大韓本草學會誌 제20권 제4호 (2005년 12월)
Kor. J. Herbology 2005 : 20(4) : 11-16

白果葉(은행잎)의 炮製法에 대한 提言

김명규#, 임강현*

세명대학교 한의과대학 본초학교실

Herb-Processing Methods for Ginkgo Folium

Myung-Gyou Kim#, Kang-Hyun Leem*

Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Semyung University, Jechon 390-711, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study was designed to propose the effective herb-processing method of Ginkgo Folium in the Oriental medicine.

Methods : The books, papers and patents were used to examine the recent usage of Ginkgo Folium.

Results : The toxic ingredients of Ginkgo Folium should be removed. Accordingly, a detoxification process using a nonpolar solvent and a vinegar-roasting process in sequence are desirable to assure its safety. The previously developed standard extract (e.g. EGb 761) could be used as a powdered Oriental medicine as well.

Conclusions : Ginkgo Folium could not be used widely to treat the diseases in ancient Oriental medicine, because the toxic ingredients could not be removed by any method until recent year. However, Ginkgo Folium might be used as a herbal medicine that invigorates the blood without any difficulty using herb-processing methods suggested in this paper.

Key words : *Ginkgo biloba*, Oriental medicine, herb processing

*교신저자 : 임강현. 충북 제천시 신월동 세명대학교 한의과대학 본초학교실.
· Tel : 043-649-1341 · E-mail : lkh@semyung.ac.kr
#제1저자 : 김명규. 충북 제천시 세명대학교 한의과대학 본초학교실. · Tel : 043-649-1341
· 접수 : 2005년 10월 18일 · 수정 : 2005년 12월 13일 · 채택 : 2005년 12월 20일

서 론

은행나무(*Ginkgo biloba* L.)은 은행나무과에 속하는 낙엽성 교목으로 세계적으로 은행나무과에는 오직 은행나무 1속, 1종만이 있다고 알려져 있다. 은행나무는 예로부터 한의학에서 사용되었는데, 종자를 은행(銀杏), 또는 白果라고 하였다. 白果의 性은 平하고, 味는 甘苦澀하며, 有小毒하여 소아에게 주의하여 사용하였다. 效能은 斂肺平喘, 收澁止帶濁, 縮小便하고 痰多喘咳, 帶下白濁, 遺尿頻尿를 치료하였다[1]. 또한 은행나무잎(이후 은행잎)은 明代 本草品彙精要에 白果葉이라고 최초로 기재된 이래 中藥志, 中草藥手册, 廣西本草選篇 및 全國中草藥匯編에서 언급되었다[2,3].

최근 은행잎 추출물을 유럽에서 혈관장애, 혈류개선의 목적으로 의약품으로 사용하기 시작하였는데, 독일에서는 1965년부터, 프랑스에서는 1974년부터 이용되기 시작하였다. 이탈리아, 스위스, 한국, 대만, 말레이시아 등도 독일 및 프랑스와 동일하게 의약품으로 취급되고 있으나, 미국, 영국, 캐나다 및 일본은 건강식품으로 취급되어 여러 가지 식품형태로 유통된다[4]. 우리나라 식품의약품안전청에도 "은행잎은 침출차의 원료로 사용할 수 있다."라고 고시되어 있고, "건강보조식품의 부원료로서 1회 섭취량으로 7㎎미만을 사용하여야 한다."라고 용량을 명시되었던 바 있다. 최근 한의학에서도 은행잎을 이용한 치료법을 개발하는 등 여러 가지 시도를 하고 있고[5], 중국에서는 협심증, 고지질혈증, 이질 등 치료를 위해 임상에 활용하고 있다[2,3].

이에 본 연구자는 최근 사용이 증가되고 있는 은행잎 추출물의 한의학적 효능과 현대과학적 추출방법을 고찰하고 이의 炮製法에 대해 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

1) 연구재료

본 논문에서는 현재까지 발표된 문헌자료, 국내외 논문과 특허, 보도자료 등을 이용하여 고찰하였다. 한의학문헌으로는 中藥大辭典과 中華本草에 수록된 내용을 고찰하였고, 국내논문은 국회도서관 데이터베이스로 검색하였으며 국외논문은 pubmed 데이터베이스를 이용하였다. 특허자료는 특허청의 데이터베이스를 이용하였고, 그 외 보도자료 등은 야후 혹은 구글을 이용하여 검색하였다.

2) 연구방법

은행잎의 활용 및 炮製法에 대한 한의학적 관점과 현대과학적 연구성과를 고찰하여 이의 한의학적으로 해석하여 임상에서 쉽게 활용할 수 있도록 한의학적 효능에 대하여 먼저 고찰하고 추출법에 대해 고찰하였다. 추출법은 성분의 종류, 현대과학적 추출법 및 炮製法의 순서로 고찰하였다.

결 과

1. 白果葉의 基原, 效能, 主治, 性味 및 歸經

白果葉은 은행나무과에 속한 은행나무 *Ginkgo biloba* L.의 잎을 基原으로 한다. 本草品彙精要에 "爲末和麵作餠, 煨宿食之, 止瀉痢"라고 설사치료의 목적으로 활용되었다는 최초의 기록이 있고, 이후 中藥志에 "斂肺氣, 平喘咳, 止帶濁, 治痰喘咳嗽, 白帶白濁"이라고 해수, 천식과 대하를 그치게 한다고 하였다. 全國中草藥匯編에 이르러 "活血止痛. 主治冠狀動脈硬化性心臟病心絞痛, 血淸膽固醇過高症, 痢疾, 象皮腫"이라고 하여, 血行을 촉진하고 痛症을 완화시켜 狹心症을 치료하고 고콜레스테롤혈증, 이질 및 사상충증으로 인한 대퇴부부종을 치료한다고 하였다. 이후 中華本草에 이상을 종합하여 效能, 主治, 性味 및 歸經를 정의하였는데, 效能 및 主治는 "活血養心, 斂肺澁腸. 主治胸痺心痛, 喘咳痰嗽, 泄瀉痢疾, 白帶", 性味 및 歸經은 性은 平하고 味는 苦甘澁, 有小毒하여 心, 肺, 脾經으로 歸經한다고 하였다[2,3].

2. 白果葉의 抽出法

1) 白果葉의 성분

白果葉은 많은 성분군으로 구성되어 있는데, 그 중에는 후라보놀 글리코사이드(flavonol glycosides), 테르펜 트리락톤(terpene trilactones), 프로안토시아니딘(proanthocyanidins), 넌후라보놀 글리코사이드(non-flavonol glycosides), 카테킨(catechins), 알킬페놀(alkylphenols) 등이 대다수를 차지한다. 이 중 효능을 발휘하는 것으로 알려진 군이 테르펜 트리락톤이다[6]. 따라서 추출법의 핵심은 테르펜 트리락톤이 가장 많이 추출되는 방법을 사용해야 한다. 현재 표준화된 은행잎 추출물(EGb 761)의 성분함량 중 테르펜 트리락톤 함량이 6.0%를 차지하고 있고 가장 중요한 약

리성분으로 알려져 있다[7]. 함량에서 우위를 보이는 후라보놀 글리코사이드(함량 24.0%)와 프로안토시아니딘(함량 7.0%)도 유효성분으로 알려져 있다[8].

테르펜 트리락톤에는 깅콜라이드(ginkgolides) A, B, C 및 J와 빌로발라이드(bilobalide) 등이 있는데, 깅콜라이드는 혈소판 활성인자에 의해 유도되는 혈소판 응집을 선택적으로 억제하는 강력한 길항제로 보고되면서부터 중요도가 높아졌다[9,10]. 깅콜라이드와 빌로발라이드는 이러한 혈소판 활성인자와의 경쟁적 반응으로 천식, 기관지염, 노인성치매, 알레르기, 심장질환, 쇼크증상, 류마티스 질환, 기타 순환기 질환 및 중추신경계 질환 등에 유용하게 이용되고 있다[11,12].

白果葉 안에 유해성분으로 알려져 있는 것은 알킬페놀류로서 은행잎에는 주로 2가지 성분군이 확인되었는데 깅콜릭 산(ginkgolic acids)와 깅콜(ginkgols)이다[13]. 이 성분들은 접촉성 알러젠, 세포독성, 최기형작용 및 약간의 신경독성작용이 알려져 있어 은행잎 표준추출물에서 허용기준을 마련해 놓은 상태이다[14-18].

2) 白果葉의 抽出方法

은행잎 추출물은 동양에서는 전통적으로 물로 다려 복용하거나 散劑로 복용하였는데, 유럽에서는 1972년 추출법에 대한 특허를 등록하여 심혈관계 치료제로 널리 사용하고 있다[19]. 최근까지 추출법 및 용도에 대한 여러가지 특허를 출원하여 산업화하고 있다[20-25].

간략하게 살펴보자면 은행잎으로부터 테르펜계 화합물, 즉 빌로발라이드, 깅콜라이드 A, B, C 등을 선택적으로 추출, 정제하는 방법은 먼저 물, 메탄올, 혹은 아세톤 등을 이용하여 1차 추출한 후 추출물을 여러 단계의 복잡한 분리, 정제과정을 거쳐 유해성분으로 알려져 있는 알킬페놀류를 제거하고 유효성분을 농축하는 순서로 이루어진다. 예를 들자면, 먼저 건조 은행잎을 물-아세톤 (1 : 1) 용액으로 추출한 후 여액을 농축한다. 추출액에서 아세톤을 증발시킨 후 잔여 수층을 노르말 핵산으로 추출하여 비극성 물질을 제거한다. 다시 잔여 수층을 1 노르말 염산으로 pH 2.0으로 산성화시킨 후 수층을 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트 추출물을 다시 건조시킨 후 농축물을 물에 현탁시키고 다시 디에틸에테르로 추출한 후 나트륨 설페이트로 수분을 제거하여 목적하는 빌로발라이드, 깅콜라이드 A, B, C 농축물을 제조하는 전통적인 방법이 있다. 이후 많은 연구자들에 의해 보다 새로운 방법을 이용한 추출, 정제과정이 개발되었다[20-25].

상기 추출공정 중 추출용매에 대한 연구는 많이 수행되었는데, 거의 모든 경우에 물이 중요한 추출용매로 사용되고 있다. 이는 깅콜라이드 추출이 잘 되는 이유도 있고 또한 너무 많은 비극성 불순물이 추출되는 것을 방지하기 위한 이유 때문에 극성이 높은 물을 사용하였다. 일반적으로 메탄올 혹은 아세톤 등 유기용매와 함께 사용하는데 그 이유는 상온에서 100% 물을 이용해 냉침추출을 하는 경우에는 깅콜라이드 A와 B의 추출률이 매우 낮았기 때문이다[7]. 그 외 유기용매와 물의 혼합비율에 따른 추출효율에 대한 연구논문이 많이 있는데 모두 깅콜라이드 추출효율에는 문제가 없는 것으로 나타났다[26,27]. 그러나 물추출에 대한 다른 내용의 보고도 있었는데, 물을 용매로 사용하여 환류추출 한 경우에는 물추출, 메탄올 추출, 메탄올 : 물(1 : 1) 추출 모두에서 테르펜계 화합물이 동일하게 잘 추출되었다는 보고가 있었으며, 특히 약산성에서 예를 들어 1% 아세트산으로 추출한 경우가 빌로발라이드의 추출효율이 좋았다고 하였다. 이는 빌로발라이드가 pH 7에서 불안정하고 산성에서 안정하기 때문이었다. 그리고 산성으로 인해 엽록소 추출이 줄어들어 불순물이 함유되지 않았다는 보고가 있었다[28,29].

요약하자면 추출용매는 물과 같은 극성용매를 사용하여야 유효성분 추출효율이 높다는 것은 알 수 있었고 독성유발 불순물인 깅콜릭 산 등 알킬페놀류를 제거하는 원리는 의외로 간단하여 기름에 잘 녹는 비극성 물질로 핵산 등 유기용매로 쉽게 분리 제거할 수 있었다. 상기 예에서 볼 수 있듯이, 추출된 수층에서 노르말 핵산을 이용해 비극성물질을 쉽게 분리해 제거할 수 있었다. 여러 연구자들이 좀 더 효율적인 방법을 개발하여 사용하고 있지만 기본 원리는 모두 동일하였다[30-35].

3) 白果葉의 炮製方法

일반적으로 白果葉(은행잎) 추출물의 제조는 상기에서 언급한 바와 같이 먼저 추출공정을 수행한 후 추출물에서 필요없는 유해물질을 분리, 정제하는 과정을 거친다. 그러나 韓藥材로 첩약에 넣는 경우에는 白果葉 자체에서 불필요한 유해물질을 제거하는 과정과 주요성분의 파괴를 줄이고 추출효율을 높이는 과정의 2가지 炮製法이 필요하다. 알킬페놀 등 유해물질 제거를 위해서는 유기용매의 사용이 필수적인데, 노르말 핵산 등으로 수회 추출하면 알킬페놀 같은 매우 강한 비극성 물질은 白果葉에서 쉽게 제거할 수

있다[30-35]. 이후 남아있는 유기용매를 모두 증발시킨 후 식초를 흡수시킨 후 醋炙하면 유효한 효능을 나타내는 테르펜계 화합물의 추출효율을 높일 수 있다[28,29]. 이 과정을 모두 거친 白果葉 醋炙品을 건조한 후 韓藥材로 활용한다면 안전성이 매우 높은 白果葉 韓藥材로 활용이 가능할 것으로 생각된다. 상기 炮製法 중 醋炙法을 시행하는 이유는 醋炙과정에서 발생된 열에너지가 남아있을지 모르는 유기용매까지 모두 증발시킬수 있기 때문이다. 이는 잔존 유기용매 제거와 산도증가에 따른 유효성분 파괴의 감소, 유효성분 추출효율의 증가라는 다수의 목적을 한꺼번에 달성할 수 있는 炮製法이다. 또한 유통상의 품질지표로 유효성분으로 알려져 있는 테르펜 트리락톤을 활용하고 독성성분인 알킬페놀류의 검출을 제한한다면 높은 안전성을 보장할 수 있는 韓藥材로 바로 활용이 가능할 것이다.

또 한가지 炮製方法으로는 엑스제로 만드는 경우인데, 이미 상기에서 언급한 바와 같이 제조회사에서 규격화된 추출공정을 통해 추출 후 불필요한 유해물질을 제거한 白果葉(은행잎) 추출물은 이미 炮製方法을 통해 藥物의 毒性을 감소시킨 것으로 간주할 수 있다. 따라서 현재 생산중인 白果葉(은행잎) 추출물은 바로 白果葉 엑스제제로 활용이 가능할 것으로 생각한다.

결 론

白果葉의 炮製法 및 활용에 대해 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 白果葉(은행잎)은 전통적으로 한의학에서 활용해 왔던 本草 중 하나이다.
2) 독성성분 제거와 추출효율증대를 위한 炮製法으로는 白果葉 건조품을 핵산 등 유기용매를 이용하여 수회 추출한 후, 남은 白果葉을 완전 건조 후 醋炙하는 방법이 바람직하다.
3) 현재 회사에서 제조한 白果葉(은행잎) 추출물은 독성유발 성분을 제거한 엑스제제로서 韓醫學的 診斷에 따라 단독으로 혹은 散劑, 丸劑에 넣어 사용할 수 있다.

이상의 결과로 보아 白果葉은 韓醫學에서 전통적으로 사용해 온 韓藥材로서, 상기 제시한 炮製法을 이용하여 안전성과 유효성이 확보된 韓藥材를 제조하여 직접 첩약으로 사용하거나, 제약회사에서 제조된 과립제 혹은 정제를 함께 처방하여 활용하는 방법 모두 임상활용에 있어 문제가 없을 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 2004년도 보건복지부 한약과 양약의 복합투여시 안전성·유효성 연구 사업으로 이루어진 것임.

참고문헌

1. 全國韓醫科大學 本草學共同教材 編纂委員會. 本草學. 서울 : 영림사. 2004 : 525-6.
2. 金昌玟, 辛民敎, 安德均, 李京淳. 中藥大辭典. 서울 : 정담사. 1999 : 1559-61.
3. 國家中醫藥管理局 中華本草 編委會. 中華本草. 上海 : 上海科學技術出版社. 1999 : 2·280-4.
4. 성기태. 은행잎 엑기스의 특성과 이용. 기술뉴스브리프. 한국과학기술정보연구원. 2003. Available from : URL : http : //210.218.199.246/pdrc_asp/know/know_3_view.asp?w_id=574&page=10&board_search=&board_searchstring=
5. 전성호. 한방치료전략 세미나, 은행잎, 치매 예방 등에 큰 효과. 한의신문. 2004. Available from : URL : http : //www.akomnews.com/01/02.php?code=A005&uid=3621&nowpage=8&page=/01/01_03.php
6. van Beek TA. Chemical analysis of Ginkgo biloba leaves and extracts. J Chromatogr A. 2002 : 967(1) : 21-55.
7. Peter HJ, Fisel J, Weisser W. Pharmacology of Ginkgo biloba extract. Arzneim Forsch. 1966 : 16 : 719-25.
8. Stumpf KH. Proceedings of '97 international seminar on Ginkgo. The state science and technology commission. Beijing, 1997 : 39.
9. Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). J Biol Chem. 1979 : 254(19) : 9355-8.
10. Braquet P. Proofs of involvement of PAF-acether in various immune disorders using BN 52021 (ginkgolide B) : a powerful PAF-acether antagonist isolated from Ginkgo biloba L. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1986 : 16 : 179-98.

11. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions : basic studies and clinical applications. Curr Drug Targets. 2000 ; 1(1) : 25-58.
12. Martin T, Losa JE, Garcia-Salgado MJ, Perez-Arellano JL. The role of platelet-activating factor (PAF) in interstitial pulmonary disease. J Investig Allergol Clin Immunol. 1994 ; 4(3) : 149-57.
13. Kressmann S, Muller WE, Blume HH. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands. J Pharm Pharmacol. 2002 ; 54(5) : 661-9.
14. Schotz K. Quantification of allergenic urushiols in extracts of Ginkgo biloba leaves, in simple one-step extracts and refined manufactured material (EGb 761). Phytochem Anal. 2004 ; 15(1) : 1-8.
15. Hecker H, Johannisson R, Koch E, Siegers CP. In vitro evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from Ginkgo biloba L. Toxicology. 2002 ; 177(2-3) : 167-77.
16. Baron-Ruppert G, Luepke NP. Evidence for toxic effects of alkylphenols from Ginkgo biloba in the hen's egg test (HET). Phytomedicine. 2001 ; 8(2) : 133-8.
17. Siegers CP. Cytotoxicity of alkylphenols from Ginkgo biloba. Phytomedicine. 1999 ; 6(4) : 281-3.
18. Jaggy H, Koch E. Chemistry and biology of alkylphenols from Ginkgo biloba L. Pharmazie. 1997 ; 52(10) : 735-8.
19. Schwabe W, Kloss P. Recovery of vasoactive drugs from leaves of Ginkgo biloba. German Patent. 1972 ; 1,767,098.
20. 그린텍이십일. 초임계 유체 추출법을 이용한 은행잎 추출물의 제조 방법. 대한민국특허. 2002 ; 10-0079276.
21. 윌링스타인 컴퍼니. 은행잎으로부터의 유효성분 농축물과 신규한 유효성분 혼합물과, 이들의 제조방법 및 상기 유효성분 농축물 또는 상기 유효성분 혼합물을 함유하는 약제. 대한민국특허. 1998 : 10-0175067.
22. 독토르 빌마르 쉬바베. 은행잎 추출물과 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제. 대한민국특허. 1998 : 10-0185575.
23. 독토르 빌마르 쉬바베. 은행잎 추출물과 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제. 대한민국특허. 1998 ; 10-0154977.
24. 독토르 빌마르 쉬바베. 은행잎 추출물 및 이 추출물 제조방법과 이 추출물을 함유한 약제조성물. 대한민국특허. 1998 ; 10-0154984.
25. 에스케이케미칼. 은행잎 추출물의 신규한 제조방법. 대한민국특허. 1994 ; 10-0197353.
26. Flesch V, Jacques M Cosson L, Teng BP, Petiard V, Balz JP. Relative importance of growth and light level on terpene content of Ginkgo biloba. Phytochemistry. 1992 ; 31 : 1941-5.
27. Balz JP, Courtois D, Drieu J, Drieu K, Reynoird JP, Sohier C, Teng BP, Touche A, Petiard V. Production of ginkgolides and bilobalide by Ginkgo biloba plants and tissue cultures. Planta Med. 1999 ; 65(7) : 620-6.
28. Fourtillan JB, Brisson AM, Girault J, Ingrand I, Decourt JP, Drieu K, Jouenne P, Biber A. Pharmacokinetic properties of Bilobalide and Ginkgolides A and B in healthy subjects after intravenous and oral administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761). Therapie. 1995 ; 50(2) : 137-44.
29. Chen Z, Ying M, Mao X, Hu L. Proceedings of '97 international seminar on Ginkgo. The state science and technology commission. Beijing, 199 7 ; 154.
30. Choi YH, Choi HK, Peltenburg-Looman AM, Lefeber AW, Verpoorte R. Quantitative analysis of ginkgolic acids from Ginkgo leaves and products using 1H-NMR. Phytochem Anal. 200 4 ; 15(5) : 325-30.
31. van Beek TA, Wintermans MS. Preparative isolation and dual column high-performance liquid chromatography of ginkgolic acids from Ginkgo biloba. J Chromatogr A. 2001 ; 930(1-2) : 109-17.
32. He J, Xie B. Reversed-phase argentation high-performance liquid chromatography in phytochemical analysis of ginkgolic acids in leaves from Ginkgo biloba L. J Chromatogr A. 2002 ; 943(2) : 303-9.
33. Fuzzati N, Pace R, Villa F. A simple HPLC-UV method for the assay of ginkgolic acids in Ginkgo biloba extracts. Fitoterapia. 2003 ; 74(3) :

247-56.

34. Ndjoko K, Wolfender JL, Hostettmann K. Determination of trace amounts of ginkgolic acids in Ginkgo biloba L. leaf extracts and phytopharmaceuticals by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000 ; 744(2) : 249-55.
35. He X, Bernart MW, Nolan GS, Lin L, Lindenmaier MP. High-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry study of ginkgolic acid in the leaves and fruits of the ginkgo tree (Ginkgo biloba). J Chromatogr Sci. 2000 ; 38(4) : 169-73.