

원저

비소에 대한 문헌적 고찰

김옥* · 권기록* · 최성모**
*상지대학교 한의과대학 대학원 침구과
**상지대학교 한의과대학

Abstract A literature study on Arsenic Compounds

Cho, Tae-Sung · Seo, Jung-Chul · Son, In-Suk · Kwon, Hae-Yon · Youn, Hyoun-Min · Jang, Kyung-Jeon · Song, Choon-Ho · Ahn, Chang-Beohm

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University

Objective : The purpose of this study is to develop and activate the methods of using the arsenic compounds as the anti-cancer medicine.

Methods : We investigated some literatures on the using methods, the effects for anti-cancer, and the toxicity of the arsenic compounds.

Results : The results are summarized as follows.

1. As is the one of the nitrogen family(5A family).
2. The Arsenic compounds which have been used as the one of the oriental medicine are the Arsenicum Sulbimatum(As_2O_3) and the Realgar(AsS).
3. $As+3$ is more toxic than the other arsenic compounds. The fatal amount is 100-300 mg. So, it is used 1-5 mg/day as a medicine.
4. The Arsenicum Sulbimatum(As_2O_3) and the Realgar(AsS) are used after the heat treatment or the boiling with the acetic acid.
5. The gastrointestinal tract, vessel, and respiration are affected by the acute toxicity of the arsenic compounds.
6. The arsenic compounds are good for the dermatosis and the malignant cancer, especially the acute promyelocytic leukemia(APL).

we should study the reason of these and the different effect in concentration, also develop new methods of using the the arsenic compounds as getting rid of their toxicity.

Key Words : arsenic compounds, APL, As_2O_3 .

1. 緒 論

비소는 주기율표 제5A족의 질소족 원소로서 회색(금속비소), 황색, 흑색의 3가지 동소체가 있으며 약제로 쓰는 비소화합물에는 무기와 유기화합물이 있는데, 각기 임상적 응용이 다르다. 유기 비소화합물은 매독, 트리파

노소마증(trypanosomiasis) 등에 효과가 있고 무기 비소화합물(arsenious oxide)은 세포 원형질의 동화작용을 촉진하거나 조직의 괴사를 일으키며, 백혈병, 악성 림프종, 악성 빈혈, 피부병, 만성 기관지염 등에 사용된다¹⁾.

한의학에서는 이미 2천년 전에 질병 치료 목적으로 비소가 함유되어 있는 약재를 사용하였는데, 대표적인 약제로는 砒石과 雄黃이 있다²⁾. 砒石은 酸化物類의 礦物인 砒華 Arsenolite인데 현재는 硫砒鐵礦 Arsenopyrite

* 교신저자 : 김 옥, 강원도 횡성군 횡성읍 읍하리 86-10, 오행한의원
Tel : 033-345-8275, E-mail : oktokki9@hanmail.net

과 鷄冠石 Realgar 등에 함유된 砒礦石을 가공한 제품으로 性味는 辛酸熱하고 毒이 있으며 肺, 腸, 胃經으로 歸經하며 祛痰截癰, 殺蟲, 蝕惡肉의 효능이 있어서 寒痰哮喘, 瘡疾, 休息痢, 痔瘡, 瘰癧, 走馬牙疳, 癬瘡, 潰瘍腐肉不脫을 치료한다. 雄黃은 硫化物類의 鑛物인 雄黃族의 雄黃으로 硫化砒素 As₂S₃를 함유하였으며, 채취 후 잡질을 제거한 것으로 性味는 辛溫有毒하고 肝, 大腸經으로 歸經하며 燥濕, 祛風, 殺蟲, 解毒의 효능이 있어서 疥癬, 禿瘡, 癰疽, 走馬牙疳, 破傷風, 蛇蟲蟄傷, 蟲積腹痛을 치료한다.

국내에 발표된 비소관련논문의 경향을 보면 부²⁾의 비소의 세포생물학적 영향과 세포내 비소결합물질의 특성, 박³⁾의 유도결합 플라즈마 질량분석법을 이용한 비소 분석, 강⁴⁾의 八珍湯의 비소중독에 대한 효과, 기⁵⁾의 CHO세포에서의 독성기전, 이⁶⁾의 뇨중 비소대사체 측정을 통한 대기중 비소의 인체노출평가, 임⁷⁾의 급성중독 가토의 치아 및 악골에서의 비소검출, 이⁸⁾의 비소흡수에 따른 水稻의 생태적 변화 등 비소의 산업적 용도에 따른 비소의 세포독성이나 비소중독 및 비소검출에 대한 연구가 대부분이며, 비소의 항암효과에 대한 연구로는 송⁹⁾의 급성 전골수성 백혈병에 대한 As₂O₃의 항암작용과 성¹⁰⁾의 비소화합물의 항암작용이 있다.

독성 물질은 일반적으로 암세포에 대해 세포독으로 이용되는데¹¹⁾ 이것은 한의학의 “以毒治毒”의 원리이다. 서양에서는 19C에 미국에서 비소를 가지고 백혈병치료를 시도한 바 있으나 방사선 치료 및 다른 약물치료방법이 발견되면서 이에 대한 연구가 중단되었고 1970년대 말에 중국의 과학자들은 삼산화비소가 백혈병 치료제로 유용하다는 사실을 확인하고 이를 주사제형으로 개발하려고 시도했었다. 이에 자극을 받은 미국의 Sloan-Kettering Cancer Center 과학자들이 1997년부터 삼산화비소에 대한 연구를 시작하여 2000년도에 Trisenox가 급성 전골수구성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)의 치료제로 미국 식품의약국(FDA)의 공식 승인을 받게 되었다¹²⁾.

APL의 치료 중 사망원인이 되었던 disseminated intravascular coagulation(범발성 혈관내 응고증)의 부작용에 대한 대체약물로써 retinoic acid가 사용되었으나 이 약물 역시 치료 후 진행성 저산소증이나 여러 장기의 기능 부전이 동반되는 retinoic acid 증후군이 발생하고 거의 모든 환자에서 약제사용 중단 후 재발하는 문제점이 제기되었다¹³⁾.

이에 본 연구에서는 최근 다른 항암제에서 보이는 골수 억제 작용과 출혈 경향을 일으키지 않아 APL의 치료제로 주목받고 있는 비소화합물의 항암작용과 역대 한의학적 문헌고찰을 통하여 비소가 들어있는 한약재 및 그 사용례를 검토하여 보고하는 바이다.

II. 本 論

1. 비소가 들어 있는 한약재 및 역대 사용례

1) 砒石(砒霜)

性味는 辛酸熱有大毒하고 肺, 腸, 胃經으로 歸經하며 祛痰截癰, 殺蟲, 蝕惡肉의 효능이 있어서 寒痰哮喘, 瘡疾, 休息痢, 痔瘡, 瘰癧, 走馬牙疳, 癬瘡, 潰瘍腐肉不脫을 치료한다. 小豆, 羊血, 冷水를 忌한다¹⁴⁾.

(1) 《本事方》

信砒 1돈반중과 豆豉 1냥반중을 함께 嚙아 골고루 섞어 삼서만큼 굵게 환(紫錦丹)을 지어 매번 15알씩 석차(腊茶: 福建名茶)로 밤에 자기 전에 복용하여 오래된 기관지 천식과 久嗽를 治療한다.

(2) 《中草藥新醫療法 資料選編》

밀가루 1냥중을 손에 묻어나지 않을 정도의 풀처럼 반죽하고 여기에 白砒 2돈중을 더하여 가늘게 비벼며 약대를 만든다. 사용할 때 환부를 소독하고 국부 마취한 다음 1호 주사침으로 종결 주위 0.5cm인 곳을 종류근부까지 찌르고 약을 구멍에 밀어 넣은 다음 무균봉대로 덮어서 종결이 빠진 다음 완치될 때까지 매일 연고(滑石粉)1근, 煨製 爐甘石粉 3냥중, 朱砂 1냥중, 氷片 1냥중, 전분 2냥중을 함께 세연하여 참깨기름에 풀처럼 반죽한 것)를 바꾸어 붙여서 피부암을 治療한다.

(3) 《遼寧中醫》

대추씨를 빼고 信石을 넣어 태운 재를 腫處에 바르거나 信砒, 銅綠을 각각 1푼중씩 세연하여 만든 靑金散을 疔蝕處에 발라서 齒槽膿漏를 치료하고, 砒石 1, 2푼중을 극세연하여 미음 5, 6술가락에 묽게 타서 새뱃에 묻혀 움에 발라서 전신에 생긴 雲頭癰을 치료한다. 또한 암이 생긴 부위, 조직의 두께 및 종양체의 크기에 따라

白砒약대를 삽입하거나 또는 紅砒연고를 붙이고 동시에 一効膏를 종양체 주위와 病巢에 붙여서 표면에 생긴 악성종양을 치료한다.

- ① 백비 약대 : 백비가루 10g, 밀가루 50g을 양끝이 뾰족하게 가는 실같이 능형의 대(길이는 2-4cm)를 지어 그늘에서 말려 둔다.
- ② 홍비연고 : 홍비가루 15g, 대추 10개로 하여 대추의 씨를 뽑고 각각 대추 속에 홍비가루 1.5g씩 넣고 봉한 다음 기와에 담아 바삭바삭하게 불에 쪄서 세련하고 참깨 기름에 타서 풀처럼 되게 한다.
- ③ 一効膏 : 朱砂50g, 煨製 爐甘石 30g, 滑石粉 50g, 氷片 10g, 栗粉 20g을 함께 세련하고 참깨 기름에 타서 풀처럼 만든다.¹⁹⁾

2) 雄黃(石雄黃)

性味는 辛溫有毒하고 肝, 大腸經으로 歸經하며 燥濕, 風, 殺蟲, 解毒의 효능이 있어서 疥癬, 禿瘡, 癰疽, 走馬牙疳, 破傷風, 蛇蟲蟄傷, 蟲積腹痛을 치료한다²⁰⁾. 鐵과 火를 忌한다.²¹⁾

(1) 《姜月峰家傳方》

雄黃, 蛇床子를 같은 양으로 부드럽게 갈아 水銀을 절반 넣고 돼지기름에 반죽하고 뿜아서 균일하게 한 다음 수은을 넣고 수은알이 보이지 않을 때까지 간다. 아침, 저녁으로 끓인 물로 깨끗이 씻고 약을 발라서 전신에 퍼진 蟲疥蟲癬을 治療한다.

(2) 《世醫得効方》

雄黃가루를 식초에 반죽하여 바르고 술에 타서 내복한다. 무릇 뱀에게 물렸거나 蜂蠆 蜈蚣 毒蟲, 癩犬에게 물렸을 때 사용할 수 있다.

(3) 《中華皮膚科雜誌》

雄黃, 枯礬을 같은 양으로 갈고 茶葉, 生薑을 적당한 양으로 사용한다. 우선 生薑을 찢어 부수고 마포에 싸서 신경통으로 아픈 부위 皮膚가 충혈되어 붉고 뜨거운 느낌이 날 때까지 바르며 마찰한다. 진한 차가 끓을 때 雄黃과 枯礬가루를 넣어 풀처럼 만들고 마포 위에 펼쳐 아픈 곳에 붙이고 묶어서 麻風病의 반응인 신경통을 치료한다.

(4) 《中醫雜誌》

雄黃과 白礬을 같은 양으로 부드럽게 갈고 진한 차에 반죽하여 매일 2~3번씩 환부에 바른다. 만약 환부의 물이 딱지 졌으면 진한 차로 깨끗이 씻은 다음 약을 바른다. 통증이 가려움보다 심하면 雄黃을 적당히 줄이고 氷片을 조금 가한다. 진물이 너무 많으면 같은 양의 生龍骨粉을 뿌림약으로 사용하여 濕疹과 帶狀疱疹을 치료한다.

(5) 《江蘇中醫》

雄黃과 明礬을 같은 양으로 갈아 부드럽게 한다. 사용방법은 약가루를 그릇에 담고 들국화 뿌리를 찢어 받은 즙으로 반죽하여 풀처럼 만들어 하루에 2~3번 환처에 발라서 風毒腫을 치료한다.

독사에게 물렸을 때 먼저 물린 자리를 식초로 소독하고 국부마취한 다음 표피를 잘라내고 피를 빨아 낸 다음 복합제(靈脂2/3, 雄黃1/3)2돈중을 술에 타서 내복하고 찌꺼기를 상처에 바른다. 이렇게 하루에 3번씩 실시하고 독이 가장 뚜렷한 자리 또는 제일 낮은 곳을 칼로 베고 뱀독이 빠져나가게 한다. 부음이 낫지 않은 기간 상처는 아물지 말아야 하므로 딱지가 생기지 않도록 유지해야 한다.

(6) 《武漢醫學雜誌》

明礬50g, 雄黃45g, 氷片4g을 부드럽게 갈아 나사 뚜껑이 있는 유색병에 넣는다. 사용할 때 3~5g의 散劑를 작은 술잔에 쏟아 넣고 75%의 알코올을 적당히 가하여 고루 섞어 묽은 풀 모양으로 만들고(마른 다음 떨어짐을 피하기 위해 너무 진하면 좋지 않다.) 매일 2~3번씩 부은 곳에 발라서 流行性耳下腺炎을 치료한다.

(7) 《新醫學》

바豆와 雄黃을 같은 양으로 바豆의 껍질을 벗기고 기름을 제거한 다음 바豆霜을 만들어 갈고 雄黃을 갈아서 균일하게 섞고 병에 넣어두고 사용한다. 사용할 때 綠豆알만큼 크게 꺼내어 1.5cm²의 절연 테이프 중심에 놓고 癩疾발병 5~6시간 전에 귓바퀴 위쪽이나 젖가슴 위에 붙이고 7~8시간 지난 다음 떼낸다. 이 약은 局所 皮膚에 일정한 자극이 있어 땀띠 만한 물집을 일으키지만 특별한 처리를 할 필요가 없다.

(8) 《鑛物學淺說》

雄黃과 硫黃을 각각 120g씩 쇠담즙으로 환을 짓고 매번 0.3g씩 매일 3번 복용한다. 폐결핵이 비교적 중한 환자 9사례를 관찰한 결과 6~8개월 동안 복용한 다음 6사례가 완쾌하고 2사례가空洞이 아물지 않았으며 1 사례는 병세가 너무 중해서 15일만에 사망했다. 약을 복용하는 기간에 病者의 肝, 腎臟을 검사한 결과 이상함을 발견하지 못했다⁹⁾.

2. 비소의 毒力 및 특성

1) 毒力

비소는 자연적으로 토양, 담수, 해수, 대기 등에 미량으로 존재하는 중금속으로서 무기 비소(inorganic arsenic), 유기 비소(organic arsenic), 기체성 비소인 arsine의 형태로 존재하고 무기, 유기 비소는 각각 3가(trivalent)와 5가(pentavalent)형으로 존재하는데 특히 arsenic trioxide, sodium arsenite, arsenic trichloride 등의 3가 무기 비소(trivalent inorganic arsenic)형은 다른 종류보다 독성이 더 강한 것으로 알려져 있다⁹⁾. 이것은 비소원자의 산화 상태와 관계가 있는데, arsenate(As⁵⁺)는 비소의 가장 일반적인 형태로 무기비소 중 독성이 가장 적지만 체내 흡수시 여러 기관으로 이동되어 독성이 강한 arsenite(As³⁺)로 환원되기 때문에 위험하기는 마찬가지이다⁹⁾.

비소는 또한 생체 중에 미량으로 상존되는 성분으로 주로 식품, 음료수, 공기 등에 함유되어 있는데 특히 식품 중 비소의 함유량은 해조류에 25~40 μ g/g, 어패류에 1.5~17.5 μ g/g, 기타 소, 돼지, 닭고기 등에는 0.01~0.1 μ g/g이 포함되어 있다. 이는 비소 화합물에 의해 식품이 오염된 것으로 잔류농약, 농약의 오염, 식품가공시 불량약품의 사용, 불량기계 및 기구, 불량용기의 사용 등에 의한 경우가 많다. 이런 것들을 섭취하면 생체 중의 As₂O₃ 잔존량은 약 0.3 μ g/g이며, 소변에 0.008~0.15 μ g/ml, 모발에 0.3~0.7 μ g/g, 손톱에 1.5~4 μ g/g이 잔류된다. 흡수된 무기 비소 화합물은 80~95% 이상이 적혈구 중에 들어가지만 24시간 이내에 혈중 비소량은 크게 감소하고 주로 간, 신장, 폐, 소화관벽, 비장, 피부에 분포하며 뇌 또는 심장에서는 농도가 낮다. 또한 뼈는 피부와 더불어 비소의 주요 축적조직이다⁹⁾.

비소 화합물은 화합물의 종류에 따라 독성이 다른데,

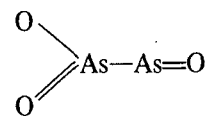
이는 화합물의 소화기 내에서의 용해도 및 흡수도와 밀접한 관계가 있다. 또한 As₂O₃의 경우 성인의 중독량은 5~50mg이며, 치사량은 100~300mg이다. 의약품으로 상용량은 1일 1~5mg, 극량은 1회 5mg, 1일 15mg이다⁹⁾.

비소가 인체에 꼭 필요한 원소는 아니지만 어떤 사람들은 비소를 인체의 정상성분으로 보고 있다. 정상적인 음식으로 하루에 흡수하는 양은 0.02mg이지만 환경과 측정방법에 따라 다른데, 발표에 따르면 하루의 섭취량이 100~130mg에 달한다¹⁰⁾.

As₂O₃의 독성은 세포내 -SH기와의 결합으로 효소계를 저해하는 것이므로 비산이나 비산염은 아비산, 아비산염으로 환원되어 독성을 나타내는 것이다. 아비산의 급성독성은 콜레라와 비슷한 구토, 설사를 수반하는 위장증세 및 혈관, 호흡중추의 마비를 초래하는 마비형으로 나타난다. 아급성 또는 만성중독 증상은 보통 서서히 마비형으로 나타난다. 또한 혈관신경의 장애로 영양장애, 각 장기 특히 간장의 지방변성, 급성통증을 수반하는 신경염이 나타나고, 피부궤양, 흑피증, 각화증, 손톱과 모발이 위축되며, 최근에는 암의 한 원인으로 보고 있다.

독성의 세포적 기전은 미토콘드리아에서 oxidative phosphorylation을 방해하는 것이며 이와 같은 다기능기관조직은 비소독성에 매우 민감하다. 또한 초구조적 및 생화학적 연구에서 arsenate를 장기적으로 경구 투여할 때 간 미토콘드리아의 비후, NAD결합 기질의 호흡기능저하 및 heme 생합성이 급격히 저하된다.

Arsenite는 지용성이 커서 거의 피부를 통해 직접 흡수된다. 흡수된 비소는 신속히 적혈구 및 백혈구에 분포되어 헤모글로빈의 글로빈과 결합하여 24시간 안에 간, 신장, 비장, 폐, 위장관에 도달하여 2~4주 후에는 머리카락, 손톱, 피부 등에서 keratin의 -SH group과 결합하고 그 후에 뼈에 축적되기 시작하며 대사를 받은 비소는 단백질과 결합하여 조직에 축적되거나 diethyl arsenic acid 형태로 뇨중 배설된다⁹⁾.



2) 특성

비소의 원자기호는 As이며 원자번호는 33이며 원자량은 74.92159이고 산화수는 +3, +5, -3이다. 전기음성도

는 2.18이고 녹는점은 1090°C이며 끓는점은 889(sub)이다. 회색과 황색, 흑색의 3가지 동소체가 있는데 보통의 비소는 회색이며, 금속비소라고 한다. 약간 금속광택을 가진 마름모결정계(삼방결정계)로 굳기 3-4이며 열의 양도체이고 전기전도도는 은의 42%로 상당한 금속성을 보이며 이황화탄소에는 녹지 않는다. 증기를 급랭하면 황색 동소체가 되는데, 이것은 투명하고 납과 같이 부드러운 등축정계의 작은 결정으로 비중 3.9이며 전기의 불량도체이고 이황화탄소에 녹고, 마늘 비슷한 냄새가 나며 수증기와 함께 휘발한다. 강한 환원성을 지니며, 불안정하지만 약하게 가열하거나 빛을 조사하면 회색비소로 변한다. 이 밖에 비화수소의 열분해에 의하여 생기는 비결정성 비소가 있는데 흑색비소라고도 하며 성질은 회색비소와 황색비소의 중간 정도이다. 일반적으로 비소의 화학적 성질은 燐과 비슷하며, 인보다 금속에 가깝다. 공기 속에서 가열하면 청백색 불꽃을 내

며 타서 산화비소가 된다. 할로겐, 황과는 직접 작용한다. 묽은 황산, 저온의 묽은 질산에 거의 변하지 않으나, 진한 황산, 질산에는 아비산이 되고, 진한 질산에는 비산이 된다. 또 염산과는 공기 중에서 반응하여 염화 비소를 만들고 알칼리와 용해하면 아비산염이 된다⁴⁹⁾.

천연비석(砒霜)은 비소를 함유한 광물로서 유비철석(礬石), 雌黃 등이 산화되어 2차적으로 형성된 것이며, 순수한 것을 白砒(As₂O₃ 96~99%)라 하고 적색인 것을 紅砒라 한다⁴⁹⁾.

雌黃을 으뜸으로 공존하는 광물로는 雌黃이 있고 때로는 방해석, 석영 및 진사 등 저온열수형 광물이 있다. AsS 단사정계이고 화학성분의 이상치는 As 70.1, S 29.9%이다. 雌黃은 쉽게 산화하여 雌黃이 된다. 자·웅황의 총중성분의 구별은 As/S비의 값이고 미량성분은 유사하다⁴⁹⁾.

Table 1. 生雌黃의 스펙트럼 분석결과

성분	Pb	Zn	Cu	Ni	V	W	As	Sb	Bi	Mg	Sn	Hg
함량	0.05	0.06	0.04	0.001	0.003	≤0.03	>10	0.1	0.05	≥1	0.1	0.05
성분	B	P ₂ O ₅	Ti	Mn	Zr	Be	Ag	Ba	Sr	Ca	Fe	Al
성분	<0.01	0.1	0.2	0.05	0.007	0.006	0.0002	0.02	0.03	>1	≥3	>1

Table 2. 砒石(산제) 용출물의 스펙트럼 분석결과

용해법 성분	Pb	Zn	Cu	Ni	As	Sb	Sn	Ti	Mn	Fe	Al	Ca	Mg	Si	Se
산성용해	<0.001	0.01	0.008	0.001	>1			<0.001	0.05	0.004	0.035	≥1	0.8	0.35	0.03
알칼리성용해	0.001		0.0002		>3	0.05	0.01	0.05	0.04	0.2	0.3	>1	0.07	0.1	≤0.03

Table 3. 生砒石의 스펙트럼 분석결과

성분	Pb	Zn	Cu	Ni	W	As	Mg	Sn	Ti	Mn	Ba	Sr	Ca	Fe	Al	Si
함량	0.001	0.01	0.003	<0.001	0.006	>10	0.3	0.2	0.2	0.03	0.01	0.1	>1	1	≥1	≥1

Table 4. 雌黃(산제)용출성분의 스펙트럼 분석결과

용해법 성분	Cu	As	Sb	Ti	Mn	Fe	Al	Ca	Mg	Si	Sr	시료중량 (g)	용출량 (g)
산성용해	0.0002	0.3		<0.001	0.003	0.007	0.03	>1	0.7	0.45	<0.03	4.9015	0.2985
알칼리성용해	0.004	0.5	0.02	0.002	≤0.001	0.004	0.02	>1	0.2	0.2	≤0.03		0.6810

3. 조제법

1) 砒石

(1) 고대 炮製法

토기병에 넣고 紫背天葵와 石龍芮의 두 가지 약을 더한 다음 구워 甘草汁에 申時(오후6시)부터 子時(밤12시)까지 담그고 꺼내어 닦아 말리고 병에 넣어 불에 굽고 간다./1냥중을 명주에 싸고 큰 무 하나에 구멍을 뚫고 비상을 넣은 다음 다시 무로 막고 방울 안에 넣는 것처럼 실로 매달아 놓는다. 燈心 5개와 함께 물을 넣고 반나절 삶고 꺼내어 砒霜을 세연하면 좋다./1냥중을 작산초(쟁이밥)물 1사발로 약한 불에 달이어 묽은 죽처럼 만든다./ 식초에 5번 삶아서 세연한다./ 1푼중을 명주에 싸고 생돼지 고기 반근중에 싸서 굽고 돼지고기가 익으면 꺼낸다./ 7일밤 이슬에 맞춰 거두고 세연한다./ 갈아서 사기단지에 넣고 赤石脂로 틈을 바르고 염니로 봉하여 붉게 구워서 식힌 다음 꺼낸다.

白色信石 : 녹두 앙금과 함께 갈고 熨한다. 식초로 삶아 독을 죽이거나 기와에 발라 반나절 굽고 甘草水에 반나절 담그어 닦은 다음 세연하여 사용한다.

人言 : 식초에 하룻밤 담그어 독을 제거한다./ 대추씨를 빼내고 대추 하나에 1푼중씩 싸서 굽는다./ 마늘 5개의 속을 빼고 人言을 넣어 굽고 갈아 가루로 만든다./ 1냥중을 뺨아서 明礬 1냥중과 함께 갈아 가루로 만들어 뚜껑 있는 단지에 넣고 불에 枯礬이 될 때까지 구우면 砒의 사나운 기운은 연기와 함께 나가고 礬속에 남은 것은 큰 독이 없으니 사용해도 사람에게 해를 끼치지 않는다.

綠砒 : 쇠국자에 식초를 담아 7번 볶고(마를 때까지) 땅에 놓아 화기를 뺀다./ 砒石이 大熱大毒하니 霜으로 연제하면 독은 더욱 맹렬하여 사람이 7·8흡만 내복해도 죽사하고 술에 타면 순식간에 치사한다./ 새로운 기와 위에 놓고 구워 연마한다./ 이 약은 탕약으로 사용하지 않고 丹丸으로만 사용한다. 만약 약으로 사용하려면 식초로 삶아서 독을 제거한다. 죽 霜을 사용할 때 반드시 녹두즙을 달이어 마시거나 냉수를 마셔야 한다./ 식초로 삶고 芽茶나 綠豆仁과 함께 갈아 독을 제거한다./ 불에 구우면 독이 더욱 세고 술에 타면 더 맹렬하여 배꼽에 문

으면 嘔吐와 설사를 일으키고 1돈중은 치사량이다.

白信 : 5돈중을 두부 1모에 흠을 파고 흠 안에 넣은 다음 원래의 두부로 덮고 초 1자루 탈시간 삶아서 綠豆를 담은 보자기와 함께 삶아 사용한다.

(2) 현대 炮製法

信石을 하제용 술에 담고 오지를 칠한 막자 사발로 덮는다. 그 사발과 술의 접촉한 곳은 염니(소금물로 반죽한 赤石脂)로 봉하고 사발 위에는 몇 알의 쌀을 놓는다. 거센 불에 구워 쌀이 황색으로 변하면 식혀서 막자 사발 안에 결정된 것을 거두면 된다⁴⁾.

2) 雄黃

(1) 고대 炮製法

식초로 3일 동안 삶고 꺼내어 부드럽게 간다./ 기름에 9일 동안 지지고 3가지(丹砂, 雌黃과 함께)를 진한 식초에 담근다./ 복숭아 잎을 삶은 물로 갈아서 수비한다./ 불에 연기가 나게 굽는다./ 무뿌리 물에 갈고 식초를 큰 잔으로 1잔 넣어 삶아 물이 없게 한다./ 武都출산인 雄黃을 복용하려면 반드시 기름에 9일간 지진 다음 사용해야 한다. 그렇지 않으면 독이 있으니 생것은 절대 복용하지 않는다./ 雄黃 7푼중을 백밀 4냥중과 함께 꿀이 굳어질 정도로 달이고 꿀을 씻는다./ 흰 무를 끊어 구멍을 뚫고 雄黃 3푼중을 넣어 증기로 절반을 익힌 다음 생손 얇은 손가락에 찍는다.

(2) 현대 炮製法

원약제의 불순물을 제거하고 질이 바삭바삭하며 광택이 있고 색이 산뜻한 것을 골라 사용할 때에 뺨고 세연한다./ 깨끗한 약재를 채취하여 수비한 다음 사용한다./ 극히 세연하며 때로는 물을 적당하게 넣고 간 다음 물을 많이 넣어 섞고 흐린 물을 쏟아내며 가라앉지 않은 부분을 위와 같은 방법으로 몇 번 반복한다. 흐린 물을 모아 가만히 놓아 두고 침전된 부분을 분리하여 말린다⁴⁾.

4. 비소중독 증상 및 대처방법

비소중독은 급성 중독과 만성 중독으로 대별된다. 전자는 입으로 들어가서 중독이 일어나는 경우이고, 후자

는 장기간에 걸쳐서 호흡기를 통해 흡수되는 경우이다.

1) 급성 비소중독(acute arsenic poisoning)

우선 복통, 오심, 구토, 설사가 출현하고 중증에서는 빈맥(tachycardia)으로 虛脫상태에 빠진다. 중추신경장애로서 의식장애·경련발작이 일어난다. 정신증상으로서 불안, 섬망을 나타내는 일이 있다. 급성기가 지나면 말초신경장애로서 현저한 이상감각을 주체로 한 다발성 신경염이 일어난다. 피부증상으로는 발진, 색소침착, 백반, 탈모, 손발톱 변형과 반달모양의 백선이 나타난다.

2) 만성 비소중독(chronic arsenic poisoning)

체중감소·식욕부진·설사에 이어서 다발성 신경염이 일어난다. 비소각화증(arsenical keratosis)은 만성 비소중독에 의해 발생하는데, 사마귀모양의 丘疹과 작은 결절로, 단단한 각질로 덮여 있으며 손바닥·발바닥 외의 전신에 발생한다. 조직학적으로는 양성의 것에서 表皮 內癌까지 있으며, 표피세포(epidermal cell)의 異型성이 나타나고, 보웬병과 같은 소견을 보인다. 피부 및 폐의 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 합병하는 수가 많다. 직업병으로서 비소를 장기에 걸쳐 흡입하면 폐암이 발생한다는 보고도 있다."

3) 대처방법

해독약으로는 디메르카프롤(Dimercaprol)을 중심으로 한 킬레이트제(chelate drugs)의 치료를 행하고, 다발성 신경염의 치료에는 비타민 B1 등을 사용한다."

5. 비소의 항암효과에 대한 최신 연구동향

비소화합물은 청산이나 불화물과 더불어 독성 물질로 알려진 원소이나 사람의 손톱에도 존재하며 미량은 조혈 기전에 관여하여, 적은 양의 지방족 비소화합물은 19세기부터 치료에 응용되어 왔다. 1880년대부터 지방족 비소화합물의 합성이, 20세기 중반에는 방향족 비소화합물의 합성이 시도되어 비소화합물의 독성감소와 더불어 생체내 이용에 대한 노력이 진행되어 왔다"

Arsenic trioxide는 원래 경구 투약시 극약으로 인식되어 왔고 피부암과 폐암을 일으키는 발암제로 알려졌다. 그러나 비경구로 투여할 때는 부작용이 적어서 1970년도에 중국의 전통 의학과 서양 의학의 통합적인 연구로 Harbin 대학에서 급성 전골수성 백혈병치료에

arsenic trioxide의 효율성을 소개하고 다수의 환자에게 사용한 예를 보고하였다"

급성 전골수성 백혈병에 대한 Arsenic trioxide(As₂O₃)의 항암작용을 연구한 자료를 보면, APL 세포주인 HL60과 APL 환자의 골수 세포를 이용하여 arsenic trioxide에 대한 세포의 항암제 감수성 검사(MTT assay: methyl thiazol tetrazolium assay)를 시행하고 arsenic trioxide 투여 후 세포의 형태학적 변화(광학현미경 검사) 및 DNA 변화를 관찰하여 세포 고사여부를 확인하였다. 항암제 감수성 검사에서 HL60(APL 환자의 말초 혈액에서 유된 미분화암 세포주), K562(적백혈병 세포주), KPH1(간모세포종 세포주), ALP1, 2, 3(ALP 세포주)에서 arsenic trioxide의 농도 증가에 따라 세포 생존율이 감소하였다. 또한 DNA fragmentation assay에서도 저농도보다 고농도에서 DNA 분절이 더 잘 일어났으며, 광학현미경상 염색질의 응축과 핵의 분해, 세포질 용적 감소 등의 고사가 일어난 세포를 관찰하였다"

비소화합물의 암세포와 면역세포에 대한 영향을 연구한 자료에서는 생쥐에서의 약물 작용정도와 사람 세포에서의 작용을 비교하기 위해 생쥐의 육종암 세포로서 Sarcoma180과 생쥐의 림프구성 백혈병 암세포인 L1210, 그리고 사람의 림프아구성 암세포로서 MOLT4를 세포주로 사용하고, 사람의 림프구와 생쥐 비장 림프세포를 분리하여 실험하였다. 비소화합물의 각 암세포의 증식 저해작용은 농도에 비례하였고 특히 L1210에 대해 더욱 큰 증식 저해작용을 나타내었다. Sarcoma mouse에 대한 비소화합물의 영향은 암종의 크기가 80%이상의 현저한 감소, 비장의 무게는 42%의 감소를 나타내었고 LMP(면역세포)는 8% 가량 증가하였다. 또한 말초 림프구에 미치는 영향을 관찰하기 위한 Wright's staining 결과 적정 농도에서 림프구 증식을 보이고, 염기호성구, 산성호성구, 단핵구 모두 증가하였다. T-cell의 생성증가를 관찰할 수 있는 Rosette형성능 검사 및 면역장기에 대한 영향을 살펴보면, 림프구, 염기호성구, 단핵구의 증가를 보였다. marker protein인 L3T4와 Ly2는 각기 생쥐의 세포막당단백으로서, 사람의 T4-cell과 T8-cell 막의 것과 등가 단백질에 해당하는데, 비소화합물 처치군에서 L3T4에 대해 40~50% 가량의 증가를 보였으며, 저농도로 첨가된 군에서 T4-cell표면항원과 등가인 L3T4가 증가하였다. 림프구의 분화촉진에 대한 비소화합물의 효능은 0.13ng/ml에서 약간의 촉진효과를 보였으며, 사람 혈액 림프구에서보다 생쥐 비장 림프구

에서 3~5%정도의 증식 촉진효과를 보였다. 그리고 암 세포에 대한 억제작용은 림프구에 대한 촉진 작용을 보였던 농도보다는 높은 농도인 26ng/ml 이상에서 억제 효과를 나타내었고 특히 L1210에 대한 저해 작용이 현저하였다¹⁾.

또한 최근의 연구는 비소 처리에 의하여 세포에서 합성되는 stress protein에 관한 연구가 활발한 경향이다. 비소의 독성영향들에 대해서 생체자체는 조직내로 들어온 비소를 독성이 작은 여러 형태들로 대사하여 체외로 배출함으로써 비소의 독성에 대항하는 기구를 가지고 있다. 즉 여러 종류의 세포를 배양한 실험에서 정상 온도보다 2.5 이상의 heat shock을 세포에 주었을 경우에 하나하나의 세포에서는 분자량이 다른 몇 가지의 heat shock protein 합성이 공통적으로 유도되는데, 아연, 납, 카드뮴 등의 중금속 stress에 의해서도 그 합성이 유도되며, 비금속원소인 비소에 의해서도 그 합성이 공통적으로 유도되고 있어서 stress protein으로 통칭되고 있다. 이러한 stress protein들은 적어도 배양중인 세포에 치사열을 가하였을 때 치사열에 대한 세포의 내성을 증가시켜 세포의 생존율을 1000배 이상 증가시키는 작용을 한다고 보고되어 있다. 그러나 비소결합물질은 비소의 중독 상태와 중독된 동물의 종에 따라 서로 다를 가능성이 있다²⁾.

사람과 동물에서의 비소의 발암성에 대한 차이는 유전적 소인, 대사 과정 등과 관련되어 있을 것으로 추정해왔으며, 최근엔 세포의 산화적 손상(oxidative damage)에 대하여 항산화적 보호기능을 나타내는 효소로 작용하는 glutathione peroxidase와 catalase의 활성이 동물 세포가 사람의 세포보다 각각 3배, 8배나 더 크다는 사실에 근거하여 비소에 의한 산화적 손상 가능성이 동물 세포보다 사람의 세포가 크고 따라서 비소에 의한 감수성이 사람 세포에서 10배나 더 높다고 보고하고 있어 이를 동물 실험을 통한 비소의 발암성이 입증되지 못한 이유로서 제시하였을 뿐만 아니라 비소의 세포독성은 비소나 비소의 대사물질들이 직접 DNA에 영향을 미친다기보다는 비소로부터 생성되어진 산소 자유라디칼(oxygen free radical)들의 세포막에 대한 공격으로 지질 과산화가 발생하고 이렇게 이차적으로 생성된 중일으킨다고 간 매개물질들이 핵으로 확산되어서 DNA와 주변 세포와 조직에까지 간접적으로 손상을 일으킨다고 보고 있다³⁾.

Ⅲ. 考 察

인간이 이용한 가장 오래된 금속 원소 중의 하나⁴⁾인 비소는 주기율표 제5A족의 질소족 원소로서 금속비소(회색비소), 황색비소, 흑색비소의 3변태가 있고, 약제로 쓰는 비소화합물에는 무기화합물과 유기화합물이 있다. 유기 비소화합물은 주로 매독, 트리파노소미증(trypansomiasis) 등에 효과가 있고 무기 비소화합물은 세포 원형질의 동화작용을 촉진하거나 조직의 괴사를 일으키는 작용을 하며 백혈병, 악성 림프종, 악성 빈혈, 피부병, 만성 기관지염 등에 사용된다⁵⁾.

한약재 중에 비소를 함유한 대표적 약물로는 砒石과 雄黃이 있다. 砒石은 酸化物類의 鑛物인 砒華 Arsenolite인데 현재는 硫砒鐵鑛 Arsenopyrite과 鷄冠石 Realgar 등에 함유된 砒鑛石을 가공한 제품으로 性味는 辛酸熱하고 毒이 있으며 肺, 腸, 胃經으로 歸經하며 祛痰截瘡, 殺蟲, 蝕惡肉의 효능이 있어서 寒痰哮喘, 瘡疾, 休息痢, 痔瘡, 瘰癧, 走馬牙疳, 癬瘡, 潰瘍腐肉不脫을 치료한다. 雄黃은 硫化物類의 鑛物인 雄黃族의 雄黃으로 硫化砒素 As₂S₃를 함유하였으며, 채취 후 잡질을 제거한 것으로 性味는 辛溫有毒하고 肝, 大腸經으로 歸經하며 燥濕, 祛風, 殺蟲, 解毒의 효능이 있어서 疥癬, 禿瘡, 癰疽, 走馬牙疳, 破傷風, 蛇蟲蟄傷, 蟲積腹痛을 치료한다⁶⁾. 이와 같이 비소를 함유한 砒石과 雄黃의 독성은 암세포에 대해 세포독으로 이용된다. 그러나 이러한 독성이 암세포에 대해 선택적 독작용을 일으키게 하기 위해서 한의학에서는 약물의 수치방법에 노력을 기울였는데, 그 대표적인 방법 중 하나는 가열하되 용량을 정확히 파악하거나 소량에서 점점 증량시키는 것이며 다른 하나는 식초로 삶는 것인데 산성용해의 실험결과 비소의 가용성염과 일부분 As₂O₃를 제거하여 약을 안전하게 사용하였으며 남북조 시대에 이미 砒石을 煨製하여 사용한 기재가 있다⁷⁾.

한의학에서는 암의 원인을 氣血의 阻滯, 血瘀, 痰凝 즉 氣, 血, 水의 鬱滯⁸⁾로 보며, 서양의학에서는 암을 병의 진행 과정이 치명적이고 침윤과 전이의 성질이 있으며 역형성이 대단히 큰 신생물 질환(neoplastic disease)으로 정의하고 있다⁹⁾. 또한 동서양의 암의 발생 원인에 대한 병리학적 소견을 보면, 한의학에서는 체액의 정체, 즉 氣滯血瘀, 熱毒內結, 痰濕內結¹⁰⁾, 서양의학에서는 산소부족을 말하고 있는데¹¹⁾ 이것은 세포의 정상적인 활동에 산소의 공급과 혈액순환이 결정적 역할

을 하기 때문이다. 한의학은 인체의 질병을 치료함에 있어서 체액순환조절에 초점을 두기 때문에 한의학 용어에는 “順氣, 活血 理氣, 通經” 등 체액순환에 관련된 용어들이 많다.¹⁸⁾ 따라서 이것은 암이라는 질병현상에도 동일하게 적용될 수 있으며 암은 암이라는 생명의 시각에서 본다면 암이 병이 아니라 세포생명체의 살아남기 위한 변화이며, 세포가 산소공급이 안되는 열악한 상황 속에서 부족한 산소없이 살아남기 위해 무산소해당을 한 결과이다.¹⁹⁾ 따라서 요즘 게르마늄이나 기타 산소를 많이 가진 물질을 가지고 암을 치료하려는 시도가 많은 것을 알 수 있다.²⁰⁾ 비소 또한 특수한 제련방법을 통하여 산소를 끼워 넣어 인체에 공급하는 것이다.

또한 역대문헌을 보면 비소는 피부질환과 악성종양에 특효를 보이는데 이것은 수은으로 피부병을 치료하는 원리와 비슷하다.²¹⁾ 예로부터 수은은 피부병치료제로 사용되어 왔는데 생명체가 毒인 수은을 피부병에 사용할 수 있었던 것은 세포가 칼슘을 처리하는 방법과 동일하다. 즉 세포는 세포자체에 毒인 칼슘을 처리하기 위하여 칼슘을 세포에 접근이 되지 않게 한 곳에 모아 놓는 방식을 취했는데 그것이 바로 뼈에 놓는 방식인 것이다.²²⁾ 이렇게 뼈를 만들고 보니 생명체 자체에도 몸의 형태를 보다 단단히 할 수 있으면서 공간이동의 편리, 외부 공격에 대항하는 힘을 가질 수 있는 등의 부가적인 이익도 생기게 되었다. 마찬가지로 수은이 인체에 들어왔을 때 수은은 인체에 독이기 때문에 인체는 반발작용에 의하여 수은을 가장 안전한 장소인 肌肉(피부밑)으로 보내게 되며, 비소의 주요 축적조직이 골격과 피부인 것과 일맥상통한다.

비소관련연구에는 부²³⁾의 비소의 세포생물학적 영향과 세포내 비소결합물질의 특성, 박²⁴⁾의 유도결합 플라즈마 질량분석법을 이용한 비소 분석, 강²⁵⁾의 八珍湯의 비소중독에 대한 효과, 기²⁶⁾의 CHO세포에서의 독성기전, 이²⁷⁾의 노중 비소대사체 측정을 통한 대기중 비소의 인체노출평가, 임²⁸⁾의 급성중독가토의 치아 및 악골에서의 비소검출, 이²⁹⁾의 비소흡수에 따른 水稻의 생태적 변화 등 비소의 세포독성이나 비소중독 및 비소검출에 대한 연구가 주를 이루며, 비소의 항암효과에 대한 연구로는 송³⁰⁾의 급성 전골수성 백혈병에 대한 As_2O_3 의 항암작용과 성³¹⁾의 비소화합물의 항암작용이 있는데, 현대의 비소화합물의 질병치료영역 역시 역대문헌에서 살펴본 바와 같이 악성종양에 특효를 보이고 있음을 알 수 있다. 비소화합물은 비경구로 투여시 부작용이 적어서 급

성 전골수성 백혈병치료에 이용되었으며 실험결과 암세포의 생존율을 감소시키고 염색질의 응축과 핵의 분해, 세포질 용적 감소 등의 세포고사를 유발하였으며³²⁾, 면역효과실험에서는 림프구, 염기호성구, 산성호성구, 단핵구 등이 증가하였다.³³⁾ 그러나 비소화합물의 암세포억제작용은 비소화합물의 농도에 비례한 반면 림프구증식과 면역활성도는 반대로 저농도에서 증가를 보였으며 세포종에 따른 효과차이도 발생하여 앞으로 비소의 독성분위 암세포에 선택적 독작용을 발휘하면서 정상세포에 대해서는 면역효과를 발휘할 수 있는 비소화합물의 구조적 변경과 용량 및 수치에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

IV. 結 論

1. 비소는 주기율표 제5A족의 질소족 원소로서 회색(금속비소), 황색, 흑색의 3가지 동소체가 있으며 자연적으로는 무기비소(inorganic arsenic), 유기비소(organic arsenic), 기체성비소(arsine)의 형태로 존재하며, 무기, 유기비소는 각각 3가와 5가형이 있다.
2. 비소를 함유한 대표적 약물로는 砒石과 雄黃이 있다. 砒石은 酸化物類의 鑛物인 砒華 Arsenolite인데 현재는 硫砒鐵鑛 Arsenopyrite과 鷄冠石 Realgar 등에 함유된 砒鑛石을 가공한 제품으로 性味는 辛酸熱하고 毒이 있으며 肺, 腸, 胃經으로 歸經하며 祛痰截瘧, 殺蟲, 蝕惡肉의 효능이 있어서 寒痰哮喘, 瘡疾, 休息痢, 痔瘡, 癰癤, 走馬牙疳, 癬瘡, 潰瘍腐肉不脫을 치료한다. 雄黃은 硫化物類의 鑛物인 雄黃族의 雄黃으로 硫化砒素 As_2S_3 를 함유하였으며, 채취 후 잡질을 제거한 것으로 性味는 辛溫有毒하고 肝, 大腸經으로 歸經하며 燥濕, 祛風, 殺蟲, 解毒의 효능이 있어서 疥癬, 禿瘡, 癰疽, 走馬牙疳, 破傷風, 蛇蟲蟄傷, 蟲積腹痛을 치료한다.
3. 일반적으로 3가 무기비소가 독성이 더 강하고 비소의 주요 축적조직은 골격과 피부이며, 생체 중 As_2O_3 의 잔존량은 약 $0.3\mu\text{g/g}$ 이며, 소변에 $0.008\sim 0.15\mu\text{g/ml}$, 모발에 $0.3\sim 0.7\mu\text{g/g}$, 손톱에 $1.5\sim 4\mu\text{g/g}$ 이 잔류된다. 또한 As_2O_3 의 성인 중독량은 $5\sim 50\text{mg}$ 이고 치사량은 $100\sim 300\text{mg}$ 이며 의약품으로 상용량은

1일 1~5mg, 극량은 1회 5mg, 1일 15mg이다.

4. 砒石과 雄黃의 대표적인 수치방법 중 하나는 가열 하되 용량을 정확히 파악하거나 소량에서 점점 증량시키는 것이며 다른 하나는 식초로 삶는 것인데 산성용해의 실험결과 비소의 가용성 염과 일부분 As_2O_3 를 제거하여 약을 안전하게 사용하기 위한 방법이다.
5. 비소의 급성 중독은 구토, 설사를 수반하는 위장증세 및 혈관, 호흡중추의 마비를 초래하는 마비형으로 나타나고, 아급성 및 만성 중독 증상은 보통 서서히 마비형으로 나타나며 혈관신경장애로 영양장애, 간장의 지방변성, 신경염, 피부궤양, 흑피증, 각화증, 손톱과 모발의 위축이 발생한다.
6. 비소는 역대문헌상 특히 피부질환 및 악성종양에 효과가 있는데, 실험상 급성 전골수성 백혈병치료에서 암세포의 생존율을 감소시키고 염색질의 응축과 핵의 분해, 세포질 용적감소 등의 세포고사를 유발하였으며, 면역효과실험에서는 림프구, 염기호성구, 산성호성구, 단핵구 등이 증가하였다.
7. 비소화합물이 특히 급성 전골수구성 백혈병과 피부병에 특효를 보이는 이유와 암세포 억제작용이 비소화합물의 농도에 비례한 반면 림프구 증식과 면역활성도는 반대로 저농도에서 증가를 보이며 세포종에 따른 효과차이에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 사료되며 비소의 독성분이 암세포에 선택적으로 독작용을 발휘하면서 정상세포에 대해서는 면역효과를 발휘할 수 있는 비소화합물의 구조적 변경과 용량 및 수치에 대한 연구가 수반되어야 하겠다.

參考文獻

1. 新太陽社 編輯局 百科事典部, 原色最新醫療大百科辭典(9), 新太陽社, pp69~70, 1994.
2. 金先熙 외, 本草學, 永林社, pp640~642, 1994.

3. 부문중, 흰쥐 간에서의 비소의 세포생물학적 영향과 세포내 비소결합물질의 특성에 관한 연구, 연세대학교 대학원, pp1~2, 1990.
4. 朴京洙, 유도결합 플라즈마/질량분석법을 이용한 생체시료 중 게르마늄, 비소, 셀레늄의 분석에 관한 연구, 경희대학교 대학원, p2, 2000.
5. 강창수, 八珍湯이 비소중독된 흰쥐의 독성에 미치는 영향, 우석대학교 대학원, pp5~7, 1997.
6. 기혜성, CHO 세포에서 비소(Arsenic)의 세포 독성 기전에 관한 연구, 서울대학교 보건대학원, pp1~2, 1996.
7. 이현, 뇨중 비소대사체의 측정을 통한 대기 중 비소의 인체노출평가에 관한 연구, 연세대학교 보건대학원, 1997.
8. 任東元, 급성중독가토의 치아 및 악골에서의 청산 및 비소검출에 관한 실험적 연구, 연세대학교 대학원, 1983.
9. 李敏孝, 沓土壤에 있어서 砒素의 行動과 砒素 吸收에 따른 水稻의 生理 生態의 特性變化, 고려대학교 대학원, 1986.
10. 송기영, 급성 전골수성 백혈병에 대한 Arsenic trioxide(As_2O_3)의 항암작용, 계명대학교 대학원, pp1~2, pp18~19, 2000.
11. 成榮起, 유기게르마늄 및 비소화합물의 항암작용에 대한 연구, 경성대학교 대학원, p5~6, 1997.
12. AP News (<http://www.newsday.com/ap/healthscience/ap399.htm>) 2000년 9월 26일.
13. 申佶求, 申氏本草學, 壽文社, p715, pp711~712, 1988.
14. 이홍초 외, 東醫鑛物學, 부산대학교 출판부, pp156~164, pp257~264, 1998.
15. 두산대백과사전
16. 왕중권, 양의 탈을 쓴 암, 성하출판, pp56~57, 1998.
17. 황봉실, 기적의 암치료법, 서운관, pp60~61, 1997.
18. 이학로, 한의학순환구조론, 주민출판사, p33, 1999.
19. 김용수, 삼단계 암치료법, 도서출판 바위, 1999.
20. James Lovelock, GAIA, 김영사, 1996.
21. 마굴리스·도리언 세이건, 생명이란 무엇인가?, 지호출판사, 1999.