

# 임상투여용량에서 초오전탕액의 흰쥐에 대한 간독성연구

김윤경<sup>#</sup>, 이제현<sup>1</sup>, 송계용<sup>2</sup>, 박성규<sup>3</sup>, 김정숙<sup>\*</sup>

# :원광대학교 약학대학 한약학과, 1: 경희대학교 약학대학 한약학과, 2: 중앙대학교  
의과대학 병리학교실, 3: 경희대학교 한의과대학 방제학교실, \*: 한국한의학연구원

## Abstract

### Studies on the Liver Toxicities with different Dosage of Wild Aconiti Tuber Decoction

Yun Kyung Kim<sup>#</sup>, Je-Hyun Lee<sup>1</sup>, Kye-Yong Song<sup>2</sup>, Seong Kyu Park<sup>3</sup>, Chungsook  
Kim<sup>\*</sup>

# :College of Pharmacy, Wonkwang University,  
1: College of Pharmacy, Kyunghee University,  
2: Medical School, ChoongAng University,  
3: College of Oriental Medicine, Kyunghee University,  
\*: Korea Institute of Oriental Medicine

Objective : This study was carried out to evaluate the liver toxicities of Wild Aconiti Tuber decoction.

Methods : The amounts of aconitine in the methanol extract of Wild Aconiti Tuber was measured by HPLC. Safeties was studied by LD50 in mice. Liver toxicities were evaluated histologically and by CBC, blood chemistry after 2 weeks of 0.4g/kg/day clinical dosage oral administrations in rat.

---

#제1저자 : 김 윤 경

전북 익산시 신룡동 344-2 원광대학교 약학대학 한약학과.

Tel : 063-850-6803, Fax : 063-850-7309, E-mail : [hestia@wonkwang.ac.kr](mailto:hestia@wonkwang.ac.kr)

교신저자 : 김 정 숙.

대전시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원.

Tel : 042-861-1994, Fax : 042-861-5800, E-mail : [cskim@kiom.re.kr](mailto:cskim@kiom.re.kr)

접수 : 2005/ 06/ 13 채택 : 2005/ 06/ 18

## Results :

1. The amounts of aconitine in the methanol extract of Wild Aconiti Tuber is  $1.697 \pm 0.052$  mg/g. But aconitine was not detected in the water decoction of Wild Aconiti Tuber.
2. To evaluate LD50 and safeties of Wild Aconiti Tuber decoction, ICR mice were given high dose of 2, 5, 10g/kg for single time and were observed for 2 weeks. There were no dead animal and abnormal clinical sign and no abnormalities at the autopsy. So, LD50 was admitted to be higher than 10g/kg.
3. After 2 weeks of 0.4g/kg/day clinical dosage oral administrations in rat, there was no significant change in the CBC and blood chemistry.
4. In the liver tissues of clinical dosage, mitotic figures, apoptosis and individual cell death were observed, but clear liver toxicities like fatty liver or necrosis were not observed. In the liver tissues of high dose in mice, hydropic changes were getting severe as dose grows.

Conclusions : According to the results, though aconitine was not detected in the Wild Aconiti Tuber decoction, 0.4g/kg/day 2 weeks p. o (clinical dosage) group showed weak changes in the liver tissues and high dose group showed liver toxicities like hydropic changes.

Key Word : Wild Aconiti Tuber, liver toxicities, dosage, LD<sub>50</sub>

## I. 서 론

초오(草烏: *Aconiti ciliare* Tuber)는 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속한 다년생 초본인 늦겨가락나물 *Aconitum ciliare* DECAISNE 및 동속 근연식물의 덩이뿌리를 건조한 것이다. 中國에서는 北烏頭 *Aconitum kusnezofii* REICHB.의 덩이뿌리를 건조한 것을 사용하고 있다.

함유 성분으로는 草烏에는 aconitine, h-

ypaconitine, mesaconitine, deoxyaconitine, beiwutine 등이 함유되어 있다. 中國産 草烏(北烏頭)에는 aconitine외에 songorine, songoramine, aconifine 등이 함유되어 있다. 대한약전의 한약규격집 주해서에 총 alkaloid (benzoylaconine으로)를 지표성분으로 설정하고 있으며, 附子の 성분과 유사하다(1,2). 그 외에 우리나라에 자생하는 미나리아재비과 식물로 초오로 사용될 수 있는 식물은 약 25여종으로 세잎돌쩌귀 (*A.triphtllum* NAKAI), 노랑투구꽃(*A.si-*

biricum POIR.), 그늘들쩌귀(A. uchyamai NAKAI), 이삭바꽃(A. kusnezofii REICHB.) 등이 있어 이를 약용으로 하고 있다<sup>3)</sup>.

草烏의 性味는 辛苦 熱 有大毒하고, 心·肝·腎·脾經으로 歸經한다. 祛風除濕, 濇經止痛의 효능으로 風寒濕痺, 關節疼痛, 心腹冷痛, 寒疝作痛, 癱醉止痛에 사용한다<sup>4)</sup>. <藥譜>에 草烏頭라는 명칭으로 최초로 수재되었으며, <聖濟總錄>에 草烏라는 이름으로 최초로 처방되었다. <神農本草經·下品>에는 “烏頭, 味辛溫, 主中風, 惡風洗洗出汗, 除寒濕痺. 咳逆上氣, 破積聚寒熱, 其汁煎, 名射罔, 殺禽獸, 一名奚毒, 一名卽了, 一名烏喙, 生山谷”이라 기록되었으며<sup>5)</sup> 이는 야생종 오두를 나타내는 것으로 草烏와 川烏의 구별이 없었으나 明대 李時珍이 오두를 두가지로 구분하여 재배종은 川烏頭, 야생종은 草烏頭로 그 명칭을 분류하여 구별하였다<sup>6)</sup>. 이명으로 烏頭·毒公·土附子·竹節烏頭 등으로 불리운다. 이 약은 독성이 있으므로 生品을 내복하여서는 안되며 炮제하여 사용하고, 임신부는 복용을忌하며, 半夏 瓜藹 貝母 白及 白斂 등과 反하므로 同用하는 것은 마땅하지 않다<sup>1)</sup>.

1996년부터 시행되고 있는 “한약재 품질 및 유통관리 규정”에 제조업소에서만 제조할 수 있는 중독우려 한약재 품목으로 7종(甘遂, 附子, 朱砂, 天南星, 川烏, 草烏, 巴豆)이 규정되어 있다<sup>2)</sup>. 그 중에서 유독성과 관련하여 널리 알려진 대표적인 한약재는 附子이다.

대한약전 및 한약규격집에는 附子와 같은 속(aconitum속)의 식물로 한약재로 사용하는 川烏, 草烏, 白附子가 포함되어 있다<sup>2)</sup>. Aconitum속의 식물은 공통적으로 a-

conitine, hyaconitine, mesaconitine 등의 맹독성의 alkaloid 류를 함유하고 있어 잘못 사용하면 예측할 수 없는 급성중독을 일으키는 약물이므로 투여시 주의를 요한다<sup>7)</sup>. 이들 동속식물은 강심, 진통, 신진대사의 기능항진 등의 공통적인 약리작용을 가지고 있어 모두 유독성을 나타낼 수 있다<sup>8)</sup>. 그런데 가장 문제되는 한약재인 附子가 유독하다는 것은 널리 알려져 있으나 같은 속의 한약재인 川烏, 草烏나 白附子 등에 대하여는 일반적으로 잘 알려져 있지 않다. 이들 부자류 중에서도 aconitine 함량이 가장 높아 독성이 강한 것은 초오이다<sup>7,9)</sup>.

최근 임상에서 약물중독으로 인한 응급실 내원환자 중 초오의 복용으로 인한 부작용이 의심되는 사례가 일부 보고되고 있다<sup>10,11,12)</sup>. 초오에 가장 많이 함유되어 있는 aconitine류 알칼로이드의 독성은 항진통효과, 부정맥유발작용 및 급성독성효과 등으로 알려져 있다<sup>12)</sup>. 그러나 초오 전탕액의 aconitine 함량과 통상적인 투여량의 안전성에 대한 객관적인 연구검증은 부족한 실정이다.

따라서 부자속의 한약재중 우리나라에 널리 자생하며 민간에서 야생으로 채취하여 중독사고가 많이 발생하며 가장 독성이 강한 것으로 알려진 초오를 선정하여 초오 및 초오전탕액과 동결건조엑스 내의 aconitine 함량을 HPLC를 통하여 정량하였으며, 임상용량에서 혈액학적, 조직학적 측면에서 간독성을 검토하였고, LD50을 고려한 고용량 투여에 따른 조직학적 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었다.

## II. 實驗方法

### 1. 재료 및 동물

#### 1) 실험동물

본 연구에 사용된 동물은 대한실험동물에서 공급받은 몸무게 160-180g의 Sprague-Dawley계의 4주령 웅성 흰쥐와 몸무게 30g 전후의 4주령 ICR계 웅성 마우스였다. 물과 사료(Purina Inc., Korea)는 자유롭게 먹도록 하였으며, 1주 이상 실험실 환경(온도 22±2°C, 습도 55±5%, light/dark 12h)에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 약재

실험에 사용된 한약재 초오는 2001년 경상북도 의성 자연채취품으로 구입후 경희대학교 한약학과 이제현 교수의 감수를 받았으며 약재는 20 mesh 크기로 잘게 분쇄하여 사용하였고 한국한의학연구원에 표본이 보관되어 있다.

#### 3) 시약 및 기기

분석에 사용된 표준품은 95% aconitine(Sigma, U.S.A.)을 사용하였고, 분석을 위한 용매는 85%의 Phosphoric acid 와 HPLC 급으로 tetrahydro furane(Duksan co, Korea), HPLC 분석용 column은 Luna 5µ C18(2) (Phenomenex, U.S.A.)를 사용하였다. HPLC system은 Dionex HPLC(Germany)의 P680 HPLC Pump, UVD 340U UV/VIS Detector, ASI-100 Automated Sample Injector, Thermostatted Column Compartment TCC-100를 이용하였으며 정량자료는 CHROMELEONTM, Chromatography Data System으로 분석하

였다.

#### 4) 시료의 조제

초오 100g을 round flask에 넣고 1,000-ml의 증류수를 가하여 2시간동안 가열하여 추출, 여과한 후 이 과정을 1번 더 반복하여 추출액을 합한 다음 이를 0.4g/10-ml로 만들어 냉동보관하여 2주 투여군에 사용하였다. LD50과 용량별 투여군은 초오전탕액을 rotary evaporator (Hanshin co., Korea)로 감압 농축하여 농축액을 얻었다. 이 농축액을 동결건조기를 이용하여 건조한 뒤 분말을 얻어 실험에 사용하였다. (수득율 44.6%) 위의 과정을 반복하여 전 실험 과정동안 필요한 분량의 시료를 준비하였다.

## 2. 방법

### 1) 초오 중 aconitine 함량의 정량

#### (1) 정량용 검액의 조제

분쇄한 초오 1.0g을 취하여 삼각플라스틱에 넣고 메탄올 50ml를 취하여 3시간 동안 sonication하여 추출하였다. 추출액을 검액원액으로 하고 분석시에는 시료용 syringe filter(0.45µm)로 여과하여 이 여액을 검액으로 하여 HPLC를 이용하여 aconitine의 함량을 분석하였다. 분석은 5회씩 시행하여 평균치를 계산하였고 그 값을 검액 중의 지표성분의 양으로 하여 건조시료 중 함량으로 환산하였다. 물전탕액 동결건조 엑스 0.5g을 취하여 같은 방법으로 추출하여 aconitine 함량을 Table I의 분석조건<sup>13,14)</sup>에서 분석하였다.

Table 1. Analytical Condition of HPLC of Wild Aconiti Tuber<sup>13)</sup>

Column	: Luna 5 $\mu$ C <sub>18</sub> (2) 250 $\times$ 4.60mm
Detector	: UV detector at 235nm
Mobile phase	: Phosphate buffer(0.05M, pH 2.9): Tetrahydrofuran(THF)=85:15
Flow rate	: 1.0ml/min
Injection Volume	: 10 $\mu$ l

## (2) 표준품 aconitine의 검량곡선

표준품 aconitine을 메탄올을 가하여 용해시켜 0.24mg/ml의 농도가 되도록 조제하여 이를 희석하여 0.12, 0.06, 0.03, 0.015mg/ml가 되도록 조제하여 위의 분석조건에서 검량선을 작성하였다.

## 2) 동물실험

1주간 실험실 환경에 적응시킨 실험동물을 대조군과 실험군으로 나누었으며, 각 군은 10마리로 하였다. 물과 사료를 충분히 공급하면서 대조군은 1차 증류수를, 실험군은 위에서 준비한 전탕액을 0.4g/10ml의 농도로 냉동보관한 후 14일간 1일 1회씩 14회 연속투여(0.4g/kg/day, p.o.)하였다.

한약의 투여 방법은 임상에서 경구 투여로 사용되고 있으므로, 본 실험에서도 실험동물에 대하여 경구 투여하였다. 한약 투여군은 각 한약제의 통상 용량을 한방 문헌에 근거하여 60 kg의 성인의 하루 복용량을 기준으로 환산하였다.

임상 증상의 변화는 실험동물에 대하여 매일 1회 상태를 관찰하고, 실험 약재 투여 후 실험 약재에 의해 나타날 가능성이

있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다. 또한 약물투여 전, 투여 후 1주일 및 2주일에 채혈하고 체중을 측정하였다. 2주간의 투약 후 부검시 각 개체들로부터 채혈하고 간 조직을 적출한 즉시 전자저울로 중량을 측정하고 고정액에 보관한 후 조직학 연구에 사용하였다.

## 3) LD50 실험(고용량 단회투여군)

생후 4주령 ICR마우스 (대한실험동물, 한국)을 1주일간의 순화 기간을 거친 후 각군을 5마리로 하여 LD50의 용량을 고려하여 2, 5, 10g/kg/day의 용량을 단회 경구 투여하고 2주간 관찰하였다<sup>15,16,17,18)</sup>. 투여량은 투여직전의 체중에 따라 산출하였으며, 임상 증상의 변화는 실험동물에 대하여 매일 1회 상태를 관찰하고, 실험 약재 투여 후 실험 약재에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다. 2주 후 부검하여 간 조직을 적출한 즉시 전자저울로 중량을 측정하고 고정액에 보관한 후 조직학 연구에 사용하였다.

## 4) 혈액학적 연구

2주투여군에서 약물투여 전과 투여 후 1주일에 미정맥에서 1.5 ml의 혈액을 채취

하여 혈액분석 (CBC 검사) 및 생화학검사를 하였다. 2주간의 투약 후 부검시 후대 정맥에서 채혈하여 CBC 검사를 행하고, 3,000 rpm에서 20분간 원심분리 (Beckman, U.S.A.) 하여 혈장을 분리하여 생화학 검사에 사용하였다.

#### (1) 혈구분석 실험 (Coulter's Complete Blood Cells Counts)

매주 S-D rat의 체중을 측정 한 후 총 혈액을 채취하여 CBC assay (Coulter Co., U.S.A.)를 이용하여 혈중의 적혈구(RBC), 헤모글로빈(Hb; hemoglobin), 임파구(lymphocyte), 혈소판(platelet), 헤마토크리트(Hct; hematocrit), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 백혈구(-WBC)를 각각 측정하였다.

#### (2) 생화학검사

생화학분석기 Cobas integra 700 (Roche Co., Germany)와 분석시약(Roche Co., Germany)을 사용하여 AST(GOT), ALT(GPT), alkaline phosphatase(ALP), 총 bilirubin (T-bilirubin), 직접형 biliirubin-(d- bilirubin; conjugated bilirubin), Blood urea nitrogen (BUN), creatinine, 총 cholesterol (T-cholesterol), albumin을 각각 검사하였다.

#### ① AST(GOT)

아스파테이트 아미노기 전이효소(AS; Aspartate Aminotransferase; GOT)는 IFCC측정법(International Federation of Clinical Chemistry)과 ECCLS측정법을 이용하여 340nm의 흡광도의 변화를 이용하여 측정하였다.

#### ② ALT(GPT)

알라닌 아미노기 전이효소(ALT; Alanine Aminotransferase; GPT)는 IFCC측정법과 ECCLS측정법을 이용하여 340nm의 흡광도의 변화를 이용하여 측정하였다.

#### ③ Alkaline phosphatase(ALP)

IFCC측정법(International Federation of Clinical Chemistry)19)을 이용하여 409nm의 흡광도의 변화를 이용하여 측정하였다.

#### ④ 총 bilirubin (T-bilirubin)과 직접형 bilirubin (d-bilirubin ; conjugated bilirubin)

Malloy와 Evelyn의 개량 디아조법을 이용하여 552nm에서 측정하였다. conjugated와 unconjugated bilirubin은 디아조화된 설파닌산과 직접반응하여 적색의 아조빌리루빈을 형성하는 것을 이용하여 총 빌리루빈을 측정하였으며, conjugated 빌리루빈은 산완충액에서 디아조화된 설파닌산과 직접반응하는 것을 이용하여 측정하였다.

#### ⑤ Blood urea nitrogen (BUN)

요소분해효소와 glutamate dehydrogenase를 이용한 속도론적인 방법으로 340nm 흡광도에서 측정하였다.

#### ⑥ Creatinine

속도론적 jaffé 반응(20)을 이용하여 알칼리에서 크레아티닌이 피크린산염과 반응하는 것을 512nm에서 측정하였다.

⑦ 총 cholesterol (T-cholesterol) CHOP/PAP측정법<sup>21)</sup>을 이용하여 콜레스테롤 에스터라제가 콜레스테롤 에스터를 가수분해하여 콜레스테롤과 지방산을 형성하고 콜레스테롤산화 효소가 콜레스테롤을 산화하여 나타나는 hydroxy peroxide를 발색하여 520nm에서 측정하였다.

⑧ 총 단백질 (T-protein) Biuret reaction을 이용하여 2가의 Cu가 알칼리 상태에서 단백질의 펩타이드 결합과 반응하여 뷰렛복합체를 형성하는 것을 552nm에서 측정하였다.

⑨ Albumin 개량된 브롬 크레졸 그린 결합 측정법 (Modified Bromcresol green binding assay)를 이용하여 pH 4.3에서 알부민은 양이온으로 음전하를 띠는 브롬크레졸그린(SCG) 염색소와 결합하여 발색하는 것을 629nm에서 측정하였다.

### 5) 조직학적 연구

간독성을 관찰하기 위하여 병리학적 및 형태학적 변화의 분석에 기초를 두어 본 연구에서는 반복투여군으로 2주투여군을, 단회투여군으로 고용량투여군의 간에 대한 독성을 관찰하였다.

#### (1) 부검소견

모든 시험군의 생존동물에 대하여 시험물질 투여 개시일로부터 2주 후에 부검을 실시하였다. 부검전에 체중을 측정하고 ether마취하에 복대동맥으로부터 채혈한 후 방혈 치사시킨 후 육안적으로 모든 장

기를 검사하고 간조직의 중량을 측정하였다.

#### (2) 조직의 처리 및 기본염색

병리조직학적 관찰을 위하여 채취한 간을 10% 포르말린 용액에 고정한 후, 관찰할 부위를 수술 칼로 절단한 후 70%알코올에서 100%알코올과 아세톤에 이르는 단계별 탈수과정을 거쳐 자일렌으로 청명하고 파라핀 포매를 시행하였다. 파라핀 포매된 조직을 마이크로톰으로 5마이크론으로 절단하고 hematoxylin eosin 염색을 실시하였다. 또 필요시에는 특수염색도 실시한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

### 3. 통계처리

실험성적은 평균치±표준편차(Mean±SD)로 나타내었으며, Systat® program(SYSTAT Inc, U.S.A.)을 이용하여 각 군에 대해 투여전 군과 비교, 또는 대조군과 실험군을 비교하여 Bonferroni multiple comparison analysis 법을 이용하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## III. 實驗 結果

### 1. 초오 중 aconitine 함량의 정량

#### 1) 표준품 aconitine의 검량곡선

Aconitine 표준액을 실험방법에서 설명한 분석조건으로 HPLC 분석을 실시하여 chromatogram을 얻었다. 이 조건에서 aconitine은 retention time이 14.230분으로 뚜렷한 peak를 나타내었고(Fig.1,2), 이 p-

peak의 spectrum을 분석한 결과 235nm에서 가장 높은 흡광도를 보였으므로(Fig.3) 235 nm 조건에서 검출하여 peak area에 대한 검량선을 작성하였다(Fig.4). 초오의 메탄올 추출액 분석시에도 같은 peak를 확인할 수 있었다.

Aconitine의 검량선은  $r^2 = 0.999$ 로 직선성을 나타내었으며 초오 메탄올 추출액 중의 aconitine 함량은 검량선의 범위를 벗어 나지 않았다.

Fig. 1) The chemical structures of aconitine type alkaloids

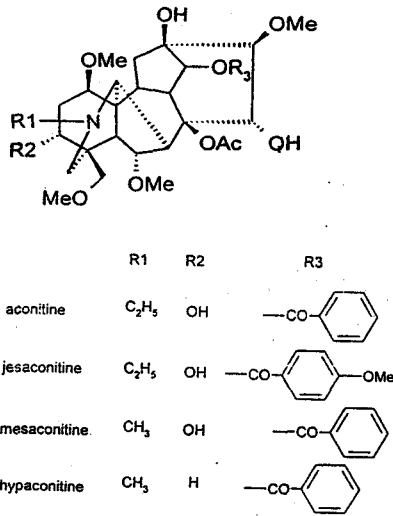
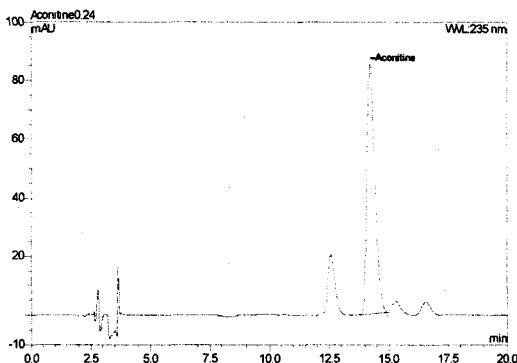


Fig. 2) HPLC chromatogram of authentic aconitine



Column : Luna 5 $\mu$  C<sub>18</sub>(2)

Detector : UV 235nm

Mobile phase : Phosphate buffer(0.05-M, pH 2.9)/THF=85:15

Flow rate : 1.0ml/min

Injection Volumn : 10 $\mu$ l

Fig. 3) UV spectrum of authentic aconitine

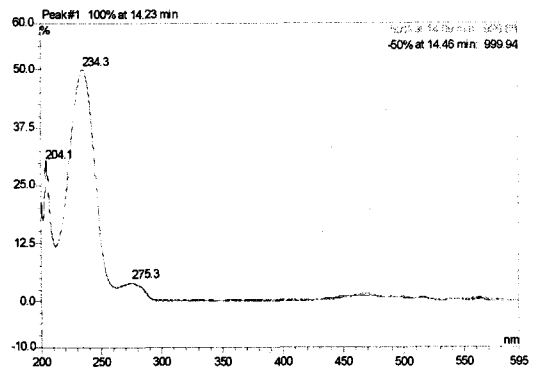
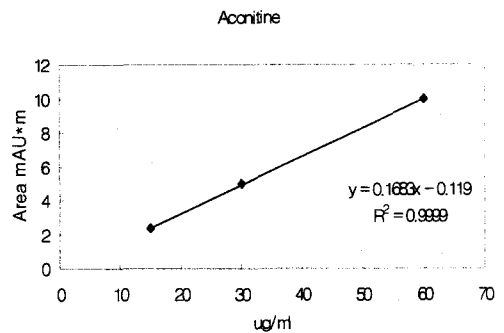


Fig. 4) Calibration curve of aconitine by HPLC



Column : Luna 5 $\mu$  C<sub>18</sub>(2)

Detector : UV 235nm

Mobile phase : Phosphate buffer(0.05-M, pH 2.9)/THF=85:15

Flow rate : 1.0ml/min

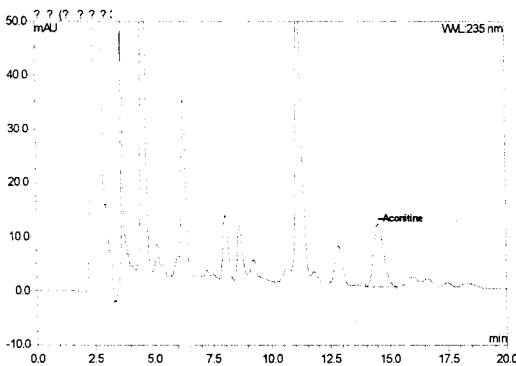
Injection Volumn : 10 $\mu$ l



2) 초오 중 aconitine 함량의 정량

초오를 실험방법의 검액조제법에 준하여 1.0g 검액을 5차 조제하고 각 시료의 매탄을 추출액을 정량하였으며 14.490분에 나타난 aconitine peak를 HPLC를 이용하여 지표성분의 함량을 분석하여 평균을 낸 결과 1.697±0.052mg/g 을 나타내었다(Fig. 5). 그러나 초오의 물전탕액 동결건조엑스에서는 같은 spectrum 양상을 보이는 aconitine이 검출되지 않았다.

Fig. 5) A representative HPLC chromatogram of the MEOH extract from Wild Aconiti Tuber



Column : Luna 5µ C<sub>18</sub>(2)  
 Detector : UV 235nm  
 Mobile phase : Phosphate buffer(0.05-M, pH 2.9)/THF=85:15  
 Flow rate : 1.0ml/min  
 Injection Volumn : 10µl

2. 동물실험

1) 실험동물의 체중변화

초오전탕액 2주 투여시 투여기간에 따른 체중의 변화는 대조군과 실험군 모두 유의성 있게 증가하였다.(Table II.)

Table II. Change of Body Weight with Ad-

ministration of Wild Aconiti Tuber for 2 Weeks

Groups and treatment	Initial weight (g)	1week (g)	2weeks (g)
Control (n=10)	165.89±7.78	206.73±9.34**	254.11±9.55**
Sample (n=10)	162.66±5.70	199.98±11.83**	243.19±15.26**

Control : oral administration of D.W

Sample : oral administration of wild aconiti tuber.(0.4g/kg B.W., 14d)

Values are Mean ± S.D.

\* Significantly different from the initial value by Bonferroni method(\*\*:p<0.01)

3. LD50 실험

1) 초오의 용량별 투여후 사망율

초오전탕액을 ICR mouse에 각군 5마리로 하여 2g, 5g, 10g/kg/day 의 용량을 단회투여 하고 2주간 관찰한 결과 사망한 생쥐가 발견되지 않았다(Table III). 따라서 초오전탕액의 단회 경구투여시 LD50이 10g/kg이상임을 알 수 있었다. 또한 2주 관찰시에 임상증상에서 이상소견은 발견되지 않았고, 2주 후의 부검소견에서도 육안상 별다른 이상이 발견되지 않았다.

Table III. Mortalities in Mice Orally Treated with Single Dosage of Wild Aconiti Tuber

Dose (g/kg, p.o)	Days after treatment														Final Mortality
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

## 2) 초오의 용량별 투여후 체중변화

실험 동물 (마우스)의 체중의 변화는 다음의 표와 같이 나타났다(Table IV). 10g-/kg/day 투여군에서 2주일간 약간의 통계적인 의미가 있는 체중의 증가가 있었다. (P<0.05).

Table IV. Body Weights after 2 Weeks from Administration of Wild Aconiti Tuber with Single Different Dosage in ICR mice

Dosage of wild aconiti tuber (g/kg, n=5, p.o)	Before administration(g)	After 2 weeks(g)
2	30.24±0.62	32.66±0.82
5	30.48±0.76	33.16±0.54
10	31.36±0.71	35.04±0.66 <sup>#</sup>

Values are Mean ± S.D.

<sup>#</sup> Comparison to control to before administration group, each by ANOVA.

<sup>#</sup>P<0.05

## 3) 초오의 용량별 투여후 부검시의 간 중량의 변화

2주후 적출한 간의 중량은 대조군과 비교하여 통계학적인 의미가 없었다(Table V).

Table V. Liver Weights after 2 Weeks from Administration of Wild Aconiti Tuber with Single Different Dosage

Dosage (g/kg, n=5)	Control(g)	Wild Aconiti Tuber(g)
2	1.75±0.09	1.74±0.04
5	1.82±0.07	1.84±0.07
10	1.81±0.09	1.77±0.04

# Comparison to control to before administration group, each by ANOVA, <sup>#</sup>P<0.05

#### 4. 혈액학적 연구

##### 1) CBC 실험

CBC 변화는 초오전탕액을 경구투여한 기간에 따라 Table VI에 요약하였다. 투여 기간에 다른 RBC, hemoglobin, Hct, MCV, MCHC, Platelet, Hct(Hematocrit)의 수치는 대조군과 실험군 모두 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

Table W. CBC Value with Administrations of Wild Aconiti Tuber

	0 week		1 week		2 weeks	
	Control	Wild aconiti tuber	Control	Wild aconiti tuber	Control	Wild aconiti tuber
RBC	6.20 ±0.36	6.17 ±0.37	6.16 ±0.21	6.17 ±0.20	6.08 ±0.25	5.99 ±0.23
Hemo- globin	13.16 ±0.71	13.17 ±0.56	13.31 ±0.34	13.17 ±0.58	13.09 ±0.43	12.81 ±0.38
Lympho- cyte	84.69 ±5.95	80.97 ±7.14	76.52 ±6.20*	74.85 ±5.94	77.51 ±5.08*	76.75 ±4.58
Platelet	89.4 ±16.4	63.1 ±18.6	98.3 ±10.4	89.8 ±10.4	92.2 ±14.0	91.5 ±22.3
Hct	40.79 ±2.38	40.05 ±2.18	40.87 ±0.99	40.13 ±1.66	40.19 ±1.41	39.31 ±1.26
MCV	66.44 ±1.30	64.94 ±2.05	66.40 ±1.58	65.03 ±1.92	66.26 ±1.18	65.73 ±2.25
MCHC	32.35 ±0.47	32.93 ±1.07	32.57 ±0.40	32.83 ±0.35	32.53 ±0.62	32.56 ±0.58
WBC	26.06 ±4.34	25.06 ±7.81	22.07 ±3.44	20.55 ±4.04	13.38 ±3.38**	10.00 ±2.24**

Comparison 0w to 1w, 2w by Bonferroni method, \*P<0.05, \*\*P<0.01.

Comparison control to test by Bonferroni method, <sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01.

Lymphocyte는 대조군의 경우 투여 전과 비교하여 1주 투여와 2주 투여에서 감소를 나타내었다( $P<0.05$ ). 투여 경과에 따른 lymphocyte의 변화는 한약재의 투여로 인한 변화보다는 실험적인 요소에 의한 변화로 추정된다. WBC의 변화를 보면 실험군에서 투여전과 2주 투여 후의 비교에서 감소를 나타내었으나( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 대조군과의 비교에서는 유의성을 나타내지 않았다.

## 2) 혈액생화학 실험

혈액생화학적 변화는 유독 한약재를 투여한 기간에 따라 투여전후를 Table VII에 요약하였다.

### ① Aspartate Aminotransferase(AST)

AST는 대조군과 실험군 모두 투여전과 2주 투여 후의 비교에서 감소를 나타내었으나( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 대조군과 실험군의 비교에서는 모두 유의성을 나타내지 않았다.

### ② Alanine Aminotransferase(ALT)

ALT는 실험군에서 투여전과 2주 투여 후의 비교에서 감소를 나타냈으나( $P<0.01$ ), 대조군과의 비교에서 유의성을 나타내지 않았다.

### ③ Alkaline phosphatase(ALP)

ALP는 투여전의 실험군과 대조군이 유의성 있는 차이를 나타내고 있으며( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 이에 따라 실험군에서 투여전과 2주 투여 후의 수치가 유의성있는 감소를 나타내었다( $P<0.01$ ). 이는 투여전 전체 그룹의 ALP값의 평균값이  $438.7\pm 88.7$ 로 개체 차이로부터 유래한 것으로 추정된다. 그러나 투여 후의 대조군과 실험군의 비교에서는 유의성이 나타나지 않았다.

### ④ 총bilirubin(T-bilirubin)과 직접형 bilirubin(d-bilirubin: conjugated bilirubin)

총 bilirubin은 실험군에서 투여전과 비교하여 2주 투여 후의 총빌리루빈의 수치가 유의하게 감소하였으며( $P<0.01$ ,  $0.05$ ), 직접형 빌리루빈 (d-bilirubin; conjugated bilirubin)은 검사 수치가 모든 실험 개체가 0.0, 0.1, 0.2의 수치를 나타내어 한약재 투여에 따른 변화를 추정하지 못하였다.

### ⑤ Urea (BUN: Blood urea nitrogen)

BUN은 투여전과 2주 투여 후의 비교에서 대조군과 실험군 모두 감소하여( $P<0.01$ ), 대조군과 실험군의 비교에서 통계적 유의성을 나타내지는 않았다.

### ⑥ Creatinine

Creatinine은 모두 투여기간에 따른 변화의 통계적 유의성은 없었다.

### ⑦ 총 cholesterol(T-cholesterol)

총 cholesterol은 대조군을 포함한 모든 군에서 투여전과 2주 투여 후의 비교에서 수치가 감소하였으나( $P<0.01$ ), 대조군과 실험군을 비교할 때 유의성이 나타나지 않았다.

### ⑧ 총 protein

총 protein은 대조군과 실험군에서 투

여전에 비하여 1주 및 2주 투여에서 증가하였으나(P<0.01), 대조군과 실험군에 대한 비교에서는 통계적 유의성을 나타내지 않았다.

Albumin은 대조군과 실험군의 비교에서 2주 투여 후의 albumin의 수치가 유의성있게 증가하였으나(P<0.01), 이들 실험군을 투여전과 비교하였을 때 통계적 유의성은 없었다.

⑨ Albumin

Table Ⅳ. Results of Biochemical Clinical Analysis during Wild Aconiti Tuber Administrations

	0 Week		1 Week		2 Weeks	
	Control	Wild aconiti tuber	Control	Wild aconiti tuber	Control	Wild aconiti tuber
AST(GOT)	93.1 ±11.3	85.4 ±6.9	85.7 ±16.7	81.8 ±7.4	72.4 ±8.2**	72.5 ±3.5**
ALT(GPT)	50.2 ±5.9	60.6 ±5.8	48.2 ±10.3	52.2 ±4.9	43.2 ±8.7	45.9 ±4.28**
ALP	336.1 ±47.7	480.2 ±57.0#	395.7 ±107.1	356.2 ±46.6*	289.0 ±27.1	303.2 ±56.5**
t-bilirubin	0.38 ±0.13	0.34 ±0.05	0.30 ±0.10	0.33 ±0.08	0.20 ±0.06**	0.19 ±0.07**
t-cholesterol	91.4 ±8.6	97.5 ±10.3	84.0 ±7.2*	82.5 ±8.9**	71.8 ±5.7**	67.0 ±7.3**
BUN	16.7 ±10.9	16.4 ±1.6	16.5 ±1.2	17.7 ±2.3	13.6 ±2.1**	14.2 ±2.0**
creatinine	0.34 ±0.05	0.36 ±0.05	0.37 ±0.05	0.39 ±0.03	0.38 ±0.04	0.40 ±0.05
t-protein	5.15 ±0.07	5.18 ±0.16	5.49 ±0.19*	5.67 ±0.18**	5.61 ±0.24**	5.65 ±0.19**
albumin	2.68 ±0.04	2.86 ±0.12	2.93 ±0.09	2.97 ±0.09	2.59 ±0.17	2.85 ±0.28##

Comparison 0w to 1w, 2w by Bonferroni method, \*P<0.05, \*\*P<0.01.

Comparison control to test by Bonferroni method, #P<0.05, ##P<0.01.

## 5. 조직학적 연구

### 1) 초오 2주 투여군

흰쥐에 2주간 투여한 통상용량의 한약제제에서 의미 있는 간독성을 관찰할 수 없었다. 10마리의 간소엽의 변화중에서 inflammatory cell infiltration, hydropic changes 등이 경미하게 관찰되었을 뿐이었으며 간세포의 지방변성, 광범위하거나 소엽성 괴사, 섬유화 등 직접적인 명확한 간독성은 관찰되지 않았다(Table VIII). 간조직의 변화에 대한 객관적인 평가를 위해 아래의 Fig. 6, 7, 8에 2주투여군 조직에 나타난 정상과 변화의 예를 비교하였다.

Table VIII. Numbers of Moderate Histopathologic Findings of the Liver with 2 Weeks Administration of Wild Aconiti Tuber in Rat

	satellitosis	inflammatory cell infiltration	apoptotic cells	hydropic changes	mitosis	necrosis	others
n=10		8		7			

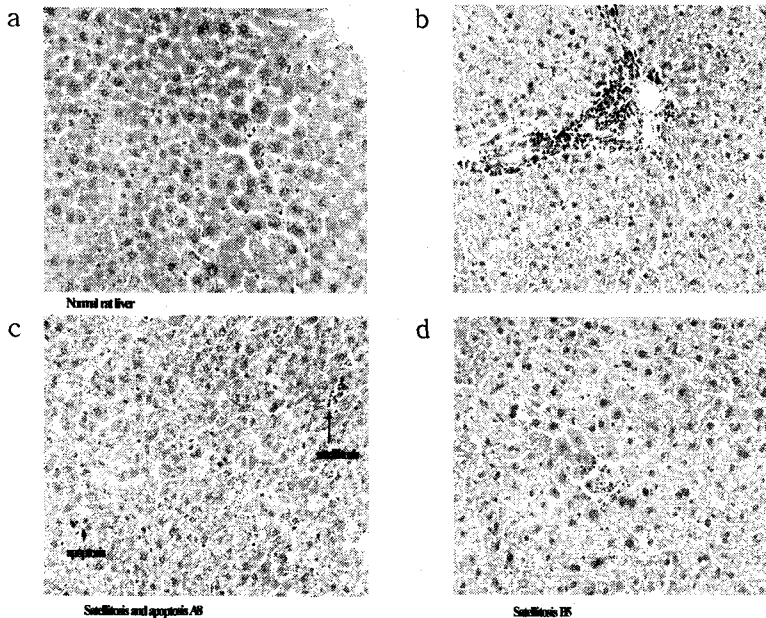
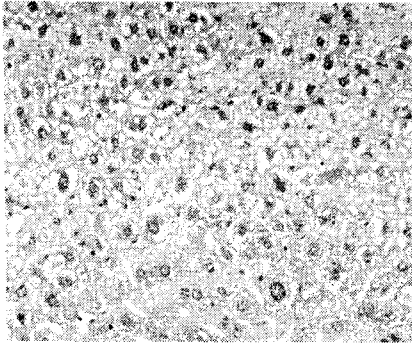


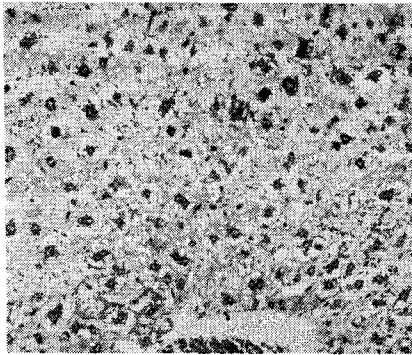
Fig. 6) Representative slides of normal and abnormal liver tissues  
 a: Normal rat liver tissue    b: Moderate portal inflammation  
 c: Satellitosis and apoptosis    d: Satellitosis

a



Moderate hydropic degeneration B10

b



Marked hydropic degeneration C5

2) 고용량을 투여한 마우스 간에서의 결과

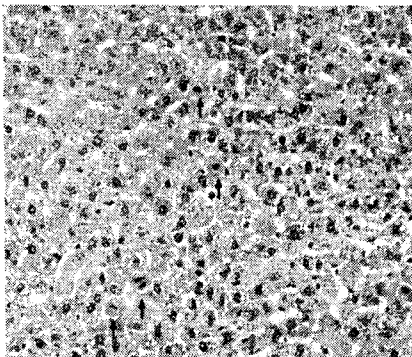
본 실험에서 마우스에 투여한 용량의 초오전탕액에서 의미있는 간독성을 각 군에서 1~2마리에서 수성변성 형태로 관찰할 수 있었으나 지방변성, 소엽성 괴사, 섬유화 등과 같은 심한 독성변화는 관찰되지 않았다.

초오를 투여한 투여군(각군 5마리)의 병리조직학적 검색을 실시한 결과 2 g/kg 투여군과 5g/kg 투여군의 간소엽의 변화 중에서 satellitosis (individual cell death with inflammatory cells), hydropic changes 등이 경미하거나 드물게 관찰되었다. 그러나 10 g/kg 투여군에서는 hydropic change 정도가 좀 더 심하게 관찰되었다 (Table IX). 간세포의 지방변성, 소엽성 괴사, 섬유화 등 심한 간독성 변화는 관찰되지 않았다.

Fig. 7) Hydropic changes in rat liver tissue

a: Moderate hydropic degeneration

b: Marked hydropic degeneration



Mitotic figures B6

Fig. 8) Mitotic figures in rat liver tissue

Table IX. Numbers of Histopathologic Findings of the Liver with Toxicity Tests of Wild Aconiti Tuber 2g/kg, 5g/kg, 10g/kg in Mice

	satellit osis	inflammatory cell infiltration	apoptotic cells	hydropic changes	mitosis	necrosis	others
2g/kg n=5		1		4			
5g/kg n=5		1		5 (severe 1)	1		
10g/kg n=5				5 (severe 3)			

#### IV. 고찰 및 결론

부자류의 주요 독성성분은 aconitine 형 알칼로이드로 이들의 함량은 초오에서 가장 많은 것으로 보고되어 있다. 엄<sup>9)</sup>은 초오에서 아코니틴과 관련알칼로이드의 함량이  $0.450 \pm 0.013\%$ 로 가장 많고, 염부자에서  $0.053 \pm 0.002\%$ 로 가장 적다고 보고하였으며 윤<sup>22)</sup>은 aconitine이 건조부자에서  $98.6\mu\text{g/g}$  및 천오에서  $220.5\mu\text{g/g}$ 이 함유되었으며 가공부자(일본)는  $38.2\mu\text{g/g}$ 을 함유하였다고 하였고 김<sup>23)</sup>은 초오생품의 메탄올 추출물이 한국산은 aconitine을  $366.525\mu\text{g/g}(0.0366\%)$ , 중국산이  $380.996\mu\text{g/g}$  함유하고 물추출물에서 한국산이  $158.443\mu\text{g/g}$ , 중국산이  $164.699\mu\text{g/g}$  함유한다고 보고하였다. 김<sup>13)</sup>은 수치하지 않은 초오의 총 알칼로이드 함량은  $0.75\%$ 이고 aconitine 함량은  $0.0356\%$ 라고 보고하였으며 0.5시간 및 1시간 수증기로 가열한 초오의 aconitine 함량은  $0.0058\%$ 와  $0.0032\%$ 로 현저히 감소한다고 보고하였다. 하<sup>24)</sup>에는 草烏의

총 알칼로이드 함량은  $0.41\%$ 이며 그중 aconitine은  $0.2\%$ 라고 보고되어 있다. 본 연구에서는 초오생품의 메탄올 추출물의 aconitine 함량은  $1.697 \pm 0.052\text{mg/g}(0.1697\%)$ 로 비교적 높았다. 이는 초오의 aconitine 함량이 산지와 채취시기등에 의해 차이가 많이 나는데 본연구에 사용한 초오가 야생 채취품으로 aconitine의 함량이 비교적 높았다고 생각된다.

aconitine의 독성은 mouse에서 정맥주사했을 경우  $0.166\text{mg/kg}$ , 복강주사로  $0.328\text{mg/kg}$ , 경구투여로는  $1.8\text{mg/kg}$ 에 가깝다. 관련 알칼로이드 성분의 독성은 mesaconitine은 aconitine과 비슷한 LD50을 보이며 hyaconitine은 독성이 조금 약해서 경구투여시  $5.8\text{mg/kg}$ 이다. 숙부편 전탕액의 독성은 경구투여시  $1.742\text{g/kg}$ 으로 약하다. 사람은 aconitine류의 alkaloids를  $0.2\text{mg}$ 을 복용하면 중독이 되며  $3-4\text{mg}$ 은 치사량이다<sup>7)</sup>.

중독증상은 초기에 위장관계와 관련하여 오심, 구토가 가장 흔하게 발생하고 복통, 설사, 현기증, 입, 혀, 사지와 전신의



마비등 이상감각이 서로 동반되어 나타나고 전신쇠약감, 畏寒등의 증상등은 2-6시간후에 발생된다고 한다. 또한 용량증가에 따라 동공산대, 시각모호, 호흡곤란, 떨림, 대소변실금, 혈압과 체온하강, 심전도상 일과성 심박완만 후에 심방 및 심실성 기외수축과 빈맥에 이은 심실세동 등이 나타난다. 시신경을 포함하는 여러 신경조직에 일차적으로 작용하여 수초신경섬유에서 수초의 층상구조가 풀리는 등의 병증을 일으키기도 한다<sup>10,11,12,25,26)</sup>.

이러한 독성은 aconitine류 알칼로이드가 voltage-dependent Na<sup>+</sup> channel의  $\alpha$ -subunit의 neuro-toxin binding site II에 작용하는 것으로 밝혀져 이와 관련하여 항진통효과, 부정맥 생성작용 및 급성독성효과등이 나타난다고 보고되어 있다<sup>27,28,29)</sup>.

이와 같은 독성을 방지하기 위하여 부자류를 포제하는 방법은 소금에 절인 염부자를 물에서 담구어 여러번 갈아주며 소금기를 제거한 다음 감초와 흑두 혹은 흑두와 함께 물을 넣고 수시간 동안 끓여서 포제한<sup>8,30)</sup>. 이 과정에서 부자류에 함유된 맹독성의 aconitine은 독성이 적은 benzoyl aconitine이나 aconine등으로 변화되면서 독성이 감소된다. 수치에 의하여 aconitine, hypaconitine, mesaconitine등의 맹독성 alkaloid류의 C8위치의 acetyl기가 deacetylation되는 경우 (benzoyl aconitine류)와 지방산 잔기로 치환되는 경우(lipo- alkaloid류)가 있다. 이들 성분의 LD50을 비교하여 보면 aconitine이 0.39mg/kg인데 lipoaconitine은 180mg/kg, benzoyl aconitine은 280mg/kg으로 독성이 현저히 줄어드는 것을 알 수 있다<sup>31,32)</sup>. 백부자, 초오, 모두는 부자와 비슷한 포제방법으로 제독하여 사

용한다. HPLC법으로 분석한 결과 초오전탕액이나 초오전탕액의 동결건조엑스에서는 aconitine이 검출되지 않았다. 본 연구에서는 생품을 사용하였으나 2시간씩 2회 전탕하는 과정에서 aconitine 성분이 가열로 인해 가수분해되어 benzoyl aconitine등으로 변화하였을 것으로 추정된다.

초오는 임상에서 사용시에 주로 風寒濕痺로 肢體酸痛나 痲木에 川烏와 相須하여 쓰이며, <衛生易簡方>의 頭痛方이나 <聖濟總錄>의 太一麝香湯 등에서 頭風頭痛에 細辛과 함께 쓰이며 風痰頭痛에는 <局方>의 追風散이 있고, 心腹冷痛에는 乾薑, 芫荽와 함께 쓰이며, 中風人事不省, 痰涎壅盛, 牙關緊急, 半身不遂에는 <楊氏家藏方>의 五虎湯처럼 半夏, 天南星, 皂角과 같이 사용된다. 그 외에도 跌打損傷으로 筋骨疼痛이 있을때 <世醫得效方>의 尋痛丸에서 乳香, 沒藥과 함께 散瘀止痛하거나 <醫學入門>의 雙烏散처럼 祛痰泄瘀하며 외용으로 癰瘡腫毒등에 <普濟方>의 草烏頭散, <外科全生集>의 小金丹, <外科正宗>의 回陽玉龍膏등에서 사용되었다<sup>1,33)</sup>. 초오의 사용례를 살펴보면 外用으로 膏劑처럼 피부에 도포하여 사용하여 表面 癱瘓止痛효과나 피부질환에 사용하는 경우가 있고, 환산제로 만들어 물이나 술과 함께 복용하여 風寒濕으로 인한 疼痛에 사용하는 경우가 있고 관절염이나 중풍반신불수에 전탕하여 사용하는 경우가 있다. 생초오는 독성이 강해 0.3g/kg 이상 복용하면 독성이 출현할 수 있으므로 일반적으로 內服할 수 없으며, 內服할 경우에는 반드시 炮製하여 독성을 감소시켜 사용해야 한다<sup>34)</sup>.

한약규격집 주해서의 부록편에 있는 내복용량은 포제한 초오의 경우 1회 1.5g~6-

g, 당제로 하루 2회 투여하는 것으로<sup>2)</sup> 같은 aconitum 속 약제인 부자와 오두의 용량을 검토하여 1일 상용 투여 기준량에서 한방 문헌의 처방에서 당제로 사용된 용량을 고려하여 2배로 증량하여 본연구의 투여용량으로 설정하였다.

현재 한약재의 유통 및 사용에 있어 생품과 포제품이 병용되어 유통되고 일부 처방에서 생품이 사용되고 있다. 그러나 포제의 방법이 아직 완전하게 규격화되어 있지 않고 개인이나 회사에 따른 차이가 커서 포제품 사이에 약효와 성분 함량의 편차가 많은 문제점이 있다. 이에 본 실험에서는 생품을 사용하였다. 초오의 투여 형태는 일반적인 湯劑로 만들어 농축하여 사용하고 1일 투여량은 문헌과 일반적인 사용량을 참고하여 60kg의 사람에게 24g을 기준으로 하여 rat의 투여 용량을 정하였다. 이에 따라 0.4g/kg을 草烏의 일일 투여 용량으로 설정하여 2주간 투여하였다. 한약의 통상 사용량은 일반적으로 군신약(君臣藥)으로 處方할 경우 1貼에 4-12g으로 사용하며, 이를 하루로 환산하면 8-24g을 복용한다. 또한 복용기간은 劑라는 단위로 가장 많이 투여하는데, 1劑는 10일간의 투여기간에 해당한다. 그러나 한약의 독성이나 작용력의 강약, 제형, 환자의 상태 등의 변수에 따라 복용 방법이나 투여 용량, 투여 기간에는 많은 차이가 있다. 이에 따라 우선 통상적인 투여 용량, 투여기간에서의 독성을 실험하고 나아가 용량을 높여 고용량에서 나타나는 독성도 관찰하였다.

통상사용량인 2주간 0.4g/kg/day의 용량으로 투여한 결과 대조군과 투약군 모두 투여 기간에 따라 몸무게가 유의성있는 증

가를 나타내었다. 그러나 간의 무게는 고용량투여군에서도 유의한 변화는 없었다.

본 연구의 CBC 및 혈액생화학 실험 결과를 보면 전체적으로 2주 투여 후의 수치가 투여전이나 1주 투여의 결과 보다 낮게 나타나는 경향성을 나타내고 있다. 이는 투여 전과 1주 투여의 경우 미정맥에서 채취한 혈청 시료량이 적어 희석하여 검사에 사용하였으며, 이에 따른 계산상의 차이로 추정된다. 이외에 CBC 및 혈액 생화학검사에서 독성으로 의심되는 통계학적 결과는 나타나지 않았다.

또한 mouse에 2g/kg, 5g/kg, 10g/kg의 초오전탕액 고용량을 단회 경구투여한 결과 검액투여에 기인하는 사망에는 물론 2주간 임상증상 관찰에 있어서도 별다른 이상이 발견되지 않아 LD50은 10g/kg 이상으로 인정되었다. 이는 사람에게 투여하는 용량으로 환산시 60kg인 경우 하루에 600g을 투여하는 양으로 초오전탕액의 안전성을 반영한다고 볼 수 있다.

다만 간의 조직학적 연구결과로 볼 때 2주 통상용량 투여군에서 간세포의 지방 변성이나 소엽성괴사, 섬유화 등 심한 간독성 변화는 관찰되지 않았으나 경미한 세포주위염이나 hydropic changes이 나타났으며 고용량을 투여한 mouse 군에서 고용량일수록 hydropic changes가 관찰되었다. 이는 일반적인 항산화반응의 과정을 참조할 때, 심각한 조직학적 변화가 발견되지 않았다 할지라도 세포내에서는 미약한 손상의 징조가 있었을 것으로 사료되며 이들의 결과가 hydropic changes등과 같은 형태로 나타난 것으로 사료된다<sup>35)</sup>. 따라서

앞으로 간조직의 CYP450과 같은 약물 대사효소나 catalase, 항산화효소등의 변화

에 대한 후속연구가 필요하다고 생각된다. 생체내 생명현상에서 필수적인 산화 환원 반응의 일종으로 생성되는 과산화수소를 물과 산소로 분해하는 효소 중 하나가 c-atalase이다. Catalase는 다수의 과산화수소 생성효소들과 복합체를 형성하여 peroxisome에 주로 분포하고 과산화수소 증가에 따른 조직손상을 방어하는 효과가 있다고 알려져 있다. 추후에는 미약한 독성의 후속연구로 활성산소에 의한 조직손상과 항산화실험에 있어서 catalase의 활성 연구도 필요하고 ROS의 정량 및 iNOS, eNOS 등의 변화도 연구되어야 할 부분으로 이들을 연구하여 그 결과를 종합할 때 좀 더 정확한 독성연구가 되리라 생각되며 연구방법에 있어서도 좀 더 심도 있는 연구가 필요하다고 사료된다.

2주 투여군에서는 뚜렷한 간의 독성변화는 없었지만 미약한 변화를 초래하였으며 고용량투여군의 간조직에서도 hydropic change가 뚜렷한 것으로 볼 때 용량과다시 간의 독성유발이 확실하다고 생각된다. 또한 aconitine이 검출되지 않은 전탕액의 실험동물에의 결과임을 고려할 때<sup>36)</sup> 이것이 임상에서 사람에게 적용될 경우 예민도가 높아 독성이 나타날 수 있을 것으로 추정된다. 한의학문헌을 보면 일부 처방에서 유독 한약재임에도 초오를 환산제로 사용하거나 외용하는 것으로 나타나고 있다. 이때 포제품을 사용하지 않거나 전탕액이 아닌 환산제나 술형태의 알콜추출액으로 투여되는 경우에는 초오내의 aconitine이 인체내로 흡수되어 중독증상이 나타날 수 있다고 생각된다. 초오의 진통효과는 포제 후에도 줄지 않는다고 보고되어 있으므로 환산제로 사용시에는 안전성을 위하여 용

량에 대한 고려와 포제가 반드시 필요하다고 사료된다. 또한 초오의 효과를 보존하면서 독성을 줄이는 포제법과 규격품에 대한 심도깊은 연구가 필요하다.

#### 감사의 말씀

본 연구는 2002년도 국립독성연구원 용역연구개발사업의 지원에 의하여 수행되었음.

### 參 考 文 獻

1. 國家中醫藥管理局中華本草編委會. 中華本草. 中國:上海科學技術出版社. 1996:493-499.
2. 지형준 외. 한약규격집 주해서 제2개정. 서울:한국메디칼인텍스사. 1998:1007.
3. 이창복. 대한식물도감. 서울:향문사. 1989: 359-365.
4. 노승현 외. 본초학. 서울:영림사. 1991:267.
5. 神農本草經. 臺北:文光圖書有限公司. 中華71:207, 130-301.
6. 李時珍. 本草綱目. 북경:인민위생출판사. 1982:1178
7. 김호철. 한약약리학. 서울:집문당. 2001:197-200, 246-250.
8. 이정원, 강병수. 한약포제와 응용. 서울:영림사. 1998:188-195.
9. 엄동옥, 한상욱, 신현덕. 부자류 생약의 성분인 아코니틴과 관련 알칼로이드의 정량. 약학회지. 2000;44(2), 135-140
10. 박근용, 임태형. aconitine 중독에 동반된 일시적 사지마비 및 저칼슘혈증 1예. 대한내과학회지. 1998;55(6):109-

- 3-1096
11. 이준희, 김경래. 초오중독 환자의 임상적 고찰. 대한응급의학회지. 1995;6-(1):154-161
  12. 최도일, 진영호, 이재백. 초오가 포함된 단방약에 의한 aconitine 중독, 대한응급의학회지 2002;13(2) 175-180.
  13. 김남재, 정은아, 주수만, 송보완, 김종우. 한약수치에 관한 연구(6보) 초오의 수치에 의한 성분변화 및 생리활성. 동서의학연구소 논문집 1999; 69-80.
  14. 박신영, 정보섭, 이형규, 이현선, 유종현. 무독부자의 제조에 관한 연구. 생약학회지 1989;20(1) 25-31.
  15. 김승호, 최명달, 김재홍. 솔잎추출물의 랫트에 대한 단기 급성 경구독성 시험. 식품과학회지 1999;31(5), 1401-1404.
  16. 박용기. 합환근피 메탄올 추출물이 Benzopyrene 투여한 마우스의 지질과산화 및 간손상 억제에 미치는 영향. 대한본초학회지 2001;16(2), 91-99.
  17. 이소영, 김형식, 이병무, 박승준, 최병천, 천선아, 홍채영, 한하수. 랫트에 대한 KDRD -002의 아급성 경구 독성 시험. 응용약물학회지 1996;4, 314-322.
  18. 조용백, 박병욱, 박광식, 안재석, 김훈택, 김환수. 랫트에서 생약복합제 SKI306X의 급성 독성에 관한 연구. 응용약물학회지, 1996;1, 32-35.
  19. Wang J, Chen CC and Osaki S. Optimization of the phosphorus-UV reagent, Clin. Chem., 1983;29: 1255.
  20. Knoll MH and Elin RJ. Mechanism of cefoxitin and cephalothin interference with the Jaffe method for creatinine. Clin. Chem., 1983;29: 20-44-2048.
  21. Demacker PN, Vos-Janssen HE, Hijmans AG, Van't Laar A, Jansen AP. Measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum: comparison of six isolation methods combined with enzymic cholesterol analysis. Clin. Chem., 1980;26(13): 17-80-6.
  22. 윤혜숙, 유경숙, 이숙연, 이연희, 광의종, 김기협. 마이크로파를 이용한 부자의 새로운 수치방법. 생약학회지 1990 :21(4), 284-289.
  23. 김호경, 이혜원, 전원경. 초오의 수치방법에 따른 알칼로이드 함량. 생약학회지 2002;33(4), 296-300.
  24. 하지용, 김성남. 명태와 감두탕이 한국산 초오의 독소에 미치는 영향. 동의병리학회지 1994;9, 59-78.
  25. 김인택, 신재필, 서형덕, 이상희. 실험적 부자 시신경병증에서 Methylprednisolone의 효능. 대한안과학회지 199-6:37(10), 1730-1740.
  26. 현석천, 김승렬, 박상문, 이현, 김갑득, 송화식. 초오섭취후 발생한 심실 빈맥 1례. 대한응급의학회지 1997;8(3) 43-4-440.
  27. Ameri A, The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. prog neurobiol 1998;56: 211-35.
  28. Friese J, Gleitz J, Gutser UT et al. Aconitum sp. alkaloids: the modulation of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channel, toxicity and antinociceptive properties. Eur J Pharmacol 1997;337 165-74.

29. Gutser UT, Friese J, Heubach JF et al. Mode of antinociceptive & toxic action of alkaloids of *Aconitum spec.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1998;357: 39-48.
30. 안덕균, 김호철. 한약포제학, 서울:일중사, 2000;pp213-217, 233-235.
31. Kitagawa, I., Zhao Long Chen, Yoshihara, M. and Yoshikawa, M. Chemical Studies on Crude Drug Processing. II. *Aconiti Tuber* (1). On the Constituents of "Chuan-wu", the Dried Tuber of *Aconitum carmichaeli* DEBX. YAKUGAKU ZASSHI 1984 :104 : 848-857.
32. Kitagawa, I., Zhao Long Chen, Yoshihara, M. and Yoshikawa, M. Chemical Studies on Crude Drug Processing. III. *Aconiti Tuber* (2). On the Constituents of "Pao-fuzi", the Processed Tuber of *Aconitum carmichaeli* DEBX. and Biological Activities of lipo-alkaloid. YAKUGAKU ZASSHI 1984:104 : 858-866.
33. 허준, 東醫寶鑑, 서울:남산당, 1991
34. 中國醫學科學院藥物研究所編, 中藥志 (第一冊), 北京:人民衛生出版社, 1979: p131
35. Chessman, K. H. : Tissue injury by free radicals. Toxicol. Indust. Health 1993;9, 39.
36. 조명행, 기초독성학, 서울:영지문화사, 2001: pp22,23.