

五積散을 투여한 흰쥐의 간장, 신장, 골중 금속농도 비교에 관한 연구

박철수, 이선동, 박해모, 박영철¹⁾

상지대학교 한의과대학 예방의학교실, 1) 계명대학교 전통미생물자원개발및산업화연구센터

Comparison of Liver, Kidney, Bone Metal Concentration in OhJeokSan-Treated Rats

Chul-Soo Park, Sun-Dong Lee, Hae-Mo Park, Yeong-Chul Park¹⁾

Dept. of Oriental preventive medicine, college of oriental medicine, Sangji university, 1) TMR center, Keimyung university

Traditional herbal medicine is used extensively among the Korean populations, and other Asian countries employ similar therapies as well. In recent years, extensive focus was laid on adulteration of the herbal medicine with heavy metals. This may be mainly due to a soil contamination by an environmental pollution. The objective of this study is to identify the contents of various heavy metals in the blood from OhJeokSan-Decoction (OD) treated-rats. 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. ;

1. There is no significant difference between the OD-treated groups and control group in liver, kidney, bone, brain, weight, food intake.

2. The amount of each metal analyzed in the liver are as follows; Al ; 0.235~4.215mg/kg, As ; 0.103~0.461 mg/kg, Cd ; 0.005~0.010mg/kg, Co ; 0.017~0.046mg/kg, Cr ; 0.137~0.403mg/kg, Cu ; 1.736~4.827mg/kg, Fe ; 54.472~381.447mg/kg, Hg ; not detected, Mn ; 1.159~2.803mg/kg, Ni ; 0.007~0.095mg/kg, Pb ; not detected, Se ; 0.682~1.887mg/kg, Zn ; 10.213~26.119mg/kg, by groups, respectively.

In control and other experimental group, several metal(Co, Cu, Mn, Zn, As, Cr) has a significant difference, but in experimental I and other experimental II, III, IV, V groups, there are no significant difference.

3. The amount of each metal analyzed in the kidney are as follows; Al ; 1.712~31.230mg/kg, As ; 0.062~0.439mg/kg, Cd ; 0.010~0.062mg/kg, Co ; 0.000~0.101mg/kg, Cr ; 0.125~0.636mg/kg, Cu ; 3.385~12.502mg/kg, Fe ; 41.148~99.709mg/kg, Hg ; 0.000~0.270mg/kg, Mn ; 0.433~2.301mg/kg, Ni ; 0.000~0.221mg/kg, Pb ; 0.000~0.584mg/kg, Se ; 0.540~1.600mg/kg, Zn ; 8.775~17.060mg/kg, by groups, respectively.

The concentration of Cu, Se, Cr, and Hg are variated significantly in control and other experimental group, and Cu, Se, Cd, Cr are variated significantly in experimental I and other experimental II, III, IV, V groups.

4. The amount of each metal analyzed in the bone(tibia and fibula) are as follows; Al ; 9.557~119.464mg/kg, As ; 0.139~12.250mg/kg, Cd ; 0.000~0.295mg/kg, Co ; 0.022~0.243mg/kg, Cr ; 0.239~1.999mg/kg, Cu ; 0.000~2.291mg/kg, Fe ; 240.249~841.956mg/kg, Hg ; 0.000~0.983mg/kg, Mn ; 0.214~7.353mg/kg, Ni ; 5.473~11.453mg/kg, Pb ; 0.000~8.502mg/kg, Se ; 0.000~3.005mg/kg, Zn ; 61.158~195.038mg/kg, by groups, respectively. The

concentration of Se, Cd are varied significantly in control and other experimental groups, and Se is varied significantly in experimental I and other experimental II, III, IV, V groups.

5. Exceptionally several metal concentration is increased or decreased. but there is no significant harmful difference of metal concentration in the liver, kidney and bone, from the OD-treated-rats compared to those of the control group even if higher dosage(1~8 times dosage of person) of OD was administered. Thus, it is expected that the herbal decoction in the traditional herbal medicine would not lay any burden on the body and the heavy metal toxins would not affect our physiological system. However, other kinds of herbal treatment, such as i.v. and i.p. should be considered in terms of metal toxicity in the body since the level of certain metal.

Key words: OhJeokSan-Decoction, Metal Concentration, Dose-Response relationship, Herbal medicine

서론

한의학은 음양오행학설과 장삼학, 경락학의 이론체계를 바탕으로 자연과 인체의 상호 관계를 연구하여 질병을 치료하는 의학이다. 한의학에서 치료수단으로 활용하는 한약재는 자연에 존재하는 다양한 식물, 동물, 광물질을 천연상태 또는 적절하게 가공하여 사용하고 있다. 한약재는 대부분 단순 채취로 적정 수요량을 공급하였으나 최근 들어 한의학의 발전과 인식의 변화로 한약재의 소비가 증가되어 인공재배와 수입을 통하여 공급하고 있다.

대부분의 한약재는 지상식물로 토양, 수질, 대기 등의 자연환경과 밀접한 관계가 있는데, 토양은 대기환경 및 수질환경오염의 緩衝작용을 하면서 부분적으로 자정(自淨)작용을 담당하였다. 그러나 최근 경제성장과 더불어 급속한 산업발달로 산업폐기물과 도시화로 인한 생활폐수 등의 환경오염물질이 생태계를 파괴하는 오염속도가 너무 빨라 더 이상 토양이 자정작용을 해내지 못하고 토양 자체마저 심각하게 오염되기에 이르렀다. 환경오염물질 중 중금속은 다른 오염물질과는 달리 반감기가 길고, 비중이 무겁기 때문에 이동성이 적어 최초로 오염된 지역에 잔류 축적되어 거의 반영구적으로 오염이 된다.

자연계에 존재하는 중금속은 생체 내에 미량

으로 존재할 경우 생리 활성물질로도 쓰이지만 많은 양이 존재할 때에는 생체 내에 축적되어 신체의 기능과 구조에 이상을 초래한다. 이러한 중금속은 생태계에 존재하는 중요한 환경오염 물질이 되었으며, 생물학적 환경적 순환을 통해 인체에 치명적인 손상을 끼치므로 각종 중금속의 작용과 대사 등에 대한 이해와 연구의 중요성이 증대되고 있다.

의약품의 원료가 되는 한약재는 어떤 물질보다도 안전성이 확보되어 양질의 한약재가 유통되고 사용되어야 하나 70년대 이후 한국과 중국의 공업화로 전국토의 40%에서 산성비가 내릴 정도로 심각하게 환경이 오염되고 있는데 이 지역에서 생산되는 한약재가 전체 유통물량의 70%정도를 차지하고 있다.1-7),31,32) 현재 한약재의 금속과 기타 오염물질에 의한 의료가 고가 보고된 적은 없으나 최근 들어 중국에서 수입된 생약재의 오염사례는 빈번히 보고되고 있다.1) 최근 보건복지부는 안전성이 확보된 한약재의 유통을 위하여 1981년 400여 품목 한약재의 규격 통일화 시안을 마련하고, 유통 한약재 17종에 대한 2년 간의 중금속 및 잔류농약 오염실태조사의 결과를 토대로 생약 및 생약재제에 대한 총 중금속 허용기준을 100ppm 이하에서 30ppm이하로 허용기준을 강화하였다.42) 그러나 보건복지부의 금속 허용기준이 강화되긴 하였으나 금속이 생체에서 유해성에

대한 연구가 없는 상황으로 일방적인 통합이나 지나친 규제는 필수 금속과 생약재의 혼합에 의한 약리학적 상승 효과를 나타내는 물질을 감소시킬 수도 있다.11)

한약재의 주요 오염물질인 금속, 농약, 표백제, 미생물 등에 대한 이3), 박4), 김5) 등의 연구가 발표되었으나 실제로 인체 복용을 기준으로 한약재 투여에 대한 금속의 독성, 생리학적 동물실험 및 임상실험은 연구가 미약한 실정에 있어 금속 허용기준을 설정하는데 필요한 기초적인 자료가 부족한 상태이다. 체내에서 금속은 Hg, Cd, Cr, Pb, Ni 등의 유해금속과 Fe, Zn, Cu 등의 성장과 생리활성에 관여하는 필수 금속으로 나눌 수 있으며, 최근 연구논문은 한약재내의 Fe, Cu, Zn 등 필수미량금속의 치료 효과에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있는 실정이다.35)

본 연구에서 사용된 오적산(五積散)은 의료보험 통계연보에 따르면 한방의료기관의 진료실적과 상병증에 대한 분류12)에서 한의사가 가장 많이 청구하는 처방으로 통계되었으며, 일반 한의사가 치료 시 가장 많이 사용하는 오적산 분량을 실험 동물에게 10일간 1-8배를 투여하여 간장, 신장, 골의 금속 농도의 변화를 연구하였다. 본 연구는 한약을 복용하였을 때 간장, 신장, 뼈의 금속농도변화에 대한 기초 자료를 제공하고, 금속의 생리적 및 독성학적 고찰을 통해 한약재 투여 용량에 따른 생약재의 금속 허용 기준치를 합리적으로 설정하는데 그 주요 목적이 있다.

이고, 9주령인 Sprague - Dawley 흰쥐 암수 60마리를 공급받아 항온항습기(온도 18℃~22℃, 습도 50%~60%)에서 2주일간 적응 기간을 거친 후 실험에 사용하였다.

2) 사료

실험기간 동안 음용수는 수돗물을 자유로이 섭취토록 하였고, 사료는 실험동물용 펠레트사료(제일제당 주식회사, 한국)을 사용하였다.

Table 1-1. 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

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 각종 질환에 널리 활용되고 있는 17가지의 약재로 구성되어 있다.13) 실험에 사용된 약재는 시중에서 구입하여 정선하여 사용하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

동물사육실(대한실험동물)에서 사육된 체중이 210-290g(체중 : ♂ 270-290g, ♀ 210-230g)

Table 1-2. Drug Names, Scientific Names, Dosage of Ohjeoksan-Decoction (Unit : g)

Drug names	Scientific Names	Dosage (per ounce)
창 출(蒼朮)	<i>Atractylodes japonica Koidzumi</i>	8.0
마 황(麻黃)	<i>Ephedra sinica STAPP.</i>	4.0
진 피(陳皮)	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	4.0
후 박(厚朴)	<i>Magnolia officinalis Rehder</i>	3.2
길 경(桔梗)	<i>Platycodon grandiflorum A.DC.</i>	3.2
지 각(枳殼)	<i>Citrus aurantium Linne</i>	3.2
당 귀(當歸)	<i>Angelicae gigas Nakai</i>	3.2
건 강(乾薑)	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	3.2
백작약(白芍藥)	<i>Paeonia lactiflora Pallas</i>	3.2
백복령(白茯苓)	<i>Poria cocos Wolff</i>	3.2
천 궁(川芎)	<i>Cnidium officinale Makino</i>	2.8
백 지(白芷)	<i>Angelica dahyrica Bentham et Hooker</i>	2.8
반 하(半夏)	<i>Pinellia ternata Breitenbach</i>	2.8
계 피(桂皮)	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	2.8
감 초(甘草)	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer et..De Candolle</i>	2.4
총 백(葱白)	<i>Allium fistulosum Linne.</i>	4.0
생 강(生薑)	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	4.0
Total		60.0

(2) 전탕액의 추출

오적산(첩당 60.0g) 1제분량(10일)인 1200.0g를 일반적인 한약재 추출과정과 동일한 과정으로 우선 약재를 증류수에 세척한 후 깨끗한 부직포에 넣어 고압한약추출기(삼익, 한국)에서 수돗물 5700ml로 120℃ ~ 122℃에서 전탕하여 한약 pack에 넣어 보관하였다. 인체 복용과 동일한 상황을 고려하여 필터를 사용하지 않았다. 이 때에 오적산 전탕액은 총 4000 ml였으며, 이중에 3000ml를 감압증류(Rotary Vacuum Evaporator, EYELA Tokyo Rikakikai Co. Ltd)하여 1000ml로 부피를 줄이고 다시 동결 건조하여 206.3g로 추출하여 각 실험군의 투여농도에 맞추어 1배, 2배, 4배, 8배 농도가 되도록 희석하여 사용하였고 나머지 1000ml의 실험원액은 전탕액의 금속농도 측정에 사용하였다. 전 과정에서 사용된 모든 초자

류는 3차 증류수로 세척하고 멸균된 실험기구를 사용하여 중금속오염을 피했다.

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 실험동물은 6개 군으로 나누어 각 군마다 10마리씩 할당하였다. 연구집단의 분류는 실험동물의 무게를 측정된 후 인간 60kg 투여량인 100ml를 기준으로 한 g당 계산량을 기준으로 하여 실험 I군(기준량의 saline 투여군), 실험 II군(기준량의 1배 오적산 전탕액 투여군), 실험 III

군(기준량의 2배 오적산 전탕액 투여군), 실험 IV군(기준량의 4배 오적산 전탕액 투여군), 실험 V군(기준량의 8배 오적산 전탕액 투여군)과

대조군으로 나누었다. 10일동안 매일 1회씩 환자 복용량(3회/日)을 계산하되 체중당 인체 복용량과 동일량을 경구로 투여하였다.

Table 1-3. 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

2) 실험방법

실험과정중 독성학적, 생리적 변화를 측정하기 위하여 실험기간동안의 체중, 사료 섭취량을 각각 1, 5, 10일에 측정하였으며, 해부 후에는 주요 장기 무게를 측정하였다. 또한 오적산 자체의 煎湯前과 後의 금속농도 및 투여수분(수돗물)과 사료의 금속농도를 측정하였다. 투여기간인 10일 동안 매일 연속적으로 1일 3회 분량을 1회씩 투여하면서 실험측정 항목으로서 체중, 사료 섭취량, 五積散中의 전탕전 · 후에 생약중의 금속농도와 전탕후의 탕액중의 금속농도, 섭취 음용수의 금속 등을 측정하였다. 최종적으로 약물을 투여한 후 마취(캐타라, 유한양행, 한국)하여 간장, 신장과 경골과 비골을 채취하여 금속분석을 실시하였다. 또한, 생리적 변화를 관찰하기 위하여 해부 후에 주요 장기의 무게를 측정하였다.

3) 금속 전처리 및 측정기계

전반적인 실험 절차는 그림 1-1과 1-2와 같으며, 오적산 전탕액, 사료, 수분, 간장, 신장 골중의 금속 총합량을 측정하기 위해서 EPA의 실험법(14,15)인 SW-846 3050A(Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn, As, Pb) 및 7470A(Hg)에 따라 전처리 하였다. 전탕액, 사료와 수분은 실험에 사용된 동일한 것을 재료로 삼았고, 장기는 마취약인 캐타라(유한양행, 한국)로 흰쥐를 마취시킨 후 즉시 회복하여 채취한 후 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(14,15)에 따라 일정량의 실험재료를 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 전처리 하는 working standard법을 실시하였다.

4) 통계분석

수집된 자료는 SAS 통계프로그램(version 6.15)을 이용하여 통계 처리하였다. 실험자료의 일반적 특성은 빈도분석을 하였으며, 정상군과 실험군간의 특성비교 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.(16)

실험 결과

1. 생리 변화 측정결과

1) 체중, 사료 섭취량 및 주요 장기별 평균무게

금속이 생체 장기의 무게에 미치는 영향과 양반응관계(dose-response relationship)를 알아보고, 다용 치료처방인 오적산중의 금속이 주요 생체장기에 흡수되는 정도를 파악하기 위하여 동물실험에 사용된 흰쥐의 대조군과 실험군의 각각 평균 체중, 사료 섭취량 및 장기별 무게의 평균값을 구했다.(Table 1-4 ~ 1-6)

실험일시별 대조군과 실험군간의 평균체중의 비교를 보면, 대조군이 273.18g ~ 297.28g, 실험 I군이 272.88g ~ 308.55g, 실험 II군이 273.05g ~ 309.17g, 실험 III군이 272.83g ~ 306.63g, 실험 IV군이 274.44g ~ 298.48g, 실험 V군이 276.69g ~ 305.13g으로 실험 첫째 날과 실험 5일째 및 10일째에서 체중에 유의한 차이가 없었다.

사료 섭취량은 실험 첫째 날에 21.70g ~ 23.02g, 실험 5일과 10일째에 각각 25.91g ~ 26.21g, 29.33g ~ 30.80g으로 실험 첫째 날, 5일째와 10일째에 있어서 대조군과 모든 실험군 사이에 통계적인 차이가 없어 같은 조건에서 실험되었음을 나타내고 있다.

실험 10일째 측정된 실험군의 간장, 신장, 뇌, 골의 무게는 각각 9.31 ~ 11.89g, 2.30 ~ 2.49g, 1.85 ~ 1.99g, 0.61 ~ 0.68g이었으며, 대조군과 각 실험군간의 통계적인 유의성은 없었으며 또한, 실험 I군과 II, III, IV, V군간의 비교에서도 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 1.4. Change of Body Weight

(Unit : g)

Group	No. of Animals	1st Day Body Weight (Mean±S.D.)	5th Day Body Weight (Mean±S.D.)	10th day Body Weight (Mean±S.D.)
Control Group	10	273.18±43.11	285.22±40.28	297.28±49.88
Experimental Group I	10	272.88±46.47	288.25±54.59	308.55±64.54
Experimental Group II	10	273.05±46.28	288.92±51.31	309.17±62.77
Experimental Group III	10	272.83±46.82	289.70±51.31	306.63±65.38
Experimental Group IV	10	274.44±46.61	284.42±52.56	298.48±53.68
Experimental Group V	10	276.69±44.91	282.90±48.05	305.13±59.35
P value		^a . 0.998	· 0.998	· 0.999
		^b . 0.999	· 0.997	· 0.995

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 1.5. Food Intake

(Unit : g)

Group	No. of Animals	1st Day Feeding (Mean±S.D.)	5th Day Feeding (Mean±S.D.)	10th Day Feeding (Mean±S.D.)
Control Group	10	22.60±4.50	26.28±4.96	30.80±4.67
Experimental Group I	10	23.13±4.09	25.97±5.11	29.70±6.82
Experimental Group II	10	22.72±4.09	26.21±5.00	30.50±4.86
Experimental Group III	10	23.02±4.35	25.97±4.98	29.50±5.66
Experimental Group IV	10	22.32±4.15	26.72±5.56	29.80±5.47
Experimental Group V	10	21.70±4.12	25.91±5.44	29.33±4.03
P value		^a . 0.982	· 0.999	· 0.991
		^b . 0.948	· 0.997	· 0.992

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

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

박철수 외 3인 : 五積散을 투여한 흰쥐의 간장, 신장, 골중 금속농도 비교에 관한 연구

Table 1.6. Weight of Target Organ in 10th Day (Unit : Mean±S.D. g)

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

2. 오적산의 탕전과 탕후, 수분, 식염수, 음용수 및 사료중의 금속농도 수, 음용수 및 사료중의 금속농도를 측정하였다.(Table 1-7, 1-8)

오적산 탕전(약재)과 탕후(탕액), 수분, 식염

Table 1-7. Various Metals Concentration in Samples Unit : mg/kg

	Al	Co	Cu	Fe	Mn	Se	Zn	As	Cd	Cr	Ni	Pb	Hg
탕전	149.24	0.27	2.41	163.91	55.87	0.39	8.18	N.D.	0.08	1.21	1.18	0.30	N.D.
사료	44.27	0.78	30.59	406.11	119.91	1.10	164.08	0.14	0.07	1.70	2.90	0.15	N.D.

N.D. : Not Detected

Table 1-8. Various Metals Concentration in Samples Unit : mg/ℓ

	Al	Co	Cu	Fe	Mn	Se	Zn	As	Cd	Cr	Ni	Pb	Hg
탕후	5.56	0.05	0.12	9.75	5.15	0.02	1.57	N.D.	N.D.	0.09	0.18	0.01	N.D.
전탕수	0.02	N.D.	0.01	0.08	N.D.	N.D.	0.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
음용수	0.15	N.D.	0.01	0.15	0.01	N.D.	0.20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
식염수	0.18	N.D.	N.D.	0.29	0.01	N.D.	0.03	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. : Not Detected

탕전(달이기 전 약재상태 raw material)의 금속농도(Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn, As, Cd, Cr, Hg)는 0~163.91ppm, 사료의 금속농도는 0~406.11ppm, 탕후(달인상태의 오적산 전탕액)은 0~9.75mg/l, 전탕에 사용된 물(오적산을 달이는데 사용된 물)은 0~0.13mg/l, 물은 0~0.2 0mg/l, 그리고 식염수는 0~0.29mg/l로 검출되었다.

3. 각 군간의 금속농도 측정결과

1) 간장중 금속농도 측정결과

Al은 대조군이 0.97±0.71mg/kg, 실험군은 1.11±0.63~1.83±1.03mg/kg, Co는 대조군이 0.02±0.01mg/kg, 실험군이 0.03±0.00~0.04±0.01mg/kg, Cu는 대조군이 2.58±0.67mg/kg, 실험군이 3.79±0.38~4.02±0.38mg/kg, Fe는 대조군이 145.33±77.86mg/kg, 실험군이 186.14±57.57~229.60±109.84mg/kg, Mn은 대조군이 1.63±0.31mg/kg, 실험군이

1.84±0.33~2.09±0.26mg/kg, Se는 대조군이 0.96±0.22mg/kg, 실험군이 1.12±0.29~1.24±0.29mg/kg, Zn는 대조군이 13.31±2.00mg/kg, 실험군이 17.78±1.30~19.53±3.90mg/kg로 측정되었고, As는 대조군이 0.19±0.06mg/kg, 실험군이 0.20±0.06~0.29±0.08mg/kg, Cd는 대조군이 0.01±0.01mg/kg, 실험군이 0.01±0.00mg/kg, Cr은 대조군이 0.22±0.08mg/kg, 실험군이 0.30±0.05~0.35±0.07mg/kg, Hg는 대조군이 0.00±0.00mg/kg, 실험군이 0.00±0.00~0.00±0.00mg/kg, Ni은 대조군이 0.03±0.02mg/kg, 실험군이 0.03±0.00~0.03±0.02mg/kg, Pb는 대조군에서 불검출, 실험군이 불검출로 측정되었다.(Table 2-1, 2-2)

이상에서 살펴본 바에서 Co, Cu, Mn, Zn, As, Cr 등에서 대조군을 포함한 각군간의 유의한 차이가 나타났고(p<0.05), 대조군을 제외한 각 실험군간에서는 어떤 금속도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p**>0.05).

Table 2-1. Descriptive Statistics of OhJeokSan-Treated Rat Liver

Unit : mg/kg

	N	Minimum	Maximum	Mean	S.D
Al	60	0.235	4.215	1.417	0.791
As	60	0.103	0.461	0.240	0.089
Cd	60	0.005	0.010	0.007	0.001
Co	60	0.017	0.046	0.033	0.006
Cr	60	0.137	0.403	0.310	0.062
Cu	60	1.736	4.827	3.692	0.674
Fe	60	54.472	381.447	197.424	81.661
Hg	60	0.000	0.000	0.000	0.000
Mn	60	1.159	2.803	1.947	0.328
Ni	60	0.007	0.095	0.031	0.016
Pb	60	0.000	0.000	0.000	0.000
Se	60	0.682	1.887	1.150	0.251
Zn	60	10.213	26.119	18.167	3.108

Table 2-2. Liver Metal Concentration (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) after OhJeokSan-decoction P.O. Injection Unit : mg/kg

Group	Control Group	Experimental Group I	Experimental Group II	Experimental Group III	Experimental Group IV	Experimental Group V	p value	
No. of Animals	10	10	10	10	10	10	*	**
Al	0.97±0.71	1.11±0.63	1.34±0.68	1.61±0.88	1.83±0.88	1.83±1.03	0.17	0.33
Co	0.02±0.01	0.03±0.00	0.04±0.00	0.04±0.00	0.04±0.00	0.04±0.01	0.00	0.95
Cu	2.58±0.67	3.83±0.54	3.93±0.50	3.79±0.38	4.02±0.38	3.81±0.60	0.00	0.82
Fe	145.33±77.86	229.60±109.84	203.56±85.95	186.14±57.57	211.15±74.13	197.19±68.75	0.38	0.82
Mn	1.63±0.31	2.08±0.14	2.09±0.26	1.97±0.28	1.84±0.33	2.02±0.43	0.02	0.35
Se	0.96±0.22	1.24±0.29	1.21±0.29	1.17±0.20	1.17±0.25	1.12±0.19	0.24	0.85
Zn	13.31±2.00	17.78±1.30	19.37±1.67	19.53±2.52	18.93±2.02	19.53±3.90	0.00	0.47
As	0.19±0.06	0.20±0.06	0.24±0.09	0.24±0.06	0.29±0.08	0.24±0.09	0.03	0.10
Cd	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.08	0.74
Cr	0.22±0.08	0.30±0.05	0.33±0.05	0.32±0.06	0.35±0.07	0.34±0.04	0.00	0.06
Hg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	N.D	N.D
Ni	0.03±0.02	0.03±0.00	0.03±0.02	0.03±0.02	0.03±0.01	0.03±0.01	0.77	0.75
Pb	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	N.D.	N.D

p* : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

p** : P values means difference between Experimental Groups I and other Experimental Groups

2) 신장중 금속농도 측정결과

Al은 대조군이 17.81±8.57mg/kg, 실험군은 9.01±7.32 ~ 12.41±3.06mg/kg, Co는 대조군이 0.05±0.02mg/kg, 실험군이 0.07±0.01 ~ 0.07±0.02mg/kg, Cu는 대조군이 7.63±1.16mg/kg, 실험군이 6.30±1.95 ~ 9.12±2.49mg/kg, Fe는 대조군이 70.48±13.87mg/kg, 실험군이 60.84±14.75 ~ 72.30±14.32mg/kg, Mn은 대조군이 1.00±0.54mg/kg, 실험군이 0.82±0.30 ~ 0.99±0.49mg/kg, Se는 대조군이 1.20±0.26mg/kg, 실험군이 1.07±0.29 ~ 1.41±0.12mg/kg, Zn은 대조군이 13.45±1.54mg/kg, 실험군이

13.08±0.82 ~ 14.52±1.23mg/kg로 측정되었고, As는 대조군이 0.25±0.09mg/kg, 실험군이 0.20±0.09 ~ 0.27±0.05mg/kg, Cd는 대조군이 0.03±0.01mg/kg, 실험군이 0.02±0.01mg/kg ~ 0.03±0.02mg/kg, Cr은 대조군이 0.24±0.04mg/kg, 실험군이 0.23±0.09 ~ 0.35±0.07mg/kg, Hg는 대조군이 0.11±0.08mg/kg, 실험군이 0.02±0.02 ~ 0.05±0.06mg/kg, Ni은 대조군이 0.03±0.04mg/kg, 실험군이 0.04±0.04 ~ 0.08±0.05mg/kg, Pb는 대조군이 0.12±0.13mg/kg, 실험군이 0.06±0.05 ~ 0.24±0.18mg/kg로 측정되었다.(표 2-3, 2-4)

이상에서 살펴본 바에 의하면 Cu, Se, Cr, Hg 등에서 대조군을 포함한 각 군간의 유의한 차이를 보이고 있고, (p* < 0.05) 대조군을 제외한

각 실험군에서는 Cu, Se, Cd, Cr 등의 금속들이 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있다 (p** < 0.05).

Table 2-3. Descriptive Statistics of OhJeokSan-Treated Rat Kidney

Unit : mg/kg

	N	Minimum	Maximum	Mean	S.D
Al	60	1.712	31.230	12.001	6.332
As	60	0.062	0.439	0.230	0.090
Cd	60	0.010	0.062	0.026	0.013
Co	60	0.000	0.101	0.066	0.018
Cr	60	0.125	0.636	0.291	0.090
Cu	60	3.385	12.502	7.169	2.025
Fe	60	41.148	99.709	67.461	16.075
Hg	60	0.000	0.270	0.039	0.057
Mn	60	0.433	2.301	0.928	0.336
Ni	60	0.000	0.221	0.051	0.049
Pb	60	0.000	0.584	0.136	0.142
Se	60	0.540	1.600	1.270	0.204
Zn	60	8.775	17.060	13.739	1.527

Table 2-4. Kidney Metal Concentration (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) after OhJeokSan-decoction P.O. Injection

Unit : mg/kg

Group	Control Group	Experimenta l Group I	Experimenta l Group II	Experimenta l Group III	Experimenta l Group IV	Experimenta l Group V	p value	
No. of Animals	10	10	10	10	10	10	*	**
Al	17.81±8.57	12.41±3.06	12.29±6.64	9.71±4.29	11.63±5.23	9.01±7.32	0.06	0.55
Co	0.05±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02	0.07±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01	0.07	0.79
Cu	7.63±1.16	9.12±2.49	7.36±1.97	6.42±1.60	6.37±1.60	6.30±1.95	0.01	0.01
Fe	70.48±13.87	66.71±18.91	67.08±17.92	72.30±14.32	67.23±17.75	60.84±14.75	0.76	0.70
Mn	1.00±0.54	0.93±0.17	0.95±0.28	0.87±0.12	0.99±0.49	0.82±0.30	0.84	0.74
Se	1.20±0.26	1.36±0.12	1.41±0.12	1.33±0.07	1.22±0.14	1.07±0.29	0.01	0.00
Zn	13.45±1.54	14.19±0.99	14.52±1.23	13.74±0.90	13.08±0.82	13.35±2.82	0.29	0.21
As	0.25±0.09	0.21±0.11	0.20±0.09	0.23±0.08	0.23±0.11	0.27±0.05	0.69	0.62
Cd	0.03±0.01	0.03±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.88	0.03
Cr	0.24±0.04	0.30±0.07	0.35±0.07	0.32±0.06	0.29±0.13	0.23±0.09	0.03	0.03
Hg	0.11±0.08	0.02±0.03	0.02±0.03	0.02±0.04	0.02±0.02	0.05±0.06	0.01	0.25
Ni	0.03±0.04	0.04±0.04	0.08±0.05	0.05±0.04	0.04±0.04	0.06±0.08	0.30	0.49
Pb	0.12±0.13	0.12±0.14	0.17±0.16	0.06±0.05	0.24±0.18	0.10±0.11	0.09	0.06

p* : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

p** : P values means difference between Experimental Groups I and other Experimental Groups

3) 골중 금속농도 측정결과

Al은 대조군이 43.70±23.13mg/kg, 실험군은 35.99±16.39 ~ 55.26±15.47mg/kg, Co는 대조군이 0.16±0.07mg/kg, 실험군이 0.07±0.04 ~ 0.15±0.06mg/kg, Cu는 대조군이 0.18±0.25mg/kg, 실험군이 0.07±0.14 ~ 0.40±0.76mg/kg, Fe는 대조군이 497.98±171.28mg/kg, 실험군이 396.33±111.71 ~ 498.80±148.57mg/kg, Mn은 대조군이 1.97±1.61mg/kg, 실험군이 0.75±0.25 ~ 1.83±2.35mg/kg, Se는 대조군이 1.15±0.45mg/kg, 실험군이 0.60±0.42 ~ 1.36±0.51mg/kg, Zn은 대조군이 132.31±33.04mg/kg, 실험군이 111.17±18.42 ~ 126.71±29.76mg/kg로 측정되었고, As는 대조군이 1.87±2.69mg/kg, 실험군이 0.84±1.21 ~

2.09±1.78mg/kg, Cd는 대조군이 0.14±0.10mg/kg, 실험군이 0.05±0.03 ~ 0.07±0.07mg/kg, Cr은 대조군이 0.85±0.40mg/kg, 실험군이 0.59±0.28 ~ 0.83±0.48mg/kg, Hg는 대조군이 0.00±0.00mg/kg, 실험군이 0.00±0.00 ~ 0.11±0.31mg/kg, Ni은 대조군이 9.12±1.57mg/kg, 실험군이 7.83±1.15 ~ 8.98±1.38mg/kg, Pb는 대조군이 1.25±1.96mg/kg, 실험군이 0.00±0.00 ~ 0.85±2.69mg/kg로 측정되었다.

이상에서 살펴본 바에서 각 금속중에서 Se, Cd 등에서 대조군을 포함한 각 군간의 유의한 차이가 나타났고(p* < 0.05), 대조군을 제외한 실험 각 군에서는 Se가 통계적으로 유의한 차이를 보였다.(p** < 0.05)

Table 2-5. Descriptive Statistics of OhJeokSan-Treated Rat Bone Unit : mg/kg

	N	Minimum	Maximum	Mean	S.D
Al	60	9.557	119.464	45.747	26.011
As	60	0.139	12.250	1.716	2.337
Cd	60	0.000	0.295	0.074	0.061
Co	60	0.022	0.243	0.146	0.062
Cr	60	0.239	1.999	0.695	0.386
Cu	60	0.000	2.291	0.208	0.434
Fe	60	240.249	841.956	444.836	116.814
Hg	60	0.000	0.983	0.024	0.132
Mn	60	0.214	7.353	1.249	1.390
Ni	60	5.473	11.453	8.493	1.537
Pb	60	0.000	8.502	0.459	1.455
Se	60	0.000	3.005	1.075	0.622
Zn	60	61.158	195.038	121.341	30.039

Table 2-6. Bone Metal Concentration (Al, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb) after OhJeokSan-decoction P.O. Injection Unit : mg/kg

Group	Control Group	Experimental Group I	Experimental Group II	Experimental Group III	Experimental Group IV	Experimental Group V	p value	
No. of Animals	10	10	10	10	10	10	*	**
Al	43.70±23.13	50.38±26.57	48.88±35.85	41.13±35.81	35.99±16.39	55.26±15.47	0.67	0.57
Co	0.16±0.07	0.14±0.07	0.15±0.06	0.07±0.04	0.14±0.05	0.14±0.04	0.98	0.98
Cu	0.18±0.25	0.16±0.34	0.40±0.76	0.07±0.14	0.11±0.20	0.36±0.58	0.47	0.40
Fe	497.98±171.28	403.35±58.52	433.87±70.23	396.33±111.71	454.72±106.96	498.80±148.57	0.24	0.21
Mn	1.97±1.61	0.75±0.25	0.81±0.34	1.19±1.15	1.83±2.35	1.23±0.99	0.35	0.41
Se	1.15±0.45	0.60±0.42	0.87±0.49	1.09±0.63	1.36±0.51	1.17±0.84	0.02	0.01
Zn	132.31±33.04	111.17±18.42	126.71±29.76	111.30±26.55	125.67±35.42	123.29±36.60	0.58	0.62
As	1.87±2.69	1.72±3.95	2.09±1.78	0.84±1.21	1.74±1.25	2.01±2.63	0.89	0.80
Cd	0.14±0.10	0.06±0.04	0.06±0.04	0.07±0.04	0.05±0.03	0.07±0.07	0.04	0.90
Cr	0.85±0.40	0.68±0.23	0.59±0.28	0.61±0.52	0.65±0.36	0.83±0.48	0.60	0.69
Hg	0.00±0.00	0.11±0.31	0.00±0.00	0.02±0.05	0.01±0.02	0.00±0.00	0.37	0.35
Ni	9.12±1.57	7.83±1.15	8.98±1.38	8.27±2.08	8.58±1.26	8.28±1.66	0.48	0.55
Pb	1.25±1.96	0.11±0.35	0.85±2.69	0.42±1.15	0.30±0.68	0.00±0.00	0.51	0.69

p* : P values means difference between Control Group and Experimental Groups

p** : P values means difference between Experimental Groups I and other Experimental Groups

4) 다중비교

다음 표 2-7~2-9는 간장, 신장, 골중에서 검출된 금속농도의 각 군간 비교를 좀더 정확하게 알기 위하여 사후분석을 실시한 내용이다. 통계적으로 유의한 다중비교(multiple comparison - Duncan test) 결과를 표로 도시하였다.

V군, Cu에서 대조군과 실험 I, II, III, IV, V군, Mn에서 대조군과 실험 I, II군, Zn에서 대조군과 실험 I, II, III, IV, V군간에 유의한 차이를 나타내었다.(Table 2-7)

(1) 간장

간장에서는 각각 Co에서 대조군과 실험 I, II, III, IV, V군, Cr에서 대조군과 실험 I, II, III, IV,

Table 2-7. Multiple Comparison of each Groups in Liver Metal Concentration

Metal	Groups	p value	
Co	Control	Exp. I	0.001
		Exp. II	0.001
		Exp. III	0.001
		Exp. IV	0.000
		Exp. V	0.000
Cr	Control	Exp. I	0.023
		Exp. II	0.001
		Exp. III	0.039
		Exp. IV	0.000
		Exp. V	0.000
Cu	Control	Exp. I	0.000
		Exp. II	0.000
		Exp. III	0.000
		Exp. IV	0.000
		Exp. V	0.000
Mn	Control	Exp. I	0.040
		Exp. II	0.031
Zn	Control	Exp. I	0.004
		Exp. II	0.000
		Exp. III	0.000
		Exp. IV	0.000
		Exp. V	0.000

(2) 신장

신장에서는 각각 Co에서 대조군과 실험 I 군, Cu에서 대조군과 실험 III, IV, V 군, Hg에서 대조군과 실험 I, II, III, IV 군, Se에서 실험 V 군과 실험 I, II, III 군간에 유의한 차이를 나타내었다.(Table 2-8)

Table 2-8 Multiple Comparison of each Group in Kidney Metal Concentration

Metal	Groups	p value	
Co	Control	Exp. I	0.050
		Exp. III	0.037
Cu	Control	Exp. IV	0.031
		Exp. V	0.031
		Exp. I	0.006
Hg	Control	Exp. II	0.003
		Exp. III	0.009
		Exp. IV	0.002
		Exp. V	0.012
Se	Control	Exp. V	0.001
		Exp. V	0.031
		Exp. V	0.031

(3) 골

골에서는 각각 Cd에서 대조군과 실험 IV 군, Cu에서 실험 III 군과 실험 V 군, Se에서 실험 I 군과 실험 V 군간에 유의한 차이를 보였다.(Table 2.9)

Table 2-9. Multiple Comparison of each Group in Bone Metal Concentration

Metal	Groups	p value	
Cd	Control	Exp. IV	0.048
		Exp. V	0.052
Cu	Control	Exp. V	0.052
		Exp. V	0.026
Se	Control	Exp. V	0.026
		Exp. V	0.026

고찰

한약재 내의 금속에 대한 규정이나, 그 생리적 영향이나 유해영향은 정확한 내용에 대해서 그리 알려진 바가 없는 실정이며(38), 이는 금속 독성의 병리학적 측면을 이해하기에는 현재까지 연구가 상당히 미흡한 것에 기인한다. 대부분의 금속은 여러 표적 기관을 가지고 있으며 독성 표적은 세포 또는 기관의 막이나 특별한 생화학적 과정과 관계가 있다. 금속의 독성으로 인한 영향은 주로 자유롭게 존재하는 금속과 표적 기관의 상호 작용에 기인한다. 이러한 독성 기전이 발생하는 것에 대한 이유가 몇가지 있다. 예를 들면 유해 금속의 대사가 생체내 필수 금속의 대사와 상당히 유사하다는 것이다. 중추 신경계에서 납과 칼슘, Heme 대사에서의 납, 철, 아연 등을 대표적인 예로 들 수 있다. 특히 금속 수송과 관련된 세포 또는 기관 즉 간, 신장의 tubular cell 그리고 위장관 세포 등이 특히 독성을 유발하는 주요 표적이 될 수 있다. 그러나 대부분의 이들 금속에 대해서 세포 상해없이 유독 금속의 세포 축적을 형성하는 protein complex를 통해 보호기전을 세포는 가지고 있다.

이와 같은 점을 고려하여 본 연구에서는 한약에 포함된 금속 측정은 금속의 대사와 수송의 중추 기관인 간과 신장, 그리고 금속 물질의 주요 축적 장소인 골에 대해 이루어 졌다. 이에 앞서 오적산 당제의 다양한 농도로 실험쥐에 투여한 후 체중변화와 대상 기관을 측정된 결과, 유의한 차이가 없는 것을 확인하였다. 이는 당제 투여로 체중 변화에 따른 금속 축적에 영향이 없는 것으로 이해할 수 있다. 다음은 오적산 당제 투여에 의한 각 기관별 결과에 대한 고찰이다.

1) 간장

본 실험에서는 오적산을 투여한 실험군의 간

에서 Zn과 Cu, As와 Cr 농도가 대조군보다 증가한 것으로 확인되었다.

Zn은 그의 특이적인 화학성상 때문에 많은 생체계에서의 구조를 유지시켜주고, 촉매기능을 하며 조절기전에 관여하는 등의 역할을 지니고 있다.17) 인체에서의 Zn결핍증은 전 세계에서 중요한 보건문제가 되고 있는데, 특히 청년기, 임신기, 노년기와 스트레스를 받고 있을 때, 병을 앓고 있을 때 체내 Zn농도가 감소된다.18) Zn의 중요한 생화학적 기능은 RNA 중합효소 I, II 그리고 III 등 Zn금속단백질(zinc metalloenzyme)의 component의 역할이다.19) 이들 중합효소는 단백질 합성과 밀접한 관계가 있기 때문에 100만여 가지의 효소가 존재하는 간에서 오적산 투여에 의한 Zn농도의 증가는 생리활성을 돕는데 상당히 유용할 것으로 사료된다(35). 특히 아연의 조직 농도가 10-100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이라는 사실을 고려할 때 오적산 투여에 의한 농도는 독성보다 유용성이 더 높을 것으로 추정된다. 비록 오적산에 의해 필요 이상의 Zn 함량이 간에 존재하더라도 Zn의 활성을 조절하는 metallo - thionein이 유도하여 불필요한 세포내 Zn의 활성을 억제하게 된다. 보고에 의하면 Zn에 의한 metallothionein의 유도는 프리라디칼에 의한 산화적 손상을 막는다고 알려졌다.20) Cu역시 Zn처럼 영양학적으로 생체에서 필수물질인데 본 연구에서 오적산 투여에 의해 약 50%정도 간에서 농도가 증가하였다. 간에서 Cu는 Cu 의존성 초산화물 불균등화효소(Cu-SOD)의 구성물로 간 독성물질에 의한 항산화의 중요한 역할을 한다.21,34,35) 특히 Cu는 이러한 생리활성 때문에 다른 어떤 조직보다도 간장에서 그 분포가 최고로 많다. 특히 혈청과 간조직에서의 Cu농도는 Zn의 농도와 밀접한 관계가 있는데 즉 Zn이 높으면 상대적으로 Cu는 배출이 증가되어 감소하는 것으로 알려졌다.22,37,38) 이러한 측면을 고려할 때 오적산 투여에 의한 Cu의 증가는 금속의 상호 관

련성에 의한 체내 배출을 막아줌으로서 필수 금속의 생리활성을 유지, 또는 증가시키는 것으로 추정할 수 있다. As는 오적산의 낮은 투여 농도에서는 대조군과 간조직에서의 별차이가 없으나 높은 농도에서는 약 50%정도가 증가되었다. As의 필수성에 대해서 최초로 결론이 나온 것은 1975년 이었다.23) As에 대한 중독학적 또는 약리학적 관점으로 뿐만 아니라, 생화학적, 영양학적, 생리학적 관점에서 연구하게 된 것은 아주 최근의 일이다. 따라서 현재까지 연구에 의하면 비소의 필수성에 대해서는 명확히 밝힐 수 없으나 그 생화학적 역할은 인산지방질 대사와의 관련성이 제시되고 있다.24) 비소의 독성에 대한 체내 농도는 영양률의 비율은 1,250 정도로 알려졌는데 본 연구에서 대조군보다 오적산의 투여 의한 비소의 증가는 독성을 유발할 것으로 생각되지 않는다. 특히 영양가치로 알려진 Se보다 독성이 낮고 비소에는 homeostatic regulation의 메카니즘이 있으므로, 경구적으로 섭취한 As의 독성은 상당히 낮은 것으로 평가되고 있다. Cr농도 역시 약 50% 가량 오적산을 투여한 군에서 증가되었다. Cr의 생화학적 기능으로는 glucose tolerance, 지방질 대사, 핵산과의 상호작용이 있음이 알려졌다.25) 특히 Cr을 kg 체중당 0.005~5 mg을 쥐에 투여한 결과 간장에서 RNA 생성을 증가하는 것으로 확인되었다.26) 따라서 이러한 용량비교를 통해 오적산에 의해 증가된 Cr은 독성보다 오히려 핵산 합성과 지방질 대사 등에 유용하게 작용할 것으로 사료된다.

Co, Cu, Mn, Zn, As, Cr 등이 대조군과 실험군 간에서는 통계적으로 차이를 보였으나, 대조군을 제외한 실험군 간에는 증가하는 경향성을 보이고 있을 뿐이며, 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 또한, 오적산 투여농도에 따라 정확한 비례관계를 가지고 증가하고 있는 것이 아니었다.

2) 신장

독성물질에 의한 신장독성은 신장을 통한 infusion rate과 물질의 양과 크기와 관계한다. 특히 신장에서의 중금속은 급성독성은 세포내 또는 세노관 등에서 봉입체(inclusion body) 형성과 밀접한 관계가 있다고 알려졌다.40) 이러한 중금속에 의한 inclusion body는 metal-protein complex 형성에 의해 주로 이루어져 세노관의 통로에 물리적 영향을 통해 infusion rate를 감소시키게 된다. 특히 이들 complex에 의해 세노관의 atrophy 현상과 신장의 proximal tube의 fibrosis를 촉진시키는 것으로 알려졌다.41) Inclusion body를 형성하는 대표적인 중금속은 Cd와 Pb이다.

본 실험에서 Cd와 Pb의 농도는 대조군과 실험군 사이에서 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다. 또한 metallothionein과 complex를 형성하는 Cu는 감소하는 경향을 보였고, 이는 오적산 농도가 높아질 수록 감소하는 경향을 보이고 있다. 다중비교(Multiple Comparison) 결과에서도, 실험II군이 다른 실험 III,IV,V군과 통계적으로 차이를 보이고 있었으며, 오적산 농도가 증가할 수록 Cu의 검출량은 낮아지는 경향을 보이고 있다. Se도 실험군간의 유의한 차이를 보이고 있는데, 이는 실험V군의 검출량이 낮아서 비롯된 것으로 다중비교에서 나타났다. Hg은 간장, 비장, 신경, 손톱, 모발 등의 장기에 축적되며28) 특히 뇌와 신장에 분포하며 막과 효소의 SH-기와 결합하여 여러 병리적 현상을 초래한다.27) 본 실험에서 Hg의 농도는 대조군 0.11 ± 0.08 mg/kg이며 오적산 투여군에서는 $0.02 \sim 0.05$ mg/kg이었다. 이는 오적산 투여에 의해 Hg가 신장에서 약 20 - 50% 감소된 것으로 추정된다. 이러한 감소는 오적산 투여 약제의 성분에 기인하는 것으로 사료된다(29,30). 즉, Hg은 SH-기와 친화력을 갖는데 투여한 오적산의 성분중의 cystein 이나 alkaloid 등 SH-기를 가진 성분이 일반적 생활

을 통해 흡수된 Hg을 chelation하여 친수성 증가를 통해 배출을 촉진시켜 축적을 저해하는 것으로 사료된다.

Cu, Se, Cd, Cr 등이 실험군간에서 차이를 보였으나, 일관성이 없거나 감소하는 경향을 보였다.

3) 골

뼈 중량의 2/3가 무기질이고 특히 납과 불소 등 여러 금속성 물질의 축적 기관이기 때문에 한약재 투여에 의한 골에 영향은 상당히 중요하다. 골의 무기질은 2가지의 형태로 나누어지는데 주요형태는 여러 가지의 성숙된 상태의 결정(crystal)내의 히드록시아파타이트(hydroxyapatite)를 구성하고 있고, 나머지는 부정형 칼슘 인산염이며 이것은 순수한 히드록시아파타이트보다도 칼슘/인 비율이 작으며 활발한 골 형성이 되는 곳이 생긴다.

유해 및 필수 중금속 중 불소와 납 등이 골 기질(matrix)에 축적되는 대표적인 중금속이며 이들의 축적은 골 표면(bone surface)과 그것과 접촉하고 있는 골액(bone fluid) 사이에서 교환으로 이루어진다. 골액은 세포외액체이며 표면은 앞서 언급한 히드록시아파타이트이다. 불소는 이들 표면의 전기적 특성을 변화시켜 다른 독성물질이나 유해중금속을 골속으로 이동을 촉진시키게 된다. 특히 납은 칼슘의 방출을 유도하여 골밀도를 감소시켜 여러 질환을 유발하게 된다.³⁹⁾

본 실험에서는 가장 문제가 되는 납의 골에서 농도가 대조군과 오적산 투여군에서 유의한 차이가 없었다. 또한 골의 콜라겐과 결합하여 여러 대사적 장애를 유발하는 수은 역시 두 군의 비교에서 유의한 차이가 없었다. 그러나 통계적으로 유의한 Se는 증감의 변화가 일관성이 없어 의미를 부여하기 어렵다고 사료된다.

4) 사료

본 실험에 사용된 사료에서도 상당량의 금속이 검출된 것을 볼 수 있었다.(Table 1-8) 이는 본실험에서 혼란변수로 작용할 수 있었으나, 사료내에 있는 금속에 대해서는 실험방법상 어려움이 있어 본 연구의 제한점이 되었다. 본 실험을 통해 한약재 오적산 투여에 의한 생체 필수금속을 비롯하여 중금속의 농도를 간장, 신장과 골에서 확인하였다. 결과를 요약하면 오적산 투여에 의해 생체 주요 필수금속의 농도는 증가하였고 신장에서 Hg의 감소하는 것을 제외하고는 거의 중금속 농도에서 대조군과 실험군이 차이가 없었다. 이러한 실험 결과는 오적산 한약재가 인체의 필수금속의 체외배출을 감소시켜 금속의존성 효소의 활성을 증가시키는 주요 약리작용을 하는 것으로 사료된다. 특히, 투여한 탕액에 함유된 필수 금속 및 중금속의 양이 투여된 사료에 비하여 평균 0.1~1%에 불과하고, 실험군에서 필수금속 농도의 증가는 50-100% 정도에 이르는 것으로 볼 때 약재 투여 자체에 의한 증가보다는 약재에 의해서 필수 금속의 배출이 감소된 것으로 해석된다.

그러나 중금속인 경우에는 대조군과 비교하여 측정된 전체 기관에서 유의한 차이가 없으나 Hg의 농도가 신장에서 50%의 감소가 나타났다. 특히 투여된 탕액에서 Hg가 검출되지 않았던 것을 고려할 때 오적산이 신장에서 Hg의 축적을 감소시키는 것으로 이해된다.

따라서 본 실험을 통해 볼 때에 오적산은 필수금속 및 중금속에 대하여 영향은 필수금속의 생체내 농도를 증가시키며 중금속 특히 Hg의 축적은 감소시키는 것으로 요약할 수 있다. 앞으로 더 많은 연구가 이루어져 한약재의 중금속 오염에 의한 부작용 문제에 대한 우려를 불식시킬 뿐만 아니라 한약재가 효소활성을 통하여 필수금속을 증가시킨다는 약리기전을 밝힐 수 있을 것으로 사료된다.

요약 및 결론

현재 개업 한의사가 多用하는 韓藥處方 가운데 하나인 五積散을 인간 섭취량의 $\times 1$, $\times 2$, $\times 4$, $\times 8$ 배로 Sprague-Dawley 흰쥐에 10일 동안 경구투여하여 간장, 신장, 골중의 금속농도 (Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Se, Zn)를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험 첫날과 5일, 10일째의 실험 군간의 체중, 사료섭취량은 차이가 없었으며, 10일째에 간장, 신장, 골의 무게에서도 유의한 차이가 없었다.

2. 오적산 투여후 간장중의 Al은 0.235 ~ 4.215mg/kg, As는 0.103 ~ 0.461mg/kg, Cd는 0.005 ~ 0.010mg/kg, Co는 0.017 ~ 0.046mg/kg, Cr은 0.137 ~ 0.403mg/kg, Cu는 1.736 ~ 4.827 mg/kg, Fe는 54.472 ~ 381.447mg/kg, Hg는 불검출, Mn은 1.159 ~ 2.803mg/kg, Ni는 0.007 ~ 0.095mg/kg, Pb는 불검출, Se는 0.682 ~ 1.887 mg/kg, Zn은 10.213 ~ 26.119mg/kg 검출되었다. 또한, 분석된 금속중에 Co, Cu, Mn, Zn, As, Cr 등은 대조군을 포함한 각 군간에서 유의한 차이를 보였으나, 대조군을 제외한 각 실험군간에서는 어떤 금속도 통계적인 차이를 보이지 않았다.

3. 오적산을 투여한 후 신장중의 Al은 1.712 ~ 31.230mg/kg, As는 0.062 ~ 0.439mg/kg, Cd는 0.010 ~ 0.062mg/kg, Co는 0.000 ~ 0.101mg/kg, Cr은 0.125 ~ 0.636mg/kg, Cu는 3.385 ~ 12.502mg/kg, Fe는 41.148 ~ 99.709mg/kg, Hg는 0.000 ~ 0.270mg/kg, Mn은 0.433 ~ 2.301mg/kg, Ni는 0.000 ~ 0.221mg/kg, Pb는 0.000 ~ 0.584mg/kg, Se는 0.540 ~ 1.600mg/kg, Zn은 8.775 ~ 17.060mg/kg 검출되었다. 또한, 분석된 금속중에 Cu, Se, Cr, Hg등은 대조군을 포함한 각 실험군간의 유의한 차이를 보이고 있었으며, Cu, Se, As, Cd, Cr 등의 금속들은 대조군을

제외한 각 실험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있다.($p < 0.05$)

4. 오적산 투여후 골중의 Al은 9.557 ~ 119.464mg/kg, As는 0.139 ~ 12.250mg/kg, Cd는 0.000 ~ 0.295mg/kg, Co는 0.022 ~ 0.243mg/kg, Cr은 0.239 ~ 1.999mg/kg, Cu는 0.000 ~ 2.291mg/kg, Fe는 240.249 ~ 841.956mg/kg, Hg는 0.000 ~ 0.983mg/kg, Mn은 0.214 ~ 7.353mg/kg, Ni는 5.473 ~ 11.453mg/kg, Pb는 0.000 ~ 8.502mg/kg, Se는 0.000 ~ 3.005mg/kg, Zn은 61.158 ~ 195.038mg/kg 검출되었다. 또한, 분석된 금속중에 Se, Cd 등의 금속들이 대조군을 포함한 각 실험군간의 유의한 차이를 보이고 있고, Se는 대조군을 제외한 각 실험군간에서 유의한 차이를 나타내었다.($p < 0.05$)

5. 간장, 신장, 골중 각종 금속간의 상관성은 대조군과 실험군마다 각각 다른 다양한 상관성을 나타냈다.

간장, 신장, 골중의 금속농도를 암수 실험동물에게 오적산을 10일간 인간기준 투여량의 8배까지 투여하였을 때에 간장에서 검출된 금속농도에서는 대조군을 제외한 실험군간에 유의한 차이가 없어 안전하다고 볼 수 있었으며, 신장에서는 변화가 관찰된 금속이 있었으나, 대체적으로 감소하거나 일관성이 없는 변화를 보였고, 골중에서도 약간의 변화가 있었으나, 금속성질과 양으로 비추어 볼 때에 대체적으로 인체의 유해성을 의심할 만한 내용은 없었다. 이러한 금속농도의 변화는 활발한 금속간의 물리·화학적 상호작용의 결과에 의하여 얻어진 것으로 사료된다.

본 연구는 동물실험의 결과이기 때문에 결과를 그대로 인체에 적용시키는 것은 무리가 있다고 판단된다. 그러므로, 앞으로 환자를 대상으로 좀 더 다양한 임상·역학 연구가 진행될 것을 기대한다.

참고문헌

1. 한상백. 다용한약재의 산지별 중금속농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원 석사학위 논문, 1998
2. 김남재, 심상범, 류재환, 김종우, 홍남두. 한약중 중금속 함량 및 용출에 관한 연구, 경희의학 1996, 12(2) : 158-166
3. 박철수. 다용한약재의 산지별 유기염소계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원 석사학위 논문, 1998
4. 이재욱. 다용한약재의 산지별 유기인계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원 석사학위 논문, 1998
5. 김창석. 다용한약재의 산지별 카바메이트계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원 석사학위 논문, 1998
6. But PP. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitution. J Trop Med Hyg, 1994, 97(6) : 371-4
7. Noroross WA, Ganiats TG, Ralph LP, Seidel RG, Ikeda TS. Accidental poisoning by warfarin-contaminated herbal tea. West J Med 1993, 159(1) : 80-2
8. 식약청. 생약의 잔류허용기준 및 시험방법 (안), 1998.11.17
9. 이선동, 김명동, 박경식. 한약재의 안전성 확보 및 관리방안, 대한예방한의학회지, 1998, 2(1) : 209-229
10. 사단법인 대한한의사협회. 다용한약재의 산지별 중금속 · 농약농도에 관한 연구(연구보고서), 1999
11. 이정열. 오적산을 투여한 흰쥐의 혈액중 중금속농도의 비교에 관한 연구, 상지대학교 대학원 박사학위논문, 2001
12. 의료보험연합회. 의료보험통계연보, 한방의료기관의 진료실적과 상병명에 대한 분류, 1998, p360
13. 황도연. 訂正增補方藥合編(全), 명문당, 1994, p18
14. U.S. EPA. Handbook for analytical quality control in water and waste water laboratories, 1979
15. 서용찬, 이선동, 유진열. 한약재중 중금속 함량측정시 분석정도관리법에 관한 연구, 한국환경위생학회지, 1998, 24(4) : 105-112
16. 조인호. SAS강좌와 통계컨설팅, 제일경제연구소, 1995
17. R.J.P. Williams. Zinc: what is its role in biology? Endeavor, 1984, 8:65-70
18. K.M. Hambidge, C.E. Casey, and N.F. Krebs, Zinc. In: Trace Elements in Human and animal Nutrition, vol. 2, 5th ed. (W. Mertz, ed), Academic Press, Orland, FL., 1986, pp. 1-137,
19. F.Y.U. Wu and C-W Wu. Zinc in DNA replication and transcription. Annu. Rev. Nutr. 1987, 7:251-272.
20. D.E. Coppen, D.E. Richardson, R.J. Cousins., Zinc suppression of free radicals induced in cultures of rat hepatocytes by iron, t-butyl hydroperoxide, and 3-methylindole. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1988, 189:100-109.
21. E. Cohen and C.A. Elvehjen. The relation of iron and copper to the cytochrome and oxidase content of animal tissue. J. Biol. Chem., 1984 107:97-105.
22. B.L. O'Dell. Bioavailability of and interaction among trace elements. In: Trace Elements in Nutrition of Children, Nestle Nutrition,

- Vevey/Raven Press, New York. 1985, pp 41-62,
23. F.H. Nielson and E.O. Uthus. Arsenic. In: *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements* (E. Frieden, ed), Plenum, New York. 1984, p319-340
 24. H.J. Almquist and C.R. Grau. Interrelation of metallothionein, choline, betaine and arsenocholine in the chick., *J. of Nutr.* 1944, 27:263-269.
 25. R.A. Anderson. Nutritional role of chromium. *Sci. Total Environ.* 1981, 17:13-29
 26. S. Okada and M. Suzuki and H. Ohba. Enhancement of ribonucleic acid synthesis by chromium(III) in mouse liver. *J.of Inorg. Biochem.* 1983, 19:95-103.
 27. Bakir et al. Methyl mercury poisoning in Iraq. *Science*, 1973, 181: 230-241.
 28. 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(2) : 129-130
 29. 和田攻著. 이영환, 정문호 역, *금속과 사람*, 신광출판사, 1993, p23-56
 30. 승정자. *극미량원소의 영양*, 민음사, 1996, p121-127
 31. 정호혁 외 6인. 한약재의 미량금속 및 무기질 함량조성, 한국식품위생안전성학회, 추계학술논문 포스터발표, 1999
 32. 백정혜 외 8인. 중국산 생약의 중금속 오염도 조사, *식품의약청*, 1996. 9, pp41-45
 33. 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, 6(12) : pp41-42
 34. 王麗 외 4人. 精神分裂症患者和一級新屬全血23種微量元素含量的測定與分析, *中國公共衛生*, 1999, 15(8) : pp723-724
 35. 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(4) : pp247-248
 36. 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(6) : pp348-349
 37. 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(2) : pp731-732
 38. 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
 39. 한국영양학회. *영양학의 최신정보*, 중앙문화사, 1998, p335-339
 40. Goyer RA, Leonard DL, Moore JF. Lead dosage and the role of the intranuclear inclusion body. An experimental study. *Arch Environ Health*, 1970, 20 : pp705-711.
 41. Goyer RA, Lead and the kidney. *Curr Topics Pathol* 1971, 55 : pp 147-176
 42. 최선미 외8인, 한약재 품질관리체계 선진화 모형에 관한 연구, *대한 예방한의학회지*, 2000, 4(2), pp193-205