Kor. J. Pharmacog.
생 약 학 회 지
12(3): 125~130 (1981)

한국산 생약의 독성 및 항암 작용 (제 1 보)

장 일 무·지 형 준
서울대학교 생약연구소

Toxicity and Antitumor Activities of Korean Medicinal Plants (I)

Il-Moo Chang and Hyung-Joon Chi
Natural Products Research Institute, Seoul National University

Thirty species of Korean medicinal plants which have been frequently used in Oriental herb prescriptions were evaluated on their acute toxicity and potential antitumor activities against P-388 lymphocytic leukemia.

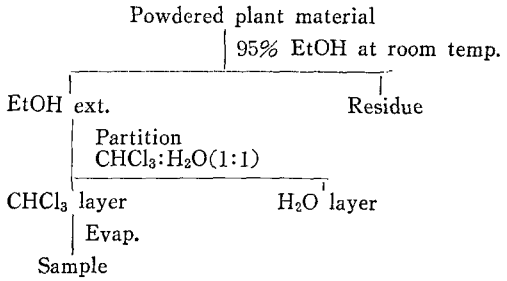
The criteria for toxicity evaluation of measuring weight loss, toxicity day survivors and computing log cell kill indicated that 11 species possessed acute toxicity according to the doses administered. No significant antitumor activities were observed while the root of *Angelica gigas* Nakai (Umbelliferae) exhibited only 24% increased life span.

우리나라는 약 200종 이상의 생약을 한방진료에 상용하고 있다. 이들 생약의 약효작용, 성분, 독성 등에 관하여서는 조직적으로 연구개발하고 평가할 여지가 많다. 저자등은 이들 상용생약이 나타낼지 모르는 독성 및 항암작용을 연구할 목적으로 30종의 생약에 대하여 독성 및 항암작용을 검토 평가하였다. 저자등[1,2]은 수년래 항암작용 여부를 동물암 모델인 Erhlich asites carcinoma, Sarcoma 180 및 Leukemia SN 36[3] 등을 사용하여 검토하였으나, 이번에는 Lymphocytic leukemia의 일종인 P-388 murine tumor system을 사용하여 항암작용 여부를 관찰하였다. 동물암 모델로 Lymphocytic leukemia P-388을 사용한 이유 중의 하나는 미국 국립암연구소 (Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, NIH, U.S.A.)의 천연물의 항암작용 평가방법을 따르기 위함이었다[4]. 실험에 사용된 생약은 20과 27속 30종이었다.

실험방법 및 재료

가) 생약엑기스의 제조

생약 30종을 구입하여 식물학적으로 정확히 감정한 후 엑기스 제조에 사용하였다. 엑기스 제조는 미국 국립암연구소 방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 즉 300g의 건조생약을 분쇄하여 95% 에탄올로 냉침하고 여액을 45°이하의 감압상태에서 증발농축하여 엑기스를 만들었다. 이 알콜 엑기스를 다시 분액여두를 사용하여 크로로포름과 물층으로 분획하였다. 크로로포름 분획을 30°~40° 이하의 감압하에서 증발건고시킨 엑기스를 P-388 암세포를 이식한 생쥐에 투여하였다.



Scheme I. Preparation of samples.

나) P-388 Lympocytic leukemia 동물암 모델

실험동물은 체중 약 20±2g의 CD_2F_2 (또는

CDF_1)의 생쥐(♂)에 1×10^6의 P-388 암세포를 day 0에 복강내에 이식하고 day 1에 식물 엑기스를 4가지의 dose 즉 400mg/kg, 200mg/kg, 100mg/kg, 50mg/kg으로 나누어 1일 1회씩 9일간 복강내에 투여하였다. (QDID×09) 엑기스가 물에 잘 녹지 않을 경우 Tween 80 및 에탄올 소량을 섞어 현탁된 상태로 투여하였다. 1군당 생쥐는 실험군 및 대조군에서 각각 5마리로 하였다. 실험군 및 대조군의 각각의 생쥐 체중은 각 day 2마다 평량한 평균치로 표시하였다.

다) 독성 실험

엑기스 자체의 독성은 다음과 같이 실험 하였다. 즉 toxicity day 평가로써 약물투여후 4일째 되는 날까지 투여한 용량에서 34% 이상의 생쥐가 죽거나 현저한 체중의 감소가 나타날 경우에 독성이 너무 큰 것으로 보고 투여량을 반씩 줄여 투여하였다. Toxicity day에 엑기스를 투여받은 생쥐가 생존한 마리수를 표 I의 toxicity day survivors란에 표시 하였다.

라) 항암작용의 평가

생존일수비교(percent increased life span)와 log cell kill을 비교하였다. 실험군이 대조군의 평균 생존일수 보다 30% 이상 증가된 것을 항암작용이 유의성 있는 것으로 평가하였으며 관찰기간은 30일간이었다.

Table I. Toxicity and antitumor activities some Korean medicinal plants.

Plant names (Family) Part for use (Drug names)	Dose mg/kg/day	Toxicity day survivors	Control body change(g)	Weight differance (T-C)(g)	Log kill of tumor cells	Evaluations Test (days)	Control (days)	T/C (%)
Aconitum koreanum	400	1/5	0.7	−2.5	Toxic		10.6	
(Ranunculaceae)	200	5/5	0.7	−2.5	−1.89	12.5	10.6	117
Tuber	100	5/5	0.7	−1.1	−1.93	12.2	10.6	115
(白附子)	50	5/5	0.7	−0.7	−1.99	11.8	10.6	111
Anemarrhena asphodeloides	400	5/5	0.2	−1.4	−2.13	10.8	11.0	98
(Liliaceae)	200	5/5	0.2	−1.8	−2.17	10.5	11.0	95
Rhizome	100	5/5	0.2	0.2	−2.08	11.2	11.0	101
(知母)	50	5/5	0.2	0.3	−2.11	11.0	11.0	100
Angelica dahurica	400	4/4	0.9	−2.4	−1.88	12.8	11.1	115
(Umbelliferae)	200	5/5	0.9	−1.5	−1.98	12.0	11.1	108
Root	100	5/5	0.9	−1.5	−2.11	11.0	11.1	99
(白芷)	50	5/5	0.9	0.0	−2.08	11.2	11.1	100
Angelica gigas	400	5/5	0.9	−3.5	−1.76	13.8	11.1	124
(Umbelliferae)	200	5/5	0.9	−1.7	−1.88	12.8	11.1	115
Root	100	5/5	0.9	0.1	−2.07	11.3	11.1	101
(土當歸)	50	5/5	0.9	−0.4	−2.01	11.8	11.1	106
Angeelica koreana	400	0/5			Toxic		12.2	
(Umbelliferae)	200	5/5	2.6	−1.3	−1.92	13.0	12.2	106
Root	100	5/5	2.6	−0.3	−1.97	12.5	12.2	102
(羌活)	50	5/5	2.6	1.2	−2.01	12.2	12.2	100
Anthriscus sylvestris	400	0/5			Toxic		11.4	
(Umbelliferae)	200	2/5	0.8	−3.6	Toxic		11.4	
Root	100	4/5	0.8	−1.7	Toxic	6.5	11.4	
(前胡)	50	5/5	0.8	−0.5	−2.24	10.0	11.4	87
Aralia continentalis	400	0/5			Toxic		10.6	
(Araliaceae)	200	5/5	0.7	−1.9	−1.96	12.0	10.6	113
Root	100	5/5	0.7	−1.0	−2.03	11.5	10.6	108
(獨活)	50	5/5	0.7	0.1	−2.03	11.5	10.6	108

Table I. (*Continued*)

Plant names (Family) Part for use (Drug names)	Dose mg/kg/day	Toxicity day survivors	Control body change(g)	Weight differance (T-C)(g)	Log kill of tumor cells	Evaluations Test (days)	Control (days)	T/C (%)
Chaenomeles sinensis	400	5/5	0.6	−0.7	−2.11	11.0	11.0	100
(Rosaceae)	200	4/5	0.6	−0.3	−2.04	11.5	11.0	104
Fruit	100	5/5	0.6	−0.2	−2.07	11.3	11.0	102
(木瓜)	50	5/5	0.6	−0.1	−2.09	11.1	11.0	100
Cnidium officinale	400	5/5	0.8	−2.7	−1.94	12.5	11.4	109
(Umbelliferae)	200	5/5	0.8	-0.3	−1.88	13.0	11.4	114
Rhizome	100	5/5	0.8	−2.8	−2.09	11.2	11.4	98
(日川芎)	50	5/5	0.8	−0.7	−1.94	12.5	11.4	109
Corydalis ternata	400	0/5			Toxic		11.0	
(Papaveraceae)	200	4/5	0.6	−2.6	−1.92	12.5	11.0	113
Tuber	100	5/5	0.6	−0.2	−1.98	12.0	11.0	109
(玄胡索)	50	5/5	0.6	−1.1	−2.00	11.8	11.0	107
Crataegus pinatifida	400	5/5	0.9	−1.0	−2.13	10.8	11.1	97
(Rosaceae)	200	5/5	0.9	0.0	−2.05	11.5	11.1	103
Fruit	100	5/5	0.9	−0.2	−2.13	10.8	11.1	97
(唐山楂子)	50	5/5	0.9	0.9	−2.13	10.8	11.1	97
Crataegu spinatifida var. *major*	400	5/5	0.9	−0.3	−2.07	11.3	11.1	101
(Rosaceae)	200	5/5	0.9	−0.3	−2.08	11.2	11.1	100
Fruit	100	5/5	0.9	−0.3	−2.05	11.5	11.1	103
(土山楂子)	50	5/5	0.9	0.7	−2.10	11.1	11.1	100
Cynanchum atratum	400	0/5			Toxic		12.2	
(Asclepiadaceae)	200	0/5			Toxic		12.2	
Root	100	5/5	2.6	0.0	−1.90	13.2	12.2	108
(白薇)	50	5/5	2.6	0.5	−1.97	12.5	12.2	102
Dianthus sinensis	400	2/5	0.7	−4.3	Toxic		10.6	
(Caryophyllaceae)	200	5/5	0.7	−1.1	−2.05	11.3	10.6	106
Aerial parts	100	5/5	0.7	−0.7	−2.16	10.5	10.6	99
(瞿麥)	50	5/5	0.7	0.5	−2.09	11.0	10.6	103
Epimedium koreanum	400	5/5	0.9	−1.0	−2.08	11.2	11.1	100
(Berberidaceae)	200	5/5	0.9	−1.3	−2.05	11.5	11.1	103
Aerial parts	100	5/5	0.9	−0.9	−2.13	10.8	11.1	97
(淫羊藿)	50	5/5	0.9	−0.1	−2.08	11.2	11.1	100
Forsythia viridissima	400	2/5	2.6	−2.9	Toxic		12.2	
(Oleaceae)	200	5/5	2.6	−1.4	−1.94	12.8	12.2	104
Fruit	100	5/5	2.6	0.1	−1.90	13.2	12.2	108
(連翹)	50	5/5	2.6	0.0	−2.03	12.0	12.2	98
Gentiana scabra	400	5/5	2.6	−1.2	−2.12	11.2	12.2	91
(Gentianaceae)	200	5/5	2.6	−0.7	−2.08	11.5	12.2	94
Root	100	5/5	2.6	1.0	−1.97	12.5	12.2	102
(龍膽)	50	5/5	2.6	0.6	−2.01	12.2	12.2	100
Glehnia littoralis	400	4/5	2.6	−1.3	Toxic	6.5	12.2	
(Umbelliferae)	200	5/5	2.6	−0.1	−1.97	12.5	12.2	102
Rhizome	100	5/5	2.6	1.0	−2.08	11.5	12.2	94
(海防風)	50	5/5	2.6	−2.4	−2.03	12.0	12.2	98

Table I. *(Continued)*

Plant names (Family) Part for use (Drug names)	Dose mg/kg/day	Toxicity day survivors	Control body change(g)	Weight differance (T-C)(g)	Log kill of tumor cells	Evaluations Test (days)	Control (days)	T/C (%)
Lycium chinensis	400	5/5	1.4	−0.5	−2.05	11.5	11.3	101
(Solanaceae)	200	5/5	1.4	−0.2	−1.98	12.1	11.3	107
Fruit	100	5/5	1.4	0.4	−2.05	11.5	11.3	101
(枸杞子)	50	5/5	1.4	−0.2	−1.93	12.5	11.3	110
Machilus thunbergii	400	5/5	0.9	−2.1	−2.07	11.3	11.1	101
(Lauraceae)	200	4/5	0.9	−1.7	−2.05	11.5	11.1	103
Stem bark	100	5/5	0.9	−0.2	−1.98	12.0	11.1	108
(厚朴皮)	50	5/5	0.9	−0.3	−2.05	11.5	11.1	103
Paeonia moutan	400	5/5	0.6	−3.3	−2.04	11.5	11.0	104
(Ranunculaceae)	200	4/5	0.6	−1.5	−2.08	11.2	11.0	101
Root	100	5/5	0.6	−0.5	−1.98	12.0	11.0	109
(牧丹皮)	50						11.0	
Patrinia scabiosaefolia	400	0/5			Toxic		11.3	
(Valerianaceae)	200	0/5			Toxic		11.3	
Root	100	5/5	1.4	−3.3	Toxic	7.5	11.3	
(敗醬根)	50	5/5	1.4	−1.1	−2.02	11.8	11.3	104
Platycodon grandiflorum	400	5/5	1.4	−2.6	−2.05	11.5	11.3	101
(Campanulaceae)	200	4/5	1.4	−1.9	−2.14	10.8	11.3	95
Root	100	5/5	1.4	0.0	−2.05	11.5	11.3	101
(桔梗)	200	5/5	1.4	−0.3	−2.09	11.2	11.3	99
Polygonum multiflorum	400	3/5	0.7	−5.4	Toxic		10.6	
(Polygonaceae)	200	5/5	0.7	−3.4	−1.89	12.5	10.6	117
Rhizome	100	5/5	0.7	−1.3	−2.03	11.5	10.6	108
(赤何首烏)	50	5/5	0.7	−0.6	−2.03	11.5	10.6	108
Rheum undulatum	400	4/5	0.7	−4.0		9.5	10.6	89
(Polygonaceae)	200	5/5	0.7	−1.4	−1.96	12.0	10.6	113
Root	100	5/5	0.7	−0.7	−1.89	12.5	10.6	117
(種大黃)	50	5/5	0.7	0.2	−1.96	12.0	10.6	113
Scirpus martimus	400	5/5	0.2	−3.7	−2.00	11.8	11.0	107
(Cyperaceae)	200	5/5	0.2	−1.1	−2.04	11.5	11.0	104
Tuber	100	5/5	0.2	0.0	−2.11	11.0	11.0	100
(荊三稜)	50	5/5	0.2	0.5	−2.04	11.5	11.0	104
Scrophularia koraiensis	400	5/5	1.4	0.1	−1.93	12.5	11.3	110
(Scrophulariaceae)	200	5/5	1.4	0.0	−1.89	12.8	11.3	113
Root	100	5/5	1.4	0.4	−1.98	12.1	11.3	107
(土玄蔘)	50	5/5	1.4	0.2	−1.93	12.5	11.3	110
Spirodela polyrhiza	400	5/5	0.7	−3.5	−2.03	11.5	10.6	108
(Lemnaceae)	200	5/5	0.7	−0.6	−1.96	12.0	10.6	113
Whole plant	100	5/5	0.7	−0.6	−2.05	11.3	10.6	106
(浮萍草)	50	5/5	0.7	0.5	−1.89	12.5	10.6	117
Torilis japonica	400	5/5	2.6	−3.6	−2.11	11.3	12.2	92
(Umbelliferae)	200	5/5	2.6	−3.2	−2.12	11.2	12.2	91
Fruit	100	5.5	2.6	−0.6	−1.97	12.5	12.2	102
(蛇床子)	50	5/5	2.6	1.0	−1.94	12.8	12.2	104

Table I. (*Continued*)

Plant names (Family) Part for use (Drug names)	Dose mg/kg/day	Toxicity day survivors	Control body change(g)	Weight differance (T-C)(g)	Log kill of tumor cells	Evaluations Test (days)	Control (days)	T/C (%)
Trichosanthes kirilowi	400	0/5			Toxic		11.0	
(Cucurbitaceae)	200	4/5	0.6	−3.4	Toxic	8.5	11.0	
Root	100	5/5	0.6	−0.7	−1.95	12.2	11.0	110
(栝樓根)	50	5/5	0.6	0.1	−1.92	12.5	11.0	113

a) no survivors obserbed in the control groups during 30 days observation period.
b) no no-take observed
c) no survivors observed in the test groups received plant extracts during 30 days period.

결과 및 고찰

표 I에는 실험에 사용한 생약 및 사용부위, 복강내에 투여한 엑기스의 1일 1회용량(9일간 투여), toxicity day survivors로서 엑기스투여 4일째에 생존한 실험군의 생쥐마리수, 대조군의 체중증가량 및 대조군과 실험군의 체중 감소량 차이, 관찰기간동안 생존한 실험군과 대조군 및 No-take군의 생존마리수 실험군의 평균 생존일수 대조군의 평균생존일수, % 생존일증가 및 엑기스의 암세포 치사수인 log cell kill 등이 표시되어 있다. 독성검사의 방법으로 이용된 toxicity day survivor 및 실험군이 대조군의 체중에 비교하여 크게(>34%) 감소된 것을 측정하여 검토하면 400mg/kg, 200mg/kg 및 100mg/kg의 3가지 용량에서 모두 toxicity day survivor 및 과다한 체중감소를 일으킨 생약은 전호(前胡) *Anthriscus sylvestris* (Umbelliferae), 마타리(敗醬根) *Patrinia scabiosaefolia* (Valerianaceae)로써 이 생약은 독성이 매우 큰 것으로 평가 할 수 있었으며, 400mg/kg및 200mg/kg의 2가지 투여량에서 toxicity day survivor를 감소시키는 동시 과다한 체중 감소를 시키므로써 독성이 크다고 평가되는 생약은 백미꽃(白薇) *Cynanchum atratum* (Asclepiadaceae), 하늘타리(栝樓根) *Trichosanthes kirilowi* (Cucurbitaceae)이었다. 또한 400 mg/kg 투여량에서 toxicity day survivor의 감소 및 체중감소를 일으키는 생약으로는 적하수오(赤何首烏) *Polygonum multiflorum* (Polygonaceae), 백부자(白附子) *Aconitum koreanum* (Ranunculaceae), 독활(獨活) *Aralia continentalis* (Araliaceae), 들현호색(玄胡索) *Corydalis ternata* (Papaveraceae), 의성개나리(連翹) *Forsythia viridissima* (Oleaceae), 해방풍(海防風) *Glehmia littoralis* (Umbelliferae) 및 강호리(羌活) *Angelica koreana* (Umbelliferae) 등이었다. 이는 실험에 사용된 30종의 상용 생약중 11종의 생약이 투여된 용량에서 독성을 나타냈음을 뜻하며 약 30%를 차지하고 있었다. 이들 생약은 독성에 비하여 항암작용은 없었다. 그러나 항암작용 이외의 다른 생리활성작용을 나타낼 가능성은 매우 높은 것으로 생각되어지며 특히 약효성분 연구에 있어 유이한 기초정보가 되리라 생각된다. 위에 열거한 11종 생약 이외의 다른 생약들은 실험에 투여된 용량에서 독성이 적은 것으로 나타난 반면에 항암작용도 유의성을 찾아 볼 수 없었으며 참당귀(土當歸) *Angelica gigas* (Umbelliferae)가 대조군에 비하여 실험군이 24% 이상의 생존일수 증가를 나타내었다.

Lymphocytic leukemia인 P-388 암세포는 복강내에서 이식후 부터 세포가 분열되어 증가하는 것이 거의 일정 시간내에 배수로 분열 하므로, 항암작용을 갖는 생약 엑기스의 1회 투여량이 암세포를 치사 시키는 양을 거의 정확하게 계산 할 수 있기 때문에 표 I에서와 같이 암세포의 log cell kill을 구할 수 있었다. 이는 엑기스 투여가 종료된 날에 있어서 실험군의 마우스 복강내 암세포수가 이식후(1×10^6 암세포) 보다 얼마나 증가된 것을 알 수 있으며 log cell kill이 $n>0$ 경우는 이식 초기에 비하여 10^n만큼 줄어든 것을 의미하고 $n<0$ 경우에는 10^n 만큼 늘어

난 상태이므로 항암작용의 정확한 평가 및 독성 여부를 판단하는데 필요하다고 하겠다[5].

참당귀(土當歸)의 경우 약 24%인 2.7일 정도의 생존일수 증가가 나타났으나 이는 이식초기의 10^6수의 암세포에 비하여 약 100배가 늘어난 것이므로 약 10^8의 암세포를 증식되었을 것이며 10^9의 암세포수에서 대부분의 생쥐는 치사에 이르므로 이 생약의 항암작용은 큰 효과가 없는 것으로 판단된다.

감사의 말씀 : 본 연구에 협조하여 주신 미국 국립암연구소의 John D. Douros 박사 및 M. Suffness 박사께 감사드립니다.

〈1981년 9월 1일 접수〉

References

1. Woo, W.S, Lee, E.B. and Chang, I.M.: *J. Pharm. Soc. Korea*, **21**, 177 (1977)
2. Chang, I.M. and Woo, W.S.: *Arch. Pharm. Res.* **3**, 75 (1980)
3. Nakamura, K.: *Gann*, **45**, 374 (1954)
4. Instruction 14, Screeing data summary interpretation and outline of current screen, Drug Evalvation Branch, Developmental Therapeutics Program Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20014, U.S.A.
5. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Wilcox, W.S.: *Cancer Chemotheraphy Report*, **35**, 1 (1964)