

만성신부전에 대한 한약 치료의 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

홍수화, 정우령, 신길조
동국대학교 분당한방병원 한방내과

The Effect of Herbal Medicine for Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Soo-hwa Hong, U-ryeong Chung, Gil-cho Shin

Dept. of Korean Internal Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Medicine Hospital

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate the effect of herbal medicine on patients with non-dialysis chronic kidney disease (CKD).

Methods: Articles published from 2011 to February 17, 2024 were searched via PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, CiNii, KISS, RISS, and OASIS. The quality of included articles was evaluated using a risk-of-bias tool. Meta-analyses considered the effects of herbal medicines on the total effective rate, renal function estimates (GFR, SCr, BUN, 24h-Upro), and other indicators (e.g., uric acid, hemoglobin, and bone density-related indicators).

Results: A total of 13 RCTs were included in this study. The treatment group showed a significantly higher total effective rate (RR: 1.47, 95% CI: 1.33-1.62, $P<0.00001$) and GFR (MD: 9.28, 95% CI: 6.52-12.04, $P<0.00001$), together with improvements in other renal function indicators, except for 24h-Upro ($p=0.05$). There were no significant differences in uric acid, hemoglobin, and bone density-related indicators. Adverse events were minimal in both groups.

Conclusion: For non-dialysis CKD, this study supports the effectiveness of nine herbal medicines, either alone or in combination with Western medicines. However, even the meta-analyses provide insufficient evidence to conclusively guarantee the safety and efficacy of all types of herbal medicines in treating CKD. Therefore, additional well-designed studies are necessary to enhance the clinical application of herbal medicines in CKD.

Key words: chronic kidney disease, chronic renal failure, herbal medicine, meta-analysis

1. 서론

만성콩팥병(Chronic kidney disease, CKD)이란

원인에 관계없이 3개월 이상 신장 손상이 있거나 신장 기능 저하(사구체 여과율(GFR) <60 mL/min /1.73 m²)가 있는 경우로 정의된다¹. 2020년 국내 만성신장질환 평균유병률은 6.5%이며 65세 이상 유병률은 17.9%에 달하였고², 2001년부터 2014년까지 말기신질환의 유병률은 국내에서 124.4% 증가하였다³. 이처럼 투석이 필요한 말기신질환의 원인으로서는 당뇨병(45.9%)과 고혈압(22.2%)이 대다수를 차지하나, 여전히 사구체신염(10.5%)이나 원인

· 투고일: 2024.07.23, 심사일: 2024.10.08, 게재확정일: 2024.10.08
· Corresponding author: Gil-cho Shin Dept. of Korean Internal Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Medicine Hospital 268, Buljeong-ro, Bundang-gu, Seongnam, Korea
TEL: +82-31-710-3710 FAX: +82-31-710-3780
E-mail: shingcho@naver.com

미상(13.0%)인 경우 또한 적지 않은 실정이다⁴.

투석이나 이식을 받지 않은 환자들 사이에서도 약 45%는 피로, 이동성 저하, 골관절 통증, 수면장애, 위장 장애, 호흡 곤란, 가려움증, 부종 등을 보고하였다⁵. 그러나 일반적으로 주목할 만한 증상이 없으므로 만성콩팥병은 초기 단계에서 간과되는 경우가 많다⁶.

만성콩팥병 환자의 경우 혈압 관리를 위하여 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting-enzyme inhibitor) 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제(Angiotensin II Receptor Antagonist)를 기본 치료법으로 권고한다⁷. 그러나 일각에서는 혈압 조절이 만성콩팥병 환자의 알부민뇨를 감소시키는 측면이 있으나⁸ 전반적인 GFR 감소를 유의하게 늦추지 못했다고^{9,10} 지적하였다. 또한 말기신질환에 진입하면 신대체요법을 실시하는데, 이로 인한 높은 의료 비용이 문제가 될 뿐만 아니라¹¹ 노인의 경우 신대체요법을 시행하여도 삶의 질 저하와 증상 부담이 일부 지속되었다^{12,13}.

여러 문헌에서는 한약이 만성콩팥병의 진행을 지연시키고 약물 독성 및 부작용을 줄이며, 환자의 삶의 질과 생존율을 개선하는 측면에서 유효한 방안으로 제시하고 있다¹⁴. 만성콩팥병에 대한 한의학 치료는 기(氣)를 북돋고, 신장을 튼튼하게 하며(補腎), 혈액순환을 촉진하고(活血), 열과 습을 없애는(清濕熱) 것 등에 기초를 두고 있으며¹⁵ 국내에서는 주로 腎虛와 氣虛를 치료하기 위한 목적으로 八味地黃湯¹⁶ 및 十二味地黃湯¹⁷ 등 六味地黃湯加減方 뿐만 아니라 補中益氣湯¹⁸ 등이 활용된 것으로 나타났다.

그러나 기존 연구는 주로 고혈압, 당뇨병성에 집중되어 신성 또는 비특이적 요인과 결합된 만성콩팥병에 대한 연구는 미비한 실정이다. 일차성 신질환 연구는 원발 부위인 신장에서 나타나는 병인학적 기초를 밝혀내어 해당 질환을 겪는 환자의 관리 향상에 기여할 수 있다¹⁹. 본 연구에서는 만성콩팥병에 대한 한약의 효과를 밝힘으로써 신질환에

대한 치료적 접근을 뒷받침하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색

국의 데이터베이스로는 영문 데이터베이스인 PubMed, EMBASE, Cochrane Library 및 중문 데이터베이스인 CNKI(China National Knowledge Infrastructure), 일문 데이터베이스인 CiNii(Citation Information by NII)를 사용하였고, 국내 데이터베이스는 KISS(Korean studies Information Service System), RISS(Research Information Service System), OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)를 사용하였다.

문헌 검색은 'chronic kidney disease', 'chronic renal failure', 'herb', 'tang', 'decoction', 'granule', 'san', 'korean medicine', 'chinese medicine', 'kampo', '만성신부전', '한약', '慢性腎臟病', '慢性腎功能衰竭', '慢性腎功能不全', '中藥', '湯', '丸', '散', '方', '顆粒', '膠囊', '漢方藥', 'ハーブ' 등의 검색어를 조합하여 시행하였으며, 최신 연구 동향 파악을 위하여 문헌의 언어에 제한을 두지 않되 검색 기간은 2011년부터 검색 날짜인 2024년 2월 17일로 설정하였다(Supplementary 1).

2. 문헌 선정

1) 문헌 유형

본 연구는 무작위 대조 시험을 대상으로 하였다. 세포실험 및 동물실험을 포함한 전임상 연구, 증례 보고, 리뷰, 후향적 연구 등 무작위 대조 연구가 아닌 문헌은 제외하였다.

2) 연구대상자 유형

비투석 만성신장질환 III-V기(GFR <60 mL/min/1.73 m²) 환자를 대상으로 하였다. 만성신장질환은 고혈압성 신증 등 이차적인 원인을 제외한 만성 사구체신염, 만성 신우신염 등 원발성으로 발생한 경우를 대상으로 하였으며, 신대체 요법을 받고

있거나 임박한 경우, 고질소혈증 등 다른 심각한 이차적 합병증을 지닌 경우는 제외하였다. 또한 진단기준이 명확하지 않거나 K/DOQI²⁰ 상 III-V기 분류에 부합하지 않는 경우는 제외하였으며, 참가자들의 나이, 성별, 인종, 국적 등에는 제한을 두지 않았다.

3) 중재 방법

치료군은 경구한약 단독 혹은 서양의학과 결합된 경구한약군을 사용한 문헌을 포함하였다. 경구한약은 단독 혹은 복합방제를 모두 포함하였으며, 정맥 주사, 첩부, 목욕 등을 포함한 비경구 한방중재 및 대조군에서 한약을 사용한 경우, 그 외 연구내용이 불충분하거나 처방의 구성이 불분명한 경우는 제외하였다.

4) 평가 지표

평가 지표는 일차지표 여부에 관계 없이 총유효율(Total Effective Rate, TER), GFR, SCr, BUN, 24시간 요단백정량 등 신기능 관련 지표를 포함하도록 하였다.

위와 같은 기준을 바탕으로 2명의 연구자(SH.H, UR.C)가 제목과 초록에 따라 문헌을 1차 선별하였으며, 이후 전체 원문을 확인하여 이에 적합하지 않은 문헌을 제외하였다. 연구자 간 이견이 있는 경우 SH.H, UR.C이 논의 과정을 거쳐 문헌을 최종 선정하였고, GC.S의 지도 하 SH.H이 최종 원고를 작성하였다. 검색된 문헌은 Endnote 21.3(Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)를 사용하여 관리하였으며, 프로그램의 기능을 이용하여 중복된 논문을 배제하였으며 수기로 한 번 더 검토하였다.

3. 데이터 추출

최종 선정된 문헌에서 저자, 출판연도, 연구대상자 수, 연구대상자의 연령, 진단기준, 변증유형, 치료군과 대조군의 중재 및 결과, 이상반응, 비뚤림 위험 평가 등에 대한 데이터를 추출하였다. 데이터 추출에는 Excel office 365(Microsoft)를 사용하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 문헌은 Cochrane's Risk of Bias (RoB)를 통해 비뚤림 평가를 시행하였다. 선정된 문헌에 대하여 '무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 평가자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림'의 7가지 문항으로 평가하였다. 비뚤림 위험은 'High(높음), Low(낮음), Unclear(알 수 없음)'로 평가하였다.

5. 데이터 분석

본 연구는 참가자의 세부 정보, 치료군 및 대조군의 중재 그리고 포함된 연구의 결과 등에 대한 분석을 수행하였다. 두 개 이상의 연구가 동일한 결과지표를 사용한 경우, RevMan Web(Cochrane, London, UK)을 사용하여 메타 분석을 수행하였다. 연속형 및 이항 변수를 평가하였으며, 데이터는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 평균차(mean difference, MD) 또는 상대위험도(risk ratio, RR)로 제시하였다. I² 값으로 통계적 이질성을 평가하였으며, 잠재적인 이질성을 고려하여 랜덤효과 모형(random-effects model)을 사용하여 메타분석을 시행하였다. 또한 문헌의 출판 편향을 시각적으로 평가하기 위하여 사구체여과율에 포함된 연구를 깔때기도표(funnel plot)로 시각화하여 나타내었고, 보다 정밀한 검정을 위하여 R 4.4.1.(R Foundation, Vienna, Austria)을 이용하여 Egger's test를 시행하였다.

III. 결 과

1. 검색 결과

검색된 문헌은 총 3,429건으로, 중복을 제외하고 3,158편이 포함되었다. 이중 제목과 초록을 기준으로 주제와 적합하지 않은 2,727건을 배제하였다. 선정된 431편의 논문은 전문을 확인하여 RCT가 아닌 경우(n=5), 전문을 구할 수 없는 경우(n=3),

주제와 맞지 않는 경우(n=10), 환자기준에 맞지 않는 경우(n=256), 그룹의 모수가 30명 미만인 경우(n=31), 중재가 8주 미만인 경우(n=26), 중재의 구성이 명확하지 않거나(n=14), 증상에 따른 가감 또는 대조군의 한약이 적용된 경우(n=73)을 제외

하고 총 13건의 무작위대조실험이 본 연구에 포함되었다. 문헌 선정 과정과 결과는 PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta analysis) 지침²¹에 따라 flow diagram으로 제시하였다(Fig. 1).

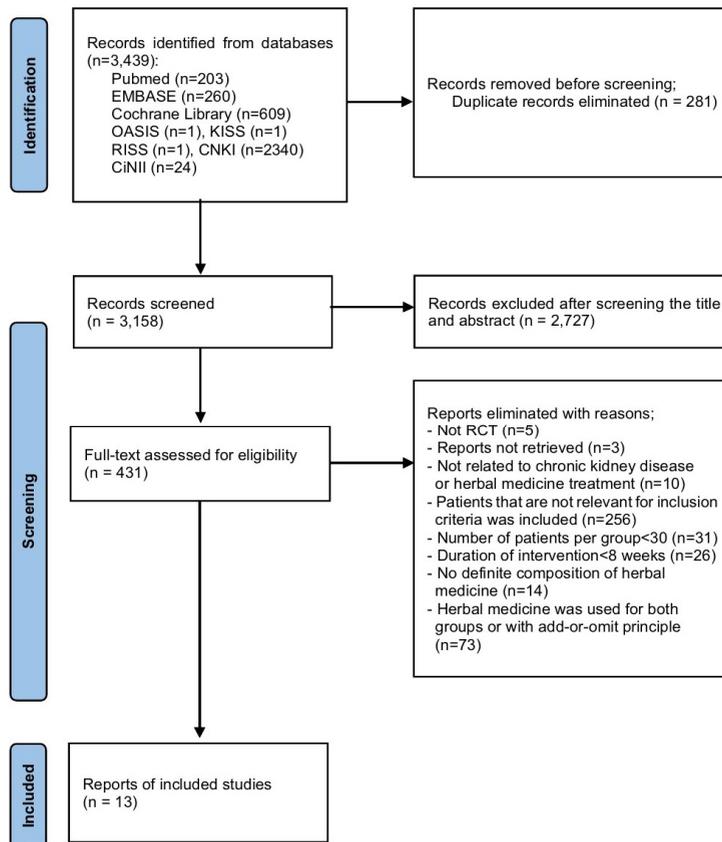


Fig. 1. PRISMA flow diagram of this study.

2. 문헌 분석

1) 포함된 연구의 환자 특성

포함된 연구는 총 13편으로, 2011년부터 2024년 사이에 발표되었다. 전체 환자수는 1,597명이며 영어 1편, 중국어 12편으로 모두 중국에서 모집된 만성콩팥병 환자를 대상으로 하였다. 포함된 환자는 모두 만성콩팥병 3-4기에 해당하였다. 원발성 질환

은 9개 연구^{22-28,30,34}에서 만성사구체신염 또는 신우신염이었으며, 나머지 4개 연구^{29,31-33}는 이차성 신질환이 배제된 것으로 명시하였다. 환자의 변증 유형은 氣血虧虛²³, 脾虛^{25,26}, 脾腎氣虛^{28,30,32-34}, 腎陽虛²⁷, 脾腎陽虛²⁹, 瘀血^{22,23,28,30,34}, 濕熱^{24,26,32}, 濕濁^{33,34} 등의 범주로 나타났다. 선정된 연구의 환자 특성은 Table 1에 정리하였다.

Table 1. Characteristics of Participants in Included Studies

First author (year)	Sample size (male/female)	Age (range/average)	CKD stage	primary disease	24 hours urine protein	Syndrome differentiation
Zhang (2013) ²²	T : 110 (53/57) C : 105 (51/54)	54.1±7.9 /52.7±8.6	III	CGN or CPN	0.3~3.5 g	瘀血證
Zhong (2014) ²³	T : 30 (17/13) C : 30 (18/12)	45.6±12.8 /54.3±14.9	III	CGN	-	氣血虧虛, 腎絡瘀痹型
Shen (2014) ²⁴	T : 37 (18/19) C : 36 (15/21)	49.54±10.45 /48.11±9.52	III	CGN	0.2~2 g	濕熱型
Ma (2016) ²⁵	T1 : 90 (50/40) T2 : 89 (50/39) C : 91 (53/38)	T1 : 52.47±11.62 T2 : 50.60±12.77 C : 52.36±12.13	III-IV	CGN	>0.2 g	脾虛證, 濕熱證
Cui (2016) ²⁶	T : 97 (54/43) C : 100 (56/44)	50.5±10.27 /50.8±10.69	III-IV	CGN	-	脾虛濕熱型
Xu (2016) ²⁷	T : 38 (23/15) C : 38 (25/13)	47.15±3.82 /47.24±3.75	III	CGN (IgA nephropathy, MN, MPGN)	-	腎陽虛
Han (2016) ²⁸	T : 30 (16/14) C : 30 (17/13)	51.23±11.18 /50.34±10.21	III-IV	CGN or CPN	<2.0 g	脾腎氣虛, 瘀血阻滯證
Tian (2017) ²⁹	T : 58 C : 58	49.72±6.27 /49.88±6.13	III-IV	NR (No secondary disease)	-	脾腎陽虛
Han (2017) ³⁰	T : 30 (18/12) C : 30 (16/14)	52.19±10.23 /54.24±9.18	IV	CGN	<2.0 g	脾腎氣虛, 瘀血阻滯型
Zhao (2020) ³¹	T : 150 (106/65) C : 150 (121/51)	51.89±13.12 /52.03±12.62	III	NR (No secondary disease)	≤2.0 g	NR
Yang (2022) ³²	T : 45 (24/21) C : 45 (17/28)	45.33±12.05 /57.67±10.31	III	NR (No secondary disease)	0.15~2.5 g	脾腎氣虛 兼 濕熱證
Han (2022) ³³	T : 45 (29/16) C : 45 (27/18)	62.16±10.71 /61.47±10.90	IV	NR (No secondary disease)	-	脾腎氣虛 兼 濕濁內蘊證
Qian (2024) ³⁴	T : 40 (18/22) C : 40 (19/21)	52.55±9.20 /49.45±11.69	III-IV	CGN (IgA nephropathy, MPGN, FSGS, MCD)	0.5~2.0 g	脾腎氣虛證 濕濁證 瘀阻證

CKD : chronic kidney disease, T : treatment group, C : control group, CGN : chronic glomerulonephritis, CPN : chronic pyelonephritis, MN : membranous nephropathy, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MCD : minimal change disease, NR : not reported

2) 선정된 연구의 중재 및 결과 특성

13편의 연구 중 2편의 연구^{22,27}는 한약과 혈압약의 중재를 비교하였다. 3편의 연구^{25,28,29}는 한약 및 양약과 양약 단일 중재를 비교하였으며, 이중 한 연구는 신질환에서 이상지질혈증이 주로 동반되는 점에 착안하여³⁵ 공통 중재로 simvastatin을 사용하

였다.²⁹ 다른 한 연구²⁵는 3군으로 설계되어 한약+양약, 양약 단일, 한약 단일중재를 모두 비교하였다. 3편의 연구^{25,31,34}는 대조군에 한약과 유사한 성상의 위약을 투여하였으며, 나머지 6편의 연구^{23,24,26,30,32,33}는 대조군의 중재를 별도로 설정하지 않았다. 모든 연구는 전해질 교정, 저단백 식이, 혈압

조절 등 기본적인 치료를 시행하였다.

중재에 사용된 처방은 총 9가지로, 健脾清化方을 사용한 연구가 3편^{25,26,32}, 腎衰方을 이용한 연구가 3편^{28,30,33}이었으나 이 중 한 연구의 腎衰方³³은 다른 연구와 구성이 상이하여 별개의 처방으로 분류하였다. 黃芪^{23,25,26,28,30-33}와 大黃^{22,25,26,28,30-32,34}은 8개 논문의 총 5개 처방에 포함되어 가장 많이 사용된 약재였으며, 다음으로 當歸^{22,23,31,34}은 4개 처방, 桃仁^{22,23,34}과 丹參^{22,33-34}이 3개 처방에서 공통적으로 사용되었다. 2개 연구^{24,27}에서는 단일약재가 포함된 과립제를 사용하였으며 이외 연구는 복합구성의 탕제를

투약하였다.

이상반응을 집계한 연구는 총 6편^{22,25,31-34}으로, 이중 2편^{22,31}의 연구만이 이상반응이 있는 환자가 나타났다. Zhang 등²²은 실험군에 대하여 설사, 복통 등 가벼운 소화기 증상을 보고하였으며, 가벼운 어지럼증, 기립성저혈압 등이 함께 언급되었다. Zhao 등³¹은 실험군과 대조군에서 모두 경미한 AST, ALT 또는 칼륨 수치 상승 등을 보고하였다. 전체 사례 수는 치료군과 대조군 간의 유의한 차이가 없었다. 선정된 연구의 중재 및 결과는 표에 정리하였다 (Table 2-4).

Table 2. Summary of Interventions/Result in Included Studies

First author (year)	Treatment group (T)	Control group (C)	Duration of treatment	Outcome	Adverse event (T/C)
Zhang (2013) ²²	抗纖靈方	Losartan	16 weeks	1. TER, GFR : T>C* 2. SCr, BUN, 24hrsUpro : T<C* 3. TG, TC : T<C*	7/3
Zhong (2014) ²³	補虛消癥湯	(-)	8 weeks	1. TER, GFR : T>C* 2. SCr, BUN, Hb : N/S 3. UA, 24hrsUpro : T<C*	N/R
Shen (2014) ²⁴	黃葵膠囊	(-)	12 weeks	1. TER : T>C* 2. SCr, 24hrsUpro : T<C* 3. BUN : T>C* 4. GFR : T>C**	N/R
Ma (2016) ²⁵	T1 : 健脾清化方 +Telmisartan T2 : 健脾清化方 +placebo	C : Telmisartan +placebo	6 months	1. 24hrsUpro : T1<C*, T2<C* - T1vsT2 : N/S 2. GFR : T1>C*, T2>C*, T1>T2* 3. TCM syndrome effective rate - T1>C**, T2>C*	0/0/0
Cui (2016) ²⁶	健脾清化方	(-)	8 weeks	1. SCr : T<C* 2. 24hrsUpro : T<C*	N/R
Xu (2016) ²⁷	至靈膠囊	Valsartan	12 weeks	1. TER, GFR : T>C* 2. SCr, BUN, albumin : T<C* 3. CD3 : T>C* 4. CD4, CD4/CD8, sICAM-1 : T<C*	N/R

Han (2016) ²⁸	腎衰方A + Losartan	Losartan	6 months	1. TER, GFR : T>C** 2. 24hrsUpro : T<C* 3. Hb, BUN, UA : N/S 4. SCr : T<C** 5. CTGF, BMP-7 : N/S 6. TCM syndrome effective rate : T>C**	N/R
Tian (2017) ²⁹	眞武湯加味 + Simvastatin	Simvastatin	12 weeks	1. TER : T>C** 2. BUN, SCr, 24hrsUpro : T<C** 3. CTGF, HGF : T<C**	N/R
Han (2017) ³⁰	腎衰方A	(-)	6 months	1. TER, GFR : T>C* 2. BUN, SCr, 24hrsUpro, UA : T<C* 3. Ca, 1,25 (OH) ² D, FGF-23 : N/S 4. P, PTH : T<C*	N/R
Zhao (2020) ³¹	CHFG	placebo	24 weeks	1. 24hUpro, albumin : N/S 2. SCr : T<C** 3. GFR : T>C** 4. WBC, RBC, Platelet count : N/S 5. ALT, AST, blood K ⁺ : N/S	24/16
Yang (2022) ³²	健脾清化方	(-)	24 weeks	1. TER : T>C* 2. BUN, SCr, 24hrsUpro : T<C** 3. GFR : T>C** 4. IL-6, CRP, Leptin : T<C** 5. TCM syndrome effective rate : T>C**	0/0
Han (2022) ³³	腎衰方B	(-)	12 weeks	1. BUN, SCr, 24hrsUpro : T<C* 2. GFR, TER : T>C* 3. AST, ALT : N/S	0/0
Qian (2024) ³⁴	腎衰II號方	placebo	24 weeks	1. SCr, 24hrsUpro : T<C* 2. BUN, UA : T<C** 3. GFR, TER : T>C** 4. Ca ²⁺ : N/S 5. P ³⁻ , PTH : T<C* 6. Beclin-1, LC3-II : T>C** 7. Atg7 : T>C*	0/0

N/S : not significant. TER : total effective rate, 24hrsUpro : 24-hours urine protein, GFR : glomerular filtration rate, BUN : blood urine nitrogen, SCr : serum creatinine, UA : uric acid, TG : triglyceride, TC : total cholesterol. * : Treatment group is more favorable than control group. (p<0.05), ** : p<0.01, † : The control group exhibited more favorable outcomes compared to the treatment group (p<0.05). The composition of herbal medicine in HAN (2016) and HAN (2017) differs from that in HAN (2022), leading to their respective classifications as 腎衰方A and 腎衰方B.

Table 3. Herbal Formation of Prescriptions

First author (year)	Herbal formation
Zhang (2013) ²²	丹參 (<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>), 熟大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>) 各 15 g, 桃仁 (<i>Persicae Semen</i>) 12 g, 當歸 (<i>Angelicae Sinensis Radix</i>) 12 g, 川牛膝 (<i>Achyranthis Radix</i>) 9 g
Zhong (2014) ²³	黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 20 g, 淫羊藿 (<i>Epimedii Herba</i>), 何首烏 (<i>Polygoni Multiflori Radix</i>), 女貞子 (<i>Ligustri Fructus</i>), 當歸 (<i>Angelicae Sinensis Radix</i>), 桃仁 (<i>Persicae Semen</i>), 莪朮 (<i>Curcumae Rhizoma</i>) 各 10 g, 早蓮草 (<i>Ecliptae Herba</i>), 川芎 (<i>Cnidii Rhizoma</i>) 各 15 g, 積雪草 (<i>Centella asiatica Herba</i>) 30 g
Shen (2014) ²⁴	黃蜀葵花 (<i>Abelmoschus manihot L. medic</i>) 1.5 g
Ma (2016) ²⁵	黨參 (<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>), 黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 各 15 g, 草果仁 (<i>Amomi Tsao-ko Semen</i>) 6 g, 蒼朮 (<i>Atractylodis Rhizoma</i>) 10 g, 黃連 (<i>Coptidis Rhizoma</i>) 3 g, 大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>) 9 g
Cui (2016) ²⁶	黨參 (<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>), 黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 各 15 g, 草果仁 (<i>Amomi Tsao-ko Semen</i>) 6 g, 蒼朮 (<i>Atractylodis Rhizoma</i>) 10 g, 黃連 (<i>Coptidis Rhizoma</i>) 3 g, 大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>) 9 g
Xu (2016) ²⁷	冬蟲夏草 (<i>Cordyceps sinensis Sacc</i>) 1.5 g
Han (2016) ²⁸	黃芪 (<i>Astragali Radix</i>), 葫蘆巴 (<i>Trigonellae Semen</i>), 熟大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>), 王不留行 (<i>Melandrii Herba</i>), 莪朮 (<i>Curcumae Rhizoma</i>) 各 15 g
Tian (2017) ²⁹	附子 (<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>) 9 g, 乾薑 (<i>Zingiberis Rhizoma</i>) 15 g, 茯苓 (<i>Poria Sclerotium</i>) 12 g, 白芍藥 (<i>Paeoniae Radix alba</i>) 9 g, 白朮 (<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>) 12 g, 生薑 (<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>) 9 g, 山藥 (<i>Dioscoreae Rhizoma</i>) 10 g, 薏苡仁 (<i>Coicis Semen</i>) 10 g, 甘草 (<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 9 g
Han (2017) ³⁰	制大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>), 黃芪 (<i>Astragali Radix</i>), 葫蘆巴 (<i>Trigonellae Semen</i>), 王不留行 (<i>Melandrii Herba</i>), 莪朮 (<i>Curcumae Rhizoma</i>) 各 15 g
Zhao (2020) ³¹	黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 6 g, 當歸 (<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 2 g, 虎杖根 (<i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i>) 3 g, 白丁花 (<i>Herba Serissae</i>) 6 g, 土茯苓 (<i>Smilacis Glabrae Rhizoma</i>) 6 g, 牛膝 (<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>) 2 g, 石韋 (<i>Pyrrosiae Folium</i>) 4 g, 大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>) 1 g, 積雪草 (<i>Centellae Herba</i>) 6 g, 黃精 (<i>Polygonati Rhizoma</i>) 4 g
Yang (2022) ³²	黨參 (<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>) 15 g, 生黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 15 g, 草果仁 (<i>Amomi Tsao-ko Semen</i>) 6 g, 蒼朮 (<i>Atractylodis Rhizoma</i>) 10 g, 黃連 (<i>Coptidis Rhizoma</i>) 3 g, 制大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>) 9 g
Han (2022) ³³	黃芪 (<i>Astragali Radix</i>) 30 g, 炒白朮 (<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 防風 (<i>Saposhnikovia divaricata Schischkin</i>), 防己 (<i>Sinomenium acutum Rehder et Wilson</i>), 地龍 (<i>Pericaeta communisma Gate et Hatai</i>), 丹參 (<i>Salvia miltiorrhiza Bunge</i>), 茵陳 (<i>Artemisia capillaris Thunberg</i>), 五靈脂 (<i>Trogopterus xanthipes (Milne Edwards)</i>) 各 10 g, 萆薢 (<i>Dioscorea tokora Makino</i>), 石菖蒲 (<i>Acorus gramineus Solander</i>) 各 15 g
Qian (2024) ³⁴	黨參 (<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>), 淫羊藿 (<i>Epimedii Herba</i>), 丹參 (<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>), 當歸 (<i>angelicae Sinensis Radix</i>), 熟大黃 (<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>), 紫蘇 (<i>Perillae Fructus</i>), 川芎 (<i>Cnidii Rhizoma</i>), 桃仁 (<i>Persicae Semen</i>) 各 15 g, 黃連 (<i>Coptidis Rhizoma</i>) 6 g, 蟲草菌絲 (hyphae of <i>Cordyceps</i>) 5 g

Table 4. Frequency of Herbal Medication

Frequency	Herbal medicine
8 (5)	黃芪 大黃
4	當歸 黨參 (2) 黃連 (2)
3	桃仁 丹參 草果仁 (1) 蒼朮 (1)
2	牛膝 淫羊藿 川芎 積雪草 白朮 冬蟲夏草 葫芦巴 (1) 王不留行 (1) 莪朮 (1)
1	防己 蜀葵 何首烏 女貞子 旱蓮草 虎杖根 附子 乾薑 茯苓 白芍藥 生薑 薏苡仁 甘草 地龍 防風 紫蘇葉 黃精 石韋 白丁花 土茯苓

() : Frequency adjusted for duplicate prescriptions

3. 선정된 연구의 방법론적 질 평가

선정된 13편의 연구의 방법론적 질을 평가하기 위하여 RoB 도구를 통해 비뚤림 위험을 평가하였다(Fig. 2).

1) 무작위 순서 배정

포함된 연구 중 6개 연구^{22,24,27,32-34}는 난수표와 같은 무작위 방법을 사용하여 선택편향을 '낮음(Low)'으로 평가하였다. 1개 연구²⁶은 연구자의 임의에 따라 두 군을 분류하였고, 1개 연구³⁰는 환자의 선호에 따라 무작위 번호를 선택하도록 하여 위험도 '높음(High)'으로 평가하였다. 나머지 연구^{23,25,28,29,31}은 방법을 설명하지 않아 '불명확(Unclear)'으로 분류하였다.

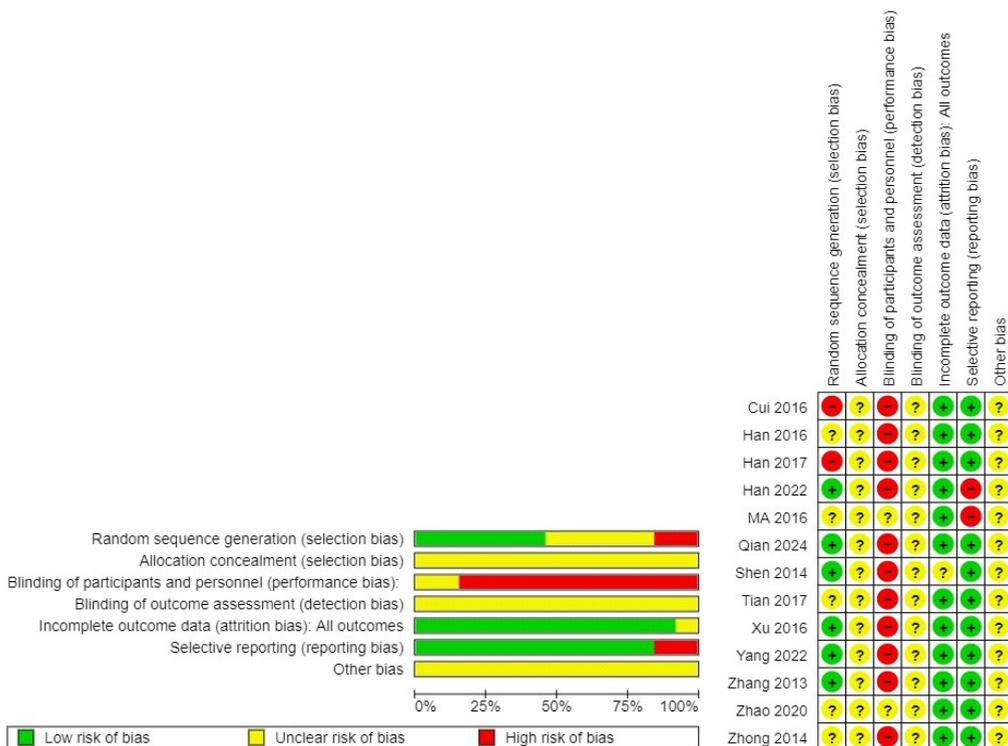


Fig. 2. Results of risk of bias graph and summary.

2) 배정순서 은폐

모든 연구는 배정순서 은폐에 대하여 명확히 기술하지 않아 '불명확(Unclear)'으로 분류하였다.

3) 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림

3편의 연구^{25,31,34}는 placebo 제제를 활용하여 연구참여자의 눈가림을 시도하였고, 이 중 2편^{25,31}의

연구는 이중 눈가림(double-blind) 연구임을 명시 하였으나, 연구자의 눈가림 방법을 자세히 기술하 지 않아 '불명확(Unclear)'으로 분류하였다. 이중 눈가림을 제시하지 않은 11편^{22-24,26-30,32,33}의 연구는 위험도 '높음(High)'로 평가하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림

결과 평가에 대한 눈가림을 보고한 연구는 없었 으므로, '불명확(Unclear)'으로 평가하였다.

5) 불충분한 결과자료

포함된 연구에서 탈락자는 없거나 소수였으므로 12개 연구는 위험도가 낮은 것으로 평가하였다. 단 1개 연구²⁴에서 결과 평가 시 24시간 요단백정량의 평가대상자가 더 적은 이유를 따로 명시하지 않았 는데, 이로 인한 편향 가능성은 '불명확(Unclear)' 한 것으로 평가하였다.

6) 선택적 보고

1편의 연구²⁵는 결과값 산출 시 자체 공식을 사 용하여 GFR의 baseline 데이터가 평균 60 이상으 로 나타나 해당 연구의 대상자 포함기준으로 제시 한 GFR 기준과 상이하였으나, 이에 대한 타당한 설명이 없어 위험도 '높음(High)'으로 분류하였다.

또 다른 연구³³은 모든 결과데이터에 평균, 1/4 분위수, 3/4분위수를 제시하였고 표준편차를 따로 명시하지 않아 메타분석에 포함할 수 없었고, 전체 데이터 분포를 파악할 수 없었으므로 위험도 '높음

(High)'으로 분류하였다.

7) 그 외 비뿔림

이외에도 한약 연구 특성상 잠재적인 비뿔림이 있을 것으로 예상되나, 뚜렷하게 드러나지 않아 '불명확(Unclear)'으로 평가하였다.

4. 메타분석

13편의 논문 중 신기능과 연관된 공통적인 평가 지표를 대상으로 메타분석을 시행하였다. 3군을 대 상으로한 연구²⁵의 경우 한약 및 양약 투여군을 양 약 단독 투여군과 비교하였다. 또한 표준편차를 제 시하지 않은 한 연구³³는 메타분석에서 제외되었다.

1) 총유효율(TER, total effective rate)

9개 연구^{22-24,27-29,30,32-34}가 메타분석에 포함되었다. 《中药新药临床研究指导原则》^{22,23,27-29,32-34}, 《慢性肾 衰竭的诊断, 辨证分型及疗效评定(试行方案)》²⁴⁻²⁶ 등 을 기준으로 사용하였다. 24시간 요단백정량, 혈청 크레아티닌 수치(SCr), 임상 증상의 개선 정도에 따라 치료효과를 '모두 호전', '호전', '유효', '무효' 의 4단계로 분류하였다.

한약치료군은 대조군에 비하여 총유효율이 1.47 배로 유의미한 효과가 있었으며, 문헌간 이질성은 $I^2=0\%$ 로 나타났다(N=9, RR : 1.47, 95% CI : 1.33 to 1.62, P = <0.00001) (Fig. 3).

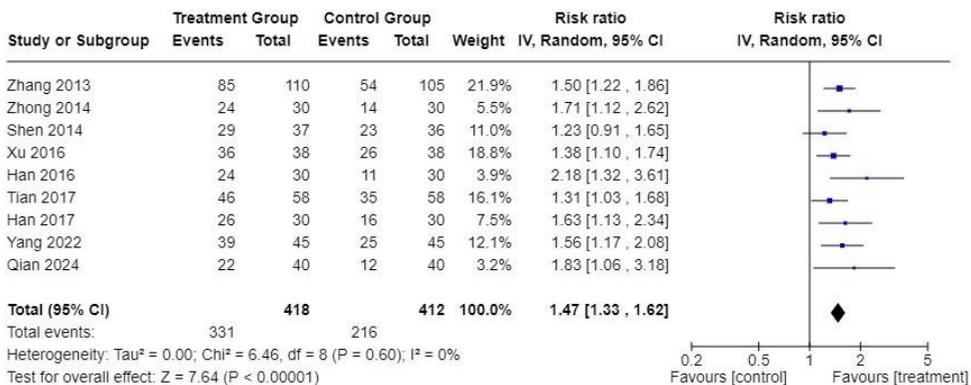


Fig. 3. Forest plot of the effects of herbal medicine on total effective rate (TER).

2) 신기능지표

(1) 사구체여과율(Glomerular Filtration Rate, GFR) 총 10편의 연구^{22-25,27,28,30-32,34}가 메타분석에 포함되었다. 이 중 GFR의 계산공식은 MDRD 3편^{24,30,32}, EPI 2편^{31,34}, 자체 공식을 사용한 1편²⁵을 포함하였고, 나머지 4개 연구^{22,23,27,28}는 구체적인 산출 기준을 제시하지 않았다.

한약치료군은 대조군에 비하여 중재 후 평균 사구체여과율이 9.28 ml/min/1.73 m²로 유의하게 높았으나, 문헌간 이질성이 I²=75%로 높게 나타났다(N=10, MD : 9.28, 95% CI : 6.52 to 12.04, P=<0.00001)[Fig. 4(a)].

① MDRD

MDRD 공식을 사용한 연구는 3편^{24,30,32}으로, 한약치료군이 대조군에 비하여 평균 사구체여과율이 12.03 ml/min/1.73 m²으로 유의하게 높았으나, 문헌간 이질성은 I²=92%로 높게 나타났다(N=3, MD : 12.03, 95% CI : 2.32 to 21.74, P=<0.00001)[Fig. 4(b)].

② EPI

EPI 공식을 사용한 연구는 총 2편^{31,34}으로, 한약치료군이 대조군에 비하여 평균 사구체여과율이 9.32 ml/min/1.73 m²으로 유의하게 높았으며, 문헌간 이질성은 I²=0%로 나타났다(N=2, MD : 9.32, 95% CI : 4.58 to 14.06, P=0.0001)[Fig. 4(c)].

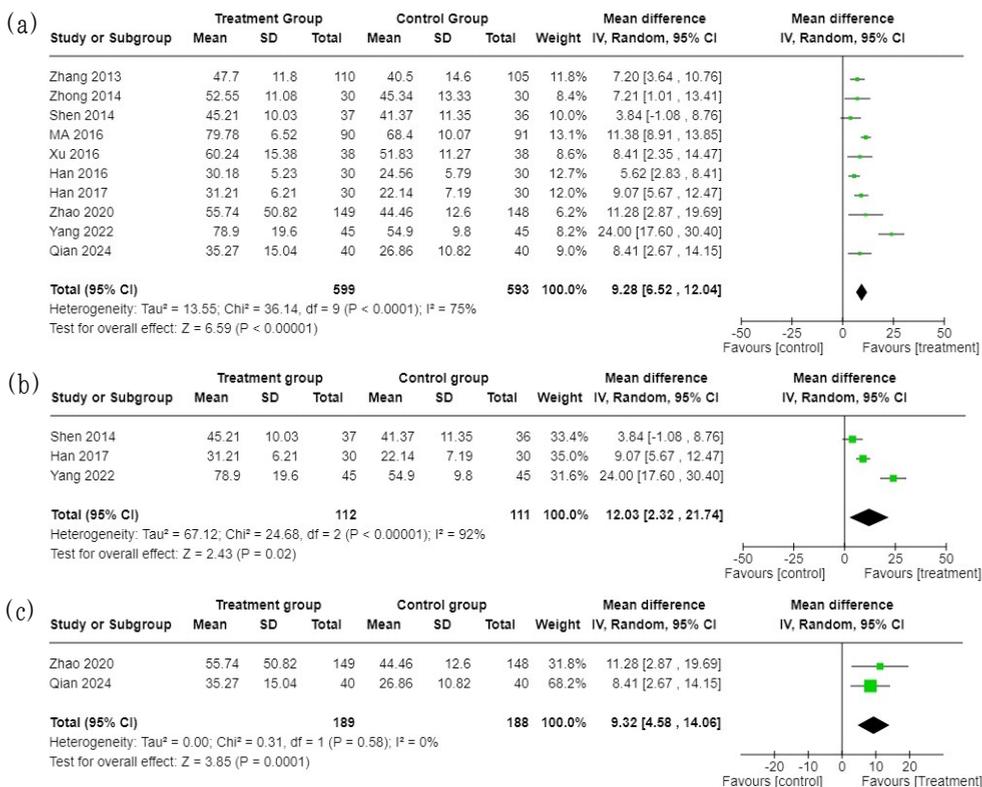


Fig. 4. Forest plot of the effects of herbal medicine on (a) glomerular filtration rate (GFR), (b) GFR-MDRD and (c) GFR-EPI.

(2) 24시간 요단백정량(24hours urine protein, 24hrsUpro)

총 11편의 연구^{22-26,28,29,30-32,34}에서 24시간 요단백정량을 결과지표로 나타내었다. 단위는 g/24h로 통일하여 계산하였으며, 한약치료군은 대조군에 비하여 24시간 단백질이 평균 0.49 g/24h 적었으나 p-value 값은 0.05로 유의하지 않았으며 문헌간 이질성은 $I^2=98\%$ 로 높게 나타났다(N=11, MD : -0.49, 95% CI : -0.98 to 0.00, P=0.05)[Fig. 5(a)].

(3) 혈청 크레아티닌(Serum Creatinine, SCr)

총 11편의 연구^{22-24,26-29,30-32,34}에서 혈청 크레아티

닌을 결과지표로 나타내었다. 한약치료군은 대조군에 비하여 혈청 크레아티닌이 평균 29.41 $\mu\text{mol/L}$ 로 유의하게 낮았으나 문헌간 이질성은 $I^2=98\%$ 로 높게 나타났다(N=11, MD : -29.41, 95% CI : -46.33 to 12.48, P=0.0007)[Fig. 5(b)].

(4) 혈액요소질소(Blood urine nitrogen, BUN)

총 9편의 연구^{22-24,27-30,32,34}에서 혈액 요소질소를 결과지표로 나타내었다. 한약치료군은 대조군에 비하여 혈청 크레아티닌이 평균 1.43 mmol/L 낮았으며 문헌간 이질성은 $I^2=98\%$ 로 높게 나타났다(N=9, MD : -1.43, 95% CI : -2.33 to -0.53, P=0.002)[Fig. 5(c)].

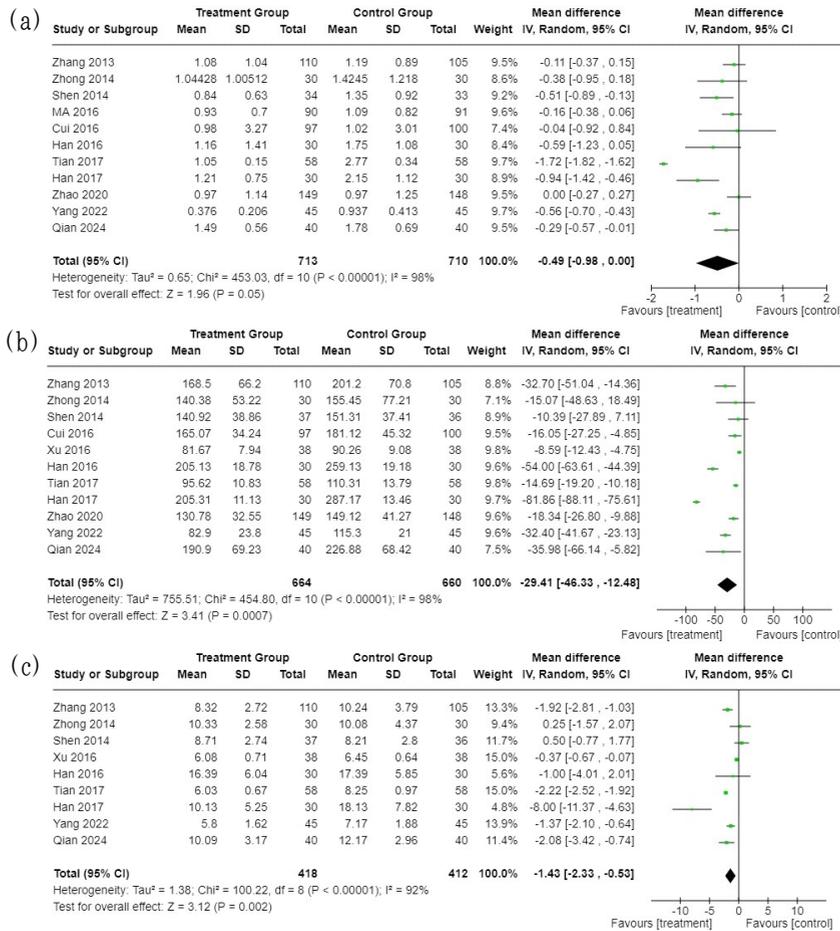


Fig. 5. Forest plot of the effects of herbal medicine on (a) 24hours Urine protein, (b) Serum creatinine and (c) Blood urine nitrogen.

3) 만성콩팥병 간접지표

(1) 요산(Uric acid, UA)

총 4편의 연구^{23,28,30,34}에서 요산을 결과지표로 나타내었다. 한약치료군은 대조군에 비하여 혈중 요산농도가 평균 13.08 $\mu\text{mol/L}$ 낮았으며 문헌간 이질성은 $I^2=87\%$ 로 높게 나타났다($N=4$, MD : -13.08, 95% CI : -27.97 to 1.80, $P=0.08$)[Fig. 6(a)].

(2) 헤모글로빈(Hemoglobin, Hb)

총 2편의 연구^{23,28}에서 헤모글로빈을 결과지표로 나타내었다. 한약치료군과 대조군은 치료 후 유의

한 차이가 없었으며 문헌간 이질성은 $I^2=0\%$ 로 나타났다($N=2$, MD : 0.10, 95% CI : -2.80 to 3.00, $P=0.95$)[Fig. 6(b)].

(3) 골관련 지표

총 2편의 연구^{30,34}에서 골관련 수치(혈청 칼슘, 혈청 인, 혈중 부갑상샘호르몬 수치)를 결과지표로 나타내었다. 한약치료군은 대조군에 비하여 골관련 지표의 유의한 차이가 없었으며 이질성은 모두 I^2 가 50% 이상으로 나타났다[Fig. 6(c)-(e)].

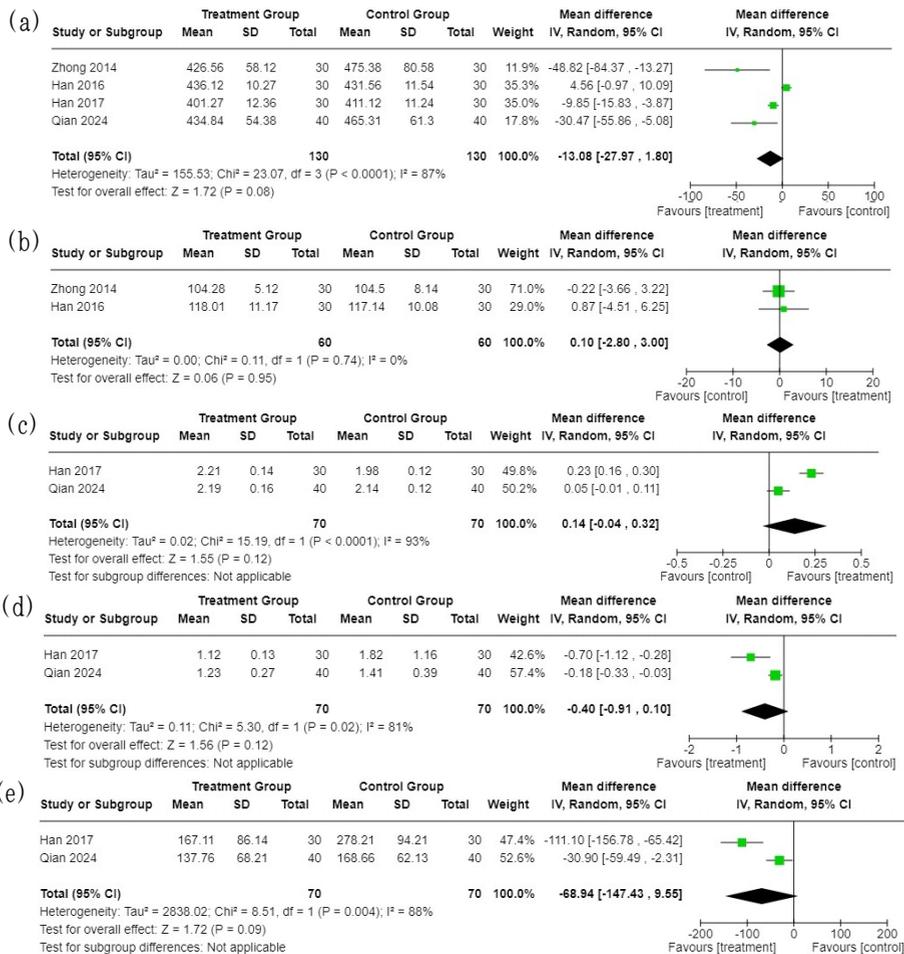


Fig. 6. Forest plot illustrating the effects of herbal medicine on indirect indicators of CKD : (a) uric acid, (b) hemoglobin, (c) serum calcium, (d) serum phosphorus, and (e) parathyroid hormone.

(4) 그 외

포함된 연구에서는 CTGF^{28,29}, BMP-7²⁸, HGF²⁹, FGF-23³⁰, CD3, CD4, CD4/8, sICAM-1²⁷, IL-6, CRP, LEP³², Beclin-1, Atg7, LC3-II³⁴ 등 면역, 염증 및 신장섬유화 관련 지표를 나타내었다. 이 중 2개 연구^{28,29}에서 CTGF를 결과지표로 사용하였으나 두 연구의 측정값이 단위 보정 시(ng/L, mg/L) 10⁶배 이상 상이하여 메타분석을 시행하지 않았다. 이외 지표는 개별 연구에서만 평가지표로 활용되어 메타분석을 시행할 수 없었다.

5. 출판편향

출판편향을 평가하기 위하여 사구체여과율에 대한 10편의 논문^{22-25,27,28,30-32,34}을 깔때기 도표로 나타내었다. 그래프는 시각적으로 뚜렷한 비대칭성은 드러나지 않았으며, Egger 회귀분석 상 비대칭성에 유의한 증거가 없으므로($t=1.1066$, $df=8$, $p=0.3006$) 잠재적인 출판편향이 없음을 확인하였다(Fig. 7).

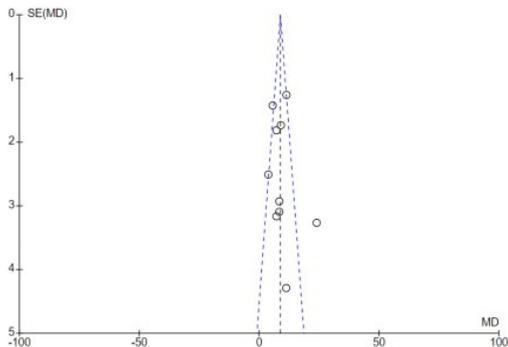


Fig. 7. Funnel plot of studies assessing glomerular filtration rate for publication bias.

IV. 고찰 및 결론

CKD 관리에는 종종 질병의 다양한 측면을 해결하기 위해 여러 약물이 포함된다³⁶. 최근 약물 치료에도 불구하고 지속적인 신기능 감소나 삶의 질이 저하 등의 한계점이 부각됨에 따라, 신부전 후

은 원발성 사구체질환에 한약을 이용한 연구가 시도되었다^{37,38}. 그러나 관련 임상시험은 여전히 적을 뿐만 아니라¹⁴, 일부 약제의 신독성에 대한 우려로 인하여 올바른 사용이 요구되고 있다³⁹.

13개의 RCT를 조사한 결과 9개 처방 중 단일 약제로는 黃芪와 大黃이 5개 처방에 포함되어 가장 많이 사용되었고, 다음으로는 當歸가 4개 처방에서 공통적으로 사용되었다. 국내 만성콩팥병 증례에서는 六味 가감방^{16,17}이 종종 사용된 것과 달리, 2회 이상 사용된 약제는 瀉下藥인 大黃을 제외하면 크게 補氣(黃芪 黨參) 補血(當歸 川芎 白朮) 活血(桃仁 丹參) 清熱(黃連 積雪草) 補腎(淫羊藿 牛膝 冬蟲夏草)의 범주로 요약되었다. Wang 등¹⁵은 한의학적 신부전의 병리로서 비장과 신장의 허약으로 인한 水濕(濕熱, 濕濁) 및 瘀血을 언급하였는데, 이러한 관점에서 해당 범주를 설명해볼 수 있다.

메타분석 결과 한약 증제 후 치료군은 대조군에 비하여 유의하게 신기능이 높았으며, 이는 24hrsUpro($p=0.05$)을 제외하면 GFR, SCr, BUN 등 주요 지표에서 공통적으로 드러났다. 또한 환자에게는 심각한 부작용이 관찰되지 않았다. Funnel plot을 통한 시각화와 Egger 분석 상 출판편향은 유의하지 않은 것으로 나타났다.

만성신장질환에 대한 한약의 효과는 주로 항염증, 항산화 및 이를 통한 신장섬유화 억제로 설명되었다^{40,41}. 본 연구에서 4회 이상 사용된 黃芪와 當歸는 Bcl-XL, NF-κB, TNF-α, TGF-β1 등의 조절을 통해 근위세뇨관의 산화스트레스에 대하여 보호하는 한편⁴², NOS 활성화를 통해 신장혈류를 개선하였다⁴³. 개별 처방을 살펴보면, Shen 등²⁴의 연구에서 Huangkui 캡슐의 단일구성약재인 黃蜀葵花는 강력한 항염증효과로 알려져 있으며⁴⁴, NADPH oxidase/ROS/ERK 경로를 억제함으로써 신장의 HK-2 세포에 대한 보호효과를 나타내었다⁴⁵. Zhang 등²²의 연구에 나타난 Kangxianling 제제는 牛膝, 大黃, 丹參, 桃仁 등으로 구성된 약제로서, 동물실험에서 α-SMA, Col-III, TGF-β 등 신장 섬유화

축진 단백질의 발현을 감소시켰다⁴⁶.

더불어 최근 한약의 신장 보호기전으로 장내미생물을 통한 대사경로 조절⁴⁷의 측면이 주목받고 있다. 이는 한약이 유익균 조성을 증가시킴으로서 신장섬유단백 발현 및 신독성 성분의 생산을 감소시키는 것으로 요약된다. 대표적으로 黃芪와 丹參의 복합투여는 cyclosporin A로 유도된 신장손상의 완화를 보였는데, 유익균 Akkermansia와 Lactobacillus를 증가시킴으로써 Butanoate 대사, Tryptophan 대사 및 여러 신장섬유화 관련 발현경로를 조절하는 것으로 추정되었다⁴⁸. 한편 黃連의 주성분인 berberine은 장내미생물 구성을 변경하여 p-cresol 등 요독소의 생산과 신장독성 trimethylamine N-oxide을 억제하였다⁴⁹. 즉 장내미생물은 대장암⁵⁰ 등 소화기 질환뿐만 아니라 신장 기능과도 유기적인 관계를 가지며^{51,52}, 이를 통해 연구에서 언급된 黃芪, 當歸, 丹參 등의 신장보호 메커니즘을 다면적으로 파악할 수 있다.

본 연구에서 한약은 신기능 관련 지표(요산, 혈중헤모글로빈, 골관련 지표)를 유의하게 개선하지 않았으나, 분석 대상은 5개 미만이었으므로 결과는 제한적이었다. 한 대규모 무작위연구에서는 변증을 통한 한약이 GFR과 더불어 헤모글로빈을 유의하게 개선하였으며, 다른 연구에서는 淫羊藿 및 杜仲의 항골다공증 효과 메커니즘을 언급하였고⁵³, 요산 수치에 관해서는 만성콩팥병의 진행 속도와 비례 관계가 보고되기도 하였다⁵⁴. 이러한 내용을 종합할 때 관련 지표의 연관성을 파악하기 위해서는 향후 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 지닌다. 먼저, 포함된 연구의 방법론적 질이 전반적으로 낮은 편이었다. 눈가림은 자세하게 묘사되지 않았으며, 일부 연구에서는 플라시보제제를 활용하여 참가자의 눈가림을 시도하였으나 연구자의 눈가림은 2개 연구^{25,31}만이 실시하였다. 또한 모든 연구는 중국에서 시행되었으므로, 일부는 전통중의학적 개입을 선호하여 위약효과가 발생했을 가능성이 있다.

또한 연구간 이질성은 전반적으로 높았으며 이는 健脾清化方 등 동일한 한약중재 또는 대조군을 기준으로 한 하위분석에서도 마찬가지로 나타났다(결과에서 생략됨). 이는 만성콩팥병에 대한 정의 및 진단법의 차이(GFR 공식 산출)에 의한 것일 수 있다⁵⁵. GFR에 대한 메타분석 또한 이질성이 높았으나, 하위분석으로 EPI 공식이 적용된 연구에 한하여 이질성이 해소되었다. CKD-EPI 공식은 사망률과 말기 신부전 발생의 위험성을 MDRD 공식에 비해 더 정확하게 예측하였으므로⁵⁶, 보다 정확한 통계를 위하여 CKD-EPI 공식을 중심으로 통일된 방법론 적용이 필요할 것으로 사료된다.

세 번째로, 문헌 선정과정에서 고혈압성 신부전, 당뇨병성 신장병증 등 동반 질환에 의한 만성콩팥병을 제외하였으나, 연구자는 만성콩팥병의 원인을 완전히 규명하기 어렵다는 한계점을 지닌다. 특히 신부전이 역으로 고혈압 및 당뇨병을 유발^{57,58}한다는 점에서 그 선후관계는 모호한 측면을 지니므로, 원치 않은 표본이 포함되었을 가능성을 배제할 수 없다.

더욱이, 본 연구에서는 한약중재 후 단기적인 GFR, BUN, SCr의 개선을 보였는데, 일부에서 신장기능 회복이 가능하다는 기존 보고가 있으나⁵⁹, 근본적으로 해당질환이 비가역적 신장손상을 의미하므로 결과에 대한 신뢰는 제한적이다. 즉 임상적으론 여전히 질병 진행을 늦추고 합병증을 예방하는데 초점을 맞추어야 한다⁶⁰.

현재 만성콩팥병에 관한 국내 논문의 수는 극히 적으며 증례 혹은 그 외 신질환에 대하여 특정 처방의 효과를 고찰한 메타분석만이 출간된 상황이다. 본 연구는 전신질환 등 이차적 요인을 배제한 만성콩팥병에 대하여 한약이 신기능에 미치는 효과를 탐구한 첫 번째 메타분석이다. 또한 경중(1, 2 단계) 및 중중(투석)의 신기능 저하를 제외하고, 만성콩팥병의 일반적 진단 기준인 3기 이상을 대상으로 하여 체계적으로 고찰하였다는 점에서 강점을 지닌다.

그러나 본 연구의 결과는 한약 전반에 일반화할 수 없으며, 잠재적 신독성에 대한 우려가 또다른 난관으로 남아있다. 일례로 大黃은 黃芪와 더불어 본 연구에서 가장 많이 사용된 약제이지만, superoxide dismutase(SOD), IL-6, TNF- α 등의 조절을 통한 신장의 항산화, 항염증, 항섬유화 작용을 나타내는 동시에 역설적이게도 ER stress 및 미토콘드리아 매개 세포사멸경로 유도를 통하여 신장세포 손상을 촉진하는 것으로 나타났다⁶¹. 또한 잘 알려진 aristolochic acid를 포함하여 100종 이상의 약제가 신장에 독성으로 작용할 수 있으며 그 기전은 아직 완전히 이해되지 않았다⁶².

따라서, 만성신장질환에서 한약의 치료적 활용을 완전히 실현하려면 엄격한 약리학적 연구를 통해 활성 성분과 작용 기전을 파악하여 안전성을 확보해야 한다¹⁴. 향후 이러한 한계점을 보완하는 연구를 통하여 만성콩팥병에서 한약 치료의 임상적 접근에 대해 보다 확립된 결론이 도출될 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379(9811):165-80.
2. Yoon SY, Park HW, Kim HJ, Kronbichler A, Koyanagi A, Smith L, et al. National trends in the prevalence of chronic kidney disease among Korean adults, 2007-2020. *Sci Rep* 2023;13(1):5831.
3. United States Renal Data System. 2016USRDS Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: 2017.
4. The ESRD Registry Committee of the Korean Society of Nephrology. Trends in epidemiologic characteristics of end-stage kidney disease from 2023 KORDS (Korean Renal Data System): 2024, p. 7-8.
5. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19(4):e1003954.
6. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER 3rd, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008;168(20):2268-75.
7. 대한의학회 만성콩팥병 임상진료지침 제정위원회 및 개발위원회. 일차의료용 근거기반 만성콩팥병 임상진료지침. 대한의학회·질병관리청; 2022, p. 49-53.
8. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021;385(27):2507-19.
9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
10. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
11. FFrancis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024;20(7):473-85.
12. Al Salmi I, Kamble P, Lazarus ER, D'Souza MS,

- Al Maimani Y, Hannawi S. Kidney Disease-Specific Quality of Life among Patients on Hemodialysis. *Int J Nephrol* 2021;2021:8876559.
13. de Rooij ENM, Meuleman Y, de Fijter JW, Jager KJ, Chesnaye NC, Evans M, et al. Symptom Burden before and after Dialysis Initiation in Older Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(12):1719-29.
 14. Zhong Y, Deng Y, Chen Y, Chuang PY, Cijiang He J. Therapeutic use of traditional Chinese herbal medications for chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2013;84(6):1108-18.
 15. Wang Y, Feng Y, Li M, Yang M, Shi G, Xuan Z, et al. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Kidney Diseases: Theories, Applications, and Mechanisms. *Front Pharmacol* 2022;13:917975.
 16. Lee YJ, Moon MH, Cho YK, Rhim EK, Hwang SI, Baek DG, et al. A case of Chronic renal failure complicated by Diabetes mellitus. *J Int Korean Med* 2004;25(4):442-9.
 17. Lee KH, Kim YS, Kwark JJ, Ryu HC, Kim HJ. The Cases of Oriental diagnosis and treatment at the patients considering of the Chronic renal failure. *J Int Korean Med* 2003;24(4):1046-54.
 18. Hong SA, Lee HK, Ok HJ, Lee SW, Kwon DI, Yang JC. A Case Report for Chronic Renal Failure Identified with Pancreas-Kidney Yang Deficiency Pattern Treated with Soeumin's Bojungikgi-tang gami-bang. *J Int Korean Med* 2014;fal:305-12.
 19. Nath KA, Erickson LA, Garovic VD. Primary and Secondary Diagnoses in Medicine: Insights From Mayo Clinic Consensus Report on Membranous Nephropathy--Executive Summary. *Mayo Clin Proc* 2023;98(11):1599-601.
 20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
 21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
 22. Zhang CM, Zhou JJ, He LQ, Wu TR, Peng W, Wang Y, et al. Clinical Observation on Kangxianling Formula for 110 Cases of Chronic Kidney Disease of Stage III. *J Tradit Chin Med* 2013;54(03):214-7.
 23. Zhong GH, Xing J, Wei S. Clinical Observation of "Buxu Xiaozheng decoction" in Patients with Chronic Kidney Disease at 3 Stage. *Zhejiang J Tradit Chin Med* 2014;49(11):795-6.
 24. Shen YQ, Liao SH, Sun Y, Jiang YF, He LQ. Clinical Research of Huangkui Capsule in Treating Chronic Kidney Disease III Phase of Chronic Nephritis in 37 Cases. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2014;20(10):205-8.
 25. Ma ZH, Peng W, Ni ZH, Wang Y, Zhou JJ, Wang NS, et al. Clinical effect of Jianpi Qinghua Formula on patients with spleen deficiency and dampness-heat due to chronic kidney disease(stage III). *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy* 2016;31(10):4333-7.
 26. Cui GR. The Clinical Curative Effect Observation of Jianpi Qinghua Recipe on 97 Cases of Chronic Kidney Failure with Syndrome of Dampness-heat Due to Spleen Deficiency. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy* 2016; 25(20):128-9, 132.
 27. Xu XY, Jin LW, Huang W, Zhou ZH. Curative

- effect of Zhiling capsule combined Valsartan on chronic nephropathy and its influence on renal function. *Chinese Journal of General Practice* 2016;14(12):2051-4.
28. Han HY, Lu JR, Wang XH. Clinical Effect of Renal Failure Recipe on Renal Function and Fibrosis in Patients with Early and Middle-term Chronic Renal Failure. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2016;22(15):166-70.
 29. Tian ZX, Wang BL, Zhang LQ. Clinical Study on Modified Zhenwu Decoction in Treatment of Chronic Nephropathy (III-IV). *Acta Chinese Medicine* 2017;32(09):1757-60.
 30. Han HY, Lu JR, Wang XH. Effect of Renal Failure Recipe on Renal Function and Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients with CKD4 Chronic Renal Failure. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine* 2017;44(02):312-5.
 31. Zhao J, Sun W, Chen J, Sun Z, Chen D, Cao C, et al. Efficacy and Safety of Chinese Herbal Formula Granules in Treating Chronic Kidney Disease Stage 3: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020:4073901.
 32. Yang XP, Zhang Y, Zhang FZ, Wang J, Ji J, He LQ. Clinical study of Jianpi Qinghua Formula in treating stage 3 of primary chronic kidney disease in patients with spleen-kidney qi deficiency and damp-heat syndrome and its effect on leptin and interleukin-6. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy* 2022;37(12):7526-31.
 33. Han Y, Zhang J, Wang YG, Zhao X. Clinical observation of Shenshuai Formulation in treating 90 cases of CKD stage 4 patients with spleen and kidney qi deficiency wet turbidity inherent syndrome. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine* 2022;41(05):567-73.
 34. Qian YL, Wang M, Zhou Y, Lan TY, Shao MH, Wang C. Clinical Efficacy of Shen Shuai II Granules Combined with Integrated Western Medicine Therapy in Patients with Primary Chronic Kidney Disease in Stages 3-4 and Its Effects on Expression of Serum Autophagy Related Proteins. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine* 2024;31(04):164-9.
 35. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic kidney disease: Causes and consequences. *Kidney Int* 2006;70:S55-58.
 36. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. The Management of Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease in Primary Care. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(44):745-51.
 37. Wang YJ, He LQ, Sun W, Lu Y, Wang XQ, Zhang PQ, et al. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *J Ethnopharmacol* 2012;139(3):757-64.
 38. Zhang L, Li P, Xing CY, Zhao JY, He YN, Wang JQ, et al. Efficacy and safety of Abelmoschus manihot for primary glomerular disease: a prospective, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):57-65.
 39. Chen J, Tsim KWK, Zhao YY. Editorial: Applications of Herbal Medicine to Control Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol* 2021;12:742407.
 40. Khan MA, Kassianos AJ, Hoy WE, Alam AK, Healy HG, Gobe GC. Promoting Plant-Based Therapies for Chronic Kidney Disease. *J Evid*

- Based Integr Med* 2022;27:2515690X221079688.
41. Zhong Y, Menon MC, Deng Y, Chen Y, He JC. Recent Advances in Traditional Chinese Medicine for Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66(3):513-22.
 42. Shahzad M, Small DM, Morais C, Wojcikowski K, Shabbir A, Gobe GC. Protection against oxidative stress-induced apoptosis in kidney epithelium by Angelica and Astragalus. *J Ethnopharmacol* 2016;179:412-9.
 43. Meng L, Qu L, Tang J, Cai SQ, Wang H, Li X. A combination of Chinese herbs, Astragalus membranaceus var. mongholicus and Angelica sinensis, enhanced nitric oxide production in obstructed rat kidney. *Vascul Pharmacol* 2007; 47(2-3):174-83.
 44. Tsumbu CN, Deby-Dupont G, Tits M, Angenot L, Frederich M, Kohnen S, et al. Polyphenol content and modulatory activities of some tropical dietary plant extracts on the oxidant activities of neutrophils and myeloperoxidase. *Int J Mol Sci* 2012;13(1):628-50.
 45. Cai HD, Su SL, Qian DW, Guo S, Tao WW, Cong XD, et al. Renal protective effect and action mechanism of Huangkui capsule and its main five flavonoids. *J Ethnopharmacol* 2017; 206:152-9.
 46. Tao P, Liu H, Hou G, Lu J, Xu Y. Kangxianling formula attenuates renal fibrosis by regulating gut microbiota. *Eur J Med Res* 2024;29(1):183.
 47. Zheng L, Luo M, Zhou H, Chen J. Natural products from plants and microorganisms: Novel therapeutics for chronic kidney disease via gut microbiota regulation. *Front Pharmacol* 2023;13:1068613.
 48. Han C, Jiang YH, Li W, Liu Y. Astragalus membranaceus and Salvia miltiorrhiza ameliorates cyclosporin A-induced chronic nephrotoxicity through the "gut-kidney axis". *J Ethnopharmacol* 2021;269:113768.
 49. Pan L, Yu H, Fu J, Hu J, Xu H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates chronic kidney disease through inhibiting the production of gut-derived uremic toxins in the gut microbiota. *Acta Pharm Sin B* 2023;13(4):1537-53.
 50. Ying HZ, Xie W, Wang MC, He JQ, Zhang HH, Yu CH. Gut microbiota: An emerging therapeutic approach of herbal medicine for prevention of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2022 Aug 16;12:969526.
 51. Zhou W, Wu WH, Si ZL, Liu HL, Wang H, Jiang H, et al. The gut microbe *Bacteroides fragilis* ameliorates renal fibrosis in mice. *Nat Commun* 2022;13(1):6081.
 52. Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):169-81.
 53. Wu L, Ling Z, Feng X, Mao C, Xu Z. Herb Medicines against Osteoporosis: Active Compounds & Relevant Biological Mechanisms. *Curr Top Med Chem* 2017;17(15):1670-91.
 54. Gonçalves DLN, Moreira TR, da Silva LS. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease. *Sci Rep* 2022;12(1):6251.
 55. Wang S, Chen R, Liu Q, Shu Z, Zhan S, Li L. Prevalence, awareness and treatment of chronic kidney disease among middle-aged and elderly: The China Health and Retirement Longitudinal Study. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(7):474-84.
 56. Allison SJ. Chronic kidney disease: The CKD-EPI equation—accurately stratifying risk in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(7):371.
 57. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management

- of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019;79(4):365-79.
58. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenti SM, Noman M, John C, et al. The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus* 2023;15(9):e45615.
 59. Garofalo C, Ruotolo C, Annoiato C, Liberti ME, Minutolo R, De Nicola L, et al. Sustained Recovery of Kidney Function in Patients with ESKD under Chronic Dialysis Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2023;15(7):1595.
 60. Yan MT, Chao CT, Lin SH. Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. *Int J Mol Sci* 2021;22(18):10084.
 61. Zhang F, Wu R, Liu Y, Dai S, Xue X, Li Y, et al. Nephroprotective and nephrotoxic effects of Rhubarb and their molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* 2023;160:114297.
 62. Xu X, Zhu R, Ying J, Zhao M, Wu X, Cao G, et al. Nephrotoxicity of Herbal Medicine and Its Prevention. *Front Pharmacol* 2020;11:569551.

【Supplement 1】 Search terms used in each database

SEARCH DATE. 2024.2.17

MEDLINE via PubMed

	Searches	Results
#1	chronic kidney disease[MeSH] OR chronic renal failure[MeSH] OR "chronic kidney*" [title/abstract] OR "chronic renal*" [title/abstract]	192,065
#2	"Drugs, Chinese Herbal"[MeSH] OR "Medicine, Chinese Traditional"[MeSH] OR "Medicine, Kampo"[MeSH] OR "Medicine, Korean Traditional"[MeSH] OR "Herbal Medicine"[MeSH] OR "herb*" [title/abstract] OR "tang" [title/abstract] OR "decoction" [title/abstract] OR "granule*" [title/abstract] OR "san" [title/abstract] OR "korean medicine" [title/abstract] OR "chinese medicine" [title/abstract] OR "kampo" [title/abstract]	346,836
#3	random* [title/abstract] OR placebo [title/abstract]	1,579,253
#4	#1 AND #2 AND #3	258
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2011 - 2024	203

EMBASE via Elsevier

	Searches	Results
#1	'chronic kidney disease'/exp OR 'chronic renal failure'/exp OR 'chronic kidney*':ab,ti OR 'chronic renal*':ab,ti	252,762
#2	'Chinese medicine'/exp OR 'Kampo medicine'/exp OR 'Korean medicine'/exp OR 'herb*':ab,ti OR 'tang':ab,ti OR 'decoction':ab,ti OR 'granule*':ab,ti OR 'san':ab,ti OR 'korean medicine':ab,ti OR 'chinese medicine':ab,ti OR 'kampo':ab,ti	422,549
#3	random*':ab,ti OR placebo':ab,ti	2,147,939
#4	#1 AND #2 AND #3	303
#5	#4 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	260

Cochrane Library

	Searches	Results
#1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	9583
#2	"chronic kidney" OR "chronic renal"	15902
#3	MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees	4589
#4	MeSH descriptor: [Medicine, Chinese Traditional] explode all trees	1750
#5	MeSH descriptor: [Medicine, Kampo] explode all trees	67
#6	MeSH descriptor: [Medicine, Korean Traditional] explode all trees	42
#7	"Korean medicine" OR "Chinese medicine" OR Kampo OR herb* OR decoction* OR granule* OR san OR tang	86778
#8	random* OR placebo	14274353
#9	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #8 in Trials	685
#10	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND #9 with Publication Year from 2011 to 2024, in Trials	609

OASIS

	Searches	Results
#1	만성신부전 AND 한약	1

KISS

	Searches	Results
#1	만성신부전 AND 한약	1

RISS

	Searches	Results
#1	만성신부전 AND 한약	1

CNKI

	Searches	Results
#1	SU = ('chronic kidney disease' + 'chronic renal failure' + '慢性肾脏病' + '慢性肾病' + '慢性肾功能衰竭' + '慢性肾衰' + '慢性肾衰竭' + '慢性肾功能不全' + '慢性肾脏疾病') AND SU = ('中药' + '中医药' + '本草' + '汤' + '丸' + '散' + '方' + '颗粒' + '胶囊' + 'herb' + 'herbal') AND AB = ('随机' + 'random' + '对照' + '安慰剂' + 'placebo') 2011~2024, Disciplines: Traditional chinese medicine, Traditional Chinese Medicinal Herbs, Academic journals	2340

CiNII

	Searches	Results
#1	("chronic kidney disease" OR "chronic renal failure" OR 慢性腎臟病) AND ("chinese medicine" OR "korean medicine" OR kampo OR herb OR decoction OR 漢方藥 OR ハーブ OR 散 OR 湯 OR 丸) AND (Random OR 無作為 OR 対照 OR プラセボ) from 2011 to 2024	24

Duplicate eliminated (n=281)

→ **n = 3,158**