



Original Article / 원저

『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법

노종성, 윤미정¹, 신순식*

동의대학교 한의과대학 방제학교실 및 한방당뇨비만연구소

¹목원대학교 의생명·보건학부

How to Prepare *Rehmanniae Radix Preparata* Described in the 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine*』 Jong Seong Roh, Michung Yoon¹, and Soon Shik Shin

Department of Formula Sciences and Research Center of Korean Medicine
for Diabetes and Obesity, College of Korean Medicine, Dong-Eui University

¹Division of Medical Engineering and Health Management, Mok-Won
University

ABSTRACT

Objectives : *Rehmanniae Radix Preparata* was prepared in the traditional *Rehmanniae Radix Preparata* preparation method set forth in the 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine(Donguibogam)*』 with a view to measuring the contents of 5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde(5-HMF) at individual stages of steaming and sundrying and identifying new chemical components.

Methods : Based on the traditional *Rehmanniae Radix Preparata* preparation method set forth in the 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine*』, *Rehmanniae Radix Preparata* steamed and sundried once through nine times was prepared. Thereafter, 5-HMF contents were analyzed and new chemical components were identified in the *Rehmanniae Radix Preparata* using Waters HPLC e2695, 2640 detectors, a Waters Acquity UPLC system, and a Micromass Q-TOF Premier mass spectrometer.

Results : The *Rehmanniae Radix Preparata* preparation method set forth in the 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine*』 is a unique preparation method in Republic of Korea different from that in China. In the first stage of the method, fresh *Rehmanniae Radix Crudus* was divided into high quality, medium quality, and low quality ones named *Rehmanniae Radix Crudus* (Caelum)(天黃), *Rehmanniae Radix Crudus* (Homo)(人黃), and *Rehmanniae*

Radix Crudus (Terra)(地黃) respectively to use *Rehmanniae Radix Crudus* (Caelum) and *Rehmanniae Radix Crudus* (Homo) for preparation of juice while using *Rehmanniae Radix Crudus* (Terra) to make *Rehmanniae Radix Preparata*. In the second stage, *Rehmanniae Radix Crudus* (Caelum) and *Rehmanniae Radix Crudus* (Terra) were made into juice and *Rehmanniae Radix Crudus* (Terra) was soaked in the juice. In the third stage, among auxiliary materials, rice wine named *Purum Vinum Oryzae*(淸酒) brewed from sticky rice was sprinkled on *Rehmanniae Radix Crudus* (Terra) to the extent that *Rehmanniae Radix Crudus* (Terra) became wet. In the fourth stage, *Rehmanniae Radix Preparata* steamed in earthenware steamer was dried under natural sunlight. The contents of 5-HMF in *Rehmanniae Radix Preparata* steamed and sundried once through nine times were shown to be below 0.1% in all cases. Pomolic acid was identified as a new chemical component.

Conclusions : In conclusion, the *Rehmanniae Radix Preparata* preparation method set forth in the 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine*』 is thought to be a unique preparation method in South Korea in which *Rehmanniae Radix Preparata* is completed through the first stage in which fresh *Rehmanniae Radix Crudus* collected from fields is divided into high, medium, and low quality ones and fresh *Rehmanniae Radix Crudus* juice is made, the second stage in which the high quality fresh *Rehmanniae Radix Crudus* is soaked in the fresh *Rehmanniae Radix Crudus* juice, the third stage in which the fresh *Rehmanniae Radix Crudus* is steamed, and the fourth stage in which the steamed *Rehmanniae Radix Crudus* is dried.

Key words : *Rehmanniae Radix Preparata*, *Treasured Mirror of Eastern Medicine*, 5-HMF, pomolic acid

I. 緒 論

熟地黃은 성질이 따뜻하여 腎氣를 돕고 血을 補하며, 骨髓를 補하고 精을 채워주는 작용이 있으며¹⁾, 補血養陰, 氣血雙補와 補陽의 대표 方劑인 四物湯, 六味地黃丸, 八物湯, 十全大補湯 및 八味地黃丸을 조성하는 중요한 약물이다.

熟地黃은 玄蔘科 (*Scrophulariaceae*)에 속한 다년생 草本인 地黃 (*Rehmannia glutinosa Liboschitz var. purpurea Makino*), 地黃 (*Rehmannia glutinosa Libosch*)과 懷慶地黃 (*Rehmannia glutinosa Libosch. Hueichingensis (Chao et Schih) Hsia*)의 根莖을 가공한 것²⁾, 지황 *Rehmannia glutinosa Liboschitz ex Steudel* (현삼과 *Scrophulariaceae*)의 뿌리를 포제가 공한 것³⁾이라고 정의를 내리고 있으나 『東醫寶鑑』에서 “생지황즙에 담갔다가 술을 뿌려 아홉 번 찌고 아홉 번 햇볕에 말린 것을 熟地黃이라 한다 (浸汁灑酒, 九蒸九曝, 謂之熟地黃.)”¹⁾라고하여 보다 분명하고 구체적으로 정의를 내리고 있다.

『東醫寶鑑』은 역사적 가치, 기록정보의 중요성,

관련 인물의 업적 및 문화적 영향력 등을 인정받아 2009년 7월 31일에 유네스코의 세계기록유산으로 등재되었고⁴⁾, 이를 계기로 문화재청은 2015년 6월 22일에 보물에서 국가지정문화재 국보 제319-1호, 제319-2호, 제319-3호로 승격 지정하였다⁵⁾.

熟地黃의 本草學과 方劑學에서 차지하는 중요성에 비해 시중에서 유통되는 熟地黃은 『東醫寶鑑』의 제조 전통을 고려하지 않고 분명한 학문적인 근거 위에서 제조되고 있는지는 의문이다. 본 연구에서는 『東醫寶鑑』의 실용적 가치를 한단계 더 높이기 위하여, 『東醫寶鑑』 「雜病篇卷之九」 「雜方」 「作熟地黃法」에 근거하여 熟地黃을 제조하는 방법을 문헌 그대로 재현하였고, 熟地黃의 지표성분인 5-히드록시메틸-2-푸르알데히드 ($C_6H_6O_3$: 126.11, 5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde, 5-HMF)를 蒸曝 단계별로 측정하고, 일부는 시중에 유통 중인 熟地黃과 비교하였으며, 시간차 비행질량분석기를 통하여 시중 유통 중인 熟地黃에는 없는 새로운 물질을 제시하고자 하였다.

* Corresponding author : Soon Shik Shin, PhD. Professor, Department of Formula Sciences and Research Center of Korean Medicine for Diabetes and Obesity, College of Korean Medicine, Dong-Eui University, 52-57 Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 47227, Republic of Korea
Tel : +82-51-850-7414, Fax : +82-51-853-4036, E-mail : ssshin@deu.ac.kr

• Recieved : February 5, 2016 / Revised : February 19, 2016 / Accepted : February 24, 2016

II. 제조재료 및 연구방법

1. 제조재료

1) 生地黃

생지황은 나눔제약(Daegu, Republic of Korea)에서 구입한 후 산청한방약초연구소와 동의대학교 방제학교실에서 정선하여 실험에 사용하였다 (Table 1). 밭에서 채취한 生地黃은 품질에 따라 세 등급으로 나눈다. 방금 채취한 생지황을 물에 담겼을 때 뜨는 것을 天黃이라 하고, 반은 뜨고 반은 가라앉는 것을 人黃이라 하며, 바닥에 가라앉는 것을 地黃이라 한다. 이들 중에서 地黃이 가장 효과가 우수한 상품이고, 人黃과 天黃의 순으로 효과가 낮아진다. 生地黃을 채취, 汁 제조, 蒸熟과 건조할 때는 구리나 쇠붙이로 만든 도구에 닿지 않게 해야 한다. 이들 세 생지황 중에서 地黃은 효력이 가장 우수하여 熟地黃을 만드는 재료로 사용하고, 나머지 天黃과 人黃은 버리지 않고 生地黃汁을 만드는 용도로 사용한다.

Table 1. The composition of *Rehmanniae Radix Preparata*

韓藥名	Ingredient	%
生地黃	Fresh <i>Rehmanniae Radix</i>	100
Total amounts		100

2) 준비물

웅기시루, 소쿠리, 나무물통, 녹즙기(Hurom Juicers, Donga Otsuka Co., Republic of Korea), 광목천, 김치냉장고, 삼베자루, 나무건조대, 장작불, 찹쌀술(Hwarang, Kyodongbeobju, Gyeongju, Republic of Korea)

2. 연구방법

1) 문헌근거

生地黃을 채취하여, 많고 적은 것에 관계없이 물에 담갔을 때, 밑에 가라앉는 것은 地黃이라 하고, 절반 정도 가라앉는 것은 人黃이라 하며, 물위에 뜨는 것은 天黃이라 한다. 人黃과 天黃 및 가는뿌리를 짓쪄어 汁을 취하여, 地黃을 담가서 버드나무시루나 질그릇시루에 넣고 폭 썰서 벌에 말린다. 또 그 즙에 하룻밤 담갔다가 썰서 햇볕에 말리기를 9번 하는데, 찢 때마다 찹쌀로 만든 淸酒를 뿌려가면서 썰며, 문드러질 정도로 폭 익어, 무쇠처럼 검은색이 되면 다 된

것이다. 이것을 벌에 말린 다음 거두어서 약에 넣어 쓴다 (採生地黃不拘多少, 以水浸之, 沈者名地黃, 半浮半沈者名人黃, 浮水上者名天黃. 其人黃天黃及細根, 擣取汁, 其地黃浸之以柳木甑或瓦甑, 盛地黃, 蒸熟取出曬乾. 又浸汁中一宿, 又蒸之出曬乾, 如此九蒸九曬, 蒸時每以糯米淸酒灑之, 十分爛熟, 色如烏金色則成就矣, 乃曬收之, 入藥聽用). (俗方)⁶⁾

2) 제조과정

○ 제1단계 : 生地黃의 上中下品 선별과 生地黃汁의 제조 공정

밭에서 채취한 생지황을 품질에 따라 세 등급으로 구분하는데, 天黃(下品)은 물에 담굴 경우, 물 위에 뜨는 것이고, 人黃(中品)은 반은 뜨고 반은 가라앉는 것이며, 地黃(上品)은 가라 앉는 것이다. 天黃은 품질이 낮은 下品地黃, 人黃은 품질이 보통인 中品地黃, 地黃은 품질이 우수한 上品地黃으로 구분해서 이름 짓는다. 봄 음력 3월 또는 가을 음력 9월에 채취한 생지황 100%를 기준으로 하였을 때 대략 20%는 하품지황, 30%는 중품지황, 50%는 상품지황으로 구성되어 있다. 熟地黃 제조에서 상품지황 115근을 선별하여 熟地黃 제조용 원품으로 가려내고, 남은 상품지황, 중품지황 및 하품지황을 생지황즙으로 사용하였다. 생지황즙 제조용 생지황을 녹즙기(휴롬녹즙기, 동아오츠카, 한국)를 이용하여 생지황즙을 제조한 후, 광목천에 여과하여 찌꺼기는 버리고 맑은 액을 받아 熟地黃 침지용으로 사용하였다.

○ 제2단계 : 상품 生地黃을 生地黃汁에 浸漬하는 공정

선별한 상품지황 115근을 8 등분하였다. 침지용 생지황즙 8,000cc를 8등분하여 질그릇 용기마다 1,000cc씩 부은 다음, 1시간 간격으로 6회 정도 골고루 뒤집어 주면서 12시간 침지시켰다(1회 침지 조건). 2회째부터는 1차 증숙한 熟地黃에 침지용 생지황즙 30,000cc를 8등분하여 질그릇 용기마다 3,750cc씩 부은 다음, 하룻밤(12시간) 침지시키는데 1시간 간격으로 6회 정도 골고루 뒤집어 주었다. 9회째까지 이 과정을 반복하였다.

○ 제3단계 : 蒸熟 공정

웅기시루(직경×깊이; 50cm×55cm) 바닥에 대나

무 깔개(2.0cm×25cm)를 덮고, 위의 제2단계 과정에서 침지한 제조용 지황을 삼베천에 넣고 찹쌀 청주를 살짝 축여줄 정도로 뿌려준 뒤 삼베천의 입구를 봉한 다음, 옹기시루 안에 넣고 시루뚜껑을 덮었다. 솔바닥에 적당량의 물을 채우고 솔과 시루 사이, 시루와 시루 뚜껑 사이를 밀가루 떡으로 충분히 봉한 다음, 가열 후 김이 날 때부터 90분간 센 장작불로 증속하였다. 이 과정을 9회 반복하였다.

○ 제4단계 : 건조 공정

제3단계 과정에서 증속한 熟地黃을 대나무발 위에 삼베천을 깔고 낮에는 햇볕에 놓아 건조시키고, 밤에는 실내에서 선풍기로 건조하기를 10일간 진행하였다. 이 과정을 9회 반복하였다.

○ 상기 과정 반복 공정

위의 제1단계에서 제4단계까지 생지황 채취, 생지황즙 제조, 증속과 건조 과정을 9회 반복하여 최종적으로 생지황이 20배 농축된 무쇠처럼 검은색의 구중구폭(九蒸九曝)의 熟地黃이 완성되었다.

3) 정량분석

熟地黃을 잘게 잘라 약 2g을 정밀하게 달아 50% 메탄올 100ml을 넣고 3시간 환류추출하여 여과한

다.(×2회) 여액을 모두 합한 다음 헥산 200ml씩으로 2회 추출하여 헥산층은 버린다. 남은 물층을 부피가 반이하가 되도록 감압농축 후 에틸아세테이트 100ml씩으로 2회 추출하고 추출액을 합하여 감압하에서 용매를 날려 보낸다. 잔류물을 메탄올에 녹여 20ml로 하여 검액한다.

액체크로마토그래프법에 따라 Waters HPLC e2695, 2640검출기 (Waters, Milford, MA, USA)는 자외부흡광광도계(측정파장 280 nm), 칼럼은 4×6mm, 15×25cm인 스테인레스강관에 5~10mm의 ODS칼럼을 이용하였다. 칼럼온도는 25℃, 이동상은 물과 아세토나이트릴혼합액(95:5)을 사용하였으며 유량은 1.0ml/분으로 분석하였다.

또한 질량분석의 경우 Waters Acquity UPLC system Micromass Q-TOF Premier mass spectrometer (Waters, Milford, MA, USA)를 사용하여 분석을 실시하였다. 칼럼의 경우 BEH 1.7mm, 2.1×100mm, 을 사용하였으며, 칼럼온도는 35℃로 하였으며, 이동상A는 물과 0.1% Formic acid혼합액, 이동상 B는 아세토나이트릴과 0.1% Formic acid를 사용하였다. Capillary voltage 2300V, Cone voltage는 50V이며, Scan mode는 positive mode를 사용하였으며, 분당 0.4ml로 분석하였다.

Ⅲ. 研究 結果

1. 蒸曝단계별 지표물질(5-HMF) 함량

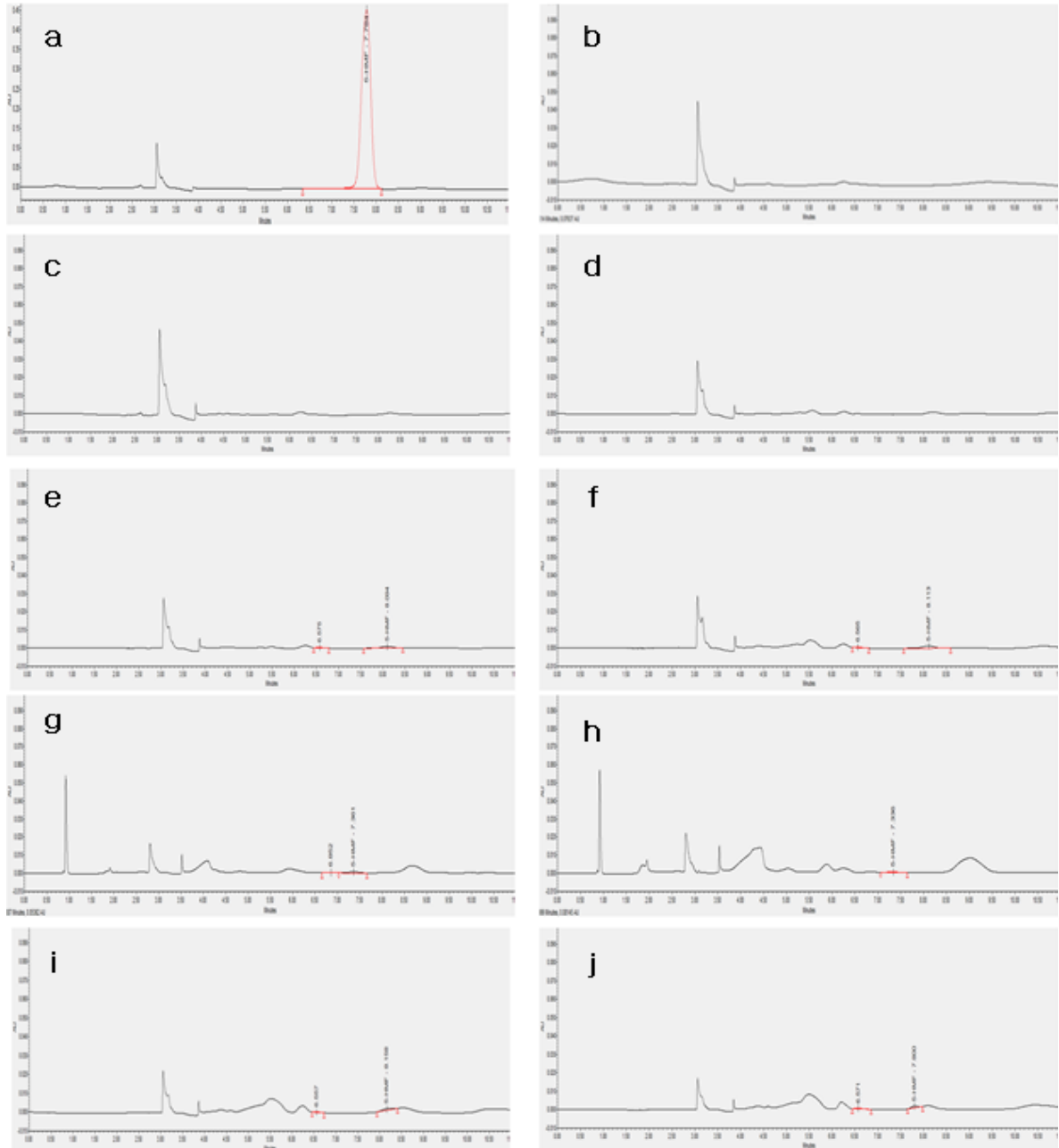


Fig. 1. HPLC chromatography of 5-HMF contents in each step of *Rehmanniae Radix* steamed and sundried process. a: 5-HMF: 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde, b: First steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, c: Second steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, d: Third steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, e: Fourth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, f: Fifth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, g: Sixth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, h: Seventh steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, i: Eighth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, j: Ninth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*.

Table 2. 5-HMF contents in each step of *Rehmanniae Radix* steamed and sundried process.

<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>	mg	%	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>	mg	%
First steamed and sundried <i>RR</i> *	0	0	Sixth steamed and sundried <i>RR</i> *	0,017654	0,000709
Second steamed and sundried <i>RR</i> *	0,000097	0,000004	Seventh steamed and sundried <i>RR</i> *	0,026922	0,001097
Third steamed and sundried <i>RR</i> *	0,001338	0,000050	Eighth steamed and sundried <i>RR</i> *	0,003605	0,000157
Fourth steamed and sundried <i>RR</i> *	0,005906	0,000227	Ninth steamed and sundried <i>RR</i> *	0,002695	0,000099
Fifth steamed and sundried <i>RR</i> *	0,008115	0,000381			

* *RR* : *Rehmanniae Radix*



Fig. 2. Types of *Rehmanniae Radix*. a: fresh *Rehmanniae Radix*, b: dried *Rehmanniae Radix*, c: First steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, d: Second steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, e: Third steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, f: Fourth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, g: Fifth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, h: Sixth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, i: Seventh steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, j: Eighth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*, k: Ninth steamed and sundried *Rehmanniae Radix*.

2. 시중 유통 중인 熟地黃 및 東醫寶鑑式 法製 熟地黃의 5-HMF 함량 비교분석

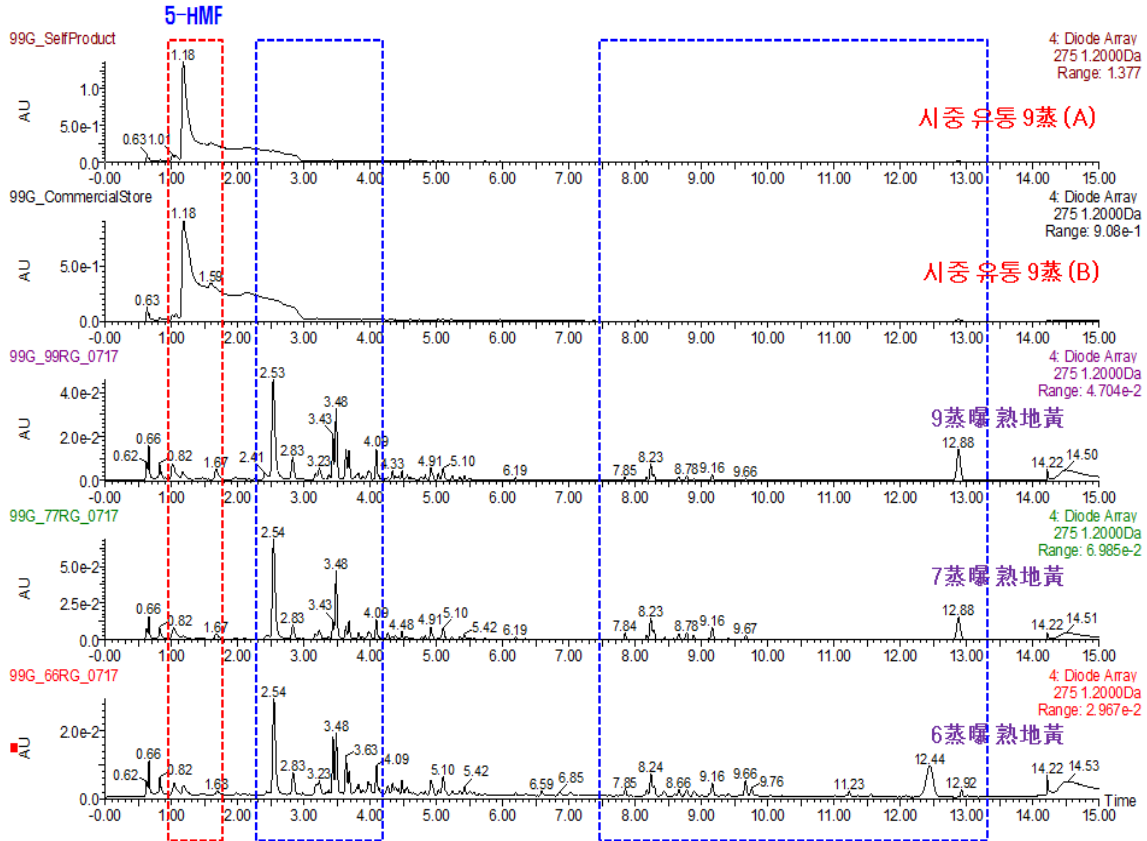
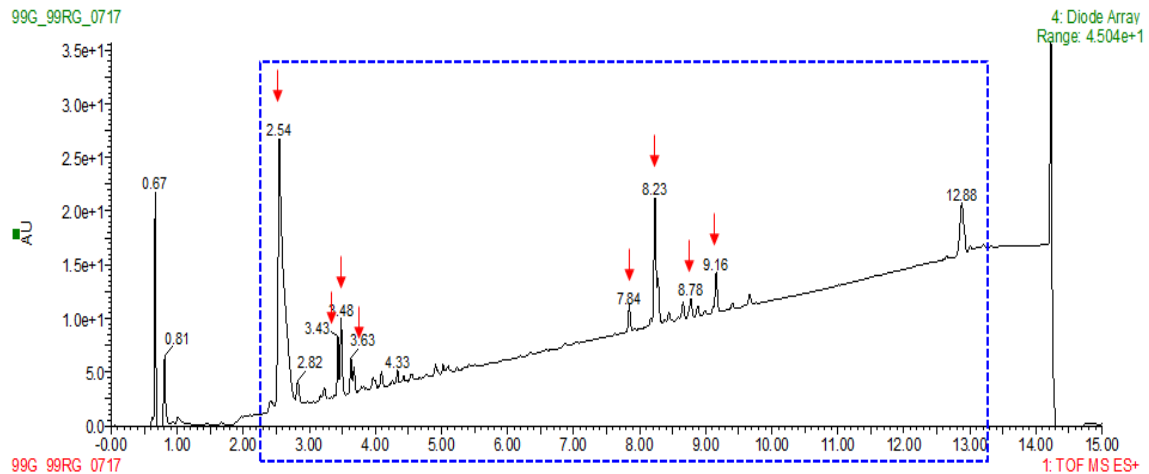


Fig. 3. 5-HMF contents between market distributed *Rehmanniae Radix Preparata* and *Rehmanniae Radix Preparata* based on 『Treasured Mirror of Eastern Medicine』.

3. Pomolic acid



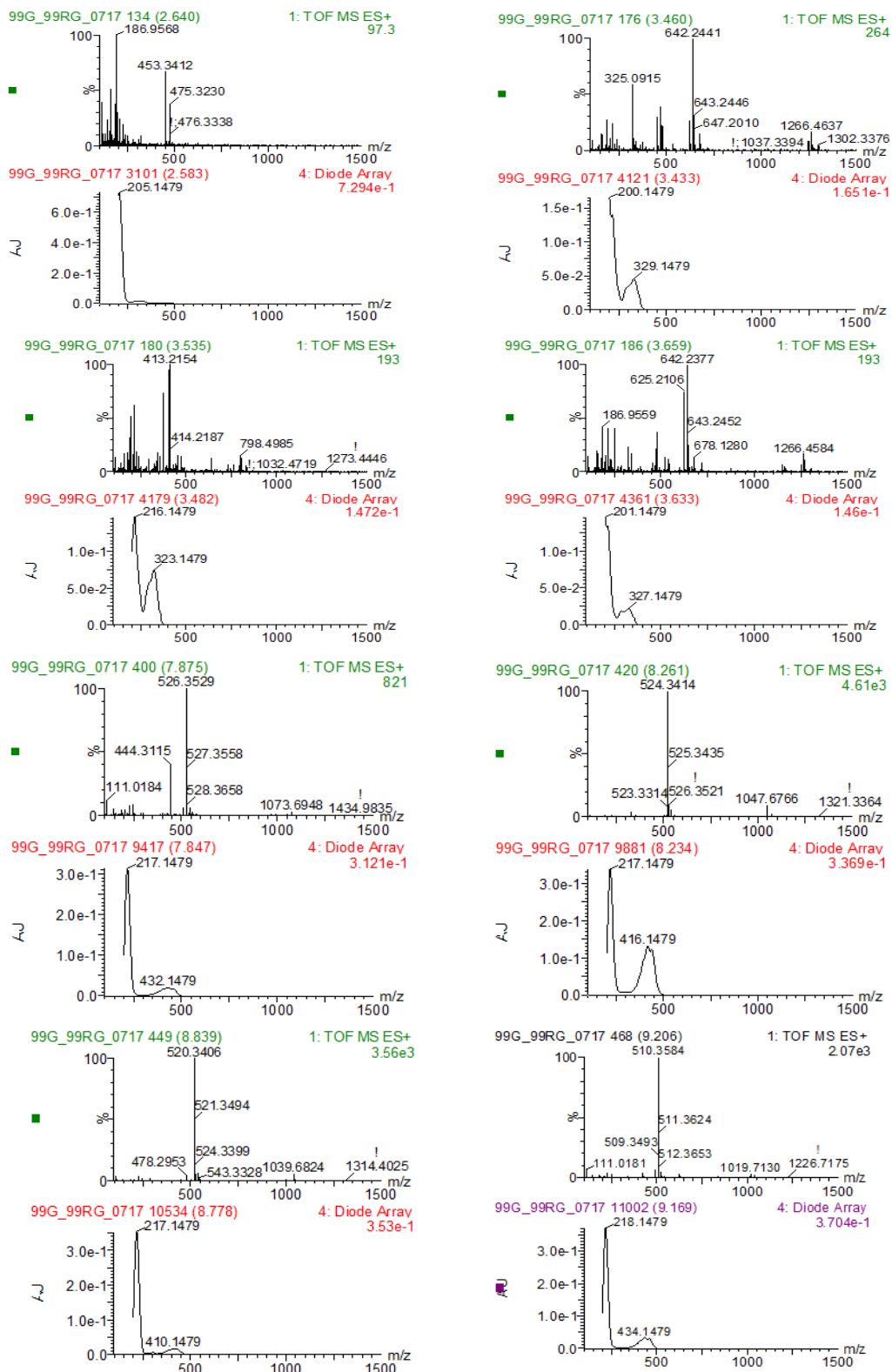


Fig. 4. Determination of chemical contents in *Rehmanniae Radix Preparata* with time difference the flight mass spectrometer.

새로검출된 물질들의 분자량을 측정해 본 결과 2.54분에 검출된 물질의 경우 470[M]⁺, 452[M-H₂O]⁺로 triterpenosid계열 물질인 pomolic acid임을 확인하였다 (Fig. 5).

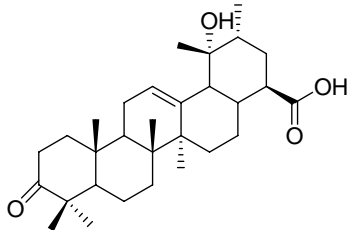


Fig. 5. Pomolic acid

IV. 考 察

熟地黄은 본초학과 방제학에서 중요하게 사용되는 약물임에도 불구하고 그 제조방법에 있어서 분명한 학문적인 근거위에서 제조되고 유통되어 왔는지 다시 한번 검토하는 것이 필요하다. 우리나라는 『東醫寶鑑』의 전통에서 한의학의 맥을 이어오고 있고, 『東醫寶鑑』은 유네스코의 세계기록유산으로 등재되고 이를 계기로 보물에서 국보로 승격되는 중요성에도 불구하고 『東醫寶鑑』의 실용적인 참 가치를 구현하지 못한 아쉬움이 있다. 『東醫寶鑑』에서 熟地黄의 제조방법은 중국의 문헌과는 다른 방식으로 제조되어 온 것으로 생각된다. 그 이유는 『東醫寶鑑』 「雜病篇卷之九」 「雜方」 「作熟地黄法」에서 熟地黄의 제조방법을 소개하고 그 출전을 『俗方』으로 표기하고

있다. 『俗方』은 누구에 의해서 지어졌고 어떤 醫書 인지를 확인할 수 있는 문헌이 남아 있지 않아 중국이나 한국의 그 당시에 전해져 오는 문헌은 아닌 것으로 보이고, 중국의 熟地黄 제조방법을 우리 현실에 맞게 개선하여 새롭게 민간에서 한국식으로 만들어 오던 전통적인 제조방법을 문헌적인 근거가 없으니 ‘民俗의 方’이라는 의미로 쓰인 것으로 생각된다. 따라서 『俗方』은 중국과는 구분되는 한국의 독창적인 熟地黄 제조방법을 소개한 것이라고 보여진다. 이러한 熟地黄의 제조방법은 徐有渠의 『仁濟志』의 製造樞方⁷⁾에서도 그대로 계승되고 있다.

『東醫寶鑑』의 熟地黄 제조방법은 생지황을 밭에서 채취하여 1단계 生地黃의 上中下品 선별과 生地黃汁의 제조 공정, 제2단계 上品 生地黃을 生地黃汁에 浸漬하는 공정, 제3단계 蒸熟 공정과 제4단계 건조 공정을 거쳐 熟地黄이 완성된다 (Fig. 6). 이 제조방법이 중국식 제조방법과 다른 점은 첫째, 생지황을 天黃, 人黃 및 地黃의 上中下品으로 구분하고 천황과 인황은 즈 제조에 사용하였고, 지황만을 熟地黄 제조에 사용하였다. 둘째, 천황과 지황을 즈으로 제조하고 이 즈에 지황을 담그는 과정이다. 셋째는 輔料 중 술은 중국에서는 생지황 100kg에 黃酒 30~50 kg를 넣어 푹 담그고 찐 것과는⁸⁾ 달리 찹쌀로 빚은 淸酒를 사용하였고, 술을 사용할 때도 지황을 술에 푹 담그는 것이 아니고 축축하게 축여주는 정도로 뿌려주었다는 것이다. 넷째는 찐 熟地黄을 인위적인 열 풍건조에 말리지 않고 자연의 햇볕에 말렸다.

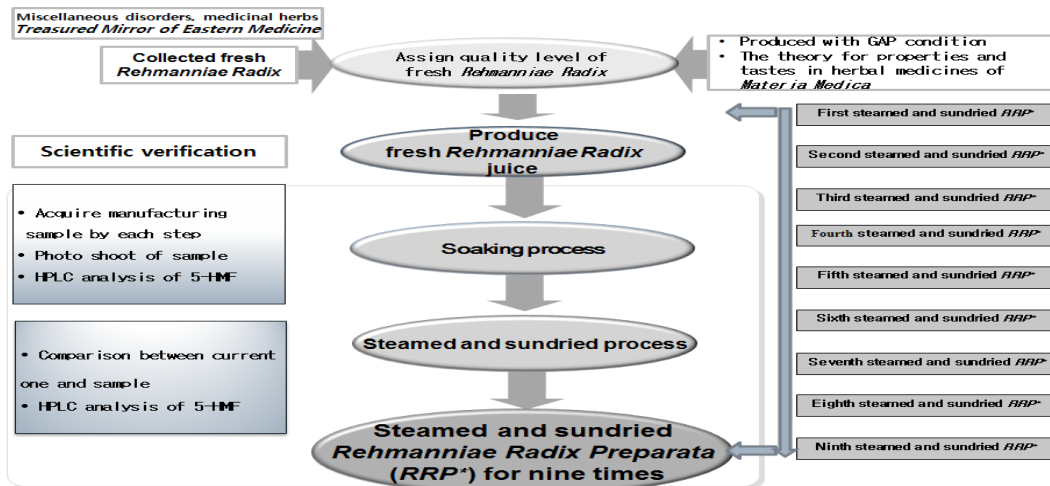


Fig. 6. Steamed and sundried process of *Rehmanniae Radix Preparata* for nine times. *RRP : *Rehmanniae Radix Preparata*.

지황의 주요 성분은 iridoid glycosides이다. 지황은 생지황, 건지황과 熟地黃으로 구분되고 그 성분이 다르다. 생지황에는 catalpol, rehmannioside A, B, C, D, leonuride, aucubin, melittoside⁹⁾, geniposide, ajugoside 및 jioglutoside A, B가 있는데, 이 중에서 catalpol의 함량이 가장 높다¹⁰⁾. 또한 stachyose, manninotriose와 verbascose의 당류가 들어 있고 stachyose의 함량은 64.9%에 이른다¹¹⁾.

건지황에는 iridoids 및 그 glycosides가 들어 있다. rehmannioside A, B, C, D, aucubin, catalpol¹²⁾, rehmaglutin A, B, C, D, glutinoside, cerberoside, leonuride, melittoside와 rehmapicroside¹³⁾가 있다. 또한 2-methyl methylene alkyl¹⁴⁾이 주성분인 휘발유가 있다.

熟地黃에는 상대적으로 소량의 iridoids가 있다. rehmannioside A, B, C, D, catalpol, leonuride, aucubin¹²⁾, rehmaglutin A, D, glutinoside, jioglutin A, B, C, jioglutolide 및 jiofuran¹⁵⁾이 있다. 熟地黃은 장시간 가열하여 찌기 때문에 熟地黃에는 단당함량이 생지황과 건지황에 비하여 2배이상 많다¹⁶⁾. 또한, purpleaside C, jionoside A, B, echinacoside, cistanoside A, F¹⁷⁾, acteoside와 martynoside가 들어 있다¹⁸⁾.

熟地黃의 품질과 관련한 지표물질로 catalpol, d-mannitol 및 rehmannioside 등이 검토되었으나 이들 성분은 생지황과 건지황에 존재하는 물질로 산지 및 채취 시기별로 함량에 차이가 있으며 열에 의해서 분해되는 등 熟地黃의 지표물질로 문제점을 가지고 있다. 그러나 熟地黃의 성분중 하나인 5-히드록시메틸-2-푸르알데히드 (C₆H₆O₃ : 126.11, 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde, 5-HMF)는 생지

황과 건지황에 거의 존재하지 않고 熟地黃에 존재하는 특이성분으로 熟地黃의 제조과정에서 생성 증가하는 정량성이 있는 것으로 보고되어 있다. 따라서 『대한민국약전』에 “이 약을 건조한 것은 정량할 때 5-히드록시메틸-2-푸르알데히드 (C₆H₆O₃ : 126.11) 0.1 % 이상을 함유한다.”³⁾고 규정하여 熟地黃의 품질관리에 적용하고 있다.

그러나 5-HMF는 糖類가 함유된 식품이나 약제 등을 조리하거나 열처리로 멸균하면 glucose, fructose와 sucrose 등이 분해되어 생성되고,¹⁹⁻²²⁾ 이러한 현상은 과일주, 과일즙, 벌꿀, 야채와 카라멜형의 약제 등에서 보고된 바 있다. Fructose 등 6탄당은 열처리 과정에서 분해될 수 있으며, 온도가 높을 수록 또한 산도가 높을수록 (pH 3.5이하) 그 분해산물인 5-HMF와 2-(2'-hydroxyacetyl-furan)이 보다 많이 생성되는 것으로²³⁾ 알려져 있다. 랫드에서 5-HMF를 75mg/kg body weight 이상 투여하면 여러 가지 독성을 나타낼 수 있으며, 5-HMF는 5-hydroxymethyl-2-furoic acid 및 N-(5-hydroxymethyl-2-furoyl) glycine 등으로 재분해되어 24시간 내에 95-100%가 배설되기 때문에 소량을 투여할 경우에는 큰 문제를 일으키지 않는 것으로²⁴⁻²⁶⁾ 보고되었다.

홍양표 등은 5-HMF의 함량이 曬乾熟地黃은 5장이 乾地黃의 660%, 9장이 1,500%, 烘乾熟地黃은 5장이 乾地黃의 1,000%, 9장이 2,900%로 증가되어 烘乾熟地黃이 더 현저하였으며, 曬乾熟地黃은 3장부터, 烘乾熟地黃은 2장부터 0.1% 이상이 나타났고 6장부터는 曬乾熟地黃보다 烘乾熟地黃의 함량이 약 2배로 나타났음을 보고하였고²⁷⁾ (Table 3), 그 차이가 나는 이유로 제조과정과 건조과정을 지적하였다.

Table 3. 5-HMF contents in sundried *Rehmanniae Radix Preparata* and hot air dried *Rehmanniae Radix Preparata*.

Sample	µg/g	%	Sample	µg/g	%
First steamed and sundried RR*	0.2	0.02	First steamed and hot air dried RR*	0.4	0.04
Second steamed and sundried RR*	0.9	0.09	Second steamed and hot air dried RR*	1.4	0.14
Third steamed and sundried RR*	2.8	0.28	Third steamed and hot air dried RR*	2.5	0.25
Sundried <i>Rehmanniae Radix Preparata</i>			Hot air dried <i>Rehmanniae Radix Preparata</i>		
Fourth steamed and sundried RR*	2.2	0.22	Fourth steamed and hot air dried RR*	2.4	0.24
Fifth steamed and sundried RR*	2.8	0.28	Fifth steamed and hot air dried RR*	4.2	0.42
Sixth steamed and sundried RR*	3.4	0.34	Sixth steamed and hot air dried RR*	6.2	0.62
Seventh steamed and sundried RR*	3.9	0.39	Seventh steamed and hot air dried RR*	6.9	0.69
Eighth steamed and sundried RR*	6.1	0.61	Eighth steamed and hot air dried RR*	11.3	1.13
Ninth steamed and sundried RR*	6.2	0.62	Ninth steamed and hot air dried RR*	11.6	1.16

* RR : *Rehmanniae Radix*

김호경 등은 국내 시중에서 유통되는 熟地黃의 국내산 7종과 중국산 7종에 함유된 5-HMF의 함량을 측정된 결과, 한국산은 0.144%, 0.212%, 0.150%, 0.151%, 0.217%, 0.135%, 0.183%로 평균 0.170%이고, 중국산은 0.152%, 0.086%, 0.106%, 0.028%,

0.062%, 0.079%, 0.196%로 평균 0.101%로 나타났다²⁸⁾ (Table 4). 한국산은 모두 0.1%가 넘었는데 반해 중국산은 2종에서만 0.1%를 넘었고 나머지 5종은 0.1%미만으로 나타났다.

Table 4. 5-HMF contents in *Rehmanniae Radix Preparata* produced in Korea and in China.

Sample	%	Sample	%		
Korea	RRP*-K1	0.144	China	RRP*-C1	0.152
	RRP*-K2	0.212		RRP*-C2	0.086
	RRP*-K3	0.150		RRP*-C3	0.106
	RRP*-K4	0.151		RRP*-C4	0.028
	RRP*-K5	0.217		RRP*-C5	0.062
	RRP*-K6	0.135		RRP*-C6	0.079
	RRP*-K7	0.183		RRP*-C7	0.196
Average	0.170	Average	0.101		
Total Average		0.136±0.057			

* RRP : *Rehmanniae Radix Preparata*

이제현 등은 4종의 熟地黃을 액체보료의 종류를 달리하여 탁주 (A)와 탁주의 발효에 관여하는 효모를 제거한 살균 탁주 (B), A와 B의 알코올 농도와 동일한 에탄올 (C), 그리고 증류수 (D)를 사용하여 지황을 炮製하였을 때 횡수 증가에 의한 5-HMF의 함량

은 모든 군에서 蒸熟이 증가함에 따라 증가함을 보고 하였다²⁹⁾ (Table 5). 3蒸에서만 0.1%미만이었고, 나머지 4蒸에서 9蒸까지는 모두 0.1%이상이며, 최대 0.6%까지로 나타났다.

Table 5. 5-HMF contents in *Rehmanniae Radix Preparata* manufacturing process with various auxiliary materials.

Sample	%	Sample	%	Sample	%	Sample	%
Third steamed and dried RR*	0.06	Third steamed and dried RR*	0.05	Third steamed and dried RR*	0.02	Third steamed and dried RR*	0.05
Fourth steamed and dried RR*	0.16	Fourth steamed and dried RR*	0.15	Fourth steamed and dried RR*	0.10	Fourth steamed and dried RR*	0.11
Fifth steamed and dried RR*	0.20	Fifth steamed and dried RR*	0.25	Fifth steamed and dried RR*	0.16	Fifth steamed and dried RR*	0.21
A group (rice wine) Sixth steamed and dried RR*	0.28	B group (sterilized rice wine) Sixth steamed and dried RR*	0.36	C group (diluted ethanol) Sixth steamed and dried RR*	0.24	D group (distilled water) Sixth steamed and dried RR*	0.33
Seventh steamed and dried RR*	0.38	Seventh steamed and dried RR*	0.44	Seventh steamed and dried RR*	0.35	Seventh steamed and dried RR*	0.40
Eighth steamed and dried RR*	0.40	Eighth steamed and dried RR*	0.49	Eighth steamed and dried RR*	0.38	Eighth steamed and dried RR*	0.47
Ninth steamed and shined RR*	0.46	Ninth steamed and shined RR*	0.60	Ninth steamed and shined RR*	0.51	Ninth steamed and shined RR*	0.50

* RR : *Rehmanniae Radix*

이번 연구에서 熟地黃의 1蒸曝에서 9蒸曝까지의 5-HMF의 함량은 대한약전에서 규정된 0.1%이상에 비하여 1蒸曝은 0배, 2蒸曝은 0.0004배, 3蒸曝은 0.0005배, 4蒸曝은 0.00227배, 5蒸曝은 0.00381배, 6蒸曝은 0.00709배, 7蒸曝은 0.01097배, 8蒸曝은 0.00157배, 9蒸曝은 0.00099배 수준이므로 5-HMF의 함량은 모두 0.1% 미만은 물론이고 거의 없는 무시할 정도의 양인 것으로 나타났다. 이는 기존 시중에서 유통되고 있는 한국산과 중국산의 熟地黃은 물론이고, 탁주, 비살균 탁주, 에탄올과 증류수로 포제한 熟地黃에 함유된 5-HMF의 함량과는 완전히 다른 결과를 보여주었다.

본 연구는 기존 연구에서 보고되지 않은 pomolic acid의 화학성분을 확인하였다.

본 연구의 제한점으로는 熟地黃의 5-HMF는 glucose, fructose와 sucrose 등의 당류가 분해되어 생성되기 때문에 蒸曝 단계별 glucose, fructose와 sucrose 등의 당류의 함량을 확인하지 않았다는 점이다. 그리고 『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법에서 보료와 건조방법에 차이를 두어 성분함량을 비교하지 않았다는 점을 들 수 있다. 향후 실험설계에서는 『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법과 기존의 熟地黃 제조방법을 비교하여 熟地黃을 제조하고, 이들 화학성분의 함량을 분석하여 보다 더 과학적인 근거를 반영해야 할 것이다.

V. 結 論

『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법으로 熟地黃을 제조하고, 蒸曝 단계별 5-HMF의 함량을 측정하였으며, 새로운 화학성분을 동정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법은 중국과는 다른 한국의 독자적인 제조방법으로 1단계는 생지황을 天黃, 人黃 및 地黃의 上中下品으로 구분하고 천황과 인황은 즈 제조에 사용하였으며, 지황만을 熟地黃 제조에 사용하였다. 2단계는 천황과 지황을 즈으로 제조하고 이 즈에 지황을 담그는 과정이다. 3단계는 輔料 중에 술은 찹쌀로 빚은 淸酒를 사용하였고, 술을 사용할 때도 지황을 술에 폭 담그는 것이 아니고 축축하게 축여주는 정도로 뿌려주었다. 4단계는 시루에 증탕으로 쪄 熟地黃을 자연의 햇볕에 말렸다. 熟地黃

의 1蒸曝에서 9蒸曝까지의 5-HMF의 함량은 모두 0.1% 미만이고 거의 없는 양인 것으로 나타났다. 새로운 화학성분으로 pomolic acid를 동정하였다.

결론적으로 『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법은 생지황을 밭에서 채취하여 1단계 生地黃의 上中下品 선별과 生地黃汁의 제조 공정, 제2단계 上品 生地黃을 生地黃汁에 浸漬하는 공정, 제3단계 蒸熟 공정과 제4단계 건조 공정을 거쳐 熟地黃이 완성되는 한국의 독자적인 제조방법이라고 생각된다.

Acknowledgement

이 논문은 산청한방약초연구소와 대구 인제한의원의 도움을 받았습니다. 여기에 감사드립니다. This study was supported by the Convergence of Conventional Medicine and Traditional Korean Medicine R&D program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI). (HI15C0075)

References

1. Heo Jun, 『Treasured Mirror of Eastern Medicine』 「Internal Bodily Elements」 volume 1 「Essence」, supplement edition, second printing. Seoul: Namsandang publishing house, 1981:85.
2. The common teaching materials Compilation Committee of nationwide college of Korean medicine. 『Materia Medica』, the first edition. Yeongnim Publishing Company, 2004:635.
3. 『The Korean Pharmacopoeia』. Monograph Part II (related to Article 2 No. 4). notification of Ministry of Food and Drug Safety. No. 2014-194 (revision in December 5 2014), 60.
4. 『DONGUIBOGAM』 - the Memory of the World Registered in UNESCO. Division of Traditional Korean Medicine Policy. Ministry

- of Health and Welfare, July 30 2009.
5. Elevation to a national treasure of 『*DONGUIBOGAM*』, the Memory of the World Registered in UNESCO. Media Reports, Tangible Cultural Heritage Division, Cultural Heritage Administration, Jun 22 2015.
 6. Heo Jun, 『*Treasured Mirror of Eastern Medicine*』 「Miscellaneous Disorders」 volume 9 「Various Formulas」 「How to Prepare *Rehmanniae Radix Preparata*」. supplement edition, second printing. Seoul: Namsandang publishing house, 1981:599.
 7. Yu Gu Seo, traditional Korean medicine text the 『*Inje-ji*』 (仁濟志, 『*Collections of benevolent savings*』), edited by Shin Geun Kim, the Great Series of Korean Medicine (forty-eighth volumes). Seoul: Yeogang Publishing Company, 1992:349-51.
 8. Chinese Pharmacopoeia Commission. 『*Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010 Edition*』, Volume I, first edition first printing. Beijing: China Medical Science and Technology Publishing House, 2010:116.
 9. Biren N. Shah, Pankaj B. Patel, Ankit B. Patel, Bhavesh S. Nayak and Dikshit C. Modi. REHMANNIA GLUTINOSA - A PHYTO-PHARMACOLOGICAL REVIEW. *Pharmacologyonline*. 2010;1:737-53.
 10. Takashi Morota, Hiroshi Sasaki, Hiroaki Nishimura, K Sugama, Masao Chin (Chen Zhengxiong), Hiroshi Mitsuhashi. Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa*. *Phytochemistry*. 1989;28(8):2149-53.
 11. MASASHI TOMODA, SHOKO KATO, MIE ONUMA. Water-Soluble Constituents of *Rehmanniae Radix*. I. Carbohydrates and Acids of *Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1971;19(7):1455-60.
 12. Oshio H, Naruse Y, Inoue H. Quantitative Analysis of Iridoid Glycosides of *Rehmanniae Radix* [in Japanese]. *The Japanese Journal of Pharmacognosy (Shoyakugaku Zasshi)*. 1981;35(4):291-4.
 13. Isao Kitagawa, Youichi Fukuda, Toshio Taniyama, Masayuki Yoshikawa. ABSOLUTE STEREOSTRUCTURES OF REHMA GLUTINS A, B, AND D THREE NEW IRIDOIDS ISOLATED FROM CHINESE *REHMANNIAE RADIX*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1986;34(3):1399-402.
 14. Wen Jie Yuan, Wei Cheng Zeng. Determination of volatile oil in dried *Rehmanniae Radix* by GC-MS. *Journal of Chinese Medicinal Materials*. 1999;22(11):577.
 15. Takashi Morota, Hiroaki Nishimura, Hiroshi Sasaki, Masao Chin (Chen Zhengxiong), K Sugama, Takao Katsuhara, Hiroshi Mitsuhashi. Five cyclopentanoid monoterpenes from *Rehmannia glutinosa*. *Phytochemistry*. 1989;28(9):2385-91.
 16. Zhong Yu Liu. Comparison of dried *Rehmanniae Radix* and prepared *Rehmanniae Radix* in monosaccharide content. *Traditional Chinese Medicine Bulletin*. 1984;9(1):17.
 17. Sasaki H, Nishimura H, Morota T, Chin M, Mitsuhashi H, Komatsu Y, Maruyama H, Guo-Rui T, Wei H, Yu-Lang X. Immunosuppressive Principles of *Rehmannia glutinosa* var. *hueichingensis*1. *Planta Med*. 1989;55(5):458-62.
 18. Yukihiro Shoyama, Masami Matsumoto, Itsuo Nishioka. Phenolic glycosides from diseased roots of *Rehmannia glutinosa* var. *purpurea*. *Phytochemistry*. 1987;26(4):983-6.
 19. Cartoni GP, Coccioli F, Spagnoli M. Analysis of ethereal extracts of wines and other alcoholic beverages by high-performance liquid chromatography with microbore columns. *J Chromatogr A*. 1997;782(2):219-26.
 20. Lo Coco F, Novelli V, Valentini C, Ceccon L. High-performance liquid chromatographic determination of 2-furaldehyde and 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde in fruit juices. *J Chromatogr Sci*. 1997;35(12):578-83.

21. G kmen V, Acar J. Rapid reversed-phase liquid chromatographic determination of patulin in apple juice. *J Chromatogr A*. 1996;730(1-2):53-8.
22. White JW Jr, Siciliano J. Hydroxymethylfurfural and honey adulteration. *J Assoc Off Anal Chem*. 1980;63(1):7-10.
23. Jellum E, Borresen HC, Eldjarn L. The presence of furan derivatives in patients receiving fructose-containing solutions intravenously. *Clin Chim Acta*. 1973;47(2):191-201.
24. Germond JE, Philippossian G, Richli U, Bracco I, Arnaud MJ. Rapid and complete urinary elimination of [14C]-5-hydroxymethyl-2-furaldehyde administered orally or intravenously to rats. *J Toxicol Environ Health*. 1987;22(1):79-89.
25. Ulbricht RJ, Northup SJ, Thomas JA. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. *Fundam Appl Toxicol*. 1984;4(5):843-53.
26. Wieslander AP, Andr n AH, Nilsson-Thorell C, Muscalu N, Kjellstrand PT, Rippe B. Are aldehydes in heat-sterilized peritoneal dialysis fluids toxic in vitro? *Perit Dial Int*. 1995;15(8):348-52.
27. Yang-Phyo Hong, Yun-Sang Kim, Young-Jong Son, Young-Jong Lee. Changes in the Constituents of *Rehmanniae Radix* during Processing. *The Journal of Korean Oriental Medicine*. 1999;20(1):84-90.
28. Hokyoung Kim, Wonkyung Jeon, Younga Kim, Byoungseob Ko. Quantitative Analysis of 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde (5-HMF) in the commercial *Rehmanniae Radix Preparata*. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2003;9(1):129-35.
29. Je-Hyun Lee, Jung A Koh, Eun-young Hwang, Seon-Pyo Hong. Quantitative Determination of 5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde from *Rehmanniae Radix Preparata* according to Various Processings. *Kor. J. Herbology*. 2002;17(2):145-9.