

일부 동물성 한약재의 독성과 안전성등급화 - 봉독, 사독, 반묘와 오공을 중심으로 -

박영철¹⁾ · 이선동²⁾*

¹⁾ 대구가톨릭대학교 GLP센터, ²⁾ 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Toxicity and safety classification of 4 animal medicines - Focusing on venoms from bee, snake, blister beetle and scolopendrid -

Yeongchul Park¹⁾ & Sundong Lee²⁾*

¹⁾ GLP Center, Catholic University of Daegu

²⁾ Dept. of Preventive Korean Medicine, School of Korean Medicine, Sangji University

Abstract

Objectives : About 13% of the medicines used by traditional korean medicines(TKM), are called animal medicines and are derived from non-herbal sources such as animals and insects. However, the clinical use of these preparations from animal medicines is often based on tradition and belief, rather than on evidence of toxicity and efficacy. As a result, animal medicines containing toxin have caused serious problems from injecting patients with venom. Here, various venoms frequently used as TKM were reviewed in terms of their instinct toxicity and tried to estimate their safety classification.

Methods : The estimation of safety classification was based on human equivalent dose(HED)-based MOS (margin of safety) and clinical dose applied for patients.

Results and Conclusions : Except that of snake venom due to no clinical dose, they were evaluated as class 3 for bee venom, class 4 for cantharidin, toxin from blister beetle, and class 1 for venom from scolopendrid. In conclusion, animal medicines showed a wide range of safety classification from class 1 to class 4. This wide range is estimated to result from extremely limited applications of each venom for patients because of their strong toxicity. However, it should be cautious for application in clinics since animal medicines can produce anaphylactic reactions particularly after veinous administration even with a tiny amount of venom.

Key words : Animal medicine(venoms from bee, snake, blister beetle, scolopendrid), Toxicity, Safety classification

• 접수 : 2016년 3월 23일 • 수정접수 : 2016년 4월 19일 • 채택 : 2016년 4월 22일

*교신저자 : 이선동(Sundong Lee). 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화 : +82-33-730-0665, 팩스 : +82-33-738-7825, 전자우편 : sdlee@sangji.ac.kr

I. 서론

한약은 식물성, 동물성 그리고 광물성으로 크게 구분되지만 일반적으로 사람에게 사용되는 한약은 대부분 식물성 한약이다. 생체를 구성하는 4대 거대분자인 당, 단백질과 핵산을 비롯하여 지질을 1차대사산물이라고 한다. 반면에 식물에서 1 차대사산물로부터 새롭게 합성되어 생리적 기능을 수행하는 물질을 2차대사산물 또는 식물성천연화학물질(phytochemicals)이라고 한다¹⁾. 대부분의 식물성천연화학물질은 식물이 자외선과 외부 환경에 대하여 자신을 보호하려는 목적에서 생성하는 물질이다. 이러한 특성 때문에 식물성천연화학물질은 의약품, 향소재 등의 개발을 위해 광범위하게 이루어져 왔고 특히 오랜 기간을 걸쳐 이용된 한방 처방에 있어서 약효의 기본적 근원이 된다.

이와 같이 한방에서는 식물성-유래 한약재가 대부분이지만 우리나라를 비롯하여 중국, 일본 등에서 동물, 곤충, 어패류 등을 포함한 비식물성-유래 한약재도 사용하여 왔다. 이들 비식물성-유래 한약재는 약 13%정도로 동물성-유래 한약재가 다수 사용되고 있으며 약 83종의 기원과 분류가 이루어지기도 했다^{2),3)}. 체내에서 독성을 유발하는 물질을 독성물질이라고 하는데 독성작용을 유발하는 물질에 대한 용어와 정의가 항상 일정하게 사용되지 않는다. 가장 일반적인 용어로 독물(toxicant), 독소(toxin), 독(poison), 독성물질(toxic substance), 독성화학물질(toxic chemical) 등이 있다⁴⁾. 본 논문에서 다루려는 물질은 비식물성 유래이면서 곤충을 포함한 동물성 한약재로 독성학적 측면에서 독소(toxin)로 분류된다. 대표적인 동물성 독소를 함유한 한약재는 봉독, 사독, 반묘를 비롯하여 오공 등이 있다.

따라서 본 연구에서는 봉독, 사독, 반묘 그리고 오공 등에 대한 독성에 대한 고찰을 기초로 하여 한약재의 안전성과 독성정도를 평가 위해 안전성등급화를 산출하였다. 이들 동물성 약물에 대한 안전성등급화는 LD₅₀ (50% of lethal dose, 반수치사량)과 임상용량을 이용하는 박 등^{5),6),7)}에 의해 제안된 HED-based 치료지수(human equivalence dose-based therapeutic index, 인체등가용량-기반 치료지수)를 바탕으로 산출하였다.

II. 본론

1. 봉독(Bee venom)

한방에서는 전통적으로 침과 뜸의 치료 작용과 그 방법을 다양한 질병을 비롯하여 미용과 생리기능 증진 등에 이용하고 있다. 최근에는 약침요법을 바탕으로 봉독요법(또는 봉침요법, Apitherapy, Bee venom therapy)이 개발되어 임상에 응용되고 있다⁸⁾. 봉침요법이란 꿀벌(*Apis mellifera*)의 침으로 인체의 경혈을 자극하고 침액을 인체 내에 주입하여 각종 질병을 치료하는 것을 말한다. 봉침요법에는 꿀벌의 침을 직접 피부 표면에 찌르는 발침자법 및 직접법과 더불어 주사요법, 이온 전기도입법, 초음파요법, 연고 등을 통해 봉독이 치료에 응용되고 있다^{9),10)}.

1) 구성성분

*Apis mellifera*의 봉독은 중량적으로 약 88%가 수분이며 나머지는 폴리펩티드, 폴리펩티드, 효소, 아민(amine), 지질 그리고 아미노산으로 구성되어 있다^{9),11),12),13)}. Table 1은 구성 성분별 함량과 생물학적 영향을 나타낸 것으로 조사에 따라 다소 함량 및 성분에서 차이가 있다^{12),14)}. 이들 물질들은 약리작용뿐 아니라 독성작용을 나타낸다. 약 10-100 개의 아미노산으로 연결된 폴리펩티드로는 melittin, apamin mast-cell degranulating(MCD) peptide, mastocytolytic(MCL) peptide, secapin, tertiapin, melittin F, adolapin 이 있다. 효소로는 phospholipase A2(PLA2), hyaluronidase, phosphomonoestrerase, lysophospholipase B3이 있으며 암모니아의 수소원자를 탄화수소기로 치환하여 얻는 화합물인 아민류는 dopamine, histamine, noradrenaline이 있다. 그 외에 당, phospholipides, 아미노산 등이 소량으로 봉독에 함유되어 있다.

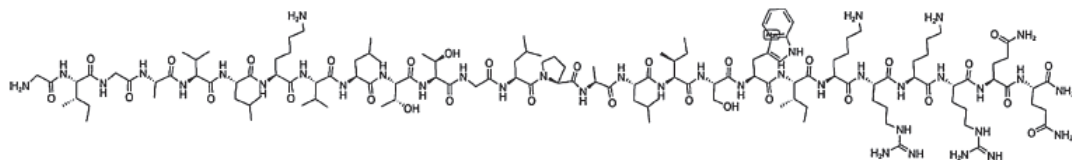
2) 주요 구성성분의 특성

(1) Melittin : Melittin은 건조량의 40-60% 정도를 차지하며 용혈성 및 강력한 심독성 폴리펩티드(hemolytic and strong cardio-toxic peptide)이다. Melittin은 Fig. 1처럼 26개의 아미노산으로 구성되고 강한

Table 1. Chemical composition of bee venom from *Apis mellifera*

물질 분류	물질명	건조 뱀독의 % ^a	건조 뱀독의 % ^b
효소	Phospholipase A2	10-12	10-12
	Hyaluronidase	1-3	1.5-2.0
	Acid		1.0
	Phosphomonoesterase		
	Lysophospholipase		1.0
	α -glucosidase		0.6
단백질 또는 펩티드	Melittin	50	40-50
	Apamine	1-3	3
	Mast Cell Degranulating Peptide (MCD)	1-2	2
	Secapin	0.5-2.0	0.5
	Procamine	1-2	1.4
	Adolapin		1.0
	Protease inhibitor		0.8
	Tertiapinc	0.1	0.1
	Small peptides (with less than 5 amino acids)	13-15	
생리활성적 아민	Histamine	0.5-2.0	0.6-1.6
	Dopamine	0.2-1.0	0.13-1.0
	Noradrenaline	0.1-0.5	0.1-0.7
아미노산	γ -aminobutyric acid	0.5	0.4
	α -amino acids	1	
당	Glucose & ructose	2	
인지질		5	
휘발성 물질		4-8	

a: Ref 12, b: Ref. 9



Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-GlnNH₂

Fig. 1. Structure of melittin

염기성을 띠며 봉독의 대표적인 독성 및 약리작용을 유도하는 물질이다¹⁵⁾. Melittin은 세포막에 부착하여 용혈작용, 항균효능, 항암효능 등의 약리작용과 독성작용을 유도한다. 특히 melittin은 봉침의 항염증 및 항통증 효능을 유도하는 핵심성분으로 확인되고 있다^{16),17)}. Melittin의 독성 및 약리작용으로는 통각수용 세포의 활성화와 감각을 유도하여 통각-신호경로(pain-signaling pathways)에 따

라 경가소성(neural plasticity)의 변화를 일으키는 것으로 이해되고 있다^{18),19)}.
 (2) 효소 : 봉독에 존재하는 효소인 phospholipase A2 (PLA₂)와 hyaluronidase는 건조 봉독에 각각 10-12%와 1.5-2% 정도로 존재한다. 일반적으로 PLA₂는 cyclooxygenase-2 (COX-2)에 의한 prostaglandin E2(PGE2) 생성을 유도하여 염증을 촉진하는데 신경독성도 유발하는 것으로 확인되었다²⁰⁾.

Table 2. List of diseases and health problems improved or healed according to anecdotal reports

관절염	다발성 경화증	월경전 증후군
뇌전증	점액낭염	십자인대파열
홍채염	일부 압	인후염
만성통증	편두통	면역촉진제
혈액점성 및 응고성 감소	모세혈관 이완	항콜레스테롤증
Meruoses	비부비동염	홍채섬모체염
Therosclerosis	다발성 신경염	각결막염
감염성 척추염	신경통	천식
다발관절염	말라리아	근육통
근염	열대궤양	느린 회복의 초과상

류머티스성 관절염 등과 같은 염증 발생의 원인에 관여하는 물질은 glucuronic acid와 glucosamine 이 반복하여 연결되어 형성된 고분자 다당류인 hyaluronic acid가 hyaluronidase에 의해 분해된 저분자의 hyaluronic acid이다. 따라서 봉독의 hyaluronidase는 생체 내에 존재하는 내인성 hyaluronidase와 함께 작용하여 저분자의 hyaluronic acid 생성을 촉진할 수 있다²¹⁾.

- (3) Apamin : Apamin은 봉독의 건조량에서 약 2-3% 정도이며 신경독성을 일으키는 18개 아미노산으로 구성된 폴리펩티드이다²²⁾. 중추신경계에서 calcium-dependent potassium channel의 선택적 저해를 통해 활동전위 생성 빈도와 후과분극기(after-hyperpolarization period)의 조절에 영향을 준다^{23),24)}.
- (4) Mast cell degranulating(MCD) peptide : MCD peptide는 봉독의 건조량에서 약 2-3% 정도이다. MCD peptide는 비만세포로부터 histamine 방출을 유도하여 가려움을 유발하는 매개체이다²⁵⁾. 또한 MCD peptide는 해마에 결합하여 시냅스 강도가 지속적으로 증가하는 장기 강화(long-term potentiation)를 유도한다. 장기 강화는 기억 저장과 관련이 있지만 포화되면 기억 저장 능력의 감소와 관련이 있다²⁶⁾. MCD peptide는 간질의 진행에도 관련이 있는 것으로 확인되었다²⁷⁾.
- (5) Adolapin : Adolapin은 봉독 건조량의 1% 정도로 존재하며 103개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드이다. Adolapin은 cyclooxygenase 활성 저해를 통해 prostaglandin 합성을 감소시켜 항염증효능과 더불어 항통증 및 해열 효능이 있는 것으로 추정되고 있다^{28),29)}.

2) 봉침의 독성 및 의학적 부작용

봉독은 봉침의 형태로 다양한 질병에 응용되고 있는데 우선적으로 항염증 및 면역억제 효능이 있다. 특히 비경혈부위보다 경혈부위에서 봉침의 항염증 및 항응고 효능이 확인되고 있다³⁰⁾. 이러한 연유로 관절염, 점액낭염, 건염, 국소소양감, 대상포진, 관절질환, 류머티즘성 관절염, 라임관절염, 다발성 경화증, 골관절염 등에 봉침이 응용되고 있다¹¹⁾. 특히 꿀벌종에 따른 봉독 성분의 차이가 있을 지라도 봉침이 류머티즘에 오랜 기간에 걸쳐 성공적으로 응용되어 온 것으로 확인되고 있다³¹⁾. 이외에도 Table 2에서처럼 봉침에 의한 다양한 효능이 사람에게 있는 것으로 의사와 환자들에 의해 보고된 case report가 있다^{32),33)}. 그러나 많은 질환에 있어서 봉침의 응용이 곧 완치가 된다는 보장이나 권고할 정도는 아니다. 특히 봉침에 의한 알레르기 반응에 대해 응급조치를 취할 수 있는 시설이 없다면 봉침 치료를 삼가는 것이 권장되고 있다^{11),32)}.

봉독에 노출 후 반응은 정상적인 반응과 알레르기 반응으로 구분된다. 정상적인 반응은 비알레르기 반응으로 모든 사람에게 나타나며 따가운 통증으로 수 분 동안 지속되다가 시간이 지남에 따라 통증이 감소된다^{34),35)}. 또한 노출된 부위에서 부풀어 오르는 부종과 홍반이 관찰된다. 이러한 증상은 수 시간 또는 수 일 동안 지속되기도 한다. 비록 봉독에 노출된 부위가 국소적으로 크게 번지는 반응(large local reaction)이 있더라도 전신반응으로 진행되는 경우가 없기 때문에 우려할 필요는 없다. 가장 빈번하고 중요한 봉독에 의한 독성 및 부작용은 개인의 차이 및 노출 정도에 따라 다양하지만 봉독 노출에 의한 알레르기 반응이다³⁶⁾. 봉

Table 3. Normal and allergic reaction to bee stings

봉독 노출 후 다양한 반응	증상
노출 직후 정상적, 비알레르기 반응	통증
	따갑고 가려움
	노출 부위의 홍반
	노출부위 발진
	부풀어 오르는 부종
수 시간 및 수 일 후 정상적, 비알레르기 반응	만지면 따가운 증상
	가려움
	잔여 증상
	노출 부위의 갈색 또는 붉은 상해 반점
국소적 반응의 확장	부종
	노출 부위의 혈관신경부종
피부 알레르기 반응	24-72시간 후 노출 부위가 직경 10 cm 이상으로 변침
	전신에 두드러기
비-치명적 전신적 알레르기 반응	봉독 노출 부위가 아닌 곳에서의 혈관신경부종
	피부의 전신적 소양증
	전신적 홍반
	알레르기성 비염 또는 결막염
	경미한 호흡 장애
치명적 알레르기 반응	경련성 복통
	중증의 소화계 불편
	무기력
	공포감
	쇼크
	의식상실
	저혈압 기절
	중증의 호흡 장애
	식도의 중증 부종

독에 노출 후 발생하는 알레르기 반응은 아나필락시스이며 Table 3처럼 알레르기 반응은 경미한 반응부터 호흡곤란에 의한 중증 반응까지 다양하다¹¹⁾. 이에 대한 기전과 더불어 응급조치에 대한 이해를 통해 보다 안전한 봉독요법 치료가 필요하다.

3) 봉독에 의한 아나필락시스 알레르기 반응

(1) 기전 : 아나필락시스는 신체 전체에 영향을 주면서 빠르게 시작하는 알레르기 반응이다. Fig. 2처럼 아나필락시스는 비만세포 또는 호염기성백혈구로부터 염증전달물질과 cytokine의 분비로 이루어지는 면역반응에 기인한다³⁷⁾. 그러나 아나필락시스는 원인불명 또는 드물게 비면역적 기전으로도 발생하

기도 한다. 아나필락시스의 면역반응 기전에서는 면역글로불린인 IgE가 외부 항원결합하여 면역반응을 유도한다. 항원이 결합된 IgE는 비만세포와 호염기성백혈구의 세포막에 존재하는 IgE 수용체인 FcεRI 수용체(high affinity IgE receptor)에 결합하여 이들 세포의 활성화를 유도한다³⁸⁾. 활성화된 세포들은 histamine과 같은 염증전달물질들을 방출한다. 이들 염증전달물질은 기관지의 평활근의 수축을 증가시키며 혈관확장을 유도한다. 혈관확장을 통해 혈관으로부터 혈액이 빠져나오게 하면서 심근의 기능 감소를 유도하게 된다. 이와 같이 아나필락시스 유발은 IgE에 기인하여 발생도 하였지만 IgE-비의존 면역반응으로도 발생한다. 비면역반응성 아나필락시스는 물질이 직접적으로

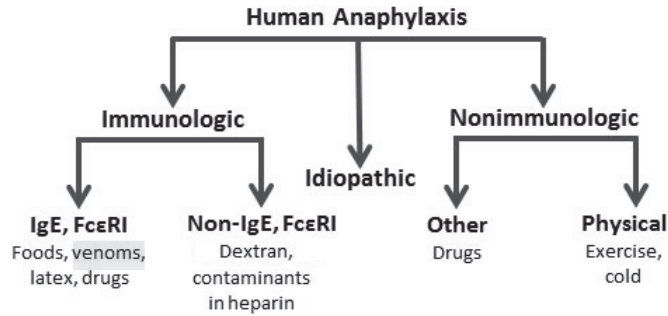


Fig. 2. Mechanisms inducing human anaphylaxis.

*FcεRI receptor: high affinity IgE receptor.

Table 4. Various allergens from venomous insects

알레르기 유도물질	봉독의 %			
	분자량	꿀벌	말벌	불개미
Pohspolipase A2	15,800	10-12%	-	-
Phospholipase A1B	31,000 37,000	-	10-25	-
Phospholipase A1B	28,200	-	-	10-12c
Hyaluronidase	40,000 46,000	1-2	1.5-5	+/-
Acid Phosphates	98,000	1	-	<1
Antigen 5	22-25,000	-	15-40	-
Antigen C	102,000	<1	-	-
V mac 1	97,000	-	1	-
V mac 3	39,000	-	<1	-
Solenopsis I	35,000	-	-	5-1c
Solenopsis III	26,000	-	-	3c
Solenopsis IV	14,000	-	-	1-1.5c
Melittin	2,800	4,-60	-	-

비만세포와 호염기성백혈구의 탈과립을 유도하여 발생한다. 이들 세포 내의 과립에는 히스타민(histamine)과 같은 염증전달물질이 포함되어 있으며 탈과립이 되면 염증전달물질이 세포 외로 분비하게 된다. Fig. 2처럼 봉침에 의한 아나필락시스는 IgE-매개성 면역반응에 기인하는 것으로 확인되고 있다^{37),38)}. 봉독에 노출 후 아나필락시스 유도는 개인차와 노출의 정도에 따라 차이가 있지만 수분 안에 발생할 수도 있다.

(2) 아나필락시스를 유발하는 단백질 : 아나필락시스가 식물성 한약재보다 이러한 동물성 한약재에 의해 더 빈번히 유도되는 이유는 봉독을 비롯하여 사독 등의 동물-유래 독에 단백질 또는 peptide성분이 존재하기 때문이다³⁹⁾. 일반적으로 항체를 유발하는

대부분의 면역세포의 막에 존재하는 수용체는 단순한 화학물질보다 이러한 단백질에 친화성이 더 강하다. Table 4는 봉독을 비롯하여 곤충에서 아나필락시스를 유도하는 항원으로 단백질 및 폴리펩티드를 나타낸 것이다³⁶⁾. Melittin을 제외한 이들 단백질들은 침이나 벌에 쏘였을 때 즉각적으로 통증을 유발하는 물질은 아니다.

(3) 증상 : 일반적으로 해를 일으키지 않는 것인 진드기, 특정 화학물질 먼지, 꽃가루, 일부 음식 등에 대해 과민반응을 알레르기라고 한다. 알레르기에 대한 용어가 학술적으로 완전히 통일되지는 않았으나 유럽 알레르기 임상면역학회(EAACI)의 제안에 의하면 '알레르기란 항체 또는 세포 등의 매개를 통한 면역학적 기전에 의해 야기되는 과민반응'을 말

한다⁴⁰⁾. 봉침과 같이 다양한 곤충의 침에 찔리게 되면 알레르기가 유발되는데 침에 찔린 부위에서 즉각적으로 발생하는 통증, 붉음, 붓기, 가려움 등을 국소반응이라고 한다^{35), 41)}. 그러나 침에 의한 알레르기 반응은 찔린 부위의 이러한 증상과 다르게 전신적인 반응으로 이를 침-유도성 전신반응(sting-induce systemic reaction)이라고 한다. 알레르기에 민감한 사람에게 발생하는 대표적인 전신반응의 알레르기 반응으로는 아나필락시스 또는 아나필락시스성 쇼크가 있다. 아나필락시스 쇼크는 의식상실과 더불어 심하며 사망을 초래한다. 이러한 심각한 아나필락시스성 쇼크는 기침, 불안, 구토, 저혈압, 저림, 국소소양감, 발진, 창백, 가슴 통증, 빈맥, 호흡곤란, 위경련, 심하게 부풀은 오른 눈꺼풀, 입술과 혀 등의 증상을 동반한다⁴²⁾. 이러한 봉독에 알레르기 반응을 보이는 사람은 알레르기-민감군으로 약 1% 정도 되는데 이들에게 봉침은 금물이다. 비록 사망의 정도는 아니지만 아나필락시스성 쇼크의 가벼운 증상은 봉침을 맞은 초기에는 그렇게 심한 증상이 발현되지는 않는다. 그러나 봉침을 지속적으로 맞는다면 눈꺼풀, 입술과 혀 등이 심하게 부풀어 오르고 심하면 호흡곤란, 의식상실 등의 심각한 증상이 나타난다^{42), 43), 44)}.

- (4) 주의사항 및 응급처치 : 첫 봉침 후 15-20분에 알레르기 반응이 없다면 봉침을 계속적으로 수행할 수 있다. 그러나 개인마다 차이가 크기 때문에 봉침 요법을 수행할 때는 반드시 응급치료장비가 필요하다. 응급치료장비는 epinephrine과 antihistamine의 환제 및 주사제가 보편적으로 이용된다. 또한 봉독에 대한 알레르기 테스트를 통해 면역반응 유무를 확인할 필요성이 있다. 또한 봉침 후 수분 이내에 발진 또는 눈 주위가 붓는 것과 더불어 토하거나 의식불명과 호흡곤란을 보이면 즉각적으로 epinephrine과 antihistamine 주사 등의 응급처치가 필요하다^{43), 44)}.
- (5) 봉독의 알레르기 테스트 : 꿀벌이 한번 쪼를 때 배출되는 봉독의 용량을 사람에게 주입하거나 피부에 문지른다. 알레르기 테스트를 위한 부위는 심장에서 멀리 떨어진 무릎부위가 추천되고 있다. 약 10-20분 동안 알레르기 반응이 없을 경우에는 봉침요법을 수행할 수 있다⁴⁵⁾. 꿀벌이 한번 침을 쪼를 때 방출되는 봉독의 양은 0.15 mg에서 0.3 mg 정도

로 추정되고 있다.

4) 안전성 및 안전용량

- (1) 양봉인의 질환 : 양봉인에 대한 연구를 통해 봉독 노출에 의한 가장 빈번한 질환은 양봉인 관절증(beekeeper's arthropathy)으로 반복적인 봉침에 노출 후 2-14일간 지속되는 통증증후군이다⁴⁶⁾. 모든 양봉인에게서 나타나는 것은 아니지만 봉침에 반복적으로 노출되는 대부분의 양봉인에게서 단형관절염을 비롯하여 소수형관절질환이 확인되고 있다. 이러한 증상은 약 15-30일 후에는 진정되지만 때로는 만성질환으로 진행되는 경우도 있는 것으로 추정되고 있다⁴⁶⁾. 다양한 세포의 세포막 불안정성, 세포괴사와 세포자멸 등을 유도한다. 또한 봉독이 항원으로 작용하여 수분에서 수 시간 내에 발생하는 쇼크인 과민반응뿐 아니라 전신반응과 알레르기 반응도 감수성이 있는 환자에게 봉독요법을 통해 발생할 수 있다^{37), 38)}. 특히 봉독에 대한 알레르기 반응은 치명적인 결과를 낳을 수 있다.
- (2) 봉독의 LD₅₀ : 사람에게 피하주사에 대한 봉독의 LD₅₀는 2.8 mg/kg이다¹¹⁾. 이를 기준으로 60 kg 성인에 대한 LD₅₀은 168 mg/60 kg이 된다. 벌꿀의 1회 쪼는 봉독 용량이 최대 0.3 mg이라고 추정했을 때 60 kg 성인에 대한 LD₅₀에 대한 꿀벌의 쪼임은 약 560회가 된다. 즉, 60 kg 성인의 100명 중 50명을 사망하게 하는 sting의 횟수는 560회이다. 이와 같은 계산방법을 통해 Table 5은 1 sting 당 봉독의 용량을 기준으로 단위체중 당 LD₅₀에 대한 봉독의 용량과 이에 해당하는 sting의 횟수를 나타낼 수 있다. 예를 들어 10kg 어린이에 대한 LD₅₀의 봉독용량은 28 mg이고 sting 당 봉독의 양이 0.3 mg일 경우 약 93회, 0.15일 경우 약 186회가 LD₅₀의 sting 횟수가 된다^{11), 36), 47)}.
- (3) 봉독의 안전성 등급 : 봉독 0.3 mg를 가진 봉침 1일 피하투여 횟수를 10회로 임상투여최고 용량으로 설정하여 봉침에 대한 안전성등급을 추정할 수 있다. 최근 임상에서의 응용이 가능한 안전성등급화가 HED-based 치료지수(human equivalence dose-based therapeutic index, 인체등가용량-기반 치료지수)를 응용하여 개발되었다^{5), 6), 7)}. 그러나 HED-based 치료지수를 이용한 안전성등급을

위해 동물의 LD₅₀가 이용되었지만 앞서 서술된 것처럼 봉독의 사람에 대한 LD₅₀가 추정되어 있으므로 여기서는 동물이 아니라 사람에 대한 LD₅₀가 응용되었다. Table 6에서처럼 봉침의 사람 피하투여에 대한 LD₅₀을 ALD(approximate lethal dose, 개략치사량)으로 전환인자 1.5를 나누어 주면 봉침에 대한 추정 ALD는 1.86 mg/kg이 된다. 즉 봉독 0.3 mg를 함유한 봉침에 대한 60 kg 성인의 사망을 유도할 수 있는 용량은 1.86 mg/kg × 60 kg이므로 약 112 mg이다. 임상투여 최대 봉침의 횟수를 10회 산정했을 때 HED-based MOS는 37로 안전성 등급은 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재로 분류된다.

봉독 0.3 mg은 꿀벌이 1번 쏘 때 분비할 수 있는 최대용량이다. 이를 기준으로 1일 10회 피하에 투여하여도 사람의 사망을 초래할 수 있는 용량보다는 적다고 할 수 있다. 그러나 봉독에 의한 주요 사망 원인이 일반적인 반응이 아니라 아나필락시스와 같은 민감한 면역반응이므로 이와 같은 안전용량은 큰 의미가 없다고 할 수 있다. 따라서 봉침에 대한 의료사고를 예방하기 위해서는 봉독의 알레르기 테

스트가 봉침요법 이전에 필수적이라고 할 수 있다. 봉침요법은 한의원에서 시행되어 왔으나 최근에 동결 건조된 분말 형태의 봉독주사제인 아피톡신(apitoxin)이 개발되어 식품의약품안전처에 의해 승인되어 양방 의원에서도 봉독주사 치료가 시행되고 있다. 조사에 의하면 101명의 꿀관절염 환자에게 국소 주사한 결과 가려움증, 국소 통증, 두통 등의 부작용이 발생하였다⁴⁸⁾. 또한 2011년에는 이물 육아종 2례가 보고되었다⁴⁹⁾. 현재까지 면역관련 봉독의 알려진 물질 또는 확인되지 않은 다당류 및 인지질과 같은 아피톡신에 포함된 성분 에 대한 면역반응이 육아종성 병변 발생의 원인으로 추정되었다. 이는 아무리 독성유발의 물질을 정제하여도 약리작용을 하는 물질도 면역반응을 유발할 수 있으며 아나필락시스의 가능성도 배제할 수 없다는 것을 의미한다.

2. 사독(snake venom)

1) 구성성분

사독의 화학적 구성은 종간 및 종내의 차이가 크며 또

Table 5. The number of honey bee stings based on body weight and bees secretes

체중 (Kg)	LD ₅₀ (봉독용량: mg)	봉독의 용량에 따른 LD ₅₀ (쏘임 횟수)	
		0.3 mg venom	0.15 mg venom
10	28	93.33	186.67
20	56	186.67	373.33
30	84	280	560
40	112	373.33	746.67
50	140	466.67	933.33
60	168	560	1120
70	196	653.33	1306.67
80	224	746.67	1493.33
90	252	840	1680
100	280	933.33	1866.67
110	308	1026.67	2053.33
120	336	1120	2240

Table 6. Safety classification of bee venom based on human equivalence dose-based therapeutic index

사람 LD ₅₀ (mg/kg)	ALD 전환계수	추정 ALD (mg/kg)	ALD의 theoretical HED (mg/60 kg)	임상투여 최고 용량 (mg)	HED-based MOS	Class
2.8	1.5	1.86	112	3	37	3

한 지역적 종에 따라 차이가 있다⁵⁰). 사독은 단백질, 펩티드, 당, 지질, 금속이온, 유기물질 등이 혼합된 복합체이다. 그중에서도 사독 또는 사독 건조량의 90-95%가 단백질 및 폴리펩티드로 구성되어 있다^{50),51),52}). 사독은 독성유발 기전 및 성분의 특성에 따라 두 가지인 viperid venom과 elapid venom종류로 분류된다^{53),54}). Viperid venom은 단백질분해효소인 protease을 다량으로 함유한 사독이다. Viperid venom은 통증, 세포괴사, 국소부종, 혈액응고 장애와 더불어 발생하는 심장손상으로 실혈 등의 증상을 유발하는 혈독소를 함유하고 있다. Viperid venom에 의한 사망은 대부분 정상혈압 유지의 붕괴에 기인한다. 반면에 elapid venom은 근수축의 장애를 유발하여 마비증상을 일으키는 신경독소를 함유한 사독이다^{55),56}). Elapid venom에 의한 사망은 가슴과 배 사이에 있는 근육으로 이루어진

막인 횡격막이 더 이상 수축하지 않아 질식에 기인한다. 그러나 viperid venom과 elapid venom에 의한 사망이 명확하게 구분되어 나타나지 않고 상호 교체되어 발생하거나 동시에 발생하기도 한다^{56),57}). Elapid snake은 크기가 18 cm의 Drysdalia 종부터 6 m인 King Cobra까지 다양하며 아시아, 북아메리카, 태평양 및 인도양 지역에 발견된다. Viperid snake은 호주, 아일랜드, 하와이, 북극 등지에서 발견된다^{57),58}).

(1) 단백질 또는 효소 : 사독의 구성에 있어서 대부분을 차지하는 단백질은 종류 측면에서 수천가지가 확인되고 있다. 이들 단백질은 신경독소가 많지만 가수분해 효소와 같은 무독성의 단백질과 효소도 존재한다^{50),58),59}). 분자량이 13-150 KDa인 효소 독소는 viperid venom의 80-90%, elapid venom의 25-70% 정도를 차지한다⁶⁰). 사독의 주요 효소는

Table 7. Main Enzymes of Snake Venom

효소 분류	효소명	기원
Oxydoreductases	dehydrogenase lactate	Elapidae
	L-amino-acid oxidase	All species
	Catalase	All species
Transferases	Alanine amino transferase	
Hydrolases	Phospholipase A2	All species
	Lysophospholipase	Elapidae, Viperidae
	Acetylcholinesterase	Elapidae
	Alkaline phosphatase	Bothrops atrox
	Acid phosphatase	Deinagkistrodon acutus
	5'-Nucleotidase	All species
	Phosphodiesterase	All species
	Deoxyribonuclease	All species
	Ribonuclease 1	All species
	Adenosine triphosphatase	All species
	Amylase	All species
	Hyaluronidase	All species
	NAD-Nucleotidase	All species
	Kininogenase	Viperidae
	Factor-X activator	Viperidae, Crotalinae
	Heparinase	Crotalinae
	α-Fibrinogenase	Viperidae, Crotalinae
	β-Fibrinogenase	Viperidae, Crotalinae
	α-β-Fibrinogenase	Bitis gabonica
	Fibrinolytic enzyme	Crotalinae
Prothrombin activator	Crotalinae	
	Collagenase	Viperidae
	Elastase	Viperidae
Lyases	Glucosamine ammonium lyase	

Table 7과 같으며 digestive hydrolases, L-amino acid oxidase, phospholipases, thrombin-like pro-coagulant, kallikrein-like serine proteases, 혈관 내피조직의 손상을 metalloproteinases(hemorrhagins) 등이 있다⁶⁰⁾.

- (2) 폴리펩티드 : 효소처럼 아미노산으로 구성되었지만 크기가 작고 분자량이 5-10 KDa인 폴리펩티드 독소는 Table 8과 같이 세포독소 심장독소와 시냅스 후 신경독소 등이 있다⁶⁰⁾.

2) 독성기전

- (1) 신경독소 : 사독의 독소는 elapid venom에 존재하는 neurotoxin과 viperid venom에 존재하는 hemotoxin으로 구분된다. 사독의 신경독소는 신경전달물질에 의한 시냅스가 신호전달에 영향을 준다. 신경전달 과정에서 대표적인 신경전달물질인 acetylcholine은 신경세포막의 활동전위(action potential) 변화와 이온이 유입에 의해 액포에서

시냅스전 신경세포에서 신경세포와 신경세포 사이의 시냅스 틈으로 분비된다. Acetylcholine은 시냅스 후 신경세포의 수용체에 결합하여 시냅스 후 신경세포에 자극하게 된다. 이후 acetylcholine은 시냅스 후 신경세포의 막에 존재하는 acetylcholinesterase에 의해 choline으로 전화되어 시냅스전 신경세포로 재유입된다. 이와 같이 acetylcholine에 의해 신경세포 사이 정보가 교환되는 것을 콜린성 신경계라고 한다. 사독의 신경독소는 콜린성 신경계에 영향을 통해 독성을 유발한다. 아미노산 61개로 구성된 fasciculin은 시냅스 후 신경세포의 막에 존재하는 acetylcholinesterase를 파괴하여 콜린성 신경계에서 독성을 유발한다^{61),62)}. Acetylcholinesterase가 파괴되면 수용체에 acetylcholine이 분해되지 않고 시냅스 틈에 존재하거나 수용체에 결합된 상태로 지속적인 신경전달이 이루어지게 된다. 이와 같이 acetylcholine이 acetylcholinesterase에 의해 choline으로 분해되지 않고 수용체에 결합되면 죽음을 초래할 수 있는 긴장성 경련이 유발하

Table 8. Various polypeptide of snake venom and toxicity

독소종류	해당독소
α -neurotoxins	α -Bungarotoxin, α -toxin, erabutoxin, cobratoxin, fasciculin
β -neurotoxins	Notexin, ammodytoxin, β -Bungarotoxin, crotoxin, taipoxin
κ -Toxins	κ -Toxin
Dendrotoxins	Dendrotoxin, toxins I and K
Cardiotoxins	γ -Toxin, cardiotoxin, cytotoxin
Myotoxins	Myotoxin-a, crotamine
Sarafotoxins	Sarafotoxins a, b, and c
Hemorrhagins	Phospholipase A ₂ , mucrotoxin A, hemorrhagic toxins a, b, c, HT1, HT2

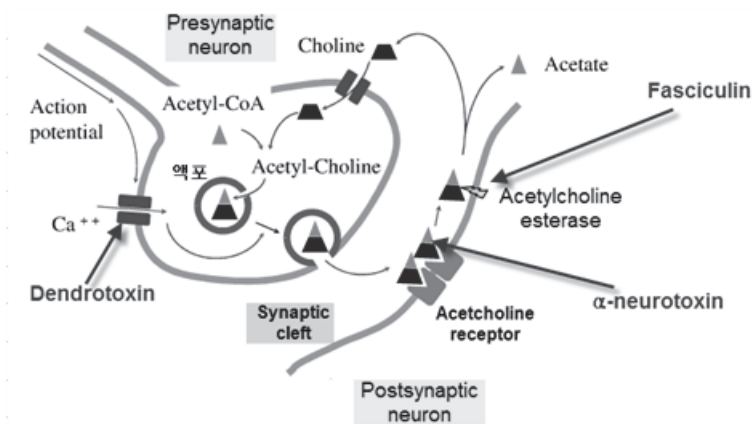


Fig. 3. Neurotoxic mechanisms of various kind of elapid venom on cholinergic nerve system

게 된다. Acetylcholine이 액포에서 방출되기 위해서 Fig.3에서처럼 활동전위에 의한 칼슘이온(Ca⁺⁺)의 채널을 통해 신경세포 내로의 이동이 필요하다. Dendrotoxin은 이온채널을 막아 이온의 이동을 제한한다. 결과적으로 이온의 이동이 없다면 신경신호가 시냅스 후 신경세포로의 정보 전달이 이루어지지 않게 되며 신경마비를 유도하게 된다. 또 다른 신경독소인 α -neurotoxin은 acetylcholine과 같은 역할을 통해 신경독성을 유발한다. Fig. 3처럼 acetylcholine은 시냅스전 신경세포에서 분비되어 시냅스후 신경세포의 막에 존재하는 수용체에 결합하여 정보를 전달하게 된다. 사독의 신경독소인 α -neurotoxin은 시냅스후 신경세포의 수용체에 결합하여 acetylcholine의 흐름을 차단하게 된다. 이러한 차단은 무감각과 신경마비를 유발하게 된다.

- (2) 혈독소 : 사독의 viperid venom이 혈독소의 대부분을 차지한다. 혈독소는 적혈구를 파괴하여 용혈 현상(hemolysis)과 혈액응고를 유도한다^{(64),(65),(66)}.
- (3) 심장독소 : 심장독소는 심근의 특별한 부위에 결합하여 근육세포의 탈분극을 유도하여 심근의 수축을 방해한다. 이는 심박동을 불규칙하게 하여 사망을 일으킨다^{(67),(68)}.

3) LD₅₀과 안전성

사독의 LD₅₀은 Table 9처럼 마우스 정맥투여에 대해 0.01 mg/kg에서 0.5 mg/kg 수준으로 확인되었다^{(69),(70)}. 가장 독성이 강한 종의 LD₅₀은 *Pseudonaja textilis*의 0.01 mg/kg이다. 마우스의 LD₅₀을 바탕으로 사람의 사망을 유도할 수 있는 용량을 산출을 통해 안전성을 평가할 수 있다.

먼저, LD₅₀은 투여된 개체군의 50% 치사를 나타내는 독성지표이다. 따라서 사람 1인의 치사를 유도할 수 있는 최소용량을 산출할 필요성이 있다. 최소용량은 개체군 중 1 개체의 치사를 나타내는 용량을 ALD로 나타낸다. 이를 위해 마우스의 LD₅₀인 0.01 mg/kg를 마우스 ALD로 산출하기 전환계수 1.5로 나누면 마우스 추정 ALD는 0.0066 mg/kg이 된다. 즉 마우스의 사망을 초래할 수 있는 최소용량은 0.0066 mg/kg이 된다. 마우스의 ALD를 이용하여 사람의 ALD를 산출하는 것을 theoretical HED(human equivalence dose, 인체등가용량)이라고 하는데 이는 animal dose(mg/kg) × (animal km/human km)를 이용하여 계산한다^{(5),(6),(7)}. 따라서 0.0066 mg/kg × (3/37)은 0.00054 mg/kg이며 이는 60 kg 체중의 사람을 사망하게 할 수 있는 용량인 사람의 ALD는 0.0324 mg/60 kg이 된다. 그러나 Table 10처럼 사독에 대한 임상용량은 확인할 수

Table 9. LD₅₀ for snake venoms from various species

종(species)	투여경로			LD ₅₀ mg/kg
	LD ₅₀ mg/kg			
	복강투여	정맥투여	피하투여	피하투여
<i>Oxyuranus microlepidotus</i>				0.03
<i>Acanthophis antarcticus</i>		0.25	0.50	0.40
<i>Notechis scutatus</i>	0.04		0.18	0.12
<i>Pseudonaja textilis</i>		0.01	0.25	0.05
<i>Pseudechis porphyriacus</i>		0.50	2.00	2.52
<i>Dendroaspis polyepis</i>		0.25	0.28	
<i>Enhydrina schistosa</i>	0.12	0.13	0.15	0.17
<i>Daboia (Vipera) russelli</i>		0.08	4.75	
<i>Ophiophagus hannah</i>			1.7	1.8

Table 10. Safety classification of venom(*Pseudonaja textilis*) based on human equivalence dose-based therapeutic index

마우스 복강의 LD ₅₀	ALD 전환계수	추정 ALD (mg/kg)	Km factor (animal/human)	ALD의 theoretical HED (mg/60 kg)	임상투여 최고 용량(mg)	HED-based MOS	Class
0.01 mg/kg	1.5	0.0066	3/37	0.0324	-	-	-

없어 임상을 위한 안전성등급을 판정할 수가 없다. 반면에 이러한 사람의 추정 ALD를 고려했을 때 극히 소용량으로 임상에서 응용이 바람직하다. 또한 뱀 1마리로부터 사독을 분리할 수 있는 양은 종 및 크기에 따라 차이가 있지만 1 - 250 mg 수준을 고려했을 때 이 용량이 모두 정맥으로 유입된다면 한번 물리는 것으로 사망이 가능하다는 것을 또한 의미한다.

3. 반묘(Blister Beetle venom)

반묘는 가뢰류(Blister Beetle)를 의미한다. 가뢰란 곤충강 딱정벌레목에 속하는 가뢰과 곤충의 총칭으로 가뢰과 곤충을 건조하여 사용하고 있다. 약용으로 응용되고 있는 가뢰는 띠띠가뢰 또는 황흑소반묘(*Mylabris cichorii* Linne), 중국가뢰 또는 대반묘(*Mylabris phalerata* Pallas), 줄먹가뢰(*Epicauta gorhami* Marseul) 등이 있다⁷¹⁾. 이들 곤충은 주로 여름이나 가을에 채취되어 백탕 후 건조되어 이용되었다.

1) 주요 성분

반묘의 주성분은 벌레 건조량의 cantharidin 1-2%, fat 12%, 수지, formic acid 등으로 구성되어 있으며 cantharidin이 독성을 야기하는 핵심 물질이다. Cantharidin의 분자식은 Fig. 4와 같이 C₁₀H₁₂O₄이며 terpenoid의 일종이다⁷²⁾. 딱정벌레 당 cantharidin 함량은 종에 따라 차이가 있지만 0.2 mg에서 0.7 mg 수준이지만 *Epicauta immaculata*은 4.8 mg 정도까지 함유되어 있다. 또한 암컷보다 수컷이 더 많은 함량의 cantharidin이 포함되어 있다⁷³⁾.

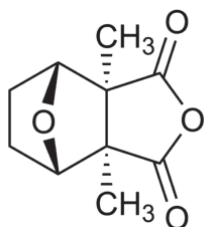


Fig. 4. Molecular structure of cantharidin

2) 독성기전과 임상증상

(1) 독성기전 : 딱정벌레에 의해 피부가 물리면 can-

tharidin은 피부 세포막의 지질부분을 쉽게 통과하여 체내로 흡수된다. 체내로 흡수된 cantharidin은 단백질의 아미노산을 연결하는 peptide 결합을 절단하는 효소인 serine protease분비를 촉진시킨다. Serine protease는 세포질 내부에 존재하는 교소체판(desmosomal plaque), 세포와 세포 사이의 부착의 구조물을 해체시킨다. 결과적으로 세포간 연결고리가 절단되는 세포분리가 유도되며 피부에 물집을 유발하게 된다^{74),75)}.

(2) 임상증상

- ① 소화기관계 : Cantharidin 175 mg을 섭취 후 점막에 수포 형성, 입술과 목에 심한 통증, 삼키는 것이 고통스러울 정도의 식도의 부식이 유발되었다. 또한 복부 통증과 장의 과양화와 더불어 장의 운동성을 증가시켜 수분 증가에 의한 설사가 동반되었다⁷⁶⁾.
- ② 비뇨생식기계 : Cantharidin의 대표적인 독성은 신장상해로 노출 후 신세뇨관에서 출혈과 혈뇨를 유도하는 독성을 비롯하여 음경발기지속증(priapism)을 유도하는 것으로 확인되었다^{77),78)}.
- ③ 심혈관계 : Cantharidin 노출 후 심장의 부정맥이 확인되었다. 특히 맥박의 횡수가 정상보다 많은 상태인 빈맥은 cantharidin에 의해 유도된 고혈압과 연관이 있는 것으로 추정된다. 또한 심혈관계의 섬유화와 무수축도 확인되었다^{76),82)}.
- ④ 간독성 : 간의 실질변성과 세포의 형태가 허물지는 cell individuality가 상실되는 것이 확인되었는데 이는 serine protease 활성화에 기인하는 것으로 추정된다^{76),81),82)}.

3) 반묘의 안전성등급

Cantharidin은 serine protease 활성을 유도하는 특성을 나타내는데 이로 인하여 조직에서 세포 상호간 연결체를 절단하는 기능을 통해 사마귀와 연성종양 등을 제거하는 의학적 응용이 가능하다^{74),83)}. 그러나 이러한 의학적 응용은 용량 측면에서 안전하고 적절하게 처방되어야 한다. 일반적으로 안전성등급을 위해 동물의 LD₅₀을 이용하였으나^{5),6),7)} 반묘의 cantharidin의 사람에 대한 LD₅₀가 추정되어 있으므로 여기서는 동물이 아니라 사람에 대한 LD₅₀가 응용되었다. 사람의 섭취에 대한 cantharidin의 LD₅₀은 0.5 mg/kg으로 추

정되고 있으며 약 10 mg을 섭취했을 때 사망과 같은 치명적인 결과를 초래하는 것으로 추정되고 있다^{77),84)}. 한방 처방에 있어서 반묘의 복용량은 10 mg으로 추정되고 있다. 반묘에 cantharidin이 약 2% 함유되어 있을 경우⁸⁵⁾ 사람의 섭취에 대한 cantharidin의 LD50가 0.5 mg/kg이라는 것을 기초로 할 때 반묘에 대한 LD₅₀은 0.5 mg/kg × 50 = 25 mg/kg이 된다. 이를 이용하여 Table 11에서처럼 반묘의 HED-based MOS (human equivalency-based margin of safety : 인체등가용량-근거 안전역)를 통해 안전성등급의 산출이 가능하다^{5),6),7)}. 반묘에 대한 사람의 추정 ALD는 전환계수 2로 나누어지므로 0.025 g/kg × 2 = 0.0125 g/kg이 된다. 이를 다시 60 kg 사람으로 추정했을 때의 ALD는 0.75이므로 반묘의 임상투여최고용량을 0.01g으로 산정했을 때 HED-based MOS는 75이며 안전성등급은 Class 4가 된다. 따라서 약 2% cantharidin이 함유한 반묘를 60 kg 환자에 0.01g을 투여하였을 경우 반묘의 등급은 Class 4가 되어 환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재가 된다.

4) 반묘의 의료사고

앞서 언급한 것처럼 반묘의 1회복용량을 0.01g으로 산정했을 때 반묘의 안전성등급은 Class 4로 환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재이다. 다음은 2013년 대한한의학회는 식품의약품안전처의 용역사업으로 한의사 의료분쟁 사례분석 및 대처방안 연구에 포함된 반묘 복용에 의한 의료사고 내용이다.

- (1) 반묘에 의한 사망사고 : 반묘 4.7g에서 5g씩 4봉을 조제하여 투약한 결과, 사망을 초래하였다. 반묘 4.7g엔 cantharidin이 90mg이 함유되어 있다. 이는 사람에게 치사량으로 작용한 10mg의 9배가 된다⁸⁶⁾.
- (2) 대한한의학협회의 분석 : 반묘는 1회 1.5g 내지 2g의 소량을 엄격히 준수하여 조제되어 한다고 설명하였다. 반묘 2g에 cantharidin이 40mg이 함유

되어 있기 때문에 사람에게 치사량으로 작용한 10 mg의 4배가 된다.

4. 오공(Scolopendrid Venom)

지네는 오공이라는 이름으로 한방에서 오래 동안 사용하여 왔으며 신농본초경에도 효능에 대해 서술되어 있다. 한국에서 서식하고 있는 오공은 대형종의 지네류로 2과 7종이 있으며 국내에서 사용되는 오공은 대부분은 노랑머리지네 왕지네(*Scolopendra subspinipes mutilans*)으로 약 95%가 이용되고 있다. 오공의 독은 머리부분에 있는 2개의 악축(maxilla)중 제 1악축에 있으며 이외에도 흉내와 꼬리의 기관에도 대량의 선체에 존재한다⁸⁷⁾.

1) 구성성분

오공 독(지네독, Scolopendrid Venom)의 구성성분은 benzoic alkaloid인 scolopendrine과 강력한 통증과 독성 유발의 촉매 역할을 하는 serotonin, 용혈성 phospholipase A, 심장독소단백질 및 세포용해소인 cytolysin이 있다^{88),89)}. 또한 phospholipids, cholesterol, free fatty acids, triglycerides, cholesterol esters, squalene의 지방성분과 enzymes esterase, acid, alkaline phosphatase, amino acid naphthylamidase 등도 *Scolopendra morsitans*에서 확인되었다^{87),90)}.

2) 독성 및 임상 증상

지네에게 물리면 심한 통증과 붓기 그리고 기운이 빠지면서 열이 동반된다. 지네에게 물려 죽은 사건은 필리핀에서 7살 소녀의 일례인데 물리고 29시간 후에 사망사고 외에는 아직 없다⁹¹⁾. 그러나 오공의 독에 의해 알레르기 반응에 의한 아나필락시스 쇼크가 초래될 수도 있다⁹²⁾.

Table 11. Safety classification of cantharidin based on human equivalence dose-based therapeutic index

사람의 LD ₅₀ (g/kg)	ALD 전환계수	추정 ALD (g/kg)	ALD의 theoretical HED (g/60 kg)	임상투여 최고 용량(g)	HED-based MOS	Class
0.025	2	0.0125	0.75	0.01	75	4

3) LD₅₀과 안전성 등급

Table 12와 같이 지네류의 LD₅₀이 확인되었으며 우리나라에서 가장 널리 이용되는 지네인 *Scolopendra subspinipes* 독의 LD₅₀는 마우스 정맥투여에 대해 약 2.35 mg/kg이다⁹³⁾. 오공의 독이 건조량의 1%정도 포함되었을 때 독을 포함한 오공 전체의 LD₅₀는 235 mg/kg이 된다. 일반적으로 오공의 복용량이 분말로 1g으로 추정하여 HED-based MOS와 안전성등급에 평가가 다음과 같이 할 수 있다^{5),6),7)}.

(1) 안전성 등급 : 오공의 마우스 정맥투여에 의한 LD₅₀은 235 mg/kg이므로 1.5를 적용하여 LD₅₀을 나누어 주면 마우스의 경구투여 추정ALD 수치가 된다. Table 13에서처럼 추정 경구투여 ALD는 0.156 g/kg이 된다. 마우스와 사람의 Km factor의 비가 3/37이므로 성인 60 kg의 오공분말에 대한 ALD 인체등가용량은 0.75 g/kg이 된다. 오공 분말의 1회 복용량은 1g이므로 이를 나누어지면 HED-based MOS는 0.75, 안전성등급이 Class 1이 된다. Class 1는 효능용량과 치사용량이 겹치기 때문에 사용금지의 한약재 또는 기존 투여량의 1/10 - 1/100 정도의 투여 용량 감소가 필요한 한약재가 된다.

III. 결론

일부 동물성 한약재인 봉독, 사독, 반묘, 오공에 대한 독성과 더불어 HED-based 치료지수를 바탕으로 한약 재료의 안전성등급화를 산출한 결과는 아래와 같다.

1. 이들 한약재의 독성의 분류 측면에서 생물체에 의해 생산된 물질로 효소성 단백질과 polypeptide 그리고 특정 단백질의 활성을 유도하는 물질로 구성된 독소이다. 이들 독소는 대부분 즉각적인 작용을 통해 독성을 유발하는 공통점이 있다. 예를 들어 봉독인 경우에는 apamin이라는 폴리펩티드가 신경세포에 작용하여 즉각적인 독성을 유발한다. 사독 및 오공은 신경독소인 α-neurotoxin, β-neurotoxin과 심장독소인 cardiotoxic protein 등의 폴리펩티드를 통해 노출과 동시에 즉각적인 반응을 유발한다. 반면에 반묘의 독성은 폴리펩티드가 아닌(C₅H₈)_n의 분자식을 갖는 환상의 탄화수소인 cantharidin에 기인한다. Cantharidin은 peptide 결합을 절단하는 효소인 serine protease 분비를 촉진하여 심혈관계를 비롯하여 간독성을 유발한다.
2. 안전성등급화 산출은 정성적인 독성학적 특성과 더불어 독소 전체 및 독소의 특정물질에 대한

Table 12. LD₅₀ for venoms from various species of centipede

지네류	투여경로	마우스에 대한 LD ₅₀ (mg/kg)
<i>Scolopendra viridicornis</i>	근육	12.5
	정맥	1.5
<i>Scolopendra subspinipes</i>	근육	60
	정맥	2.35
<i>Otostigmus scabriceuda</i>	근육	3.5
	정맥	0.6
<i>Cyrtops iheringi</i>	근육	17
	정맥	7.5
<i>Scolopocryptos ferrugineus</i>	근육	19.5
	정맥	8

Table 13. Safety classification of Scolopendrid Venom based on human equivalence dose-based therapeutic index

오공의 종류	투여	LD ₅₀ (g/kg)	ALD 전환계수	추정 ALD (g/kg)	Km factor (animal/human)	ALD의 theoretical HED (g/60 kg)	임상투여 최고 용량(g)	HED-based MOS	Class
<i>Scolopendra subspinipes</i>	정맥	0.235	1.5	0.156	3/37	0.75	1	0.75	1

Table 14. Toxin and Safety Classification and of 4 Animal Traditional Medicines

독소 한약재	부분 성분 또는 종의 전체 성분	LD ₅₀ 대상 및 투여경로	HED-based MOS	Class
봉독	<i>Apis mellifera</i>	사람, 피하	37	3
사독	<i>Pseudonaja textilis</i>	마우스, 정맥	-	-
반묘	Cantharidin	사람, 경구	75	4
오공	<i>Scolopendra subspinipes</i>	마우스, 정맥	0.75	1

LD₅₀ 같은 정량적 지표를 이용하였다. Table 14는 각각의 독소 전체 또는 특정물질에 대한 동물 및 사람의 추정 LD₅₀을 이용하여 한약재로의 안전성등급화를 추정한 것이다.

3. 임상에서의 응용을 위한 용량에 대한 자료가 거의 없는 관계로 사독을 제외한 봉독, 반묘, 오공의 안전성등급은 각각 3, 4와 1이었다. HED-based MOS의 값을 기초로 한 안전성등급의 임상적 의미는 MOS가 1 이하 한약재의 환자 투여는 한의사들이 특히 주의하여야 하는 한약재이다. 다시 말하면 HED-based MOS의 산출된 값에서 1은 ALD와 임상투여 최고용량이 같다는 것을 의미하며 1이하는 효능보다 부작용이나 독성 또는 사망을 초래할 수 있는 지표로 이해할 수 있다. 반면에 1보다 크면 클수록 투여용량은 안전성을 가지면서 효능을 나타내는 용량의 한약재로 분류할 수 있다. 따라서 현재 임상에서 응용되고 있는 봉독과 반묘의 임상용량인 성인 기준 정맥 투여 3 mg과 10 mg은 비교적 안전하다고 할 수 있다. 반면에 반묘의 임상용량 1 g은 환자에게 위험을 초래할 수 있는 용량으로 이 용량의 1/10 - 1/100 정도인 0.1 또는 0.01 g으로 투여용량을 감소할 필요가 있다.
4. 일반적으로 임상용량은 수많은 임상경험을 통해 전통적으로 내려오는 용량이거나 동물을 이용한 독성시험의 용량-반응 관계를 통해 설정된다. 그러나 반묘와 오공과는 다르게 봉독의 경우에는 안전성등급화에 따른 임상용량을 적용하기가 어렵다. 앞의 설명처럼 봉독에 노출 후 반응은 정상적인 반응과 알레르기 반응으로 구분되는데 알레르기 반응은 용량과 상관없이 발생한다. 특히 봉독에 의한 알레르기 반응이 일종인 아나필락시스는 임상용량보다 낮은 소량의 봉독에 의해서도 면역학적 또는 비면역학적 기전으로도 발생하여

사망이라는 치명적인 결과를 초래한다. 따라서 봉독에 의한 아나필락시스 예방을 위해서는 특이체질 반응을 가진 환자에게는 반드시 주의가 필요하다. 또한 봉독에 알레르기 반응을 보이는 사람은 알레르기 민감군으로 약 1% 정도 되는데 이들이 특이체질 반응을 가진 환자라고 추정된다. 또한 봉독에 의한 아나필락시스를 예방하기 위해서는 봉침의 처방과 응급치료 방안도 고려하여야 한다. 즉, 첫 봉침 후 15-20분에 알레르기 반응이 없다면 봉침을 계속적으로 수행하거나 응급치료의 약물로 epinephrine과 antihistamine의 환제 및 주사제를 준비할 필요성이 있다.

참고문헌

1. 이선동, 박영철. 한약독성학 I. 한국학술정보(주) 2012:16-22. ISBN 978-89-268-3190-8.
2. Still J. Use of animal products in traditional Chinese medicine: environmental impact and health hazards. *Complementary Therapies in Medicine*. 2003;11:118-122.
3. 서부일, 최호영. 임상한방본초학. 도서출판 영림사, 2004.
4. 박영철. 독성학의 분자-생화학적 원리, 한국학술정보(주), 2010;30-31. ISBN 978-89-268-1259-4.
5. 박영철, 이선동. 한약의 안전성 등급화를 위한 evidence-based approach: Human equivalent dose-based the margin of safety. *대한예방한학회지*. 2013;17(3):1-12.
6. 박영철, 이선동. 한약의 안전성 등급화를 통한 근거중심실용의학적 연구(1). *J Korean Med*. 2014; 35(1):114-123.

7. 박영철, 이선동. 독성대사체를 생성하는 다빈도사용 한약재의 안전성등급화; 천궁, 당귀, 감초, 숙지황을 중심으로. *대한예방의학회지*. 2015;9(2):23-133.
8. 이용석, 이영준, 한창현. 봉독을 이용한 무작위배정 임상연구의 국내 현황. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2013;23(3):87-106.
9. Shipolini RA. "Biochemistry of bee venom". In: *Handbook of natural toxins*, Vol. 2, AT. Tn, (ed.), Marcel Dekker, New York, 1984; 49-85.
10. Sherman RA. *Encyclopedia of Insects (Second Edition) Chapter 163 - Medicine, Insects in*. 2009;618-620.
11. Mahmoud Abdu Al-Samie, Mohamed Ali. Studies on Bee Venom and Its Medical Uses. *International Journal of Advancements in Research & Technology*. 2012;1(2):1-15.
12. Dotimas EM and Hider RC. Honeybee venom. *Bee World*. 1987;68(2):51-70.
13. Roeder T. Octopamine in invertebrates. *Prog. Neurobiol*. 1999;59:533-561.
14. Jiangtao Dong, Bihua Ying, Shaokang Huang, Shuangqin Ma, Peng Long, Xijuan Tu, Wenchao Yang, Zhenhong Wu, Wenbin Chen, Xiaoqing Miao. High-performance liquid chromatography combined with intrinsic fluorescence detection to analyse melittin in individual honeybee (*Apis mellifera*) venom sac. *Journal of Chromatography B* 1002. 2015; 139-143.
15. Terwilliger TC, Weissman L, Eisenberg D. The structure of melittin in the form I crystals and its implication for melittin's lytic and surface activities. *Biophys. J*. 1982; 37:353-361.
16. Gajski G. Vera Garaj-Vrhovac. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;36(2):697-705.
17. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol. Ther.* 2007;115:246-270.
18. Hao J, Liu MG, Yu YQ, Cao FL, Li Z, Lu ZM, Chen, J. Roles of peripheral mitogen-activated protein kinases in melittin-induced nociception and hyperalgesia. *Neuroscience*. 2008;152:1067-1075.
19. Tessier DC, Thomas DY, Khouri HE, Laliberié F, Vernet T. Enhanced secretion from insect cells of a foreign protein fused to the honeybee melittin signal peptide. *Gene*. 1991; 98(2):177-183.
20. Clapp LE, Klette KL, DeCoster MA, Bernton E, Petras JM, Dave JR, Laskosky MS, Smallridge RC, Tortella FC. Phospholipase A2-induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats. *Brain Res*. 1995;693:101-111.
21. Barker SA, Bayyuk SI, Brimacombe JS, Palmer DJ. Characterization of the products of the action of bee venom hyaluronidase. *Nature*. 1963;199:693-694.
22. Hider RC, Ragnarsson U. A proposal for the structure of apamin. *FEBS Lett*. 1990;111: 189-193.
23. Zhang L, Krnjević K. Apamin depresses selectively the after-hyperpolarization of cat spinal motoneurons. *Neuroscience Letters*. 1987;74(1):58-62.
24. Hugues M, Romey G, Duval D, Vincent JP, Lazdunski M. Apamin as a selective blocker of the calcium-dependent potassium channel in neuroblastoma cells: voltage-clamp and biochemical characterization of the toxin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1982; 79:1308-1312.
25. Banks BE, Dempsey CE, Vernon CA, Warner JA, Yamey J. Anti-inflammatory activity of bee venom peptide 401 (mast cell degranulating peptide) and compound 48/80 results from mast cell degranulation in vivo. *Br. J.*

- Pharmacol. 1990;99:350-354.
26. Kondo T, Ikenaka K, Fujimoto I, Aimoto S, Kato H, Ito K, Taguchi T, Morita T, Kasai M, Mikoshiba K. K⁺ channel involvement in induction of synaptic enhancement by mast cell degranulating (MCD) peptide. *Neurosci. Res.* 1992;13:207-216.
 27. Bidard JN, Mourre C, Gandolfo G, Schweitz H, Widmann C, Gottesmann C, Lazdunski M. Analogies and differences in the mode of action and properties of binding sites (localization and mutual interactions) of two K⁺ channel toxins. MCD peptide and dendrotoxin I. *Brain Res.* 1989;495:45-57.
 28. Shkenderov S, Koburova K, Adolapin: a newly isolated analgetic and antiinflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon.* 1982; 20:317-321.
 29. Koburova KL, Michailova SG, Shkenderov SV. Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1985;11:50-55.
 30. Kwon YB, Lee JH, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Yoon OB, Beitz AJ, Lee JH. The water-soluble fraction of bee venom produces anti-nociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. *Life Science.* 2002;71:191-204.
 31. Sharma HC and Singh OP. Medicinal properties of some lesser known but important bee products. *Proc. 2nd Int. Conf. Apiculture in Trop. Climates.* IBRA, New Delhi. 1983;694-702.
 32. Krell R. Value-added products from bee-keeping. *SAO Agricultural Services Bulletin.* Food and Agriculture Organization of the United Nation, Rome. 1996.
 33. Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2011; 1(2):154-160.
 34. Hoffman DR. Honey bee venom allergy: immunological studies of systemic and large local reactions. *Ann. Allergy.* 1978;41:278-282.
 35. Smallheer BA. Bee and Wasp Stings : Reactions and Anaphylaxis. *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2013;25(2):151-164.
 36. Schmidt JO. Allergy to venomous insects (In: *The Hive and the Honey Bee*, Edited by Graham JM) Hamilton, Illinois. 1999.
 37. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S161-181.
 38. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, Leung DY, Lotvall J, Marone G, Metcalfe DD, Muller U, Rosenwasser LJ, Sampson HA, Schwartz LB, van Hage M, Walls AF. Practical allergy (PRACTALL) report: risk assessment in anaphylaxis. *Allergy.* 2008;63:35-37.
 39. Chen CY, Chen WX, Sun X. Comparison of anti-inflammatory, analgesic activities, anaphylactogenicity and acute toxicity between bee venom and its peptides. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1993;13:226-227.
 40. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergy definition. Available at <http://www.eaaci.org/patients/allergic-and-immunologic-diseases-and-causes/what-is-an-allergy.html>
 41. Phyllis AB and James AB. *Prescription for Nutritional Healing (Third Edition).* Typesetter: Jary A. Rosenberg. AVERY, a member of PUTMAN INC, New York, 2000.
 42. Golden D. Anaphylaxis to Insect Stings. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2015;35(2):287-302.
 43. Tyson C. Brown, MD, Michael S. Tankersley, MD. The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:463- 471
 44. Manivannan V, Hyde RJ, Hankins DG, Bellolio MF, Fedko MG, Decker WW, Campbell RL,

- Epinephrine use and outcomes in anaphylaxis patients transported by emergency medical services. *American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32:1097-1102.
45. Rose A. Bees in balance. Starboint Enterprises Ltd, Bethesda, Maryland. 1994.
 46. Cuende E, Fraguas J, Pena JE, Pena F, Garcia JC, Gonzalez M. Beekeeper' arthropathy. *J. Rheumatol*. 1999;26:2684-2690.
 47. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen WB. Lethality of "killer" bee stings. *Nature*. 1989; 337:413
 48. Won CH, Choi ES, Hong SS. Efficacy of bee venom injection for osteoarthritis patients. *J Korean Rheum assoc*. 1999;6:218-226
 49. 이종선, 조용선, 송기훈, 황수란, 박진, 윤석권, 김한욱. 건조밀봉독(아피톡신주) 주사에 의한 이물 육아증. *대한피부과학회지*. 2011;49(10):943~947.
 50. Bauchot R. Snakes: A Natural History. New York City, NY, USA: Sterling Publishing Co, Inc. 1994;194-209. ISBN 1-4027-3181-7.
 51. Fry BG, Roelants K, Champagne DE, Scheib H, Tyndall JD, King GF, Nevalainen TJ, Norman JA, Lewis RJ, Norton RS, Renjifo C, de la Vega RC. The toxicogenomic multiverse: convergent recruitment of proteins into animal venoms. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2009;10:483-511.
 52. Fry BG, Casewell NR, Wüster W, Vidal N, Young B, Jackson TN. The structural and functional diversification of the Toxicofera reptile venom system. *Toxicon*. 2012;60:434-448.
 53. Bottrall JL, Madaras F, Biven CD, Venning MG, Mirtschin PJ. Proteolytic activity of Elapid and Viperid Snake venoms and its implication to digestion. *Journal of Venom Research*. 2010;1:18-28.
 54. Stewart CJ. Snake bite in Australia: first aid and envenomation management. *Accident Emergency Nursing*. 2003;11:106-111.
 55. Campbell CH. Symptomatology, pathology and treatment of the bites of elapid snakes. In: Lee CY, (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology, Snake Venoms*. Springer, Berlin. 1979;52:898-921.
 56. <http://snakesuntamed.webr.ly/viperids>
 57. <http://en.wikipedia.org/wiki/Viperidae#Venom>
 58. Warrell DA. Snake bite. www.thelancet.com. 2010;75.
 59. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1791-1799.
 60. http://everything.explained.today/Snake_venom/
 61. Rodríguez-Ithurralde D, Silveira R, Barbeito L, Dajas F. Fasciculin, a powerful anticholinesterase polypeptide from *Dendroaspis angusticeps* venom. *Neurochemistry International*. 1983;5(3):267-274.
 62. Harel M, Kleywegt GJ, Ravelli BG, Silman I, Sussman JL. Crystal structure of an acetylcholinesterase-fasciculin complex: interaction of a three-fingered toxin from snake venom with its target. *Structure*. 1995;3(12):1355-1366.
 63. Bolioli B, Castelló ME, Jerusalinsky D, Rubinstein M, Medina J, Dajas F. Neurochemical and behavioral correlates of unilateral striatal acetylcholinesterase inhibition by fasciculin in rats. *Brain Research*. 1989;504(1):1-6.
 64. Du XY, Clemetson JM, Navdaev A, Magnenat EM, Wells TN, Clemetson KJ. Qphioluxin, a convulxinlike C-type lectin from *Ophiophagus hannah*(King cobra) is a powerful platelet activator via glycoprotein VI. *J. Biol. Chem*. 2002;277:35124-35132.
 65. Lee WH, Zhang Y, Wang WY, Xiong YL, Gao R. Isolation and properties of a blood coagulation factor X activator from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon*. 1995;33:1263-1276.
 66. Jin Y, Lee WH, Zeng L, Zhang Y. Molecular characterization of L-amino acid oxidase

- from king cobra venom. *Toxicon*. 2007;50: 479-489.
67. Chen YH, Chu ST. Snake venom cardiotoxin induces G-actin polymerization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1988;966(2):266-268.
68. Dufton MJ, Hider RC. The structure and pharmacology of elapid cytotoxins. In: Harvey, A.L., (Ed.), *International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics, Snake Toxins*. Pergamon Press, New York, 1991;134:259-302.
69. Broad AJ, Sutherland SK, Coulter AR. The lethality in mice of dangerous Australian and other snake venoms. *Toxicon*. 1979;17:664-667.
70. Minton S and Minton MR. *Venomous Reptiles*. Scribners New York. 1969.
71. 노희목, 김승모, 최홍식. 반묘와 가공반묘의 단회 투여 독성에 대한 비교연구. *Kor. J. Herbology*. 2009;24(3):1-12.
72. Liu R, Li JCT, Jiang X. Investigation of two blood proteins binding to Cantharidin and Norcantharidin by multispectroscopic and chemometrics methods *Journal of Luminescence*. 2015;157:398-410.
73. Mebs D, Pogoda W, Schneider M, Kauert G. Cantharidin and demethyl cantharidin (pala-sonin) content of blister beetles (Coleoptera: Meloidae) from southern Africa. *Toxicon*. 2009;53:466-468.
74. Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin revisited: A blistering defense of an ancient medicine (PDF). *Archives of Dermatology*. 2001;137(10):1357-1360.
75. Phong Huy Duc Dinh PDH, Corraza F, Mestdagh K, Kassengera Z, Doyen V, Michel O. Validation of the cantharidin-induced skin blister as an in vivo model of inflammation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(6):912-920.
76. Norman N. A Review: Cantharidin Poisoning. *S Afr Farm Pract*. 1989;10:70-73.
77. Binder R. "Malpractice-in dermatology". *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner*. 1979;23(5): 663-666.
78. Tagwireyi D, Ball DE, Loga PJ, Moyo S. Cantharidin poisoning due to Blister beetle ingestion. *Toxicon*. 2000;38:1865-1869.
79. Fisch HP, Reutter FW, Gloor F. Lesions of the kidney and efferent urinary tract due to cantharidin. *Schweiz. Med. Wschr*. 1978;108: 1664-1667.
80. Carver JD, Polak A. Cantharidin poisoning. *Brit Med J*. 1954;2:1386-1387.
81. Presto AJ and Muecke EL. A dose of Spanish Fly. *J Am Med Assoc*. 1970;214 (3):591-592.
82. Nickolls LC, Donald T. Poisoning by cantharidin. *Brit Med J*. 1954;2:1384-1386.
83. Ratcliffe NA, Mello CB, Garcia ES, Butt TM, Azambuja P. Insect natural products and processes: New treatments for human disease. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;41(10):747-769.
84. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cantharidin>
85. Sánchez-Barbudo IS, Camarero PR, García-Montijano M, Mateo R. Possible cantharidin poisoning of a great bustard (*Otis tarda*). *Toxicon*. 2012;59:100-103.
86. 대한한의학회. 한의사 의료분쟁 사례분석 및 대처 방안 연구. 2013;123-124.
87. 신승우. 오공독에 관한 문헌적 고찰. *대한면역약침 학회지*. 2012;1(1):81-91
88. Noda N, Yashiki Y, Nakatani T, Miyahara K, Du XM. A novel quinoline alkaloid possessing a 7-benzyl group from the centipede, *Scolopendra subspinipes*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2001;49:930-931.
89. Zlotkin E. *Comprehensive Molecular Insect Science*; 5.6 - Scorpion Venoms. *Pharmacology*. 2005; 5:173-220.
90. Cooper AM, Fox GA, Nelsen DR, Hayes WK. Variation in venom yield and protein concentration of the centipedes *Scolopendra*

- polymorpha and Scolopendra subspinipes. Toxicon. 2014;82:30-51.
91. https://en.wikipedia.org/wiki/Scolopendra_subspinipes
92. Bush SP, King BO, Norris RL & Stockwell SA. "Centipede envenomation". Wilderness & Environmental Medicine. 2001;12(2):93-99.
93. Bettini S. Arthropod Venoms in Handbook of Experimental Pharmacology/ Handbuch der experimentellen Pharmakologie. 1978.
94. www.epharmacognosy.com