

## 한약의 안전성 등급화를 통한 근거중심실용의학적 연구(1) - Aristolochic acid 함유 한약재를 중심으로 -

박영철<sup>1</sup>, 이선동<sup>2</sup>

<sup>1</sup>대구가톨릭대학교 GLP센터, <sup>2</sup>상지대학교 한의과대학 예방의학교실

### Introduction of evidence-based practical medicine through safety classification for herbal medicine(1)

Yeong-Chul Park<sup>1</sup>, Sundong Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GLP Center, Catholic University of Daegu

<sup>2</sup>Dept. of Preventive Korean Medicine, School of Korean Medicine, Sangji University

**Objectives:** Evidence-based medicine(EBM) advocates the use of up-to-date “best” scientific evidence from health care research as the basis for making medical decisions. EBM also has been applied to traditional Korean medicine(TKM), especially in the field of safety. Recently, the standard prescription for TKM by Korea Institute of Oriental Medicine was published based on toxic index from various toxicity tests. However, there are some limitations when the results from the study based on EBM are applied in clinics. To overcome these imitations, the term “evidence-based practical medicine” was developed and defined as clinically applicable results from the study based on EBM. And safety classification for TKM was suggested as an example of evidence-based practical medicine.

**Methods:** For safety classification for TKM, the data for LD<sub>50</sub>(50% lethal dose), which was transformed to theoretical LD<sub>1</sub>(1% lethal dose), was analyzed as one of tools for EBM study and divided by maximum dose used in clinics.

**Results and Conclusions:** As a result, human equivalent dose(HED)-based MOS(margin of safety) for Korean traditional medicine was calculated and used for safety classification with 5 categories. These categories would be helpful for oriental medicine clinicians to decide the increase and decrease of dosage according to various factors such as patient’s sensitivity, potential toxicity of herbal medicines, clinician’s experience for better cure. Thus, this safety classification provides some evidences enough that evidence-based practical medicine should be not the same with EBM and defined differently from EBM.

**Key Words** : Herbal medicine, Safety classification, Evidence-based practical medicine

### 서론

한약의 안전성에 대한 천연물이라는 특성에도 불구하고 끊임없이 제기되고 있다. 또한 양방의료계를 비롯한 타 분야에서 간독성을 비롯한 한약의 독성에 대한 문제 제기도 지속되고 있다. 이러한 한약의 안전성에 대한 지속적인 문제 제기는 근원적인 문제

해결을 위한 접근보다 한방의료계의 일시적이고 수동적 대처에 기인하는 측면도 있다. 그러나 최근에는 표준한방처방 의약품 정보를 비롯하여 한약재 안전사용을 위한 등급별 차등관리 방안 연구 등을 통해 한약의 안전성 확보를 위한 근원적인 해결책을 모색하고 있다<sup>1,2,3</sup> 이러한 일련의 접근은 최신의 근거를 공정하고, 명백하게 사용하여 개개의 환자에 대한

· Received : 21 February 2014

· Revised : 25 March 2014

· Accepted : 25 March 2014

· Correspondence to : 이선동(Sundong Lee)

상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Tel : +82-33-730-0665, Fax : +82-33-738-7825, E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

의사결정으로 정의되는 근거중심의학(evidence-based medicine)의 접근 방법을 통해 한약 안전성을 확보하려는 노력으로 이해할 수 있다.<sup>4)</sup>

근거중심의학에서 근거는 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial)을 비롯하여 여러 연구 논문의 결과들을 하나의 큰 체계적 문헌고찰이나 메타분석을 통한 통계적 유의한 결과라고 할 수 있다.<sup>5)</sup> 그러나 근거중심의학 자체가 임상 현장에서 어떻게 이용되어야 하는가에 대한 응용성이 부족하다는 한계점이 지적되고 있다.<sup>5,6)</sup> 이는 개인 환자에 대한 의사결정이 연구를 통한 근거 이외에도 환자의 상황과 가치, 취향 권리를 종합적인 판단이 필요하기 때문이라고 양방의료계에서 설명되고 있다.<sup>5)</sup>

이러한 근거중심의학 연구결과의 임상응용에서의 제한점이 한약의료계에서도 확인이 가능하다. 한국 한의학연구원은 지표성분 및 무기물 함량의 이화학 정보, 처방의 일반 독성 및 유전독성 에 대한 독성학 정보 그리고 세포 내 실험 및 동물실험 효능에 대한 약리학 및 임상 정보를 포함한 표준한방처방 의약품 정보를 정기적으로 발표하고 있다.<sup>1)</sup> 표준한방처방 의약품 정보는 궁극적으로 한약 처방의 안전성, 유효성에 대한 전임상 및 임상의 과학적 정보이기 때문에 한의사 임상의 응용을 위한 것으로 해석할 수 있다. 또한 표준한방처방 의약품 정보과 같은 한약의 안전성 확보를 위한 근거중심의학적 접근에서도 한의사가 임상응용에서 제한점이 제기된다. 이는 한약제에 대한 다양한 문헌고찰을 통해 확인된 독성학적 정보에 대한 단순한 열거에 기인하기 때문이다. 따라서 한약의 안전성에 대한 근거중심의학적 접근이 임상한의사의 응용 가능한 방향을 모색할 필요성이 있다. 예를 들어 메타분석을 통해 특정한약재가 특정질환에 효능이 있다고 유의한 결과와 더불어 효능용량과 독성지표인 LD<sub>50</sub>(개체군의 50% 사망을 초래하는 용량, lethal dose 50%)을 확인까지는 근거중심의학으로 볼 수 있다. 여기서 문제점은 효능용량과 동물의 독성시험에 대한 LD<sub>50</sub>을 어떻게 상호 연관하여 임상응용에서 한약의 안전성을 확보할 수 있는나 하는 것이다. 이러한 문제점을 해결하

기 위해 지난 연구에서 “인체등가용량-기초 안전한 계영역(human equivalent dose-based the margin of safety)”을 개발하여 한약의 안전성 등급화를 위한 evidence-based approach를 발표하였다.<sup>7)</sup> 이와 같이 근거중심의학의 결과를 임상 현장에서 응용이 가능하도록 과학적 도구를 응용하는 것을 근거중심실용의학(evidence-based practical medicine)이라고 정의할 수 있으며 evidence-based medicine의 보완책이 된다.

본 연구에서는 지난 연구에서 개발된 한약의 안전성 등급화를 위한 evidence-based approach를 응용하여 잠재적 독성을 가진 한약제에 대한 안전성등급화를 산출하였다. 또한 이를 통해 근거중심의학의 한계를 넘어 임상 현장에서 응용 및 참고가 가능한 근거중심실용의학의 예를 처음으로 제시하는 것이 본 연구의 목적이다. 연구대상은 잠재적 독성을 가진 일부 aristolochic acid 함유 한약제이며 이에 대한 안전성등급화와 더불어 임상적 응용에 대한 평가를 연구하였다.

## 연구방법

지난 연구에서 한약제 안전성 등급화는 HED-based MOS(human equivalency-based margin of safety: 인체등가용량-기반 안전역)를 통해 등급화하는 전반적인 과정을 개발하였다.<sup>7)</sup> 이러한 전반적인 과정은 본 연구에서도 응용되었으며 전반적인 과정은 다음과 같이 요약할 수 있다.

① 한약제의 LD<sub>50</sub> 확인: 한약에 대한 LD<sub>50</sub>을 확인하고 동물종, 투여경로, 추출물의 특성에 대한 정보를 확보한다.

② ALD전환인자 결정 및 추정ALD 산출: 전환인자는 동물의 LD<sub>50</sub>을 ALD로 전환할 때 나누어 주는 수치이다. 평균적으로 마우스 및 랫드인 경우에 경구투여일 경우에는 2, 정맥투여일 경우에는 1.5를 적용하여 LD<sub>50</sub>을 나누어 주면 ALD 수치가 된다. 경

Table 1. Classification of Herbal-medicine based on HED-based MOS

등급	HED-based MOS	임상응용 특성
Class 1	< 1	효능용량과 치사용량이 겹치기 때문에 사용금지 의 한약재 또는 기존 투여량의 1/10 - 1/100 정도의 투여용량 감소가 필요한 한약재
Class 2	1-10	효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약재
Class 3	10-50	약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재
Class 4	50-100	환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재
class 5	100-500	환자에 따라 임상용량의 5배 이하로 증가가 가능한 한약재
Class 6	> 500	식품과 같이 사용 가능

구투여와 정맥투여 등 투여부위에 따른 전환인자가 차이는 용량-반응곡선(dose-response curve)에서의 차이에 기인한다. 한약이 경구로 투여될 경우에 정맥으로 투여될 경우보다 흡수와 반응이 느리고 용량-반응곡선에서 보다 완만한 경사가 나타난다. 이러한 이유로 소화관을 거치는 경구투여에 대한 ALD 전환인자는 2, 이외에 다른 모든 투여경로의 LD<sub>50</sub>에 대해서는 1.5의 ALD-전환인자를 적용하는 것이 바람직하다. 이와 같이 투여경로에 따른 동물을 이용하여 동물의 ALD 즉 1마리의 죽음을 초래할 수 있는 개략치사량을 추정할 수 있다.

③ ALD의 인체등가용량으로 전환: HED-based MOS는 기본적으로 동물에서 얻은 독성지표를 인체에 적용하여 산출된다. 따라서 동물의 ALD를 사람에게 대한 ALD로 전환이 필요하다. 그러나 이러한 전환에 있어서 체중보다 체표면적(body surface area, BSA)을 기초하여 전환되기 때문에 동물의 체중을 기초로 얻은 ALD를 체표면적을 기초로 한 ALD로 전환되어야 한다. 이러한 전환된 용량을 인체등가용량(human equivalence dose, HED)이라고 하며 이를 얻기 위해 동물과 사람에게 대한 적용되는 수치를 Km factor라고 한다.<sup>8)</sup> Km factor는 성인 60kg의 Km은 37, 마우스 0.02kg의 km은 3, 그리고 랫드에 대한 Km은 6이다. 이러한 Km을 이용하여 얻은 인체에 대한 ALD를 이론적 ALD(theoretical ALD)이라고 한다.

④ HED-based MOS 산출: MOS의 산출은 동물의 독성지표인 LD<sub>1</sub>과 ED<sub>99</sub>의 비를 이론적 ALD와 임상최대용량의 비로 대체되어 이루어진다. 즉, LD<sub>1</sub>은 이론적 ALD, ED<sub>99</sub>는 임상최대용량으로 대체된다. 따라서 HED-based MOS 산출은 앞서 언급된 ①, ②, ③을 응용하여 다음과 같은 공식을 통해 이루어진다.

$$\text{HED-based MOS} = \frac{(\text{LD}_{50}) \times (\text{ALD-전환인자}) \times (\text{animal Km/human Km})}{\text{임상최대투여용량}}$$

⑤ Safety classification: HED-based MOS에 따른 한약등급화의 분류는 Table 1과 같이 이루어진다. MOS가 1 이하 한약재의 환자 투여는 한의사들이 특히 주의하여야 하는 한약재이다. 즉 HED-based MOS의 산출된 값에서 1은 ALD와 임상투여 최고용량이 같다는 것을 의미하며 1이하는 효능보다 부작용이나 독성 또는 사망을 초래할 수 있는 지표로 이해할 수 있다. 반면에 1보다 크면 클수록 투여용량은 안전성을 가지면서 효능을 나타내는 용량의 한약재로 분류할 수 있다.

### 결과 및 고찰

Aristolochic acid는 Table 2와 같이 Aristolochia 속이나 Asarum속에 속하는 한약재에서 발견되는 인체발암물질이다. 이러한 측면에서 aristolochic acid 함유 한약재에 대한 안전성 등급화를 위해성평가

**Table 2.** Aristolochic acid containing herbal medicines

한약명	학명
방기	Radix Aristolochiae fangchi(광방기)
	Radix Stephaniae tetrandrae(분방기)
	Radix Aristolochiae heterophyllae(한중방기)
	Radix Cocculi trilobi(목방기)
	Fructus Aristolochia contort(마두령)*
	Radix Aristolochia contort(청목향, 마두령근)*
Radix Aristolochia debilis(마령초)	
목통	Caulis Aristolochiae manshuriensis(관목통)
	Caulis Clematidis armandii(천목통)
	Caulis Akebiae quinata(목통)
백모등	Herba Aristolochia mollissemiae(백모등)
	Herba Solani Iyrati(백영)
세신	Asarum sieboldii Miq.(화세신)
	Asarum heterotropoides(복세신)
	Asarum sieboldi Var.(한성세신)

\* 사용 금지된 한약재

(risk assessment) 측면에서 문제점이 있다. 왜냐하면 여전히 발암물질에 대한 안전용량의 유무는 여전히 논란이 되고 있기 때문이다. 그러나 일부 금지된 aristolochic acid 함유 한약재도 있지만 세신과 같이 한약재는 임상에 응용되고 있다는 측면에서 안전성 등급화를 위한 한약재로 선정하였다. 또한 Aristolochic acid의 마우스 경구투여에 대한 LD<sub>50</sub>는 암수 각각 0.0559 mg/kg과 0.1061 mg/kg 정도로 강력한 급성 독성을 유발한다.<sup>9)</sup> 이러한 이유로 우리나라의 식약처에서는 2005년 6월부터 마두령과 청목향의 사용을 금지시켰다. Aristolochic acid 함량은 광방기 0.3%-0.9%, 마두령 0.045% 정도 함유되는 있는 것으로 추정되고 있다. 또 다른 연구에서 Table 2와 같이 우리나라 유통 중인 한약재 중에서 aristolochic acid가 광방기(Radix Aristolochiae fangchi)에는 0.0039%, 마두령(Fructus Aristolochia contort)에는 0.0023%가

함유되어 있는 것으로 나타났으며 청목향(Radix Aristolochia contort), 목통(Caulis Akebiae quinata), 세신(Asiasari radix)에서는 검출되지 않았다.<sup>10)</sup>

(1) 마령초

1) 주요 성분

마령초 *Aristolochia debilis*의 뿌리가 약용으로 사용되고 있다. Aristolochic acid를 함유하고 있지만 구체적인 구성성분에 대해서는 확인되지 않고 있다.

2) LD<sub>50</sub>

전탕이 아닌 마령초의 건조 원뿌리에 대한 마우스 경구투여에 대한 LD<sub>50</sub>는 Table 3에서처럼 146.5 g/kg, 수치된 마령초 뿌리에 대한 LD<sub>50</sub>는 846.1 g/kg으로 확인되었다.<sup>11)</sup>

**Table 3.** LD<sub>50</sub> of *Aristolochia debilis*

한약재	동물 및 투여	LD <sub>50</sub> (g/kg)
마령초의 뿌리	마우스 경구	146.5
수치된 마령초 뿌리	마우스 경구	846.1

3) HED-based MOS와 안전성등급

마령초를 포함한 aristolochic acid를 함유한 *Aristolochia*속의 임상투여용량은 건재용량으로 3-9g이므로 임상투여최대용량은 9g이 된다.<sup>12)</sup> 마령초의 뿌리 건재에 대한 마우스의 LD<sub>50</sub>는 146.5 g/kg이므로 전환인자 2로 나누면 추정 ALD는 293 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 전탕에 대한 ALD 인체등가용량은 1425 g/kg이 된다. Table 4에서처럼 마령초의 임상

**Table 4.** HED-based MOS and safety classification of *Aristolochia debilis*

한약재	투여	LD <sub>50</sub> (g/kg)	ALD 전환인자	추정 ALD (g/kg)	Km factor (animal/human)	ALD의 theoretical HED (g/60kg)	임상투여최고 용량(g)	HED-based MOS	Class
<i>Aristolochia debilis</i> 의 뿌리	경구	146.5	2	293	3/37	1425	9	158	4
수치된 마령초 뿌리	경구	846.1	2	1692	3/37	8231	9	914	5

최대투여량이 1일 9g이므로 HED-based MOS는 약 158이 된다. 이는 마령초 뿌리의 건재는 Table 1에 서처럼 안전성등급에서 Class 5에 해당되어 비교적 독성이 약하여 환자에 따라 임상최대용량의 5배 이하로 증가가 가능한 한약재로 분류된다. 수처된 마령초 뿌리의 건재의 HED-based MOS가 914로 안전성등급이 Class 6으로 식품과 같이 사용이 가능한 한약재로 분류된다.

(2) 광방기

1) 주요 성분

광방기 *Aristolochia fangchi*의 뿌리를 약용으로 사용하여 aristolochic acid를 함유하고 있다.

2) LD<sub>50</sub>와 HED-based MOS와 안전성등급

마우스 경구투여를 통한 광방기 전탕의 LD<sub>50</sub>는 7.76으로 확인되었다.<sup>13)</sup> 그리고 광방기를 포함한 aristolochic acid를 함유한 *Aristolochia*속의 임상투여용량은 건재용량으로 3-9g이므로 임상투여최대용량은 9g이 된다.<sup>12)</sup> 광방기 전탕의 마우스 경구투여에 대한 LD<sub>50</sub>는 7.76 g/kg이므로 전환인자 2로 나누면 추정 ALD는 15.52 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 전탕에 대한 ALD 인체등가용량은 Table 5에서처럼 75.5 g/kg이 된다. 광방기의 임상최대투여량이 1일 9g이므로 HED-based MOS는 약 8.3이 된다. 이는 안전성등급에서 Class 2에 해당되어 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약재가 된다.

(3) 세신

1) 주요 성분

세신은 쥐방울과(*Aristolochiaceae*)에 속하는 식물로 만병초, 세삼, 족두리, 늦동이풀, 독엽초, 소신 등의 이름으로도 불린다. 한의학에서 세신은 풍한습 두통, 사지마비동통, 복통, 외감성 두통, 오한, 발열, 전신통, 해수, 천식, 가래가 많은 증상, 축농증, 중풍 등에 처방되고 있으나 약리작용으로 해열, 진정, 진통, 국부마취, 항염, 면역억제작용, 기관지이완작용, 강심작용이 확인되고 있다.<sup>14,15)</sup> 우리나라 한약에서는 족두리풀 또는 화세신으로 불리는 *Asarum sieboldii* Miq.와 민족두리풀이며 북세신으로 불리는 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *Mandshuricum* Kitag의 뿌리 및 뿌리줄기를 약으로 사용한다. 반면에 중의약에서는 북세신과 화세신을 비롯하여 한성세신인 *Asarum sieboldii* var. *seoulense* Nakai의 뿌리 및 뿌리줄기를 약용으로 사용한다. 세신의 공통적인 성분으로는 정유(essential oil) 또는 휘발성오일(volatile oil, 방향유)로 methyl eugenol, asarylketone, cineol, safrole, limonene, eucarvone (azulene), elemicin, kakuol, estragole, croweacin, 1,8-cineol, -asarone beta-pinene, alpha-terpineol, methyleugenol, 3,5-dimethoxytoluene, pentadecane, 3',4'-(methylenedioxy) propiophenone, 2',4'-dimethoxy -3'-methylpropiophenone, N-isobutyldodecatetraenamide과 sesamin 등이 있으며 3% 정도 함유되어 있다.<sup>16)</sup> 이외에 N-isobutyl-2,4,8,10-dodecatetraenamide, pellitorine 등의 acidamide계열, asarinin, xanthoxylol, sesamin 등의 lignan계열, 그리고 독성이 강한 aristolochic acid, aristolactam, higenamine 등의 alkaloid계열 등이 확인되고 있다.<sup>17)</sup>

2) LD<sub>50</sub>

여러 세신의 LD<sub>50</sub>는 Table 6에서처럼 마우스 경구투여를 통해 화세신의 전탕(water decoction)은

Table 5. HED-based MOS and safety classification of *Aristolochia fangchi*

부자 종류	동물 및 투여	LD50 (g/kg)	ALD 전환인자	추정 ALD (g/kg)	Km factor (animal/human)	ALD의 theoretical HED (g/60kg)	임상투여최고 용량(g)	HED-based MOS	Class
<i>Aristolochia fangchi</i> 의 전탕	마우스 경구	7.76	2	15.52	3/37	75.5	9	8.3	2

**Table 6.** LD<sub>50</sub> of *Aristolochiaceae*

여러 종류의 세신	추출형태	동물 및 투여	LD50(kg)
화세신 ( <i>Asarum sieboldii</i> Miq.)	전탕	마우스 경구	100.8 g
	분말	마우스 경구	7.5 g
	휘발성오일	마우스 경구	3.13 ml
한성세신 ( <i>Asarum sieboldii</i> var. <i>Seoulense</i> Nakai)	전탕	마우스 경구	48.7 g
	분말	마우스 경구	31.2 g
	휘발성오일	마우스 경구	1.92 ml
복세신 ( <i>Asarum heterotropoides</i> Fr. Schmidt var. <i>mandshuricum</i> Kitag)	전탕	마우스 경구	240 g
	분말	마우스 경구	4.8 g
	휘발성오일	마우스 경구	2.53 ml

100.8 g/kg, 분말(powder)는 7.5 mg/kg, 휘발성 오일은 3.13 mg/kg으로 확인되었다. 한성세신 경우에 전탕은 48.7 g/kg, 분말은 31.2 mg/kg, 휘발성 오일은 3.13 ml/kg으로 확인되었다.<sup>18)</sup> 한성세신의 분말의 LD<sub>50</sub>는 경구로 투여가 투여의 어려움으로 최대투여 가능농도(maximum delivery capacity)로 결정되었다. 복세신 경우에 전탕은 240 g/kg, 분말은 4.8 mg/kg, 휘발성 오일은 2.54 ml/kg으로 확인되었다. 복세신의 전탕의 LD<sub>50</sub>는 경구로 투여가 투여의 어려움으로 최대투여가능농도(maximum delivery capacity)로 결정되었다.

3) HED-based MOS와 안전성등급

여러 세신의 LD<sub>50</sub>을 기반으로 하여 각각의 HED-based MOS와 안전성등급은 다음과 같이 산출된다.

① 화세신

세신의 경구를 통한 임상투여량은 0.9-3g으로 추천하고 있다.<sup>7)</sup> 화세신의 전탕에 대한 마우스의 LD<sub>50</sub>은 100.8 g/kg이므로 전환인자 2로 나누면 추정 ALD는 50.4 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 전탕에 대한 ALD 인체등가용량은 245 g/kg이 된다. 세신의 임상 최대투여량이 1일 3g이므로 HED-based MOS는 약 81이 된다. 이는 Table 8에서처럼 화세신의 전탕은 안전성등급에서 Class 4에 해당되어 비교적 독성이

약하여 환자에 따라 임상최대용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재로 분류된다. 따라서 화세신의 전탕인 경우에 임상최대용량으로 9g까지 투여가 가능하다. 전탕의 임상최대투여용량이 3g과는 다르게 분말과 휘발성 오일의 임상용량은 실제 임상현장에서 사용이 거의 되지 않기 때문에 임상최대용량을 설정하기 어렵다. 일반적으로 분말과 휘발성 오일 분획은 농축되기 때문에 전탕 세신의 임상최저용량인 약 1g을 화세신의 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS 산출에 위해 적용되었다. 이에 임상용량 1g을 적용할 경우에 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS는 각각 18과 7.6이다. 결과적으로 분말의 등급은 Class 3으로 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약재의 가공물로 분류된다. 휘발성 오일의 등급은 Class 2로 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약재의 성분이다. 이와 같이 전탕, 분말과 휘발성 오일의 안전성등급은 각각 4,3,2로 추정되는데 세신의 전탕은 투약에 있어서 안전성이 높으나 분말이나 휘발성 오일은 투약에 있어서 상당한 주의가 요망된다.

② 한성세신

Table 8에서처럼 한성세신의 전탕에 대한 마우스의 LD<sub>50</sub>은 48.7 g/kg이므로 전환인자 2로 나누면 추

정 ALD는 24.35 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 전탕에 대한 ALD 인체등가용량은 111 g/kg이 된다. 세신의 임상 최대투여량이 1일 3g이므로 HED-based MOS는 약 39가 된다. 이는 한성세신의 전탕은 안전성등급에서 Class 3으로 분류되어 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재이다. 화세신에서처럼 전탕 세신의 임상최저용량인 약 1g이 한성세신의 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS 산출에 위해 적용되었다. 임상용량 1g을 적용할 경우에 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS는 각각 75와 4.7이다. 한성세신 분말의 등급은 Class 4로 환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재의 가공물로 추정된다. 휘발성 오일의 등급은 Class 2로 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한성세신의 분획물이다. 이와 같이 전탕, 분말과 휘발성 오일의 안전성등급은 각각 3,4,2로 추정된다. 화세신과 비교하여 한성세신의 전탕은 등급이 낮은 반면에 분말은 더 높다. 한성세신의 휘발성오일 분획물은 화세신과 유사한 등급으로 투약에 상당한 주위가 필요하다.

③ 북세신

Table 7에서처럼 북세신의 전탕에 대한 마우스의

LD<sub>50</sub>은 240 g/kg이므로 전환인자 2로 나누면 추정 ALD는 120 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 전탕에 대한 ALD 인체등가용량은 584 g/kg이 된다. 세신의 임상 최대투여량이 1일 3g이므로 HED-based MOS는 약 194가 된다. 이는 북세신의 전탕은 안전성등급에서 Class 5로 분류되어 환자에 따라 임상용량의 5배 이하로 증가가 가능한 한약재이다. 이는 북세신인 경우에 최대 15g까지 투여가 가능할 것으로 추정된다. 화세신과 한성에서처럼 전탕 세신의 임상최저용량인 약 1g이 북세신의 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS 산출에 위해 적용되었다. 임상용량 1g을 적용할 경우에 분말과 휘발성 오일의 HED-based MOS는 각각 11.7과 3이다. 한성세신 분말의 등급은 Class 3으로 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재의 가공물로 추정된다. 휘발성 오일의 등급은 Class 2로 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한성세신의 분획물이다. 이와 같이 전탕, 분말과 휘발성 오일의 안전성등급은 각각 5,3,2로 추정되며 다른 세신과 비교하여 북세신의 전탕은 안전성등급이 높지만 분말이나 휘발성 오일은 낮기 때문에 투약에 주의가 필요하다.

Table 7. HED-based MOS and safety classification of Aristolochiaceae

세신 종류	추출 형태	LD <sub>50</sub> (g/kg)	ALD 전환인자	추정 ALD (g/kg)	Km factor (animal/human)	ALD의 theoretical HED (g/60kg)	임상투여최고 용량(g)	HED-based MOS	Class
화세신	전탕	100.8	2	50.4	3/37	245	3	81	4
	분말	7.5	2	3.75	3/37	18	1	18	3
	휘발성오일	3.13	2	1.56	3/37	7.6	1	7.6	2
한성세신	전탕	48.7	2	24.35	3/37	118	3	39	3
	분말	31.2	2	15.6	3/37	75	1	75	4
	휘발성오일	1.92	2	0.96	3/37	4.7	1	4.7	2
북세신	전탕	240	2	120	3/37	584	3	194	5
	분말	4.8	2	2.4	3/37	11.7	1	11.7	3
	휘발성오일	2.53	2	1.27	3/37	3	1	3	2

4) 세신의 안전성등급에 대한 평가와 안전한 투약 용량

세신의 처방에 있어서 다음과 같이 안전성등급 측면, 세신추출물의 분획 측면 그리고 성분 측면 등의 3가지 측면에서 주의가 필요하다.

① 안전성 등급 측면

앞서 우리나라 한약에서는 족두리풀 또는 화세신으로 불리는 *Asarum sieboldii* Miq.와 민족두리풀이 며 북세신으로 불리는 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *Mandshuricum* Kitag의 뿌리 및 뿌리 줄기를 약으로 사용한다고 서술하였다. 전통적으로 우리나라의 한의약에서는 세신으로 화세신이 임상 에 주로 응용되고 중의약에서는 북세신이 주로 응용 되었다는 것을 의미한다. 그러나 오늘날 세신을 포 함하여 다양한 한약재가 중국으로 수입된다는 사실 을 고려할 때 3종의 세신 모두가 국내에서 응용되고 있다고 추정된다. 그러나 Table 8과 같이 3종류 세 신의 전탕에 대한 안전성등급에서 차이가 있기 때문 에 이를 고려한 투약이 필요하다. 특히 한성세신인 경우에는 안전성등급이 Class 3으로 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재로 분류된다.

**Table 8.** Summarized HED-based MOS and safety classification for Aristolochiaceae

세신 종류	추출 형태	HED-based MOS	Class
화세신	전탕	81	4
한성세신	전탕	39	3
북세신	전탕	194	5

② 분획 측면

세신의 대표적인 분획물은 휘발성 오일이다. 세신 3 종류의 휘발성 오일에 대한 안전성등급은 공통적 으로 2등급으로 분류되어 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약재이다. 휘발성 오일에

대한 안전성등급 산출에서 임상투여최대용량은 1g 이 적용되었다. 불가피하게 임상적으로 휘발성오일 분획을 처방할 경우에는 사람의 민감성 차이에 대한 안전계수(safety factor) 10을 적용하여 0.1g 이하를 단기간 처방하는 것이 안전할 것으로 추정된다.

③ Aristolochic acid 성분 측면

세신은 인체발암을 유발하는 IARC에 의한 Group 1으로 분류되는 aristolochic acid를 함유하고 있다. Aristolochic acid를 함유한 한약은 방기 중에는 광 방기(0.3%-0.9% aristolochic acid 함유)와 한중방기, 마두령(0.045% aristolochic acid 함유) 등이 있다. 이들 한약재가 함유하고 있는 aristolochic acid가 세 신에는 약 0.01%이하로 함유하고 있지만 장기 및 과용량 투약은 발암 및 독성을 유발할 수 있을 것으 로 추정된다.

**요약 및 결론**

한약의 효능에 대한 과학적 이해를 통해 임상적 응용을 위해 한의학계에서도 근거중심의학적 접근 이 이루어지고 있다, 또한 한약의 안전성 측면에서 도 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통한 근거중심의 학이 응용하고 있다. 특히 한약 안전성 확보를 위한 대표적인 국내 연구의 결과물은 한국한의학연구원 에 주기적으로 발간되는 표준한방처방 의약품 정보 를 들 수 있다. 그러나 근거중심의학의 단점으로 지적되고 있는 임상 현장에서 응용성의 한계점을 또한 표준한방처방 의약품 정보에서도 확인할 수 있다. 예를 들어 문헌고찰을 통해 특정 한약재에 대한 독 성지표인 LD<sub>50</sub>와 NOAEL(no observed adverse effect level, 최대무독성용량) 등을 서술하였지만 실 제 임상한의사들은 이들 지표를 한약의 안전성을 고 려하여 어떻게 응용하는지에 대해서 구체적으로 서 술하고 있지 않다.

본 연구에서는 이러한 근거중심의학(evidence-based medicine)의 임상적 한계성을 극복하기 위해 근거중 심실용의학(evidence-based practical medicine)이라



는 분야를 aristolochic acid-함유 한약재의 안전성 등급화를 통해 개척하려고 시도하였다. 즉, 동물자료에서 얻은 독성학적 지표인 LD<sub>50</sub>을 인체등가용량으로 전환하여 실제 임상용량에 대한 안전성을 등급화하여 임상 현장에서 응용을 쉽게 하였다. 이에 대한 이해를 위해 화세신의 HED-based MOS와 안전성등급으로 설명할 수 있다. 근거중심의학의 체계적 문헌고찰을 통해 얻은 화세신에 대한 동물의 LD<sub>50</sub>과 전탕의 임상투여최대용량 3g을 기초로 하여 HED-based MOS를 얻고 다시 화세신에 대한 안전성 등급이 Class 4로 추정되었다. 본 연구의 기준에 따라 Class 4는 환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재로 분류된다. 즉 화세신의 전탕의 기존 복용량이 3g이라면 임상한의사는 환자의 상황 및 복용기간 등에 따라 최대 12g까지 1회 투여용량을 증가시킬 수 있다는 것을 의미한다.

이와 같이 임상현장에서 이루어지는 복용용량과 근거중심의학적 접근을 통해 얻은 LD<sub>50</sub>와 같은 결과를 융합하여 임상 현장의 임상한의사에게 이해성과 접근성을 높이는 방안이 필요하다. 본 연구는 이러한 근거중심의학의 단점을 보완하기 위해 임상 현장에서 응용성이 가능한 결과물을 제시할 수 있는 방법인 근거중심-실용의학을 한약의 안전성등급화를 통해 확인할 수 있었다. 이러한 측면에서 근거중심-실용의학을 근거중심학과 구분하는 접근이 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Korea Institute for oriental medicine. standard prescription for Korean medicine. Medicine information. 2011, 2013
2. Lee SD, Park YC. Toxicology for herbal medicine I. Korean Studies Information(Ltd.). 2012.
3. KFDA. Research about management system of herbal medicine classification for safety. 2012.
4. Sackett DL, Rogenberg WM. Gray JA.

Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.

5. An HS. Application and development of Evidence-based Medicine. *The Korean Journal of pancreas and Biliary Tract*. 2013;18(1): suppl 1.
6. Upshur RE, VanDenKerkhof EG, Goel V. "Meaning and measurement: an inclusive model of evidence in health care". *J Eval Clin Pract*. 2001;7(2):916.
7. Park YS, Lee SD. Evidence-based approach for herbal medicine-safety classification: Human equivalent dose-based the margin of safety. 2013;17(3):1-12.
8. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22:659661.
9. Jiang GZ, Chen L. New research progress of toxicity of aristolochic acid in traditional Chinese medicine. *Chinese Agricultural Science Bulletin*. 2008;24:8487.
10. Kang SK, Song KB. Detection of aristolochic acid from herbal medicine marketed, *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr*. 2003;32(7):1164-1167.
11. Jiang X, Li L, Wang WH, Wang JH, Gao HM, Wang ZM, Toxicologically studies of raw radix aristolochiae and it's processed product. *Chinese Remedies and Clinics*. 2006;6:485487.
12. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing: China Medical Science Press. 2010.
13. Yaoxue T. *Bulletin of Pharmacology*. Beijing: China International Book Trading Corp. 1978-88;V.13-23.
14. Lee JY, Moon SS, Hwang BK. Isolation and antifungal activity of kakuol, a propiophenone derivative from *Asarum sieboldii* rhizome, *Pest management science*. 2005;61:821-825.

15. Kazunori H. Studies on anti-allergic components in the roots of *Asiasarum sieboldii*, *Planta Med.* 2005;60:124-127.
16. Pan HL, Zhi YT. Comparative Analysis of Volatile Oil Extracted from *Asarum sieboldii* Miq. by Steam Distillation and Ultrasound-assisted Extraction. *Food Science.* 2011;32(10):190-193.
17. Committee of Text book for Herbal medicine. Herbal medicine. Dongmyeongsa. 2006;151-153.
18. Wei X., Fu Y, Wang H, Wang Y, Han Y, Sun K. The acute toxicity appraises of the *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *Mandshuricum* (Maxim.) Kitag, *Asarum sieboldii* Miq. And *Asarum sieboldii* Miq. Var. *Seoulense* Nakai. *Asia-Pacific Traditional Medicine.* 2010;6:2325.