

단일 한약 복합 처방의 장기간 연용 투여가 신기능에 미치는 영향에 대한 전향적 연구

장혜진, 윤여광, 손덕칭, 송우섭, 권수경*

꽃마을 한방병원 한방내과, 꽃마을 한방병원 한방부인과*

A Study Of Effects on Renal Function from Continuous Long-Term Herbal Medication

Hae-Jin Jang, Yeo-Kwang Yoon, Teh-Cheng Sun, Woo-Sup Song, Su-kyung Kwon*

Dept. of Oriental Internal Medicine, Joongpoong & Chronic Disease Center Conmaul Oriental Hospital,
Dept. of Oriental Gynecology Conmaul Oriental Medical Hospital*

Background : Due to increased interest in herbal medicines in recent years, medical circles have made studies of toxicity and side effects of herbal medicines. Particularly the kidney is sensitive to toxicity. A few reports concerning the side effects and toxicity of herbal medicine have been presented recently. This has brought on some distrust in herbal medicines among patients and western doctors.

Objectives : The purpose of this study is to determine what effects long-term prescription of one herbal medicine may have on renal function.

Methods : Nineteen patients took herbal medicine for eight weeks. Tests of their Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine of blood plasma, and urine (chemical and microscopic) were taken before taking medicine and at the 2nd, 4th, 8th weeks.

Results : After taking a herbal medicine, BUN and Creatinine decreased significantly or remained the same in comparison with the prior interval. Chemical and microscopic examination of urine showed no changes.

Conclusions : The results suggest that taking this herbal medicine for a long time does not induce nephrotoxicity. Further study is needed for investigating safety and toxicity of herbal medicines.

Key Words: Toxicity, Herbal medicine, Nephrotoxicity

1. 緒 論

경구로 투여된 약물은 대부분 소화관 내에서 흡수되어 간을 통해 대사되고, 일부는 담즙을 통해 대변으로 배설되거나, 신장을 통해 소변으로 배출된다. 그러므로 간기능과 신기능은 약물의 대사에 영향을 주며 대사 과정 중 투여된 약물이나 약물의 대

사산물은 간기능과 신기능에 영향을 주게 된다^{1,2}.

특히 신장은 심박출량의 약 25%나 되는 많은 혈액이 흐르기 때문에 독물에 많이 노출되고, 사구체 모세혈관의 면적이 넓기 때문에 항원·항체 면역복합체가 포착되기 쉬우며, 특정물질은 신장을 통해서만 배설되므로 신장에 농축되는 성질이 있기 때문이다³.

한약관련 신병증(Chinese Herb nephropathy : CHN)은 1993년 벨지움의 체증감량 클리닉에서 치료받은 여성에게서 발생한 급성 진행성 간질성 신염유화증(Rapidly progressive interstitial renal

· 접수 : 2004. 10. 18 · 채택 : 2004. 11. 6
· 교신저자 : 장혜진, 서울시 서초구 서초1동 1656-5
꽃마을한방병원 한방내과
(Tel. 02-3475-7026 Fax. 02-536-6995
E-mail : qndjd@msn.com)

fibrosis)을 Vanherweghem 이 보고한 이후 지금까지 국내외에서 이에 대한 보고가 이어지고 있다⁴⁷. 동시에 이러한 한약관련 신병증의 보고들로 인해 환자들의 한약복용의 불안감과 서양의학자들의 한약에 대한 불신이 지속되고 있는 실정이다.

이에 한약제재의 신장에 대한 부작용에 대한 연구의 필요성을 느껴 기존 논문을 검색한 결과 한약 관련 신병증에 대한 증례보고 외에는 한약의 신장에 대한 안전성의 연구는 부족한 실정이었다. 더욱이 단일 약물이 아닌 여러 한약제재를 복합한 처방에 대한 연구는 비교적 드물어 이에 저자는 단일한 한가지 한약 복합처방을 8주간 연용한 19례에 대해 이 처방이 신장 기능에 미치는 영향을 관찰하였다.

II. 對象 및 方法

1. 조사대상

2003년 8월 1일부터 2003년 8월 16일까지 꽃마을 한방병원 노실금 임상피험자를 모집하여, 총 20례가 지원하였다. 본 실험은 노실금 치료 약물의 효용성 평가를 위한 실험이었으나, 임상적으로 한가지 처방을 8주간 연용하여 정기적으로 신장 기능을 평가하는 일은 드문 일이기 때문에 본 연구를 시작하게 되었다. 지원자 중 1례는 지원 후 실험에 참가하지 않았고, 나머지 19례 중 8주간의 복약 및 검사를 완수한 것은 14례였다. 누락이 있었던 피험자 5례까지 결과에 포함시켰다.

피험자 선정기준은 성별, 직업 및 내원·외래에 상관없이 25세 이상 65세 미만의 치료 관찰이 가능하고 의사소통이 가능하며 병원 방문이 가능한 환자, 본인 또는 보호자가 서면 동의서에 서명한 환자로 하였고, 제외기준은 임신부, 수유 및 임신 가능성이 있는 환자, 심장·간장·신장 등의 장기에 중증 질환을 가지고 있는 환자, 합병증으로서 분명한 하부요로 폐색성 질환을 가지고 있는 환자, 심이지장 및 장관이 폐색된 환자, 녹내장 환자 시험약의 흡수를 방해할 수 있는 위장관 장애가 있거나 약물 또는 알코올에 대한 남용력이 있는 환자, 약물에 대한 과

민증, 알러지성 기왕력이 있는 환자, 그 외에 연구자의 판단에 의해 연구대상자로 부적합한 환자로 하였다.

피험자들은 모두 여성으로 평균연령은 47.89±9.42세, 평균 신장은 156.81±5.20cm, 평균 체중은 58.75±8.89kg이었다.

2. 처방구성 및 투약방법

총 19명의 임상피험자에 대해 8주간의 복약을 실시하였고, 한약 구성은 覆盆子 10.0g, 益智仁 12.0g, 人參 12.5g, 山茱萸 0.25g, 當歸 1.50g, 山藥 0.25g, 白芍藥 1.50g, 川芎 1.50g, 白茯苓 0.1875g, 熟地黄 2.0g을 1일 분량으로 하였다. 복용방법은 1일 3회 1회 1포(30ml 파우치)로 식후 복용하였다.

3. 검사방법

총 19명의 임상 피험자에 대해 실험전 혈액 화학 검사, 뇨 화학검사, 복부 초음파검사, 및 B형 간염 검사를 시행하였으며 이후 상기 처방을 투여하여 투약 전과 투약 후 각 2, 4, 8 주에 매 검사일 아침 공복시 혈액 및 뇨를 채취하여 Serum Blood Urea Nitrogen(BUN), Serum Creatinine 및 뇨의 현미경적·화학적 검사를 실시하였다. Baseline에서의 검사 결과와 2, 4, 8 주에서의 검사 결과를 각각 비교하여 결론을 도출하였다.

4. 통계적 분석

통계는 SPSS® 11.5 for Windows를 사용하였고, 모든 자료는 평균±표준편차로 나타내었다. 검사기간의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다($\alpha=0.05$).

III. 結 果

1. 투약에 따른 혈청 BUN의 변화

대상 피험자의 투약 전 평균 혈청 BUN치는 13.26±4.08mg/dl, 투약 2주 후에는 10.23±2.61mg/dl, 투약 4주 후에는 13.05±3.86mg/dl, 투약 8주 후에는

11.52±3.04mg/dl으로 2주째에는 투약 전 보다 유의성 있게 감소하였고(p=0.003), 이후의 변화는 유의성이 없었다(Table 1).

2. 투약에 따른 혈청 Creatinine의 변화

대상 피험자의 투약전 평균 혈청 Creatinine치는 0.98±0.09mg/dl, 투약 2주 후에는 0.96±0.09mg/dl, 투약 4주 후에는 0.97±0.07mg/dl, 투약 8주 후에는 0.91±0.07mg/dl로 투약 후 2주와 4주에는 유의성 있는 변화가 없었고, 8주째에는 투약 전에 비해 유의하게(p=0.003) 감소하였다(Table 2).

3. 뇨 검사상 투약에 따른 변화

뇨 검사는 routine test로 pH, SG, 단백, 당, ketone 체, bilirubin, urobilinogen, occul blood, nitrate 및 침사의 현미경적 검사를 시행하였다.

투약 전과 투약 2, 4, 8주에서의 투약에 따른 뇨의 현미경학적, 화학적 검사상 변화는 관찰되지 않았다.

IV. 考 察

신장은 다른 장기보다 약물의 독성에 민감하다. 그 이유는 넓은 혈관면적과 mesangial 세포의 면역기능 등에 의한 면역학적 기전과 신장의 특징적 생

리 기능에 의한 약물의 농축 등 비 면역적 기전이 작용하기 때문이다⁸.

신장은 체중의 0.4%의 무게이지만 심박출량의 20-25%에 해당하는 혈류를 공급받아 혈장액의 약 1/3이 신장에 도달하여 여과되며, 정상기능을 유지하려면 상당량의 체액, 전해질, 대사성 물질, 산소가 신장으로 운반되어야 한다. 신혈류량이 많기 때문에 체순환시 비교적 많은 양의 약이나 화학물질이 신장으로 운반된다. 총 신장 혈액공급 및 신장내부 혈액분포는 화학물질(혈관수축제, 혈관확장제)에 따라 변할 수 있어 신장혈관은 신장 독성화학물질의 중요한 작용점으로 작용한다. 총 신장 혈액공급량의 85%는 피질로 공급된다. 신수질에는 적은 량의 혈류가 유입되기 때문에 피질보다는 독성물질의 유입이 비교적 적은 편이지만 세뇨관 노안의 어떤 화학물질도 반드시 수질내의 헨레고리와 집합관을 통과하므로 수질내의 역류기전에 의해 화학물질은 포획되어 신원의 내강안에 고농도로 남게된다⁹.

신장은 다량의 물과 전해질을 여과하고 재흡수하므로써 세포외액의 용적과 조성을 조절하고 나아가 세포내액도 통제를 한다. 사구체여과액에서 물과 염류가 재흡수되므로 세뇨관에 남아있는 물질들은 더욱 농축되고 따라서 혈장에서는 독성농도가 아닐지라도 세뇨관액에서는 독성농도가 될 수 있다⁹.

일반적으로 생체이물의 대사는 해독과정으로 여

Table 1. The Change of Serum BUN after Treatment

	Weeks of Treatment			
	0 (n=19)	2 (n=15)	4 (n=15)	8 (n=14)
BUN (mg/dl)	13.26±4.08	10.23±2.62**	13.05±3.86	11.52±3.04

Values are presented as mean ± standard deviation.

** : Significantly different from 0 week (p<0.01)

Table 2. The Change of Serum Creatinine after Treatment

	Weeks of Treatment			
	0 (n=19)	2 (n=15)	4 (n=15)	8 (n=14)
Creatinine (mg/dl)	0.98±0.09	0.96±0.09	0.97±0.07	0.91±0.07**

Values are presented as mean ± standard deviation.

** : Significantly different from 0 week (p<0.01)

거지지만 독성있는 활성형의 대사산물도 생성하게 된다. 이들 중간체는 세포의 거대분자에 공유결합을 하여 정상적인 세포기능을 방해한다. 대부분의 반응성 대사물은 불안정하므로 활성화부위 바로 근처에서 조질 고분자와 결합을 일으키기 때문이다⁹.

신장은 shock나 출혈과 같이 혈압이 낮아지거나 혈액량이 감소하는 신장 외 인자에 민감하다. 이런 변화는 허혈을 유발하고 신장과 같이 활동적인 기관에 장애를 유발한다. 또한 신장은 교감신경계의 지배하에 있어 교감신경의 활성변화에 따른 전신적 항상성의 불균형도 신장에 영향을 미친다. 탈수현상은 수분섭취량의 감소 및 체열의 상승에 기인하고, 화학물질의 2차적 효과로 발생하기도 하는데, 이로 인해 혈장 용적이 감소되어 사구체 여과가 감소된다. 이러한 경우 항이노호르몬을 투여하면 노는 극도로 농축되고 노로 유입된 화학물질은 현저하게 높은 농도에 이르게 된다^{9,11}.

한약관련 신병증(Chinese Herb Nephropathy)이란 용어는 1993년 Vanherweghem 등이 벨지움의 체중감량 클리닉에서 체중 감량을 목적으로 생약제재를 복용한 후 발생한 신간질 섬유화를 CHN(Chinese Herb Nephropathy)로 보고한 것에 유래하였고⁴, 이후 최근까지 한약관련 신병증에 대한 보고가 이어지고 있다.

한약관련 신병증은 급성 진행성 간질성 신섬유화증으로서 조직학적으로 근위 세뇨관을 포함한 세뇨관-간질의 위축과 퇴화를 특징으로 하는 신독성 병증으로 정의된다.^{4,12-15} 국내에서도 신¹⁶등이 급성 과민성 간질성 신염 8례 가운데 한약을 복용하고 있던 환자가 2예 있었다고 하였고, 최⁵등은 한약복용 경력이 있는 6예의 환자에서 급·만성 세뇨관-간질 신염이 발생하였다고 하였고, 남⁶등은 목통이 함유된 유흡분비축진 한약을 복용한 후 신기능 저하가 유발되었다고 보고하였다. 이에 이¹⁷등은 Chinese Herb Nephropathy를 일으키는 유발 한약제 분석에서 Chinese Herb Nephropathy를 일으키는 원인으로 알려진 aristolochic acids가 한약재 대응으로 쓰인 식물에서 검출되었고, 防己 대응으로 木防己가, 木

通 대응으로 關木通과 같이 기원이 다른 식물이 대응되었다고 하였다. 이는 기원이 다른 한약제를 응용한 데에 기인한 aristolochic acids에 의한 신독성 병증이므로 Chinese Herb Nephropathy란 용어는 적합하지 않다고 주장했다. 신¹⁶에 의하면 약물에 의한 간질성 신염의 발병기전이 면역체계 교란 또는 알레르기성 과민기전에 의한다고 하였다. 이에 대한 근거로서 환자 중 상당수에서 혈액, 뇨 또는 신장조직 내에서 호산구의 증가와 발열, 발진, 관절통, 설사 등의 임상증상을 들었고 다른 근거로는 약물 사용에 있어 용량 의존성이 없고, 잠복기가 있으며 동일 약물투여로 재발되고, 스테로이드와 같은 면역억제제 치료에 반응하는 점을 들었다.

오¹⁸는 한의학적 고전문헌에 신독성이라고 표현되어 있는 한약물은 없으나 임상적으로 신장에 독성을 나타내는 약물로는 甘藷, 大戟, 芫花, 巴豆, 牛蒡子, 商陸, 續隨子, 蓖麻子, 澤漆, 半邊蓮, 木通, 澤瀉, 狼毒, 虎杖, 油桐, 石蒜, 滑石, 金錢草, 海金沙, 冬葵子, 地膚子, 雷公藤, 蒼耳子, 苦楝皮, 大楓子, 斑蝥, 朱砂, 鉛丹등이 있다고 하였다.

본 실험에서 사용된 약제는 覆盆子, 益智仁, 人蔘, 山茱萸, 當歸, 山藥, 白芍藥, 川芎, 白茯苓, 熟地黃이다. 이들 약물의 향약명으로 pub med를 검색한 결과 이들이 신독성을 일으킨다는 보고는 없었다. 김¹⁹등은 오히려 인삼이 경증의 신장 기능 장애에 있어서 조기에 투여할 경우 특별한 부작용없이 신기능의 호전을 가져올 수 있다고 하였다.

일반적으로 신기능 검사 중 가장 흔히 사용되는 검사는 혈청 BUN과 Creatinine 및 신사구체여과율이 있다. 혈청 BUN치는 경미한 신손상의 경우에는 비교적 민감하지 않으나 의의있는 신기능 손상의 경우에는 좋은 임상적 지표이다².

혈청 Creatinine은 주로 골격근에서 creatine phosphate가 무효소적 변환(noenzymatic conversion)을 거쳐서 생산되는 물질로 신체의 근육량에 따라 비교적 일정하게 유지되고 BUN과는 달리 식이 단백질의 양에 따라 변화되지 않아 신기능을 비교적 정확하게 반영한다. 또한 뇨의 현미경적 검사 및

화학적 검사는 신질환의 진단 및 규명과 질병의 진행을 파악하는데 간편할 뿐 아니라 경제적인 방법이다.^{2,20}

김² 등은 입원환자 56명에 대해 40종의 상용처방을 투여한 것으로 신기능을 평가해 발표했다. 이는 매주 처방을 변경하여 교환투여 한 것을 4주간 시험한 것으로 시험 기간이 짧을 뿐 아니라, 한가지 처방이 아닌 여러가지 처방을 연용하여 신장 기능 상의 변화가 나타나더라도 어떤 약물에 의한 변화인지를 파악하기 어려웠다. 이에 비해 본 실험은 한가지 처방을 8주간 투여하여 관찰했으므로 본 실험에 사용한 처방의 신장 기능에 미치는 영향에 대해 비교적 명확히 파악할 수 있었다.

혈청 BUN의 평균 수치는 2주에는 baseline에 비해 유의하게 감소하였고, 4주와 8주에는 유의성 있는 변화가 없었다. 혈청 Creatinine의 평균치는 2주와 4주에는 baseline에 비해 유의성 있는 변화가 없었고, 8주에는 유의하게 감소하였다. 수치가 감소한 것은 한약 복용에 따라 수액 대사가 더욱 균형을 이루는 것으로 추측된다. baseline과 2, 4, 8주에 실시한 뇨의 현미경적·화학적 검사에서는 변화가 관찰되지 않았다. 뇨의 현미경적·화학적 검사는 질환의 조기 발견을 위한 screening 검사 중의 하나로 매우 중요하다²¹. 뇨내에 과도의 당과 단백질이 나타나면 신기능 이상을 의미하며, 뇨 삼투압 농도의 이상은 신수질 기능의 결손을 의미한다¹¹. 뇨의 현미경적·화학적 검사상 변화가 없는 것 역시 신장 기능의 변화가 없다는 하나의 증거가 된다. 이상의 결과를 종합해보면 본 처방의 장기간 연용투여는 신기능의 이상이나 신독성을 유발하지 않는 것으로 생각된다.

본 연구는 한약이 신기능이나 신독성에 대한 영향을 살펴보기 위하여 단일 처방으로 장기간 실험한 임상연구이나 몇가지 한계성을 가지고 있다. 우선 실험 대상자의 수(n=19)가 너무 작아 유의한 결과를 도출하는데 제약이 있었고, 신독성을 평가하는 방법에 있어서도 본래 연구 계획이 뇨실금 치료 약물의 효용성 평가를 위한 것이었고, 전향적인 연구라는 제한 때문에 다양한 평가 방법을 시도하지 못

했다. 하지만 본 연구를 바탕으로 더 많은 한약 처방에 대한 간 및 신독성 실험을 통해 한약의 안전성을 확보하기 위한 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 結 論

정상 성인 19명에 대해 覆盆子, 益智仁, 人蔘, 山茱萸, 當歸, 山藥, 白芍藥, 川芎, 白茯苓, 熟地黃로 구성된 약물을 8주간 복용시킨 결과 혈청 BUN, Creatinine, 뇨의 화학적·현미경적 검사상 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 투약에 따른 평균 혈청 BUN치의 변화는 투약 후 2주에는 투약 전보다 유의하게 감소하였고, 4주와 8주에는 투약 전과 비교해 유의한 변화가 없었다.
2. 투약에 따른 평균 혈청 Creatinine치의 변화는 투약 후 2주와 4주에는 유의성 있는 변화가 없었고, 8주에는 투약 전에 비해 유의하게 감소하였다.
3. 투약 전과 투약 2, 4, 8주에서의 투약에 따른 뇨의 현미경학적, 화학적 검사상 변화는 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 볼 때 覆盆子, 益智仁, 人蔘, 山茱萸, 當歸, 山藥, 白芍藥, 川芎, 白茯苓, 熟地黃로 구성된 처방의 8주간 연용투여는 신기능에 별다른 영향을 일으키지 않았으며, 상기 처방을 장기간 투여해도 신독성을 유발하지 않을 것으로 사료된다. 향후 본 연구를 바탕으로 보다 다양한 처방에 대한 신독성 여부의 검증이 필요할 것이라 사료된다.

參考文獻

1. Alfred Goodman Gilman, Louis S Goodman, Alfred Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co.; 1980, pp.1-27.
2. 김동웅, 이인정, 김형균, 안일희, 김승모, 권문현

- 외 2인. 상용 한약복합 처방의 장기간 연용 투여가 신 기능에 미치는 영향에 관한 고찰. 대한한의학회지. 1994;15(1):410-8.
3. 강종명. 독성 신장병증. 대한내과학회지. 1998; 27(6):81.
 4. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women, association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993, pp.841-87.
 5. 최인준, 한대석, 정현주, 이호영, 박종훈, 하성규 3인. 한약 복용과 관련된 신병증. 대한신장학회지. 1996;15(3):365-72.
 6. 남기덕, 김명재, 양문호, 이태원, 홍성표, 노정현 외 1인. Chinese Herb nephropathy 1예. 대한신장학회지. 2000;19(4):751-6.
 7. Yee-Yung Ng. Interstitial renal fibrosis in young women: association with a Chinese preparation given for irregular menses. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2115-7.
 8. 장인진. 간장과 신장에 대한 약물의 부작용. 대한의학협회지. 37(10):1186-96.
 9. 김양원. 독성학. 서울:정문각; 1995, p.20, pp.35-9, 47-51, 218-24, 228, 233, 239, 260-3, 273-4, 277.
 10. 최석영. 독성학. 울산:울산대학교출판부; 1992, p.1, pp.127-30, 133-7, 200-4, 217, 226.
 11. 허인회, 권광일, 김동섭, 김동희, 문혜성, 안형주 외 9인. 독성학. 서울:신일상사; 1993, pp.245-67.
 12. Andre Kabahda, Michel Jadooul, Robert Lauwerys, Alfred Bernard. Low molecular weight proteinuria in Chinese Herb Nephropathy. 1995;48:1571-6.
 13. Joelle L Nortier, Monique M Deschodt-Lanchodt. Proximal tubular injury in Chinese Herb Nephropathy: monitoring by neutral endopeptidase enzymuria. *Kidney International*. 1997;51:288-93.
 14. Paul Pui-Hay But, Shuang-cheng Ma. Chinese-Herb Nephropathy. *Lancet* 1999;354:1731-2.
 15. Graham M Lord, Rajat Tagore, Terry Cook, Peter Gower, Charles D Pusey. Nephropathy caused by Chinese Herbs in the UK. *Lancet* 1999;354:481-2.
 16. 신영태, 서광선, 김성숙, 이강욱, 정민수, 이승구 외 1인. 약물에 의한 급성 과민성 간질성 신염의 임상상. 대한신장학회지. 1994;13:91-9.
 17. 이병철, 최기림, 이진신, 장원만, 안영민, 안세영 외 1인. 'Chinese Herb Nephropathy'란 용어는 올바른 것인가?. 대한한방내과학회지. 2000;2(4): 543-8.
 18. 오상덕. 신독성에 대한 소고. 대한한방내과학회지. 1995;16(1):232-57.
 19. 김형규, 조원용, 구자룡. 고려인삼학회지. 1997; 21(1):49-52.
 20. Joseph A Sisson. Handbook of Clinical Pathology. Philadelphia. J.B. Lippincott Co 1976:164-205.
 21. 이삼열, 정윤섭, 권오훈, 송경순. 임상병리검사법. 제 7판. 서울:연세대학교 출판부; 2000, pp.48-84.