은 창호지에 싸서 불에 넣고 재를 덮어 충분히 익힌 후 꺼내어 사용한다는 설도 있다.

금번 실험과 관련하여 국내에서 사용되고 있는 부자의 수치법을 알아본 결과 국내에서 수치되는 경포부자, 염씨부자, 대구포부자 등은 중국에서 5~7일간 염수에 침적한 후 생석회나 木灰를 발라 건조시킨(失數道明, 1957) 중국산 수부자를 2차적으로 수침하여 염분을 제거하고 흑두감초탕에서 1~3시간 저

비하는 간단한 수치법을 사용하고 있었고, 대구포부자의 경우는 열판위에서 炒하는 방법이 사용되고 있었다. 일본에서는 생부자를 자동멸균기 속에 넣어 120℃에서 40분간 습열처리한 후 풍견한 가공부자(말)이 많이 사용되고 있는데, 이 모두가 아코니틴계 알칼로이드를 습열처리할 때 가수분해되어 aconitine 함량이 감소되고 독성이 줄어든다는 이론과 일치하였다.

부자 중의 aconitine 함량을 측정하여 부자의 안전성을 확인하는 실험에서 중국산 수부자의 경우 aconitine 함량이 0.08 mg/g으로 가장 높았고 국내에서 2차적으로 수치과정을 거친 경포부자, 염씨부자, 대구포부자 등은 극미량, 0.03, 0.05 mg/g으로 중국산 수부자에 비하여 소량이었으며, 온탕추출물의 경우는 아코니틴이 정량되지 않았다. 이 결과는 Hikino 등이 밝힌 바와 같이 1 N 염산추출물과 methanol 추출물이 가장 수득률이 좋고, 실제 아코니틴계 알칼로이드 함량도 거의 유사하다는 것을 전제로 할 때 중국산 염부자에서 aconitine 및 jesaconitine은 극미량, mesaconitine은 0.12 mg/g hypaconitine은 0.20 mg/g 정도의 미량만이 검출된다는 사실과 거의 일치된다고 할 수 있다(中野道晴). 또한, 온탕추출물의 경우 습열처리에 의해 유독성 아코니틴계 알칼로이드가 가수분해되어 저독성의 benzoylaconine으로 변한 것으로 추정된다. 그러나 본 실험에서 mesaconitine, jesaconitine, hypaconitine, benzoylaconine 등은 확인하지 못하였다.

한편, 수치된 부자 중에 미량 함유된 aconitine 뿐만 아니라 mesaconitine, jesaconitine, hypaconitine의 존재에 따른 독성 및 국내에서 변용되고 있는 수치부자에 대한 안전성을 확인하기 위한 메탄올추출물에 있어서도 LD_{50}치는 10 g/kg 이상으로 저독성으로 나타났다. 대부분의 연구결과 마우스, guinia pig, dog, monkey 등에 대한 실험에서 아코니틴 및 mes-, jes-, hypa conitine은 LD_{50}치가 경구투여시 1.0~2.0 mg/kg이었고(黑田, 朝太郎, 1959) 피하주사시 0.1~0.5 mg/kg 등으로 밝힌 바 있으나(今井治郎, 1949) 랫트에 대한 시험은 희유한 실정이다. 일본의 Hikino 박사는 랫트에 대한 생부자 및 mesaconitine을 가지고 급성독성시험을 한 결과 생부자는 2.30 g/kg, mesaconitine은 2.72 mg/kg으로 다른 종의 동물과 큰차이는 없다고 밝힌 바 있다(Hikino *et al.*, 1983). 이 점을 고려할 때 본 실험에 사용한 수치부자 중에는 많은 양의 mesaconitine이나 hypaconitine, jesaconitine이 함유되어 있는 것은 아닐 것으로 사료된다. 또한 Hikino의 mouse에 대한 실험에 의하면 경구투여시 LD_{50}치가 생부자의 경우 0.54 g/kg에 비해 중국산 수치부자는 161 g/kg인 것에 비추어 볼 때 중국산 수치부자와 이것을 2차적으로 수치한 경포부자, 염씨부자, 대구포부자 역시 저독성일 것으로 사료된다.

랫트에 대한 생부자 및 수치부자의 야급성독성에 대해서는 연구된 바가 별로 없으나 Hikino의 연구결과에 의하면 생부자(북해도산)의 LD_{50}치의 1/2인 1.1 g/kg으로 3~6일간 투여시 실험에 사용한 Wistar계 랫트 모두가 사망하였으며, 사망하기 전 혈청생화학효소치와 장기중량을 측정한 결과 대조군과 유의한 차이를 볼 수 없었다고 한다. 본 실험에서도 부자의 신진대사기능 항진작용과 강심작용 등에 비추어 주로 근육에 분포하고 광범위한 질병진단에 응용되는 GOT, GPT, LDH, CPK, ALP 등이 효소치의 변동을 알아본 결과 계통이 Sprague-Dawley이긴 하지만 투여 1일 후 수부자 및 경포부자 투여군에서 GPT차가 증가하고 투여 14일 후 수부자 및 대구포부자 투여군에서 CPK가 감소한것 이외에는 약물투여와 관련된 변화는 없었고 직접비교는 곤란하지만 비슷한 양상을 띤 것으로 보이며 생부자 600 mg/kg 투여군에서 대조군과 비교시 유의성있는 변화가 인정되지 않았다는 Hikino 등의 연구결과와 일치하는 것으로 사료된다. 이것은 병리조직검사결과 이상이 있는 조직이 없는 점과도 일맥상통하는 것이 아닌가 생각된다.

최근의 연구보고에 의하면 부자의 강심작용을 나타내는 물질이 aconitine이 아니라 higenamine이라는 설이 나오고 있어(Hahn *et al.*, 1986) 생부자 및 수치부자 중의 higenamine 성분조성에 관한 연구 뿐만 아니라 약전 규격에서 부자중의 aconitine 함량설정의 타당성여부도 앞으로 연구되어야 할 과제로 보인다.

본 실험에서는 부자를 재배하여 채취시기나 수치과정에 따른 성분조성, 독성시험 등을 실시하지는

못하였으나 시중에 유통되고 있는 특히 국산 수치부자의 랫트에 대한 안전성 자료를 마련하였다는 의미가 있다고 하겠다.

결 론

한방원료생약으로 중요한 비중을 차지하고 있는 부자의 수치방법에 따른 aconitine 성분 함량 및 랫트에 대한 급성, 아급성독성시험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 부자 중에 함유된 aconitine계 알칼로이드를 d-HCl로 추출하여 aconitine 함량을 정량 분석한 결과 수부자에서 0.08 mg/g으로 가장 높았으며 당포부자 0.02 mg/g, 염씨부자 0.03 mg/g, 대구포부자 0.05 mg/g으로 미량이 함유되어 있었으며, 온탕추출물의 경우 아코니틴이 검출되지 않았다.

2. 부자를 메탄올추출법과 온탕법으로 추출하여 랫트에 경구투여시 어떤군에서도 사망례는 없었으며 LD_{50}치는 모두가 10.0 g/kg 이상이었다. 또 부자의 온탕추출물을 5 g/kg씩 14일간 경구투여한 결과 일반증상, 체중, 혈액생화학, 육안 및 병리조직검사 소견에서 약물투여와 관련된 특별한 독성 증상은 관찰되지 않았다.

따라서 본 시험조건하에서 5종의 수치부자에는 미량의 aconitine이 함유되어 있으나 온탕추출시 아코니틴은 검출되지 않았으며, 랫트에서 검토된 항목에 있어서 특기할만한 독성이 인지되지 않았다.

참고문헌

Hiroshi Hikino, Michiko Takahashi, Chohachi Konno, Ichio Hashimoto and Tsuneo Namiki(1983); 附子と Mesaconitineの 亞急性 および亞慢性毒性：生藥學雜誌, 37(1), 1～9.

Hiroshi Hikino, Chizuko Yamada, Kazuko Nakamara, Hiroshi Sato, Yasushi Ohizumi and Katsuya Endo(1968): 附子の 修治に ほら アハカロイト組成と 急性毒性の 變化, 藥學雜誌, 97(4) 359～369.

Eiji Ochiai(1968)：トリカフト根の 鹽基成分に 就リて, 日本東洋醫學會誌, 19(2) 1～10.

Isao Kitagawa, Masayuki Yoshikawa, Zhao Long Chen and Katsuya Kobayashi(1982)：Four new Lipo-alkaloids from Aconiti Tuber, *Chem. Pharm. Bull.*, 30(2), 758～761.

Hiroshi Hikino and Chohachi Konno(1981)：Determination of aconitine alkaloids by high-performance liquid chromatography, *Chromatography*, 211, 123～128.

Isao Kitagawa, Zhao Long Chen, Minoru Yoshihara and Masayuki Yoshikawa(1984)：生藥修治の 化學的解明. 附子(Aconiti Tuber) セの1. 藥學雜誌, 104(8), 848～857.

Isao Kitagawa, Zhao Long Chen, Minoru Yoshihara, Katsuya Kobayashi, Masayuki Yoshikawa, Naohiko Oho and Yuji Yoshimura(1984)：生藥修治の 化學的解明. 附子(Aconiti Tuber) セの2, 藥學雜誌, 104(8), 858～866.

Isao Kitagawa, Zhao Long Chen, Minoru Yoshihara and Masayuki Yoshikawa(1984)：生藥修治の 化學的解明. 附子(Aconiti Tuber) セの3. 藥學雜誌, 104(8), 867～872.

今井 治郎(1949)：Aconitinの 藥理作用反た 毒物學的研究, 東京醫科大學雜誌, 7(1), 159～166.

黑田, 朝太郎(1959)：Aconitin類の 分解ひ 吸收に 關あな 藥理學的研究 日本藥理學雜誌, 47(1), 21～28.

James A Duke(1985)：Handbook of Medicinal Herbs(CRC), pp. 12～13.

육창수외 이선주, 유승조, 김태희, 한영구, 이서윤, 문영희, 한만우, 이경순(1981)：韓國本草學, 發丑文化社 212～213.

失數 道明(1957)：中國産 醫附子の 栽培法と 調劑法にいつて, 藥局 8(7), 653.

中野 道晴, 山岸喬；アユニチソ系アルカロイトの定量 21～26.

Young Lee Hahn, Kyo Soon Cheong, Seung Whan Paik and Hye Sook Yun-Choi(1986)：Determination of hygenamine in the commercial Aconiti Tubers and its pharmaceatical preparations, 生藥學會誌, 17(1), 1～6.