

牛黃抱龍丸과 牛黃抱龍丸 去 朱砂石雄黃의 抗痙攣作用 및  
Hg, As의 肝·腎臟에의 蓄積에 對한 比較研究

金 允 姬\* · 李 漢 哲\*\*

ABSTRACT

Comparative Study on Effects of WPH and WPHCR  
on the anticonvulsive action  
and Accumulation of Hg & AS in Organ of ICR Mice

Kim Yun-Hee  
Dept of Oriental Medicine  
Graduate School of Taejon University  
(Directed by Prof. Lee Han-cheul O.M.D.,  
Ph. D))

The Study was performed on the anticonvulsive effects of Woohwangporyonghwan(WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR(WPHCR) in ICR mice pretreated with strychnine, picrotoxin, and caffeine as convulsive agents, and also was done on the accumulation of Hg & AS in organs of ICR mice by ICP hydride generation method.

The results were obtained as follows:

1. WPH and WPHCR group showed significant effect in delaying the onset of convulsion induced by strychnine, but time to death was effective only in WPHCR group.
2. WPH and WPHCR group were significantly effective in delaying convulsion induced by picrotoxin, and time to death.
3. The anticonvulsive effect of WPH and WPHCR group was not found convulsion induced by caffeine.
4. The accumulation of Hg, AS in liver and kidney of ICR mice was not determined below 50ng/g and below 80ng/g respectively.

From the above results it could be concluded that WPH and WPHCR group were effective in the convulsions induced by strychnine and picrotoxin, although the accumulation of Hg & As in liver and kidney was not proved, further study might be necessary to prove the drug safety of WPH included CINNABARIS and REALGAR.

\* 大田大 附屬韓方病院 小兒科

\*\* 大田大 韓醫科大學

## I. 緒 論

牛黃抱龍丸은 明代 龔<sup>1)</sup>의 《古金醫鑑》에 最初로 收載된 處方으로 小兒急·慢驚風, 痰嗽, 潮搐, 風熱, 中風, 痰迷心竅, 神昏譫語, 手足痙攣, 癲狂, 四時疫癘, 邪熱煩躁등을 治療하는데 活用되었다<sup>1-6)</sup>. 驚風에 대하여 龔<sup>1)</sup>은 “夫小兒有熱, 熱盛生痰, 痰盛生驚, 驚盛發搐, 搐盛則牙關緊急而八侯生焉, 搐, 搦, 掣, 癲, 反, 引, 竄, 視是也”라고 하여 四證八侯를 밝히고 許<sup>3)</sup>는 “小兒之候最危者 無越驚風之證, 吉凶反掌, 變生瞬息”이라 하여 驚風을 小兒科 領域에서 常見하는 危重한 症候<sup>7)</sup>로 보았는데 西洋醫學의 熱性痙攣에서 부터 各種 腦疾患, 電解質障礙, 癇疾에까지 나타나는 모든 痙攣과 부합된다고 볼 수 있다<sup>8)</sup>.

痙攣을 隋伴하는 病症으로는 驚風을 비롯한 癲癇, 驚厥, 痙攣, 霍亂, 轉筋, 破傷風 등<sup>3,7,9)</sup>이 있으며 痙攣의 主要 原因으로는 痰火 驚熱 風 등<sup>10-12)</sup>을 들 수 있는데, 韓醫學에서 治療는 主로 平肝 熄風 祛痰 鎮痙의 法을 活用하고 있다<sup>12,13)</sup>.

痙攣이란 腦神經 細胞의 發作的인 放電으로 인하여 생기는 間歇的인 神經系의 障礙를 뜻하고, convulsion, spasm, cramp, seizure, epilepsy 등을 포함하는 상당히 넓은 範圍의 病症이며, 그 代表的인 것으로 癲癇을 들 수 있는데<sup>14-17)</sup> 小兒期에는 痙攣의 原因이 될 만한 因子들이 많고, 腦가 發達過程에 있어 解剖學的으로나 機能的으로 아직 未熟한 狀態이므로 痙攣이 發生하기 쉽다고 하였다<sup>13,18)</sup>.

抗痙攣作用에 對한 實驗的 研究로는 金<sup>9)</sup>의 加味釣藤飲, 李<sup>19)</sup>의 至聖保命丹, 左<sup>20)</sup>의 瀉青丸에 관한 研究外 多數<sup>21-23)</sup>가 있으며 鍼刺療法으로 鎮痙實驗을 한 朴<sup>24)</sup>의 天麻水鍼, 張<sup>25)</sup>의 天麻와 白朮薑水鍼, 安<sup>26)</sup>의 四關穴鍼刺와 麝香蘇合元이 抗痙攣效果에 미치는 影響에 대한 實驗이 있으며, 牛黃抱龍丸에 대해서는 元<sup>27)</sup>의 解熱 鎮痛 鎮痙實驗 및 崔<sup>28)</sup>의 抗알레르기에 관한 實

驗 등이 있으나 牛黃抱龍丸의 效能을 糾明하기에는 아직까지 未洽한 실정이다. 또한 最近 들어 生藥의 安全性이 크게 問題視되고 있는데 牛黃抱龍丸 中の 朱砂와 石雄黃은 Hg, As 등의 重金屬 成分이 含有되어 長期間 服用할 境遇 人體에 重金屬 蓄積의 憂慮가 있다는 報告<sup>28)</sup>가 있다.

이에 著者는 小兒科 臨床에서 痙攣治療에 活用<sup>1-6,10,29-30)</sup>되고 있는 牛黃抱龍丸과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃의 抗痙攣作用 및 Hg, As의 肝 腎臟에의 蓄積 與否에 對한 實驗에서 有意性있는 成績을 얻었으므로 報告하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 材 料

#### 1) 動 物

實驗에 使用된 動物은 體重 20-25g의 ICR(International Cancer Research)系 雄性 생쥐로서 固型 飼料(삼양사료(株))와 물을 充分히 供給하고 2週日間 實驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

#### 2) 藥 物

實驗에 使用된 藥材는 大田大學校 附屬 韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였으며, 內容과 分量은 《方藥合編》<sup>5)</sup>에 準하였다.

#### 牛黃抱龍丸(WPH)

藥物名	生藥名	重量(g)
牛膽南星	Arsaematis Rhizoma	40
天竺黃	Bambusae Concretio Silicea	20
石雄黃	Realgar	10
朱砂	Cinnabaris	10
麝香	Moschus	4
眞珠	Malgarita	4

琥珀	Succinum	4
牛黃	Bezoar Bovis	2
甘草膏	Glycyrrhizae Radix	92
金箔	Aurum	
Total amount		186

牛黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(WPHCR)

藥物名	生藥名	重量(g)
牛膽南星	Arsaematis Rhizoma	40
天竺黃	Bambusae Concretio Silicea	20
麝香	Moschus	4
眞珠	Margarita	4
琥珀	Succinum	4
牛黃	Bezoar Bovis	2
甘草膏	Glycyrrhizae Radix	84.2
金箔	Aurum	
Total amount		158.2

2. 方 法

1) 檢液의 調製

① 甘草膏 製造

甘草 2400g와 물 20 l 를 用器에 넣고 7時間 동안 煎湯하여 412.2g의 甘草膏를 얻었다.

② 牛黃抱龍丸(WPH)

牛黃抱龍丸 94g에 甘草膏 92g을 加하여 1g의 丸에 金箔을 入혀서 調製하였다.

③ 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃(WPHCR)

牛黃抱龍丸 74g에 甘草膏 84.2g을 加하여 1g의 丸에 金箔을 入혀서 調製하였다.

2) Strychnine痙攣에 對한 作用<sup>72)</sup>

생쥐 8마리를 1群으로 하여 對照群과 Sample A群, Sample B群으로 나누고 Sample A群에는 牛黃抱龍丸(WPH) 60.0mg/0.2ml/20g을, Sample B群에는 牛

黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(WPHCR) 60.0mg/0.2ml/20g을 經口投與하였고, 對照群에는 檢液을 調製할 때 使用한 同量의 生理食鹽水를 經口投與하였다. 檢液投與 1時間 後 strychnine(Sigma, USA) 2.3mg/kg을 腹腔內注射하여 強直性 痙攣의 發顯 時間과 死亡에 이르는 時間을 測定하였다.

3) Picrotoxin痙攣에 對한 作用<sup>72)</sup>

생쥐 8마리를 1群으로 하여 對照群과 Sample A群, Sample B群으로 나누고 Sample A群에는 牛黃抱龍丸(WPH) 60.0mg/0.2ml/20g을, Sample B群에는 牛黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(WPHCR) 60.0mg/0.2ml/20g을 經口投與하였고, 對照群에는 檢液을 調製할 때 使用한 同量의 生理食鹽水를 經口投與하였다. 檢液投與 1時間 後 picrotoxin(Sigma, USA) 7.0mg/kg을 腹腔內注射하여 間代性 痙攣의 發顯 時間과 死亡에 이르는 時間을 測定하였다.

4) Caffeine痙攣에 對한 作用<sup>72)</sup>

생쥐 8마리를 1群으로 하여 對照群과 Sample A群, Sample B群으로 나누고 Sample A群에는 牛黃抱龍丸(WPH) 60.0mg/0.2ml/20g을, Sample B群에는 牛黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(WPHCR) 60.0mg/0.2ml/20g을 經口投與하였고, 對照群에는 檢液을 調製할 때 使用한 同量의 生理食鹽水를 經口投與하였다. 檢液投與 1時間 後 caffeine(Sigma, USA) 400mg/kg을 腹腔內注射하여 痲疾性 痙攣의 發顯 時間과 死亡에 이르는 時間을 測定하였다.

5) 重金屬 蓄積實驗<sup>53, 73-84)</sup>

① 檢液의 投與 및 檢體 分離

ICR mouse 8마리를 1群으로하여 對照群, Sample A群, Sample B群으로 나누고, Sample A群에는 牛黃抱龍丸(WPH) 100mg/0.2ml/20g을, Sample B群에는 牛黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(WPHCR) 150mg/0.2ml/20g을 10日 동안 1日 1回 經口投與하였고, 對照群에는 檢液을 稀釋할 때 使用한 同量의 生理食鹽水를 10

日間 經口投與 하였다. 檢體의 分離는 10日 동안 檢液을 投與하고 난 後, 頸椎를 脫臼하여 開腹한 後 腎臟, 肝臟을 分離한 다음 用器에 넣어 deep freezer (Sanyo, Japan)에 넣어 보관하였다.

② 重金屬 含量 測定

體重 20~25g의 ICR系 mouse에 檢液을 投與한 後 희생시켜 檢體(肝, 腎臟)을 分離했다. 分離된 檢體(0.5~1g)와 牛黃抱龍丸 및 牛黃抱龍丸去朱砂, 石雄黃(약 1g)를 각각 flask에 넣고 冷却器를 設置한 後에 HNO<sub>3</sub>(Sigma, USA) 1ml을 넣고 40~60℃의 heating mantle에서 약 4時間 동안 加熱하여 炭化시켰다. 그 다음 flask를 옮겨 식힌 후 HClO<sub>4</sub>(sigma, USA) 0.2ml을 넣고 다시 40~60℃의 heating mantle에서 약 1時間 동안 加熱한 다음 沈澱物이 있는 경우 濾過하고 蒸溜水로 最終부피를 10ml로 하여 測定用檢液으로 하였다. 本 實驗에 使用한 機器는 inductively coupled plasma, ICP(VG co., England)로 使用하였고 ICP의 hydride generation 法을 利用하여 測定하였다. 使用한 原子吸光分析用 標準試藥은 mercury standard solution, arsenic standard solution(昭和化學, Japan)을 使用하였다.

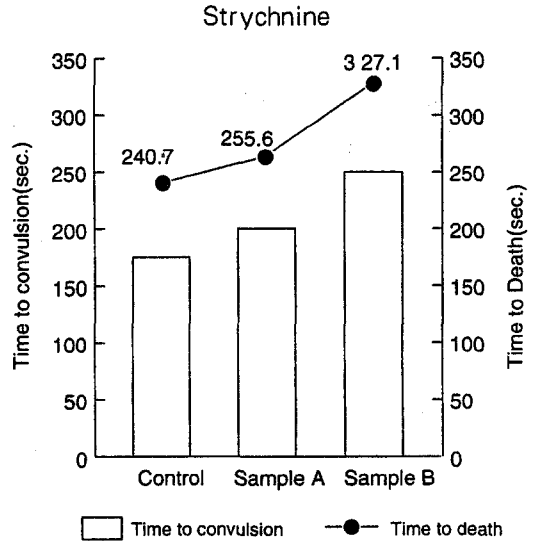


Fig. 1. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR (WPHCR) on Strychnine induced Convulsion in ICR Mice.

Each values represent Mean for Groups  
 Control = Strychnine-treated group.  
 Sample A = WPH-treated group.  
 Sample B = WPHCR-treated group.

Table I. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR (WPHCR) on Strychnine induced Convulsion in ICR Mice

Group(12)	No. of animals	Time to convulsion(sec)	Time to death(sec)
Control	8	175.4 ± 6.24a)	240.7 ± 7.02
Sample A	8	200.3 ± 3.96**	255.6 ± 15.0
Sample B	8	254.7 ± 21.7**	327.1 ± 41.2*

a): Mean ± Standard Error.

Control = Strychnine-treated group.

Sample A = WPH-treated group.

Sample B = WPHCR-treated group.

\* Statistically significant as compared with control group(\* P<0.05, \*\* P<0.01)

Table II. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR (WPHCR) on Picrotoxininduced Convulsion in ICR Mice

Group(12)	No. of animals	Time to convulsion(sec)	Time to death(sec)
Control	8	352.7±8.0 <sup>a)</sup>	937.9±8.02
Sample A	8	425.9±11.5 <sup>***</sup>	1287.6±109.7 <sup>**</sup>
Sample B	8	395.7±7.3 <sup>***</sup>	1220.0±153.6 <sup>*</sup>

a): Mean ± Standard Error.

Control = Picrotoxin-treated group.

Sample A = WPH-treated group.

Sample B = WPHCR-treated group.

\* Statistically significant as compared with control group(\* P<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001)

### III. 實驗成績

#### 1. Strychnine痙攣에 對한 效果

Strychnine에 의하여 誘發된 強直性 痙攣의 發顯時間은 對照群이 175.4±6.24sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各 200.3±3.96sec, 254.7±21.7sec로 P<0.01로 有意性이 認定되었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이 240.7±7.02sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各 255.6±15.0sec, 327.1±41.2sec로 Sample B群에서만 P<0.05로 有意性이 認定되었다(Table I, Fig. 1).

#### 2. Picrotoxin痙攣에 對한 效果

Picrotoxin에 의하여 誘發된 間代性 痙攣의 發顯時間은 對照群이 352.7±8.0sec이고 Sample A群과 Sample B群에서는 各各 425.9±11.5sec, 395.7±7.3sec로 P<0.001로 顯著的 有意性이 認定되었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이 937.9±8.0sec, Sample A群과 Sample B群은 各各 1287.6±109.7sec, 1220.0±153.6sec로 Sample A群은 P<0.05, Sample B群은 P<0.01로 有意性이 認定되었

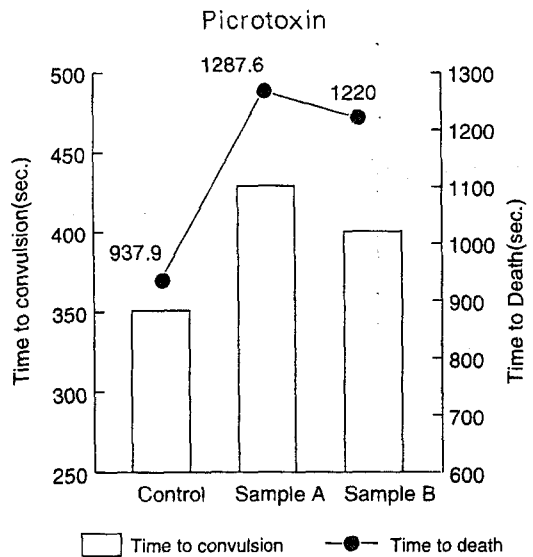


Fig. 2. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR(WPHCR) on Picrotoxin induced Convulsion in ICR Mice.

Each values represent Mean for Groups

Control = Picrotoxin-treated group.

Sample A = WPH-treated group.

Sample B = WPHCR-treated group.

Table III. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR (WPHCR) on Caffeine Convulsion in ICR Mice

Group(12)	No. of animals	Time to convulsion(sec)	Time to death(sec)
Control	8	98.0±6.6 <sup>a)</sup>	342.7±67.5
Sample A	8	98.7±5.88	400.7±89.8
Sample B	8	98.9±8.09	404.3±51.6

a): Mean ± Standard Error.

Control = Caffeine-treated group.

Sample A = WPH-treated group.

Sample B = WPHCR-treated group.

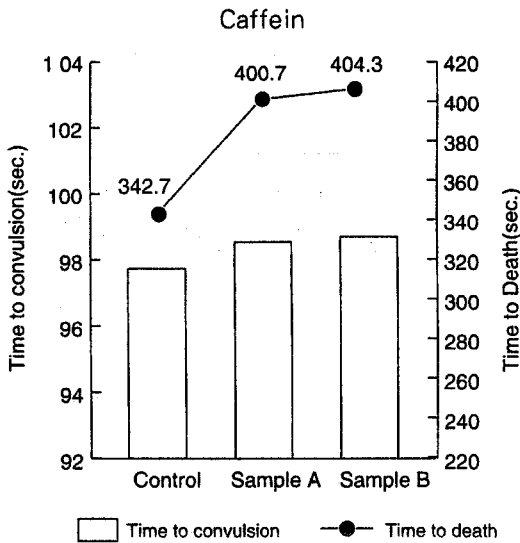


Fig. 3. Effect of Woohwangporyonghwan (WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR (WPHCR) on Caffeine induced Convulsion in ICR Mice.

Each values represent Mean for Groups

Control = Caffeine-treated group.

Sample A = WPH-treated group.

Sample B = WPHCR-treated group.

다 (Table I, Fig. 2).

### 3. Caffeine 痙攣에 對한 效果

Caffeine에 의하여 誘發된 痙攣性 痙攣의 發顯時間은 對照群이 98.0±6.6sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各 98.7±5.88sec, 98.9±8.09sec로 有意性이 없었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이 342.7±67.5sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各 400.7±89.8sec, 404.3±51.6sec로 모두 有意性이 認定되지 않았다 (Table III, Fig. 3).

### 4. 重金屬 蓄積實驗

牛黃抱龍丸(WPH)과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃 (WPHCR) 에 含有된 水銀의 量은 各各 28.2mg, 0.034mg을 차지 하였고, 砒素의 量은 各各 29.2mg, 0.093mg을 차지하였다. 牛黃抱龍丸(WPH)에서 檢出된 水銀과 砒素의 量은 상당히 많은 量인데 이를 ppm으로 換算해 보면 187.5ppm, 194.5ppm에 해당된다.

그러나 ICR mouse에서의 水銀 및 砒素의 肝 腎臟에의 蓄積實驗은 極微量元素의 分析法인 ICP의

Table IV. Concentration of Hg &amp; As in 1 Tablet of Woohwangporyonghwan(WPH)

No.	Weight of 1Tab. (g)	Hg			As		
		ppm 1Tab./150ml	mg/1Tab.	%	(ppm) 1Tab./150ml	mg/1Tab.	%
1	0.858	185	27.8	3.23	191	28.7	3.34
2	0.870	185	27.8	3.19	200	30.0	3.45
3	0.885	191	28.7	3.24	195	29.3	3.31
4	0.862	189	28.4	3.29	192	28.8	3.34
Mean	0.87	187.5	28.2	3.24	194.5	29.2	3.36
S.Ea)	0.006	1.5	0.23	0.02	2.02	0.30	0.03

a)S.E : Standard Errorr

Table V. Concentration of Hg & As in 1 Tablet of Woohwangporyonghwan  
except CINNABARIS and REALGAR(WPHCR)

No.	Weight of 1Tab. (g)	Hg			As		
		ppm 1Tab./150ml	mg/1Tab.	%	(ppm) 1Tab./150ml	mg/1Tab.	%
1	0.899	0.21	0.032	0.0035	0.61	0.092	0.010
2	0.940	0.23	0.035	0.0037	0.75	0.113	0.012
3	0.865	0.19	0.029	0.0033	0.54	0.081	0.009
4	0.854	0.25	0.038	0.0044	0.56	0.084	0.010
Mean	0.89	0.22	0.034	0.0037	0.62	0.093	0.010
SEa)	0.02	0.01	0.002	0.0002	0.05	0.007	0.0006

a)S.E : Standard Errorr

Table VI. Concentration of trace Elements in organic Tissues of ICR Mice.

Group	No. of animals	Liver		Kidney	
		Hg	AS	Hg	AS
Control	8	NDa)	ND	ND	ND
Sample A	8	ND	ND	ND	ND
Sample B	8	ND	ND	ND	ND

a) : Not determined or below quantitative detection limits(Hg : below 50ng/g, As : below 80ng/g)

Control = Saline treated-group

Sample A = 150 mg/20g WPH-treated group for 10 days

Sample B = 150 mg/20g WPHCR-treated group for 10 days

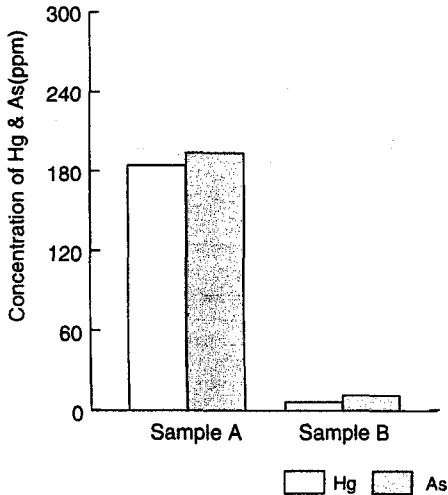


Fig. 4. Concentration of Hg & As in 1 Tablet of Woohwangporyonghwan(WPH) and Woohwangporyonghwan except CINNABARIS and REALGAR(WPHCR) Each values represent Mean±S.E. for Groups.

Sample A = WPH

Sample B = WPHCR

hydride generation法에 의해서 施行하였으나 ND(not determined, Hg : below 50ng/g, As : below 80ng/g)로 檢出되지 않았다(Table IV V VI, Fig. 4).

#### IV. 考 察

牛黃抱龍丸은 宋 錢乙<sup>31)</sup>의 《小兒藥證直訣》에 天竺黃, 雄黃, 辰砂, 麝香, 牛膽南星으로 구성된 抱龍圓이 傷風瘟疫, 身熱昏睡, 氣粗風熱, 痰塞壅嗽, 驚風潮搐及蟲毒中暑를 治療하였고 明代 龔<sup>1)</sup>의 《古今醫鑑》에 最初로 牛黃抱龍丸이라는 名稱의 處方이 收錄되었으며 抱龍圓에 眞珠, 琥珀, 牛黃을 追加하여 小兒急·慢驚

風, 痰嗽, 潮搐, 風熱, 中風痰迷心竅, 神昏譫語, 手足痙攣, 癲狂, 四時疫癘, 邪熱煩躁 등症에 活用하여<sup>1-6)</sup> 보다 廣範圍하게 痙攣의 治療에 使用하였다. 驚風은 宋代 以前에는 癲癇症과 區別이 없었으며《黃帝內經》〈素問 奇病論篇〉<sup>32)</sup>에서는 症狀爲主로 意識喪失, 痙攣發作, 意識昏迷나 精神症狀 등이 隨伴되는 疾患은 모두 癲症으로 分類하였는데, 宋代에 이르러《太平聖惠方》<sup>33)</sup>에서 처음으로 驚風에 대한 言及이 있었다. 그 후 張<sup>34)</sup>은 “小兒驚風肝病也 亦脾胃心肺病也 蓋小兒之眞陰未足 柔不濟強 故肝邪易動 肝邪動則 木能生火 火能生風 風熱相搏則血虛 血虛則筋急 筋急則爲掉眩反張 搐搦強直之類 皆肝木之本病也”라 하여 病因·病機에 대해 言及하였고 龔<sup>1)</sup>은 “夫小兒有熱, 熱盛生痰, 痰盛生驚, 驚盛發搐, 搐盛則牙關緊急而入侯生焉, 搐, 搦, 掣, 顛, 反, 引, 竄, 視是也”라고 하여 四證八侯를 밝혔으며 許<sup>3)</sup>는 “小兒之侯最危者 無越驚風之證, 吉凶反掌, 變生瞬息”이라 하여 驚風을 小兒科 領域에서 多發되는 危重한 症候<sup>7)</sup>로 보았다.

驚風의 病因, 病理에 대하여 王<sup>35)</sup>은 內挾實熱 外感風邪로 心이 熱을 받아 驚搐이 생기고 肝風에 의해 抽이 發하는 것이라고 하였고, 劉<sup>36)</sup>는 驚風을 六氣와 連結시켜 少陰君火의 熱症과 厥陰風木의 風症에 該當된다고 하였으며, 心火가 暴甚하여 制金不能平木하여 風火가 相搏하여 發生한다고 하였다. 또 張<sup>37)</sup>은 風熱 및 氣血이 偏乘하여 發生한다고 하였고, 李<sup>38)</sup>는 肝邪가 盛하여 脾胃를 克하여 發生한다고 하였으며, 朱<sup>39)</sup>는 外感風寒 및 內傷飲食으로 內에 熱이 生하여 生痰하고 痰으로 인해 搐한다고 하였다. 吳<sup>40)</sup>는 小兒 臟腑薄弱하고 氣血이 未充하여 內로는 飲食傷과 外로 時邪之所侵으로 正虛한 틈을 타고 口鼻로 邪入하여 熱이 內에서 生하고 熱이 甚하면 肝乘風動하여 驚風이 發한다고 하였다. 《中醫兒科學》<sup>41)</sup>에서는 外感驚風으로 風邪 暑邪 瘧邪를 들었으며, 宿食積滯하여 痰濕이 內聚하여 鬱而生熱 久而化火하여 肝風內動하고 또 暴受驚恐하여



發한다고 하였는데, 以上을 綜合整理해보면 驚風の 病因을 痰·火·驚·熱·風 으로 要約할 수 있으며 治法으로는 平肝·息風·去痰·鎮痙 등이 活用되고 있다<sup>14, 18)</sup>. 急·慢驚風の 通治方으로는 牛黃抱龍丸, 至聖保命丹, 千金散, 奪命散<sup>9, 29-30)</sup> 등이 있는데 이 中 牛黃抱龍丸은 小兒科 臨床에서 痙攣性 疾患에 活用할 수 있는 代表的인 治方이라고 할 수 있다.

驚風은 西洋醫學에서 廣範圍한 痙攣性 疾患의 範疇에 包含될 수 있으며 熱性痙攣에서 부터 各種 腦疾患과 電解質障礙 痙攣에까지 나타나는 모든 痙攣과 附屬된다고 볼 수 있는데<sup>8)</sup> 臨床上 抽搐의 症狀이 出現하는 것은 驚風の 範疇에 屬한다고 할 수 있으며, 이는 病名이 아닌 一種의 症候로서 小兒에서 흔히 볼 수 있는 症狀이다<sup>42)</sup>.

西洋醫學의 痙攣이란 腦神經 細胞의 發作的인 放電으로 因하여 생기는 間歇的인 神經系의 障礙를 뜻하고, convulsion, spasm, cramp, seizure, epilepsy 등을 包含하는 상당히 넓은 범위의 病症이며, 그 代表的인 것으로 癲癇을 들 수 있다<sup>14-17)</sup>.

痙攣은 中樞性 또는 末梢性으로 일어나는 運動 neuron의 異常興奮狀態로 나타나는 症狀으로서 痙攣은 共通되어 있지만 그 原因은 극히 많은 因子에 의해 있다. 어떤 種類의 例에서는 分明히 腦內變化가 原因으로서 認知되지만, 다른 例에서는 全身代謝性 疾患에 의한 境遇도 있으며 또한 發生기전에 관해서 不明인 것도 적지 않다<sup>15)</sup>. 이는 小兒期에는 痙攣의 原因이 될 만한 因子들이 많고, 腦가 發達 過程에 있어 解剖學的으로나 機能的으로 아직 未熟한 狀態이므로 痙攣이 發生하기 쉽기 때문이다<sup>13, 18)</sup>. 痙攣發顯의 主된 原因은 年齡에 따라 다르므로 診斷에 있어 重要한데 新生兒期에는 分娩損傷, 低酸素症, 低血糖症, 低 Ca症, 低 Mg 血症, 感染, 遺傳的 缺陷, 核黃疸, 腦膜炎, 敗血症, 變性疾患, 代謝性疾患 등이 原因이 되며, 生後 1個月에서 3歲兒에서는 熱性痙攣, 呼吸停止發作, 腦缺陷, 頭部外

傷, 硬腦膜下血腫, 痙疾, 頭蓋內 感染, 데타니, 急性 嬰兒片麻痺등이, 4歲 以後의 小兒에서는 痙疾, 頭蓋內 感染, 失神發作, 腦腫瘍, 藥物中毒, Reye症候群, 히스테리 등이 主要原因으로 알려져 있다<sup>17-18)</sup>.

牛黃抱龍丸의 構成藥物の 效能을 살펴보면 《方藥合編》<sup>6)</sup>에 記載된 原方으로 牛膽南星, 天竺黃, 石雄黃, 朱砂, 麝香, 眞珠, 琥珀, 牛黃, 金箔으로 構成되어 있다. 牛膽南星<sup>43-44)</sup>은 燥濕化痰, 祛風解痙, 鎮驚定痙하여 治中風癲癇, 痰火喘嗽, 頭風眩暈하며 能히 經絡의 風痰을 去하여 解除痙攣하고 心肝肺經藥인 天竺黃<sup>43-46)</sup>은 清火熱痰, 涼心定驚하여 熱病의 神昏譫妄, 中風痰迷不識語, 小兒驚風抽搐, 癲癇, 急驚風, 慢驚風을 治療한다고 하였다. 石雄黃<sup>44-45, 47)</sup>은 燥濕, 祛風, 殺蟲解毒, 瀉肝風하여 治驚癇, 祛疾涎, 療頭痛 眩暈하고 朱砂<sup>43-44, 46-47)</sup>는 重鎮安神, 定驚, 明目, 解毒하여 神志不安, 心悸怔忡, 失眠, 驚癇, 眩暈, 疥癬, 瘡瘍, 驚恐少寐, 小兒驚癇을 治하고, 麝香<sup>44-45)</sup>은 善通開竅, 伐鬼, 安驚, 解毒, 避穢通絡, 散瘀하여 中風痰厥, 驚癇, 中惡煩悶, 心腹暴痛, 癰疽, 跌撲損傷, 癰疽腫毒을 治하며 眞珠<sup>43-44, 46-47)</sup>는 鎮心安神, 養陰熄風, 清熱搐痰, 祛穢明目, 解毒生肌하여 驚悸, 怔忡, 癲癇, 驚風搐弱, 煩熱消渴, 喉痺口疳, 目生翳障, 瘡瘍久不收口를 治하고, 琥珀<sup>43-44, 46-47)</sup>은 鎮驚安神, 利水通淋, 活血化痰하여 驚風, 癲癇, 驚悸, 失眠, 血淋, 血尿, 小便不通, 婦女閉經, 跌撲瘡傷, 癰疽瘡毒을 治한다고 하였다. 牛黃<sup>43-45)</sup>으로 清心化痰, 豁痰定驚, 清熱解毒, 鎮驚, 強心, 解熱하여 高熱煩躁, 神昏譫語, 驚癇抽搐을 治하며 金箔<sup>44, 47)</sup>은 除邪解熱, 解毒, 鎮心肝, 安魂魄, 堅骨髓하여 治傷寒, 癲癇, 風熱上氣, 小兒驚傷을 治한다고 하였다. 이와같이 牛黃抱龍丸은 祛痰, 鎮驚, 安神, 熄風, 清熱, 鎮心하는 藥物로 構成되어 있어 急 慢驚風, 癲癇 등의 痙攣性 疾患에 應用할 수 있음을 알 수 있다.

龔<sup>1)</sup>은 牛黃抱龍丸을 甘草膏로 作丸하라고 하였는데 甘草<sup>43, 45, 46-47)</sup>는 補中益氣, 瀉火解毒, 潤肺祛痰, 緩和

藥性, 緩急定痛의 效能이 있으며, 다른 藥物에 알맞게 配合하여 緩和劑, 矯味, 賦形藥, 기타 防腐藥으로 醬油에 應用하여 解毒劑로 多用하였다. 甘草의 主成分 Glycyrrhizin의 가수분해로서 얻어지는 glucuronic acid는 肝臟에서 有毒物質과 結合하여 glucuronide로 되어 解毒作用을 하는데<sup>45)</sup> 日本의 坂口氏는 甘草 및 Glycyrrhizin의 解毒作用에 관하여 甘草投與 mouse 및 正常mouse에서 strychnine, caffeine, chloral hydrate 및 urethane을 投與해서 致死率 및 死亡할 때 까지의 時間을 比較해서 甘草의 解毒有無를 檢査하여 chloral hydrate, strychnine 등에서 顯著한 解毒作用이 있음을 報告하였다<sup>46)</sup>. 또한 吳<sup>49)</sup>는 甘豆湯이 鉛(as Lead acetate) 毒性에 미치는 豫防 및 治療效果를 알아보는 實驗에서 甘豆湯이 鉛 排世을 促進하는 것으로 밝혔다. 그러므로 牛黃抱龍丸의 諸藥의 緩和作用 및 朱砂와 石雄黃의 解毒作用에도 影響을 미칠 것으로 보고 甘草를 膏로 만들어 丸을 만든 것으로 思料되며, 本 實驗에서도 甘草膏로 製丸하여 使用하였다.

本 實驗에서는 ICR系 생쥐에 對照群에는 生理食鹽水를 Sample A群 과 Sample B群에서는 各各 牛黃抱龍丸(WPH)과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃(WPHCR)을 投與한 後 1時間뒤에 strychnine, Picrotoxin, Caffeine에 의해 誘發된 痙攣의 發顯時間과 死亡에 이르는 時間을 測定하였다.

中樞神經 興奮이 強하면 痙攣이 일어나는데 大腦皮質의 興奮에 의하여 發生되는 痙攣性痙攣, 腦幹 및 延髓에서 일어나는 間代性痙攣, 脊髓興奮으로 일어나는 強直性痙攣 등이 있다. 이들 中樞神經 興奮劑中 strychnine의 作用機轉은 中樞神經系 특히 脊髓의 後시냅스 抑制機能(postsynaptic inhibition)을 沮害시켜 興奮 및 強直性 痙攣을 나타낸다. 少量投與로 刺戟에 대한 脊髓의 反射 興奮성이 過多하게 誘發되며 呼吸이 促進되며 用量을 增加시키면 骨格筋의 伸筋과 屈筋이 同時에 收縮되어 協同性이 喪失되고 相互抑制機

能이 없어져서 強直性 全身痙攣이 나타난다. picrotoxin은 前시냅스 抑制機能(presynaptic inhibition)을 遮斷하는 腦幹·延髓興奮劑로 間代性 痙攣을, caffeine은 大腦皮質에 作用하여 精神機能, 感覺機能 및 運動機能의 亢進을 招來하는데 中等度 用量의 caffeine은 中樞 興奮作用만이 나타나고 抑壓作用은 續發하지 않으나 中毒量에서는 모든 中樞神經系의 興奮으로 間代性 痙攣에 이어 強直性 痙攣이 誘發되어 死亡하게 된다<sup>50)</sup>.

strychnine에 의하여 誘發된 強直性 痙攣의 發顯時間은 對照群이  $175.4 \pm 6.24$ sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各  $200.3 \pm 3.96$ sec,  $254.7 \pm 21.7$ sec로  $P < 0.01$ 로 有意성이 認定 되었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이  $240.7 \pm 7.02$ sec이고 Sample A群과 Sample B群에서는 各各  $255.6 \pm 15.0$ sec,  $327.1 \pm 41.2$ sec로 오히려 Sample B群에서만  $P < 0.05$ 로 有意성이 認定 되었으므로 脊髓興奮으로 인한 強直性 痙攣의 抑制 藥物로 有效할 것으로 思料된다.

Picrotoxin에 의하여 誘發된 間代性 痙攣의 發顯時間은 對照群이  $352.7 \pm 8.0$ sec이고 Sample A群과 Sample B群에서 各各  $425.9 \pm 11.5$ sec,  $395.7 \pm 7.3$ sec로  $P < 0.001$ 로 顯著한 有意성이 認定되었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이  $937.9 \pm 8.0$ sec, Sample A群과 Sample B群은 各各  $1287.6 \pm 109.7$ sec,  $1220.0 \pm 153.6$ sec로 Sample A群은  $P < 0.05$ , Sample B群은  $P < 0.01$ 로 有意성이 認定되어 Sample A, B群 모두 間代性 痙攣의 抑制藥物로 有效할 것으로 思料되었다.

Caffeine에 의하여 誘發된 痙攣性 痙攣의 發顯時間은 對照群이  $98.0 \pm 6.6$ sec이고 Sample A群과 B群에서 各各  $98.7 \pm 5.88$ sec,  $98.9 \pm 8.09$ sec로 有意성이 없었으며, 死亡에 이르는 時間은 對照群이  $342.7 \pm 67.5$ sec이고 Sample A群과 B群에서 各各  $400.7 \pm$

89.8sec, 404.3±51.6sec로 모두 有意性이 認定되지 않았다. 그러므로 本 檢液은 大腦皮質 興奮으로 인한 痲痺性 痙攣에는 效果가 없는 것으로 思料되었다.

最近 들어 生藥의 安全性이 크게 問題視되고 있는데 이는 藥材의 重金屬 및 農藥에 의한 汚染이 主犯이다. 重金屬은 세가지 類型으로 大別할 수 있는데 生藥의 重金屬 汚染에 따라 人體의 機能을 有害 시킬 수 있는 有害金屬, 遺傳子에 影響을 미칠 것으로 測定되는 遺傳毒性 金屬, 生體反應에 關係하는 重要한 酵素와 그 活性發顯에 必要한 必要金屬 등이다. 이 中 有害金屬에 屬하는 Cd, Hg, Cr, As, Pb, Ni 등은 微量이라도 繼續하여 攝取하면 體內에서 蓄積되는 境遇가 많아 長期間에 걸친 攝取量이 問題가 된다고 하였으며<sup>51)</sup>, 이에 대하여는 斐<sup>52)</sup>의 朱砂成分이 생쥐 臟器蓄積에 미치는 影響에 관한 研究 外 多數<sup>53-57)</sup>가 있다.

牛黃抱龍丸의 構成藥物中 朱砂와 石雄黃은 水銀 및 砒素 등의 重金屬의 成分이 含有되어 長期間 服用할 境遇 人體에 重金屬 蓄積의 憂慮가 있다<sup>28)</sup>는 報告가 있는데 朱砂<sup>43-44, 46-47)</sup>는 性微寒有毒하고 味甘하며 心經으로 歸經하며 神農本草經<sup>58)</sup>에 上品으로 記載되어 있으며 鎮心 安神 定驚의 主藥이 되고 特히 鍊丹術의 主材料가 되어 왔으나, 主要成分이 硫化水銀(HgS, mercuric sulfide)으로, 水銀 86.2%, 硫黃 13.8%를 含有하고 있어 水銀中毒의 危害 可能性이 있다<sup>47)</sup>. 여기에 대해서는 陶<sup>59)</sup>가 그 毒性에 關하여 言及한 以來 그 有毒性 與否에 關한 論難이 있어 왔으며 許<sup>3, 43-44, 46)</sup> 등은 有毒하다 하였고, 李<sup>4, 47, 60)</sup> 등은 無毒하다 하였다. 最近의 朱砂에 關한 研究로는 斐<sup>52)</sup>와 尹<sup>61)</sup>은 水飛를 잘하면 水銀 中毒을 일으키지 않는다 하였으나 曹<sup>62)</sup>은 水飛를 하여도 細胞毒性, 抗體生産能力 抑制作用 및 肝毒을 나타낸다 하였다.

本 實驗에 使用된 朱砂는 無機水銀化合物이며 이것이 體內에서 吸收되면 그대로 無機水銀化合物의 狀態로만 蓄積되어지는 것이 아니고 有機水銀化合物로 體

內에서 變化된다고 보는데<sup>85)</sup> 水銀中毒의 症狀은 原因에 따라 無機水銀中毒과 有機水銀中毒으로 나누고 있으며, 無機水銀中毒은 急性中毒의 경우 口內炎, 胃炎, 大腸炎과 全身症狀으로 血壓降下와 痙攣이 있으며 腎臟에 影響을 주어 無尿症을 일으킨다. 慢性的인 경우는 主로 職業性中毒이며 典型的인 症狀은 口內炎, 四肢의 震顫, 蛋白尿, 高血壓, 消化障礙, 泄瀉와 皮膚炎을 보인다. 有機水銀 中毒은 主로 農產物 種子의 消毒에 쓰는 알킬水銀에 의해 發生되며 急性中毒은 드물고 主로 食物連鎖(food chain)에 의한 慢性中毒을 나타낸다. 有機水銀製劑는 神經系에 많이 沈着되어 심한 神經症狀을 보이는데 頭痛, 四肢痺症, 震顫 및 言語나 聽力障礙, 運動失調을 나타내고 腎臟障礙로 蛋白尿를 보이며 皮膚炎도 일으킨다<sup>63)</sup>.

水銀이 生體에 미치는 影響은 體內에 吸收되어 蓄積되는 水銀의 量에 따라서 左右되는데 體內에 吸收되는 經路는 呼吸器, 消化器, 皮膚를 通하여 吸收되며 吸收된 水銀은 腎 肝 腦 心 肺 腸 神經 筋肉 毛髮 爪甲等 各 組織에 蓄積되는데 特히 腎組織에는 많은 量의 水銀이 蓄積되며, 排泄은 大部分 尿를 通하여 이루어지나 大便 唾液 乳汁과 肝에서 血液으로 排泄되기도 한다<sup>64-66)</sup>.

石雄黃은 辛苦溫有毒하고 胃, 肝經에 歸經하는데 天然으로 나는 砒素의 化合物로서 AsS, As가 64.88%, S가 25.12%, 그밖의 少量의 重金屬으로 이루어져 있어 砒素가 主成分이므로 水飛하여 使用하라고 하였고 그대로 使用하면 有毒하다<sup>45)</sup>고 하였다. 砒素의 경우 砒素化合物의 急性中毒은 大概 事故 또는 自殺目的으로 大量을 經口攝取하였을 때 일어나며 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 쇼크, 痙攣 등의 症狀이 나타나고, 慢性中毒에서는 大概의 境遇 皮膚의 角質化, 色素沈着, 局限性 浮腫, 流涎, 肝炎, 白斑, 脫毛, 神經炎, 再生不良性 貧血症狀이 나타나며 나아가서는 皮膚癌이 發生한다<sup>67-68)</sup>.

따라서 水銀 및 砒素가 主成分으로 되어있는 朱砂와 石雄黃을 小兒의 驚風治療에 活用하기에는 좀 더 確實한 研究가 必要할 것으로 思料되어 本 實驗에서는 牛黃抱龍丸(WPH)과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃(WPHCR)을 抗痙攣效果에 대해 比較實驗하였고 原方을 使用했을 때의 Hg, As의 肝 및 腎臟에의 蓄積與否에 대한 研究를 하게 되었다.

牛黃抱龍丸(WPH)과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃(WPHCR) 1丸에 含有된 水銀의 量은 各各 28.2mg, 0.034mg을 차지 하였고, 砒素의 量은 各各 29.2mg, 0.093mg을 차지하였다. 牛黃抱龍丸(WPH)에서 檢出된 水銀과 砒素의 量은 상당량으로서 이는 ppm으로 換算해 볼 때 187.5ppm, 194.5ppm에 해당된다.

이는 水銀의 許容置가 美國의 漁貝類 暫定基準 0.5ppm, 日本의 漁貝類 暫定基準 0.4ppm(69-70), W. H. O의 1週間 暫定攝取 許容量 0.3mg/1人(60Kg)70인 것과, 現行 食品規格 및 基準(保健社會部令 第 336號)이 食品中의 砒素含有量을 1.5ppm(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로서, As로 1.136ppm) 以下로71) 定하고 있는것에 比하여 엄청난 量이라고 볼 수 있다.

이러한 結果에 反하여 本 研究에서의 關心事였던 ICR mouse에서의 水銀 및 砒素의 肝 腎臟에의 蓄積與否는 極微量元素의 分析法인 ICP의 hydride generation法에 의해서 施行<sup>53)</sup> 하였으나 ND(not determined, Hg : below 50ng/g, As : below 80ng/g)로 檢出되지 않았다. 그런데 이는 단지 肝 및 腎臟에의 蓄積與否만을 調査한 것이고 다른 臟器 즉 腦나 筋肉 毛髮 神經등의 各 組織을 調査하지 못하였으며 또한 分泌物인 小便 大便 唾液 乳汁 肝에서 血液으로의 排世을 檢討해 보지 못하였으므로 水銀 및 砒素의 다른 臟器에의 蓄積可能性을 排除시킬 수 없고 만일 蓄積이 안되었다면 分泌物로서 모두 빠져 나온 것인지에 대하여는 確實하게 申明하지 못하였다. 또한 甘草의 解毒作用이 어떤식으로 作用하였는지에 대해서

도 具體的인 研究를 하지 못한 점이 未洽하였다.

上記의 結果로 牛黃抱龍丸과 牛黃抱龍丸 去 朱砂 石雄黃은 모두 Strychnine, Picrotoxin에 의하여 誘發된 痙攣에 對해 有意性이 있음을 알 수 있었다. 또한 비록 牛黃抱龍丸 投與時의 肝·腎臟에서의 水銀과 砒素의 蓄積은 없었다 할지라도 水銀과 砒素를 含有하고 있는 牛黃抱龍丸의 安全性에 대하여는 앞으로 더 研究가 必要할 것으로 思料된다.

## V. 結 論

牛黃抱龍丸(WPH)과 牛黃抱龍丸 去 朱砂, 石雄黃(WPHCR)의 抗痙攣作用 및 Hg, As의 肝 腎臟에의 蓄積에 對한 比較研究를 한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Strychnine에 의하여 誘發된 強直性 痙攣의 發顯時間은 WPH群과 WPHCR群에서 모두 有意性이 認定 되었으며, 死亡에 이르는 時間은 WPHCR群에서만 有意性이 認定 되었다.
2. Picrotoxin에 의하여 誘發된 間代性 痙攣의 發顯時間은 WPH群과 WPHCR群 모두 顯著한 有意性이 認定되었으며, 死亡에 이르는 時間도 WPH群과 WPHCR群 모두 有意性이 認定되었다.
3. Caffeine에 의하여 誘發된 痙攣의 抗痙攣作用은 有意性이 認定되지 않았다.
4. 水銀 및 砒素의 肝·腎臟에의 蓄積은 ND(not determined, Hg : below 50ng/g, As : below 80ng/g)로 檢出되지 않았다.

上記의 結果로 牛黃抱龍丸과 牛黃抱龍丸 去 朱砂 石雄黃은 모두 Strychnine, Picrotoxin에 의하여 誘發된 痙攣에 對해 有意性이 있음을 알 수 있었다. 또한 비록 牛黃抱龍丸 投與時 肝 腎臟에서의 水銀과 砒素의 蓄積은 없었다 할지라도 水銀과 砒素를 含有하고 있는

牛黃抱龍丸의 安全性에 대하여는 앞으로 더 研究가 必要할 것으로 思料되었다.

## 參 考 文 獻

1. 龔廷賢：古今醫鑑，北京，江西科學技術出版社，1990，pp.354~356.
2. 周命新：醫門寶鑑，서울，杏林書院，1975，p.374.
3. 許浚：東醫寶鑑，서울，南山堂，1983，p.637, 642.
4. 李梴：編註醫學入門，서울，大星文化社，1981，p.106.
5. 申載鏞 編著：方藥合編解說，서울，成輔社，1988，p.200.
6. 江克明 외 編著：簡明方劑辭典，上海，上海科學技術出版社，1988，pp.197~198.
7. 鄭鐵湊 主編：中醫診斷學，北京，人民衛生出版社，1987，p.616.
8. 金德坤：加味釣藤飲의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究，大韓韓醫學會報，1993，14：24~30.
9. 金定濟：診療要鑑，서울，東洋醫學研究院，1983，p.701.
10. 孫思邈：千金要方，서울，大星文化社，1984，pp.253~256.
11. 朱震亨：丹溪心法，서울，杏林書院，1965，pp.281~284.
12. 曹旭：兒科證治，北京，陝西科學技術出版社，1979，pp.205~210.
13. 丁奎萬 編著：東醫小兒科學，서울，杏林出版，1985，pp.460~461，p.700.
14. 金東輝 외：最新診斷과 治療，서울，藥業新聞，1983，p.359.
15. 吉利 和：內科診斷學，서울，第一醫學社，1992，p.193.
16. 金晁煥 編著：最新小兒科診斷과 藥物療法，서울，書苑堂，1983，p.31~34.
17. 洪彰義 編輯：小兒科學，서울，大韓教科書株式會社，1993，p.38，pp.779~791.
18. 洪彰義 編輯：小兒科診療，서울，高麗醫學，1993，p.747.
19. 李熙晟：至聖保命丹의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究，慶熙大學校 大學院，碩士學位論文，1993.
20. 左承浩：瀉青丸의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究，慶熙大學校 大學院，碩士學位論文，1993.
21. 蔡宗武：清上蠲滯湯의 鎮痛 鎮痙 鎮靜 抗炎症 및 摘出腸管運動에 對한 實驗的 研究，慶熙韓醫大 論文集，1984，7：225~237.
22. 李源哲：小兒熱性疾患에 應用되는 瀉青丸이 鎮痛，鎮痙，解熱作用에 미치는 影響，慶熙大學校 論文集，1981，4：227~233.
23. 丁奎萬：芍藥甘草湯이 抗痙攣 鎮痛 解熱 抗炎症 및 抗潰瘍效果에 미치는 影響，慶熙韓醫大 論文集，1982，5：209~225.
24. 朴快煥：天麻水鉞이 抗痙攣效果에 미치는 影響，慶熙大學校 論文集，1988，11：15~36.
25. 張逸鎮：天麻와 白殭蠶 水鉞이 鎮痙效果에 미치는 影響，慶熙大學校 論文集，1988，11：175~182.
26. 安榮基：四關穴 鍼刺와 麝香蘇合香元이 鎮痛 抗痙攣 抗瀉下，血清成分變化 및 胃機能에 미치는 影響，慶熙韓醫大 論文集，1981，4：1~12.
27. 元鍾勳：牛黃抱龍丸이 Rat 및 mouse의 解熱 鎮痛 鎮痙作用에 미치는 影響，大韓韓方小兒科學會誌，1986，1：1~12.
28. 崔彰奎：牛黃抱龍丸 去 雄黃朱砂方 및 生料四物湯의 抗알레르기에 關한 實驗的 研究，大韓韓方小兒科學會誌，1993，7：1~16.

29. 丁茶山：丁茶山先生小兒科秘方， 서울，杏林社，1979，pp.18~19.
30. 謝觀 編纂：中國醫學大辭典，臺北，商務印書館，1981，p.631.
31. 錢乙：小兒藥證直訣，서울，癸丑文化社，1974，p.10.
32. 洪元植 編著：精校黃帝內經，서울，東洋醫學研究院 出版部，1981，pp.176~177.
33. 太宗 命撰：太平聖惠方(五券)，서울，翰成社，1979，pp.2694~2708.
34. 張介賓：張氏景岳全書下，서울，翰成社，1983，pp.752~753.
35. 王肯堂：六科準繩(幼科)，臺北，新文豐出版公司，1979，p.73.
36. 劉完素：傷寒三六書，서울，成輔社，1976，pp.234~237.
37. 張子和：儒門事親(券六)，臺北，旋風出版社，1978，p.6.
38. 李東垣：東垣十書(醫部全錄 券10)，서울，成輔社，1983，pp.569~570.
39. 朱震亨：幼科全書(醫部全錄 券10)，서울，成輔社，1983，pp.570~571.
40. 吳克潛：吳氏兒科學，臺北，新文風出版社，1977，pp.266~277.
41. 江育仁：中醫兒科學，北京，人民衛生出版社，1977，pp.121~130.
42. 王伯岳，江育仁 主編：中醫兒科學，北京，人民衛生出版社，1984，pp.117~119.
43. 上海中醫學院：中草藥學，香灣，商務中書館香灣分館，1975，pp.125~126，321~315，p.316，481，pp.463~464，525~526.
44. 新文豐出版公司 編輯：中藥大辭典，臺北，新文豐出版公司，1981. p.793,1120，pp.1281~1282，p.2007，2086，2627，pp.2861~2863.
45. 陸昌洙：韓國本草學，서울，癸丑文化社，1981，pp.112~113，p.331，403，417，444.
46. 全國韓醫科大學本草學教授 共編著：本草學，서울，永林社，1991，pp207~209，465~466，492~493，489-490，514~515，540~541，641~642.
47. 申佶求：申氏本草學，서울，壽文社，1982，pp.16 19，689~690，564~566，505~508，516~518，711~712，717~718.
48. 임덕성：A study of Glycyrrhizae Radix，大韓韓醫學會報，1980，1：37~40.
49. 吳馨淑：흰쥐에서 亞急性 鉛中毒에 대한 甘豆湯의 效果에 관한 研究，圓光大學校 大學院，碩士學位論文，1992.
50. 이우주：약리학 강의，서울，의학문화사，1993，pp.192~198.
51. 朴春赫：數種藥材中の 重金屬 및 殘留農藥에 관한 研究，慶熙大學校 大學院，碩士學位論文，1987.
52. 裒亨燮：朱砂成分이 생쥐 臟器蓄積에 미치는 影響，慶熙韓醫大論文集，1984，7：9~22.
53. 강종성：유도결합 플라즈마 질량분석기를 이용한 흰쥐 장기중의 극미량원소의 분석，약학회지，1993，37：557~580.
54. 朱秀滿：生藥中の 重金屬 含量 및 溶出에 관한 研究(I)，慶熙藥大論文集，1984，12：25~32.
55. 曹榮煥：藥用 石膏의 重金屬含量과 흰쥐에서의 相互作用에 관한 研究，慶熙藥大論文集，1987，15：99~104.
56. 南相環：靈砂法製 回數에 따른 흰쥐의 血清中 水銀濃度 및 肝.腎 機能에 미치는 影響，大韓韓醫學會報，1989，10：231~245.
57. 申光浩：阿膠類의 基礎成分 調查와 重金屬 含量，慶熙大學校 大學院，碩士學位論文，1988.
58. 吳普：神農本草經，서울，醫道韓國社，1976，

- pp. 1~2.
59. 陶弘景：名醫別錄，北京，人民衛生出版社，1986，  
pp. 2~3.
60. 李時珍：本草綱目，北京，人民衛生出版社，1982，  
pp. 530~534.
61. 尹乙上：牛黃清心元의 水銀中毒 與否에 關한 研究，慶熙大學校 大學院，博士學位論文，1984.
62. 曹基湖：朱砂，靈砂의 細胞毒性和 免疫反應에 關한 研究，慶熙大學校 大學院，博士學位論文，1990.
63. 정우진 외：丸藥服用에 在한 水銀中毒症 1例，서울，大韓內科學會雜誌，1980，23：719.
64. 大韓病理學會 編：病理學，서울，高文社，1990，  
pp. 407~408.
65. 曹圭常 외：産業保健學，서울，壽文社，1986，  
pp. 171~175.
66. 趙允成 외：病態生理學，서울，샤론，1984，  
pp. 423~425
67. 大韓藥學大學協義會 衛生分科會 著：最新衛生化學，綠地社，1983，pp. 457~470.
68. 朴良元：現代公衆保健學，서울，癸丑文化社，1982，p. 305.
69. 韓相旭 외：基礎環境化學，서울，新光出版社，1985，p. 197, 206, 245.
70. 日本藥學會：衛生試驗法 注解，東京，金原出版株式會社，1980，pp. 32~37, 44~51.
71. 권숙표 외：농약으로 인한 환경오염과 그 피해대책에 관한 연구，서울，중앙의학，1972，22：573~592.
72. 大森健守 외：Oxatamide(KW~4354)의 藥理作用(第5報)，藥理誌，1983，81：245~266.
73. Parsley, D.H. : Determination of copper, cobalt, selenium and molybdenum in liver by flame and electrothermal atomic absorption spectrometry, J. Anal. Atom. Spectrometry, 1991, 6 : 289.
74. Serfass, R.E., Thomson, J.J. and Houk, R.S. : Isotope ratio determinations by inductively coupled plasma/mass spectrometry for zinc bioavailability studies, Anal. Chim. Acta., 1986, 188 : 73.
75. Sun, X.F., Ting, B.T.G., Zeisel, S.H. and Janghorbany, M. : Accurate measurement of stable isotopes of lithium by inductively coupled plasma mass spectrometry, Analyst, 1987, 112 : 1223.
76. Janghobani, M., Davis, T. A., Ting, B. T. G. : Measurement of stable isotopes of bromine in biological fluids with inductively coupled plasma mass spectrometry, Analyst, 1988, 113 : 405.
77. Ting, B.T.G. and Janghorbany, M. : Inductively coupled plasma mass spectrometry applied to isotopic analysis of iron in human fecal matter, Anal. Chem., 1986, 58 : 1334.
78. Park, J.H. and Kim, H.J. : Determination of trace elements in animal feed by inductively coupled plasma mass spectrometry, Yakhak Hoeji., 1992, 36 : 199 79.
- Cho, T.H., Chung, G.S. and Park, K.S. : trace element levels in farm water and waste water from cattle, swine and poultry farm in Kyung-Ki area. KOR. J. Vet. Publ. 11th., 1988, 12 : 19
80. Cho, T.H., Chung, G.S., Son, S.W., Park, J.M. and Park, K.S. : Residue of harmful heavy metals in swinn tissue and

- feedstuff, Kor. J. Food Hygiene, 1987, 12:103
81. Shiraishi, K., Takaku, Y., Yoshimizu, K., Igarashi, Y., Masuda, K., McInroy, J.F. and Tanaka, G. : Determination of thorium and uranium in total diet samples by inductively coupled plasma spectrometry, J. Anal. Atom. Spectrom., 1991, 6: 335.
82. Mulligan, K.J., Davidson, T.M. and Caruso, J.A. : Feasibility of the direct analysis of urine by inductively coupled argon plasma mass spectrometry for biological monitoring of exposure to metals, J. Anal. Atom. Spectrom., 1990, 5: 301.
83. Gelinas, Y., Youla, M., Be liveau, R. and Schmit, J.P. : Multi-element analysis of biological tissues by inductively coupled plasma mass spectrometry : healthy Sprague Dawley rats. Anal. Chim. Acta., 1992, 269: 115.
84. Houk, R.S., Fassel, V.A., Flesch, G.D., Svec, H.J., Gray, A.L. and Taylor, C.E. : Inductively coupled argon plasma as an ion source for mass spectrometric determination of trace element, Anal. Chem., 1980, 52: 2283.
85. Taira, M. : Japanese J, hyg, 1975, 30: 461.