

단일맹검시험을 통한 大黃 常用량의 독성작용 평가

권 혁 · 지규용 · 엄현섭*

동의대학교 한의과대학 병리학교실

Evaluation on Toxicity of Habitual dose of Extract of *Rheum Palmatum* through Single Blinded Pilot Study

Hyork Kwon, Gyoo Yong Chi, Hyun Sup Eom*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dong-eui University

This study is aimed to test physiological and hematological actions of *Rheum palmatum* through clinical pilot study optimized for usual oriental medicine prescription. Thirty-one cases were finally collected and the sample extract 100 ml of *Rheum palmatum* (ERP) was administered two times in a day during 3 days and checked with blood CBC test, urinalysis, liver function test, abdominal X-ray as well as general diagnostic process of oriental medicine; pattern identification, assessment of shapes and constitution. The total toxic effective rate of ERP was 9.68% in 3 cases of the whole in case of consistent uneasy state in the subjective symptomatic assessment and aggravation of blood and urine examination. The relevant diagnostic factors were so-eum constitution and essence type subject, carapaces species, lung type in the aspect of Jisan shape theory. On the other hand, the positive effective rate of ERP was 29.03% manifesting improvement of vital signs or present illness and no abnormal changes of blood chemistry and urinalysis and simple abdomen radiology. The relevant diagnostic factors were tae-eum constitution, energy type subject, aves species, heart and liver type in Jisan's shape theory. And the other cases were manifesting no specific change through the administration of ERP. The ratio of the numbers of decrease and increase was 44:5 in the tenderness and hardness of abdominal palpation. But if the pattern identification doesn't comply with the aim of rhubarb application despite of constipation and abdominal pain, the tenderness and biochemical report was shown in abnormal change. The mean number of diarrhea by ERP was 16.77 ± 6.95 during 3 days after administration, and the frequent areas of abdominal pain were lower>middle>upper in order, and it meant the target site of ERP too. Besides, the toxic reaction against ERP was expressed highly in case of decrease in blood cell count and hemoglobin, hematocrit having blood deficiency syndrome. Likewise, the toxicity of ERP was influenced by pattern identification manifesting present disease condition and diagnostic factors of four constitutions, Jisan's shape theory collaterally. In conclusion, evaluation of herbal toxicity in order for using as a clinical guideline, various diagnostic pattern information and shape features like the above should be studied together with other pharmacologic toxicology test for the future.

Key words : *Rheum Palmatum*, single blinded test, pilot study, toxicity evaluation

서 론

최근 한약사용의 증가와 함께 한약의 안전성 문제가 사회적 현안으로 등장하고 있다. 2003년에는 독성연구원의 한 보고서¹⁾에는 독성간염 환자 55명의 발병원인 역학조사 결과 61.7%가 한

* 교신저자 : 엄현섭, 부산시 부산진구 엄광로 995, 동의대학교 한의과대학

· E-mail : hseom@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8644

· 접수 : 2010/03/31 · 수정 : 2010/05/06 · 채택 : 2010/05/20

약복용이 원인이라고 발표한 바 있다. 그런데 독성은 한약 원료에 포함된 불순물이나 관리 부주의로 인한 오염, 기타 중금속이나 오용 등과 같은 약물 외적인 요인과 함께 연령이나 특이체질과 같은 개체요인도 포함하며 또한 복합적이어서 한두 가지로 단정하기는 어렵다.

일반적으로 한약의 독성과 안전성에 대한 연구는 單味藥 혹은 복합처방에 대한 급성 독성과 아급성 독성실험 및 한약과 양약의 병용투여에 의한 독성, 한약물 이상반응 등의 임상연구로부

터 이루어진다. 한약의 화학적 분석을 통해 오염물질과 중금속 포함여부를 관찰하기도 하고, 마우스 및 랫드를 대상으로 in vivo 실험을 통하여 한약에 의한 동물의 임상증상변화 및 조직 검사를 하기도 하며, 표적장기세포에 대한 in vitro 실험을 통하여 한약의 세포독성을 스크리닝하기도 한다.

그러나 한의학 이론상 小鼠(mouse)나 白鼠(rat)를 막론하고 쥐는 사람의 생리적 특성과 다른 것으로 인식되며 생리대사적 유사성에 근거하여 확립된 서양과학의 동물실험이론과는 다른 논리적 기반을 갖는다²⁾. 더구나 서양의과학에서 확립된 세포주를 이용하여 수많은 생화학적 과정 중의 몇몇 지표를 가지고 효능을 간접적으로 추정하는 연구방법은 整體觀에 바탕한 辨證論治의 관점에서 보면 片面性을 가질 수밖에 없다.

따라서 한의임상에 환원되는 연구결과를 도출하기 위해서는 이미 알려진 본초학적, 약리학적 지식을 바탕으로 예상되는 일반적인 부작용을 감안하면서 다양한 생리·체질·병리특성을 갖는 인체에 투여하였을 때 나타나는 독성에 관한 정보일 때 가장 유의한 연구결과가 될 수 있다.

大黃에 대해 <神農本草經>에서는 “味苦寒有毒…蕩滌腸胃推陳致新 通利水穀…”이라고 하였는데³⁾ 실험연구결과를 보면 대황의 “有毒”은 인체의 소화관을 탕적하는 강력한 瀉下作用을 지칭⁴⁾하는 것이지 급성 간염을 많이 일으킨다거나 치사율이 높음을 의미하는 것은 아님을 알 수 있다⁵⁾. 예를 들면 吉益東洞이 <藥徵>에서 “仲景이 下劑를 用한 것도 또한 많으니 大黃은 攻毒하는 것임을 알겠다.”라고 함이 그것이다.

따라서 임상 한의사에게 중요하게 기술되어야 할 毒性의 내용과 현재 한약연구에서 독성 표준으로 제시되는 여러 시험방법들 사이에는 큰 괴리가 있다. 임상에서 만나게 되는 환자의 여러 상태 변수에 대해 大黃의 사하작용이 어느 정도, 어떤 양상으로 변조를 일으키는지에 관한 정보가 중요함에도 불구하고 이런 약리특성에 대한 연구는 현재 전무한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 한의임상에서 실제 사용되는 약물투여방법과 용량이 인체에 투여되었을 때 발현될 수 있는 다양한 증상과 변화들을 수집하여 그 정도와 예후, 긍정적인 영향과 부정적인 영향 등을 관찰함으로써 대황의 약리효능과 독성 등을 시험적으로 평가하여 보고 그 평가방법의 적절성을 알아보고자 하였다. 이를 위해 단일맹검방법으로 실험을 설계하고 실시하여 유의한 결과를 얻었기에 다음과 같이 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1) 피험자 선정

2008년 8월 26일에서 2008년 11월 25일까지 동의대학교에 재학 중인 자료 임상시험의 구체적인 과정과 시험에 사용되는 약제에 대한 사전 정보를 전혀 제공하지 않았으며 본 임상시험의 취지와 목적에 자발적으로 동의하고 참여하기로 결정한 다음 서면 동의서를 작성한 자 35명 (남자 26명, 여자 9명)을 대상으로 하였다. 이들에 대해 예진을 실시하고 다음과 같은 제외기준을

적용하여 선정하였다. 예진은 병리학을 전공한 변증전문가 2인의 협조 하에 이루어졌다.

2) 제외기준

- (1) 위장기능이 무력하여 설사나 연변이 있는 경우
- (2) 특정한 질환에 대한 치료를 목적으로 약을 복용하는 경우
- (3) 發熱, 感冒, 癰疽 등의 감염성 질환을 갖고 있는 경우
- (4) 월경이 시작되거나 끝나는 경우
- (5) 임신이 의심되거나 임신 중인 경우
- (6) 의사의 지도에 의하여 주의를 요하는 정신질환, 신장질환, 심혈관계 질환 등의 중대질환이 있는 경우
- (7) 기타 약제 복용 중 발생한 신체변화에 의해 실험중단을 원한 경우

아울러 실험에 참여한 자원자들의 실험동의를 획득하였다.

3) 시험 중지 및 탈락 기준

피험자가 이상반응 또는 중대한 이상반응이 발생한 경우나 이로 인하여 피험자가 시험 중단을 요구한 경우, 해당 피험자의 시험 참여를 중지하였다. 시험기간 동안 음주를 한 자, 시험기간 시험약의 복용을 1회 이상 누락한 자, 피험자가 자발적으로 시험 참여를 중단하거나 동의를 철회한 경우, 기타 시험자로 부적합하다고 판단된 자는 탈락시켰다.

2. 시약의 제조

대황 표준품은 藥典規格⁶⁾에 표시된 성상을 기준으로 장엽대황(*Rheum palmatum* L.)을 HMAX사에서 구입하였다. 표준품에 sennoside A가 포함되어 있는지 확인하기 위해 HPLC를 사용하였다. 우선 sennoside A 표준품 10 mg(KFDA, RS09-200312)을 달아 PBS 5 ml에 녹인 뒤 500 μ l를 취해 total 2 ml가 되도록 70% MeOH에 녹여 사용하였고, 구입한 대황을 분말로 한 다음 1 g을 50% 아세톤 20 ml에 녹여서 진탕하고 상등액을 취해 추출한 뒤 감압농축하였으며 여기에 아세토니트릴 5 ml를 넣고 탈이온수 45 ml를 넣어 total 50 ml를 사용하였다. 얻어진 chromatogram 및 검사조건은 다음과⁷⁾ 같으며 정량 결과 sample 1 mg 안에 sennoside A가 0.1125 μ g 포함된 것으로 확인되었다.

시약의 제조방법은 다음과 같다.

표준품인 장엽대황 *Rheum palmatum* L. 5.0 kg을 구입하여 절단 및 추말한 후 500 g씩 무압식 전기약탕기에 넣고 증류수 5000 ml를 가하여 15분간 전탕하고 이를 멸균거즈에 여과하여 정청액(extract of *Rheum palmatum*, ERP) 4,200 ml를 얻었다. 이것을 100 ml씩 파우치 팩에 포장하였으며 이를 5회 반복하여 총 42,000 ml를 시험약제로 준비하였다. 약전에 규정된 1인당 용량이 3~30 g으로, 확정되어 있지 않아서 <傷寒論>의 大承氣湯과 桃仁承氣湯에서 대황 용량 4兩⁸⁾의 1/3分量, <方藥合編> 大承氣湯의 4錢 등을 기준으로 1회 15 g을 성인 표준용량으로 계산할 수 있다. 그러나 이는 得下乃止를 기준으로 하므로 8 g을 본 시험용량으로 하였다(Fig. 1).

3. 연구 방법

본 임상시험은 본초학적인 약리작용과 한약독성의 개념을

임상적으로 이해하기 위한 실증 목적에서 시행된 파일럿 테스트이며 따라서 임상시험심사위원회의 승인은 받지 않았다. 복용 전 피시험자의 상태를 진찰하여 진료부(chart)를 작성한 후 변증결과를 기록하고, 복용하는 날부터 경과를 기록하게 하였다. 진찰항목은 변증학을 전공하는 병리학교수 2인의 望問聞切과 기타 혈액검사, 뇨검사, 맥진기 검사, X-선 검사 등을 실시하였고, 3일간 복용 후, 4일차 오전에 똑같은 진찰과 검사를 시행하고 변화상태를 기록하였으며 경과기록지를 회수하였다.

최초 진찰과 검사가 끝난 후에는 경과기록지 작성지침을 전달하였으며 복통, 하리, 두통, 무력감의 횟수 및 정도에 관한 査定方法과 시험 중단 대상, 기타 주의사항 등을 설명하였다. 그리고 6회분의 ERP를 교부하고 귀가 후 당일 저녁부터 처음 복용시간으로부터 매 8시간마다 6회 연속 복용하게 하였다.

최초 시험참여 지원자는 35명이었으나 이 중 배제기준을 적용하여 4명이 탈락되었으며 총 31명의 차트 및 검사결과와 경과기록지 데이터를 획득하여 분석하였다(Fig. 2). 키와 몸무게 등의 일반적인 신체 조건들은 모두 정상범위에 있었으며 통계적 차이가 없었다(Data is not shown).

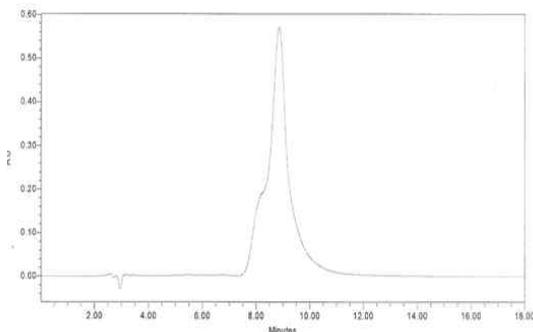


Fig. 1. Chromatogram of sennoside A contained in water extract of *Rheum Palmatum*. Column : μ -Bondapak Cis, Mobile phase : $H_2O:CH_3CN$ (80:20)+0.5 % oxalate acid, Detector : UV 280 nm Flow rate : 1.0 mL/min Sensitivity : 0.01 AUFS

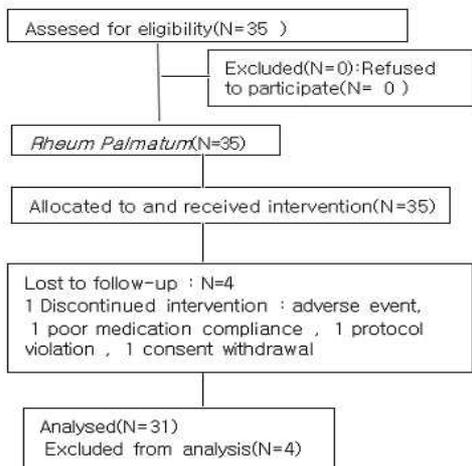


Fig. 2. Flow diagram of enrollment and outcome.

1) 생리지표변화 측정

호흡수와 맥박수, 혈압과 체온 등의 활력징후검사는 모든 피험자가 진찰실 내에서 15분간 휴식을 취한 안정 상태에서 12년의 임상경험을 가진 숙련된 한의사가 수은혈압계와 타이머 및 인체용 체온계를 사용하여 측정하였다. 혈압의 측정오차는 ± 5 mmHg로 계산하였다.

(1) 수축기압과 확장기압의 측정

혈압은 수축기압과 확장기압으로 나뉘며 임상적 의미도 다르지만 본 시험에서는 특별히 이와 관련된 변화를 나타낸 경우가 없어 함께 기술하였다. 정상 성인에서 수축기/이완기 혈압은 높게는 140/90부터 낮게는 100/60까지를 정상 범위로 기준하였다. 혈압의 일중변동에 해당하는 정상 범위는 수축기 10 mmHg, 이완기 5 mmHg 정도이므로⁹⁾ 이 기준을 적용하여 증가와 감소 및 정상범위를 판정하였다. 또한 정상 범위를 벗어나지 않는 한 ± 5 mmHg, 즉 투여전과 투여 후의 수축기 혹은 확장기압의 차이가 10이내인 경우는 일중 변동으로 보아 불변(changeless)으로 판정하고, 정상범위 이상 혹은 이하로 변화한 경우 증가(increase) 혹은 감소(decrease)라 판정하였다.

(2) 맥박 수의 측정

맥박 수는 계수기를 사용하여 우측손목동맥에서 1분간 측정하였으며 측정 오차는 예비 테스트에서 2회 반복 측정결과 ± 2 회 이내이고 안정 상태에서의 정상 범위는 보통 60~100회이므로 72 \pm 12회 이내의 변화는 정상변동으로 간주하였다. 또한 전통적인 脈診理論에서도 遲數脈은 고유한 호흡수에 따라 다를 수 있지만 이상은 60회 미만과 90회 이상에 해당된다.

(3) 호흡수의 측정

호흡수는 17 \pm 5회를 정상, 23회 이상을 이상 증가, 12회 미만을 이상 감소로 기록하였고 오차 범위는 ± 2 까지로 하였다.

(4) 체온변화의 측정

체온은 36.5 \pm 0.7 $^{\circ}C$ 를 정상 범주 내의 常時變動으로 인정하였다¹⁰⁾.

2) 변증진단

전통적인 한의진단방법에 준하여¹¹⁾ 四診을 실시하고 맥진 및 복진 결과를 차트에 기록하였다. 다만 활력징후 측정 등의 복용 전 진찰은 일괄적으로 동의대학교 한의과대학 경혈학 실습실에서 시행하였고, 복용 후 진찰은 체질검사와 형상진찰 및 四診檢査를 병행하기 위해 동의대학교 부속한방병원 사상체질과 진료실에서 사상체질진단 교수 1인, 형상의학진단 교수 1인, 一般四診에 의한 진단담당 교수 2인의 주도로 시행하였다.

사상체질의 판별은 사상체질과에서 시행하는 환자유 설문 체질분석 프로그램® (SSCQ-P : Sasang Constitution Questionnaire for Patients)¹²⁾을 사용하였고, 형상분석은 대한형상학회에서 펴낸 자료를 기준으로 판별하였다¹³⁾. 이처럼 진단 자료의 취득이 진단 전담자의 변증결과에 의존하여 통계적 균질화 과정을 거치지 못하였기 때문에 객관성을 확보하기는 어려웠다. 따라서 파일럿 테스트인 본 임상시험에서 그 결과가 논거 입증력보다는 ERP의 독작용 유형이 한의학적으로 유의미한 결과를 나타내는지를 평가하는 자료로 활용하였다. 또한 임상시험 참가자들이 특정한 질환을 갖지 않은 일반 성인이기 때문에 16명은

변증결과가 나오지 않았고, 15명은 변증결과가 도출되었다.

맥상의 변화정도를 측정하기 위하여 陰脈, 陽脈, 平脈의 세 종류로 나누었다. 전통적인 28맥법에 의한 맥상은 생리적인 상황에서도 약간씩 변동하므로 하나하나의 변화에 대해 의미 있는 해석을 하기가 어렵기 때문이다. 따라서 <傷寒雜病論·平脈法>에 근거하여 陰脈과 陽脈으로 분류하고¹⁴⁾ 정상맥 기준인 평맥은 황제맥진기 판정방법을 따라 緩脈을 준용하였다.

(1) 현병증의 진찰

현병력은 피험자로부터 청취한 대로 기록하는 부분(symptom)이고, 세부항목은 의사가 검사와 진찰을 통하여 얻어낸 정보(sign)를 의미한다.

(2) 설진양상의 진찰

설진은 진료실의 밝기가 자연채광과 형광등 조명이 혼합된 약 180 lux 정도인 실내에서 실시하여 색의 간섭을 최대한 배제하였다.

(3) 복진 양상의 진찰

복진은 한 피험자에 대해서도 複數의 복진 양상이 나타날 수 있기 때문에 통계적으로 표시하기 위하여 피험자 반응에 따른 변화와 의사의 촉진에 근거한 변화를 동시에 측정하였다. 통증이나 경결도의 표시는 촉진시 동통이나 불쾌반응의 정도를 0, 十, 卅, 卌의 네 단계로 구분하였고 복진 소견이 존재하는 부위를 모두 표시하였다.

복진부위는 九分區法으로 양협하간 및 양장골간 수평선과 兩不容穴로부터의 수직선이 만나서 생기는 9개의 分區를 기준으로 표시하였다¹⁵⁾.

(4) 맥상 변화의 측정

맥진검사는 황제맥진기 MAXMAC-27 (유맥스, 한국)을 사용하였는데 좌우 손관척부에서 脈壓을 輕重으로 나누어 High와 Low로 12장부맥을 묘출한다. 이는 왕숙화 <脈經>에 근거한 맥진법을 준용한 기기로서, 이 방법에 의하면 삼초는 右尺脈 浮取時 측정되는 것이나 <瀕湖脈學> 및 <醫宗金鑑> 등의 臟腑脈診定位法에 근거하여 大腸脈으로 파악하였고⁷⁾, 大黃의 歸經 및 運化瀉下作用과 관련되어 있으며 大腹에 위치한 胃의 脈을 합한 두 脈狀을 下痢, 腹痛과 연관 분석하기 위한 대표맥으로 취하였다.

(5) 국소 작용의 관찰과 기록

① 복통의 변화 기록

복통은 전적으로 자각감 진술에 의존하기 때문에 보통 VAS scale 등을 사용하는데 본 시험에서는 통증을 구체적으로 등급화하여 표현할 필요가 없으므로 '자각적으로 불편을 초래하는 복통'에 대해 하루 중 세 시기별 및 복부 부위별로 有無를 표시하도록 하였다. '불편을 초래하는' 정도는 평상시와 달리 ERP복용에 의해 발생한 부정적인 영향에 중점을 두고 일상적인 활동에 지장을 초래하는 정도의 통증이라 정의하고 지침을 전달하였다. 다만 배변 직전 일어나는 수축성 복통은 제외하였다.

② 분변의 변화 기록

분변은 색깔, 후중, 활설, 통설로 나누어 3일간 기록하게 했으며 하루에 세 개의 시간대를 구분하여 횡수를 기록하게 하였다.

③ 두통의 변화 기록

두통은 주요한 통증 부위를 전두, 후두, 측두, 두정으로 나누어 복통에서와 같이 하루 중 세 시기별로 有無를 기록하게 하였다.

④ 무력감의 변화 기록

무력감의 정도를 평가하기 위하여 복용 3일간의 상태를 자가 기록지에 보통(none)·輕度(mild)·中間(moderate)·極甚(severe)의 네 등급으로 나누어 하루 세 시기마다 기록하게 하였다.

3) 이화학검사

변증진단을 마친 후 혈액화학검사를 실시하여 복용 전후의 생화학적 변화를 관찰하였으며 세부 항목은 다음과 같다.

(1) 전혈검사 : CBC, RBC, WBC, Hct, platelet, MCV, MCH, MCHC, aPPT, ESR

(2) 간기능검사 : AST, ALT, gamma GTP, LDH, A/G ratio, albumin, total protein, BUN, Creatinine

(3) 뇨검사 : 색도, 탁도, 산도, 뇨중 glucose, 뇨중 protein, 뇨중 urobilinogen, 뇨중 bilirubin, 뇨중 ketone, 뇨중 blood, 뇨중 nitrogen, 뇨중 leucocyte, 뇨중 WBC, 뇨중 RBC

혈액검사는 DC Detection Method, SLS hemoglobin, Cumulative Pulse Height Detection법 등으로 검사하였으며, 간생화학 검사는 선택저해직접법, 효소법, DEA 완충액/L2, UV법, Jaffe법, Buiret법, Y-Glutamil-3-Carboxy-4-nitroanilide법 등을 사용하였고 뇨검사는 뇨자동분석기인 URISCAN PRO(Optima, S-300)를 사용하였다.

4) X-선 검사

腹部的 脹滿 정도, 즉 장내 가스의 변화 정도를 묘출하기 위하여 abdomen X-ray AP를 촬영하였다.

5) 유의성의 평가

본 시험결과의 유의성 판단은 주로 피험자 각각의 자료에 대한 정성적 분석에 의존하였으며, 활력징후 분석의 경우에는 통계적 평가를 위하여 평균값과 표준편차를 구하여 분석하였다. 통계 그래프는 Microsoft Excel 2007을 사용하였다.

결과 및 분석

1. 생리지표변화 분석

1) 수축기압과 확장기압에 대한 영향

수축기압과 확장기압 모두에서 비정상 범위로 증가되거나 감소된 경우는 없었다. 수축기압이 감소된 1레인 #7의 경우 150/100에서 130/90으로 감소하였는데 특별한 증상변화가 없으며 심박수와 호흡수는 정상범위 중에서도 표준 상태로 감소하여 긍정적인 영향을 미친 것과 일치한다. 체질 검사상 소음인이고 형상으로는 혈과, 어류, 방광체, 양명형, 심장형 등의 특징을 가진 것으로 판정되었다.

복용 후 혈압이 증가된 1레인 #30의 경우도 105/60에서 120/80으로 정상화되었는데 복용 전후에 현증상의 변화가 없으며 urinalysis상의 이상을 정상화시키는 것으로 보아 서로 일치된다. 체질 검사상 태음인이고 형상은 기과, 주류, 담체, 간장형으로 판정되었다(Table 1).

Table 1. Influences of ERP on the blood pressure of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#7	150/100	130/90	SE	blood	pisces	heart	YM	Blad.
#30	105/60	120/80	TE	pne.	quad.	liver	/	Gall

admin. : administration. Con. ty. : constitution type. sub. : subjects, sp. : species. vis. ty. : types of viscera. Mer. ty. : types of meridian. Blad. : bladder. Gall : gall bladder. SE : So-eum, TE : Tae-eum, pne. : pneuma(qi), quad. : quadruped. YM : Yang-myung

2) 맥박 수에 대한 영향

복용 전후의 결과를 보면 의미 있는 증가는 없었고 감소된 경우는 4례가 있었다. 이중 이상 범위에서 정상범위로 감소된 2례 중 #14는 100회에서 68회로, #7은 94회에서 78회로 변화했는데, #14는 현증상의 변화가 없었고 혈액검사 지표인 lymphocyte와 seg. neutrophil도 정상화되어 긍정적인 변화가 일치하였으며 체질 검사상 태음인이고, 형상특징으로는 신과와 기과의 혼합, 주류, 간장형, 담체 등인 것으로 판정되었다. #7은 94에서 78로 감소하였는데 이 긍정적인 변화는 1)에서와 같이 여기서도 일치하는 것으로 나타났다.

복용 전 정상 범위에서 복용 후 이상 감소된 #27은 80회에서 52회로 변화되었고 호흡수도 18회에서 11회로 감소하였는데 복용 후 현증상에 변화가 전혀 없고 혈액과 뇨검사상 특이한 변화가 없으며 오히려 정상범위로 안정되었다. 피험자 자각증상인 下痢時에도 後重感이나 복통 혹은 두통 등의 자극증상이 전혀 없는 것으로 응답하였다. 따라서 이는 ERP 복용 후 맥박과 호흡대사가 안정화된 것으로 해석되며 체질 검사상 소음인, 형상으로는 기과, 조류, 심장형, 방광체인 것으로 판정되었다.

복용 전 이상 증가상태인 98회에서 56회로 변화된 #6은 현증상에서 下痢와 함께 복용 후 腹滿感, 트림, 熱感이 생겼고 혈액 검사상 특별한 변화는 없으나 뇨검사상 뇨단백과 뇨중 케톤 및 뇨백혈구가 약간 증가되는 변화가 나타났다. 따라서 맥박의 이상 감소와 일치되는 결과를 보였으며 체질 검사상 소음인, 형상으로는 정과, 갑류, 폐장형, 방광체인 것으로 판정되었다(Table 2).

Table 2. Influences of ERP on the pulse change of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#14	100	68	TE	spirit	quad.	liver	/	Gall
#7	94	78	SE	blood	pisces	heart	YM	Blad.
#27	80	52	SE	pne.	aves	heart	/	Blad.
#6	98	56	SE	ess.	quad.	lung	/	Blad.

ess. : essence

3) 호흡수에 대한 영향

호흡수가 평소에 정상범위를 넘는 경우 2례를 제외하면 감소된 경우가 2례였다. 그 중 #23은 복용 전 25/min으로 이상 증가된 상태에서부터 복용 후 감소하여 18회의 정상 수준으로 회복된 것이었고 증상지표도 모두 복용 전보다 양호하여 호흡수 정상화와 일치하였으며 체질 검사상 소음인, 형상으로는 신과, 간장형, 주류, 소음형, 담체인 것으로 판정되었다. 호흡수가 이상 감소된 #27은 전술한 바와 같이 18회에서 11회로 변화하였으며 ERP는 긍정적인 약리작용을 보였다. 기타 평소 호흡수가 많았던 피험자

는 23회와 24회였는데 오차 범위 이내이므로 변화는 무의미하였고 모두 특이한 증상변화나 검사상 변화가 나타나지 않았다.

Table 3. Influences of ERP on the respiration change of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#23	25	18	SE	spirit	quad.	liver	SE	Gall
#27	80	52	SE	pne.	aves	heart	/	Blad.

4) 체온변화에 대한 영향

복용 전후 이 범위를 벗어나지 않으면 不變(changeless), 그 이상 혹은 이하의 변화가 생긴 경우에 증가(increase) 혹은 감소(decrease)라 판정하였다. #18의 1례에서 복용 전 35.4℃에서 복용 후에 34.8℃로 변화하여 모두 저체온 상태인 것으로 나타났다. 복용전 진찰에서 氣血虛挾痰飲證으로 辨證되었고, 복용 중 頭痛腦鳴과 嘔逆이 심(幸)하며 下腹痛과 無氣力感(幸)이 있다고 호소하였다. 그러나 혈액검사와 요검사에서는 호소 정도와 달리 아무런 변화가 없었으며 체질 검사상 태음인, 형상으로는 혈과, 어류, 신장형, 담체에 해당하는 것으로 판정하였다. 따라서 #18은 대황이 체온을 비롯한 증상지표에 대해서는 부정적인 방향으로 작용하였으나 진단검사지표와 일치하지는 않았다.

Table 4. Influences of ERP on the body temperature change of subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#18	35.4℃	34.8℃	TE	blood	pisces	kidney	/	Gall

2. 현병증에 대한 영향

현병증(present illness)은 전체 31例中 7예에서 나타났고 그 변화 정도는 10점 척도로 표시된 NRS(numerical Rating Scale)에서 2.1±0.5로 나타났다.

현병증은 증상의 개선이 4례, 증상의 발현 및 악화가 3례, 무변화가 24례였다(Fig. 3). 증상의 개선 4례는 #5, #19, #15, #22이고 腹滿, 트림, 食滯氣 등의 위장기능 개선과 後重感 감소, 胸悶, 숙변, 鼻塞, 痰涎, 上熱感, 수면의 긍정적 호전이 있었다. 이들의 혈액검사와 기타 결과를 보면 우선 #5은 평소 鼻塞이 많고 多痰, 잔노감, 소변 빈삭 등이 있으나 복용후 鼻塞과 痰涎 80% 정도 감소하고 수면이 개선되었다고 보고하였다, 체질검사상 태음인이고, 형상으로는 기과 폐장형 조류 소음형 담체(태음 기과 조류가 대황 약성과 부합)인 것으로 판정되었다. #19는 요중 백혈구가 높았으나 임상병리전문의의 소견에 의하면 다른 검사항목이 정상인 것과 결합하여 볼 때 우연적인 결과라고 판정하였고 특별한 現症은 없었으며 맥상과 복진도 정상으로 변화하였다. 체질 검사상 태음인이고, 형상으로는 기과, 비장형, 조류, 소양형, 방광체(태음인 기과 비장 조류 소양형)인 것으로 판정되었다. #15는 제반 이화학 검사상 정상이었으며 현증상이 감소되었으며 체질 검사상 소양인이고, 형상으로는 기과, 조류, 심장형, 양명형, 방광체인 것으로 판정되었다. #22은 이화학검사상 모두 정상범위였고 현증상과 함께 복진 증상도 소실되었으며 체질 검

사상 소양인, 형상으로는 신과, 심장형, 어류, 태양형, 방광체인 것으로 판정되었다.

부정적인 증상의 발현 및 악화는 식욕감소, 트림, 嘔逆, 수면, 口渴, 熱感, 腹滿, 脫力感, 頭痛, 耳鳴, 泄瀉, 飢로, 手足汗, 腰痛, 心悸의 증상 등이 가장 많았다. 전자의 증상 개선 4례보다 증상의 발현 및 악화 3례에서 소화기 증상의 악화가 심하여 투여 후 소화기를 자극하는 것을 확인할 수 있었다. #18과 #6은 앞에서 기술되었고, #11은 피로와 惡寒, 潮熱 등 현증상이 복용 후 악화되면서 혈액검사상 단핵구와 호산구가 증가하고 요검사상 백혈구와 단백이 증가하며 간기능검사상 AST와 ALT가 증가하여 제반 지표가 악화되었다. 변증상 肝胃陰虛內熱證이 있으며 체질 검사상 태음인, 형상으로는 혈과, 비장형, 주류, 소양형, 담체인 것으로 판정되었다(Table 5).

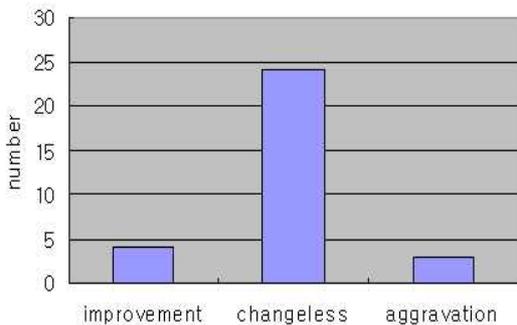


Fig. 3. Changes of the present illness before and after administration of ERP.

Table 5. Influences of ERP on the change of present illness of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#5	nasal cong.	Imp.	TE	pne.	aves	lung	SE	Gall.
#19	consti.	Imp.	TE	pne.	aves	spleen	SY	Blad.
#15	costive	Imp.	SY	pne.	aves	heart	YM	Blad.
#22	tight.	Imp.	SY	spirit	pisces	heart	TY	bladder
#18		Agg.	TE	blood	pisces	kidney	/	Gall
#11		Agg.	TE	blood	quad.	spleen	SY	Gall
#6		Agg.	SE	ess.	quad.	lung	/	Blad.

SY : so-yang, TY : tae-yang, Imp. : improvement, Agg. : aggravation, cong.: congestion, consti.: constipation, tight.: tightness of chest

3. 설진양상의 변화

모든 피험자의 설진 소견 31례 중 10례에서 변화를 나타냈다. 이 중에서 舌質乾裂(#11)이나 燥의 양상이 약간 심해진 것(#6, #7) 3례, 燥에서 邊紅으로 변한 것 3례(#14, #19, #7), 齒痕이 소실된 것 3례, 苔黃에서 苔白으로 변한 것 1례 등이었다. 이를 도표로 나타내면 다음과 같다(Fig. 4 & Table 6).

그런데 치흔소실과 黃苔의 白變은 긍정적인 치료 작용으로서 독성작용과는 무관하다. 실제로 이 각각에 대해 현병증의 변화를 살펴본 바 특별한 변화가 없거나 복진상 압통과 비경 등이 감소 혹은 소실되어 치료작용임을 증명하였다(#16, 17#, #25, #30).

설진상 #14와 #19의 예에서 복용 전 舌燥하다가 복용 후 舌

邊紅으로 바뀐 것은, 현병증이 개선되고 복진상 제우압통은 소실되었으며 좌측은 감소되었고 혈액검사지표도 정상화되었기 때문에 裏熱의 勢가 약화된 것으로 해석된다. 또 #7은 복용 후 평소 증상인 足心熱은 아무 변화가 없고 갈증으로 인한 飲水量 및 복진상 압통이 감소되었는데 이는 ERP의 복용 중 수반증상이나 수면도 양호하여 설진이 악화된 소견으로 판단할 수 없었다.

결국 #6과 #11은 설진에서도 복용 후 악화된 소견을 그대로 반영하는 것으로 판단된다.

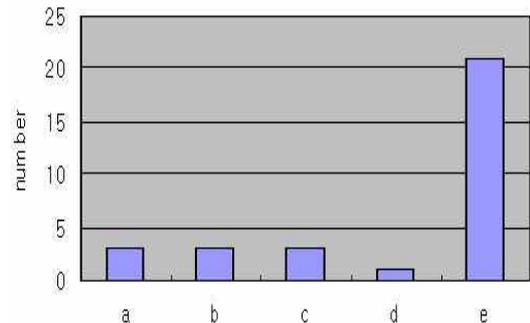


Fig. 4. Changes in the tongue diagnosis. a. Worsening of fissure or dryness of tongue. b. Changes of dryness to reddish border of tongue. c. Disappearance of tongue indentation. d. Changes of yellow to white tongue coating. e. Changelessness.

Table 6. Influences of ERP on the tongue color/coating and symptoms of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#11	dry & cleaved tongue	Agg.	TE	blood	quad.	spleen	SY	Gall
#6	dryness	Agg.	SE	ess.	quad.	lung	/	Blad.
#7	dryness	Agg.	SE	blood	pisces	heart	YM	Blad.
#14	dryness	mar. red.	TE	spirit	quad.	liver	/	Gall
#19	dryness	mar. red.	TE	pne.	aves	spleen	SY	Blad.
#7	dryness	mar. red.	SE	blood	pisces	heart	YM	Blad.

mar. red.: marginal redness

4. 복진양상의 변화

두 차례의 진찰에서 복진 소견이 표시된 피험자는 총 31례였고, 複數로 표시된 총 복진 사인은 12례였으며 이 중 복용 후 증가와 감소의 변화를 그림으로 나타내었다(Fig. 5).

그림을 보면 복진상 ERP 복용 후 압통과 痞·硬結의 정도가 감소한 경우는 44건으로 대부분을 차지하였고, 증가한 경우는 5건(#15, #3-臍左. #28-臍右. #20, #31-中脘)으로 나타났으며, 臍를 중심으로 좌우와 좌하부의 압통이 주로 증가한 것으로 나타났고, 中脘과 臍下部 및 心下部 등의 압통은 각각 10건, 4건, 2건이 주로 감소한 것으로 나타났다.

여기서 #3은 본래 있던 易滯 腹痛 便秘 등이 있음에도 불구하고 食後泄瀉 手足冷이 함께 나타나고 변증결과는 心脾陽虛로 진단되었으며 복용 후 시행된 혈액검사서 lymphocyte와 eosinophil, MPV 등이 미량이지만 정상범위를 넘었다. 또 #28은 설진이나 증상변화는 전혀 없었으나 이화학검사서 中性 leucocyte가 현저히 증가하였는데 다른 검사결과와 비교할 때 이

물질혼입으로 판단되었고, #15는 본래 제좌부압통(左)이 제좌부(左)로 옮겨간 것인데 排便後重感과 多汗症이 복용 후 나아진 것으로 보아 이는 제좌압통이 새로 생겼다가보다는 痛處의 이동 결과로 해석된다(Table 7).

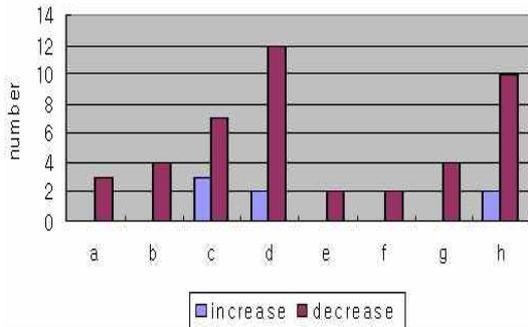


Fig. 5. Changes in the abdominal palpation test. a: Tenderness and stuffiness in supraumbilical area. b: Tender. & stuffi. in left inf. part of umbilicus. c: Tender. & stuffi. in left part of umbilicus. d: Tender. & stuffi. in right part of umbilicus. e: Hard & bloated feeling of hypochondriac area. f: Hard & bloated feeling of epigastric area. g: Tender. & bloated. of infraumbilical area. h: Tender. & stuffi. of gastric area.

Table 7. Influences of ERP on the abdominal palpation of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#29	Tender. & stuffi. in left part of umbilicus.	TE	blood	quad.	lung	SE	Gall	
#15	Tender. & stuffi. in right part of umbilicus.	SY	pne.	aves	heart	YM	Blad.	
#3	Tender. & stuffi. in right part of umbilicus.	SY	blood	pisces	spleen	SY	Gall	
#29	Tender. & stuffi. in right part of umbilicus.	TE	blood	quad.	lung	SE	Gall	
#28	Tender. & stuffi. of gastric area.	SY	blood	quad.	lung	TY	Gall	
#20	Tender. & stuffi. of gastric area.	TE	spirit	quad.	lung	TY	Gall	
#31	Tender. & stuffi. of gastric area.	TY	pne.	quad.	heart	TY	Gall	

5. 맥상 변화에 미치는 영향

맥상의 판정은 맥진기에서 얻어지는 12개의 맥상 파형을 단독 기준에 근거하여 모든 맥상을 결정하였다. 다만 대장맥과 위맥을 중심으로 여기서 얻은 다양한 맥상을 음양맥으로 단순화하여 변화여부를 관찰하였다. 그러나 한 피험자에서 두 맥상이 서로 상반되는 변화를 보이는 1례(#22)는 의사의 진맥자료를 기준으로 하였다. 맥상은 복용 후 3례를 제외한 28례에서 변화를 나타냈고 여기에서 대장맥과 위맥의 변화가 정반대는 아니지만 서로 다른 경우에는 大腸脈을 우선 채택하였다.

그 결과 陰脈에서 平脈으로 변환 것이 6례(#23, #9, #20, #16, #5, #13), 平脈에서 陰脈으로 변환 것이 3례(#28, #27, #24), 平脈에서 陽脈으로 변환 것이 4례(#15, #21, #1, #4), 陽脈에서 陰脈으로 변환 것이 4례(#11, #14, #12, #6), 陰脈에서 陽脈으로 변환 것이 2례(#10, #17), 陽脈에서 平脈으로 변환 것이 1례(#31)였다.

6. 국소 작용

1) 복통에 대한 영향

복통의 총 발생 건수는 1명을 제외하고 30명 중에서 총 255 건이었으며 복통이 발생하는 주요 부위는 하복으로 140건이고

그 다음은 제복으로 72건이며 상복부의 통증은 34건으로 비교적 적었다. 복통은 대개 두 부위 이상에서 발생하지만 한 부위에서만 지속적으로 나타나기도 하였다(Fig. 6).

예를 들면 하복통만 발생한 (#2-소양, 신과 심 조류 소양 담체, #16-태음, 신과 조류 간 방광, #3-소양, 혈과 비 어류 소양 담체, #20-태음, 신과 폐 감류 태양 담체, #17-소양, 기과 조류 폐 태음 담, #4-소음 기과 비 어류 태양 방광체, #28-소양, 혈과 폐 주류 태양 담체) 피험자는 7명이었고, 제복통만 발생한 피험자도 (#27-소음, 기과 조류 심 소음 방광, #14-태음, 신기 주류 간 / 담체) 2명이 있었다.

복통이 나타나지 않은 #24은 복용 후 후중감만을 보고하였는데 후중감은 평소 있던 증상이었고 무기력감도 없었다. 또한 맥상이나 복진도 변화가 나타나지 않았고 하리도 3일간 4회였으며 이화학검사에서도 유의할만한 변화는 없었다. 辨證上 陽明實熱證이었고 체질검사에서는 소양인, 형상으로는 血科 腎臟形 走類 陽明 膀胱體인 것으로 판정되었다(Table 8).

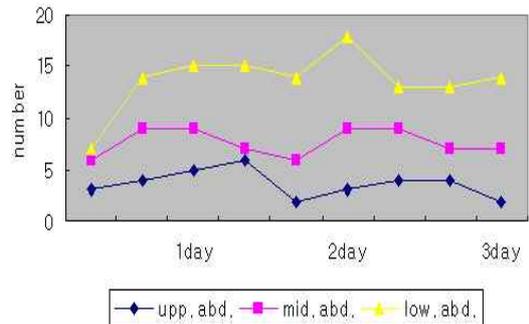


Fig. 6. Changes of the abdominal pain before and after administration of ERP.

Table 8. Influences of ERP on the abdominal pain of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case No.	before admin.	after admin.	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
#2	none	TE	SY	spirit	aves	heart	SY	Gall
#16	splenic damp-heat	TE	SY	spirit	aves	liver	/	Blad.
#3	short of heart-spleen yang	Lower abd. pain	SY	blood	pisces	spleen	SY	Gall
#17	abundant splenic damp	TE	SY	pne.	aves	lung	TE	Gall
#4	damp-hit	SE	SE	pne.	pisces	spleen	TY	Blad.
#20	none	TE	TE	spirit	quad.	lung	TY	Gall
#28	none	SY	SY	blood	quad.	lung	TY	Gall
#27	none	middle abd. pain	SE	pne.	aves	heart	SE	Blad.
#14	qi transform-ing into fire	TE	TE	spirit&pne.	quad.	liver	/	Gall
#24	none	pain(-)	SY	blood	quad.	kidney	YM	Blad.

2) 분변양상에 대한 영향

ERP의 복용으로 인한 下痢의 총 발생 건수는 31명 모든 피험자에서 354회 발생하여 3일간 평균 16.774±6.95회였고, 가장 심한 경우는 36회(#12), 가장 적은 경우는 7회(#29)였다. 하리가 발생하는 양상은 후중이 391건으로 가장 많고 그 다음은 활설이

225건이며 통설은 100건으로 나타났다. 후중은 下痢와 동반하지 않는 경우도 있어서 횡수가 다를 수 있다. 활설은 배변시 통증이 없이 하리만 있는 것이고 통설은 배변 직전 혹은 배변할 때 복통이 하리와 함께 나타나는 것을 의미한다.

3) 두통에 대한 영향

ERP 복용 중 불편감을 초래하는 두통이 5분 이상 지속되는 경우에 계수하였는데 총 발생 건수는 31명 중 11명에서 총 48회 발생하였다. 측두통이 25건으로 (#26-3회, #21-4회, #18-8회, #7-5회, #6-2회) 가장 많았으며 전두통은 11건(#29-1회, #26-5회, #23-1회, #8-1회, #7-1회, #6-2회), 후두통은 9건(#16-1회, #3-1회, #8-2회, #13-1회, #18-2회, #26- 2회), 두정통은 3건(#16-1회, #8-1회, #26-1회)이었다(Table 9).

Table 9. The numbers of the subjects manifesting headache after administration of ERP

Case total	headache frequency	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
31	11	TE 5	blood 4	quad. 2	liver 2	SE 3	Gall 5
		SE 4	ess. 1	aves 4	heart 2	TY 2	
		SY 2	pne. 4	pisces 3	spleen 2	SY 1	Blad. 6
		TY 0	spirit 2	carapaces 2	lung 4 kidney 1	YM 1	

4) 무력감에 대한 영향

무기력의 정도는 특별히 느끼지 못하거나 '경도'가 79.8%로 거의 대부분을 차지하였다. 무력감을 자각한 개체 수는 총 31명 중에서 28명이었고 시험기간 동안 총 208건이 발생한 것으로 보고되었다. 무기력의 정도는 이상 없음이 107건으로 가장 많았으며 경도는 59건이고 중간은 29건이며 극심은 12건 (#15-3회, #11-2회, #13-5회, #18-1회, #6-1회)으로 보고되었다. 이 중 극심한 무력감을 느낀 경우의 체질별, 형상별 변수는 다음 표와 같다 (Table 10).

Table 10. Influences of ERP on the languor of the subjects and their relevant diagnostic factors

Case total	languor	Con. ty.	four sub.	four sp.	5 vis. ty.	Mer. ty.	Blad./ Gall
31	5	TE 2	blood 2	quad. 1	liver 0	SE 0	Gall 2
		SE 2	ess. 1	aves 2	heart 2	TY 0	
		SY 1	pne. 2	pisces 1	spleen 1	SY 1	Blad. 3
		TY 0	spirit 0	carapaces 1	lung 1 kidney 1	YM 1	

7. 이화학검사

ERP의 혈액성상에 대한 영향을 평가하기 위하여 일반혈액 검사(CBC)를, 간기능에 대한 영향을 평가하기 위하여 AST, ALT, r-GTP, LDH, Albumin, TP, BUN, Creatinine, Bacteria를 검사했으며, 신장기능에 대한 영향을 평가하기 위하여 뇨 pH, 뇨 단백, 뇨중 잠혈, 백혈구, 적혈구수 등을 측정하였다. 그 중 정상 범위를 벗어난 유의성 있는 변화가 있는 항목을 다음과 같이 그래프로 나타내었다(Fig. 7). ERP의 독성에 대한 더 정확한 평가를 위해서는 조직병리 검사가 필요하지만 대황의 破血祛瘀作用에 주목하여 잠혈반응과 단백뇨 발생 여부에 주목하였다.

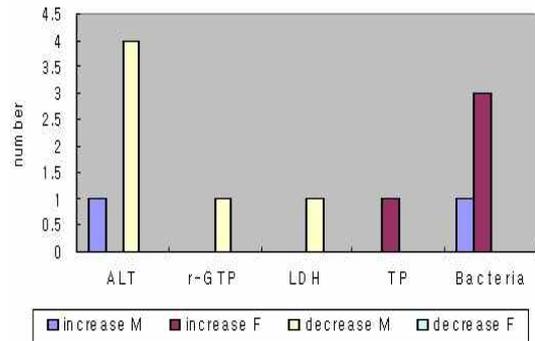


Fig. 7. Changes of the biochemical indices.

8. 단순 방사선 검사

복부 창만도를 객관적으로 표현하기 위한 복부 단순방사선 (A-P) 검사를 실시하였으나 중첩과 불현영역 등의 문제로 인하여 객관적인 측정기준을 확립할 수 없어서 측정 지표로 삼기는 어려웠다. 따라서 ERP가 가스형성에 미치는 경향성을 확인하는 정도에서 의의를 확인하였다.

고찰

大黃은 <神農本草經>에서 “下瘀血하고 破癥積하며 蕩滌腸胃”한다 하였고, 사상의학에서는 태음인 肝受熱裏熱證에 쓰였으며, <傷寒論>에서는 少陽陽明病과 陽明裏證 및 蓄血證의 大柴胡湯과 承氣湯類 등에 응용되었고, 변증론치에서는 大腸實熱, 大腸濕熱, 胃熱, 肝經濕熱證, 痰火擾心證, 氣閉證 등에 사용되었다¹⁶⁾.

한편 芝山の 형상분류¹¹⁾는 인체의 안면과 오관 및 체형 등의 형상특징에 근거하여 생리·병리적인 성질을 분류하고 方藥을 운용할 수 있는 이론을 체계화하였는데 여기에는 精神氣血 四科와 魚走鳥甲 四類, 肝心脾肺腎 五臟形, 그리고 膽膀胱體와 六經形 등¹⁷⁾이 활용되고 있다. 이들은 모두 음양기혈의 다소와 병리적 경향성을 내포하고 있기 때문에 대황 투여의 적합성 여부를 판단하기 위한 자료로 활용할 수 있다.

대황의 주요성분은 anthraquinone유도체이며 결합형인 sennoside류가 사하작용을 하는데¹⁸⁾ 특히 sennoside A가 가장 세다. 복용 후 결합상태의 sennoside는 대부분 흡수되지 않고 대장에 직달하며, 환원성 anthraketon은 장점막을 자극하고 Na+을 억제하여 장강으로부터 세포에 이르게 한다. 이로써 대장내의 수분이 증가되고 연동을 향진시켜 下痢하게 된다.

대황의 독성작용에 대한 연구에서 6개월간 10 g/(kg·d)을 복용할 때 나타나며, 6개월간 2.5 g/(kg·d)를 복용할 때는 큰 독성반응이 없다고 하였으며, SD계 rat 독성반응의 주요 표적기관은 신장이고 독성 부위는 신세뇨관 상피세포이며 간도 주요한 표적기관의 하나이긴 하지만 이는 가역적 손상이라고 하였다¹⁹⁾. 예를 들면 신장세포 A498에 대해 대황추출물 분액이 독성을 가진다는 연구²⁰⁾, 대황으로부터 추출된 total rhubarb anthraquinones (TRAs)을 랫드에게 투여하여 조직검사를 한 결과 신독성을 보였다는 연구결과²¹⁾ 등이 있다. 또한 대황이 약한 알리지 반응을 유발한다거나²²⁾ 대황의 주요성분인 emodin은

caspase-3의 활성을 통해 근위세뇨관 상피세포인 HK-2의 apoptosis를 유발하며²³⁾, rhein은 미토콘드리아 막 전위를 떨어뜨려 간 손상을 일으킨다는 보고²⁴⁾가 있다.

임상적으로 보고된 독성증상으로는 惡心, 嘔吐, 胃腸絞痛 등의 소화기 증상과 과량복용에서 나타나는 탈수나 체내 전해질평형 소실 및 허탈 등이 있고, 실험적으로는 emodin과 anthraquinone을 장기간 超大劑量 복용할 때 간, 신, 방광독성 등이 있으며, 장기 복용시 표적기관 세포가 암으로 변할 잠재적 위험이 있다²⁵⁾. 예를 들면 간독성에 관한 것으로는 대황의 rhein 성분이 간기능 저하의 지표가 되는 MDA 함량을 증가시킨다는 연구²⁶⁾와 만성 B형 간염 환자에게 투여한 결과 간독성을 나타냈다는 연구²⁷⁾결과 등이 있다.

이 외에도 대황은 암생성물질시험(AMES)에서 정상세포와 종양세포에 유전독성을 나타내며 V79세포에는 돌연변이를 일으키고, emodin은 B6C3F1에 대하여 음성 생쥐에 신세뇨관 종양을 발생시키고 생식계통 종양 발생 가능성을 시사하여 광범위한 독성 작용이 보고되었다²⁸⁾.

그렇지만 이러한 방법들은 많은 시간과 경비, 노동력을 요하면서도²⁹⁾ 그 결과들이 생체에서 실제로 나타나는 독성작용을 예측하는데 일부 내용만이 적용된다는 한계가 있다. 이에 따라 최근에는 조직이 가지는 3차원적인 구조와 기능을 활용하기 위해 정상 랫트에서 조직을 적출하여 조직슬라이스배양 기술을 통해 독성을 평가하는 방법도 쓰이고 있다³⁰⁾.

임상연구를 중심으로 한약 독성에 관한 증례 연구도 이루어져 입원 환자에게 지속적으로 한약을 투여한 후 심장, 간, 혈액, 신장, 중추신경계, 피부 등에 대한 장기독성시험³¹⁾, 특히 간기능 검사를 통한 간 독성과 신기능 검사 및 신장조직검사를 통한 신장 독성 위주로 한약의 독성 연구가 진행되기도 한다. 이 밖에 한약의 최기형 독성, 변이원성, 발암성 시험 등이 최근에 시행되고 있는 독성학 검사방법이다²²⁾.

그렇지만 한의사가 임상 상용량을 준수하였을 때 이러한 독성이 발현되는 경우는 거의 없다. 오히려 임상적으로 문제되는 것은 상용량에서 어떤 경우에 독성작용이 발현되는지를 파악하는 것이다. 한편 서의 약리학에서 약물의 유해작용(adverse drug reaction, ADR)은 적정치료량의 약물이 유일한 약리작용 외에 나타나는 바람직하지 않은 모든 작용(side effect) 중에서 환자에게 임상적으로 해를 끼치는 것을 가리킨다. 그러므로 ADR은 해당 환자가 그 약물에 비정상적인 과대반응을 나타낼 수 있는 상태를 시사하며, 실수에 의한 과량투여나 간 또는 신장 기능의 문제로 체내에 축적되어 나타나는 경우까지도 ADR로 인정된다³²⁾.

따라서 한의임상현실에서 나타나는 상황들과 더 부합하게 되며 한약의 독성에 관한 정보는 ADR의 개념이 더 유용할 수 있다. 따라서 성인 피험자의 체중차이에 따라 투여량을 증감하지 않고 동일하게 하며 약물외적인 독성요인을 철저히 제거한다면 ADR 중에서 개체요인만을 독성발현의 변수로 설정할 수 있다.

이러한 논거에 따라 저자는 大黃이 본래 得下即止하는 것이지만 임상적인 독작용의 발현특성을 조사하기 위해 상용량을 3

일간 연속 복용시키고 간기능과 신장기능을 평가하는 생화학검사와 및 일반혈액검사를 시행한 다음 전신적인 변화와의 상관성을 관찰하였다.

표준 임상용량에서 ERP의 전신적인 영향을 호흡수, 맥박수, 체온, 혈압, 현증상 등을 진찰하여 변화를 평가한 결과 상태를 호전시킨 긍정적인 변화를 일으킨 경우가 9명이고 상태를 악화시킨 경우가 3명이었으며 나머지는 특별한 자타각적 변화가 없었다. 호전시킨 경우의 체질은 소음인 3명과 태음인 4명과 소양인 2명이고, 형상조건으로는 氣科 6명이고 血科 1명과 神科 1명, 走類가 3명이고 鳥類 4명과 魚類가 2명, 膽體가 4명이고 방광체가 5명, 肝臟形이 3명과 心臟形 4명, 脾·肺形이 각 1명이었다. 반대로 부정적인 영향을 미친 경우 체질은 소음인 1명과 태음인 2명이고, 精科 1명과 血科 2명, 走類와 魚類 및 甲類 각 1명, 담체 2명과 방광체 1명, 肺腎脾形이 각 1명이었다.

반대로 ERP의 독작용을 증가시키는 악화된 경우의 변증내용을 보면 #18은 血虛挾 痰飲證을 갖고 있어 대황의 투여금지 조건에 부합함에도 불구하고 이화화검사와 지표의 변화를 나타내지 않았는데 이는 태음인, 혈과, 담체 등의 인자와 관련이 있을 것으로 추정된다. #11은 肝陰虛兼胃陰虛證 상태로 체질이나 형상조건보다 더욱 직접적으로 ERP의 사하작용에 대한 부정적인 반응이 유발된 것으로 이해된다. 반면에 #6은 아무런 이상증상이 없었으나 복용 후 악화되어 소음인·정과·갑류·폐장형에 해당하는 체질 및 형상소인이 중요한 영향을 미친 것으로 볼 수 있었다. 그러나 현병증에 대한 영향을 보면 체질이나 형상인자의 부합여부보다 현상태를 직접 반영하는 변증내용이 더 중요하고 일차적인 의미를 지닌 것으로 나타나 변증결과가 대황증에 부합하지 않으면 독작용이 심각함을 알 수 있었다.

복진변화에 대한 영향에서 압통이나 痞硬의 감소가 증가보다 44:5로 많았던 것은 ERP가 腸胃를 탕척하여 담음적체와 숙식 어혈을 제거하는 약리작용을 발휘함으로써 압통이 감소된 것으로 해석되며 실제로 감소되었던 예 중에서 복용 후 증상이 악화되었던 피험자는 한 예도 없었다. 또한 복통과 변비 등의 ERP 적용증상이 있음에도 불구하고 心脾陽虛와 같이 辨證상 부합하지 않으면 복진상 압통이 증가하고 이화화검사에서 이상조건이 나타났다.

다음으로 3일간의 상용량 투여에서 평균 하리 횟수는 16.77±6.95회였고 31례의 피험자 모두에서 발생하였으며, 복통은 첫날 복용 후부터 증가하기 시작하여 3일간 전반적으로 고르게 분포하며 2일째 가장 많음을 볼 수 있다. 또한 하복은 대장의 부위이고 제복은 소장의 부위이며 상복부는 위의 부위이므로 ERP가 작용하는 부위는 일차적으로 대장이며 그 다음으로 소장에도 작용함을 알 수 있는데 이는 郭의 연구결과와 일치한다.

하복통과 제복통 및 상복통이 발생한 피험자와 하리의 양상을 비교하여 보면 하복통만 있던 #2와 #17은 복용 후 복통이 사라지거나 거의 없어졌고 #3은 心下痛이 臍腹으로 옮기면서 여러 증상이 개선되었고, #4 #16 #20 #28은 증상변화가 전혀 없었으며 두통이나 무력감 등의 수반증상도 거의 없는 것으로 나타났다. #14는 이미 개선례에서 설명하였고 #27은 본래 증상이 없었

지만 복진상 증완압통(十)과 제좌우에 있던 결(十)이 모두 사라졌다.

반면에 상복통을 수반하거나 주로 나타나는 경우, 예컨대 #11, #18과 같이 현증상과 변증소견을 갖고 있거나 #6과 같이 평소에 증상이 없이 건강한 편이더라도 복용 후에 무력감이나 부작용이 나타날 가능성이 커진다. 이는 ERP를 복용한 뒤 복통의 부위가 상복부보다 아래쪽에서 발생할수록 예후가 양호할 것으로 추론할 수 있다.

두통에 미치는 영향을 보면 측두통은 개인당 발생 횟수가 약 4.4회여서 전두통 1.8회, 후두통 1.5회, 두정통 1.0회보다 특징적으로 자주 발생하였다. <醫學正傳>에서 “少陽偏頭痛者, 多便秘, 或可下之”라 하고 <東醫寶鑑·頭>에서는 <丹溪心法>을 인용하여 痰·熱이나 血虛·風 등이 원인이며 편두통이 심하거나 年久할 때는 下之해야 한다는 내용 등을 참고할 때, 이러한 대황의 약리학적 목표와 맞지 않는 상황에서 발생하였을 것으로 추정된다.

무력감은 5례에서 극심한 것으로 나타났는데 이 중 #6, #11, #18은 악화된 경우이고, #13은 복진상 압통반응이 감소되고 上熱感 증상도 감소되었지만 평소 있던 수면장애가 하리 및 복통과 함께 지속되면서 피로와 무력감이 심해진 것으로 판단된다. #15는 현증상 개선 및 腹滿後重感이 줄어들었고 이화학검사도 정상이었지만 새벽하리로 인해 수면시간이 부족하여 피로감이 극심한 것으로 진술하였다. 따라서 #13과 #15의 무력감은 대황 복용 자체보다는 수면부족이라는 부수적인 요인에 의해 초래된 것으로 해석된다.

한편 일반혈액검사에서는 적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크리트 등이 낮은 경우에 이화학검사상 이상변화가 나타나거나(4례) ERP 복용 후 검사상 이상은 없어도 피로감을 많이 호소하였는데(1례) 이는 이들 빈혈관련지표가 낮으면 ERP에 의한 독성반응이 쉽게 나타날 수 있음을 시사한다.

그러나, 맥상의 음맥 혹은 양맥으로의 변화는 일정한 규율성을 인정하기 어려웠고 현증상이나 복진 등의 결과와 서로 잘 문합하지 않았다. 이로써 맥진기를 통한 대장맥의 진단은 임상적 의미를 확인할 수 없었다.

이상의 자료를 종합하면, 형상조건으로는 四科에서 氣科와, 四類에서는 鳥類>走類와, 五臟形에서는 心>肝臟形과, 六經形에서는 陽明>少陰形과 관련하여 ERP의 작용이 긍정적으로 발현된 것으로 나타났다. 膽膀胱形은 유의성이 없었고, 체질의 경우는 형상변수보다 경위의 수가 적고 모순된 결과로 인해 판단하기 어렵지만 변증결과를 고려하면 太陰人>少陽人과 관련이 깊은 것으로 해석할 수 있다.

ERP가 독작용을 발현하는 일반적인 정황은 식욕감소, 트림, 嘔逆, 腹滿과 같은 소화기증상과 수면, 口渴, 熱感, 脫力感, 頭痛, 耳鳴, 피로, 手足汗, 心悸 등과 같은 전신성 증상이 나타났다. 또한 변증요인이나 체질 및 형상변수의 부적합 상황이 아님에도 불구하고 평소 수면부족이 있거나 하리로 인해 이차적인 수면부족이 발생하는 경우는 피로와 무력감 및 복통 등 ERP의 직접적인 작용에도 불구하고 이화학적 검사지표에 특별한 이상이 표현

되지 않았다(#13, #15). 이러한 결과는 기왕증상에 변화가 없거나 혹은 개선되는 변화를 수반한다면 약리학적인 독작용으로 나타나지는 않는다는 의미로 해석된다.

ERP에 의한 복통 양상도 주요 부위는 하복과 제복이고 1례를 제외하면 대복통을 겪하지 않는 경우에는 거의 긍정적인 변화를 일으키는 것으로 해석할 수 있었다. 특히 복용 후기로 갈수록 복통 부위가 하강하는 경향을 나타내는지의 여부가 독작용의 상관성을 파악하는데 중요한 것으로 나타났다.

역으로 말하면 설사 약리학적으로 일정한 독성이 있는 것으로 밝혀진 약제이고, 복용 후 일정한 부작용을 자각하는 증상이 있다 하더라도 임상적인 사용조건에 부합하였다면 약리학적으로 반드시 독성이 나타난다고는 볼 수는 없다는 의미이며, 이는 나아가 방제학적인 목표에 맞는 적극적인 한약의 사용을 촉진할 수 있는 계기가 될 것으로 생각한다.

비록 본 시험이 31례의 피험자에 임상 상용량을 3일간 투여하여 얻은 자료라는 한계가 있지만 이 연구는 앞으로 임상 한의사들이 개별적으로 독성 자료를 축적할 수 있는 기초적인 토대가 될 수 있을 것으로 기대한다.

결론

한의 임상에 요구되는 독성평가방법을 연구하기 위해 본 연구를 수행하였으며 피험자는 시험에 사용되는 시약의 정보를 모르게 하여 31명의 피험자로부터 최종결과를 분석하였다. 시약은 표준품 장엽대황(*Rheum palmatum* L.) 8 g을 추말하여 15분간 전탕하고 100 ml로 만들어(ERP) 3일간 6회 복용케 하였으며 실험결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

ERP는 총 31례 중 9례(29.03%)에서 긍정적인 영향, 3례(9.68%)에서 부정적인 영향을 미쳤고 그 중 2례는 이화학검사상 이상변화를 일으켰으며, 호흡수와 혈압 맥박수와 체온의 변화 및 현증상에 미치는 ERP의 작용으로부터 호전반응과 악화반응에는 太陰人·氣科·鳥類·心肝臟形과 精科·甲類·肺臟形 등이 각각 관련되는 것으로 나타났다.

복진변화에 대한 영향에서 압통이나 痞硬의 감소가 현저히 많았으며, 복통이나 변비 같은 대황 적응증이 있더라도 辨證결과가 부합하지 않으면 복용 후 압통의 증가와 이화학검사 이상소견 등의 독성 반응이 나타났다.

3일간의 ERP 상용량 투여에서 1인당 평균 총 하리 횟수는 16.77±6.95회로 모든 피험자에서 발생하였으며, 복통은 하복>제복>상복의 순서로 발생하여 ERP가 작용하는 부위는 대장>소장임을 알 수 있었으며, 예후 조사결과 복통의 부위가 상복부보다 아래쪽에서 발생할수록 예후가 양호한 것으로 추론할 수 있었다.

두통은 측두통이 가장 많았으며, 무력감은 독작용으로 인해 악화된 경우에도 발생하지만 수면부족과 같은 한약독성 자체 요인보다는 이차적인 상태변화로 인해 발생하기도 하였으며 이는 실제 검사에서는 독작용을 일으키지 않았다.

일반혈액검사상 적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크리트 등의 빈혈관련지표가 낮게 나온 경우에는 증후상 혹은 이화학검사상

ERP의 독작용이 상대적으로 잘 나타났다.

ERP의 연속 복용에 의한 독성표현은 현재의 病證狀態를 반영하는 변증결과에 가장 직접적인 영향을 받는 것으로 나타났으며 이는 하리에 수반되는 증상 및 이화학적 검사상의 이상과도 일치하였다. 또한 형상적인 특징이나 체질조건이 부합하는 경우에는 현증상의 악화에도 불구하고 이화학적 검사결과에는 특별한 이상변화가 발견되지 않았는데, 이로써 한약의 독성 평가를 위해서는 변증과 함께 형상적인 정보 및 체질특성이 향후 독성평가 연구에 유의하게 활용되어야 할 필요성을 확인할 수 있었다.

참고문헌

- 김동준. 식이 유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비 연구. 국립독성연구원, 2003.
- 지규용. 韓醫學에서의 Rat에 대한 實驗의 研究를 위한 基礎 研究. 玄谷學會. 第三醫學, 1(2):15-30, 1996.
- 吳 普, 述 著, 孫星衍, 孫馮翼. 神農本草經. 의성당, p 244, 2003.
- 최호영, 서부일. 임상한방 본초학. 도서출판 영림사, pp 46-54, 2004.
- 陰 健, 郭力弓. 中藥現代研究與臨床應用 1. 學苑出版社, 北京, pp 66-71, 1993.
- 식품의약품안전청. 대한약전의한약(생약) 규격집 2007. 신일 북스, 2008.
- 김미화, 장성엽, 이제현, 고성권, 육창수. 대황속의 sennoside A의 HPLC에의 정량. 경희대학교 논문집, Bull. KH. Pharma, Sci, 28: 115-120, 2000.
- 문준전 외 6인 공편. 傷寒論精解. 경희대학교출판국, p 239, 422, 1999.
- Susan Smeltzer, Brenda Bare. Textbook of medical surgical nursing 9ed. Lippincott, p 545, 2000.
- Wilson, et al. Harrison's principles of internal medicine Vol. 1, Int. ed, McGraw Hill Inc, 1191, p 125.
- 이봉교, 박영배. 한방진단학, 정보사, p 42, 275, 2000.
- 온라인 진단시스템에 사용되는 의사용 체질진단 함수의 진단 정확률 연구 사상체질 의학회지 20(3):83, 2008.
- 대한형상학회. 지산형상 의안. 지산출판사, pp 17-29, 2003.
- 蔡德元. 古本傷寒雜病論校評. 河南科技, p 165, 1992.
- 최연순, 최영희, 김조자 편역. 신체검진, 수문사, p 196, 1998.
- 지규용 외. 한방병리학. 한의문화사, pp 390, 407, 471-472, 2007.
- 최명희, 박원환. 人身의 形象醫學의 觀察方法에 關한 研究. 대한한의진단학회지 5(2):262-282, 2001.
- 郭望祥. 大黃의藥理研究概況. 江漢大學學報(醫學版), 30(2):60-61, 2002.
- 王清秀, 吳純啓, 廖明陽. 大黃及其主要成分的毒性毒理研究 毒理學雜誌 21(4):301-302, 2007.
- 나명석 외. 신장 상피세포주 A498을 이용한 대황(Rheum undulatum L.)추출물의 세포독성. 한국식품영양학회지 13(5):460-464, 2000.
- Yan, M., Zhang, L.Y., Sun, L.X., Jiang, Z.Z., Xiao, X.H. Nephrotoxicity study of total rhubarb anthraquinones on Sprague Dawley rats using DNA microarrays., J Ethnopharmacol. 107(2):308-311, 2006.
- 이선동, 강순수. 한약의 毒性연구(최근 보고된 문헌을 中心으로). 원광한의학회지 1(1):33-38, 1991.
- Wang, C., Wu, X., Chen, M., Duan, W., Sun, L., Yan, M., Zhang, L. Emodin induces apoptosis through caspase 3-dependent pathway in HK-2 cells, Toxicology. 231(2-3): 120-128, 2007.
- Bironaite, D., Ollinger, K. The hepatotoxicity of rhein involves impairment of mitochondrial functions. Chem Biol Interact. 103(1):35-50, 1997
- 孫玉琦, 曹俊崑, 肖小河, 李祖倫. 對大黃“毒性”的 認識與思考. 世界중서의결합잡지, 2(2):112-114, 2007.
- 김순선 외. 천연물이 간대사에 미치는 영향에 관한 연구(III). 식품의약품안전청 연보, Vol. 2, 1998.
- Yuen, M.F., Tam, S., Fung, J., Wong, D.K., Wong, B.C., Lai, C.L. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 24(8):1179-1186, 2006.
- 李 瑛, 劉伏友. 大黃의毒副作用研究 China Pharmacy 17(9): 710-711, 2006.
- 김준규 외. 식품·의약품 등 유해기능물질의 최신 독성연구동향에 관한 조사 연구(II) 독성물질 국가관리체계 구축사업 연구보고서. 국립독성연구원, pp 16-25, 2006.
- 엄영나 외. 식품·의약품 중 유해기능물질의 일반독성 스크리닝, 독성물질 국가관리체계 구축사업 연구보고서. 국립독성연구원, pp 26-33, 2006.
- 고성규, 장병은, 최재선. 한약물의 ADR. 동의생리병리학회지 18(4):957-964, 2004.
- 서울대 출판부, 서울대 의과대학 편. 임상약리학. p 272, 1998.