

원 저

## 五積散을 투여한 흰쥐의 혈액중 금속농도 비교에 관한 연구 - 용량-반응관계와 기전을 중심으로 -

이정렬, 이선동<sup>1)</sup>

상지대학교 한의과대학 대학원  
상지대학교 한의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>

### Comparison of Blood Metal Concentration in *Ohjeok-san(Wuji-san)* Treated Rats - Dose-Response Relationship and Mechanism -

Jung-Yeol Lee, Sun-Dong Lee<sup>1)</sup>

Department of Oriental Preventive Medicine, Graduate School, Sangji University  
Department of Oriental Preventive Medicine, Sangji University<sup>1)</sup>

**Objectives:** In recent years, extensive focus has been laid on adulteration of herbal medicine with heavy metals. This may be mainly due to soil contamination by environmental pollution. The objective of this study is to identify the contents of various heavy metals in the blood from *Ohjeok-san (Wuji-san)* Decoction (OD) treated-rats.

**Methods:** For this study, 13 kinds of metals including essential and heavy metals, i.e. Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Se and Zn were analyzed by a slight modification of EPA methods and the following results are obtained.

**Results:**

1. There was no significant difference between the OD-treated groups and control group in liver, kidney, bone, brain and weight, especially no significant difference at the 5th and 10th days in weight and the amount of food intake.

2. The amount of each metal analyzed in the blood were as follows; Al: 2.3~3.07 mg/l, As: 2.90~3.66 mg/l, Cd: 0~0.001 mg/l, Co: 0~0.01 mg/l, Cr: 0.40~0.43 mg/l, Cu: 0.93~1.88 mg/l, Fe: 414.35~464.46 mg/l, Hg: 0.01 mg/l, Mn: 0.10~0.17 mg/l, Ni: 0.01 mg/l, Pb: 0.03~0.12 mg/l, Se: 0.73 mg/l, Zn: 3.41~4.13 mg/l by groups, respectively. In control and experimental group, Experimental I and other experimental II, III, IV, and V groups, there were no significant differences.

3. The amount of non-toxic metals (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) were 64.1±7.71 mg/l in the control group and 60.70-67.58 mg/l in the experimental groups I, II, III, IV and V. The amount of Toxic metals (As, Cd, Cr, Ag, Pb) were 0.68±0.21 mg/l in the control group and 0.57~0.66mg/l in the experimental groups. The total amount of metals were 32.35 mg/l in the control group and 30.48-34.12 mg/l in the test groups I, II, III, IV and V, respectively.

**Conclusions:** There was no significant difference of metal concentration in the blood from the OD-treated-rats compared to those of the control group even if higher dosage (1~8 times the dosage for a person) of OD was administered. This may be mainly due to a decoction treatment which contains only supernatants filtered from the herb-mass after boiling. This indicates the legal limitation for metal concentration in herbal medicine must be applied according to different treatment methods of herbal medicine. (*J Korean Oriental Med 2002;23(1):67-82*)

**Key Words:** *Ohjeok-san(Wuji-san)*, Metal level, Dose-response relationship

· 접수 : 2001년 9월 29일 · 채택 : 12월 1일  
· 교신저자 : 이정렬, 서울시 중구 태평로2가 52번지 이정렬한  
의원  
(Tel. 02-779-6447, E-mail: jyl61@hanmail.net)

## 서론

한약재는 자연에 존재하는 다양한 식물, 동물과 광물질을 천연 그대로 또는 修治, 加工해서 사용하여 왔다. 최근 우리나라에서 한약재의 그 수요가 증가하여 단순 채취만으로는 적정수요량에 못 미치기 때문에 인공재배를 통해 상당량이 공급되고 있는 실정이며, 부족량을 대부분 중국 등 외국으로부터 수입해오고 있다.

세계적으로 현재 산업화 및 공업화로 인한 생태계의 오염문제가 심각해지고 있다. 특히 지난 70~80년대 이후 시작된 한국과 중국의 급작스러운 공업화에 따른 환경오염은 전 국토의 40%에 걸쳐 산성비를 내리게 할 정도로 심각해졌다. 이러한 환경하에서 생산된 중국산 한약재의 국내 시장점유율이 현재 70% 정도로 유통되고 있어 이로 인한 금속 및 농약중독 등 한약재 사용의 증가에 따른 건강문제가 이용자의 불안 등과 더불어 사회문제로 제기되고 있다<sup>1)</sup>.

금속은 그 비중이 5~7 정도로 특성상 무겁기 때문에 이동성이 적어 최초로 오염된 지역에서 머무르는 경향이 강하다. 또한 수 년에서 수십 년의 긴 반감기로 인하여 쉽게 분해되지 않고 축적되는 특성 때문에 오늘날 한약재 오염의 주요원인이 되고 있다. 아직 한약재내 금속과 기타 오염물질에 의한 의료사고는 보고된 적이 없으나, 근래 특히 중국에서 수입된 생약재 오염 사례는 빈번히 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 따라서 보다 안전성이 확보된 양질의 한약재에 대한 국민의 요구가 제기되면서 한약재에 대한 금속의 오염규제를 위한 허용기준이 마련되었다<sup>3)</sup>. 이는 한약재 복용의 특성 즉, 다량의 생약재 혼합물과 비교적 장기 복용한다는 측면에서 시기 적절하고 필요한 조치라고 사료되지만, 현행 생약재에 대한 금속 허용기준을 설정하는데 필요한 기초적인 자료가 부족한 상황에서 독성학적, 한방 약리학적 및 경제적 측면에서 많은 문제점을 가지고 있다<sup>4,5)</sup>. 특히 함유된 금속의 생체내 필요한 정도와 유해성에 대한 고려없이 일방

적인 통합이나 지나친 규제는 질병에 대한 필수 금속과 생약재의 혼합적인 상승측면의 약리 효과를 감소시켜 환자의 약에 대한 부담감을 더 높이는 결과를 초래할 수 있어 더욱 큰 문제이다.

실제로 인체 복용을 기준으로한 한약재 투여에 의한 금속의 독성, 생리학적 측면의 동물실험 및 임상실험은 거의 이루어지지 않은 실정이다.

본 연구에 사용된 五積散은 의료보험 통계연보(1998년)의 한방의료기관의 진료실적과 상병증에 대한 분류<sup>6)</sup>에서 한의사의 최다 청구처방으로 나타났다. 따라서 본 연구는 현재 한의학 분야의 질병치료 과정에서 최고로 多用하는 처방인 五積散을 투여하여 금속의 생리적 및 독성학적 고찰을 통해 한약재 투여 용량에 따른 생약재의 금속 허용 기준치를 합리적으로 설정하고, 실험동물을 통하여 혈액중 금속농도 차이의 영향에 관한 기초 자료를 제공하는데 그 주요 목적이 있다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

동물사육실에서 사육된 체중이 210-290g(체중 : ♂ 270-290g, ♀ 210-230g)이고, 9주령인 Sprague-Dawley 흰쥐 암수 60마리를 공급받아 2주일 동안 항온항습기(온도 18℃~22℃, 습도 50%~60%)의 적응기간을 거친 후 실험에 사용하였다.

#### 2) 실험동물 사료

실험기간 동안 사료로는 실험동물용 펠레트사료(제일제당주식회사, 한국)를 무제한 공급하여 섭취된 양을 측정하였으며, 음용수로는 수도물을 자유로이 섭취토록 하였다. 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1과 같다.

#### 3) 오적산 및 오적산 전탕액의 추출

##### (1) 오적산 내용 및 분량

본 실험에 사용된 오적산은 外感寒邪, 內傷生冷, 慢性虛寒을 치료 목표로 신경통, 류마티스, 부인병 등의

**Table 1.** Composition of Animal Feed

Compositions	Rates(%)
조단백질	20.0
조지방	3.0
조섬유	10.0
조회분	10.0
칼슘	0.6
인	0.4
기타	56.0
총 량	100.0

각종 질환에 널리 활용되고 있는 17가지의 약재로 구성되어 있다<sup>12)</sup>. 실험에 사용된 약재는 시중에서 구입하여 정선하여 사용하였으며, 그 내용과 분량은 Table 2와 같다.

### (2) 전탕액의 추출

오적산(침당 60.0g) 1제분량(10일)인 1200.0g를 일반적인 한약재 추출과정과 동일하게 깨끗한 부직포에 넣어 고압한약추출기(삼익, 한국)에 수돗물 5700ml와 함께 120℃~122℃에서 전탕하여 한약 pack에 넣어 보관하였다. 이 때에 오적산 전탕액은 총 4000ml였으며, 이중에 3000ml를 감압증류(Rotary

Vacuum Evaporator, EYELA Tokyo Rikakikai Co. Ltd)하여 1000ml로 부피를 줄이고 다시 동결건조하여 206.3g로 추출하여 각 실험군의 투여농도에 맞추어 1배, 2배, 4배, 8배 농도가 되도록 희석하여 사용하였다. 나머지 1000ml의 실험원액은 전탕액의 금속농도 측정에 사용하였다.

## 2. 실험방법

### 1) 실험설계

연구설계 방법은 별개 표본 사전.사후 통제집단 설계(separate-sample pretest -posttest control group design)를 준용하였다. 즉, 연구에 이용된 60마리(암.수 각각 30마리)의 실험쥐는 Table 3과 같이 6개 군으로 나누어 각 군마다 10마리씩 할당하였다. 이에 연구집단을 대조군, 실험 I 군(투여시 실험동물의 무게를 측정 후 사람 60kg 투여량인 100ml를 기준으로 g당 계산량의 saline 투여군), 실험 II 군(투여시 실험동물의 무게를 측정 후 사람 60kg 투여량인 100ml를 기준으로 g당 계산량의 1배 오적산 전탕액 투여군), 실험 III 군(투여시 실험동물의 무게를 측정

**Table 2.** Drug Names, Scientific Names, Dosage of *Ohjeoksan*-Decoction

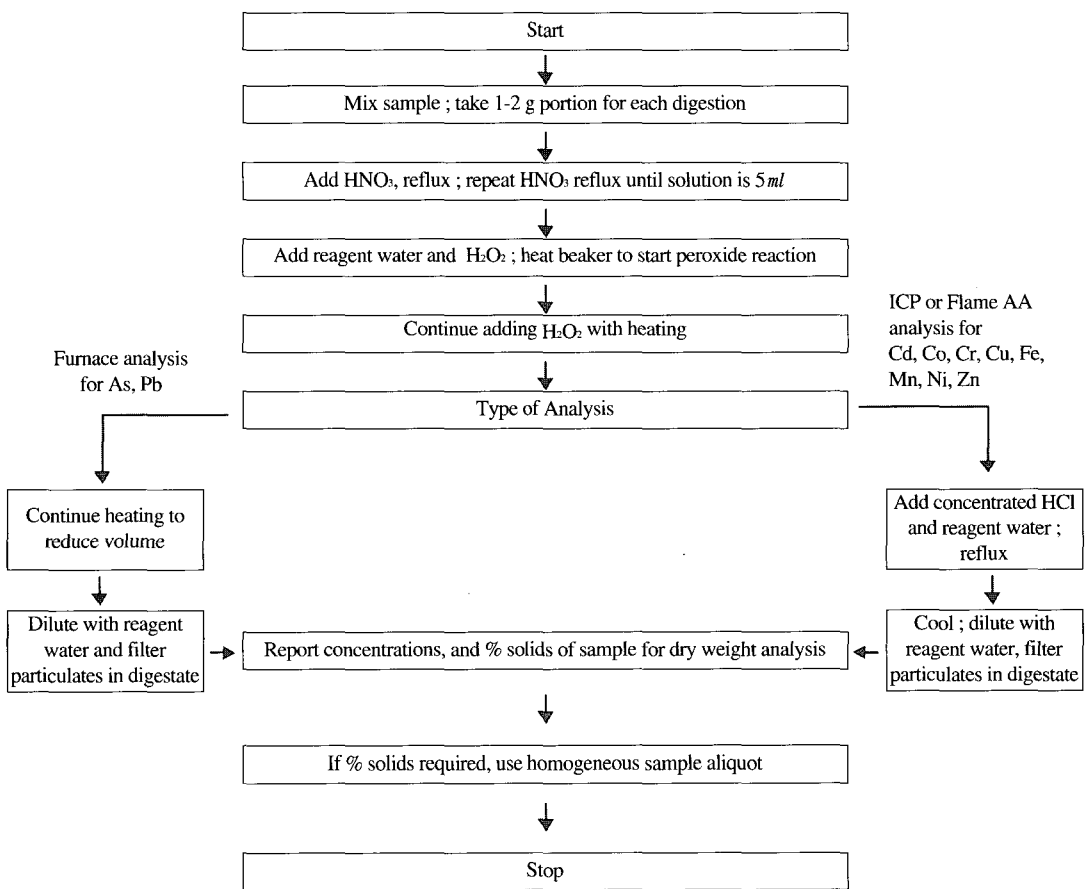
(Unit : g)

Drug names	Scientific Names	Dosage (per ounce)
蒼朮	<i>Atractylodes japonica</i> Koidzumi	8.0
麻黃	<i>Ephedra sinica</i> STAPF.	4.0
陳皮	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	4.0
厚朴	<i>Magnolia officinalis</i> Rehder	3.2
枳殼	<i>Platycodon grandiflorum</i> A.DC.	3.2
枳實	<i>Citrus aurantium</i> Linne	3.2
當歸	<i>Angelicae gigas</i> Nakai	3.2
乾薑	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	3.2
白芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	3.2
白茯苓	<i>Poria cocos</i> Wolff	3.2
川芎	<i>Cnidium officinale</i> Makino	2.8
白芷	<i>Angelica dahyrica</i> Bentham et Hooker	2.8
半夏	<i>Pinellia ternata</i> Breitenbach	2.8
桂皮	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	2.8
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer et..De Candolle	2.4
葱白	<i>Allium fistulosum</i> L..	4.0
薑	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	4.0
Total		60.0

**Table 3. Experimental Design**

Groups	No. of Animals	Dosage	Feed	Feeding Method
Control Group	10	No Treatment	Drinking water × 1	P.O.
Experimental Group I	10	1.67ml/kg	saline × 1	P.O.
Experimental Group II	10	1.67ml/kg	<i>Ohjeoksan</i> -Decoction × 1	P.O.
Experimental Group III	10	1.67ml/kg	<i>Ohjeoksan</i> -Decoction × 2	P.O.
Experimental Group IV	10	1.67ml/kg	<i>Ohjeoksan</i> -Decoction × 4	P.O.
Experimental Group V	10	1.67ml/kg	<i>Ohjeoksan</i> -Decoction × 8	P.O.

P.O. : per os



**Fig. 1.** Acid digestion of blood, feed and *Ohjeoksan*-Decoction - SW846 method 3050A (EPA, 1979).

한 후 사람 60kg 투여량인 100ml를 기준으로 g당 계 산량의 2배 오적산 전탕액 투여군), 실험 IV군(투여

시 실험동물의 무게를 측정된 후 사람 60kg 투여량 인 100ml를 기준으로 g당 계산량의 4배 오적산 전탕

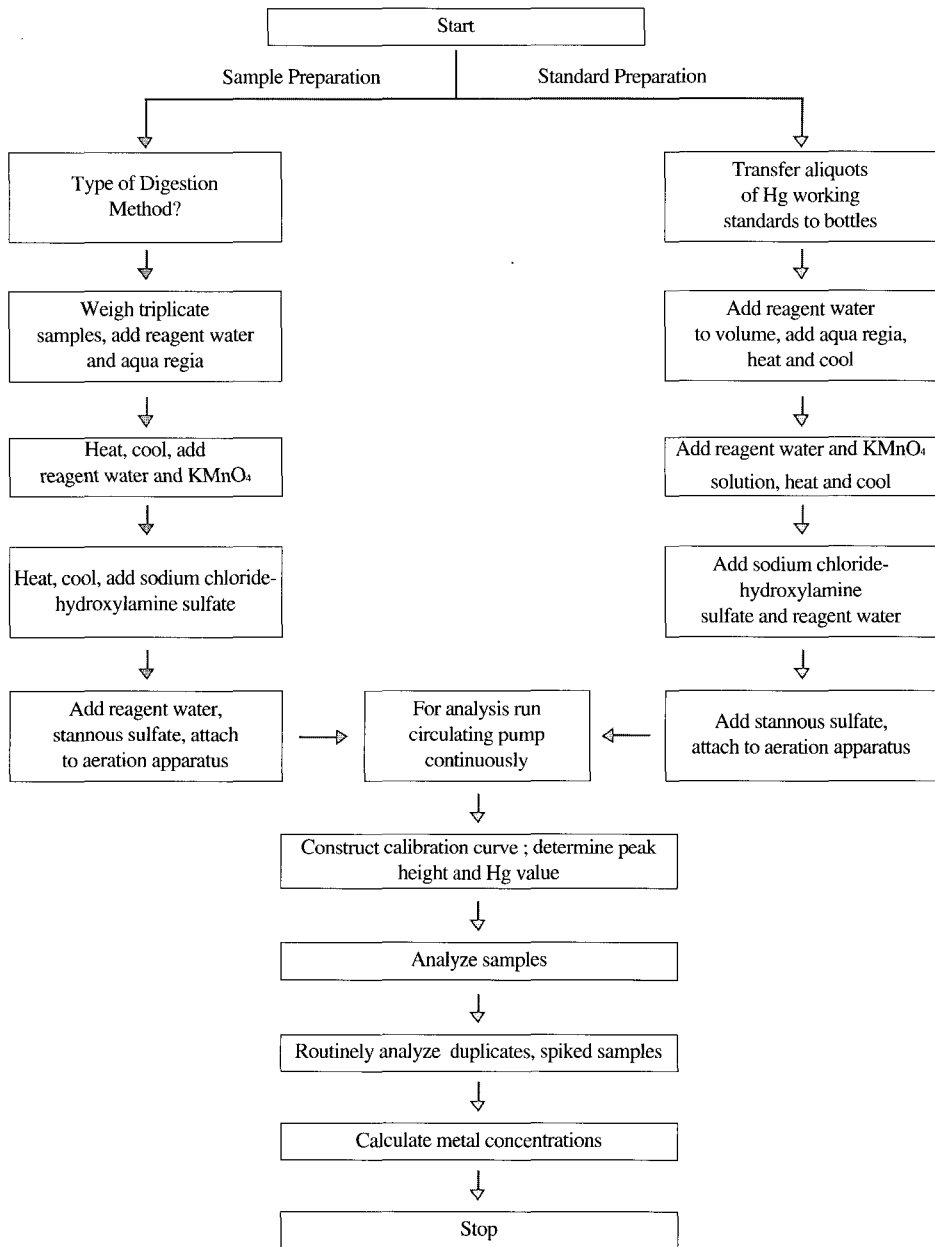


Fig. 2. Mercury Analysis of blood, feed and *Ohjeoksan*-Decoction - SW846 method 7470A (EPA, 1979).

액 투여군) 및 실험 V군(투여시 실험동물의 무게를 측정 후 사람 60kg 투여량인 100ml를 기준으로 g

당 계산량의 8배 오적산 전탕액 투여군)으로 나누었 으며, 10일동안 매일 1회씩 환자 복용량(3회/일)을 계

산하되 인체복용량과 동일량을 경구로 투여하였다.

### 2) 실험방법

실험과정중 독성학적, 생리적 변화를 측정하기 위하여 실험뒤의 체중, 사료 섭취량을 각각 1, 5, 10일에 측정하였으며, 해부후에는 주요 장기 무게를 측정하였다. 또한 오직산 자체의 煎湯前과 後의 금속농도 및 투여수분(수돗물)과 사료의 금속농도를 측정하였다. 투여기간인 10일동안 매일 연속적으로 1일 3회 분량을 1회씩 투여하면서 실험측정 항목으로서 체중, 사료 섭취량, 五積散中の 전당전 . 후의 금속, 투여수분중의 금속 등을 측정하였다. 최종적으로 약물을 투여한 후 마취(캐타라, 유한양행, 한국)하여 혈액은 심장천자방법으로 채혈하여 금속분석을 실시하였다. 또한, 생리적 변화를 관찰하기 위하여 해부 후에 주요 장기의 무게를 측정하였다.

### 3) 금속 전처리 및 측정기계

전반적 실험 절차는 Fig 1과 2와 같으며, 오직산 전당액, 사료, 수분, 혈액의 금속 총합량을 측정하기 위해서 EPA의 실험법<sup>13,14)</sup>인 SW-846 3050A(Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn, As, Pb) 및 7470A(Hg)에 따라 전처리하였다. 전당액, 사료와 수분은 실험에 사용된 동일한 것을 재료로 삼았고, 혈액은 마취약인 캐타라(유한양행, 한국)로 흰쥐를 마취시킨 후 심장천자로 채취하여 재료로 사용하였다.

#### (1) 수은을 제외한 금속전처리

본 실험에서는 Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn을 분석하기 위해서 일정량의 실험재료를 취하여 질산(1+1) 10ml을 가해 95℃에서 10~15분간 가열한 후 질산원액 5ml를 첨가해서 30분간 95℃에서 분해한 후 질산화반응을 통해 일부 분해되지 않은 시료를 처리하기 위해 1회 반복하였다. 잔여유기물을 완전히 분해시키기 위해 30% 과산화수소를 1~3ml 첨가하였으며 이를 수회 반복하였다. 이 때 가해진 과산화수소는 총 10ml를 넘지 않도록 하였다. 염산으로 최종 분해한 후 여과하여 Frame AA(Perkin Elmer 5100PC)로 측정하였으며, As, Pb는 Graphite Furnace

AA(Perkin Elmer 5100PC with HFA-600)로 분석하였다. Graphite Furnace AA로 분석할 경우에는 염소이온에 의한 간섭 때문에 전처리 과정에서 과산화수소로 유기물을 분해한 후 염산을 첨가하지 않고 바로 여과하여 분석시료로 사용하였다.

#### (2) 수은의 금속전처리

Hg는 EPA Method 7470A<sup>13,14)</sup>에 따라 일정량의 실험 재료를 3배수로 취하여 왕수를 가해 95℃에서 가열한 후 과망간산칼륨을 가하고, 다시 30분간 가열하여 유기물의 분해를 실시하였다. 시료가 과망간산칼륨에 의해 착색된 것을 염화나트륨-하이드록실아민설페이트 혼합액으로 탈색시켜 Mercury Analyzer(TSP 3200)으로 분석하였다. Hg의 경우 다른 금속의 실험방법과는 달리 표준액을 분석시료와 동일한 방법으로 전처리하는 working standard법을 실시하였다.

### 3. 통계분석

수집된 자료는 SAS 통계프로그램(version 6.15)을 이용하여 통계처리하였다. 실험자료의 일반적 특성은 빈도분석을 하였으며, 정상군과 실험군간의 특성 비교 또는 실험군간의 특성은 t-test, 분산분석(Friedman Two-way ANOVA)을 통하여 비교하였다. 또한 각 장기별 특성과 금속의 농도는 Pearson 상관계수를 통하여 연관성을 파악하고자 하였다<sup>15)</sup>.

## 실험 결과

### 1. 생리 변화 측정결과

#### 1) 체중, 사료 섭취량 및 주요 장기별 평균무게

금속이 생체 장기의 무게에 미치는 영향과 양반응 관계(dose-response relationship)를 알아보고, 다용 치료처방인 오직산중의 금속이 주요 생체장기에 흡수되는 정도를 파악하기 위하여 동물실험에 사용된 흰쥐의 대조군과 실험군의 각각 평균 체중, 사료 섭취량 및 장기별 무게의 평균값을 Table 4-6에 제시하였다. 실험일시별 대조군과 실험군간의 평균체중의 비교를 보면, 대조군이 273.18g~297.28g, 실험 I 군이 272.88g~308.55g, 실험 II 군이 273.05g~309.17g, 실

**Table 4. Change of Body Weight**

(Unit : g)

Group	No. of Animals	1st Day	5th Day	10th day
		Body Weight (Mean $\pm$ S.D.)	Body Weight (Mean $\pm$ S.D.)	Body Weight (Mean $\pm$ S.D.)
Control Group	10	273.18 $\pm$ 43.11	285.22 $\pm$ 40.28	297.28 $\pm$ 49.88
Experimental Group I	10	272.88 $\pm$ 46.47	288.25 $\pm$ 54.59	308.55 $\pm$ 64.54
Experimental Group II	10	273.05 $\pm$ 46.28	288.92 $\pm$ 51.31	309.17 $\pm$ 62.77
Experimental Group III	10	272.83 $\pm$ 46.82	289.70 $\pm$ 51.31	306.63 $\pm$ 65.38
Experimental Group IV	10	274.44 $\pm$ 46.61	284.42 $\pm$ 52.56	298.48 $\pm$ 53.68
Experimental Group V	10	276.69 $\pm$ 44.91	282.90 $\pm$ 48.05	305.13 $\pm$ 59.35
P value		<sup>a</sup> P>0.05	· P<0.001	· P<0.0001
		<sup>b</sup> 0.99	· 0.99	· 0.99

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups

**Table 5. Food Intake**

(Unit : g)

Group	No. of Animals	1st Day	5th Day	10th Day
		Feeding (Mean $\pm$ S.D.)	Feeding (Mean $\pm$ S.D.)	Feeding (Mean $\pm$ S.D.)
Control Group	10	50.12 $\pm$ 60.38	22.80 $\pm$ 5.05	31.28 $\pm$ 5.42
Experimental Group I	10	43.13 $\pm$ 65.08	25.97 $\pm$ 5.11	29.70 $\pm$ 6.82
Experimental Group II	10	62.72 $\pm$ 84.13	26.21 $\pm$ 5.00	30.50 $\pm$ 4.86
Experimental Group III	10	43.02 $\pm$ 61.68	25.97 $\pm$ 4.98	29.50 $\pm$ 5.66
Experimental Group IV	10	62.32 $\pm$ 85.34	26.72 $\pm$ 5.56	29.80 $\pm$ 5.47
Experimental Group V	10	21.70 $\pm$ 4.12	25.91 $\pm$ 5.44	29.33 $\pm$ 4.03
P value		<sup>a</sup> 0.78	· P<0.0001	· P<0.0001
		<sup>b</sup> 0.66	· 0.99	· 0.99

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups

**Table 6. Weight of Target Organ in 10th Day**(Unit : Mean  $\pm$  S.D. g)

Group	No. of Animals	Liver	Kidney	Brain	Bone (Tibia & Fibula)
Control Group	10	11.89 $\pm$ 3.44	2.34 $\pm$ 0.51	1.85 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.15
Experimental Group I	10	9.31 $\pm$ 1.80	2.44 $\pm$ 0.59	1.91 $\pm$ 0.09	0.68 $\pm$ 0.19
Experimental Group II	10	9.99 $\pm$ 1.98	2.45 $\pm$ 0.55	1.90 $\pm$ 0.11	0.61 $\pm$ 0.08
Experimental Group III	10	10.08 $\pm$ 2.07	2.48 $\pm$ 0.42	1.92 $\pm$ 0.15	0.64 $\pm$ 0.15
Experimental Group IV	10	9.56 $\pm$ 1.68	2.30 $\pm$ 0.42	1.99 $\pm$ 0.10	0.66 $\pm$ 0.12
Experimental Group V	10	10.17 $\pm$ 2.46	2.49 $\pm$ 0.68	1.92 $\pm$ 0.15	0.64 $\pm$ 0.11
P value		<sup>a</sup> 0.25	0.95	0.33	0.88
		<sup>b</sup> 0.85	0.92	0.54	0.78

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups

험 III군이 272.83g~306.63g, 실험 IV군이 274.44g~298.48g, 실험 V군이 276.69g~305.13g으로 실험 첫째날에는 실험군과 대조군의 체중에 차이가 없었으며(P>0.05), 실험 5일째 및 10일째에는 체중이 유의하

게 실험군에서 감소하였다(P<0.001, P<0.0001). 사료 섭취량은 실험 첫째날에 21.70g ~ 62.72g, 실험 5일과 10일째에 각각 22.80g~26.72g, 29.33g~31.28g으로 실험 첫째날에 통계적 유의성이 없었으나, 5일째

와 10일째에 대조군에 비해 매우 유의한 통계적 유의성이 있었다( $P < 0.0001$ ). 실험 10일째 측정된 실험쥐의 간장, 신장, 뇌, 뼈의 무게는 각각 9.31~11.89g, 2.30~2.49g, 1.85~1.99g, 0.61~0.68g이었으며, 대조군과 각 실험군, 또한, 실험 I 군과 II, III, IV, V 군간의 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2. 오적산의 탕전과 탕후, 수분, 식염수, 음용수 및 사료중의 금속농도

Table 7은 본 실험전 예비실험 단계로 오적산 탕전(약재)과 탕후(탕액), 수분, 식염수, 음용수 및 사료중의 금속농도를 측정된 결과이다. 탕전(달이기 전 약재상태)의 금속농도(Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn, As, Cd, Cr, Hg)는 0~163.91ppm, 사료의 금속농도는 0~406.11ppm, 탕액은 0~9.75mg/l, 전탕에 사용된 물(오적산을 달이는데 사용된 물)은 0~0.13mg/l, 물은 0~0.20mg/l, 그리고 식염수는 0~0.29mg/l로 검출되었다.

Table 7. Various Metals Concentration in Samples

(Unit : mg/kg †, mg/l )

구분	Metal	Raw Material †	Animal Food †	Decoction	Water for decoction	Water for Feed	Saline
Non- Hazardous	Al	149.24	44.27	5.56	0.02	0.15	0.18
	Co	0.27	0.78	0.05	N.D.	N.D.	N.D.
	Cu	2.41	30.59	0.12	0.01	0.01	N.D.
	Fe	163.91	406.11	9.75	0.08	0.15	0.29
	Mn	55.87	119.91	5.15	N.D.	0.01	0.01
	Se	0.39	1.10	0.02	N.D.	N.D.	N.D.
	Zn	8.18	164.08	1.57	0.13	0.20	0.03
Hazardous	As	N.D.	0.14	N.D.	N.D.	N.D.	0.02
	Cd	0.08	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Cr	1.21	1.70	0.09	N.D.	N.D.	N.D.
	Ni	1.18	2.90	0.18	N.D.	N.D.	N.D.
	Pb	0.30	0.15	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
	Hg	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Table 8. Non-Hazardous Blood Metal Concentration (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) after *Ohjeoksan*-decoction P.O. Injection

(Unit : mg/l )

Group	No. of Animals	Al	Co	Cu	Fe	Mn	Se	Zn
Control Group	10	3.07±3.85	0.01±0.00	1.57±1.17	438.45±50.26	0.10±0.03	0.74±0.17	4.13±1.39
Experimental Group I	10	2.90±3.16	0.01±0.00	0.93±0.21	464.46±21.80	0.12±0.05	0.84±0.16	3.81±0.34
Experimental Group II	10	2.30±1.82	0.01±0.00	1.88±1.60	446.03±23.78	0.13±0.10	0.77±0.17	4.13±0.71
Experimental Group III	10	3.00±2.31	0.01±0.00	0.95±0.28	459.70±91.11	0.17±0.24	0.77±0.22	4.12±1.09
Experimental Group IV	10	2.30±1.53	0.00±0.00	1.37±0.97	429.48±48.46	0.09±0.04	0.75±0.21	3.91±0.87
Experimental Group V	10	2.34±2.58	0.00±0.00	1.82±3.00	414.35±45.03	0.10±0.06	0.73±0.16	3.41±0.64
P value		<sup>a</sup> 0.96	0.44	0.61	0.33	0.66	0.83	0.52
		<sup>b</sup> 0.93	0.49	0.52	0.24	0.63	0.75	0.31

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups



3. 각 군간의 금속농도 측정결과

1) 혈액중 각각의 금속농도

Table 8, 9는 혈액중 각각의 금속농도 결과이다. 무해금속인 Al은 대조군이  $3.07 \pm 3.85 \text{mg/l}$ , 실험군은  $2.30 \pm 1.53 \sim 3.00 \pm 2.31 \text{mg/l}$ , Co는 대조군이  $0.01 \pm 0.00 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.00 \pm 0.00 \sim 0.01 \pm 0.00 \text{mg/l}$ , Cu는 대조군이  $1.57 \pm 1.17 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.93 \pm 0.21 \sim 1.88 \pm 1.60 \text{mg/l}$ , Fe는 대조군이  $438.45 \pm 50.26 \text{mg/l}$ , 실험군이  $414.35 \pm 45.03 \sim 464.46 \pm 21.80 \text{mg/l}$ , Mn은 대조군이  $0.10 \pm 0.03 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.09 \pm 0.04 \sim 0.17 \pm 0.24 \text{mg/l}$ , Se는 대조군이  $0.74 \pm 0.17 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.73 \pm 0.16 \sim 0.84 \pm 0.16 \text{mg/l}$ , Zn은 대조군이

$4.13 \pm 1.39 \text{mg/l}$ , 실험군이  $3.41 \pm 0.64 \sim 4.13 \pm 0.71 \text{mg/l}$ 로 측정되었고, 유해금속인 As는 대조군이  $3.66 \pm 1.22 \text{mg/l}$ , 실험군이  $2.90 \pm 0.87 \sim 3.39 \pm 0.75 \text{mg/l}$ , Cd는 대조군이  $0.001 \pm 0.00 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.00 \pm 0.00 \text{mg/l}$ , Cr은 대조군이  $0.34 \pm 0.04 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.40 \pm 0.06 \sim 0.43 \pm 0.06 \text{mg/l}$ , Hg는 대조군이  $0.01 \pm 0.01 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.01 \pm 0.00 \sim 0.01 \pm 0.01 \text{mg/l}$ , Ni은 대조군이  $0.04 \pm 0.03 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.02 \pm 0.02 \sim 0.05 \pm 0.04 \text{mg/l}$ , Pb는 대조군이  $0.02 \pm 0.03 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.03 \pm 0.05 \sim 0.12 \pm 0.17 \text{mg/l}$ 로 측정되었으나, 무해금속인 Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn과 유해금속인 As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb은 대조군과 실험군 I, II,

Table 9. Hazardous Blood Metal Concentration (As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) after *Ohjeoksan*-decoction P.O. Injection

(Unit : mg/l)

Group	No. of Animals	As	Cd	Cr	Hg	Ni	Pb
Control Group	10	$3.66 \pm 1.22$	$0.001 \pm 0.00$	$0.34 \pm 0.04$	$0.01 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.03$	$0.02 \pm 0.03$
Experimental Group I	10	$3.39 \pm 0.75$	$0.00 \pm 0.00$	$0.43 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.02$	$0.12 \pm 0.17$
Experimental Group II	10	$3.07 \pm 0.92$	$0.00 \pm 0.00$	$0.40 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.05$
Experimental Group III	10	$3.25 \pm 0.71$	$0.00 \pm 0.00$	$0.42 \pm 0.08$	$0.01 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.05$
Experimental Group IV	10	$3.25 \pm 1.08$	$0.00 \pm 0.00$	$0.42 \pm 0.08$	$0.01 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.03$	$0.06 \pm 0.13$
Experimental Group V	10	$2.90 \pm 0.87$	$0.00 \pm 0.00$	$0.42 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.00$	$0.05 \pm 0.04$	$0.06 \pm 0.08$
P value		<sup>a</sup> 0.61	0.74	0.06	0.83	0.16	0.31
		<sup>b</sup> 0.78	0.59	0.95	0.75	0.12	0.38

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups

Table 10. Blood Metal Concentration (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) after *Ohjeoksan*-decoction P.O. Injection

Unit : mg/l (Mean ± S.D.)

Group	No. of Animals	Non-Hazardous	Hazardous	Total
Control Group	10	$64.01 \pm 7.71$	$0.68 \pm 0.21$	$32.35 \pm 3.93$
Experimental Group I	10	$67.58 \pm 3.14$	$0.66 \pm 0.15$	$34.12 \pm 1.62$
Experimental Group II	10	$65.04 \pm 3.59$	$0.59 \pm 0.16$	$32.81 \pm 1.79$
Experimental Group III	10	$66.96 \pm 13.20$	$0.62 \pm 0.13$	$33.79 \pm 6.61$
Experimental Group IV	10	$62.71 \pm 7.13$	$0.63 \pm 0.20$	$31.67 \pm 3.65$
Experimental Group V	10	$60.70 \pm 6.73$	$0.57 \pm 0.15$	$30.48 \pm 3.41$
P value		<sup>a</sup> 0.36	0.74	0.36
		<sup>b</sup> 0.25	0.77	0.25

a : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

b : P values means difference between Experimental Group I and Other Experimental Groups

Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ군과의 비교에서, 또한 실험 I 군과 실험 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ 군과의 비교에서 통계적인 유의성은 없었다.

Table 10은 혈액중의 무해금속, 유해금속 및 총금속농도의 실험결과이다. 혈액중 무해금속(Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) 농도는 대조군이  $64.01 \pm 7.71 \text{mg/l}$ , 실험군이  $60.70 \pm 6.73 \sim 67.58 \pm 3.14 \text{mg/l}$ 로 나타났으며, 유해금속(As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) 농도는 대조군이  $0.68 \pm 0.21 \text{mg/l}$ , 실험군이  $0.57 \pm 0.15 \sim 0.66 \pm 0.15 \text{mg/l}$ 이었다. 또한, 총금속농도는 대조군이  $32.35 \pm 3.93 \text{mg/l}$ , 실험군이  $30.48 \pm 3.41 \sim 34.12 \pm 1.62 \text{mg/l}$ 의 범주를 보였다. 무해금속, 유해금속, 그리고 총금속농도에 있어서 모두 대조군과 실험 I, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ군 뿐만 아니라 실험 I 군과 실험 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ군간의 비교

에서 통계적 유의성은 없었다.

2) 오적산 투여 전·후의 각각 평균 금속농도의 비교  
 Fig. 3에 오적산의 투여 전과 후의 각각 평균 금속농도의 변화를 제시하였다. Fe의 투여 전과 후, 그리고 혈중 평균 금속농도는 각각  $163.913 \text{mg/kg}$ ,  $9.751 \text{mg/l}$ ,  $422.078 \text{mg/l}$ , Al은  $149.243 \text{mg/kg}$ ,  $5.564 \text{mg/l}$ ,  $0.118 \text{mg/l}$ , Mn은  $55.872 \text{mg/kg}$ ,  $5.155 \text{mg/l}$ ,  $3.253 \text{mg/l}$ , Cd는  $0.0768 \text{mg/kg}$ ,  $0.002 \text{mg/l}$ , 불검출, 그리고 As는 불검출,  $0.010 \text{mg/l}$ ,  $3.252 \text{mg/l}$ 로 측정되었다.

4. 오적산 투여 후의 각 실험군의 양-반응(농도) 관계  
 오적산 투여에 따른 각 실험군간의 혈액중 금속농도의 양-반응관계는 Fig. 4-6과 같다.

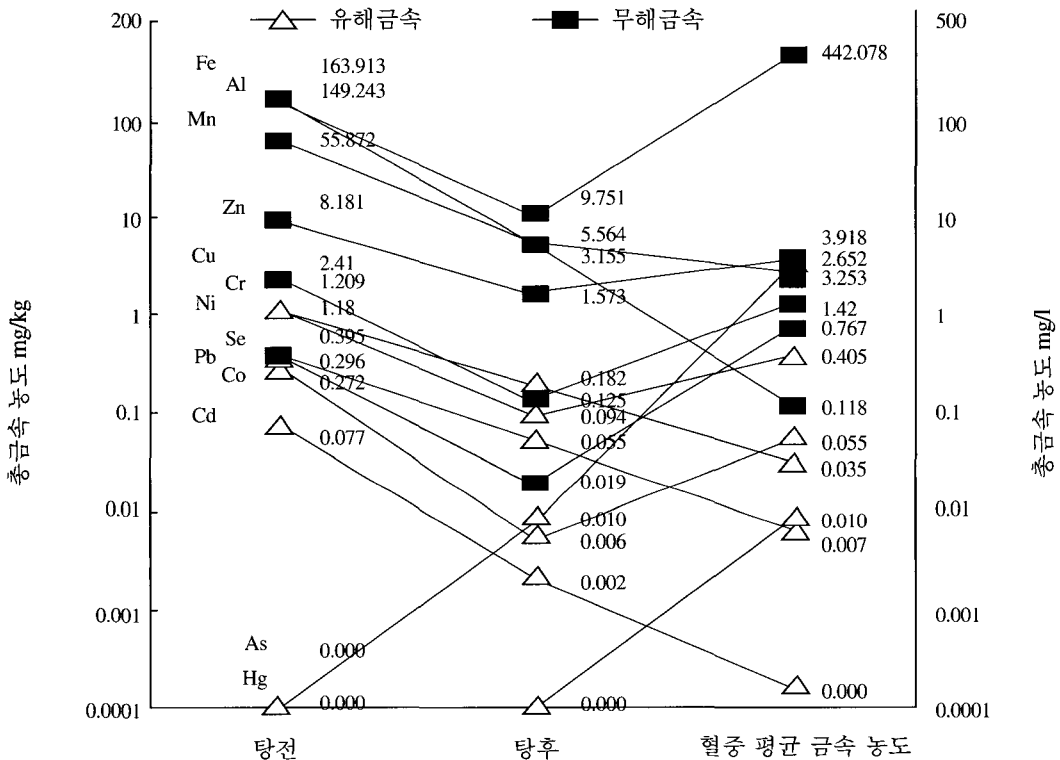


Fig. 3. Comparison of mean concentration of blood metal before and after Ohjeoksan-decoction treatment.

1) 무해금속의 각 실험군간의 비교

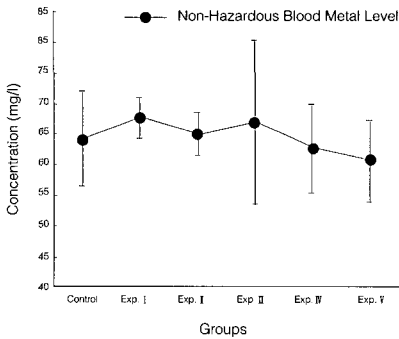


Fig. 4. Non-hazardous blood metal concentration after *Ohjeoksan*-decoction P.O. injection.

2) 유해금속의 각 실험군간의 비교

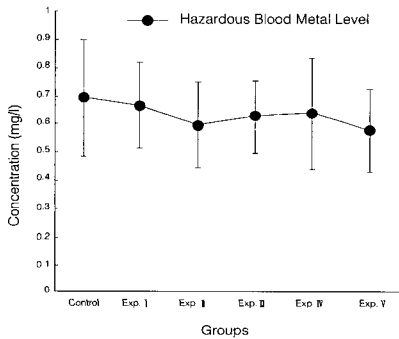


Fig. 5. Hazardous blood metal concentration after *Ohjeoksan*-decoction P.O. injection.

3) 총금속의 각 실험군간의 비교

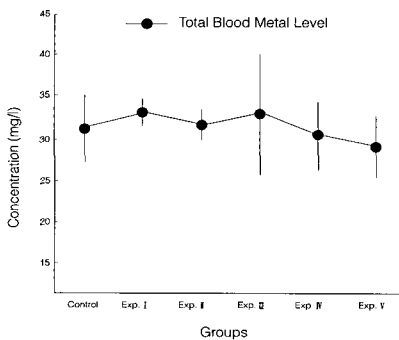


Fig. 6. Total blood metal concentration after *Ohjeoksan*-decoction P.O. injection.

고찰

한약재, 음식을 비롯하여 환경 및 토양에 의한 금속을 포함한 미량원소와 이에 따르는 생리학적, 약리학 및 독성학적 양상은 이들이 상호 작용할 수 있는 다른 금속과 물질들이 운반체 및 생체 내에 어느 정도 존재하느냐 따라 크게 영향을 받는다<sup>16-19)</sup>. 이는 유해금속이나 필수금속에 대한 단일 안전 용량 뿐만 아니라 음식에 포함된 단일 최저 필요 기준치 규정을 마련하는데 어려운 점을 잘 설명해 준다. 이러한 어려운 점은 원소 및 금속의 화학적 구조, 섭취 기간, 금속간 상호작용의 정도, 농도와 비율 등에 의해 영향을 받는다<sup>20)</sup>. 특히 한약재는 다양한 식물의 혼합에 의한 탕제이고 또한 복용 기간이 길어 그 양이 많기 때문에 오염되거나 함유된 금속과 미량원소의 종류와 복용기간이 이들의 흡수, 독성 또는 생리학적 측면에 상당히 영향을 줄 것으로 사료된다. 따라서 본 실험에서는 한약재에 포함된 필수금속을 포함한 여러 금속에 대한 혈액 내의 농도를 측정, 분석하여 한약재 복용에 따른 금속 문제점에 대해 접근하고자 하였다. 특히 혈액 내의 농도는 금속의 급성 폭로에 대해 가장 중요한 지표로서 이용되고 있다<sup>21,22)</sup>.

한약재에 있어서 금속 오염은 그 자체의 오염 정도 뿐만 아니라 장기 복용과 비교적으로 많은 종류의 생약재의 혼합으로 이루어져 다량 복용에 의한 생체 축적으로 인한 여러 문제가 유발될 수 있다<sup>18)</sup>.

한<sup>1)</sup>, 김<sup>7)</sup> 등의 연구에 의하면 건조된 한약재중의 평균 금속농도는 Hg 1.03mg/kg, Cd 1.885mg/kg, Pb 4.155mg/kg, Cr 1.839mg/kg, Ni 8.760mg/kg, As 1.878mg/kg, Co 9.205mg/kg, Cu 6.909mg/kg, Fe 547.080mg/kg, Mn 95.715mg/kg, Mn 95.715mg/kg이었고, Zn은 38.510mg/kg으로 보고하였다. 또한 오적산 처방 구성약물중 대표 약물인 창출(북한산)의 금속농도(Fe)가 0~107.823mg/kg, 마황은 0~98.227mg/kg, 진피는 0~81.593mg/kg, 후박, 길경, 지각, 당귀, 건강은 최저 0에서 최고 100~300mg/kg으로 그 범위가 매우 다양하게 함유되어 있었다. 그러

나 전탕 후의 금속량은 대체로 0.96~45.74mg/l 로 그 양이 크게 감소하였다<sup>10)</sup>.

본 실험에서 이용된 전탕의 오적산에는 총금속 양은 약 373ppm으로서 필수(무해)금속을 포함한 생체에 비교적 해가 없는 무해금속은 약 372ppm이었고, As, Cd, Cr을 비롯한 Hg 등 생체의 유해금속은 약 1ppm이었다. 실험쥐에 이용된 사료(Table 1)와 비교할 때 무해금속인 경우는 약 절반에 불과하였고, 유해금속인 경우는 유사한 수치를 보였다. 이에 대한 중요한 차이는 사료라는 가공된 특수성 때문에 1일 섭취량의 기준에 따라 생체에 필요한 필수금속의 함량이 상대적으로 높기 때문이다. 특히 생체내 기능에 있어서 절대적으로 필요한 Fe, Zn과 Cu 등이 한약재보다 상당히 높다는 것은 이를 잘 설명해준다. 그러나 가공되지 않은 오적산의 그 자체에서 Al의 함량이 무해금속중 30%를 차지하였고(Table 7), 사료와 비교할 때 약 3배 가량 농도가 높았다. 물론 Al은 많은 연구에도 불구하고 대사에 대해서는 거의 알려지지 않아 일반적으로 생체에 대한 영향이 없다고 보고되었다. 또한 구강 투여에 의한 실험에서 뇨변을 통한 배출이 거의 이루어지지 않는다는 것은 생체내 흡수가 구강이 아니라 기도에 의해 이루어짐이 확인되었다<sup>23,24)</sup>. 따라서 한약재에 있어서 높은 Al의 함량이 크게 문제가 되지 않을 것으로 사료된다. 특히 전탕에서 높은 Al의 함량은 열을 가해 실제적으로 실험쥐에게 투여되는 상등층의 탕액에서는 사료의 10배 이하인 5ppm에 불과하였다. 그러나 본 실험의 특성상 오적산의 구성 한약재중 어느 생약재의 Al 함량이 높다는 것은 확인할 수 없었다. 따라서 탕제가 아닌 생약의 복합체제 및 한약재의 장기 복용 등을 고려할 때, 보다 안전한 복용을 위해서는 앞으로 특별히 Al이 높은 함량을 가진 한약재에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 실험쥐에게 10일간 오적산의 탕액을 투여한 후 혈액에서 여러 금속을 개별적으로 측정할 결과, 대조군과 비교하여 어떠한 금속성분도 유의한 차이가 없었다(Table 8, 9). 또한 실제로 한약재를 복용하는 사람의 양을 기준으로 약 1-8배까지 여러 수

준의 탕액을 실험쥐에게 투여한 용량-반응 관계에서도 유의한 차이가 없었다. 이는 두 가지 측면, 즉 금속의 흡수와 투여 함량 측면에서 볼 때 무엇보다 투여된 오적산의 탕액에 있어서 미량 금속의 함량을 우선적으로 고려할 수 있다. 금속의 소화관을 통한 흡수는 위나 대장에서 다소 이루어지나 대부분 소장에서 이루어지며, 대부분 수용성 염이나 수용성 복합체 등을 통한 능동수송 기전에 의해 흡수되는 것으로 알려졌다<sup>25,26)</sup>. 반면 탕액에 있는 한약재의 물질은 능동수송보다 생체막의 지질층을 통한 수동수송에 거의 의존한다. 이는 능동적으로 많은 한약재의 성분에 의해 금속 흡수가 전혀 영향을 받지 않는 것을 대변해 준다. 특히 분포와 흡수에 영향을 줄 수 있는 생체에 있어서 금속의 주요 상해 표적기관이 실험군과 대조군과의 병리적, 생리적 측면에서 유의한 차이가 없다는 것은 흡수 측면보다 투여 함량 측면의 중요성을 설명해 준다. 본 연구에서 이용된 오적산의 탕액에 있어서 총금속량은 사료의 약 3% 수준이며, 금속의 총량에 있어서도 사료의 1.9ppm보다 훨씬 낮은 0.19ppm에 불과하였다. 따라서 실험군에서의 총금속량 또는 각각의 미량금속의 농도가 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없는 것은 전탕의 함량을 비롯하여 탕액의 총금속함량이 사료의 함량보다 훨씬 낮기 때문으로 해석된다. 이는 인체가 호흡 및 음식을 통해 자연적 폭로에 의한 농도와 비교할 때 한약재에 의한 금속 폭로 및 미량 금속의 혈액내의 농도에 아주 미미하거나 전혀 영향이 없을 것으로 사료된다. 특히 인체를 기준으로 8배의 양을 투여한 용량-반응 관계에서도 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없다는 것은 이러한 사실을 추론하는데 중요한 실험 결과라 할 수 있다.

오적산 투여 전과 후의 각각 평균 금속 농도의 비교(Fig. 3) 결과, 오적산이 생산 - 유통 - 소비단계 과정의 금속농도 변화를 나타내는 중요한 실험이라고 할 수 있다. 대체적으로 건조된 상태에서는 금속마다 차이는 있지만 상당량이 검출되었으나 전탕후에는 감소되었고, 다시 실험동물의 혈중에서는 검출량이 증가하는 경향을 나타내고 있다. 이는 한약의 소비

또는 달이는 과정에 따라 금속량이 크게 변화한다는 것을 의미한다. 따라서 건조된 한약재가 금속에 오염되었다고 하여 오염된 양이 그대로 탕후에도 탕액 속에 남아있지 않다는 것이며, 이것을 좀더 정확히 말하면 탕전과 후의 금속량은 별도의 문제라고 할 수도 있다는 것이다. 또한 탕후와 혈중금속농도의 단계에서는 금속량이 오히려 증가하였는데, 이는 일정량의 금속이 실험동물의 혈중에 존재하고 있다는 것을 의미한다. 섭취 전과 섭취 후 혈중의 금속량의 비교에서 오히려 증가한 것은 탕후의 일정한 량과 기존 동물 혈액에 존재하는 금속량이 합해져서 얻어진 결과이다. 예를 들어 Fe는 탕후에는 9.751mg/l 였는데 442.078mg/l 로 크게 증가하였다. 이는 혈중의 헤모글로빈과 결합된 Fe의 양이 크게 합해진 결과이다. 이외의 금속량의 변화는 크지 않았다. 이는 동물 혈액 및 조직 중에는 일정한 량의 무해 및 유해금속이 존재하며 이들 무해금속은 생명 활동에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 본 연구에서는 인체의 한약재 투약과 유사한 상황에서 한약재의 금속을 포함한 미량 금속의 혈액내 농도에 대한 영향뿐만 아니라 무해(필수)금속과 무해금속, 무해금속과 유해금속, 유해금속과 유해금속간의 혈액내 상관성에 대한 분석이 이루어졌다. 이는 우발적 오염에 의한 혈액내 금속과 무해금속의 생리학적 변화에 대한 예측을 위해 중요한 기초자료로 이용될 수 있다. 왜냐하면 상호작용은 한 금속의 섭취에 따라 다른 금속의 독성과 부족에 의한 생체 문제점 등을 유발할 수 있기 때문이다. 예를 들면, 특히 Cu인 경우 Moly-beum, Inorganic Sulfate, Zn 및 Fe 등의 섭취와 음식 섭취가 상호작용하여 Cu 결핍 또는 Cu 독성 현상을 확연히 드러나게 한다. 어떤 상호작용은 금속의 최저 결핍 또는 금속 오염으로부터 최저 독성의 존재를 확인하기 위하여 식품 및 환경을 조사하는데 상당히 중요하다. 왜냐하면, 잠재적으로 결핍 가능성이 있는 금속은 잠재적 독성 금속과 생리적으로 상호작용하기 때문이다. 대표적인 예로서 Zn과 Cd의 상호작용, Se과 Hg의 상호작용을 들 수 있다. 이러한 측면을 고려할 때 한약재 속에서 이들 금속의 함유와 생체 폭로 정도는 생체

의 금속 수준에 영향을 줄 수 있다. 본 실험의 대조군에서는 그 상관계수가 각각 Cd와 Al은 0.97, Hg와 Cd은 0.86, Hg와 Co는 0.87, Se과 Ni은 0.85 등으로 강한 정의 상관성을 보인 반면에, Cr과 Al은 -0.26, Cu와 Cd은 -0.32, Mn와 Cu는 -0.34 등으로 음의 상관성을 보였다. 그러나 수치적 의미에서 금속 상호간에 있어서 정의 상관성과 음의 상관성의 존재는 확인되었지만, 특정 금속이나 다른 금속의 비정상적인 폭로가 없는 상태의 생체내에서 이들 상관성은 특별한 의미가 있다고는 사료되지 않는다. 이러한 상관성 특히 금속과 금속간의 상관성은 금속의 량이 생체내 아주 낮아 불안정한 농도에 기인하여 미미한 수치의 차이에도 전혀 다른 상관성이 나타날 수 있다. 실제로 대조군에서 금속의 량은 Cd와 Hg인 경우, 0.001과 0.01ppm의 수준에 불과하였다. 특히 이에 대한 확인을 위해 모든 실험조건에서 대조군과 유사하고 단지 생리 식염수만 투여한 실험군 (제 I 실험군)에서의 상관성을 대조군과 비교하였다. 제 I 실험군에서는 그 상관계수가 각각 Zn과 Cu는 0.85, Co와 Cd은 0.84, Zn과 As는 0.81, Cu와 As는 0.81 등으로 강한 정의 상관성을 보였으나, 대조군의 상관성과 일치하는 금속들은 없었다. 이러한 양상은 다양한 농도의 한약재의 탕약을 투여한 실험군에서도 금속간 상관성이 불특정하고 불일치하는 등 대조군과 유사하였다. 따라서 본 실험에서 금속간의 높은 상관성은 정상적 농도에서 혈액내 금속량의 미미한 차이로 인한 것으로 특별한 의미는 없는 것으로 사료된다. 그러나 한약재의 금속 오염에 의한 금속간의 상관성은 독성 기전을 이해하는데 상당히 중요한 자료가 된다<sup>29,31)</sup>.

한약재는 그 특성상 원재료를 특별한 가공없이 이용된다는 점과 또한 그 재료가 다양한 지역에서 재배되고 한약의 약리작용을 위해 10-30가지 이상의 재료를 혼합하여 장기간 처방된다. 비록 열에 의한 전탕으로 복용이 이루어져 침전에 의해 일단 걸러지지만 다양한 금속과 많은 양에 폭로될 가능성이 있기 때문이다. 이는 곧 생체내 항상성(homeostasis)의 불균형을 급성적으로 초래할 수 있다. 생체내의 금속은 무해(필수)금속과 유해금속 등 크게 둘로 나눌 수

있는데, 이를 구분하는 중요한 차이는 생체내 항상성의 존재 여부다. 무해(필수)금속인 경우, 극단적인 결핍이나 과잉일 경우를 제외하면 체내 농도가 거의 일정하게 유지되는 것으로서 흡수나 배설의 자기조절에 항상성이 유지된다<sup>25,32)</sup>. 그러나 유해(오염)금속은 일정 농도 이상 함유할 때 중독을 일으키는 것으로서 체내에서의 항상성을 볼 수 없다<sup>25)</sup>. 이는 곧 한약재의 약리 효과의 하나로 설명되는 생리활성 효소의 자극이 금속의 축적에 의한 무해금속의 항상성 파괴에 의해 상당히 감소될 수 있다는 것으로 연관할 수 있다.

오늘날 환경 특히 토양오염과 더불어 한약재의 금속오염에 관심은 지속적으로 대두되고 있고<sup>33,34)</sup> 또한 한약재의 금속 규제에 대한 법령도 시행되고 있다. 현재 한약재중의 금속은 1995년 9월 20일 개정고시 후 96년 1월 1일부터 시행<sup>8)</sup>되고 있는 생약중의 금속 허용기준, 시행법령, 생약 등의 허용기준에 따라 관리되고 있다. 현행 식물 및 동물의 생약에 일률적으로 적용되는 금속 허용기준은 30ppm 이다. 이는 한약재에 내재하는 총금속량을 의미함으로 무해(필수)금속도 포함된 수치이다. 현행의 무해(필수)금속을 포함한 30ppm 규정은 어떤 음식이나 천연물 또는 생약도 금속을 제거하는 특별가공 기술이 없다면 실현하기가 어려운 비현실적 법령으로 사료된다. 앞서 언급하였듯, 이는 실험쥐에 사용된 사료보다 본 실험에 사용된 오직산에서의 전체 총금속량 뿐 아니라 유해금속의 용량도 훨씬 낮다는 것이 좋은 예가 될 수 있다. 따라서 본 연구 결과에서 얻은 결과에 따르면 한약재 금속 오염을 위한 규제에 위해 다음과 같은 두 가지 사항을 고려하여 재고되어야 한다.

첫째, 생약재의 금속오염에 대한 규제 농도는 유해한 금속과 무해(필수)한 금속을 분리하여 설정되어야 하며, 독성 정도에 따라 차별하여 개별적 허용기준치를 설정하여야 한다. 이는 생약의 약리 효과 기전에서 중요한 역할로 사료되는 무해(필수)금속의 유용성 측면에서도 고려하여야 할 점이다.

둘째, 생약재의 투여 방법, 사용 상태 및 단계에 따라 규제 농도가 다르게 적용되어야 한다. 주사제나

생약제제인 경우 인체에 직접 노출로 인해 독성의 염려가 높고, 탕액인 경우엔 대부분의 금속이 탕제의 침전물에 포함되어 금속에 노출될 염려가 거의 없기 때문이다. 중국의 경우에는 동일한 생약이라도 주사제는 0.15ppm, 그 외 탕제에는 20ppm으로 분리, 적용하고 있다<sup>35)</sup>. 따라서 규제 농도는 이와 같이 경제적인 측면이나 약의 효능성 등을 위해 용도에 따라 탄력적으로 적용되어야 하며, 인체에 무해(필수)금속인 Zn, Fe, Cu, Co, Mn 등은 인체내 농도에 따라 질병의 예방과 치료에 상당한 긍정적인 영향을 미치는 것으로 최근 연구<sup>36-38)</sup>되고 있는 바, 한약재의 적절한 관리와 규제<sup>39)</sup>와 더불어 한약재중의 금속 문제는 여러 가지 측면을 반드시 고려해야 한다.

지금까지의 실험결과를 고찰해 볼 때 최근 한의사의 다용 치료처방의 하나인 오직산을 10일간 1~8배로 실험동물에 투여하여 진행한 연구에서 오직산을 전혀 섭취하지 않은 대조군과 다양한 농도로 투여한 실험군과의 비교에서 각각의 금속 무해, 유해 및 총금속량에서 전혀 통계적 유의성이 나타나지 않은 것으로 볼 때 동물실험의 결과이기는 하지만 일반인들이 크게 염려하는 한약재 오염으로 인한 안전성 문제는 없는 것으로 추정할 수 있다.

그러나 이러한 실험결과가 인체에서도 동일할 것이라는 것을 확신할 수 없기 때문에 차후에 한약재를 복용하는 환자 및 일반인을 대상으로 한 폭넓은 역학적 연구가 필요하며 또한 건조된 약재 자체를 처방으로 곧바로 사용하는 丸劑, 膏劑, 散劑 등의 기타 제형에 관해서는 이러한 결과를 외삽(Extrapolation)하여서는 안될 것이다.

## 요약 및 결론

현재 한의사의 多用韓藥處方중 하나인 五積散을 인간 섭취량의  $\times 1$ ,  $\times 2$ ,  $\times 4$ ,  $\times 8$ 배로 Sprague-Dawley 흰쥐에 10일동안 경구투여하여 혈액중의 금속농도(Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Se, Zn)를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험 첫날에 실험군간의 체중, 수분섭취량, 실험

첫날의 사료섭취량, 그리고 실험 10일째 간, 신, 뇌, 뼈 무게에는 유의한 차이가 없었고, 5일째와 10일째 실험군간의 체중 변화 및 사료섭취량에는 실험군간의 상당한 차이가 있었다(5일째  $P < 0.001$ , 10일째  $P < 0.0001$ ).

2. 실험에 사용된 사료, 전탕에 사용된 물, 식염수중의 금속은  $0 \sim 406.109 \text{mg/kg}$ 으로 다양하게 검출되었다.

3. 오적산 전탕 전·후의 금속은 성분에 따라  $0 \sim 163.913 \text{mg/kg}$  검출되었다.

4. 오적산 투여후 혈액중의 Al은  $2.30 \sim 3.07 \text{mg/l}$ , As는  $2.90 \sim 3.66 \text{mg/l}$ , Cd는  $0 \sim 0.001 \text{mg/l}$ , Co는  $0 \sim 0.01 \text{mg/l}$ , Cr은  $0.40 \sim 0.43 \text{mg/l}$ , Cu는  $0.93 \sim 1.88 \text{mg/l}$ , Fe는  $414.35 \sim 464.46 \text{mg/l}$ , Hg는  $0.01 \text{mg/l}$ , Mn은  $0.10 \sim 0.17 \text{mg/l}$ , Ni은  $0.02 \sim 0.05 \text{mg/l}$ , Pb는  $0.03 \sim 0.12 \text{mg/l}$ , Se는  $0.73 \sim 0.84 \text{mg/l}$ , Zn은  $3.41 \sim 4.13 \text{mg/l}$ 로 검출되었다. 또한, 분석된 모든 금속이 대조군과 실험군 I, II, III, IV, V군과의 비교에서, 또한 실험 I군과 실험 II, III, IV, V군과의 비교에서 통계적인 유의성은 없었다.

5. 혈액중 무해금속(Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) 농도는 대조군이  $64.01 \pm 7.71 \text{mg/l}$ , 실험 I, II, III, IV, V군이  $60.70 \sim 67.58 \text{mg/l}$ 로, 유해금속(As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) 농도는 대조군이  $0.68 \pm 0.21 \text{mg/l}$ , 실험 I, II, III, IV, V군이  $0.57 \sim 0.66 \text{mg/l}$ 로, 총금속농도는 대조군이  $32.35 \pm 3.93 \text{mg/l}$ , 실험 I, II, III, IV, V군이  $30.48 \sim 34.12 \text{mg/l}$ 로 나타났으나, 무해금속, 유해금속, 그리고 총금속농도 모두 대조군과 실험 I, II, III, IV, V군, 그리고 실험 I군과 실험 II, III, IV, V군과의 비교에서 통계적 유의성은 없었다.

6. 혈액중 각종 금속간의 상관성은 대조군과 실험군마다 각각 다른 다양한 상관성을 나타냈다.

혈액중의 금속농도를 종합해 볼 때 암수 실험동물에게 오적산을 10일간 인간기준 투여량의 8배까지 투여하였을 때에 안전한 것으로 나타났으며, 이러한 결과는 활발한 금속간의 물리·화학적 상호작용의 결과에 의하여 얻어진 것으로 사료된다. 그러나 본 연구는 동물실험의 결과이기 때문에 앞으로 환자를

포함한 이 분야에 대한 좀 더 다양한 임상연구가 진행되어야 될 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. 한상백. 다용한약재의 산지별 중금속농도에 관한 연구. 상지대학교 석사학위 논문. 1998:3.
2. 김남재, 심상범, 류재환, 김종우, 홍남두. 한약중 중금속 함량 및 용출에 관한 연구. 경희의학. 1996;12:158-166.
3. 박철수. 다용한약재의 산지별 유기염소계 농약농도에 관한 연구. 상지대학교 석사학위 논문. 1998:4.
4. 이재욱. 다용한약재의 산지별 유기인계 농약농도에 관한 연구 상지대학교 석사학위 논문. 1998.
5. 김창석. 다용한약재의 산지별 카바메이트계 농약농도에 관한 연구. 상지대학교 석사학위 논문. 1998:2.
6. But PP. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitution. Journal of Trop Med Hyg. 1994;97:371-374.
7. Noroross WA, Ganiats TG, Ralph LP, Seidel RG, Ikeda TS. Accidental poisoning by warfarin-contaminated herbal tea. West J Med. 1993;159:80-82.
8. 식약청. 생약의 잔류허용기준 및 시험방법(안). 식약청. 1998:11.17.
9. 이선동, 김명동, 박경식. 한약재의 안전성 확보 및 관리방안. 대한예방의학회지. 1998;2: 209-229.
10. 사단법인 대한한의사협회. 다용한약재의 산지별 중금속 농약농도에 관한 연구(연구보고서). 1999.
11. 의료보험연합회. 의료보험통계연보. 한방의료기관의 진료실적과 상병명에 대한 분류. 1998:360.
12. 황도연. 訂正增補方藥合編(全). 명문당. 1994:18.
13. U.S. EPA, Handbook for analytical quality control in water and waste water laboratories. 1979:125-149.
14. 서용찬, 이선동, 유진열. 한약재중 중금속함량측정시 분석정도관리법에 관한 연구. 한국환경위생학회지. 1998;24:105-112.
15. 조인호. SAS강좌와 통계컨설팅. 제일경제연구소. 1995:138-150.

16. Rumbelha WK, Fitzgerald SD, Braselton WE, Roth RA, Kaneene JB. Potentiation of mercury-induced nephrotoxicity by endotoxin in Sparague-Dawley rat. *Toxicology*. 2000;149:75-87.
17. Satarug S, Baker JR, Reilly PE, Esumi H, Moore MR. Evidence for a synergistic interaction between cadmium and toxicity and for nitric oxide and cadmium displacement of metal in kidney. *Nitric Oxide*. 2000;4:431-440.
18. K.B.P.N. Jinadasa et al. Heavy metals in the environment. *J Environ Qual*. 1997;26:924-933.
19. S.D. Ebbs et al. Heavy metals in the environment. *J, Environ, Qual*. 1997;26:1424-1430.
20. O'Flaherty EJ. PBK modeling for metals Examples with lead, uranium, and chromium. *Toxicol Lett*. 1995;82:367-372.
21. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Published erratum appears in *Scand. J Work Environ Health*. 1998;24:240-241.
22. Heenig B, Toborek M, McClain CJ, Diana JN. Nutritional implications in vascular endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr*. 1996;15:345-358.
23. Sullinan J F et al. Serum Level of Se, Ca, Cu, Mg, Mn and Zn in Various Human Diseases. *J. Nutr*. 1979;109:1432.
24. 李東方 외 10人. 對分裂樣精神病患者頭髮5種元素含量的研究. *中國公共衛生*. 1999;15:129-130.
25. 和田攻著. 이영환, 정문호 역. 금속과 사람. 신흥출판사. 1993:49-65.
26. 승정자. 극미량원소의 영양. 민음사. 1996:24-28.
27. Lu G, Yang M, Shen Y, Meng J. The absorption of Fe, Zn, Cu, in siwu, sijunzi, and Liuwei dihuang decoction by small intestine in rats. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih(Journal of Chines Herb)*. May 1991;16:297-298, 319-320.
28. Perharic L, Shaw D, Colbridge M, House I, Leon C, Murray V. Toxicological problems resulting from exposure to traditional remedies and food supplements. *Drug Saf. Oct* 1994;11:284-294.
29. Satarug S, Baker JR, Reilly PE, Esumi H, Moore MR. Evidence for a synergistic interaction between cadmium and endotoxin tox and for nitric oxide and cadmium displacement of metals in the kidney. *Aug*, 2000;4:431-440.
30. Zielinska D, Radecka H, Radechi J. Contribution of membrane surface charge in the interaction of lead and tin derivatives with model lipid membrane. *Feb* 2000;40:327-330.
31. Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y. Preventive nutritional factors in epidemiology : interaction between sodium calcium. *Jul* 1999;26:573-575.
32. Kebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr*. 2000;130:1374S-1377S.
33. 정호혁외 6인. 한약재의 미량금속 및 무기질 함량조성. 한국식품위생안전성학회 추계학술논문 포스터발표. 1999.
34. 백정혜 외 8인. 중국산 생약의 중금속 오염도 조사. 식품의약청. 1996;9:1-45.
35. 陳興福, 劉玲. 中藥材重金屬的研究現狀與發展趨勢. *中國中醫藥信息雜誌*. 1999;12:41-42.
36. 李東陽, 李建國, 周軍民. 胃癌患者血清Mn, Zn, Cu含量變化的觀察. *中國公共衛生學報*. 1997;16:247-248.
37. 魏寶強, 蘇丹, 劉興仁. 急性腦血管病人血清鎂含量與相關因素關係. *中國公共衛生*. 1997;13 :348-349.
38. 朱俊東 외 6人. 兒童鋅營養狀況對血清胰島素及血糖的影響. *中國公共衛生*. 1998;14:731-732.
39. Korea Food and Drug Administration. International Harmonization of the Specifications and the Regulation of Hazardous Contaminants in Oriental Herbal Drugs. The 4th Annual KFDA International Symposium. Sep 5, 2000:110-120.