

Review Article

## 한약의 도핑 안전성에 대한 고찰

김주란<sup>1</sup>, 윤성중<sup>2,3</sup>, 이윤규<sup>1</sup>, 이현종<sup>1</sup>, 김재수<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>대구한의대학교 한의과대학 침구의학교실, <sup>2</sup>대한스포츠한의학회 도핑방지위원회, <sup>3</sup>경희장수한의원

### A Review on Safety of Herbal Medicines for Doping

Ju-ran Kim<sup>1</sup>, Sung Joong Yun<sup>2,3</sup>, Yun Kyu Lee<sup>1</sup>, Hyun-Jong Lee<sup>1</sup>, Jae Soo Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Acupuncture & Moxibustion medicine, College of Korean medicine, Daegu Haany University

<sup>2</sup>Anti-doping committee in Society of Sports Korean Medicine

<sup>3</sup>Kyunghee Jangsu Korean Medical clinic

**Objectives:** This study aims to review the herbal medicines containing substances banned by World Anti-Doping Agency(WADA), and to consider criteria for the using of herbal medicines.

**Methods:** Using foreign(Pubmed, Cochrane, Embase, Google Scholar, WANFANG, CiNii) and domestic databases (NDSL, OASIS, RISS), we analyzed the content and pharmacokinetics of the prohibited substances in herbal medicines.

**Results:** Herbal medicines containing the prohibited substances proposed in Korea, China, and Japan are Ephedrae Herba, Cannabis Semen, Strychni Semen, Strychni Ignatii Semen, Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae, Chelidonium Herba, Papaveris Fructus Deseminatus, Liriopis Tuber, Rehmanniae Radix Recens, Cistanchis Herba, Ponciri Fructus Immaturus, Aurantii Fructus Immaturus, Moschus, Testudinis Plastrum, Otariae Testis et Penis, and Hominis Placenta. Of these, when using Ephedrae Herba, Cannabis Semen, Strychni Semen, Moschus, Strychni Ignatii Semen, and Otariae Testis et Penis, caution is needed in relation to the doping test. Other herbal medicines are considered safe for the doping test. In addition, by analyzing data related to higenamine added to the WADA's prohibited list of doping since 2017, we don't recommend using Nelumbinis Plumula. And in the case of the other herbal medicines containing higenamine, it is considered that care should be taken in doping test depending on the amount of usage.

**Conclusions:** As a result of analyzing the herbal medicines which are in prohibited list about doping, we were able to know the criteria and precautions to use when prescribing the herbal medicines. Further research will be needed about common used herbal medicines and the amount of detection depending on extraction and boiling method.

**Key Words** : WADA, doping, safety, herbal medicines

## 서론

도핑(doping)은 남아프리카공화국의 카피르(Kaffir) 부족이 전투, 수렵 등을 앞둔 상황에서 두려움을 없애고 전투력을 올리기 위해 마시던 술의 일종인 도

프(dope)에서 유래한 용어로<sup>1,2)</sup>, 이후 보어(Boer)족을 통해 유럽으로 전파되면서 경기력 향상을 목적으로 행해지는 약물 사용을 의미하게 되었다<sup>2)</sup>. 국제적으로 도핑에 대해 관심을 가지게 된 계기는 1960년 로마 올림픽에서 덴마크 출신 사이클 선수가 암페타민

• Received : 12 August 2019      • Revised : 28 August 2019      • Accepted : 29 August 2019

• Correspondence to : Jae Soo Kim

Department of Acupuncture & Moxibustion medicine, Daegu Oriental hospital of Daegu Haany University

136, Sincheondong-ro, Suseong-gu, Daegu, 706-828, Republic of Korea

Tel : +82-53-770-2108, Fax : +82-53-770-2055, E-mail : jaice@daum.net

과다 복용으로 사망하면서부터였다<sup>3)</sup>. 이 사건을 통해 도핑이 선수의 생명과 직결될 수 있음을 인지하여 1968년 그레노블 동계올림픽부터 국제올림픽위원회(IOC)에서 반도핑 활동 및 도핑검사를 시행하게 되었다<sup>2,4)</sup>. 이후 보다 지능화되어 가는 도핑에 대응하기 위해 1999년 세계반도핑기구(World Anti-Doping Agency, WADA)가 창설되었고, 올림픽과 월드컵 등 대부분의 국제 스포츠 대회에서 약물 사용뿐만 아니라 특수한 이학적 처치와 같이 불법적으로 운동수행능력을 향상시키고자 하는 제반 행위들까지 도핑으로 간주하여 규제하고 있다<sup>2,4)</sup>. 이에 최근에는 동서양을 막론하고 건강보충제나 건강보조식품뿐만 아니라 천연물을 이용한 제품들에 이르기까지 도핑에 대한 규제와 연구가 진행되고 있다<sup>5,6)</sup>. 특히 아시아는 예로부터 천연 동식물을 이용한 치료나 건강요법들이 발달해왔고, 국내의 경우 한의학이 체계적으로 제도화되어 있어 일반인뿐만 아니라 선수들도 치료나 건강관리를 위해 한약을 복용한다고 인식하고 있다<sup>6,7)</sup>. 실제로도 운동 영양 보조물을 섭취하는 선수들 중 약 58%에서 근력강화, 피로회복능력 향상, 컨디션 조절 등의 목적으로 한약을 섭취하고 있으며, 국외선수들과 비교하였을 때 한약섭취 비율이 높았다<sup>6,8)</sup>. 우리나라에서는 2006년부터 한국도핑방지위원회(Korea Anti-Doping Agency, KADA)가 설립되어 도핑검사를 시행하고 있으며<sup>2)</sup>, 최근에는 경찰, 소방공무원, 항공 관계자 채용시험에 있어서도 도핑검사를 시행하는 등 도핑의 적용범위가 넓어지고 있다<sup>9)</sup>.

이처럼 스포츠를 비롯한 다양한 분야에서 도핑검사가 시행되고 있고, 체력향상 및 피로회복 등을 위해 한약을 복용하고 있으나 2015년 발표된 Yun et al<sup>7)</sup>의 연구 외에는 도핑금지성분들을 포함할 가능성이 있는 한약재들에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 본 저자는 도핑과 관련하여 한약을 주로 사용하는 한국, 중국, 일본에서 제시한 금지한약재목록을 기준으로 각 한약재들이 함유하고 있는 도핑금지성분의 약동학(배출량) 및 함량에 대해 구체적으로

살펴본 후, 도핑검사를 받아야 하는 이들에게 한약을 사용함에 있어서 주의해야 할 점 및 각 한약재의 사용기준에 대해 고찰하고자 한다.

## 방 법

도핑금지성분에 대해서는 2018년 WADA에서 공표한 금지목록 국제표준<sup>10)</sup>을 기준으로 하였다. 다만 WADA의 금지목록에는 도핑금지물질 및 방법에 대해서만 설명되어 있을 뿐, 이를 포함할 가능성이 있는 ‘한약재’에 대해서는 서술되어 있지 않다. 이에 예로부터 한약을 사용하고 있는 아시아 국가들 중 한국, 중국, 일본에서 제시하고 있는 금지한약재목록을 기준으로 하여 자료 검색을 진행하였다.

특히, WADA에서 2017년부터 금지목록에 추가한 higenamine의 경우, 중국과 일본에서는 이를 함유하고 있는 한약재들을 금지목록으로 공표하였으나 한국에서는 아직 제시하고 있지 않기 때문에, 중국과 일본에서 제시하고 있는 목록을 기준으로 자료 검색을 진행하였다.

### 1. 도핑관련 금지한약재목록

한약을 자주 사용하는 아시아 국가들 중 한국, 중국, 일본에서 제시하고 있는 금지한약재목록은 다음과 같다.

#### 1) 경기기간 중 금지물질

도핑금지성분을 포함한 한약재 중 higenamine 성분 외에는 모두 S6(홍분제), S7(마약), S8(카나비노이드), S9(글루코코르티코이드)에 해당하여 경기기간 중 금지물질로 간주된다. 한국<sup>11)</sup>, 중국<sup>12,13)</sup>, 일본<sup>14-16)</sup>에서 도핑과 관련하여 금지되고 있거나 도핑금지성분을 포함할 가능성이 있는 한약재 목록은 다음과 같다(Table 1).

#### 2) 상시금지물질

2017년 이전까지는 도핑금지성분을 포함할 가능

성이 있거나 금지되는 한약재들 모두 경기기간 중 금지물질에 해당하였다. 하지만 2016년 Union of European Football Associations(UEFA)에서 실시한 도핑검사에서 영국 리버풀 소속 축구선수가 평소 섭취하고 있던 다이어트 보충제의 구성성분 중 하나인 higenamine으로 인해 도핑 양성반응을 판정받은 사건이 있는 후<sup>17)</sup>, 2017년부터 WADA에서는 상시금지물질 목록 중 S2(펩티드호르몬, 성장인자, 관련 약물 및 유사체) 항목에 higenamine을 추가하였다. 이로 인해 한약을 처방할 시 항상 주의해야 할 한약재들이 새롭게 지정되었고, 한국<sup>11)</sup>의 경우 아직 higenamine을 함유하고 있는 금지한약재목록을 제시하고 있지 않으나 중국<sup>12)</sup>과 일본<sup>14)</sup>의 경우 higenamine을 함유하고 있는 한약재들을 다음과 같이 금지목록으로 정해 놓고 있다(Table 2).

3) 선정된 한약재

한국<sup>11)</sup>, 중국<sup>12,13)</sup>, 일본<sup>14-16)</sup>에서 ‘도핑금지성분을 포함할 가능성이 있는 한약재 목록’ 및 ‘금지하고 있는 한약재 목록’으로 제시한 마황(Ephedrae Herba), 마자인(마인, Cannabis Semen), 마전자(호미카, Strychni Semen), 보두(여송과, Strychni Ignatii Semen), 반하(Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae), 백골채(Chelidonii Herba), 앵속각(Papaveris Fructus Deseminatus), 맥문동(Liriopsis Tuber), 생지황(Rehmanniae Radix Recens), 육종용(Cistanchis Herba), 지실(Ponciri Fructus Immaturus), 지각(Aurantii Fructus Immaturus), 사향(Moschus), 귀판(Testudinis Plastrum), 해구신(Otariae Testis et Penis), 자하거(Hominis Placenta)에 대해 자료 검색을 진행하였으며, higenamine을 함유하고 있는 한약재 및 한약 복합처방에 대한 논

Table 1. Herbal Medicines Prohibited In-competition

Country	Agency	Prohibited herbal medicine	
Korea	Korea Anti Doping Agency(KADA) <sup>11)</sup>	A. Herbal medicine containing prohibited substances	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ephedrae Herba</li> <li>• Cannabis Semen</li> <li>• Strychni Semen</li> <li>• Strychni Ignatii Semen</li> </ul>
		B. Herbal medicine that may contain a small amount of prohibited substances	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pinelliae Tuber</li> <li>• Rhizoma Pinelliae</li> <li>• Chelidonii Herba</li> <li>• Liriopsis Tuber</li> <li>• Moschus</li> <li>• Rehmanniae Radix Recens</li> <li>• Cistanchis Herba</li> <li>• Ponciri Fructus Immaturus</li> <li>• Aurantii Fructus Immaturus</li> <li>• Testudinis Plastrum</li> </ul>
		C. Drugs manufactured from raw materials that may contain prohibited substances	Hominis Placenta
China	China Anti-Doping Agency(CHINADA) <sup>12)</sup>	Not specified	
	China Food & Drug Administration(CFDA) <sup>13)</sup>	Ephedrae Herba, Strychni Semen, Papaveris Fructus Deseminatus, Moschus (Artificial musk)	
Japan	Japan Anti-Doping Agency(JADA) <sup>14)</sup>	Not specified	
	Japan Sport Association(JSPO) <sup>15)</sup>	Ephedrae Herba, Strychni Semen	
	Tokyo Pharmaceutical Association <sup>16)</sup>	Ephedrae Herba, Strychni Semen, Otariae Testis et Penis, Moschus	

문들도 조사하였다.

## 2. 자료 검색

도핑금지성분을 함유하고 있는 한약재에 대해 구체적으로 고찰하기 위해 국외의 경우 구글 스칼라, PubMed, WANFANG, CiNii를 통해, 국내의 경우 National discovery for science leaders(NDSL), Research information sharing service(RISS), Korean traditional knowledge portal, Oriental medicine advanced searching integrated system(OASIS)을 통해 관련 논문을 검색하였다. 2018년 12월 15일까지 발표된 논문들에 대해 각 한약재 혹은 도핑금지성분과 ‘doping’, ‘pharmacokinetics’, ‘content’ 등을 조합하여 검색을 진행하였다.

## 3. 선정 기준 및 배제 기준

검색된 논문 중 한약재 혹은 도핑금지성분의 약동학(배출량)이나 함량과 관계된 논문인 경우 연구대상으로 선정하였다. 그 중 사람을 대상으로 한 연구가 아닌 경우, 약동학 관련 논문이 아닌 경우, 배출량 및 함량에 대한 정확한 수치가 없는 경우는 연구대

상에서 배제하였다. 그 결과 총 72편의 논문이 연구 대상으로 선정되었다.

## 결 과

### 1. 마황

마황(Ephedrae Herba)은 마황과(Ephedraceae) 식물인 초마황(草麻黃, *Ephedra sinica* Stapf), 중마황(中麻黃, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer) 또는 목적마황(木賊麻黃, *Ephedra equisetina* Bunge)의 초질경이다. 대한약전에서는 마황을 건조한 것은 정량할 때 총 alkaloids로서 ephedrine 및 pseudoephedrine을 0.7% 이상을 함유해야 한다고 규정하고 있다<sup>18)</sup>. 마황의 주요 성분으로는 여러 종류의 alkaloids와 소량의 정유, catechin이 있는데, 이 중 주요 유효성분은 총 alkaloids의 40-90%를 차지하는 ephedrine이다<sup>19-21)</sup>. 이 외에도 pseudoephedrine, methylephedrine, norephedrine, N-methyl-pseudoephedrine, norpseudoephedrine 등이 함유되어 있다<sup>20,21)</sup>.

Table 2. Herbal Medicines Prohibited at All Times

Country	Agency	Prohibited herbal medicine
Korea	Korea Anti Doping Agency(KADA) <sup>11)</sup>	Not specified
China	China Anti-Doping Agency(CHINADA) <sup>12)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aconiti Lateralis Preparata Radix</li> <li>• Aconiti Tuber</li> <li>• Linderae Radix</li> <li>• Asia Radix</li> <li>• Nelumbinis semen</li> <li>• Nelumbinis Plumula</li> </ul> (Do not prescribe 408 prescriptions containing this herbal medicine)
Japan	Japan Anti-Doping Agency(JADA) <sup>14)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nelumbinis semen</li> <li>• <i>Tinospora crispa</i></li> <li>• Aconiti Lateralis Preparata Radix</li> <li>• Caryophylli Flos</li> <li>• Asia Radix</li> <li>• <i>Nandina domestica</i></li> <li>• Evodiae Fructus</li> </ul> (Do not prescribe 24 prescriptions containing this herbal medicine)

### 1) 도핑금지성분

마황의 주요 유효성분인 ephedrine은 유라시아에 약 40종, 아프리카에 약 11종, 아메리카대륙 남부에 약 30종 등 전세계적으로 분포되어 있는 ephedra속 식물에 함유되어 있다<sup>21)</sup>. 이 중에서도 특히 우리나라에서 주로 사용하는 *Ephedra sinica*를 비롯한 아시아 종에 가장 많이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. Ephedrine은 교감신경 내에 존재하는 신경세포 저장부위로부터 내인성 카테콜아민을 분비시켜 간접적으로 교감신경을 자극할 뿐만 아니라 효과기 기관에 있어서  $\alpha$ ,  $\beta$  교감신경 효능제로 작용해 직접적으로도 교감신경을 자극한다<sup>23)</sup>. 또한 ephedrine은 뇌의 blood brain barrier를 통과하여 중추신경계까지 영향을 미쳐 dopamine 분비를 통해 교감신경 자극 효과를 지닌다<sup>24,25)</sup>. 그 결과 혈관수축, 혈압상승, 심박수 증가 등이 나타나게 되며<sup>26)</sup>, 단기적으로 흥분, 각성, 피로감소, 수면욕 감소, 운동수행능력 증가 등의 효과를 나타내게 된다<sup>24,25)</sup>. Methylephedrine, pseudoephedrine 역시 ephedrine과 작용기전 등은 유사하지만 일반적으로 ephedrine보다는 작용이 약하다고 알려져 있다<sup>20)</sup>.

이러한 효과들이 있기 때문에 ephedrine은 기관지 확장제, 비강 충혈 완화제, 혈압 상승제 등에서 사용되어 왔으며, 최근에는 체중감량, 경기력 향상을 위한 건강기능식품의 주요 성분으로도 사용되고 있다<sup>19)</sup>. 이에 WADA에서는 ephedrine, methylephedrine, pseudoephedrine을 S6(흥분제)로 분류하여 금지하고 있으며, 각각의 Minimum Required Performance Levels(MRPL)는  $10\mu\text{g/mL}$ ,  $10\mu\text{g/mL}$ ,  $150\mu\text{g/mL}$ 로 제시하고 있다<sup>10)</sup>.

### 2) Ephedrine의 약동학

Ephedrine은 3시간 내에 빠른 속도로 위장관에서 거의 100% 흡수된다<sup>27)</sup>. 복용 1시간 후부터 약리적인 활성을 나타내고, 대략 1-3시간동안 영향력을 발휘하여 2-4시간 내에 혈중 농도가 최고치에 도달한다. 순

수한 ephedrine은 매우 빨리 흡수되지만 복합물의 경우 지연될 수 있으며, 배출은 대부분 일차적으로 24시간 내에 신장에서 일어난다<sup>19,28)</sup>.

국내의 연구들을 살펴보았을 때, 크게 ephedrine을 단회 복용하거나 다회 복용한 경우, ephedrine을 처방으로 단회 복용하거나 다회 복용한 경우의 4가지 경우로 나누어 연구가 이루어졌다.

Ephedrine을 단회 복용한 경우, Haller et al<sup>28)</sup>의 연구에서는 10mg의 ephedrine을 복용한 후 혈청에서 약물 복용 후 최대 농도( $C_{\text{max}}$ , the maximum (or peak) concentration that a drug achieves in a specified compartment)는  $63.5\text{ng/mL}$ 였고, 이 때 약물이 최대 농도에 도달하는데 걸리는 시간( $T_{\text{max}}$ , the time that it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration)은 2.4hours(h)였으며, 혈중 반감기( $T_{1/2}$ , the time required for a quantity to reduce to half its initial value)는 6.06h였다. Pickup et al<sup>29)</sup>의 연구에서는 22mg의 ephedrine을 복용한 후 혈중  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ ,  $T_{1/2}$ 는 각각  $79.4\text{ng/mL}$ , 1.81h, 6.75h였으며, Gurley et al<sup>30)</sup>의 연구에서는 25mg의 ephedrine을 복용한 후 혈중에서 분석된  $T_{1/2}$ 는 5.37h였다. 한편, 뇨중 ephedrine을 분석한 3개의 연구들 중 Chan et al<sup>31)</sup>의 연구에서 5.7mg의 ephedrine을 복용한 후  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ 는  $8.2\pm 0.5\mu\text{g/mL}$ ,  $7.0\pm 4.8$  h이었고, Tseng et al<sup>32)</sup>의 연구에서 25mg의 ephedrine을 복용한 후  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ 는  $26.9\pm 29.2\mu\text{g/mL}$ , 2-6h이었으며, 24-48시간 후 ephedrine이 완전 배출되었음을 보고하였다. Kojima et al<sup>33)</sup>의 연구에서는 25mg의 ephedrine을 복용한 후  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ 는  $10.3\text{-}47.3\mu\text{g/mL}$ , 12 h가 측정되었다.

Ephedrine을 다회 복용한 경우, 11mg의 ephedrine을 2주 동안 하루 3번 복용했을 때<sup>29)</sup> 혈중  $C_{\text{max}}$ 는  $87.4\text{ng/mL}$ ,  $T_{\text{max}}$ 는 1.86h,  $T_{1/2}$ 은 6.69h이었고, 19.4mg의 ephedrine을 하루 동안 2번 복용했을 때<sup>34)</sup> 혈중  $C_{\text{max}}$ 는  $81\text{ng/mL}$ ,  $T_{\text{max}}$ 는 3.9h,  $T_{1/2}$ 은 5.20h이었다.

Ephedrine을 처방으로 단회 복용한 경우, 18g의

마황을 20분간 먼저 끓인 후 나머지 약재들을 넣고 30분간 탕전한 마황탕을 복용했을 때<sup>35)</sup> 혈중  $C_{max}$ 는 248.5ng/mL,  $T_{max}$ 는 2.025h,  $T_{1/2}$ 은 4.230h가 측정되었다. 8.6mg의 ephedrine을 함유한 갈근탕 과립제를 복용한 연구<sup>36)</sup>에서는 뇨중  $C_{max}$ 는  $4.35 \pm 1.82 \mu\text{g/mL}$ 였으며, 동일한 연구진이 7.5mg의 ephedrine을 함유한 소청룡탕 과립제로 실험한 경우<sup>37)</sup> 뇨중  $C_{max}$ 는  $3.9 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ 였다.

Ephedrine을 처방으로 다회 복용한 경우, 8.6mg의 ephedrine을 함유한 갈근탕 과립제를 3일간 하루 3번씩 다회 복용했을 때 뇨중  $C_{max}$ 는  $39.03 \mu\text{g/mL}$ 로 측정되었으며, 단회 및 다회 복용한 모든 경우에서의 평균  $C_{max}$ 는  $5.33 \mu\text{g/mL}$ ,  $T_{max}$ 는 7.8h,  $T_{1/2}$ 은 5.2h였다<sup>36)</sup>. 7.5mg의 ephedrine을 함유한 소청룡탕 과립제를 3일간 하루 3번씩 다회 복용했을 때는 복용 후 첫 소변에서  $13.73 \mu\text{g/mL}$ 의 ephedrine이 측정되었고, 단회 및 다회 복용한 모든 경우에서 평균  $C_{max}$ 는  $4.67 \mu\text{g/mL}$ ,  $T_{max}$ 는 4.75h,  $T_{1/2}$ 은 5.3h로 측정되었다<sup>37)</sup>. 또한, 두 연구 모두에서 ephedrine은 48시간 내에 소변으로 100% 배출되었다<sup>36,37)</sup>. 한편, <太平惠民和劑局方 傷寒文>의 본방을 기준으로 전탕한 오적산 복합 전탕 엑스산을 1회 복용량 2.5g씩 포장한 상태로 3회 복용시킨 후, 마지막 복용 후 1, 3, 6, 9, 12 및 24시간의 소변을 채취하여 뇨중 ephedrine 농도를 분석하여 도핑안전성 검사를 시행한 연구에서는<sup>38)</sup> ephedrine의 뇨중  $C_{max}$ 가 평균  $3.71 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ 였고,  $T_{1/2}$ 은  $4.77 \pm 0.95\text{h}$ 이었으며, 마지막 복용 후  $T_{max}$ 는 평균  $3.25 \pm 1.79\text{h}$ 이었음을 밝혔다.

한편, Strano-Rossi et al<sup>39)</sup>은 12mg의 ephedrine 처방정을 단회 복용한 결과 2/3의 검체에서 WADA의 ephedrine MRPL인  $10 \mu\text{g/mL}$ 를 넘었다고 보고하였다.

Ephedrine을 측정하는 연구들 중 pseudoephedrine, methylephedrine도 같이 분석한 연구들이 있었는데<sup>28,31-33,35-37,39,40)</sup>, 모두 ephedrine보다 적은 양이 검출되었다. 또한, pseudoephedrine의 약동학을 분석한

연구<sup>41)</sup>도 있었다(Table 3).

### 3) 마황의 ephedrine 함량

마황은 처리하는 방식에 따라 ephedrine 함량이 달라지기 때문에<sup>42)</sup>, 한방에서 마황의 기준 사용용량을 설정함에 있어서 마황을 전탕할 때 어느 정도의 ephedrine이 추출되는지 정확히 확인하는 것이 중요하다. 이에 관련된 연구는 국내에서 3건<sup>43-45)</sup>, 국외에서 9건<sup>28,31,34,36,37,42,46-48)</sup>이 진행되었다.

국내 연구의 경우, Lee et al<sup>43)</sup>은 마황탕 전탕액의 보관온도 및 기간에 따른 지표성분함량을 평가하였다. 20 L의 물에 마황탕 구성약재 총 2kg(0.7kg의 마황)을 2시간 동안 전탕한 후 각각 상온( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ )과 냉장( $4^\circ\text{C}$ )에 보관했을 때, 상온과 냉장에서 모두 2.23-2.68mg/g의 ephedrine이 검출되었다. 보관 3개월 후에는 상온에서 2.01-2.60mg/g, 냉장에서 2.16-2.64mg/g의 ephedrine이 검출되었다. Seo et al<sup>44)</sup>의 연구에서는 50L의 물에 마황탕 구성약재 총 5kg(1.75kg의 마황)을 2시간동안 전탕했을 때, 평균 204.01mg/g의 ephedrine이 검출되었다. Song et al<sup>45)</sup>의 연구에서는 300 mL의 물에 생마황과 탕포마황을 각각 5g씩 넣어 각각 15분, 30분, 1시간, 2시간 동안 가열한 결과, ephedrine이 생마황보다는 탕포마황에서, 가열 시간이 길수록, 가열한 직후보다는 하루 동안 밀폐상태에서 방치했을 때 더 많이 검출됨을 알 수 있었다. 또한 2시간 가열 후 생마황에서는 18.0mg/g, 탕포마황에서는 21.4mg/g의 ephedrine이 추출되었으며, 이 상태로 하루 동안 밀폐상태에서 방치했을 때는 생마황에서 19.7mg/g, 탕포마황에서 23.0mg/g의 ephedrine이 측정되었다.

국외 연구의 경우, Lee et al<sup>42)</sup>은 분말 여부와 가열시간에 따른 ephedrine 농도를 분석하였는데, 분쇄한 분말상태의 마황과 분쇄하지 않은 온전한 마황 20g를 각각 200 mL의 물에 30분 또는 2시간 동안 전탕하였다. 이들의 ephedrine 농도를 HPLC 방식으로 분석한 결과 분말 마황보다 온전한 마황을 전탕했을

Table 3. Pharmacokinetics of Ephedrine, Pseudoephedrine, Methylephedrine

Year	Author	Doses and administration	Clinical specimen	E/PE/ME	PK parameter
1976	Pickup et al <sup>29)</sup>	22mg of E p.o.	serum	E	C <sub>max</sub> : 79.4ng/mL, T <sub>max</sub> : 1.81h, T <sub>1/2</sub> : 6.75h
		11mg of E p.o.(3 times/day, for 2 weeks)	serum	E	C <sub>max</sub> : 87.4ng/mL, T <sub>max</sub> : 1.86h, T <sub>1/2</sub> : 6.69h
1997	White et al <sup>34)</sup>	4 capsules of a powdered <i>ma-huang</i> product* (375mg <i>Ephedra sinica</i> each) p.o.(twice/day)	serum	E	C <sub>max</sub> : 81ng/mL., T <sub>max</sub> : 3.9h, mean T <sub>1/2</sub> : 5.20h
1998	Gurley et al <sup>30)</sup>	25mg of E p.o.	serum	E	T <sub>1/2</sub> : 5.37h
2002	Haller et al <sup>28)</sup>	2 capsules of Metabolift Thermogenic Diet Formula <sup>†</sup> with water at 8 a.m.(10mg of ephedrine) p.o.	serum	E	C <sub>max</sub> : 63.5ng/mL, T <sub>max</sub> : 2.4h, T <sub>1/2</sub> : 6.06±1.3h
				PE	C <sub>max</sub> : 24.1ng/mL, T <sub>max</sub> : 2.4h, T <sub>1/2</sub> : 6.26±1.6h
2004	He et al <sup>35)</sup>	<i>Mahuang tang</i> <sup>‡</sup> p.o.	serum	E	C <sub>max</sub> : 248.50±32.97ng/mL, T <sub>max</sub> : 2.025±0.38h, T <sub>1/2</sub> : 4.230±1.01h
				PE	C <sub>max</sub> : 78.89±9.69ng/mL, T <sub>max</sub> : 2.019±0.297h, T <sub>1/2</sub> : 4.335±0.841h
2005	Chan et al <sup>31)</sup>	0.6 g of the Mahwang TCM preparation (the therapeutic single-dose amounts) p.o.	urine	E	C <sub>max</sub> : 8.2±0.5μg/mL, T <sub>max</sub> : 7.0±4.8h, T <sub>1/2</sub> : 5.6±1.2h
				PE	C <sub>max</sub> : 4.1±0.4μg/mL, T <sub>max</sub> : 6.5±4.3h, T <sub>1/2</sub> : 4.9±0.9h
2006	Tseng et al <sup>32)</sup>	25mg of E, 30mg of PE, 20mg of ME p.o.	urine	E	C <sub>max</sub> : 26.9±29.2μg/mL, T <sub>max</sub> : 2-6h
				PE	C <sub>max</sub> : 115.5±143.8μg/mL, T <sub>max</sub> : 2-6h
				ME	C <sub>max</sub> : 8.3±7.7μg/mL, T <sub>max</sub> : 4-12h
					- E, PE in urine completely eliminated from the body at approximately 24-48 h and ME completely eliminated in approximately 48h.
2008	Chan et al <sup>36)</sup>	1. single dose(2.5g) <i>Kakkon-to</i> <sup>§</sup> extract granules p.o. 2. multiple dose study; single dose (2.5g) <i>Kakkon-to</i> <sup>§</sup> extract granules 3 times/day p.o.(for 3 days, to only one subject)	urine	E	1. C <sub>max</sub> : 4.35±1.82μg/mL (eliminated by the 48h after administration) 2. 39.03μg/mL - C <sub>max</sub> : 5.33±1.47μg/mL, T <sub>max</sub> : 7.8±4.1h, T <sub>1/2</sub> : 5.2±1.2h
				PE	C <sub>max</sub> : 2.66±0.94 μg/mL, T <sub>max</sub> : 7.3±3.6h, T <sub>1/2</sub> : 4.2±0.9 h
2009	Chan et al <sup>37)</sup>	1. single dose(2.5g) <i>Sho-seiryu-to</i> <sup>  </sup> extract granules p.o. 2. multiple dose study; single dose(2.5g) <i>Sho-seiryu-to</i> <sup>  </sup> extract granules p.o.(3 times/day, for 3 days, to only 1 subject)	urine	E	1. C <sub>max</sub> : 3.9±1.9μg/mL (eliminated by the 48h after administration) 2. The first urine's E concentration: 13.73μg/mL (at 3 days after administration) - C <sub>max</sub> : 4.67±2.11μg/mL, T <sub>max</sub> : 4.75h, T <sub>1/2</sub> : 5.3±1.2h
				PE	C <sub>max</sub> : 2.40±1.26μg/mL, T <sub>1/2</sub> : 4.4±1.0h
2009	Strano-Rossi et al <sup>39)</sup>	60mg of PE p.o.	urine	PE	- 63.6μg/mL - In 2 of 9 subjects, PE is more than 100μg/mL
		60mg of PE p.o.(twice/day)			- 160μg/mL - In 4 of 7 subjects, PE is above 100μg/mL

**Table 3.** Pharmacokinetics of Ephedrine, Pseudoephedrine, Methylephedrine

Year	Author	Doses and administration	Clinical specimen	E/PE/ME	PK parameter
		60mg of PE p.o.(twice/day, for 5 weeks)			above 100 $\mu$ g/mL(maximum concentration is 275 $\mu$ g/mL).
		60mg of PE p.o.(3 times/day)			above 100 $\mu$ g/mL.
		12mg of sustained-release formulation of E p.o.		E	- In 2 of 3 subjects, E is above 10 $\mu$ g/mL.
2010	Strano-Rossi et al <sup>40)</sup>	60mg of PE p.o.	saliva	PE	- 2h after administration, C <sub>max</sub> is 95ng/mL. - 12h after administration, PE was detected at low concentration or not detected.
			urine		T <sub>max</sub> : 8-24h - Some subjects was above 100 $\mu$ g/mL.
		120mg of sustained-release formulation of PE p.o.	saliva	PE	C <sub>max</sub> : 360ng/mL(at 2-4 h after administration)
			urine		C <sub>max</sub> : 105 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 8-24h
2012	Barroso et al <sup>41)</sup>	60mg of PE p.o.(4 times/day, for 2 days) (radomized, open-label, two-way crossover study)	urine	PE	C <sub>max</sub> : 170.42 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 36h, T <sub>1/2</sub> : 4.78h
		120mg of PE p.o.(twice/day, for 2 days) (radomized, open-label, two-way crossover study)	urine	PE	C <sub>max</sub> : 173.96 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 44h, T <sub>1/2</sub> : 7.66h
		120mg of PE p.o.(twice/day, for 2 days) (open-label, one-way study)	urine	PE	C <sub>max</sub> : 99.52 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 30h, T <sub>1/2</sub> : 7.43h
2012	Jo <sup>38)</sup>	Multiple dose study; single dose (2.5g) <i>Ojeok-san</i> extract granules 3 times p.o.	urine	E	C <sub>max</sub> : 3.71 $\pm$ 1.5 $\mu$ g/mL, T <sub>1/2</sub> : 4.77 $\pm$ 0.95h - After last administration, T <sub>max</sub> is 3.25 $\pm$ 1.79h
2016	Kojima et al <sup>33)</sup>	25mg of Ephedrine Nagai ® <sup>f</sup> (ephedrine hydrochloride 25 mg/ tablet) and dl-methylephedrine Powder Fusio ® <sup>g</sup> (dl-methylephedrine hydrochloride 100mg/g) p.o.	urine	E	C <sub>max</sub> : 10.3-47.3 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 12h
				ME	C <sub>max</sub> : 5.9-21.3 $\mu$ g/mL, T <sub>max</sub> : 12h
			serum	E	C <sub>max</sub> : 113.5-186.1ng/mL, T <sub>max</sub> : 2-8h
				ME	C <sub>max</sub> : 59.6-121.9ng/mL, T <sub>max</sub> : 2-3h

<sup>‡</sup>. Solaray, Inc., Ogden, UT, <sup>†</sup>. Weight loss aid manufactured by Twin Laboratories Inc, Ronkonkoma, NY

<sup>‡</sup>. First boil *E. sinica* Stapf 18g for 20 min, with 10 times water, and then boiled with remaining medicine (*Cinnamomum cassia* Presl 12g, *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim. 12g, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch 6g) for 30 min. After that, filter the boiled Mahuang tang.

<sup>§</sup> Galgeun-tang, <sup>||</sup>. Socheongryong-tang, <sup>¶</sup>. Purchased from Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd (Toyama, Japan)

<sup>\*\*</sup>. Purchased from Fusio Pharmaceutical Industries, Ltd (Osaka, Japan)

PK: pharmacokinetics, p.o.: per oral, E: ephedrine, PE: pseudoephedrine, ME: methylephedrine, C<sub>max</sub>: the maximum (or peak) concentration that a drug achieves in a specified compartment, T<sub>max</sub>: the time that it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration, T<sub>1/2</sub>: the time required for a quantity to reduce to half its initial value, h: hours

때, 30분 보다는 2시간 동안 전탕했을 때 ephedrine 농도가 더욱 높았다. 온전한 마황을 30분 전탕했을 때의 ephedrine 함량은 5.37mg/g, 2시간 전탕했을 때는 6.23mg/g이었다. Tyler<sup>46)</sup>의 연구에서는 마황 2g을 240mL의 물에 10분 동안 전탕한 후 7.5-15mg/g의 ephedrine이 검출되었다.

한편, 정확한 마황의 양은 모르나, 시중에 판매되

는 제품에서 ephedrine의 함량을 분석한 연구들도 있었으며<sup>28,34,36,37)</sup>, 이란에서 유통되는 *Ephedra major* 종 식물의 뿌리와 줄기에 함유된 ephedrine에 대한 연구<sup>48)</sup>도 있었는데 그 결과 뿌리에서는 ephedrine이 검출되지 않았고, 줄기를 건조한 마황에서 1.21-2.12 mg/g의 ephedrine이 검출되었다(Table 4).



Table 4. Content of Ephedrine, Pseudoephedrine, Methylephedrine in Ephedrae Herba

Year	Author	Species	Analysis method	Extraction method	E/PE/ME	Content
1994	Tyler <sup>46)</sup>	-	-	2g Ephedrae Herba boiled with 240 mL water, for 10min	E	7.5-15mg/g
1997	White et al <sup>34)</sup>	<i>E.sinica</i>	UPLC	4 capsules of a powdered <i>ma-huang</i> product* (375mg <i>Ephedra sinica</i> each) twice a day p.o.	E PE ME	19.4mg/g 4.9mg/g 1.2mg/g
2000	Lee et al <sup>42)</sup>	-	UPLC	20g of grinded or ungrinded <i>ma-huang</i> was extracted with 200mL water, for 0.5 or 2h.	E	- When boiling ungrinded <i>ma-huang</i> for 0.5h (2h), the E content was 5.37mg/g (6.23mg/g). - The concentration was higher when boiled for 2h than 0.5h - The concentration was higher ungrinded <i>ma-huang</i> than grinded <i>ma-huang</i> .
2002	Haller et al <sup>28)</sup>	-	LC-MS/MS	2 capsules of Metabolift Thermogenic Diet Formula <sup>†</sup> with water at 8a.m.(equivalent to 10mg of ephedrine) p.o.	E PE ME	17.3mg/g 5.3mg/g 0.5mg/g 2 capsules consisted of a total of 23.7mg ephedrine alkaloids
2005	Chan et al <sup>31)</sup>	<i>E.sinica</i> Stapf	HPLC	0.6g of the Mahwang TCM preparation(the therapeutic single-dose amounts) p.o.	E PE ME	5660.20 $\mu$ g per 0.6g of the Mahwang TCM preparation 2568.17 $\mu$ g per 0.6g of the Mahwang TCM preparation 682.02 $\mu$ g per 0.6g of the Mahwang TCM preparation
2006	Song et al <sup>45)</sup>	-	UPLC	5g of <i>ma-huang</i> (A) or processed <i>ma-huang</i> <sup>‡</sup> (B) were boiled with 300mL water for 15min, 30min, 1h, and 2h, respectively.	E	- After 2h boiling, B's E content was 21.4mg/g and A's E content was 18.0mg/g. - In a closed state for 1 day, B's E content was 23.0mg/g and A's E content was 19.7mg/g. - The E was more extracted in B than A. - The longer the heating time was, and the more E content was measured. - When left in a closed state for 1 day than after boiling immediately, the more E content was measured.
2008	Chan et al <sup>36)</sup>	-	HPLC	single dose (2.5g) of <i>Kakkon-to</i> <sup>§</sup> extract granules	E PE ME	3437.50 $\mu$ g/g 1549.23 $\mu$ g/g 415.65 $\mu$ g/g
2009	Chan et al <sup>37)</sup>	-	HPLC	single dose (2.5g) of <i>Sho-seiryu-to</i> <sup>  </sup> extract granules	E PE ME	2984.2 $\mu$ g/g 1353.6 $\mu$ g/g 361.9 $\mu$ g/g
2016	Aghdasi et al <sup>48)</sup>	<i>E.major</i>	HPLC	-	E	- E was not detected in the root of <i>ma-huang</i> . - Dry weight E was 1.21-2.112mg/g in the stem of <i>ma-huang</i> .

**Table 4.** Content of Ephedrine, Pseudoephedrine, Methylephedrine in Ephedrae Herba

Year	Author	Species	Analysis method	Extraction method	E/PE/ME	Content
2016	Seo et al <sup>44)</sup>	<i>E.sinica</i> Stapf	LC-MS/MS	5kg of <i>ma-huang tang</i> (1.75kg of <i>ma-huang</i> ) was boiled in 50L of water for 2h.	E	204.01mg/g
2017	Tong et al <sup>47)</sup>	<i>E.sinica</i>	UPLC	100g of <i>ma-huang</i> in 1.2L of water was boiled for 30min, then cooled for 30min. And remove the foam of the <i>ma-huang</i> , then added 1L of water and boiled for 20min. And remove the foam of the <i>ma-huang</i> one more.	E PE	0.14-3.69mg/mL 0.65-2.57mg/mL
2018	Lee et al <sup>43)</sup>	<i>E.sinica</i> Stapf	UPLC	2kg of <i>ma-huang tang</i> (0.7kg of <i>ma-huang</i> ) was boiled in 20L of water for 2h. And it is stored at room temperature (23±1℃) and refrigerated (4℃).	E	- Both at room temperature and refrigerated, both were measured that 2.23-2.68mg/g of E was contained. - After 3 months of storage, there was no significant difference in E content.

\*. Solaray, Inc., Ogden, UT, †. a weight loss aid manufactured by Twin Laboratories Inc, Ronkonkoma, NY

‡. *ma-huang* in water was boiled, then remove the foam of the *ma-huang*, §. Galgeun-tang, ¶. Socheongyong-tang

⌋, not presented in the study

p.o.: per oral, E: ephedrine, PE: pseudoephedrine, ME: methylephedrine, h: hours, E.: Ephedra, UPLC: Ultra Performance Liquid Chromatography, HPLC: High Performance Liquid Chromatography, LC-MS/MS: Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometry

## 2. 마자인(마인)

마자인(마인, Cannabis Semen)은 삼과(대마과, Cannabinaceae)에 속하는 삼(대마, *Cannabis sativa* Linne(L.))의 성숙한 종자로, 저질 혹은 화마인이라고도 한다<sup>49)</sup>. 대마의 종자에는 지방유가 약 30% 함유되어 있으며, 이 중 포화지방산은 4.5-9.5%이 함유되어 있고 olein acid, linoleic acid, linolenic acid 등의 불포화지방산도 함유되어 있다<sup>49)</sup>.

### 1) 도핑금지성분

마자인의 성분 중 WADA에서 주목하고 있는 성분은 Δ9-tetrahydrocannabinol(THC)이다<sup>10)</sup>. THC는 대마초의 주요 향정성분으로 주로 *Cannabis sativa* L.의 꽃, 잎, 줄기의 상단 1/3에 국한되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>50)</sup>. 마자인의 오일에서도 THC가 검출될 수 있으나, 이는 오일을 추출할 때 씨앗에 부착된 수지물질과 잎에서 비롯된 것이 밝혀졌다<sup>51)</sup>.

THC는 뇌 및 신경계에 걸쳐 mapping되어 있는 cannabinoid 수용체에 부착하여 작용한다<sup>52)</sup>. 아편 유사제처럼 주로 gamma-aminobutyric acid(GABA) 신경세포의 시냅스 전 억제제를 통해 dopamin 신경세포의 탈억제를 유발하며, 가장 두드러진 효과는 이완과 쾌감이다. THC를 복용 혹은 주사하면 안녕감(well-being)을 느끼게 되고, 당당해지고 과장되며 시간경과에 대한 인지가 변하게 된다. 또한 시간왜곡과 같은 용량 의존적 인지변화나 졸음, 기억장애 등이 나타나기도 한다<sup>53)</sup>. THC를 사용하였을 때 스포츠 선수들의 성능이 향상된다는 직접적인 증거는 없지만, WADA에서는 THC를 S8(카나비노이드)로 분류하여 금지하고 있으며, MRPL은 1ng/mL이다<sup>10,54)</sup>. WADA는 2017년까지는 대마와 관련한 모든 성분들을 금지하였으나, THC의 의학적인 효능들이 밝혀짐에 따라 2018년부터는 THC가 0.3% 이하로 함유된 경우 의학적으로 사용이 가능한 ‘cannabidiol’로 간

주하여 예외항목으로 분류하고 있다<sup>55)</sup>.

## 2) THC의 약동학

일반적으로 대마초를 피웠을 경우 THC의 효과는 수분 내에 시작되어 1-2시간 후에 최고조에 달한다<sup>53)</sup>. 복용 후 20시간까지 혈액에서 검출 될 수 있으며 체지방과 기관에 저장되기 때문에 복용 4주 후까지도 머리카락이나 소변에서 검출될 수 있다<sup>56,57)</sup>. Campos et al<sup>58)</sup>의 연구에 의하면, 대마초 1개를 흡입한 3-8분 후에 최대 혈중 농도로 검출되었고, 2-4시간 후에 최대 효과를 나타냈으며, 약 20분 후에는 중추 신경계에 작용하여 4-6시간동안 정신 자극 효과가 지속되었다.

THC에 대한 연구는 대부분 대마흡연자들에 대한 연구였다<sup>51,57,59-65)</sup>. 혈중  $C_{max}$ 는 42.5-231ng/mL,  $T_{max}$ 는 9.5-14min,  $T_{1/2}$ 은 1.5-2.5h로 측정되었고<sup>61-63)</sup>, 2시간 내에 뇨중  $C_{max}$ 는 0.7ng/mL였으며, 복용 4-12시간 후에는 THC가 검출되지 않았다<sup>59)</sup>. 또한 평균 8.9년 동안(2-21년) 하루에 1개피 이상의 대마를 흡연한 사람들의 체내에서 THC가 20ng/mL 혹은 그 이하로 낮아지는데 걸리는 시간은 평균 27.1일이었다<sup>57)</sup>. 반면, 대마흡연자와 비흡연자의 THC의  $T_{1/2}$ 을 비교한 논문에서는 흡연자의 경우 28h, 비흡연자의 경우 57 h인 것으로 분석되었다<sup>60)</sup>.

한편, 마자인의 오일을 함유한 제품들을 분석한 연구<sup>51)</sup>에서는 THC가 위장관에서 90-95% 흡수되고, 소변으로 배설되는 용량은 20-30%이며,  $T_{1/2}$ 은 24시간이라고 분석하였다. 또한, THC의 경우 혈액보다 타액에서 더 오랜 시간 검출되기 때문에 타액에서의 THC 검출에 대한 연구들도 진행된 바 있었다<sup>60)</sup> (Table 5).

## 3) 마자인(마인)의 THC 함량

Bosy et al<sup>51)</sup>은 마자인에서 추출한 오일을 함유한 제품들의 THC 함량에 대해 분석하였으나, 해당 제품들에서 사용된 마자인의 양에 대해서는 언급되어

있지 않았다. 그 밖에 다른 연구들로는 THC의 검출 방식에 대한 연구들만 있을 뿐, 마자인의 THC 함량에 대한 연구들은 찾을 수 없었다.

## 3. 마전자(호미카), 보두(여송과)

마전자(호미카, *Strychni Semen*)는 마전자과에 속하는 마전(*Strychnos nux-vomica* L.)의 종자이다. 마전의 성숙한 종자에는 독성이 강한 alkaloids가 1.5-5% 함유되어 있고, 이 중에서 가장 주요한 성분은 strychnine과 brucine이다<sup>49)</sup>. 대한약전에는 마전자의 건조한 것을 정량할 때 strychnine을 1.05% 이상 함유해야한다고 규정하고 있으며<sup>18)</sup>, 국내 공정서에는 이 조건을 만족시키는 마전자만 유통하도록 하고 있다<sup>67)</sup>. 보두(여송과, *Strychni Ignatii Semen*)는 마전자과에 속한 덩굴성 식물인 여송과(*Strychnos ignatii* Bergius)의 종자로, 보두 또한 strychnine을 함유하고 있다<sup>49)</sup>.

### 1) 도핑금지성분

마전자와 보두에서 도핑과 관련하여 주의해야 할 성분은 strychnine으로<sup>10)</sup>, 마전자의 경우 총 alkaloids의 1.03-1.07%, 보두의 경우 3.9%에 해당하는 strychnine을 함유하고 있다<sup>49,68)</sup>. Strychnine을 낮은 용량으로 섭취할 경우, 발작, 경련, 강직, 과잉각성 등의 증상이 나타날 수 있고<sup>69)</sup>, strychnine 중독이 진행됨에 따라 빈맥, 혈압상승, 빈호흡, 청색증, 발한, 전해질 불균형, opisthotonus 등이 발생할 수 있으며 드물게 오심이나 구토가 발생할 수도 있다. 나아가 strychnine으로 인해 심장마비, 호흡부전, 다발성 장기 부전 등이 발생하여 사망할 수도 있다<sup>70)</sup>. Strychnine을 복용 혹은 흡입할 경우 치사량은 성인에서 30-100mg<sup>71)</sup>, 소아에서 15mg<sup>71,72)</sup>이고, strychnine을 주사할 경우 5-10mg<sup>73)</sup>라고 알려져 있다. 이와 같이 독성이 강한 성분이기에 WADA는 strychnine을 S6(홍분제) 중 가장 먼저 금지물질로 선정하였으며, MRPL은 100ng/mL이다<sup>10)</sup>.

Table 5. Pharmacokinetics of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)

Year	Author	Doses and administration	Clinical specimen	PK parameter
1971	Lemberger et al <sup>66)</sup>	THC administered intravenously to chronic marijuana smokers and non-smokers.	serum	$T_{1/2}$ : 28h(chronic smokers), 58h(non-smokers)
1985	Ellis et al <sup>57)</sup>	Cannabis abusers(retrospective study)	-	The average period of excretion was 27.1 days (20ng/mL or less).
2000	Bosy et al <sup>51)</sup>	2 capsules containing 48.6 $\mu$ g THC p.o.	urine	$C_{max}$ : 5.2ng/mL, Always detect less than 50ng/mL
		Oil containing 172.5 $\mu$ g THC p.o.	urine	$C_{max}$ : 1.8ng/mL, Always detect less than 50ng/mL
		Oil containing 315.0 $\mu$ g THC p.o.		$C_{max}$ : 13.9ng/mL, Detected immediately upon ingestion but detected less than 15ng/mL. Not detected within 24h after stopping ingestion.
		Oil containing 540.0 $\mu$ g THC p.o.		$C_{max}$ : 21.1ng/mL, Detected within 3-4 days after ingesting oil. Not detected within 24h after stopping ingestion.
		Oil containing 546.0 $\mu$ g THC p.o.		$C_{max}$ : 13.1ng/mL, Detected within 3-4 days after ingesting oil. Not detected within 24h after stopping ingestion.
2007	Kauert et al <sup>61)</sup>	THC as a low dose(18.2 $\pm$ 2.8mg)	serum	$C_{max}$ : 47.8 $\pm$ 35 $\mu$ g/L, $T_{1/2}$ : 1.5 $\pm$ 0.1h, And fell below 1 $\mu$ g/L for 6h.
		THC as a high dose(36.5 $\pm$ 5.6mg)	serum	$C_{max}$ : 79.1 $\pm$ 42.5 $\mu$ g/L, $T_{1/2}$ : 1.4 $\pm$ 0.1h, And fell below 1g/L for 6h.
2008	Zuurman et al <sup>64)</sup>	Rising doses of THC (2, 4, 6 and 8mg) using a Volcano <sup>®</sup> vaporizer	serum	$T_{1/2}$ : 7.68min
2008	Hunault et al <sup>62)</sup>	29.3mg of THC	serum	$C_{max}$ : 135.1 $\mu$ g/L, $T_{max}$ : 9.5min
		49.1mg of THC		$C_{max}$ : 202.9 $\mu$ g/L, $T_{max}$ : 14.1min
		69.4mg of THC		$C_{max}$ : 231.0 $\mu$ g/L, $T_{max}$ : 12.3min
2010	Toennes et al <sup>60)</sup>	Cannabis abusers using an average of 33mg THC, for 10min	saliva	- occasional marijuana user; $C_{max}$ : 49.1 $\pm$ 24.9 $\mu$ g/mL, $T_{max}$ : 0.1h, $T_{1/2}$ : 1.6 $\pm$ 0.2h - heavy marijuana user; $C_{max}$ : 120.9 $\pm$ 78.1 $\mu$ g/mL, $T_{max}$ : 0.1h, $T_{1/2}$ : 3.0 $\pm$ 1.5h
2010	Hunault et al <sup>63)</sup>	Cannabis cigarettes containing 29.3mg of THC	serum	$C_{max}$ : 99.5ng/mL, $T_{max}$ : 14min, $T_{1/2}$ : 150min
		Cannabis cigarettes containing 49.1mg of THC		$C_{max}$ : 125.0ng/mL, $T_{max}$ : 14min, $T_{1/2}$ : 150min
		Cannabis cigarettes containing 69.4mg of THC		$C_{max}$ : 175ng/mL, $T_{max}$ : 14min, $T_{1/2}$ : 150min
2010	Brenneisen et al <sup>59)</sup>	70mg of THC	serum	$C_{max}$ : 20.9 $\pm$ 16.7ng/mL, $T_{max}$ : 5min
			urine	$C_{max}$ : 0.7 $\pm$ 0.3ng/mL within 2h after administration - Not detected within 4-12h after administration.
2018	Pacifci et al <sup>65)</sup>	1g of marijuana(containing of 0.16% THC)	saliva	- The concentration was in the range of 2.5-21.5 ng/mL for the first 30 min after smoking and gradually decreased.
			urine	- The concentration of THC-COOH(major metabolites of THC in urine)was 1.8ng/mL.

THC:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, PK: pharmacokinetics,  $C_{max}$ : the maximum (or peak) concentration that a drug achieves in a specified compartment,  $T_{max}$ : the time that it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration,  $T_{1/2}$ : the time required for a quantity to reduce to half its initial value, h: hours

## 2) Strychnine의 약동학

Strychnine은 독성이 너무 강하기 때문에 인간을 대상으로 한 대사 및 독성 연구는 찾아볼 수 없었고, strychnine 중독으로 인해 사망한 사례보고 연구가 대부분이었다. 일반적으로 strychnine을 복용한 후 약 15분 내에 증상이 나타났고, 흡입 또는 주사한 경우에는 5분 이내에 신속하게 증상이 나타났다<sup>74)</sup>. Strychnine 중독으로 인한 발작 증상은 최대 12-24시간이 지난 후에도 나타날 수 있었으며<sup>70)</sup>, 매우 높은 용량을 섭취한 경우 호흡 부전 및 뇌사가 시작되는 시간은 15-30분에 불과했다<sup>69)</sup>. 또한, strychnine은 점막을 통해 잘 흡수되며, 혈중  $C_{max}$ 는 2.1-4.73 mg/L,  $T_{max}$ 는 1.5-3h,  $T_{1/2}$ 은 10-15.9 h로 분석되었다<sup>74-76)</sup>. Strychnine의 배설은 주로 간에서 이루어지며<sup>74)</sup>, 복용량의 약 10-20%는 변하지 않은 형태로 처음 24시간 동안 소변으로 배출된다. 신장에서 배출되는 양의 70%정도가 처음 6시간 동안 배출되고, 90%정도가 처음 24시간 동안 배출된다. 48시간에서 72시간 내에 배출이 거의 완료되며, 복용량이 증가함에 따라 배설률이 감소된다<sup>77)</sup>.

한편, 보두를 복용한 연구들은 찾을 수 없었으나 마전자 제형이나 마전자를 포함한 처방을 복용한 연구들은 찾을 수 있었다. Van Eenoo et al<sup>78)</sup>은 380 $\mu$ g의 strychnine에 해당하는 over the counter(OTC) 약을 복용한 후 뇨중  $C_{max}$ 가 22.6-176ng/mL였고, 약을 복용한 후 24-48시간 동안 소변에서 strychnine이 계속 검출되며, 축적된 배출량을 분석했을 때 복용 후 첫 12시간 동안 총 strychnine의 2.2-8.6%가 변하지 않은 형태로 검출되었음을 밝혔다. Li et al<sup>79)</sup>의 연구에서는 160 $\mu$ g의 strychnine에 해당하는 캡슐제형을 복용한 대상자의 소변에서, 복용 6시간 후 58.2ng/mL, 복용 12시간 후 28.5ng/mL, 복용 18시간 후 14.1ng/mL의 strychnine이 검출되었다. Kong et al<sup>80)</sup>의 연구에서는 탕전법에 대한 언급은 없었지만, 10명의 대상자에게 8주 동안 0.4-1.2g에 해당하는 마전자를 포함한 마전자탕을 복용하도록 한 후 각각 복용 1, 2, 3, 4,

8주째에 채취한 혈액에서 10명 모두 strychnine이 10ng/mL이하로 검출되었다(Table 6).

## 3) 마전자(호미카), 보두(여송과)의 strychnine 함량

보두의 strychnine 함량에 대한 연구는 없었으나, 마전자의 strychnine 함량에 대한 연구로는 중국에서 수행된 4개의 연구가 있었다<sup>80-83)</sup>. Kong et al<sup>80)</sup>의 연구에서는 참가자들이 복용한 마전자의 strychnine 함량을 분석한 결과, 9.31-10.03mg/g의 strychnine이 검출되었다. 또한 Xu et al<sup>81)</sup>은 마전자를 6번 반복 측정한 결과 평균 12.1065mg/g의 strychnine이 검출되었음을 밝혔다.

한편, Tang et al<sup>82)</sup>과 Hu<sup>83)</sup>는 탕전법에 따른 마전자의 strychnine 함량 연구를 진행하였는데, Tang et al<sup>82)</sup>의 연구에서는 클로로포름(18.27mg/g), 에탄올(17.57mg/g), 산성수(16.04mg/g), 물(14.19mg/g)에 탕전한 순서대로 strychnine이 많이 검출되었다. Hu<sup>83)</sup>의 연구에서는 포제를 하지 않은 경우(18.24 mg/g), 뜨거운 모래에 볶은 경우(16.25mg/g), 식초에 담가 놓은 경우(10.57mg/g), 참기름에 볶은 경우(10.25mg/g), 감초기름에 볶은 경우(9.27mg/g), 5% 아세트산에 담가 놓은 경우(4.67mg/g)의 순서로 strychnine이 많이 검출되었다(Table 7).

## 4. 반하

반하(Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae)는 천남성과(Araceae)에 속하는 반하(*Pinellia ternata* Breitenbach)의 덩이줄기로서 주피를 완전히 제거한 것이다<sup>18)</sup>. Phenol류로서 homogentisic acid, 3,4-dihydroxybenzaldehyde 등이 함유되어 있고, 총 alkaloids로서 ephedrine이 0.002%정도 함유되어 있다<sup>20)</sup>.

### 1) 반하의 ephedrine 함량

반하에서 도핑검사와 관련하여 주의하여야 할 성분은 ephedrine이다. Xu et al<sup>84)</sup>은 반하를 5차례 반

**Table 6.** Pharmacokinetics of Strychnine

Year	Author	Doses and administration	Clinical specimen	PK parameter
1986	Edmunds et al <sup>75)</sup>	-	serum	T <sub>1/2</sub> : 10h, Detection of 1.6mg/L strychnine after 4h of inhalation
1997	Palatnick et al <sup>74)</sup>	Ingested half of a 250mL container of 2% strychnine sulfate(2.5g)	serum	C <sub>max</sub> : 2.1mg/L, T <sub>max</sub> : 3h, T <sub>1/2</sub> : 15.9h - Lethal dose was 100-120mg.
2002	Wood et al <sup>76)</sup>	-	serum	T <sub>1/2</sub> : 12h - The initial concentration at 1.5h after ingestion was 4.73mg/L, falling to 0.38mg/L at 74h post ingestion.
2006	Van Eenoo et al <sup>78)</sup>	Over the counter(OTC) drug 10 pills(380μg of strychnine) p.o.	urine	C <sub>max</sub> : 22.6-176ng/mL - Strychnine was detected during 24-48h after administration. And 2.2-8.6% of all ingested strychnine was excreted unchanged in urine during the first 12h after administration.
2010	Li et al <sup>79)</sup>	Treated with 2 <i>Gujinwan</i> capsules (160μg of strychnine)	urine	58.2ng/mL at 6h, 28.5ng/mL at 12h, 14.1ng/mL at 18h
2011	Kong et al <sup>80)</sup>	Guo's <i>Ma Qian</i> Decoction(0.4-1.2 g/day of <i>Ma Qian Zi</i> ) p.o.(twice/day, for 8 weeks)	serum	- Strychnine was detected below 10ng in all subjects. And, during administration and even after the 8-week administration period, there was no accumulated strychnine in the blood.

-, not presented in the study

PK: pharmacokinetics, C<sub>max</sub>: the maximum (or peak) concentration that a drug achieves in a specified compartment, T<sub>max</sub>: the time that it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration, T<sub>1/2</sub>: the time required for a quantity to reduce to half its initial value, h: hours

**Table 7.** Content of Strychnine

Year	Author	Species	Analysis method	Extraction method	Content(mg/g)
2009	Tang et al <sup>82)</sup>	-	-	Extraction with chloroform	18.27
				Extraction with ethanol	17.57
				Extraction with acidic water	16.04
				Extraction with water	14.19
2011	Kong et al <sup>80)</sup>	semen strychni	HPLC	Guo's <i>Ma Qian</i> Decoction (0.4-1.2g/day of <i>Ma Qian Zi</i> )	9.55 (in 0.4g), 9.95 (in 0.6g), 9.78 (in 0.8g), 10.03 (in 1.0g), 9.31 (in 1.2g)
2012	Xu et al <sup>81)</sup>	-	HPLC	Analyze <i>Strychnos nux-vomica</i> powders 6 times	12.1065
2015	Hu <sup>83)</sup>	-	-	Raw <i>Ma Qian Zi</i>	18.24
				<i>Ma Qian Zi</i> heated with sand*	16.25
				<i>Ma Qian Zi</i> processed with Glycyrrhizae oil <sup>†</sup>	9.27
				<i>Ma Qian Zi</i> with 5% acetic acid <sup>‡</sup>	4.67
				Deep frying <i>Ma Qian Zi</i> <sup>§</sup>	10.25
				<i>Ma Qian Zi</i> with vinegar <sup>  </sup>	10.57

-, not presented in the study

\*. 砂烫, First, warm the sand with fire, then fill in the *Ma Qian Zi*. and fry until brown or dark brown, filter the sand and cool.

†. 甘草制, After diluting the Glycyrrhizae oil 10 times, add the *Ma Qian Zi* and boil. After 4h boiling, remove the Glycyrrhizae oil, and dry at 60°C.

‡. 醋泡, Dipping the *Ma Qian Zi* in water for 2 days, running for 0.5 days, dividing into 1.5 mL. And dipping in 5% acetic acid for 5 days, washing with water, and drying at 60°C after 3 days.

§. 油炸, Put the *Ma Qian Zi* into the boiling pots of oil, and when it is yellow, take it out and cool it down.

||. 醋炙, Mix *Ma Qian Zi* and vinegar evenly, and when the vinegar disappears, cool down.

HPLC: High Performance Liquid Chromatography, p.o.: per oral

복 측정된 결과 평균 0.0017mg/g의 ephedrine이, Qi et al<sup>85)</sup>은 6차례 반복 측정된 결과 반하에 평균 0.0287mg/g의 ephedrine이 함유되어 있음을 보고하였다. 또한 Li et al<sup>86)</sup>은 반하를 산지별로 분석하여 安徽亳州의 반하에서 0.007mg/g로 가장 많은 ephedrine이 검출됨을 밝혔고, Zhu et al<sup>87)</sup>은 야생 반하와 재배 반하에서 각각 0.0055mg/g, 0.0039mg/g의 ephedrine이 검출되었다고 보고하였다.

한편, 포제방법에 따라서도 ephedrine의 함량이 달라지는데, 강즙과 백반으로 끓인 경우 가장 많은 ephedrine이 검출되었고, 다음으로 반하 자체, 강즙에 담가 놓은 경우, 강즙으로 끓인 경우, 백반 용액에 담가 놓은 경우의 순으로 ephedrine이 많이 검출되었다<sup>88)</sup>(Table 8).

5. 백굴채, 앵속각

백굴채(*Chelidonium Herba*)는 양귀비과(*Papaveraceae*)에 속한 애기똥풀(*Chelidonium majus* L. var. *asiaticum* Ohwi)의 지상부를 건조한 것이다. 진초에는 chelidone, stylophine, spartein, coptisine 등을 포함하는 다양한 alkaloids가 함유되어 있다<sup>20)</sup>. 앵속각(*Papaveris Fructus Deseminatus*)은 양귀비과에 속한 일년생 또는 이년생 본초인 양귀비(*Papaver somniferum* L.)의 과실을

건조한 것으로 morphine, codeine, narcotine 등이 함유되어 있다<sup>49)</sup>.

1) 도핑금지성분

양귀비과 식물은 주로 북반구의 아열대와 한대 식물로 약 30속 500여종이 분포하고 있다<sup>89)</sup>. 그 중 우리나라에는 4속 8종이 분포하고 있는데, 국내에서 약용 식물로 이용되는 종은 백굴채의 기원식물인 애기똥풀(*Chelidonium majus* L. var. *asiaticum* Ohwi)을 비롯하여 피나물(*Hylomecon vernale* Maxim), 개양귀비(*Papaver rhoeas* L.), 양귀비(*Papaver somniferum* L.)의 총 4종이다. 특히, 양귀비과 식물 중 *Papaver somniferum* L.와 *Papaver setigerum* D.C.는 codeine과 morphine과 같은 마약성분을 포함하고 있기 때문에 마약류로 분류되어 재배, 유통 등이 통제되고 있다<sup>90)</sup>.

이처럼 유통되고 있는 양귀비과 식물들 중 codeine과 morphine과 같은 마약성분을 포함하고 있는 식물이 있기 때문에, 양귀비과 식물을 기원으로 하고 있는 백굴채 역시 도핑검사와 관련하여 주의해야 할 한약재로 여겨지고 있다. 2018년 현재 codeine은 경기 중 WADA 모니터링 프로그램에 속해 있는 성분으로서 MRPL이 제시되어 있지 않으며, morphine

Table 8. Content of Ephedrine in Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae

Year	Author	Herbal medicine	Content(mg/g)
2005	Li et al <sup>86)</sup>	Anhuisheng-bozhou <sup>*</sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.007
		Hubeisheng-daye <sup>†</sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.001
		Hubeisheng-enshi <sup>‡</sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.001
		Guiyang <sup>§</sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.003
		Hubeisheng-Huangshi <sup>  </sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.004
		Guizhou <sup>¶</sup> 's Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.001
2007	Xu et al <sup>84)</sup>	Analyze Rhizoma Pinelliae, Rhizoma Typhonii Flagelliformis and their processed products 5 times	0.0017
2008	Qi et al <sup>85)</sup>	Analyze Pinelliae Tuber granules 6 times	0.0287
2009	Zhu et al <sup>87)</sup>	Wild Pinelliae Tuber and Rhizoma Pinelliae	0.0055
		Cultivated Pinelliae Tuber, Rhizoma Pinelliae	0.0039

\*. 安徽亳州, †. 湖北大冶, ‡. 湖北恩施, §. 贵阳, ||. 湖北黄石, ¶. 贵州

의 경우 S7(마약) 항목으로 분류되어 있으며 MRPL은  $1.0\mu\text{g/mL}$ 이다<sup>10)</sup>. 하지만 백굴채의 alkaloids 성분을 분석한 논문에서 codeine과 morphine은 검출되지 않았으며<sup>91)</sup>, <中華本草><sup>92)</sup>, <中藥大辭典><sup>93)</sup>, <本草學><sup>49)</sup> 등의 문헌에서도 백굴채에 codeine과 morphine이 함유되어 있다고 명시되어 있지 않았다.

## 6. 맥문동, 생지황, 육종용

맥문동(*Liriopsis Tuber*)은 백합과(Liliaceae)에 속하는 맥문동(*Liriopsis platyphylla* Wang et Tang) 또는 소엽맥문동(*Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler)의 뿌리의 팽대부로<sup>18)</sup>, glucose, fructose 등의 당류와 sucrose 및 기타 점액질 등을 함유하고 있다<sup>49)</sup>. 생지황(*Rehmanniae Radix Recens*)은 현삼과(Scrophulariaceae)에 속하는 지황(*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)의 뿌리로<sup>18)</sup>, glycosides가 주 성분이며, catalpol, maninotriose, vitamin A, 당류 등을 함유하고 있다<sup>20,49)</sup>. 육종용(*Cistanchis Herba*)은 열당과(Orobanchaceae)에 속하는 육종용(*Cistanche deserticola* Y.C.Ma) 또는 기타 동속 근연식물의 육질경으로<sup>20)</sup>, 주성분은 phenylethanoid glycosides, iridoid, lignan, oligosaccharide, carbohydrate 등이 다<sup>94)</sup>.

### 1) 도핑금지성분

맥문동, 생지황, 육종용의 경우 각 한약재의 구성 성분 중 glycerol 성분때문에 도핑검사와 관련하여 주의하여야 할 한약재로 간주되었다. Glycerol은 복용하거나 주사로 맞을 경우 과수복화되어 혈장이 증가하게 된다. 이는 결과적으로 도핑관련 혈액매개변수 즉, 헤모글로빈 및 헤마토크릿에 대한 혈액 도핑의 효과를 은폐할 수 있기 때문에 WADA의 금지목록 중 S5(이노제 및 은폐제) 항목으로 분류된 바 있다<sup>10,95)</sup>. 하지만 2012년 이후 glycerol의 도핑 효과에 대한 의문점들이 지속적으로 제기되었고 이전의 연구들을 메타 분석한 결과<sup>95)</sup>, glycerol을 투여한 경우

가 같은 양의 수액을 투여한 경우보다 혈장의 양은 3.3% 가까이 증가하였으나 헤모글로빈의 감소에 있어서는 큰 차이가 없음이 밝혀졌다. 또한 다른 혈장 부피 확장제와 비교했을 때, glycerol을 투여한 경우는 도핑관련 혈액매개변수를 변화시키는데 있어 매우 제한적인 능력을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 이에 WADA는 2018년 1월 1일부터 glycerol을 금지 목록에서 삭제하였다<sup>10)</sup>.

## 7. 지실, 지각

지실(*Ponciri Fructus Immaturus*)은 운향과(Rutaceae)에 속하는 탕자나무(*Poncirus trifoliata* Rafinesqul)의 익지 않은 열매를 그대로 또는 반으로 잘라 건조한 것이다<sup>49)</sup>. 이 약을 건조한 것은 정량할 때 poncirin 2.0%이상, naringin 0.7%이상을 함유한다<sup>18)</sup>. 이외에도 lemonene, myrcene, camphene 등이 함유되어 있으나 synephrine이 함유되어 있는지는 불분명하다<sup>20)</sup>. 지각(*Aurantii Fructus Immaturus*)은 운향과에 속하는 광귤나무(酸橙, *Citrus aurantium* L.), 하귤(*Citrus natsudaidai* Hayata) 또는 그 재배 변종의 털 익은 열매를 건조한 것이다. 쓴귤(bitter orange, *Citrus aurantium*)종 식물들은 플라보노이드 성분인 naringin과 hesperidin이 주성분이지만, 그 중에서도 우리나라에서 많이 사용하는 광귤나무(*Citrus aurantium* L.)는 naringin, poncirin이 주성분이다<sup>20)</sup>.

### 1) 도핑금지성분

지실과 지각은 구성성분 중 synephrine으로 인해 도핑검사와 관련하여 주의해야 할 한약재로 간주되고 있으나, 2018년 현재 synephrine은 WADA 모니터링 프로그램에 속해 있는 성분으로 MRPL은 제시되어 있지 않다<sup>10)</sup>.

Synephrine은 parasynephrine이나 *p*-synephrine (P-hydroxy- $\alpha$ -{methylaminomethyl} benzylalcohol)을 지칭하는 경향이 있으며, 대부분 공통적인 의미로 사용된다. 이들뿐만 아니라 이성질체인 *o*-synephrine



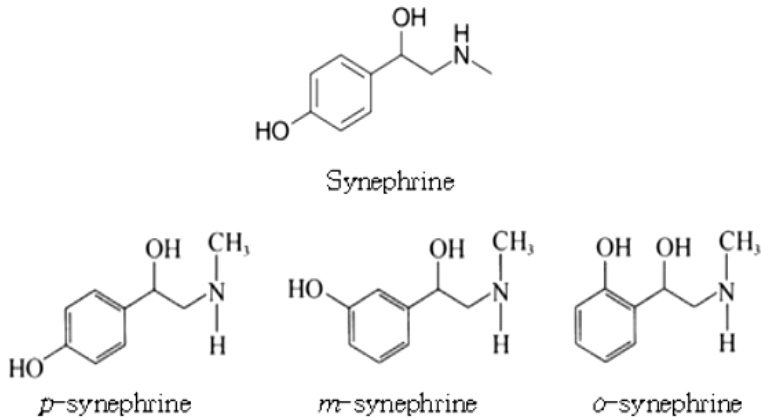


Fig. 1. Structure of synephrine and isomer

The above is the structure of synephrine. The below three structures are the possible isomers of synephrine depending on the position of the phenolic hydroxyl group.

(ortho-synephrine)과 *m*-synephrine(meta-synephrine)도 synephrine과 유사한 성질을 가진 것으로 간주된다. *p*-synephrine은 인체에서 내생적으로 생산되거나 쓴귤(*Citrus aurantium*)을 사용한 한약이나 보충제에서 발견될 수 있는 alkaloids 화합물이다<sup>96</sup>(Fig. 1).

Synephrine은 ephedrine과 구조적으로 유사하며<sup>97</sup>, 일반적으로 기초신진대사율을 증가시키고 지방 분해를 유도하며 열을 생성하는 효과가 있어 흔히 체중감량 제품에 포함되는 성분이다<sup>98</sup>. 그러나 운동선수의 실력 향상에 영향을 미친다는 연구는 아직까지 없다<sup>99</sup>. 또한 Gutierrez-Hellin et al<sup>98</sup>연구에서 13명의 단거리 달리기 선수에게 3 mg/kg의 *p*-synephrine 혹은 위약을 섭취하게 한 후 45분 뒤, 점프 및 달리기 테스트를 하였으나 모든 결과에서 운동선수의 성적 향상에 효과적이지 못하다는 결론을 얻었다.

## 2) Synephrine의 약동학

*m*-synephrine은 경구 투여 시 쉽게 흡수되며, 경구 투여량의 약 80%가 24시간 이내에 소변으로 배출된다. 일반적으로 단일 경구 투여 시 최고 혈중 농도는 1-2시간 내에 도달하며, 혈중  $T_{1/2}$ 은 2-3h이다<sup>97</sup>.

*p*-synephrine도 혈중  $T_{1/2}$ 은 2-3h이다<sup>97,100</sup>.

Medana et al<sup>101</sup>은 15mg의 synephrine을 복용하고 3시간이 지난 후 뇨중  $C_{max}$ 가 14.3 $\mu$ g/L임을, Shara et al<sup>102</sup>은 쓴귤(*Citrus aurantium*)에서 추출한 49mg의 *p*-synephrine을 15일간 복용시킨 결과, 1주 복용 후 혈중에서 2.54 $\pm$ 1.54ng/mL, 2주 복용 후 혈중에서 2.69 $\pm$ 1.52ng/mL의 synephrine이 검출되었음을 보고하였다(Table 9).

## 3) 지실, 지각의 synephrine 함량

지실의 synephrine 함량에 대한 연구는 찾을 수 없었다. 지각의 synephrine 함량에 대한 연구들은 대부분 중국의 연구였는데, 주로 지각의 기원식물인 광귤나무(*Citrus aurantium* L.)가 속해있는 쓴귤(*Citrus aurantium*)중 식물들의 synephrine 함량을 분석한 연구들이었다. Ke et al<sup>103</sup>은 지각을 HPLC 방식으로 3차례 분석한 결과, 각각 1.1146mg/g, 1.129mg/g, 1.9553mg/g의 synephrine이, Luo et al<sup>104</sup>은 지각을 5차례 분석한 결과 8.3mg/g의 synephrine이, Lu et al<sup>105</sup>은 지각을 6차례 분석한 결과 8.4mg/g의 synephrine이 함유되어 있음을 밝혔다. Zhao et al<sup>106</sup>

은 털 성숙한 지각(*Aurantii Fructus Immaturus*)과 성숙한 지각(*Aurantii Fructus*)을 분석하여 털 성숙한 지각에서 4.5mg/g의 synephrine이, 성숙한 지각에서 1.3mg/g의 synephrine이 함유되어 있음을 밝혔다. 미국에서 진행된 한 연구<sup>107)</sup>에서는 쓴귤(*Citrus aurantium*) 종에 속한 과일들을 건조한 것에서 8.5mg/g의 synephrine이, 쓴귤(*Citrus aurantium*)종의 추출물을 건조한 것에서는 71.5mg/g의 synephrine이 검출됨을 보고하였다.

한편, 대부분 synephrine이 함유되어 있는 귤(*Citrus*)속 과일들에 대한 연구를 수행한 논문도 있었는데, Shawky<sup>108)</sup>은 쓴귤(*Citrus aurantium*)을 분석하여 2.53mg/g의 synephrine이 함유되어 있음을

밝혔다. Tanaka et al<sup>109)</sup>은 쓴귤(*Citrus aurantium*)종 과일들의 synephrine이 열이나 빛 에너지에 의해 구조가 변하여 발생하는 (R)-synephrine(*d*-synephrine)과 (S)-synephrine(*l*-synephrine)의 함량에 대해 분석하였는데, 쓴귤(*Citrus aurantium*)을 포함한 mikan, orange, bitter orange, ponkan과 같은 귤(*Citrus*)속 과일들 전부가 과육에서 껍질로, 즉 속 부분에서 겉 부분으로 갈수록 (R)-synephrine과 (S)-synephrine을 더 많이 함유하고 있음을 밝혔다(Table 10).

### 8. 사향

사향(*Moschus*)은 사향노루과(*Moschidae*)에 속하는 난쟁이사향노루(*Moschus berezovskii* Flerove), 산

**Table 9.** Pharmacokinetics of Synephrine

Year	Author	Doses and administration	Clinical specimen	PK parameter
2013	Medana et al <sup>101)</sup>	15mg of synephrine p.o.	urine	C <sub>max</sub> : 14.3 μg/L (at 3h after administration)
2018	Shara et al <sup>102)</sup>	A single oral dose of 49mg <i>p</i> -synephrine in bitter orange extract(for 15 days)	serum	- 1 week after administration: 2.54±1.54ng/mL - 2 weeks after administration: 2.69±1.52ng/mL

PK: pharmacokinetics, p.o.: per oral, C<sub>max</sub>: the maximum (or peak) concentration that a drug achieves in a specified compartment, h: hours

**Table 10.** Content of Synephrine

Year	Author	Herbal medicine	Content
2003	Ke et al <sup>103)</sup>	Analyze <i>Citrus Auarantium</i> L. 3 times	1.1146mg/g, 1.129mg/g, 1.9553mg/g
2006	Luo et al <sup>104)</sup>	Analyze <i>Citrus Auarantium</i> L. 5 times	8.3mg/g
2006	Lu et al <sup>105)</sup>	Analyze <i>Citrus Auarantium</i> L. 6 times	8.4mg/g
2006	Zhao et al <sup>106)</sup>	Analyze <i>Aurantii Fructus Immaturus</i>	4.5mg/g
		Analyze <i>Aurantii Fructus</i>	1.3mg/g
2007	Nelson et al <sup>107)</sup>	Analyze <i>Citrus aurantium</i> fruit	8.85mg/g (dry weight of synephrine)
		Analyze <i>Citrus aurantium</i> extract	71.5mg/g (dry weight of synephrine)
2014	Shawky <sup>108)</sup>	Analyze <i>Citrus aurantium</i> fruit(bitter orange)	2.53mg/g
2018	Tanaka et al <sup>109)</sup>	In citrus fruits(mikan, orange, bitter orange, and ponkan samples)	<(R)-synephrine> exocarp(0.264±0.0087mg/g), mesocarp(0.174±0.0096mg/g), endocarp(0.094±0.0096mg/g), sarcocarp(0.021±0.0103mg/g) <(S)-synephrine> exocarp < 0.0025mg/g, the other parts < 0.0008mg/g

L.: Linne

사향노루(*Moschus chrysogaster* Hodgson), 사향노루(*Moschus moschiferus* L.) 수컷의 사향선 분비물이 다. 주성분으로 0.5-2%의 muscone을 함유하고 있어 특이한 방향성을 가지고 있다. 또한 사향에는 남성호르몬 유사물질로서 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, 5 $\beta$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol 등의 다양한 androstane 유사체가 함유되어 있는 것으로 분리 보고되어 있고, cholesterol, pyridine류 화합물도 함유하는 것으로 보고되어 있다<sup>20)</sup>.

1) 도핑금지성분 및 함량

사향은 스테로이드, 지질, 펩티드 등의 화학성분으로 구성되어 있어 이들이 체내에 들어가 동화작용을 일으킬 수 있기 때문에 한국과 중국에서 도핑검사와 관련하여 주의해야 할 한약재로 간주하고 있다<sup>10)</sup>. 2017년 중국반도핑위원회와 중국의 국가식품약품감독관리국이 WADA의 지원을 받아 시행한 연구에 의하면<sup>10)</sup>, 야생 사향(*Moschus* sp.)과 재배 사향(*Moschus berezovskii*)을 샘플로 만들어 Gas Chromatography tandem Mass Spectrometry (GC-MS/MS) 방식을 이용해 스테로이드를 추출한 결과, 총 17개의 스테로이드 성분이 검출되었다. 이 중 WADA의 금지목록에 해당하는 성분은 10가지로 Androsterone(An), Etiocholanolone(Etio), 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol(5 $\alpha$ -diol), 5 $\beta$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol(5 $\beta$ -diol), dehydroepiandrosterone(DHEA), epiandrosterone(EpiA), testosterone(T), epitestosterone(ET), 4-androstene-3,17-dione(4-AD), 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone(DHT), 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol(5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol), 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol(5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol), 5 $\alpha$ -androstane-3,17-dione(5 $\alpha$ -dione)이었다. 10가지 성분 중 사향의 주요 구성성분은 Etio, 5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol, 5 $\beta$ -diol, An, 4-AD로, 그 중에서도 특히 Etio가 가장 많이 검출되었다(Table 11). 이 성분들은 대부분 S1(동화작용제)으로 분류되며, 그 중에서도 ‘외인성으로 투여된 내인성 동화작용남성호르몬 스테로

Table 11. Steroid Content in Musk ( $\mu$ g/g)

Steroid	1*	2*	3*
An <sup>†</sup>	303	152	321
Etio <sup>†</sup>	3164	419	1673
5 $\alpha$ -diol <sup>†</sup>	273	24	16
5 $\beta$ -diol <sup>†</sup>	269	26	399
DHEA <sup>†</sup>	88	41	46
EpiA <sup>†</sup>	180	61	188
T <sup>†</sup>	28	32	97
ET <sup>†</sup>	36	29	76
4-AD <sup>†</sup>	273	80	2968
DHT <sup>†</sup>	<10	<10	<10
5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol <sup>†</sup>	838	97	1504
5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol <sup>†</sup>	14	<0.5	25
5 $\alpha$ -dione <sup>†</sup>	119	73	580
E	<24	-	<24
Ediol	-	-	-
Preg	<24	<24	<24
Prog	<21	-	<21
Etriol	-	-	-
17OHPreg	-	-	-
Chol	1609	780	2571

\*. musk sample number. 1, 2 is *Moschus* sp. and 3 is *Moschus berezovskii*.

†. Steroids prohibited according to the WADA Prohibited List 201810).

-, not detected.

An: androsterone, Etio: etiocholanolone, 5 $\alpha$ -diol: 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, 5 $\beta$ -diol: 5 $\beta$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, DHEA: dehydroepiandrosterone, EpiA: epiandrosterone, T: testosterone, ET: epitestosterone, 4-AD: 4-androstene-3,17-dione, DHT: 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, 5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol: 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol, 5 $\alpha$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol: 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol, 5 $\alpha$ -dione: 5 $\alpha$ -androstane-3,17-dione, E: estrone, Ediol: estradiol, Preg: pregnenolone, Prog: progesterone, Etriol: estriol, 17OHPreg: 17-OH-pregnenolone, Chol: cholesterol

이드’에 속한다. 내인성 동화작용남성호르몬은 체내에서 분비되는 호르몬들이기 때문에, MRPL이 제시되어 있는 ‘외인성 동화작용남성호르몬 스테로이드’나 ‘기타 동화작용제’와는 달리 호르몬의 농도와 각 호르몬 간의 비율을 계산하여 작성된 ‘steroid profile’을 통해 보고된다. 이 때, 일정 농도와 비율을 초과하게 되면 도핑양성반응으로 판정된다<sup>10)</sup>.

2) 사향의 약동학

사향의 도핑관련 임상논문으로는 총 3편이 있었다

<sup>110-112</sup>). Wang et al<sup>110</sup>)의 연구에서는 29명의 건강한 지원자들에게 야생 사향(*Moschus sp.*)과 재배 사향(*Moschus berezovskii*)을 3개의 샘플로 만들어 이를 100mg과 200mg 투여군으로 나눈 후 하루 1회 3일 동안 연복하게 하였다. 복용 2일 전부터 복용 종료 후 2일까지의 소변을 분석한 결과, 100mg 투여군에서는 모두 도핑음성반응이 나왔으나, 200mg 투여군 중 한 명의 도핑검사에서는 복용 첫 날에는 음성반응, 복용 둘째 날에는 양성반응, 복용 셋째 날에는 1번은 양성, 1번은 음성반응이 나타났다. 반면, 복용 종료 후 2일째에는 모든 대상자의 소변에서 Etio, An을 비롯한 거의 모든 성분이 복용 전 수준으로 돌아왔다.

Thevis et al<sup>111</sup>)은 2011년 여자 월드컵에 출전한 축구선수 5명에서 도핑양성반응이 나타났던 사건에 대해 보고하였다. 당시 도핑검사는 대회시작 당일과 대회기간 중에 이루어졌는데, 대회 시작 당일에는 무작위로 선택된 선수 4명에서 모두 도핑음성반응이 나타났지만, 대회 도중(대회 시작 후 3일째, 7일째) 시행한 도핑검사에서도 각각 무작위로 선택된 선수 2명 중 1명에서 도핑양성반응이 나타났다. 이에 4일이 지나(대회 시작 후 11일째) 나머지 축구선수단 19명 모두에 대해 도핑검사를 재시행한 결과, 3명에서 도핑양성반응이 나타났다. 이후 도핑양성반응의 원인을 찾기 위해 조사를 시행한 결과, 이들이 대회 시작 약 2주 전부터 복용한 사향 때문인 것으로 밝혀졌다.

He et al<sup>112</sup>)의 연구에서는 2명의 건강한 지원자에게 각각 100mg의 야생 사향 혹은 재배 사향을 1회 복용하도록 한 후 복용 전 아침에 1회, 복용 후 48시간 동안 10회의 소변에서 소변 내 스테로이드 변화를 분석한 결과, 모두 도핑음성반응이 나타났다.

## 9. 귀판

귀판(*Testudinis Plastrum*)은 남생이과(*Testudinidae*)에 속한 척추동물인 남생이(*Chinemys reevesii* Gray)의 腹甲 혹은 背甲을 건조한 것이다<sup>49</sup>). 귀판에는 동

식물에 널리 존재하는 천연스테로이드 성분들 중 하나인 cholesterol myristate, sterol, (+)-4-cholesten-3-one 등이 들어있다<sup>113</sup>). 그러나 이들은 WADA에서 금지하는 동화작용제(S1)나 글루코코르티코이드(S9)와 같은 스테로이드 성분이 아니다. 천연스테로이드는 강력한 효과 및 부작용을 가지는 합성스테로이드와는 다르며, 대체로 인체에 유익한 약리작용을 나타낸다<sup>7</sup>).

## 10. 해구신

해구신(*Otariae Testis et Penis*)은 물개과(*Otariidae*)에 속하는 물개(*Callorhinus ursinus* L. = *Otaria ursinus* Gray)의 음경과 고환을 절취한 후 주위의 육질과 지방을 제거하여 건조한 것이다<sup>49</sup>). <中華本草><sup>114</sup>)에 의하면, 해구신은 미량의 androsterone을 함유하고 있고 이외에 당, 지방 등을 함유하고 있다. Androsterone은 testosterone의 대사물질 중 하나로<sup>115</sup>), WADA의 금지목록 중 S1(동화작용제)에 속하며, WADA에서 제시한 MRPL은 5ng/mL이다<sup>10</sup>). Androsterone은 신체 조성을 향상시켜 근력을 향상시킨다고 알려져 있으며<sup>115</sup>), 반감기는 대략 19-20분 정도로 알려져 있다<sup>116</sup>). Androsterone과 도핑과의 관련성에 대한 논문들은 많이 있었지만, 해구신 자체와 도핑 간의 관련성 혹은 해구신의 androsterone 함량에 대한 논문은 찾을 수 없었다.

## 11. 자하거

자하거(*Hominis Placenta*)는 건강한 산모의 태반(*Homo sapiens* L.)을 건조한 것이다<sup>49</sup>). 태반은 모체에서 태아로 이어지는 연결통로로서 태아의 영양섭취와 호흡, 배설 등이 모두 이루어지는 곳으로 상당량의 스테로이드 호르몬을 합성할 뿐만 아니라 여러 가지 다양한 단백질, 성장인자, peptide, cytokine 등을 생산한다. 때문에 자하거는 각종 간세포나 신경세포, 상피세포 등을 생성하는 세포증식인자, 독감이나 암 등의 바이러스를 억제하는 다양한 interferon과

interleukin, human chorionic gonadotropin, progesterone, cortisone, growth hormone, prostaglandin, adrenocorticotropic hormone, mineral 등을 함유하고 있다<sup>114,117,118</sup>.

국내에서 허가되어 사용되고 있는 자하거 주사제는 크게 라이벡(Laennec) 등의 ‘자하거 가수분해물’과 멜스몬(Melsmon) 등의 ‘자하거 추출물’의 2종류가 있다. 2종류 모두 가수분해법을 통해 조제되며, 그 과정에서 호르몬 성분은 모두 제거된다<sup>119</sup>. 자하거 추출물인 ‘멜스몬’의 경우 싱가포르의 ‘Health Sciences Authority’와 홍콩의 ‘Hong Kong Productivity Council’에서 시행한 검사에서 호르몬 성분이 함유되어 있지 않은 것으로 분석된 바 있다<sup>120</sup>.

## 12. Higenamine 함유 한약재

Higenamine은 norcoclaurine이나 dl-demethylcoclaurine라고도 불리는 성분으로서 남천(*Nandina domestica* Thunberg (Berberidaceae)), 연꽃(*Nelumbo Nucifera*), 멕시코 가시양귀비(*Argemone mexicana*), 버들목련(*Magnolia salicifolia*), 부자(*Aconite Root*), 덩댕이덩굴과(*Tinospora crispa*), 황련(*Coptis japonica*), 세신(*Asarum heterotropoides*) 등을 포함한 많은 다른 식물들에 존재하는 성분이다<sup>121-129</sup>. 대표적으로 심근 수축력 및 심장박동수를 증가시키는 작용을 하며, 최근에는  $\beta$ -adrenergic receptor를 자극시켜 지방분해 및 열 생성 또한 증가시킬 수 있어 효과적인 항비만 제제로 간주되고 있다<sup>130</sup>. Higenamine의 작용 기전은 ephedrine과 synephrine이 지방을 연소하는 기전과 비슷하며<sup>121</sup>, 이외에도 higenamine의 항혈전효과, 항암효과, 항산화효과, 항염증 및 면역 조절 효과 등 다양한 약리학적 특성이 밝혀지고 있다<sup>129</sup>. WADA에서는 higenamine을 2017년부터 S2(펩티드호르몬, 성장인자, 관련 약물 및 유사체) 항목으로 선정하여 금지하고 있으며, MRPL은 10ng/mL이다<sup>10</sup>.

중국과 일본에서 Higenamine을 함유하고 있다고 공표한 한약재로는 부자(*Aconiti Lateralis Preparata*

Radix), 천오(*Aconiti Tuber*), 오약(*Linderae Radix*), 세신(*Asia Radix*), 연자육(*Nelumbinis semen*), 연자심(*Nelumbinis Plumula*), 덩댕이덩굴과(*Tinospora crispa*), 정향(*Caryophylli Flos*), 남천(*Nandina domestica*), 오수유(*Evodiae Fructus*)가 있다<sup>12,14</sup>.

### 1) Higenamine의 약동학

Higenamine의 약동학에 대해 인간을 대상으로 한 연구는 2012년에 발표된 Feng et al<sup>131</sup>의 연구만 있었다. 10명의 건강한 사람들에게 22.5 $\mu$ g/kg의 higenamine을 정맥 주사하여 higenamine의 약동학에 대해 분석한 결과, 평균 반감기는 8분이었고, higenamine의 94%가 반감기의 대략 4배에 해당하는 30분 이내에 제거되었다. 또한 higenamine의 배설과정에 있어서 전체 제거량의 9.3%에 해당하는 양만 신장을 통해 배출되며, 신장보다는 간이 higenamine의 배설에 있어서 더 중요한 역할을 한다고 분석하였다.

한편, 2017년 일본에서는 higenamine의 ‘배출량’에 대한 연구를 시행하였다<sup>132</sup>. 이는 higenamine이 포함된 남천(*Nandina domestica*)을 재료로 하는 약용 사탕(Nanten-nodo-ame throat lozenge)의 성분 분석과 함께, 이를 복용한 인간의 소변에서의 higenamine 배출량에 대한 분석연구였다. 이 연구에 따르면, 해당 약용 사탕 1개에는 2.2 $\pm$ 0.1 $\mu$ g의 higenamine이 함유되어 있었으며 한 번에 3개씩, 하루 3번 복용한 뒤(총 19.8 $\mu$ g의 higenamine을 섭취) 10-12시간 후의 소변을 High-Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry(HPLC-MS/MS) 방식으로 분석한 결과 최대 0.2-0.4ng/mL의 higenamine이 검출됨을 알 수 있었다.

그 밖에 2007년 중국에서는 higenamine의 안전한 복용량에 대한 연구를 시행하였는데, 32명의 건강한 성인에게 higenamine을 투여한 후 심박수, 혈압, 심전도를 평가한 결과 심각한 부작용 없이 안전하게 투여할 수 있는 하루 최대 용량은 24 $\mu$ g/g인 것으로

보고되었다<sup>133)</sup>.

## 2) 각 한약재의 higenamine 함량

Higenamine을 함유하고 있는 한약재들의 higenamine 함량에 대한 연구로는 중국과 한국의 연구가 있었다. 중국의 경우, 2011년 Tian<sup>134)</sup>이 HPLC 방식을 통해 분석한 결과 연자육의 배아인 연자심에 920 $\mu\text{g/g}$ , 부자에 22 $\mu\text{g/g}$ , 복세신에 84 $\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 함유되어 있음을 보고하였고, 이후 2012년에 Tian et al<sup>135)</sup>은 Tian<sup>134)</sup>와 같은 실험 조건 하에 재실험을 진행하여 연자심에 940 $\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 함유되어 있음을 밝혔다. 또한 다른 연구<sup>9)</sup>에 의하면, 연자육에 190 $\mu\text{g/g}$ , 세신에 55 $\mu\text{g/g}$ , 오수유에 46.8 $\mu\text{g/g}$ , 고허강에 1.4 $\mu\text{g/g}$ , 산초에 3.7 $\mu\text{g/g}$ , 정향에 1.0 $\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 함유되어 있었다. 한편, 2018년에는 22종의 중국 내 상용한약재(황백, 화초, 세신, 지부자, 정향, 속단, 현호색, 홍화, 혈갈, 적작약, 연꽃잎, 목향, 육계, 천궁, 독활, 당귀, 강활, 대황, 천목향, 몰약, 대혈등, 백지)에 대해 LC-MS/MS 방식을 이용하여 higenamine 함량을 분석한 결과 22종의 한약재

중 오직 4개의 한약재에서만 higenamine이 검출되었으며, 황백에서 8.216 $\mu\text{g/g}$ , 화초에서 5.010 $\mu\text{g/g}$ , 세신에서 8.66 $\mu\text{g/g}$ , 지부자에서 4.66 $\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 검출되었다<sup>136)</sup>(Table 12).

국내의 경우 2017년 대한스포츠한의학회에서 중국과 일본에서 higenamine과 관련하여 공표한 금지한약재 중 포부자, 세신, 오수유(탕포), 오약, 연자육, 법제천오, 법제초오에 대해 LC-MS/MS 방식을 이용해 higenamine을 분석하였다<sup>9)</sup>. 탕전방식은 한국에서 주로 사용하는 방법들 중 압력식, 무압력식 및 물추출(물 100%), 알코올추출(물:알코올=7:3) 방식을 조합하여 연구를 진행하였다. 그 결과 포부자, 법제천오, 법제초오, 오약, 연자육은 압력식 알코올추출법에서, 세신은 무압력식 알코올추출법에서, 오수유(탕포)는 압력식 물추출법에서 가장 많은 higenamine이 검출되었다. 각 추출법 중 일반적으로 임상에서 가장 많이 사용하는 ‘압력식 물추출법’을 기준으로 했을 때, 법제초오에서 7.002 $\mu\text{g/g}$ 으로 가장 많은 higenamine이 검출되었다. 또한, 포부자에서 0.211 $\mu\text{g/g}$ , 세신에서 5.168 $\mu\text{g/g}$ , 오수유(탕포)에서 2.835 $\mu\text{g/g}$ , 오약에

Table 12. Higenamine Content of Herbal Medicine according to the Method of Analysis

Year	Author	Herbal medicine	Analysis method	Content ( $\mu\text{g/g}$ )
2011	Tian <sup>134)</sup>	Nelumbinis Plumula	HPLC	920
		<i>Asiasarum heterotropoides</i> F. Maekawa var. <i>mandshuricum</i> F. Maekawa		84
		Aconiti Lateralis Preparata Radix		22
2012	Tian et al <sup>135)</sup>	Nelumbinis Plumula	HPLC	940
2018	Yang et al <sup>136)</sup>	Phellodendri Cortex	LC-MS/MS	8.216
		<i>Zanthoxylum bungeanum</i> Maximowicz		5.010
		Asia Radix		8.66
		Kochiae Fructus		4.66
		Caryophylli Flos, <i>Phlomis umbrosa</i> Turcz., <i>Corydalis</i> Tuber, <i>Carthami</i> Flos, <i>Draconis Sanguis</i> , <i>Paeonia lactiflora</i> Pall., <i>Nelumbo nucifera</i> , <i>Aucklandiae</i> Radix, <i>Cinnamomi</i> Cortex, <i>Cnidium officinale</i> Makino, <i>Angelicae Pubescentis</i> Radix, <i>Angelicae Gigantis</i> Radix, <i>Osterici</i> Radix, <i>Rhei Rhizoma</i> , <i>Vladimiriae</i> Radix, <i>Myrrha</i> , <i>Sargendoxae</i> Caulis, <i>Angelicae Dahuricae</i> Radix		-

-, not extracted

HPLC: High Performance Liquid Chromatography, LC-MS/MS: Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometry

서 3.488 $\mu\text{g/g}$ , 연자육에서 1.074 $\mu\text{g/g}$ , 법제천오에서 0.163 $\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 검출되었다(Table 13).

### 13. 한약 복합처방에 대한 연구

한약 복합처방을 복용한 후 도핑검사를 실시한 연구로는 補中治濕湯, 十全大補湯에 대한 연구가 있었다<sup>137,138</sup>. 補中治濕湯 연구의 경우<sup>137</sup>, <東醫寶鑑>에 기재된 본방을 기준으로 정제수 6L를 가하여 2시간 동안 전탕한 후 도핑검사를 시행한 결과 모두 도핑 음성반응이 나타났다. 十全大補湯 연구의 경우<sup>138</sup>, <東醫寶鑑>을 기준으로 제조한 十全大補湯 혹은 placebo 한약 1제를 6명의 20대 태권도 선수들에게 하루 3회, 5일 동안 복용하도록 하였다. 이 때, 2번의 기간 동안 한약을 복용하였는데 첫 번째 기간에 十全大補湯 혹은 placebo 한약 중 한 가지를 복용하였고 이후 잔존 한약에 대한 영향을 최소화하기 위해 3일 동안의 wash out 기간을 가진 뒤, 두 번째 기간에 나머지 한약을 복용하도록 하였다. 도핑 안전성을 확인하기 위해 복용 시작 전에 1회, 첫 번째와 두 번째 복용 종료 시점으로부터 각각 1일 후와 3일 후에 1회씩 총 4회, 도합 5회의 소변을 채취하였다. 채취한 소변을 WADA 프로토콜에 따라 분석한 결과, 모두 도핑음성반응이 나타났다.

이 외에 Kim et al<sup>6</sup>)은 2006년 2월부터 2007년 11

월까지 2년간 다양한 종목의 현역 엘리트 운동선수 228명을 대상으로 섭취하고 있는 한약에 대해 도핑 검사를 진행하였다. 정확히 어떠한 한약을 복용하였는지는 알 수 없었지만 모두 도핑음성반응이 나타났다.

## 고찰

전 세계적으로 시행되는 도핑검사서 가장 기본이 되는 자료는 WADA에서 발표하는 금지목록이다<sup>10</sup>. 도핑검사는 전세계적으로 인증된 여러 실험실에서 시행하게 되는데, 실험실의 장비나 실험방법들에 따라 분석 가능한 금지물질의 농도가 달라진다. 이에 WADA에서는 실험실 간의 분석 정도의 편차를 줄이기 위해 MRPL이라는 수치를 제시하고 있다. MRPL은 비한계치물질(non-threshold substances)과 그 금지물질의 대사산물 또는 마커(marker)의 최소 농도를 나타내는 수치로서, 안정적으로 금지물질을 탐지할 수 있는 기술적 성능의 필수적인 분석 변수를 나타내는 지표이다. 흔히 소변에서 MRPL을 초과한 값이 검출될 경우, 도핑 양성반응으로 간주하게 된다<sup>10</sup>.

최근 한 프로야구선수가 경기력 향상 목적이 아닌 피부병 치료를 위해 복용했던 한약에 함유된 ephedrine

Table 13. Content of Higenamine of Herbal Medicine according to the Extraction Method ( $\mu\text{g/g}$ )

Herbal medicine	Extraction method			
	In pressure		Non-pressure	
	Water extraction (Water 100%)	Alcohol extraction (Water: Alcohol=7:3)	Water extraction (Water 100%)	Alcohol extraction (Water: Alcohol=7:3)
Processed Aconiti Lateralis Preparata Radix	0.211	0.294	0.108	0.278
Asia Radix	5.168	3.841	3.114	6.415
Processed Evodiae Fructus	2.835	2.668	1.692	2.724
Linderae Radix	3.488	5.318	2.407	3.918
Nelumbinis Semen	1.074	1.407	1.117	1.09
Processed Aconiti Tuber	0.163	0.225	0.112	0.1305
Processed Aconiti Ciliare Tuber	7.002	9.322	5.476	5.38

성분 때문에 출전 정지를 당하는 일이 생기면서 다시 한 번 한약과 도핑과의 관계성에 대해 주목을 받는 일이 있었다<sup>139)</sup>. 많은 선수들이 체력향상 및 피로 회복, 나아가 피부미용 등의 목적으로까지 한약을 복용하고 있지만 한약과 도핑 간의 관련성에 대한 논문들은 거의 없는 실정이다. 특히 WADA에서 금지하고 있는 물질들 중 ‘경기기간 중 금지물질’을 치료 목적으로 복용해야 하는 선수들의 경우, 약물 복용 후 해당 약물이 체내에 잔류하는 시간을 반드시 고려해야 한다. 약물을 처방하는 의사 역시 KADA 홈페이지에 약물을 조회해보는 것만으로는 약물 복용 후 체내 잔류시간에 대해 알 수 없기 때문에 반드시 이에 대해 주의 깊게 파악하고 있어야 한다. 이 때, 기본적으로 알고 있어야 하는 것이 반감기이다. 반감기는 약물의 제거 또는 일정한 주입이 진행되는 동안 체내에서 약물의 양이 1/2로 줄어드는데 걸리는 시간을 의미하는 용어이다<sup>53)</sup>. 약물의 제거는 지수적인(exponential) 과정이기 때문에 약물이 절반으로 감소되는데 걸리는 시간은  $\ln(2)$ 에 비례한다고 볼 수 있다. 첫 번째 반감기 후 약물의 50%가 소실되고, 두 번째 반감기 후에 75%가 소실되어 네 번째 반감기 후에는 약물의 90% 이상이 소실된다고 볼 수 있다. 다만, 반감기가 신체 분포용적의 영향을 받기 때문에 약물이 반드시 예측한대로 소실되는 것은 아니나<sup>53)</sup>, 대략적인 추정은 가능하기에 이를 바탕으로 도핑관련 금지한약재들의 사용기준을 고찰해 보고자 한다.

첫째, 마황의 경우 도핑금지물질 중 ephedrine을 함유하고 있다. ephedrine의 반감기는 3-8시간정도로 추정된다<sup>28,41)</sup>. 고찰한 논문들 중 ephedrine의 약동학(배출량)과 함량을 함께 분석한 연구는 총 3개가 있었다. 7.5mg의 ephedrine을 함유한 소청룡탕 과립제를 단회 복용한 경우 노중  $C_{max}$ 는  $3.9 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ 였고<sup>37)</sup>, 8.6mg의 ephedrine을 함유한 갈근탕 과립제를 단회 복용한 경우 노중  $C_{max}$ 는  $4.35 \pm 1.82 \mu\text{g/mL}$ 였다<sup>36)</sup>. 두 연구 모두에서 ephedrine은 48시간 내에 소변

으로 100% 배출되었다<sup>36,37)</sup>. Chan et al<sup>31)</sup>의 연구에서는 약 5.7 mg의 ephedrine을 함유한 마황제를 단회 복용했을 때  $C_{max}$ 가  $8.2 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 였다. WADA의 ephedrine MRPL인  $10 \mu\text{g/mL}$ 를 고려하여 3개의 연구결과에 대해, 사용 가능한 ephedrine의 양을 추정해봤을 때, 단회 복용시 최소 6.95mg, 최대 19.77 mg까지의 ephedrine을 복용하여도 될 것으로 사료되며, 복용 후 대략 3-4일 간의 휴지기를 가지면 도핑 검사에서 안전할 것으로 추정된다. 반면, 7.5mg의 ephedrine을 함유한 소청룡탕 과립제를 하루 3번, 3일 동안 복용한 후 첫 소변에서  $13.73 \mu\text{g/mL}$ 의 ephedrine이<sup>37)</sup>, 8.6mg의 ephedrine을 함유한 갈근탕 과립제를 동일한 복용법으로 복용한 경우<sup>36)</sup>에도 복용 후 첫 소변에서  $39.03 \mu\text{g/mL}$ 의 ephedrine이 검출된 것으로 보아 복용량 및 복용기간에 따라 소변에서 검출되는 ephedrine의 양이 달라지기 때문에 다회 복용할 경우 단회 복용할 때보다 더 긴 휴지기가 필요할 것이라 사료된다.

마황의 ephedrine 함량에 대한 연구들을 살펴 보았을 때, 2시간 가열을 기준으로 마황을 물에 전탕한 경우 Lee et al<sup>42)</sup>은 6.23mg/g의 ephedrine이, Song et al<sup>45)</sup>은 18.0mg/g의 ephedrine이 검출됨을 밝혔다. Song et al<sup>45)</sup>은 ephedrine 함량에 대한 분석 이외에도 생마황보다 탕포마황에서, 가열시간이 길수록, 가열한 직후보다는 밀폐상태에 방치했을 때 ephedrine이 더 많이 검출됨을 추가적으로 밝혔다. 연구들마다 정확히 어떤 종류의 마황을 사용하였는지 기재되어 있지 않고, 마황과 물의 비율 또한 다르기에 정확히 비교하기 어려운 점이 있으나 마황의 종류, 가열시간, 추출방법, 보관방법 등에 따라 마황의 ephedrine 함량이 달라질 수 있음을 알 수 있다. 따라서 추후 실제 임상에서의 전탕 방법을 재현하여 ephedrine의 함량을 분석하는 연구가 필요하며, 마황 단미제의 전탕액과 복합처방에 있어서의 ephedrine 함량을 비교하는 연구도 필요할 것으로 사료된다. 또한, 고찰한 논문들에서 제시하고 있는 마황의 ephedrine 함량과 앞



서 추정하였던 ephedrine의 사용기준을 적용해보았을 때, 마황 1g을 사용하는 것만으로도 도핑양성반응이 나올 수 있을 것으로 추정된다. 그러므로 마황은 경기 기간 중에는 반드시 금지되어야 하며, 경기 기간 외에 복용하게 된다면 최소 3-4일 이상의 충분한 휴지기를 가지는 것이 도핑검사에 있어서 안전할 것으로 사료된다.

한편, pseudoephedrine, methylephedrine은 그 용량을 분석한 모든 연구들<sup>28,31-33,35-37,39,40)</sup>에서 ephedrine보다 적은 양이 검출되었다. 실제로 국내에 유통되는 마황에도 pseudoephedrine과 methylephedrine이 ephedrine보다 적게 함유되어 있다. 이 성분들의 MRPL은 ephedrine에 비해 높거나 동일하기 때문에 ephedrine의 함량을 고려하여 마황을 사용한다면 pseudoephedrine과 methylephedrine 도핑양성반응 여부에 대해서는 우려하지 않아도 될 것으로 사료된다.

둘째, 마자인(마인)의 경우 대마의 성숙한 종자로서, 씨앗껍질이 제거되어 유통되기 때문에 도핑에 안전한 편이라 할 수 있으나, 채취나 추출 및 유통 등의 과정에서 씨앗에 부착된 수지물질이나 잎이 완전히 제거되지 않아 도핑금지물질인 THC가 검출될 가능성이 있다<sup>51)</sup>. THC의 약동학(배출량) 및 함량에 대한 연구들이 '마자인'을 대상으로 한 것이 아닌, '대마초'를 대상으로 한 연구였기 때문에 정확한 자료라고 보기 어려우나 THC의 반감기가 최대 57시간으로 상당히 긴 것을 고려하였을 때, 마자인을 사용할 경우 최소 약 30일 내외의 휴지기를 가져야 할 것으로 사료된다.

셋째, 마전자(호미카)와 보두(여송과)의 경우 도핑금지물질 중 strychnine을 함유하고 있다. Strychnine은 인체 내 대사연구 및 독성 연구를 시행할 수 없을 정도로 독성이 매우 강하기 때문에 발표된 논문들 대부분이 strychnine 중독으로 인한 사망에 대한 사례보고였다. 소변에서 strychnine 배출량은 Van Eenoo et al<sup>78)</sup>의 연구에서 가장 높았으며, 이 연구에서는 380 $\mu$ g의 strychnine에 해당하는 OTC약을 복용

한 후  $C_{max}$ 가 22.6-176ng/mL였고, 복용 24-48시간동안 strychnine이 소변에서 계속 검출되었다. 한편, 보두의 경우 strychnine 함량을 연구한 논문을 찾을 수 없었으나 마전자의 경우 마전자 제형이나 마전자를 포함한 한약을 복용했을 때, 생 것의 경우 약 12.10-18.24mg/g의 strychnine<sup>81,83)</sup>, 이를 물로 탕전한 경우 약 9.31-14.19mg/g의 strychnine을 함유하고 있는 것으로 분석되었다<sup>80,82)</sup>. 이러한 결과를 바탕으로 마전자의 상용량인 0.3-0.6g<sup>49)</sup>에서 최저 용량을 기준으로 하여 물로 탕전한다고 가정했을 때, 마전자 1g당 2793-4257 $\mu$ g의 strychnine이 함유되어 있음을 알 수 있다. 이를 근거로 소변에서 검출가능한 strychnine의 양을 추정해보면 최소 166.1ng/mL로 strychnine의 MRPL인 100ng/mL를 초과하는 용량이 검출될 것으로 사료된다. 또한 혈중 반감기가 대략 10-15.9h<sup>74-76)</sup>인 것을 고려하여, 마전자를 사용할 경우 최소 약 6-7일 이상의 휴지기를 가져야 할 것으로 사료된다. 보두의 경우, 도핑과의 관련성에 대한 연구는 없었지만 strychnine이 함유되어 있어 문제가 될 수 있기 때문에 보두를 사용할 시 마전자와 동일하게 최소 약 6-7일 정도의 휴지기를 가져야 할 것으로 사료된다. 다만, 이는 혈청에서의 반감기를 통해 추정된 결과이기 때문에, 추후 뇨중 strychnine의 반감기에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

넷째, 반하의 경우 마황과 마찬가지로 ephedrine을 함유하고 있어 도핑과 관련하여 주의를 기울여야 하는 한약재로 분류된다. 분석된 논문들 중 0.0287mg/g으로 가장 많은 ephedrine<sup>85)</sup>이 함유된 반하를, 반하의 일일복용량 4-12g<sup>49)</sup>의 최대 용량으로 복용한다고 가정하더라도 대략 0.00034 $\mu$ g의 ephedrine이 검출될 것으로 추정된다. 이는 WADA의 ephedrine MRPL인 10 $\mu$ g/mL를 상회할 수 없는 수치이므로 도핑검사에 있어서 문제가 되지 않을 것이라 사료된다.

다섯째, 백굴채의 경우 양귀비과에 속하는 식물로 codeine과 morphine을 함유하고 있을 수 있어 도핑과 관련하여 주의해야 하는 한약재로 분류되었다. 하지

만 백굴채의 alkaloids 성분을 분석한 논문에서 codeine과 morphine이 검출되지 않았으며<sup>91)</sup>, <中華本草><sup>92)</sup>, <中藥大辭典><sup>93)</sup>, <本草學><sup>49)</sup> 등의 문헌에서도 백굴채에 codeine과 morphine이 함유되어 있다고 명시되어 있지 않았다. 그렇기 때문에 백굴채는 도핑 검사에서 안전할 것으로 사료된다. 앵속각은 codeine과 morphine과 같은 마약성분을 포함하고 있어 마약류로 분류되어 재배, 유통 등이 통제되고 있다<sup>90)</sup>. 이에 앵속각은 사용이 불가하기 때문에 도핑과 관련하여 주의해야 할 한약재 목록에서 삭제해야 할 것이다.

여섯째, 맥문동, 생지황, 육종용의 경우 glycerol 성분으로 인해 도핑과 관련하여 주의해야 할 한약재로 분류되어 있다. 하지만 2012년 이후 지속적으로 glycerol의 도핑 효과에 대한 의문점들이 제기되면서<sup>95)</sup>, glycerol은 2018년 1월 1일부터 WADA 금지목록에서 삭제되었다<sup>10)</sup>.

일곱째, 지실, 지각의 경우 synephrine 성분 때문에 도핑과 관련하여 주의해야 할 한약재로 분류되어 있다. 지실의 synephrine 함량에 대한 연구는 찾을 수 없었으나 지각의 synephrine 함량에 대한 연구는 여러 나라에서 진행되었다<sup>103-109)</sup>. 특히, 중국의 연구에 의하면<sup>103-105)</sup> 지각(*Citrus Aurantium* L.)는 대략 최대 8.4mg/g의 synephrine을 함유하고 있다. 이를 기준으로 지각의 일일복용량인 4-12g<sup>49)</sup>을 물로 전탕하였을 때, 유효성분이 100% 추출된다고 가정한다면 33.6-100.8mg에 해당하는 synephrine이 추출될 것이라 추정된다.

한편, Kim et al<sup>140)</sup>의 국내 시판 오렌지 및 오렌지 주스의 synephrine을 분석한 논문에 의하면 우리나라에서 판매되고 있는 오렌지 및 오렌지 주스에는 synephrine이 14.61-120.39mg/kg 함유된 것으로 분석되었다. 이 때, 1L 이상을 섭취할 경우 100mg이 넘는 synephrine을 섭취한다고 볼 수 있다. 이는 지각을 전탕했을 때 추출될 것으로 추정되는 synephrine의 최대 함량인 100.8mg과 비교할 때 큰 차이가 없는 수치로서, 자연에서 유래되는 허용 범위

내의 synephrine 함량을 나타내기 때문에 도핑검사에 있어서 문제가 없을 것이라 사료된다. 뿐만 아니라 synephrine은 2018년 현재 WADA 모니터링 프로그램에 속해있는 성분으로 아직까지 운동선수의 실력향상에 영향을 미친다는 근거는 보고되지 않고 있다. 따라서 지실, 지각을 도핑검사와 관련하여 주의해야 할 한약재로 분류하기에는 근거가 미흡하다.

여덟째, 사향의 경우 스테로이드, 지질, 펩티드 등 다양한 화학성분으로 구성되어, 이들이 체내에 들어가 동화작용을 일으킬 수 있기 때문에 한국과 중국에서 도핑검사와 관련하여 주의해야 할 한약재로 간주하고 있다<sup>110)</sup>. Wang et al<sup>110)</sup>의 29명의 대상자에게 야생 사향(*Moschus sp.*)과 재배 사향(*Moschus berezovskii*)을 연복하도록 한 연구에서, 100mg 투여군은 모든 대상자에서 도핑음성반응이 나왔다. 그러나 200mg 투여군 중 한 명의 도핑검사서 복용 첫 날에는 음성반응이, 복용 둘째 날에는 양성반응이, 복용 셋째 날에는 1번은 양성, 1번은 음성반응이 나타났다. 이를 통해 사향의 복용량에 따라 도핑양성반응이 나타날 수 있으며, 특히 반복적으로 투여할 경우 더욱 주의해야 함을 알 수 있겠다. 또한 복용 종료 후 2일째 소변에서 etiocholanolone, androsterone을 비롯한 거의 모든 성분이 복용 전 수준으로 돌아온 것으로 보아 일정 기간의 휴지기를 갖는다면 도핑검사에서 안전할 것으로 사료된다.

Thevis et al<sup>111)</sup>은 21명의 축구선수단 전원에 대한 도핑검사를 한 결과, 전체의 20%가 넘는 5명에게서 도핑양성반응이 나타나 논란이 됐던 사건에 대해 보고하였다. 그러나 양성반응이 나온 선수들이 사향이 포함된 처방을 복용했다는 사실 외에는 복용량, 복용 횟수, 정확한 처방 내용에 대한 정보를 얻을 수 없었으며, 양성반응이 나온 5명 외의 선수들도 사향을 복용했는지 여부도 알 수 없었다. 따라서 사향을 복용했을 때 도핑양성반응이 나올 가능성에 대한 사전 주의를 환기시키는 정도로만 고려할 수 있는 근거라 사료된다. 또한 He et al<sup>112)</sup>의 연구는 2명의 건강하

지원자에게 각각 100mg의 야생 사향과 재배 사향을 단회 복용시킨 후 복용 전, 후로 총 10회의 소변을 분석한 결과 도핑음성반응이 나왔음을 보고하였다. 하지만 대상자의 수가 너무 적고, 사향의 품종이 정확히 기재되어 있지 않아 사향의 사용기준에 대해 참고할 수 있는 연구로 고려하기에 합당하지 않다고 사료된다.

한편, 우리나라와는 달리 중국에서는 인공사향도 도핑금지한약재로 분류하고 있다. 이는 중국의 경우 합성 muscone에 DHEA 성분이 첨가된 인공사향을 주로 사용할 뿐만 아니라, 성분을 정확히 밝히지 않은 사향이 많기 때문인 것으로 생각된다. DHEA는 대부분 부신 피질에서 생산되는 내인성 스테로이드 호르몬으로 성인에게서 하루 약 4 mg 정도 분비된다<sup>141)</sup>. 상기 논문들 중 기원 품종이 명확히 기재된 Wang et al<sup>110)</sup>의 논문에서 검출된 DHEA는 49-57 $\mu$ g/g이었다. 이는 일일 DHEA 분비량의 대략 1/80-1/70에 해당하는 수치이다. 중국약전에 기재된 사향의 1일 최대 복용량인 100mg을 기준으로 하여 추정해보면 사향을 복용하는 것이 혈중 DHEA농도를 높이는 것은 어려울 것으로 사료된다. 이를 종합해보았을 때, 하루 100mg 내의 사향으로는 도핑검사서 문제가 없을 것으로 사료되며, 최소 2일 이상의 휴지기를 갖는다면 도핑검사서 안전할 것으로 사료된다.

아홉째, 귀판의 경우 구성성분들이 WADA에서 금지하는 동화작용제나 glucocorticoid와 같은 스테로이드 성분이 아닌 천연스테로이드이기 때문에 도핑에 있어서 문제가 없을 것으로 사료된다.

열 번째, 해구신의 경우 미량의 androsterone을 함유하고 있어 도핑과 관련하여 주의해야 할 한약재로 분류되어 있지만 해구신과 도핑 간의 관련성 혹은 해구신의 androsterone 함량에 대한 논문들은 찾을 수 없었다. 추후 이에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다. 그러나 해구신의 경우 임상에서 거의 사용하지 않을 뿐만 아니라, 혹 사용하더라도 androsterone의 반감기가 대략 19-20분으로 아주 짧기 때문에<sup>116)</sup> 약

2-3일 간의 휴지기를 갖는다면 도핑검사서 문제가 없을 것으로 사료된다.

열한 번째, 자하거의 경우 인태반에 함유되어 있는 progesterone, cortisone, human chorionic gonadotropin 등 다양한 호르몬 성분들로 인해 도핑과 관련하여 주의해야 할 한약재로 분류되어 있다. 국내에서는 2005년 7월부터 자하거가 산모로부터의 병원성 미생물 등에 의해 감염될 우려가 있다는 이유로 대학약전 외 한약(생약)규격집에서 삭제된 후, 약사법에 의해 생약 형태의 자하거는 유통이 금지되었다<sup>119)</sup>. 이후 2006년 7월부터는 인태반 유래 의약품을 원료의약품 신고대상 의약품으로 지정하여, 그 이후부터는 임상에서 바이러스가 활성화되지 않도록 관리된 한약조제용 자하거를 원료로 조제한 약침이나 주사제만을 사용하고 있다<sup>7,119)</sup>. 자하거 자체에는 human chorionic gonadotropin, progesterone, cortisone, growth hormone, adrenocorticotrophic hormone 등의 다양한 호르몬들이 함유되어 있을 것으로 추정되나, 자하거 약침 및 ‘라이넥’이나 ‘멜스몬’ 등의 주사제는 고압멸균의 과정에서 호르몬이 제거될 뿐만 아니라 바이러스의 감염력 및 혈액까지도 제거된다<sup>7,119,120,142)</sup>. 그렇기 때문에 약침이나 주사제로 자하거를 사용할 경우 도핑검사서 문제가 되지 않을 것으로 사료된다.

마지막으로, higenamine의 경우 2017년부터 WADA 금지목록의 S2(펩티드호르몬, 성장인자, 관련 약물 및 유사체)로 분류되었고, MRPL은 10ng/mL이다<sup>10)</sup>. 일본의 연구<sup>132)</sup>에 의하면 총 19.8 $\mu$ g의 higenamine에 해당하는 약용 사탕을 복용하고 10-12시간 후 소변으로 배출된 higenamine은 최대 0.2-0.4ng/mL였다. 이 결과를 바탕으로, 앞서 고찰했던 higenamine의 함량 논문들 중 higenamine이 가장 많이 함유되어 있는 것으로 분석된 연자심을 복용한 후 higenamine의 소변 배출량을 추정해보면 1g만 복용하여도 9.5-19ng/mL의 higenamine이 소변으로 배출되어 WADA의 MRPL을 초과하기 때문에 도핑검사서

문제가 될 것으로 예상된다. 연자육의 경우 중국 논문에서  $190\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 검출되었다고 하였으나, 국내 연구에서는  $1.074\mu\text{g/g}$ 의 higenamine이 검출되었다<sup>9)</sup>. 이러한 수치상의 차이는 중국 논문에 연자육의 기원식물에 대해 기재되어 있지 않으나, 중국과 국내에서 유통되는 연자육의 기원식물이 다르기 때문일 것으로 사료된다. 중국 논문에서 검출된 higenamine의 양을 기준으로 한다면 연자육 1g을 복용할 경우  $1.92\text{-}3.84\text{ng/mL}$ 의 higenamine이 소변에서 검출될 것으로 추정된다. 만일 4g을 사용한다면  $7.7\text{-}15.4\text{ng/mL}$ 의 higenamine이 소변에서 검출될 것이므로 사용량에 있어서 주의를 기울여야 할 것으로 보인다.

반면, 국내의 연구<sup>9)</sup>에서 higenamine이 가장 많이 검출된 법제초오(압력식 물 추출)의 경우, 8g를 사용하더라도  $0.57\text{-}1.13\text{ng/mL}$ 의 higenamine이 소변에서 검출될 것으로 추정된다. 이는 WADA의 higenamine MRPL의 1/9-1/18에 불과한 수치로 도핑검사에서 문제가 되지 않을 것으로 사료된다. 그 밖에 부자, 포부자, 세신, 고량강, 산초, 정향, 황백, 화초, 지부자, 오수유, 법제천오 등의 경우에도 4g까지는 문제가 되지 않을 것으로 사료되나 그 이상의 양을 사용할 경우 MRPL을 상회하는 수치가 검출될 수 있기 때문에 사용량에 주의하여 사용하여야 할 것이다.

이 외에 복합처방을 복용한 후 도핑검사를 시행한 연구들의 경우 한약재에 대한 연구들에 비해 논문의 수가 부족하였지만, 지금까지 발표된 연구들에 있어서는 도핑음성반응이 나왔음을 알 수 있었다.

도핑관련 금지한약재로 간주되고 있는 한약재들에 대한 논문들을 분석하여, 각각의 한약재들을 처방할 시 사용기준 및 주의사항에 대해 고찰해 보았다. 본 논문에서 제시한 한약재들의 사용기준은 각 한약재들에 함유되어 있는 도핑금지성분의 약동학과 함량을 기반으로 추정된 결과이기 때문에 전탕법, 포제법 등에 따라 소변에서 검출되는 도핑금지성분의 양이 변할 수 있다는 점을 절대 간과해서는 안 된다. 그러

므로 추후 각 한약재의 전탕법, 포제법 등에 따른 도핑금지성분 검출량에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 뿐만 아니라 단미제가 아닌 복합 처방으로 전탕할 경우, 각각의 한약재 성분 간 상호작용으로 인해 추출정도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 상용 처방들에 대한 도핑금지성분 검출여부도 추가적으로 연구되어야 할 것이다. 한편, 최근에는 환자 개인의 유전적 다양성에 따른 약물 대사의 차이에 대한 연구들이 진행되고 있는데, 도핑관련 금지한약재로 간주되고 있는 한약재들의 대사에 있어서도 개인간의 차이가 존재할 것으로 추측해 볼 수 있다. 이러한 관점에서 추후 한약재의 약물대사와 유전자 간의 상관성에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다. 또한 현재까지 도핑과 관련하여 금지되고 있거나 도핑금지성분을 포함할 가능성이 있는 한약재들에 대해서만 분석했기 때문에 추후 실제 임상에서 사용되는 약재들의 도핑 안전성에 대한 연구도 진행되어야 할 것이다.

## 결론

한약의 도핑 안전성에 대해 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 마황의 경우, 도핑 양성 가능성이 높아 경기기간 중에는 사용하지 않을 것을 권장한다. 사용한다면, 최소 3-4일 이상의 휴지기가 필요할 것으로 사료된다.
2. 마자인(마인)의 경우, 잘못된 가공방법으로 THC가 검출될 가능성이 있어 사용에 주의가 필요하다. 사용한다면, 최소 약 30일 내외의 휴지기가 필요할 것으로 사료된다.
3. 마전자(호미카)의 경우, 도핑 양성 가능성이 높아 경기기간 중에는 사용하지 않을 것을 권장한다. 사용한다면, 최소 약 6-7일 이상의 휴지기가 필요할 것으로 사료된다.

4. 사향의 경우, 용량에 따라 도핑 양성 가능성이 있으므로 사용에 주의가 필요하다. 사용한다면, 최소 2일 이상의 휴지기가 필요할 것으로 사료된다.
5. 자하거의 경우, 현재 유통 중인 약침이나 주사제로 사용할 경우 도핑검사에서 안전할 것으로 사료된다.
6. Higenamine을 함유한 한약재 중 연자심은 도핑 양성 가능성이 높아 사용하지 않을 것을 권장한다. 이외에 연자육, 부자, 포부자, 세신, 고량강, 산초, 정향, 황백, 화초, 지부자, 오수유, 법제천오 등은 용량에 따라 도핑 양성 가능성이 있으므로 사용에 주의가 필요하다.
7. 반하, 백굴채, 앵속각, 맥문동, 생지황, 육종용, 지실, 지각, 귀판의 경우, 도핑검사에서 안전할 것으로 사료된다.
8. 보두(여송과)와 해구신의 경우, 도핑과 관련된 자료가 없어 사용에 주의가 필요하며 추후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## References

1. Verroken M. Drug use and abuse in sport. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000;14:1-23.
2. Kim JH. *Sports-moral and ethical aspects.* Seoul:Rainbowbooks. 2015:97-9.
3. Lee HS. *Sports sociology.* Seoul:Sungshin press. 2004:301.
4. Kim JR. *A counter-strategy of Korea for anti-doping policy in world sports [dissertation].* Seoul: Hansung University; 2002.
5. Judkins C, Prock P. Supplements and inadvertent doping - how big is the risk to athletes. *Med Sport Sci.* 2012;59:143-52.
6. Kim JK, Chun YS, Kang SK, Cho HC. The use of herbal/traditional products supplementation and doping tests in elite athletes. *Korean Journal of Sport Science.* 2009;20(4):734-42.
7. Yun SJ, Je JJ, Lee H, Kim YJ, Lee HS. Anti-doping of herbal medicine in 2015. *J Sports Korean Med.* 2015;15(1):1-9.
8. Kim JK, Kang SK, Jung HS, Chun YS, Trilk J, Jung SH. Dietary supplementation patterns of Korean olympic athletes participating in the Beijing 2008 summer olympic games. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011 Apr;21(2):166-74.
9. Yun SJ. Anti-doping of herbal medicine in 2018. *The Korean Medicine Times.* 2018 Jul 2;2171:23 (col. 1).
10. World anti-doping agency(WADA) [Internet]. Montreal(Quebec): WADA 2018; c2018 [cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.wada-ama.org/>.
11. Korea anti doping agent [Internet]. Seoul: KOREA ANTI-DOPING AGENCY; c2014 [cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.kada-ad.or.kr/>.
12. China anti-doping agency [Internet]. Beijing: CHINADA; c2015-2016 [cited 2018 Oct 3]. Available from: <http://www.chinada.cn/>.
13. CFDA [Internet]. Beijing: CFDA [cited 2018 Oct 3]. Available from: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755/>.
14. Japan anti-doping agency(JADA) [Internet]. Tokyo: JAPAN Anti-Doping Agency; [cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.playtruejapan.org/>.
15. JSPO [Internet]. Tokyo: Japan Sport Association; [cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.japan-sports.or.jp/>.

16. Tokyo pharmaceutical association [Internet]. Tokyo: TOKYO PHARMACEUTICAL ASSOCIATION; [cited 2018 Oct 3]. Available from: <http://www.toyaku.or.jp/index.html>.
17. UEFA [Internet]. Switzerland: UEFA; c1998-2018. UEFA competitions cases: July-december 2016; 2017 Apr 19 [cited 2018 Nov 24]; [about 104 p.]. Available from: [https://www.uefa.com/MultimediaFiles/Download/OfficialDocument/uefaorg/UEFACompDisCases/02/45/96/63/2459663\\_DOWNLOAD.pdf](https://www.uefa.com/MultimediaFiles/Download/OfficialDocument/uefaorg/UEFACompDisCases/02/45/96/63/2459663_DOWNLOAD.pdf).
18. Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; The Korean pharmacopoeia 11<sup>th</sup> edition; 2018 Oct 14 [cited 2018 Nov 24]; [about 2554 p.]. Available from: [http://drug.mfds.go.kr/html/menuLinkBody.jsp?p\\_menuId=0514](http://drug.mfds.go.kr/html/menuLinkBody.jsp?p_menuId=0514).
19. Andraws R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: A comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Jan-Feb; 47(4):217-25.
20. Herbal Pharmacology textbook compilation committee, editor. Herbal pharmacology. 4th ed. Seoul:Shinilbooks. 2015:202-7, 260-5, 348-64, 365-9, 733-5, 799-803, 877-80, 934-7.
21. Kim HC. Herbal medicine pharmacology. Seoul:Jipmoon. 2001:63-6, 180.
22. Rice J, Proctor K, Lopardo L, Evans S, Kasprzyk-Hordern B. Stereochemistry of ephedrine and its environmental significance: Exposure and effects directed approach. *J Hazard Mater*. 2018 Apr 15;348:39-46.
23. Soni MG, Carabin IG, Griffiths JC, Burdock GA. Safety of ephedra: Lessons learned. *Toxicol Lett*. 2004 Apr 15;150(1):97-110.
24. Maglione M, Miotto K, Iguchi M, Jungvig L, Morton SC, Shekelle PG. Psychiatric effects of ephedra use: An analysis of food and drug administration reports of adverse events. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):189-91.
25. Song YK, Lim HH. Clinical application of ma huang in the obesity treatment. *Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research*. 2007;7(1):1-7.
26. Astrup A, Toubro S. Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993 Feb;17 Suppl 1:S41-3.
27. Wilkinson GR, Beckett AH. Absorption, metabolism, and excretion of the ephedrine in man. II. Pharmacokinetics. *J Pharm Sci*. 1968 Nov;57(11):1933-8.
28. Haller CA, Jacob P 3<sup>rd</sup>, Benowitz NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jun;71(6):421-32.
29. Pickup ME, May CS, Ssendagire R, Paterson JW. The pharmacokinetics of ephedrine after oral dosage in asthmatics receiving acute and chronic treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 1976 Feb;3(1):123-34.
30. Gurley BJ, Gardner SF, White LM, Wang PL. Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica (ma huang)*. *Ther Drug Monit*. 1998 Aug;20(4):439-45.
31. Chan KH, Pan RN, Hsu MC. Simultaneous quantification of six ephedrines in a Mahwang preparation and in urine by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr*.

- 2005 Jun;19(5):337-42.
32. Tseng YL, Shieh MH, Kuo FH. Metabolites of ephedrines in human urine after administration of a single therapeutic dose. *Forensic Sci Int*. 2006 Mar 10;157(2-3):149-55.
  33. Kojima A, Nishitani Y, Sato M, Kageyama S, Dohi M, Okano M. Comparison of urine analysis and dried blood spot analysis for the detection of ephedrine and methylephedrine in doping control. *Drug Test Anal*. 2016 Feb; 8(2):189-98.
  34. White LM, Gardner SF, Gurley BJ, Marx MA, Wang PL, Estes M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol*. 1997 Feb;37(2):116-22.
  35. He F, Luo J, Chen F, Yu L. Human pharmacokinetics of ephedrine and pseudoephedrine in *Mahuang Tang* by GC-MS. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*. 2004 Sep;15(5): 336-8,347.
  36. Chan KH, Pan RN, Hsu MC, Hsu KF. Urinary elimination of ephedrines following administration of the traditional Chinese medicine preparation Kakkon-to. *J Anal Toxicol*. 2008 Nov-Dec;32(9): 763-7.
  37. Chan KH, Hsu MC, Chen FA, Hsu KF. Elimination of ephedrines in urine following administration of a Sho-seiryu-to preparation. *J Anal Toxicol*. 2009 Apr;33(3):162-6.
  38. Jo YK. The study on anti-doping stability of ojeok-san by measuring ephedrine concentration of urine after taking ojeok-san [dissertation]. Seoul: KyungHee University; 2012.
  39. Strano-Rossi S, Leone D, de la Torre X, Botre F. The relevance of the urinary concentration of ephedrines in anti-doping analysis: Determination of pseudoephedrine, cathine, and ephedrine after administration of over-the-counter medicaments. *Ther Drug Monit*. 2009 Aug;31(4):520-6.
  40. Strano-Rossi S, Leone D, de la Torre X, Botre F. Analysis of stimulants in oral fluid and urine by gas chromatography-mass spectrometry II: Pseudoephedrine. *J Anal Toxicol*. 2010 May;34(4):210-5.
  41. Barroso O, Goudreault D, Carbo Banus ML, Ayotte C, Mazzoni I, Boghosian T, et al. Determination of urinary concentrations of pseudoephedrine and cathine after therapeutic administration of pseudoephedrine-containing medications to healthy subjects: Implications for doping control analysis of these stimulants banned in sport. *Drug Test Anal*. 2012 May;4(5):320-9.
  42. Lee MK, Cheng BW, Che CT, Hsieh DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (*Ephedra*) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci*. 2000 Aug;56(2): 424-30.
  43. Lee NR, Ha HK, Shin HK, Seo CS. Quantification, anti-inflammatory and antioxidant effects of mahwang-tang decoction according to the storage temperature and period. *Kor J Pharmacogn*. 2018;49(2):172-81.
  44. Seo CS, Shin HK. Quantitative determination of twelve bioactive components in mahwang-tang, a traditional herbal prescription, using an LC-MS/MS. *Yakhak Hoeji*. 2016;60(6):320-6.
  45. Song MY, Kim HJ, Lee MJ. The safety guidelines for use of ma-huang in obesity treatment. *Journal of Korean Oriental*

- Association for Study of Obesity. 2006;6(2): 17-27.
46. Tyler VE. Herbs of choice: The therapeutic use of phytomedicinals. New York:Pharmaceutical products press. 1994:88-90.
  47. Tong JY, Chao J, Dai YT, Fan ZQ, Wang DD, Qin XM, et al. Establish quality evaluation system for standard ephedrae herba decoction. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017 Mar;42(5): 823-9.
  48. Aghdasi M, Bojnoordi MM, Mianabadi M, Nadaf M. Chemical components of the *Ephedra major* from Iran. *Nat Prod Res*. 2016;30(3):369-71.
  49. Herbalism textbook compilation committee, editor. Herbalism. 2nd ed. Seoul:Young Lim Press. 2011:231-3, 289-90, 313-4, 392-5, 645-7, 677-8, 726.
  50. Nahas GG. Marijuana in science and medicine. New York:Raven Press. 1984:25.
  51. Bosy TZ, Cole KA. Consumption and quantitation of delta9-tetrahydrocannabinol in commercially available hemp seed oil products. *J Anal Toxicol*. 2000 Oct;24(7): 562-6.
  52. Cooper ZD, Haney M. Actions of delta-9 -tetrahydrocannabinol in cannabis: Relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psychiatry*. 2009 Apr;21(2):104-12.
  53. Katzung BG, Masters SB, Tevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. Seoul:Panmun. 2014:42, 587.
  54. Ware MA, Jensen D, Barrette A, Verneq A, Derman W. Cannabis and the health and performance of the elite athlete. *Clin J Sport Med*. 2018 Sep;28(5):480-4.
  55. Hilderbrand RL. Hemp & cannabidiol: What is a medicine? *Mo Med*. 2018 Jul-Aug;115(4): 306-9.
  56. Lowe RH, Abraham TT, Darwin WD, Herning R, Cadet JL, Huestis MA. Extended urinary  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Nov 1;105(1-2):24-32.
  57. Ellis GM Jr, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther*. 1985 Nov;38(5):572-8.
  58. Campos DR, Yonamine M, de Moraes Moreau RL. Marijuana as doping in sports. *Sports Med*. 2003;33(6):395-9.
  59. Brenneisen R, Meyer P, Chtioui H, Saugy M, Kamber M. Plasma and urine profiles of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol and its metabolites 11-hydroxy- $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and 11-nor -9-carboxy- $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol after cannabis smoking by male volunteers to estimate recent consumption by athletes. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Apr;396(7):2493-502.
  60. Toennes SW, Ramaekers JG, Theunissen EL, Moeller MR, Kauert GF. Pharmacokinetic properties of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in oral fluid of occasional and chronic users. *J Anal Toxicol*. 2010 May;34(4):216-21.
  61. Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E, Moeller MR, Toennes SW. Pharmacokinetic properties of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *J Anal Toxicol*. 2007 Jun;31(5):288-93.
  62. Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I,



- Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Dec;201(2):171-81.
63. Hunault CC, van Eijkeren JC, Mensinga TT, de Vries I, Leenders ME, Meulenbelt J. Disposition of smoked cannabis with high  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol content: A kinetic model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Aug 1;246(3):148-53.
  64. Zuurman L, Roy C, Schoemaker RC, Hazekamp A, den Hartigh J, Bender JC, et al. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *J Psychopharmacol*. 2008 Sep;22(7):707-16.
  65. Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Tittarelli R, Pantano F, Mannocchi G, et al. Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of "light cannabis" consumers: A pilot study. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Dec 19;57(2):238-43.
  66. Lemberger L, Tamarkin NR, Axelrod J, Kopin IJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol: Metabolism and disposition in long-term marijuana smokers. *Science*. 1971 Jul 2;173(3991):72-4.
  67. General information on herbal medicine [Internet]. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation; c2009. Strychni Ignatii Semen; [cited 2018 Nov 18]; [about 1 p.]. Available from: [http://nifds.go.kr/herb/m\\_442/view.do;jsessionid=u45mKSqBUljNUaMuzwQvB29NZjHdkwRgwxeIQTMPSAjn5unI0MvSyh0AE3A8jt7c.nifds\\_was2\\_servlet\\_engine1?code=KHP-N136&page=22](http://nifds.go.kr/herb/m_442/view.do;jsessionid=u45mKSqBUljNUaMuzwQvB29NZjHdkwRgwxeIQTMPSAjn5unI0MvSyh0AE3A8jt7c.nifds_was2_servlet_engine1?code=KHP-N136&page=22).
  68. Gu ZP, Zhang SM, Wang CL, Lian WY, Xiao PG, Chen JM. Determination of strychnine and brucine in strychnos by HPLC. *Yao Xue Xue Bao*. 1997 Oct;32(10):791-4.
  69. Duverneuil C, de la Grandmaison GL, de Mazancourt P, Alvarez JC. Liquid chromatography/photodiode array detection for determination of strychnine in blood: A fatal case report. *Forensic Sci Int*. 2004 Apr 20;141(1):17-21.
  70. Emergency Response Safety and Health Database [Internet]. Atlanta: The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). [date unknown] - . STRYCHNINE : Biotoin; [reviewed 2011 May 12; cited 2018 Nov 29]; [about 12 screens]. Available from: [https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard\\_29750018.html](https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750018.html).
  71. Gossel TA, Bricker JD, editors. Principles of clinical toxicology. 3rd ed. New York:Raven Press. 1994:351.
  72. Goodman LS, Gilman AG. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York:Macmillan Publishing & Co., Inc.. 1985:582-4.
  73. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore, MD:Williams and Wilkins. 1997:1660.
  74. Palatnick W, Meatherall R, Sitar D, Tenenbein M. Toxicokinetics of acute strychnine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(6):617-20.
  75. Edmunds M, Sheehan TM, Van't Hoff W. Strychnine poisoning: Clinical and toxicological

- observations on a non-fatal case. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(3):245-55.
76. Wood DM, Webster E, Martinez D, Dargan PI, Jones AL. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care.* 2002 Oct;6(5):456-9.
77. Gupta RC, Patocka J. *Handbook of toxicology of chemical warfare agents.* London:Academic Press. 2009:199.
78. Van Eenoo P, Deventer K, Roels K, Delbeke FT. Quantitative LC-MS determination of strychnine in urine after ingestion of a strychnos nux-vomica preparation and its consequences in doping control. *Forensic Sci Int.* 2006 Dec 20;164(2-3):159-63.
79. Li J, Jiang Y. Rapid and sensitive determination of strychnine and brucine in human urine by capillary electrophoresis with field-amplified sample stacking. *Biomed Chromatogr.* 2010 Feb;24(2):186-94.
80. Kong HY, Zhou W, Guo PH, Sang ZC, Wu GN, Chen YJ, et al. Safety of individual medication of Ma Qian Zi (semen strychni) based upon assessment of therapeutic effects of Guo's therapy against moderate fluorosis of bone. *J Tradit Chin Med.* 2011 Dec;31(4):297-302.
81. Xu T, Zhang Y, Yu J. HPLC determination of strychnine in nux vomica powder. *Heilongjiang Medicine Journal.* 2012;25(1):11-2.
82. Tang HB, Zhang LJ, Li XL, Sun CF, Ma PJ. The experimental study of different solvent extracting total alkaloid from semen strychni. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy.* 2009;15(11):52-3.
83. Hu TG. Impact of traditional Chinese medicine processing on physicochemical properties and efficacy of herbs. *E-J Transl Med.* 2015;2(4):115-6.
84. Xu WF, Zhang BG, Li M, Liu GH. Determination of ephedrine in rhizoma pinelliae, rhizoma typhonii flagelliformis and their processed products by HPLC. *LISHIZHEN MEDICINE AND MATERIA MEDICA RESEARCH.* 2007;18(4):884-5.
85. Qi HH, Wu JL, Xiang LY, Duan GL. Determination of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in rhizoma pinelliae granules by HPLC. *Science and Technology Innovation Herald.* 2008 Aug 12;16:2 (col. 1).
86. Li ZH, Nie J, Ni KY, Du GH. Comparison of rhizoma pinelliae from different producing areas. *JOURNAL OF ANALYTICAL SCIENCE.* 2005;21(4):393-5.
87. Zhu JJ, Guo ZY, Zhou Y, Yang J, Wang JZ, Zou K. Determination of alkaloids and the ephedrine in wild and tissue culture pinellia ternata(thunb) Breit. Paper presented at: Seminar on the development and protection of Chinese herbal medicine and natural product resources; 2009 Sep 13; China Association for Pharmaceuticals and Medical Devices Technology Exchange(CPDE), Guilin, China.
88. Wu H, Tan X, Cai B, Ye D. Effect of ginger-processing on l-ephedrine contents in rhizoma pinelliae. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 1996 Mar;21(3):157,158,190.
89. Jeong JG. A herbological study on the plants of papaveraceae in Korea. *Kor J Herbol.* 2016;31(5):63-9.
90. Choe S, Kim S, Lee C, Yang W, Park Y, Choi

- H, et al. Species identification of *Papaver* by metabolite profiling. *Forensic Sci Int*. 2011 Sep 10;211(1-3):51-60.
91. Sárközi Á, Janicsak G, Kursinszki L, Kery A. Alkaloid composition of *Chelidonium majus* L. studied by different chromatographic techniques. *Chromatographia*. 2006;63(13):S81-6.
  92. State Administration of Traditional Chinese Medicine, editor. Chinese herbal medicine. Vol. 3. Beijing:Shanghai Science and Technology Press. 1999:616-9.
  93. Xinwenfeng Publishing Editorial Department, editor. New chinese medicine dictionary. Taipei: Xinwenfeng Publishing Co., Ltd.. 1981:605-6.
  94. Fu Z, Fan X, Wang X, Gao X. Cistanches herba: An overview of its chemistry, pharmacology, and pharmacokinetics property. *J Ethnopharmacol*. 2018 Jun 12;219:233-47.
  95. Koehler K, Thevis M, Schaenzer W. Meta-analysis: Effects of glycerol administration on plasma volume, haemoglobin, and haematocrit. *Drug Test Anal*. 2013 Nov-Dec;5(11-12):896-9.
  96. Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, Limdi N, Perumean-Chaney S, Allison DB. *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: An update. *Obes Rev*. 2006 Feb;7(1):79-88.
  97. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the receptor-binding properties of *p*-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:482973.
  98. Gutiérrez-Hellín J, Salinero JJ, Abian-Vicen J, Areces F, Lara B, Gallo C, et al. Acute consumption of *p*-synephrine does not enhance performance in sprint athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Jan;41(1):63-9.
  99. Kaats GR, Miller H, Preuss HG, Stohs SJ. A 60 day double-blind, placebo-controlled safety study involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol*. 2013 May;55:358-62.
  100. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid *p*-synephrine. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):527-38.
  101. Medana C, Calza P, Giancotti V, Dal Bello F, Aragno M, Baiocchi C. Study of the photocatalytic transformation of synephrine: A biogenic amine relevant in anti-doping analysis. *Anal Bioanal Chem*. 2013 Jan;405(2-3):1105-13.
  102. Shara M, Stohs SJ, Smadi MM. Safety evaluation of *p*-synephrine following 15 days of oral administration to healthy subjects: A clinical study. *Phytother Res*. 2018 Jan;32(1):125-31.
  103. Ke X, Liu J, Chen C. HPLC fa ce ding cang zuo pen bi ye ji zuo shi yao cai zhong xin fu lin de han liang. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*. 2003;14(1):45-6.
  104. Luo Z, Jing H. Content determination of synephrine in citrus aurantium L. by reversed phase ion-pair HPLC. *China Pharmacy*. 2006;17(19):1502-3.
  105. Lu XF, Wang RJ, Peng G P, Deng YT. Determination of the content of synephrine in fructus aurantii immaturus by packed-column supercritical fluid chromatography. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2006;

- 33(2):222-3.
106. Zhao Y, Xie PS, Lu PH, Wang XH, Yang H. Determination of synephrine in Fructus aurantii immatus, Fructus aurantii, Pericarpium citri reticulatae viride and Pericarpium citri reticulatae. World Science and Technology/ Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. 2006;8(4):64,67,106.
107. Nelson BC, Putzbach K, Sharpless KE, Sander LC. Mass spectrometric determination of the predominant adrenergic protoalkaloids in bitter orange (*Citrus aurantium*). J Agric Food Chem. 2007 Nov 28;55(24):9769-75.
108. Shawky E. Determination of synephrine and octopamine in bitter orange peel by HPTLC with densitometry. J Chromatogr Sci. 2014 Sep;52(8):899-904.
109. Tanaka S, Sekiguchi M, Yamamoto A, Aizawa S, Sato K, Taga A, et al. Separation of synephrine enantiomers in citrus fruits by a reversed phase HPLC after chiral precolumn derivatization. Anal Sci [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2018 Dec 15]:[about 27 p.]. Available from: <https://doi.org/10.2116/analsci.18P441> doi:10.2116/analsci.18P441. PubMed PMID: 30555107.
110. Wang J, He Y, Liu X, Yang Z, Yang W. Steroid profile and IRMS analysis of musk administration for doping control. Drug Test Anal. 2017 Nov;9(11-12):1779-87.
111. Thevis M, Schanzer W, Geyer H, Thieme D, Grosse J, Rautenberg C, et al. Traditional Chinese medicine and sports drug testing: Identification of natural steroid administration in doping control urine samples resulting from musk (pod) extracts. Br J Sports Med. 2013 Jan;47(2):109-14.
112. He Y, Wang J, Liu X, Xu Y, He Z. Influences of musk administration on the doping test. Steroids. 2013 Nov;78(11):1047-52.
113. Zhang HL. Extracts from plastrum testudinis (PTD) promote proliferation of rat mesenchymal stem cell(MSCs) through BMP/ID pathway [dissertation]. Guangzhou: Guangzhou university of chinese medicine; 2009.
114. State Administration of Traditional Chinese Medicine, editor. Chinese herbal medicine. Vol. 9. Beijing:Shanghai Science and Technology Press. 1999:536-40, 593-5.
115. Granados J, Gillum TL, Christmas KM, Kuennen MR. Prohormone supplement 3b-hydroxy-5a-androst-1-en-17-one enhances resistance training gains but impairs user health. J Appl Physiol (1985). 2014 Mar 1;116(5):560-9.
116. SLAUNWHITE WR Jr, SANDBERG AA. Metabolism of 4-C14-testosterone in human subjects III. Fate of androsterone and etiocholanolone. J Clin Endocrinol Metab. 1958 Oct;18(10):1056-66.
117. Institute of pharmacopuncturology, editor. Pharmacopuncturology. Seoul:Elsevier Korea L.L.C.. 2008:200-7.
118. Lee SK, Lee JD, Koh HK. The study on the Hominis Placenta aqua-acupuncture solution. The Journal of Korea Acupuncture & Moxibustion Society. 2000;17(1):67-74.
119. NECA [Internet]. Seoul: NECA; c2017. Evaluation of medical technology regarding clinical effectiveness and safety of human placenta injection; 2010 Jul 19 [cited 2018 Nov 24]; [about 203 p.]. Available from:

- <https://www.neca.re.kr/lay1/program/S1T11C145/report/view.do?seq=22>.
120. Melsmon [Internet]. Tokyo: Millennia Concepts (Official Website); c2015 [cited 2018 Nov 29]. Available from: <http://melsmon.com/>.
  121. Tsukiyama M, Ueki T, Yasuda Y, Kikuchi H, Akaishi T, Okumura H, et al.  $\beta$ 2-adrenoceptor-mediated tracheal relaxation induced by higenamine from *Nandina domestica* Thunberg. *Planta Med.* 2009 Oct;75(13):1393-9.
  122. Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, Chen YP, Furukawa H, Itoigawa M, et al. Anti-HIV benzyloquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids. *Bioorg Med Chem.* 2005 Jan 17;13(2):443-8.
  123. Chang YC, Chang FR, Khalil AT, Hsieh PW, Wu YC. Cytotoxic benzophenanthridine and benzyloquinoline alkaloids from *Argemone mexicana*. *Z Naturforsch C.* 2003 Jul-Aug; 58(7-8):521-6.
  124. Kimura I, Chui LH, Fujitani K, Kikuchi T, Kimura M. Inotropic effects of ( $\pm$ )-higenamine and its chemically related components, ( )-*R*-coclaurine and ( )-*S*-reticuline, contained in the traditional sino-japanese medicines “Bushi” and “Shin-i” in isolated guinea pig papillary muscle. *Jpn J Pharmacol.* 1989 May;50(1): 75-8.
  125. Bai G, Yang Y, Shi Q, Liu Z, Zhang Q, Zhu YY. Identification of higenamine in *Radix Aconiti Lateralis Preparata* as a  $\beta$ 2-adrenergic receptor agonist. *Acta Pharmacol Sin.* 2008 Oct;29(10):1187-94.
  126. Kang YJ, Lee YS, Lee GW, Lee DH, Ryu JC, Yun-Choi HS, et al. Inhibition of activation of nuclear factor kappaB is responsible for inhibition of inducible nitric oxide synthase expression by higenamine, an active component of aconite root. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Oct;291(1):314-20.
  127. Praman S, Mulvany MJ, Williams DE, Andersen RJ, Jansakul C. Hypotensive and cardio-chronotropic constituents of *Tinospora crispa* and mechanisms of action on the cardiovascular system in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol.* 2012 Mar 6;140(1):166-78.
  128. Minami H, Dubouzet E, Iwasa K, Sato F. Functional analysis of norcoclaurine synthase in *Coptis japonica*. *J Biol Chem.* 2007 Mar 2;282(9):6274-82.
  129. Zhang N, Lian Z, Peng X, Li Z, Zhu H. Applications of higenamine in pharmacology and medicine. *J Ethnopharmacol.* 2017 Jan 20;196:242-52.
  130. Lee SR, Schriefer JM, Gunnels TA, Harvey IC, Bloomer RJ. Acute oral intake of a higenamine-based dietary supplement increases circulating free fatty acids and energy expenditure in human subjects. *Lipids Health Dis.* 2013 Oct 21;12:148.
  131. Feng S, Jiang J, Hu P, Zhang JY, Liu T, Zhao Q, et al. A phase I study on pharmacokinetics and pharmacodynamics of higenamine in healthy chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Nov;33(11):1353-8.
  132. Okano M, Sato M, Kageyama S. Determination of higenamine and coclaurine levels in human urine after the administration of a throat lozenge containing *Nandina domestica* fruit. *Drug Test Anal.* 2017 Nov;9(11-12):1788-93.

133. Du YR, Li F, Xu RY, Zhang Y, Ouyang M, Jing HL. Tolerability of higenamine hydrochloride in healthy volunteers. *Chin J Clin Pharmacol*. 2007;23(4):125-60.
134. Tian HF. Determination of higenamine by reversed phase high performance liquid chromatography with precolumn derivatization [dissertation]. Yanji city: Yanbian university; 2011.
135. Tian HF, Yi T, Jing DR. Determination of higenamine in *Nelumbo nucifera* by HPLC with precolumn derivatization. *Journal of Yanbian University(Natural Sciene)*. 2012;38(2): 150-3.
136. Yang M, He S, Zhang D, Sun B, Wang Y. Study on determination of higenamine in chinese medicinal materials by LC-MS/MS. *China measurement & test*. 2018;44(3):61-5.
137. Kim SY, Geum DH, Lee MJ. A study on doping test of *Bojungchisheup-tang*. *Korean J Ori Med*. 1997;3(1):289-319.
138. Yoo HJ. Verification of efficacy as an ergogenic aid and safety in doping of Sibjeondaebotang [dissertation]. Seoul: Kyunghee university; 2014.
139. Lee JH. SK lim seok jin detection of doping...36 games 'suspension'. *The Kyunghyang Shinmun*. 2017 Oct 28;Sect. A:24 (col. 6).
140. Kim HJ, Kwak BM, Ahn JH, Park JS. Simultaneous determination of synephrine and *N*-methyltyramine in orange fruit and juice from korean market by UPLC-FLD. *Korean J Food Sci Technol*. 2014;46(3):276-82.
141. Balasubramanian J, Maraicar KSH, Ananth DB, Vijayakumar N, Dhanalakishmi R. DHEA: The remedy for andropause. *Indian J Med Healthcare*. 2012 May;1(2):25-31.
142. Son YI. Verification and verification, seeking 100% safety : The placenta, which has been processed for 11 weeks at the greencross placenta injection plant in chungbuk eumseong, has been turned into a medicine. *Weekly Donga*. 2009 Oct 27;(708):36-9.

#### ORCID

김주란 <https://orcid.org/0000-0001-5777-8276>  
윤성중 <https://orcid.org/0000-0001-7306-904X>  
이윤규 <https://orcid.org/0000-0001-8806-9501>  
이현중 <https://orcid.org/0000-0003-1260-0778>  
김재수 <https://orcid.org/0000-0003-4101-8058>