Korean J. Toxicol.
Vol. 13, No. 4, pp. 349-352, 1997

낭탕근의 급성독성 연구

마진열 · 신현규 · 성현제 · 전원경 · 김인락 · 고병섭 · 정규용
한국 한의학연구원

Acute Toxicity Study on Scopoliae Rhizoma in Mice

Jin Yeul Ma, Hyun Kyoo Shin, Hyun Jea Sung, Won Kyung Jeon,
In Rak Kim, Byoung Seob Ko and Kyu Yong Jung

Korea Institute of Oriental Medicine
129-11, Chungdam-dong, Chungarm Building, Kangnam-ku, Seoul 135-100, Korea.
(Received September 8, 1997)
(Accepted November 1, 1997)

***ABSTRACT** : Scopoliae rhizoma is a perennial herb which has a similar effect with atropine on the cardiovascular system. It is also known to have a seditive and anticonvulsant activity on the central nerve system. In order to evaluate an acute toxicity of Scopoliae rhizoma, the present study was performed after administration the Scopoliae rhizoma prepared by both decoctional and frozen dried extract through three different routes (oral; 5,000 mg/kg, intraperitoneal; 2,000 mg/kg, subcutaneous; 5,000 mg/kg) to the female ICR mice. In the group treated intraperitoneally with a frozen dried extract, abnormal clinical signs such as decreased activity, crouch, potosis and abnormal walking were observed for 40 min after administration. With regard to WBC, decreased number of lymphocyte and increased number of monocyte and granulocyte were also observed in the animals received intraperitoneally with Scopoliae rhizoma extract. Taken together, what toxicity of Scopoliae rhizoma was shown differently depending on its type for administration may be resulted in the difference of administered dose. The results provided here support a pharmacological and toxicological consideration for its clinical use in the regard of oriental medicine.*

***Key Words** : Scopoliae rhizoma, Acute toxicity, Mice, Hematology, WBC.*

I. 서 론

낭탕은 한국명으로 미치광이 풀이라 하는데 가지과에 속하며 경기도 이북 깊은 산중의 습윤지에 자라는 다년초 식물이며 진통제 및 황산아트로핀(서울대학교 의과대학 약리학교실, 1994)의 제조 원료로 쓰이고 근경과 씨앗은 한약재로서도 이용되고 있다(고경식, 1991).

근경은 낭탕근이라 하는데 옆으로 자라고 굵으며 끝에서 털이 없는 원줄기가 나오고 가지가 약간 갈라진다. 잎은 호생하며 엽병이 있고 타원상 난형이며 가장자리가 밋밋하지만 밑부분의 잎은 1~2개의 톱니가 있고 길이 10~20 cm, 너비 3~7 cm로서 양끝이 좁으며 털이 없고 연하다(이창복, 1989). 본초강목(이시진, 1982)에서는 낭탕근은 맛은 쓰고 매우며 독이 있어 학질과 옴을 치료하고 살충한다고 하였으며, 위산과다, 위통, 위경련, 십이지장궤양, 경련성변비, 소화액 분비 억제, 기관지천식, 열궐증, 산통, 장경련등의 치료에 쓰이며 독성이 강하여 사용에 있어 주의하여야 한다.

낭탕근은 채취 시기 및 채취 지역에 따라 그 모양과 약효가 조금씩 다른데, 외형이 백출이나 창출과 매우 유사하여 감별이 쉽지 않으므로, 낭탕근을 백출이나 창출로 오용하여 의료 사고가 발생한 예도 보고되어 있다.

이에 본 연구자들은 마우스를 이용하여 낭탕근 단방에 대한 급성독성을 실험적으로 평가하고자, 한의학에서 상용하는 전탕 추출법과 서양 의학에서 사용하는 동결건조 추출법(약제학 총서 약제학분과 위원회, 1996)으로 시료를 만들어 각각의 급성독성 시험을 투여 경로에 따라 실시하였다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 실험물질

실험약재인 낭탕근을 한국 생약협회로부터 구입하

여 본초학를 전공한 한국한의학연구원의 연구원에 의해 감정 받았다. 그리고 한방 임상에서 적용되는 전탕 추출법과 서양 의학의 동결건조 추출법으로 시료를 조제하였다.

2. 실험동물

4주령의 암컷 ICR mice를 한국화학연구소 안전성연구센터로부터 구입하여 한국한의학연구원 동물 실험실에서 1주일간 순화시켰다. 순화 기간중 일반 임상증상을 관찰하여 건강한 동물을 암컷 20마리씩 선정하여 체중 범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후 실험에 사용하였다.

3. 사육환경

사육환경은 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%이었으며, 환기 횟수는 시간당 12-16회이며, 조명은 12시간 명암 cycle(점등7:00, 소등19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 시험 전 기간동안 일정하게 유지하였다. 실험동물용 고형사료(삼양사료주식회사)와 물(tap water)은 자유섭취 시켰다.

4. 시험 물질 조제법

1) 전탕 추출법(Decoctional method)

시험 약재인 낭탕근150 g을 1300 m*l*의 증류수에 넣어 1시간 30분 동안 끓인 후, 감압회전농축기(Buchi RE121, Switzerland)를 이용하여 150 m*l*로 농축시켜 투여전 0.45 μm 필터로 여과하여 사용하였다(Sartorius社).

2) 동결건조 추출법(Frozen dried extract)

1)의 방법으로 만들어진 추출액을 -70°C에서 동결시킨 후 동결 건조기(Labconco, Preezone)를 이용하여 완전 건조하여 분말 형태로 조제하였다. 이를 투여 직전에 3차증류수(ELGA, UHQ)에 용해하여 0.45 μm 필터(Sartorius社)로 여과한 후 시험에 공시하였다.

5. 실험군 및 약재 투여

실험군당 5마리의 암컷 mice를 공시하여 전탕 추출법과 동결건조 추출법으로 구분하였다. 한방에서 사용되는 일반적인 한약재의 투여 경로인 경구투여와 동시에 약재의 흡수도에 따른 독성의 차이를 평가하고자, 복강 및 피하 투여 실험도 병행하였다. 동결건조 추출투여군에 대한 투여량의 설정은 국립보건원의 급성독성시험 최대권고치인, 경구투여 5 g/kg, 복강투여 2 g/kg, 피하투여 5 g/kg으로 사용하였으며, 전탕추출투여군은 한의학적 농도 개념를 적용하여 경구투여 5 m*l*/kg, 복강투여 2 m*l*/kg, 피하투여 5 m*l*/kg로 투여량을 설정하였다.

6. 임상증상및 혈액학적 검사

임상 증상은 실험기간중 1일 1회 일반증상 관찰법으로 관찰하였다(Hayes, 1984). 체중 측정은 전탕 추출액 투여 동물에 대하여서는 투여전, 그리고 투여후 1, 3, 7, 14일에 하였고, 동결건조 추출액 투여 실험군에 대해서는 투여전, 그리고 투여후 1, 3, 7일에 측정하였다. 전탕 추출액의 투여군에서 임상적 이상 소견이 관찰되지 않았으므로, 혈액학적 검사는 동결건조 추출법에 대한 실험군에 한하여 실시하였다. 실험 종료후 모든 공시 동물을 ethyl ether로 마취하여 후대 정맥에서 채혈한 후 방혈, 치사시켜 모든 장기에 대한 육안적 병변을 관찰하였다. 추출 건조 시료에 대한 혈액학적 검사로서 WBC(White blood cell), RBC(Red blood cell), MCV(Mean corpuscular volume), PLT(Platelet), HGB (Hemoglobin concentration), HCT(Hematocrit), MCH (Mean corpuscular hemoglobin), MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration), LY(Lymphocyte), MY(Monocyte), GY(Granulocyte)를 EDTA-2K로 처리 후 자동 측정 장치(JT Counter, Coulter Co., Miami, USA)를 이용하여 측정하였다.

7. 통계 처리

대조군과 처치군 사이의 통계학적 유의차는 ANOVA 및 Student's t-test에 의하여 검정하였고, $p<0.05$를 실험군간의 유의성 있는 차이로 판정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 치사율

Table 1과 Table 2에 나타낸 것과 같이 실험 전기간에 걸쳐 사망 동물은 모든 투여군에서 관찰되지 않았다.

2. 임상 증상

전탕 추출법에 의한 낭탕근의 급성 독성 실험에서

Table 1. Mortality of mice treated with *Scopoliae rhizoma prepared by decoctional method*

Dose (ml/kg)	Days after administration															Mortality
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
5(P.O)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
2(I.P.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
5(S.C.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

Table 2. Mortality of mice treated with *Scopoliae rhizoma prepared by frozen, dried extract*

Dose (ml/kg)	Days after administration								Mortality
	0	1	2	3	4	5	6	7	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
5(P.O)	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
2(I.P.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
5(S.C.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

Table 3. Clinical finding in *Scopoliae rhizoma*-administered mice

Group	Control	Oral	Intraperitoneal	Subcutaneous
Dose (g/kg)	0	5	2	5
Terminal sacrifice	5	5	5	5
Normal	5	5	5	5
Decreased activity	0	0	0	0
Crouch	0	0	0	0
Potosis	0	0	0	0
Abnormal walking	0	0	0	0

Scopoliae rhizoma prepared by frozen, dried extract.

경구, 복강, 피하 투여에 의해서는 임상적 이상 증상을 관찰 할 수 없었으나, 동결건조 추출법에 의해 제조된 낭탕근의 복강 투여군에서는 투여 직후부터 40~50분 동안에 활동력 감소, 웅크림, 안검하수, 이상보행 등이 관찰되었다. 그러나 이러한 이상 증상은 그후 회복 되었고, 다른 임상증상은 관찰되지 않았다(Table 3). 따라서, 낭탕근의 독성은 급성으로 나타나며 본 연구에서 관찰된 이상 임상 증상은 atropine의 중독에 의한 독작용과 매우 일치함을 알 수 있었다.

3. 체중변화

Table 4와 Table 5에 나타낸 것과 같이 낭탕근의 투여에 의한 유의한 체중 변화는 실험 기간 동안 관찰되지 않았다.

4. 혈액학적 검사

전탕추출법에 의해 제조된 낭탕근의 투여군에서는 임상 증상이 모두 정상으로 관찰되었기 때문에 혈액학적 검사를 실시하지 않았다. 이상 임상 증후가 관찰된 동결건조 추출법의 투여군에 대한 혈액학적 검사에서 백혈구(WBC)의 수는 복강 투여군에서 control에 비하여 31% 증가하였다. 각 실험군에서 총 백혈구의 수에 대한 lymphocyte, monocyte 그리고 granulocyte의 백분율을 계산하여 보았을 때, lymphocyte는 경구 투여에서 78%, 복강 투여에서 61%, 피하 투여에서 70%로 대조군의 정상치인 85%보다 유의하게 낮았다($p<0.05$). Monocyte는 경구 투여에서 9.5%, 복강투여에서 12.4%, 피하 투여에서 13.7%($p<0.01$)로 대조군의 8.6%보다 높게 나타났다. Granulocyte는 경구 투여군에서

Table 4. Body weight changes in *Scopoliae rhizoma*-treated mice

Group	Control	Oral	Intraperitoneal	Subcutaneous
Dose (ml/kg)	0	5	2	5
0 day	22.31[a](1.56)[b]	22.04(1.25)	22.51(1.88)	22.18(1.78)
1 day	22.18(1.45)	21.57(1.50)	21.57(1.78)	21.37(2.04)
3 day	23.47(1.68)	22.12(1.48)	22.74(1.59)	22.22(2.04)
7 day	24.25(1.53)	22.49(1.72)	23.00(1.87)	22.40(2.13)
14 day	24.63(1.18)	24.02(1.99)	24.33(1.91)	23.83(1.97)

Decoctional method was used for preparation of *Scopoliae rhizoma*..
[a]Data mean.; [b]Data S.D.

Table 5. Body weight changes in *Scopoliae rhizoma*-treated mice

Group	Control	Oral	Intraperitoneal	Subcutaneous
Dose (ml/kg)	0	5	2	5
0 day	22.42[a](1.23)[b]	22.13(1.76)	22.51(1.88)	21.26(1.92)
1 day	21.19(1.53)	21.31(1.78)	22.44(1.75)	21.12(1.59)
3 day	23.55(1.30)	21.85(1.51)	23.88(2.20)	22.54(1.82)
7 day	24.66(1.71)	23.03(1.58)	25.30(2.84)	23.81(1.82)

Scopoliae rhizoma was extracted by boiling, and frozen dried for making powder.
[a]Data mean.; [b]Data S.D.

Table 6. Hematological values of female mice treated with *Scopoliae rhizoma prepared by frozen dried extract*

Tested : Unit :	WBC x1000	*LYM %	*MO %	*GR %	RBC $x10^6$	HGB g/dl	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	PLT x1000
Group : Control											
MEAN	5.66	85.24	8.68	6.08	7.66	13.58	39.24	51.16	17.72	34.60	942.0
SD	1.31	3.30	0.54	3.02	0.08	0.60	0.53	0.28	0.64	1.24	68.33
Group : P.O(5 g/kg)											
MEAN	5.14	78.76*	9.54	11.70*	8.14**	14.50	40.74*	50.02*	17.82	35.60	878.00
SD	1.26	3.81	0.91	2.90	0.25	0.45	1.25	0.93	0.92	1.34	56.30
Group : I.P(2 g/kg)											
MEAN	7.42	61.34**	12.46	26.12**	7.84	13.80	39.56	50.44	17.60	34.86	852.50
SD	3.50	11.92	3.70	11.19	0.23	0.36	1.10	0.89	0.24	0.46	97.40
Group : S.C(5 g/kg)											
MEAN	4.96	70.50**	13.74**	15.76**	8.14*	14.60	40.78	50.10**	17.76	35.42	1000.00
SD	1.65	4.78	2.05	3.75	0.33	1.33	1.50	0.37	1.25	2.58	109.54

All hematological values were measured at 7days after treatment of *Scopoliae Rhizoma*.
Statistically Significant from control(*P<0.05, **P<0.01)

11%, 복강 투여군에서 26%, 피하 투여군에서 15%로 대조군의 6% 보다 유의성 있게 높게 나타났다($p<0.05$ 혹은 $p<0.01$). 경구($p<0.01$) 및 피하($p<0.05$) 투여에 의해 적혈구(RBC)의 수는 대조군에 비해 현저하게 증가하였고, HCT의 측정치는 경구 투여군에서만 유의하게 증가되었다($p<0.05$). 그러므로 낭탕근은 추출법이 동일하더라도 투여 경로에 따라 생체에서의 독성 반응이 다르게 나타난다는 것을 알 수 있다. 이러한 차이는 약물의 독성학적 유효 혈중 농도와 흡수 및 대사 시간의 차이에 기인된 것으로 사료된다.

5. 부검소견

실험 종료시 모든 장기에 대한 육안적 병변을 관찰하였으나, 이상 증후를 관찰 할 수 없었다.

이상의 결과에서 나타난 것과 같이 낭탕근의 급성독성은 동결건조 추출 투여법의 복강투여군에서 활동력 감소, 웅크림, 안검하수, 보행이상이 투여 직후부터 40분간 관찰되었으며, atropine의 중독 증상과 유사(서울대학교 의과대학 약리학교실, 1994)하였다. 더욱이 본 연구에서 관찰된 백혈구에 대한 영향은 Kinoshita 등(1992)에 의해 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte) 면역조절기능에 관계된 것으로 보고된 것과 관련된 것으로 사료된다. 경구 투여와 피하투여에 의한 적혈구 증가에 관한 기전에 대해서는 본 연구의 결과로 충분히 설명할 수 없었으며 이에 대한 연구가 더욱 필요하다고 생각된다. 낭탕근 추출물 투여에 의해 관찰된 독성은 투여 경로와 제재 형태의 변형에 의한 투여용량의 변화에 따라 임상증상이 다르게 나타났으며, 일반적인 한약처방의 임상 이용 방법에서 타 한약재와의 병용(복방)시에도 이러한 현상이 관찰될 수 있을 것으로 사료된다. 그러므로 임상적 낭탕근의 사용에 있어서 투여 경로, 농도, 흡수시간 그리고 타 약재와의 복합처방시 상당한 주의가 필요하다고 생각되며, 특히 다른 한약재와의 병용에 의한 독성의 상승작용에 관하여 보다 많은 약리 · 독성학적 연구가 필요하다고 사료된다.

참고문헌

Hayes, A. Wallace (1984): Hayes Toxicology (Raven press, New York), P.17-19.

Kinoshita, K., Morikawa, K., Fujita, M. and Natori, S. (1992): Inhibitory effects of plant secondary metabolites on cytotoxic activity of polymorphonuclear leucocytes. Planta Medica, 58(2), 137-145.

고경식 (1991): 한국 · 동식물도감 (아카데미서적, 서울), p. 216.

서울 대학교 의과대학 약리학 교실 (1994): 약리학 (고려의학, 서울), p.92-101.

약제학총서 약제학분과회 (1996): 조제학 (한림원, 서울), p. 1-49.

李時珍 (1982): 本草綱目 (人民衛生出版社, 북경), p.1143.

이창복 (1989): 대한식물도감 (향문사, 서울), p.663.