

腎毒性에 관한 小考

慶熙大學校 韓醫科大學 內科學教室

吳 相 德

I. 緒 論

毒은 生物體의 正常的인 生理機能과 代謝에 有害한 影響을 미치는 物質로 生體가 攝取 또는 吸收하면 有害한 作用을 일으키거나 죽음을 초래할 수 있는 物質이며, 毒性은 生物體에 대해 有害한 影響을 나타낼 수 있는 物質의 特性을 말한다^{2,15)}.

藥物を 包含한 모든 物質이 人體에 吸收되면 代謝過程을 거친 후에 人體에서 排泄되어야 하는데 腎臟이 중요한 役割을 擔當한다. 東洋醫學의 概念에서 腎은 主藏精, 主納氣, 主津液, 司二陰, 藏志하며 腦髓를 滋生하는 機能을 擔當하여 現代의 排尿器, 生殖器, 內分泌器 系統을 總稱한다⁹⁾. 이러한 腎의 機能에 毒性을 나타내는 物質을 把握하는 것은 너무나 廣範圍한바, 腎을 構造的 意味의 腎臟(kidney) 즉, 泌尿器系統의 範疇로 限定하면, 藥物이나 化學物質 및 物理的 因子 등에 의하여 腎臟에 發生하는 直接 또는 間接的인 損傷을 腎毒性이라고 할수 있고 이에 대한 指標로서 BUN과 혈청 creatinine이 이용된다.⁹⁾

藥과 毒物을 같은 意味로 把握했던 東洋醫學이나 모든 物質은 毒이고 올바른 用量만이 毒이나 藥이나를 區別짓는다고 한 西洋醫學者의 말에서 모든 物質이 毒性和 關聯이 있다고 볼수 있으며 藥物의 使用에 대단한 注意가 필요하다^{2,15)}.

특히 腎臟은 다른 臟器에 비해 毒性物質에 의해 損傷을 입기 쉬운데 그것은 腎臟에는 心

拍出量의 약 25%나 되는 많은 血流가 흐르기 때문에 毒物에 많이 露出되고, 絲毬體 毛細血管의 面積이 넓기 때문에 抗原·抗體 免疫複合體가 捕捉되기 쉬우며, 特定物質은 腎臟을 통해서만 排泄되기 때문에 腎臟에 濃縮되는 性質이 있기 때문이다¹¹⁾.

現代에 들어 天然藥物인 韓藥에 대한 關心이 고조되면서 韓藥은 毒性이 적거나 無毒하여 安全하다는 認識이 변하고 있다. 이런 狀況은 韓藥物의 效能과 安全性을 提高할 必要性을 더욱 강조하고 있다¹⁾. 이에 毒性學的 知識을 應用하여 腎臟의 毒性機轉과 韓藥을 包含한 腎毒性物質에 關하여 살펴봄으로써 腎臟 傷害의 原因을 糾明하고 韓藥物에 대한 安全性을 確立하는데 도움이 되고자 本 考察을 施行하였다.

II. 文獻資料

第1節 西洋醫學의 資料

1. 毒性的의 概念

毒物(poison, toxin, toxicant)이란 “여러가지 경로를 통해서 生體內로 들어오면, 生體組織에 機能的 혹은 形態的으로 障害를 주거나 혹은 致死作用을 일으키는 物質이라고 정의를 내릴 수 있다. 毒物을 의미하는 라틴어 toxicum은 희랍어의 toxikon에서 유래된 말로, toxikon은 弓의 뜻으로 들짐승을 잡기위해 쓰인 毒矢에

서 유래되었으며, poison은 라틴어의 potio가 어원으로서 이는 飲物, 한잔의 飲物, 한번 먹는 藥 등의 뜻을 가지며 타살 혹은 자살의 목적에서 飲物을 한잔 마시는 것을 의미하였다⁹⁾.

毒性은 生物體에 대해 有害한 影響을 나타낼 가능성이 있는 化學物質의 특성을 말한 것이고, 毒性學(toxicology)이란 生物에 대한 化學物質의 毒性(有害性)에 관해 研究하는 學問으로, 生體가 外部의 異物(Xenobiotics)에 露出되어 이를 吸收 및 攝取할 때 生體組織의 細胞 또는 臟器 등의 構成物에 危害를 일으키는 경우, 즉 中毒(Poisoning)을 일으키는 현상을 研究對象으로 한다¹⁸⁾.

2. 腎毒性(nephrotoxicity)의 概念

東洋醫學에서 腎은 人體가 五種의 機能群으로 發現되는 五種의 機能群中 일개의 機能群을 표현한 것으로 腎臟, 膀胱, 命門, 骨, 髓, 耳, 髮, 二陰을 包括하여 潛伏 平衡의 活動으로 生殖器, 內分泌器, 排泄器 系統을 總稱하는 것으로, 主藏精, 主納氣, 主津液, 司二陰, 藏志하며 腦髓를 滋生하는 機能을 擔當한다. 이에 반하여 腎臟은 人體代謝의 過程에서 生成되는 老廢物을 尿의 형태로 體外로 排泄하는 것을 主目的으로 하는데 尿의 形成을 통한 體內的 體液의 量, 滲透質濃度, 酸·鹽基平衡, 內的 環境의 恒常性 등을 維持하며, Hormone 또는 이와 관련되는 物質을 生成하여 직접 또는 간접으로 他臟器에 影響을 주고받는 內分泌腺의 機能을 擔當한다⁵⁾. 이러한 腎과 腎臟의 概念差異에서 腎毒性은 東洋醫學의 腎의 概念으로 把握하여 研究하기에는 너무나 다양하고 廣範圍하므로, 腎臟(kidney)을 비롯한 泌尿器系統의 範疇로 限定을 두고 腎毒性의 概念을 把握한다면, 藥物이나 化學物質 및 物理的因子 등에 의하여 腎臟에 發生하는 直接 또는 間接的인 損傷을 指稱하는바, 일반적인 結果는 老廢物의 排泄이 減少되어 BUN과 血漿 creatinine이 증가하게 되는데 腎毒性(nephrotoxicity)의

臨床指標로서 BUN과 血漿 creatinine이 이용된다^{9,11)}.

3. 毒性物質의 吸收分布 및 排泄

藥物의 毒性정도는 投與量과 投與된 毒性物質의 吸收, 分布, 代謝 및 排泄의 정도와 경향에 따라 다르다. 즉 經口投與後 吸收率이 낮거나 標的臟器(target organ)로의 移行率이 낮으면 毒性의 정도는 낮아지며 肝에서의 代謝速度 및 代謝物의 毒性정도에 따라서 또는 腎臟에서의 排泄速度에 따라서 毒性物質의 體內蓄積에 의한 毒性發現與否가 決定된다⁹⁾.

1) 吸收

毒性物質의 主要 吸收經路는 胃腸管, 肺 및 皮膚이며 實驗目的으로 腹腔內投與 및 皮下注射 등에 의한 吸收가 고려되기도 한다.

① 消化管 吸收

毒性物質이 食品속에 流入되어 胃腸管을 통해 吸收되고 또 藥物의 過量服用에 의한 自殺이 문제시되므로 胃腸管이 毒性物質의 吸收에 가장 主要한 경로로 볼 수 있다. 毒性物質이 약산이나 약염기인 경우 지용성인 비이온형태로 존재할 수 있는 부위에서 吸收된다. 胃와 같은 산성부위에서는 약산과 같은 비이온화 形態의 지용성 物質이 잘 吸收되는 반면, 알칼리성인 小腸에서는 약염기성 藥物이 흡수되기 쉽다. 또한 위장관계에서 毒物의 吸收量을 변화시키는 많은 요인이 있어 胃腸管의 運動性 減少는 全體吸收量을 증가시키며 毒物의 全體量이 일정한 경우 희석된 상태에서 더 많은 吸收가 일어나게 된다^{2,9)}.

② 肺를 통한 吸收

肺는 유독가스, 휘발성 용매, 에어로졸, 공기중에 부유하는 분진 등의 重要한 吸收經路로서 肺를 통한 毒性物質이 體內에 流入

되는 대표적인 예는 일산화탄소 중독과 규폐증을 들 수 있다. 또 전쟁시 화학전에 사용되는 염소가스, phosgen가스, 비소 및 mustard가스와 死刑囚에 적용되는 HCN도 肺를 통해 流入된다^{2,9)}.

③ 皮膚를 통한 吸收

皮膚는 外部環境과 人體를 분리하는 能力이 좋지만 많은 毒物物質이 皮膚를 통해 吸收된다. 毒物物質이 皮膚로 吸收되기 위해서는 表皮세포(epidermis)나 땀샘, 피지선 또는 모낭을 통과하여 일어난다. 땀샘이나 모낭도 全身에 散在해 있으나 대부분의 藥物은 皮膚面積의 대부분을 차지하는 表皮細胞를 통해 吸收된다. 表皮의 각질층을 통해 확산작용에 의해 수동적으로 흡수되나 극성물질은 수성 각질층의 蛋白質을 통해 吸收되고 비극성물질은 단백질 사이의 비수성 지질층을 통해 확산된다. 각질층을 通過한 후에는 진피(dermis)를 통해 쉽게 體循環系로 확산된다⁹⁾.

④ 其他 經路를 통한 吸收

毒物物質은 주로 皮膚나 肺 및 經口로 吸收되지만 실험적으로 腹腔內投與, 皮下注射, 筋肉注射 및 靜脈注射에 의해 吸收가 이루어지기도 한다⁹⁾.

2) 分布

吸收經路를 통해 들어온 藥物은 체순환 또는 문맥순환의 血流로 들어간다. 體內에서는 化合物의 일부만이 수용체 또는 標的臟器와 結合하지만, 體內動態와 濃度を 調節하는 것은 그 化合物의 分布와 關聯이 있다. 藥物의 血中濃度는 作用部位의 濃도와 직접 關聯이 있기 때문에 중요하며, 血液은 모든 組織을 통하여 循環하므로 血液과 組織 사이에는 平衡이 이루어져야 한다²⁾.

① 細胞膜(cell membrane)의 通過

毒物物質이 그 作用點에 도달하기 위해서는 여러 障壁을 通過해야 하는데 여기에는 皮膚外皮의 각질층, 肺나 胃腸管의 박막층, 모세혈관 내피 또는 毒物이 毒性을 일으키는 臟器의 細胞膜 등이 포함된다. 毒物이 細胞膜을 通過하는데는 두가지 방법으로 通過하는데 하나는 擴散이나 受動輸送에 의해 通過하는 것으로 에너지를 필요로 하지 않으며, 다른 하나는 特別輸送으로 毒物이 能動的으로 通過하는 方法이다. 受動輸送에는 單純擴散에 의한 方法과 濾過에 의한 方法이 있으며 特別輸送에는 能動輸送, 促進的擴散 및 細胞吸收方法 등이 있다⁹⁾.

② 毒物の 分布

毒物物質이 여러 經路로 吸收된 후에는 빠른 속도로 분포되며 分布速度는 血流速度, 세포막 투과율 및 組織과의 친화력에 따라 결정된다. 어떤 독물은 단백질결합이나 능동수송 또는 지방에 대한 높은 용해도로 인해 蓄積되며 이 蓄積部位가 주요 독성발현部位가 될 수 있으나 그렇지 않은 경우가 많다⁹⁾.

③ 組織內 毒物の 貯藏⁹⁾

毒物은 독성발현 부위에 貯藏되기도 하지만 독성발현 부위가 아닌 곳에 주로 分布하기도 한다. 毒物은 貯藏部位에서는 대개 毒性을 나타내지 않으며 이러한 현상은 작용발현部位로의 毒物移行을 抑制하는 것으로 간주될 수도 있다.

④ 血漿蛋白質에의 貯藏 : 몇가지 血漿蛋白質

藥物 및 生體 구성성분과 結合을 하는데 이중 알부민이 대부분의 藥物과 結合하는 제일 주요한 단백질성분이며 β_1 -globulin은 철분과 結合하고 ceruloplasmin은 구리성분과 結合한다. α 및 β 지단백은 비타민, 콜레스테롤 및 스테로이드호르몬같은 지용성

물질의 수송에 중요한 역할을 하고 γ -globulin은 주로 抗原에 반응하는 抗體이다.

- ㉠ 肝 및 腎臟에의 貯藏 : 肝 및 腎臟은 毒物의 배설에 중요한 機能을 하며 이러한 이유로 毒物을 結合할 수 있는 容量이 다른 어느 臟器보다도 크다. 肝 및 腎臟의 細胞內 蛋白質과의 結合이 毒物을 濃縮시키는 중요한 방법이 될 수 있다.
- ㉡ 脂肪에의 貯藏 : 많은 毒性物質은 脂肪에 親和力을 갖고 있어 脂肪에 蓄積된다. 脂肪은 毒性발현의 目標臟器는 아니므로 다른 臟器에서의 독성발현을 抑制하는 防禦機能을 한다고 볼 수도 있다.
- ㉢ 뼈에서의 저장 : 뼈는 불소, 납 및 strontium의 저장소가 되며 특히 납의 경우 약 90%가 뼈 속에서 발견된다.

3) 排泄

毒性物質의 體內로부터의 排泄은 여러 經路를 통해 이루어지며 제일 중요한 臟器는 腎臟 및 肝이다. 腎臟으로의 排泄이 促進되기 위해서는 많은 경우 異物質은 수용성 물질로 변화되어 尿로 排泄되며 藥物에 따라서 肝 및 膽汁을 통한 排泄이 주요 經路가 된다⁹⁾.

① 尿를 통한 排泄^{2,3,8,9)}

腎臟을 통한 毒性物質의 排泄은 가장 중요한 排泄經路 중의 하나이다. 여러 毒性物質 또는 다른 藥物이 腎臟을 통과할 때 血液으로부터 제거되며, 이때의 血液量은 심박출량의 25%정도이다. 여기에 관여하는 過程으로는 絲絨體 濾過, 細尿管 擴散 및 細尿管 能動輸送 등이 있다.

① 絲絨體濾過

尿生成의 첫 단계로서 血漿은 직경이 약 7nm인 絲絨體 濾過孔을 통과하면서 濾過된다. 濾過壓은 血壓에 의해 제공되며 濾過量은 성인에서 일일 평균 180ℓ이다. 분자량이

여과공을 통과하는 주인자이므로 분자량이 7,000이하의 化合物은 濾過孔을 통과할 수 있으므로 이보다 작은 血漿의 모든 溶質들이 濾過된다. 이때 蛋白質과 結合하지 않은 형태의 藥物만이 濾過되며 蛋白質에 결합한 物質들은 濾過되지 않는다. 그러나 絲絨體는 少量의 蛋白質이 近位細尿管液에서 나타난다는 점에서 完全한 濾過器는 아니다. 이 蛋白質은 近位細尿管에서 후에 除去되며, 따라서 사람의 경우 최종 오줌에서 蛋白質이 하나도 나타나지 않는다.

② 細尿管 再吸收

濾過된 絲絨體 濾過液에는 물, 아미노산, 포도당, 무기염류 등이 포함되어 있어 再吸收 되는데 이러한 再吸收는 近位細尿管에서 絲絨體濾過液의 약 75%를 再吸收한다. 異物質의 再吸收는 受動的으로 일어나므로 藥物이 비이온화 형태이고 지용성이면 細尿管에서 受動的 擴散에 의하여 血流로 再吸收된다. 사구체 여과시 이온화되었거나 극성을 띠게 되면 再吸收가 일어나지 않고 尿로 排泄된다. 이때에 尿의 PH가 중요한 役割을 담당하는데 尿가 산성이면 염기성 약물이 쉽게 排泄되고 요가 알칼리성이면 산성 약물이 쉽게 排泄된다.

③ 細尿管 分泌

이온화된 藥物에서는 能動的 分泌가 중요한 機轉으로 藥物의 血漿蛋白質 結合에 의하여 별 영향을 받지 않는다. 그리고 그 분비는 매우 신속하기 때문에 蛋白質 結合 化合物이 해리됨으로써 계속적으로 더 많은 量의 化合物이 能動的 輸送에 의해 排泄된다.

④ 膽汁排泄^{2,8,9)}

胃腸關係에서 吸收된 毒物은 血液에 도달해서 循環되기 전에 肝을 通過하기 때문에 肝은 解毒作用을 하기에 매우 유리한 위치에 있다. 또한 肝은 毒物을 대사하는 主臟器이므로 대사물을 膽汁을 통해 직접 排出

하기도 한다. 많은 유기물은 膽汁으로 排泄되기 이전에 이미 生體內에서 극성 대사물이나 포함물질로 전환되어 排泄되므로 再吸收되기 어려우나 腸內細菌에 의해 포함물질이 가수분해되어 再吸收되기도 한다. 담즙으로 排泄되는 物質은 담즙농도/혈중농도에 따라 분류한다. 부류 A는 그 비가 대략 1인 物質로서 대개 擴散으로만 排泄된다. 글루코스, Na, K, Cl, 수은, 탈륨, 세슘, 코발트 등이 예이다. 부류 B의 物質들은 그 비가 1보다 커서 담즙에 濃縮되는 物質이다. 예로 담즙산염, BSP, 플루레오신, 로즈 벵갈, 빌리루빈 글루코니드, 크레아틴, 납, 비소, 망간 등이 있다. 부류 C의 物質들은 그 비가 1보다 작는데, 이눌린, 설탕, 인산염, 콜레스테롤과 인슐린, 인지질, 단백질과 같은 거대분자들과 아연, 철, 금, 크롬이 여기에 속한다. 膽汁으로 排泄이 잘 되는 物質들은 대개 부류 B에 속한다. 그러나 수은의 경우 膽汁에 濃縮되지는 않으나 그 主 排泄經路는 膽汁이다.

③ 肺^{2,8,9)}

가스상대나 휘발성 액체상태의 毒性物質은 肺를 통해 주로 排泄된다. 肺는 얇고 血管이 풍부한 수많은 肺胞로 構成되어 있어 표면적이 엄청나게 넓고 산소와 이산화탄소를 交換한다. 排泄率은 血液에 대한 가스의 溶解度, 呼吸速度, 肺의 血流量에 의해 좌우되며 單純擴散에 의해 일어나므로 매우 빠르다.

④ 胃腸管을 통한 排泄^{8,9)}

뱃나 腸은 하루 약 3ℓ의 液體를 分泌하며 이를 통해 異物質이 排泄된다. 胃腸管에서의 毒物吸收가 대부분 單純擴散에 의한 것인 반면 排出은 能動輸送에 의한 것으로 여겨지며 지용성이 매우 높은 化合物의 排泄이 이러한 胃腸管 分泌에 의한 것으로 여겨진다.

⑤ 其他 排出經路^{2,8,9)}

乳汁, 땀 및 唾液 등은 몇몇 藥物 排泄의 2차적인 經路이다. 乳汁의 PH는 6.5이므로 염기성 藥物이 乳汁內로 농축되며, 이것이 新生兒의 毒性 誘發에 매우 중요한 역할을 한다. 牛乳를 통한 毒性物質이 젖소로부터 사람에게도 전달될 수 있으며, 땀은 구리와 아연의 主要한 排出經路이다. 알(卵)도 鳥類의 毒性 排出經路로 이용된다. 극성 독성물질은 주로 흰자질에 濃縮되며 지용성 물질은 卵黃에 蓄積되어 排出된다.

4. 腎毒性(Nephrotoxicity)

腎臟은 다른 臟器에 비해 毒性物質에 의해 損傷을 입기 쉬운데 그것은 腎臟에는 心拍出量의 약 25%나 되는 많은 血流量이 흐르기 때문에 毒物에 많이 露出되고, 絲毬體 毛細血管의 面積이 넓기 때문에 抗原·抗體 免疫複合體가 捕捉되기 쉬우며, 特定物質은 腎臟을 통해서만 排泄되기 때문에 腎臟에 濃縮되는 性質이 있기 때문이다¹¹⁾.

1) 腎臟의 機能과 病理^{4,9)}

① 腎臟의 機能과 構造

腎臟의 重要機能은 體液의 容積과 電解質 組成 維持, 代謝産物의 排泄, 毒素 藥劑 및 代謝物의 解毒과 排泄, 細胞外液量과 血壓의 內分泌的 調節, erythropoietin을 통한 赤血球生成 調節, 無機質代謝의 內分泌的 調節, 펩타이드호르몬의 分解와 異化作用, 低分子量 蛋白質의 分解, 體液 構成物質의 代謝性 轉換을 調節하는 것이다. 腎臟은 機能的 소단위인 腎元(nephron)으로 이루어져 있으며, 腎元은 수입과 수출세동맥의 혈관요소, 絲毬體 및 細尿管의 세 성분으로 구성되어 있다. 腎元의 혈관요소는 排泄目的으로 老廢物 및 다른 물질을 細尿管으로 전달하고, 재흡수되

고 합성된 物質을 全身循環시키며, 산소 및 대사기질을 腎元으로 전달하는 역할을 한다. 絲毬體는 특이한 모세혈관상(capillary bed)으로 되어 있고, 비교적 多孔性의 모세혈관은 血漿의 선택적인 濾過器로 작용한다. 細尿管은 濾液의 대부분을 선택적으로 再吸收하는 機能을 갖고 있다. 염과 수분의 약 98~99%가 再吸收되고 濾過된 당과 아미노산은 거의 완전히 再吸收 된다. 또한 近位細尿管은 尿로 物質을 能動的으로 分泌하고, 이러한 分泌作用은 특정 유기화합물의 排泄과 수소, 칼륨이온의 除去에 중요한 역할을 한다.

② 腎臟의 病理

毒性障害에 대한 細胞反應은 미세한 生化學的 異常에서 부터 壞死로 인한 細胞의 죽음까지 다양하다. 腎毒은 일시적 당뇨와 아미노산뇨 같은 수송 능력의 근소한 변화, 濃縮能力의 減少로 인한 다뇨(polyuria), 무뇨(anuria) 및 BUN의 상승과 관련된 명백한 신부전등 다양한 機能的 障害로 나타난다. 이론적으로 이들 障害는 다음과 같은 결과를 초래할 수 있다. ㉠ 血管收縮은 腎血流와 絲毬體濾過率(GFR)을 低下시키고 尿量을 減少시켜 BUN의 上昇을 초래하고, 또한 血管이 收縮되면 組織이 虛血(ischemia)에 빠져 機能이 손상되고 결과적으로 組織이 파괴된다. ㉡ 腎毒素은 絲毬體에 직접 영향을 미쳐 透過性を 변화시켜 絲毬體 濾過에 損傷을 가한다. ㉢ 腎毒素은 細尿管 機能에 직접적으로 영향을 미쳐 특수한 再吸收나 分泌機轉이 毒素에 의해 影響을 받을 수도 있고, 전반적인 細尿管 透過성에 영향을 미칠 수도 있다. ㉣ 腎毒素이 細尿管의 內腔으로 침전되어 細尿管 內壓이 증가해 尿의 흐름을 차단하고 絲毬體濾過率이 감소한다. 일반적으로 排泄機能은 腎毒素(nephrotoxicant)에 의해서만 영향을 받는 것은 아니지만 腎

毒性的 臨床的 指標로서 BUN과 血漿 creatinine을 이용하는 것은 측정이 빠르고 신뢰할 수 있기 때문이다.

2) 腎臟의 感受性^{3,8,9)}

① 腎血流量

腎臟 두개의 무게는 體重의 약 0.4%이지만 심박출량의 약 25%가 腎臟을 통과한다. 血漿液의 약 1/3이 腎臟에 도달하여 濾過되며, 정상기능을 維持하려면 상당량의 體液, 電解質, 代謝性 機質, 酸素가 腎臟으로 운반되어야 한다. 腎血流量이 많기 때문에 體循環시 비교적 많은 양의 藥이나 化學物質이 腎臟으로 運搬된다. 總 腎臟 血液供給 및 腎臟 內部 血液分布는 化學物質(혈관수축제, 혈관 확장제)에 따라 변할 수 있어 腎臟血管은 腎臟 毒性化學物質의 重要한 作用點으로 作用한다. 總 腎臟 血液供給量의 85%는 皮質로 공급된다. 腎髓質에는 적은 양의 血流가 流入되기 때문에 皮質보다는 毒性物質의 流入이 비교적 적은 편이지만 細尿管 尿안의 어떤 化學物質도 반드시 髓質내의 헨레고리와 집합관을 통과하므로 髓質내의 逆流機轉에 의해 化學物質은 포획되어 腎元의 內腔안에 高濃度로 남게 된다.

② 濃縮機轉

腎臟은 多量の 물과 電解質을 濾過하고 再吸收하므로써 細胞外液의 容積과 組成을 調節하고 나아가 細胞內液도 統制를 한다. 絲毬體濾過液에서 물과 염류가 再吸收되므로 細尿管에 남아 있는 物質들은 더욱 濃縮되고, 따라서 血漿에서는 毒性濃度가 아닐지라도 細尿管液에서는 毒性 濃度가 될수 있다.

③ 生體異物の 代謝

일반적으로 生體異物の 代謝는 解毒過程으로 여겨지지만 毒性있는 活性型의 代謝産物도 生成하게 된다. 이들 中間체는 細胞의 거

대분자에 공유결합을 하여 정상적인 細胞機能을 妨害한다. 대부분의 반응성 대사물은 불안정하므로 活性化部位 바로 근처에서 組織 高分子와 結合을 일으키기 때문이다.

④ 腎外 因子(extrarenal factors)

腎臟은 shock이나 出血과 같이 血壓이 낮아 지거나 血液量이 減少하는 腎外 因子에 민감하다. 이런 變化는 虛血을 誘發하고 腎臟과 같이 活動的인 기관에 障礙를 유발한다. 또한 腎臟은 交感神經系의 지배하에 있어 交感神經의 활성변화에 따른 全身的 恒常性의 불균형도 腎臟에 영향을 미친다. 脫水現狀은 水分攝取量의 減少 및 體熱의 上昇에 기인하고, 化學物質의 2차적 효과로 發生하기도 하는데, 이로 인해 血漿 容積이 減少되어 絲絨體 濾過가 減少된다. 이러한 경우 항이뇨 호르몬을 투여하면 尿는 극도로 濃縮되고 尿로 流入된 化學物質은 현저하게 높은 농도에 이르게 된다.

3) 腎毒素의 作用部位⁹⁾

① 絲絨體

血液이 絲絨體의 모세혈관망으로 들어오면 濾過過程을 거친다. 絲絨體의 모세혈관 여과장벽은 體液을 매우 높은 比率로 濾過한다. 그러나 거대분자, 특히 分子半徑이 20A 이상인 蛋白質의 濾過는 상당히 制限되어 血漿蛋白의 濃度は 매우 낮다. 絲絨體의 다음이온(polyanion)은 絲絨體 기저막과 내피 및 상피세포에 분포하고 있으며 상피세포의 foot process는 기저막에 附着되어 있다. 腎毒素은 絲絨體의 構造的인 要所에서 固定된 음이온 電荷의 수를 減少시킨다. 이것은 絲絨體 여과장벽의 電荷 및 크기-선택적인 特性을 減少시키고 albumin같은 循環하는 다음이온성 巨大分子를 過量으로 尿로 分泌하게 한다. 유사한 예로 aminonucleosides인 puromycin은 상피세포의 foot process에 損

傷을 가해, 絲絨體의 다음이온이 損失되어 여과장벽의 電荷 및 크기-선택적인 特性에 缺陷을 誘發해 蛋白尿를 일으킨다.

② 近位細尿管

많은 腎毒性物質은 近位細尿管에 1차적作用部位를 갖는다. 近位細尿管은 腎元 중에서도 가장 일을 많이 하는 곳으로 化合物의 能動的 分泌와 再吸收가 일어난다. 絲絨體에서 濾過된 물과 溶質의 약 60~80%가 근위세뇨관에서 再吸收된다. 腎毒素은 近位細尿管 기능에 큰 영향을 미치고 全 腎臟機能에 영향을 미치는 데, 近位細尿管은 部分에 따라 反應感도가 서로 다르다. 近位曲部는 당과 아미노산의 첫번째 재흡수 부위인데 크롬같은 특정 金屬에 민감하고, 近位直部는 대량의 유기화합물을 分泌하지만 수은, cephaloridine 및 기타 유기화합물로 인해 1차로 損傷을 입는다. 近位細尿管에 영향을 미치는 대표적인 物質은 중크롬산칼륨(potassium dichromate)인데, 이것은 近位細尿管의 機能障害와 壞死를 유발한다. 따라서 다과 여과된 蛋白質을 再吸收하는 能力이 줄어들어 糖尿과 蛋白尿가 생긴다. 마찬가지로 물의 再吸收도 減少되고 中毒 후 24시간에는 尿를 통한 排泄이 4배 이상 증가한다.

4) 腎毒性物質

腎機能은 2차적으로 血壓, 血液容積, 神經 및 hormon에 影響을 주며 여러가지 全身的인 損傷을 준다. 腎臟에 特異的으로 效果를 나타내는 化合物은 대다수가 腎臟에 直接的으로 影響을 주며, 그 외에는 腎臟 內에서 形成된 代謝產物이나 身外의 臟器에서 生成되어 腎臟으로 輸送된 代謝產物이 腎毒素로 작용한다⁹⁾.

① 重金屬

重金屬중 아연, 철, 구리, 코발트 등은 生物

의 生理機能을 維持하는데 필수적인 金屬이다. 필수금속이라도 過剩攝取하면 生體에 대한 金屬의 調節 維持機轉이 離脫되어 毒作用을 나타낸다. 生體內에 重金屬이 侵入하여 축적된 경우, 毒性的 발현은 重金屬의 臟器內-濃도에 따라 다르다. 특히 亞急性-혹은 慢性中毒은 障害를 받기 쉬운 標的臟器에 있어서 重金屬 蓄積量이 임계농도(critical concentration)를 넘을 때에 처음으로 나타나게 된다. 대부분의 重金屬은 강력한 腎毒素이다. 비교적 적은 用量으로도 糖尿, 아마노산尿, 多尿 등의 症狀 및 症候를 나타낸다. 만일 金屬 用量이 增加하면 腎壞死, 無尿, BUN의 上昇 및 死亡에 이를 수 있다. 대부분의 毒性金屬으로 인한 傷害 結果의 하나로 內腔에 蛋白質 成分이 충만한 近位細尿管의 壞死를 들 수 있다. 이것은 組織 損傷으로 인하여 近位細尿管 細胞가 內腔으로 부속화(sloughing)되어 細尿管 閉鎖를 야기하고 그 결과로 細尿管 內壓이 增加되어 GFR이 감소한다. 重金屬으로 인한 腎毒性은 血管收縮에 따른 虛血과 직접적인 細胞毒性 때문에 일어난다^{2,9)}.

㉠ 수은(mercury)

수은은 오래전부터 毒性이 인정되어 왔고, 최근에는 環境汚染物質로서 유기수은제는 人體 및 動物에 腎損傷을 유발시켜 動物에서 急性 腎不全을 유발시키는 모델로서 많이 이용되고 있다. 금속수은 및 무기수은의 排泄經路는 거의 같은데 주로 尿 및 便으로 배출되며, 呼吸中에 또는 體毛로의 排出도 인정되고 있다. 腎臟과 胃腸은 수은염으로 인해 毒性이 나타나는 대표적인 臟器이다. 고농도의 水銀蒸氣를 吸入하면 肺炎, 泄瀉, 腎機能障害가 나타나며, 만성적으로 노출되면 食慾不振, 不眠症, 손가락의 振顫, 腎機能不全, 口內炎 등의 中毒症狀이 나타난다. 다량의 무기수은염을 經口로 투여하면 胃의

灼熱感을 동반한 痛症, 嘔吐, 吐血, 泄瀉 등의 극심한 消化管 症狀를 일으키고, 全身痙攣으로 사망하든지 혹은 腎臟 障害로 尿毒症이 유발되어 사망한다. 신장해를 살펴보면 먼저 近位細尿管의 壞死가 일어나고 過量(급성-치사량-1~4g)을 먹으면 24~48시간 안에 腎不全으로 발전한다. 또한 腎臟은 수은염으로 인한 만성 중독시 제 1차 標的臟器로, 近位細尿管과 絲絨體 損傷이 관찰된다. HgCl₂는 腎血流量을 減少시키고 GFR을 점차로 減少시킨다. 이외에도 HgCl₂는 細尿管의 機能障碍를 일으킨다. HgCl₂로 야기된 微細構造的인 변화 가운데 하나는 近位細尿管 선조연(brush border)의 損失로서 이들 변화는 액포의 출현과 혈장막 파열 및 細胞壞死로 특징지어지는 미토콘드리아의 變化로 인한 것이다. 유기수은 利尿劑들은 1920년대에 소개되어 1960년대까지 사용되었다. 이들은 利尿劑로서는 효과가 탁월하지만 심각한 腎臟毒性을 유발한다^{2,8,9)}.

㉡ 카드뮴(cadmium)

카드뮴의 生體內 吸收經路는 주로 經口와 氣道를 통한 攝取이다. 카드뮴은 주로 肝臟과 腎臟에 蓄積되는데 大量 露出時에는 肝臟에서의 蓄積量이 腎臟보다 높지만 慢性露出時에는 腎臟에 보다 많이 축적된다. 카드뮴을 투여하면 肝에서 금속결합물질인 metallithionein의 合成이 증가한다. Metallithionein은 sulfhydryl기가 많은 分子량이 작은 蛋白質로서 여러가지 금속과 結合하여 카드뮴 毒性으로부터 다른 기관(睾丸 등)을 보호한다. 그러나 카드뮴-metallithionein 複合體는 유리 이온상태보다 더 쉽게 腎臟에서 吸收되어 세포 안에서 카드뮴은 다시 유리된다. 따라서 腎臟에서의 카드뮴의 生體內 반감기는 20~30년 정도로 길어지므로 낮은 수준이라도 慢性 폭로는 결국에는 毒性 수준까지 蓄積을 일으키게

된다. 慢性中毒症狀으로는 氣道를 통한 露出 일 경우에는 肺氣腫에 의한 呼吸困難과 腎障害가 주로 나타나는데, 당뇨, 아미노산뇨, 저 아미노산 단백질뇨 등 腎臟機能異常을 나타내는 증상이 나타나면 近位細尿管이 현저하게 障害를 받고 있는 것이다. 腎絲球體의 濾過能力은 그다지 영향을 받지 않고, 細尿管의 再吸收能力의 低下가 腎障害의 主要因으로 보인다. 유명한 日本의 이따이 이따이 병은 카드뮴 오염된 土壤에서 수확한 쌀을 섭취한 사람들에게서 발병한 것으로 이 병의 특징은 貧血, 近位細尿管의 損傷, 뼈에서의 심한 무기질 損失 등이 나타난다^{2,8,9)}.

㉞ 납(Lead)

납은 통상 1일 100~500 μ g이 飲食物 등을 통해 體內로 攝取된다. 吸收된 납은 주로 腎臟을 통해서 尿中으로 排泄된다. 體內에 蓄積되는 납의 약 90%는 뼈에 存在하며, 肝, 腎臟, 大動脈, 脾臟, 肺 등에 存在한다. 납중독시에는 貧血 등의 血液障病, 食慾不振, 便秘 등의 消化器症狀, 神經系 및 腎臟 등에 심한 障病가 나타난다. 腎障害를 살펴보면 납은 近位細尿管 細胞에 吸收가 잘 되는데, 그 細胞의 미토콘드리아를 損傷시켜 미토콘드리아 기능을 저해함으로써 그 細胞의 정상적인 吸收機能에 變化를 초래한다. 납과 산성 단백질의 복합체가 細尿管 상피세포의 핵 안에서 崩입체로 발견된다. 이 崩입체는 납독성이 나타나기 전에 生成되므로 하나의 解毒棋戰 역할을 하고 있다고 추측된다^{2,8)}.

㉟ 우라늄

血中에서 우라늄의 약 50%는 중탄산염의 형태로 비이온화되어 있는데 이들은 絲球體에서 잘 濾過된다. 近位細尿管이 酸化되면 중탄산염은 解離되어 우라늄은 近位細尿管에 附着된다. 뒤이어 細胞機能이 상실되어 尿中の 포도당, 아미노산, 蛋白質 등의 濃度

가 增大된다⁸⁾.

㊱ 백금(platinum)

시스플라틴(cisplatin)은 백금복합체로서 卵巢癌, 睪丸癌 등의 治療劑로 사용된다. Cisplatin은 近位細尿管뿐만 아니라 遠位細尿管과 集合管까지도 障害를 일으킨다. 急性 近位細尿管壞死(효소뇨, 단백질뇨, 유기이온 수송 변화)와 관련된 機能的 損傷을 일으키는 외에도 Cisplatin은 尿濃縮 機能을 低下시켜 多尿性 腎不全, GFR의 低下, 마그네슘의 消耗로 인한 저마그네슘혈증 등을 각각 誘發한다. Cisplatin으로 인한 腎病變의 發生과 그 회복에는 오랜 시간이 걸리며, Cisplatin 1회 投與 후에 持續的인 細尿管 損傷이 觀察된다^{8,9)}.

㊲ 다른 금속(other metals)

크롬은 저용량에서는 腎臟表面에 현저한 虛血과 組織損傷을 나타내며, 고용량에서는 近位細尿管의 壞死를 일으키고 糖尿를 유발한다. 이외에도 비소, 금, 철, 안티몬, 탈륨도 腎臟 障病를 일으킨다^{8,9)}.

㊳ 할로젠화 탄화수소(halogenated hydrocarbons)

腎障害의 정도는 種(species), 系(strain) 및 性에 따라 다양하다. 탄화수소의 기능적 變態은 일차적으로 근위세뇨관의 손상으로 인한 것으로 보인다⁹⁾.

㊴ 클로로포름(chloroform : CHCl₃)

肝障病 및 腎障害를 나타낸다. CHCl₃인한 腎障害 要因으로는 CHCl₃ 그 자체, 肝代謝 產物이 腎臟으로의 移行, 肝代謝 產物이 腎臟에서 더욱 代謝되어 腎毒性 化合物로 되는 것, 腎臟內에서 CHCl₃로 부터 腎毒性 代謝 產物이 生成되는 것 등을 들 수 있다. 急性으로 CHCl₃ 腎毒性 용량을 投與하면 腎臟 무게의 增加, 細尿管 上皮細胞의 평윤

(swelling), 지방 변성, 細尿管 圓柱(cast), 近位細尿管 上皮細胞의 현저한 壞死 등의 腎病變이 誘發된다. 그러나 絲毬體의 損傷과 遠位細尿管의 變化는 거의 일어나지 않는다. 機能的인 變化로는 蛋白尿, 糖尿, 유기 음이온의 분비 감소, BUN의 상승 등을 들 수 있으며 저용량에서는 多尿, 糖尿, 蛋白尿를, 고용량에서는 無尿 등을 일으킨다^{8,9)}.

㉠ 헥사클로로부타디엔(hexachlorobutadiene : HCBd)

헥사클로로부타디엔은 유기용매 제조시에 副産物로서 흔히 접할 수 있는 環境汚染物 質로서 흰쥐, 마우스, 다른 포유류에 비교적 強力한 腎毒素로 作用한다. 헥사클로로부타디엔의 一次 標的臟器는 腎臟이며 肝에 미치는 영향은 비교적 적다. 헥사클로로부타디엔은 흰쥐에서 선조연(brush border)의 消失, 尿의 濃縮을 減少시키는 近位細尿管 直部(pars recta)의 특징적인 病變, 糖尿, 蛋白尿, 및 inulin의 腎除去率 減少와 같은 症狀을 나타낸다. 헥사클로로부타디엔을 投與하였을 경우 마우스와 흰쥐에서 16시간 이내에 腎壞死가 觀察되는데, 腎臟의 病巢는 種에 따라 다양한데, 흰쥐의 腎損傷은 皮質과 髓質의 경계지역, 특히 近位細尿管의 直部に 局限되고, 마우스의 腎損傷은 皮質에 散在性으로 存在한다^{8,9)}.

㉡ 브로모벤젠(bromobenzene)

브로모벤젠은 腎臟 및 肝에 毒性을 일으킨다. 研究結果에 의하면 브로모벤젠 자체는 腎臟毒性이 없지만 肝의 microsome에서 代謝된 브로모벤젠의 代謝産物이 腎臟으로 輸送되어 腎臟損傷을 유발하는 것으로 보인다.^{8,9)}

㉢ 석유 탄화수소(petroleum hydrocarbon)

수컷 흰쥐가 무연 휘발유 증기에 急性으로

露出되면 腎臟病變이 發生하는데 慢性的으로 露出되면 궁극적으로 腎臟에 腺腫(adenoma)과 癌이 發生한다⁹⁾.

③ 치료제

의약품의 有害반응(adverse reaction)이란 “疾病의 豫防, 診斷, 治療의 목적이나, 生理機能에 變化를 주기 위하여 통상적으로 使用하는 用量에서 일어나는 의도적이 아닌 有害한 藥物反應”으로 有害反應은 藥物 投與中 또는 投與 후 계속해서 有害한 反應이 일어나는 것이다. 腎臟은 심박출량의 약 25%를 供給받아 通過 또는 濃縮시키는 役割을 하므로 血中에 包含된 腎毒性物質 및 藥物에 損傷을 받기 쉬운 여건을 가지고 있어 急性腎不全症을 包含한 여러 腎臟疾患의 鑑別原因으로 腎毒性 要因을 우선 考慮해야 한다^{2,9,13)}.

<신독성이 있는 치료제의 예>

Antibiotics/Antivirals	Aminoglycosides, β -Lactams, Sulfonamides, Demeclocycline, Amphotericin B, Polymyxin B, E
Antineoplastics	Cisplatin, Nitrosureas, Mitomycin C, Methotrexate
Analgesics /Antiinflammatory	Acetaminophen, Nonsteroidal antiinflammatory drugs
CNS/Anesthetics	Enflurane, Methoxyflurane, Lithium
Diuretics	Organic mercurials
Immunosuppressants	Cyclosporine A, d-Penicillamine
Radiocontrast Agents	Diatrizoats, Iodohippurates, Iodothalamates

㉠ 鎮痛劑(analgesics)

진통제에 의한 신손상의 원인은 진통제나 그 대사산물이 신수질에 축적하여 유두괴사와 countercurrent system의 이상을 초래하기 때문이다. 鎮痛劑에 의한 腎障害와 關聯해 나타나는 機能的 異常들은 GFR의 減少,

鹽分消耗, 과칼륨혈증, 代謝性 酸性症 (metabolic acidosis) 등이다. 組織學的으로 腎乳頭(renal papilla)의 消失, 間質性 纖維症 및 髓質의 炎症反應, 腎元 萎縮 등이 나타나며, 近位細尿管의 損傷도 보여진다. 수주 내지 수달 동안 大量의 鎮痛劑를 實驗動物에 투여하면 乳頭部 壞死가 誘發되는데, 이 病變은 鎮痛劑 濫用으로 인해 誘發되는 것과 비슷하다. Aspirin과 phenacetin의 複合體를 過用 또는 長期服用하면 髓質의 間質性 腎炎, 乳頭損傷, 慢性 腎臟障病이 일어난다. 또한 acetaminophen은 腎髓質內에 濃縮이 일어나 腎臟病症을 誘發한다^{8,9,10}.

㉠ 痲醉劑(anesthetics)

몇몇 할로젠화 탄화수소계의 痲醉劑가 腎障害를 誘發한다고 알려져 왔는데, 이 중에서 메톡시플루란(methoxyflurane)은 再現性 腎不全을 일으킨다. 메톡시플루란은 實驗動物 및 人體에서 모두 腎不全을 誘發하며 體液不均衡을 招來하고, 血清 나트륨, 및 BUN치를 上昇시킨다^{8,9}.

㉡ 抗生物劑(antibiotics)

急性腎不全 患者의 약 10%정도는 aminoglycoside계의 抗生物劑와 관련이 있다. Aminoglycoside계 抗生物劑에 의한 急性腎不全症은 非乏尿性으로 尿 排泄量이 正常 또는 多尿를 보이면서 窒素血症이 계속되는 점이 特徵이다. Aminoglycoside 毒性의 一次의 標的은 近位細尿管 細胞로서 aminoglycoside계에 의한 腎毒性은 醇素尿, 細尿管 蛋白尿, 輸送 缺陷(당뇨, 아미노산뇨, Mg, K 소실), 腎性 尿崩症, GFR의 減少와 같은 여러 腎機能의 障病이 나타난다.

streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamycin 등의 aminoglycoside계 抗生物劑의 腎臟障病의 결정적인 요소는 組織內의 抗生物劑의 濃度이다. gentamycin은 5~6일이

지나야 組織 濃度가 半으로 減少된다. 腎臟에서와는 달리 3시간 후에는 肺, 肝, 血液에서 發見되지 않으므로 腎臟組織에 強하게 結合하며, 腎臟에서는 近位細尿管 細胞에 吸收되어 리소솜내에 蓄積되는데, 毒性濃度에 이르게 되면 리소솜이 破壞되어 가수분해효소가 放出되고 이로 인해 細胞는 損傷되고 組織壞死가 일어난다. streptomycin은 24시간내에 완전히 제거되는데 이는 抗生物劑의 除去速度에 비례해서 streptomycin이 가장 毒性이 작고 gentamycin의 毒性이 가장 크다.

Cephalosporin계 抗生物劑도 急性으로 近位細尿管 損傷을 일으킨다. 腎毒性과 密接하게 相關된 化合物은 cephaloridine으로서 血漿內에서 반감기가 비교적 짧고 他臟器보다 腎臟에 蓄積되며, 그 대부분은 皮質內에 蓄積된다.

Tetracycline을 腎臟機能低下 患者에게 投與하면 高尿素血症을 增加 또는 惡化시키고 尿中 나트륨 排泄도 增加시키는 작용을 한다.

Amphotericin B는 絲絨體 毛細血管網과 近位 및 遠位細尿管을 포함한 腎元의 모든 部分의 機能的 統合을 抑制하는 症狀을 나타내는데 腎血流量과 GFR의 減少, 저칼륨혈증, vasopressin-저항성 多尿 등이 나타난다. Amphotericin B는 계면활성이 있어 막 인지질에 結合하여 막의 高유성을 破壞하고 細胞를 漏出性으로 만든다. Amphotericin B의 腎毒性은 두 가지 機轉에 의하는데 腎臟 細動脈의 收縮과 近位 및 遠位細尿管의 透過性 增加에 의한다^{2,6,8,9}.

㉢ 抗新生物劑(antineoplastic agents)

Cisplatin은 백금의 배위 複合체로, 癌 化學療法の 合併症으로 腎毒性이 일어난다. Cisplatin으로 治療時 사람에게서 近位細尿管의 直部, 曲部, 圓位細尿管, 集尿管까지 광범위한 腎損傷이 일어난다. 以外에도 GFR

이 減少되고, 효소뇨, β -microglobulinuria, 저마그네슘혈증 등을 誘發한다. Cisplatin의 主要 排泄經路는 腎臟으로 그 結果로 腎臟은 이 藥物에 高濃度로 露出되게 된다⁹⁾.

㉔ 免疫抑制劑(immunosuppressants)

Cyclosporine A는 臟器移植 거부반응에 대한 免疫抑制劑로 이용되고 있으나 腎毒性이 강하기 때문에 臨床적으로 제한을 받는다. Cyclosporine A의 腎毒性은 急性 可逆性 腎機能 障礙, 急性 血管病變, 間質性 纖維症과 같은 症狀으로 나타난다⁹⁾.

㉕ 利尿劑(diuretics)

臨床적으로 나트륨의 排泄을 促進시키고 體液의 貯留를 抑制하여 水分의 排泄을 促進시키는 藥物을 利尿劑이라 한다.

Loop性 이뇨藥은 近位細尿管에서부터 遠位細尿管에 걸쳐 나트륨 및 염소의 再吸收를 抑制하여 利尿作用을 한다. 作用이 強力하기 때문에 脫水狀態가 되어 虛脫을 일으키고, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저염소성 alkalosis 등의 電解質 失調를 일으킨다.

수는 利尿藥은 細尿管에서 나트륨의 再吸收를 強力하게 抑制한다. 有害反應은 利尿에 의한 電解質 상실과 수는 고유의 毒性和 關聯되며, 腎障害가 있는 환자는 消化器系 炎症과 泄瀉를 일으킨다. 또한 藥物의 排泄이 나쁘기 때문에 全身性 水銀中毒을 일으킬 위험이 크다.

Thiazide계 利尿藥은 遠位細尿管에서 나트륨의 再吸收를 妨害하여 利尿作用을 나타내며, 염소와 칼륨의 尿中으로의 排泄이 增大된다. 有害反應으로는 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저염소성 alkalosis 등의 電解質 失調를 일으키기 쉽다²⁾.

⑤ 其他 物質

㉖ Ochratoxin A는 A. ochraceus가 生成하는 腎臟毒性的 곰팡이독(Mycotoxin)으로 肝臟과 腎臟에 腫瘍을 일으키는 것으로 알려져

있다^{2,8)}.

㉗ 日本産 소철에 함유된 cycasin은 糖 成分으로 glucose를 가지고 있다. 大量投與시에는 神經障害를 일으키지만, 慢性毒性的으로는 肝臟, 腎臟, 腸管 등에 腫瘍을 일으킨다^{2,8)}.

㉘ 抗高血壓藥으로 adrenaline 효능성 neuron 차단약인 guanethidine, bethanidine은 起立性 低血壓을 일으키기 쉽고 徐脈, 無力感, 泄瀉, 性機能 減退, 腎臟 血流量減少에 의한 腎臟機能 低下가 일어난다²⁾.

㉙ 經口 抗凝血藥인 indandion 유도체는 副作用으로 皮膚發疹, 皮膚炎, 泄瀉, 顆粒性 白血球 減少, 口內炎, 視力低下 症狀와 肝細胞障害를 수반한 鬱滯性 黃疸과 강한 細尿管壞死를 수반한 腎臟障害, 알부민 尿, 浮腫 등의 報告가 있다²⁾.

㉚ Vitamin D 過剩症은 初期에 고칼슘혈증에 의한 것으로 衰弱, 疲勞, 倦怠, 頭痛, 惡心, 嘔吐, 泄瀉 등이다. 후에 口渴, 多飲, 多尿, 夜尿, 蛋白尿가 나타나고 腎機能 不全이 나타난다²⁾.

㉛ 合成 副腎皮質 스테로이드製劑는 水分 및 電解質代謝 異常을 誘發하여 나트륨과 水分의 貯留, 칼륨의 상실에 의한 浮腫, 血壓上昇, 저칼륨혈성 alkalosis가 일어난다²⁾.

第2節 東洋醫學的 資料

1. 東洋醫學에서의 毒性的의 概念

1) 毒의 意味

毒은 人體의 正常的인 生理機能과 細胞代謝에 影響을 끼치는 有害物質이며, 毒性은 人體에 傷害를 일으키는 性能이라고 할 수가 있다.(약성론 316)

東洋醫學에서 毒은 흔히 두 種類로 나뉘는데 첫째는 人體에 傷害를 일으키는 物質 혹은 能力으로 虫毒, 毒草, 人生惡瘡이나 寒毒, 熱毒, 濕毒 등의 五行暴烈之氣를 말하며, 다른 하나

는 藥物과 같은 意味로서 治療能力의 強弱을 意味하며 強弱에 의해 有毒, 無毒으로 나뉜다¹⁵⁾.

2) 韓藥에서 毒의 意味

韓藥物이 疾病을 다스리는데는 다양한 性質과 作用이 있다. 主要한 것으로는 性, 味, 作用部位(歸經), 作用趨勢(升降浮沈), 補瀉 및 有毒, 無毒 등이 있다. 藥物과 人體間의 作用에는 二重的인 關係가 있어 治療作用과 不良反應으로 나뉘며 治療作用은 藥物이 治療의 目的으로 機能을 發揮하는 것이며 不良反應은 治療目的과는 無關하게 人體에 不利한 作用을 나타내는 것을 말하며 이는 毒의 範疇에 속한다¹⁸⁾.

韓藥에서 毒의 概念을 分類하면 3개 方面으로 나눌 수가 있는데,

① 毒은 藥을 말하는 것으로 周代에 毒과 藥은 나뉘지 않아 毒藥이라는 概念으로 사용되었다. <周禮>에 “醫師掌醫之政令, 聚毒藥以供醫事”라 하였으며, <內經>에 “當今之世必齊毒藥”이라 하여 藥은 草木虫魚禽獸之類로서 能히 病을 다스리는 것을 毒이라 하였다^{15,16,18)}.

② 毒은 藥物의 偏性を 말하는 것으로 秦漢時期에 陰陽五行學說이 醫藥分野에 流入되면서 藥理에 四氣五味가 主된 內容으로 자리를 잡게 되고 이때에 毒은 藥物의 氣味の 偏性を 나타내게 되었다. <素問·五常政大論>에 “大毒治病, 十去其六, 常毒治病, 十去其七, 小毒治病, 十去其八, 無毒治病, 十去其九”라고 하였다. <神農本草經>에는 365種의 藥物을 上, 中, 下로 分類하였는데 그 基本은 藥物作用의 強弱으로 하였다. “上藥一百二十種爲君, 主養命以應天, 無毒, 多服, 久服不傷人. 欲輕身益氣, 不老延年者, 本上經. 中藥一百二十種爲臣, 主養性以應人. 無毒, 有毒, 斟酌其宜. 欲遏病補虛羸者, 本中經. 下藥一百二十五種爲佐使, 主治病以應地, 多毒, 不可久服. 欲除寒熱邪氣, 破積聚愈疾者 本下

經”. 이러한 大毒, 常毒, 小毒, 無毒, 有毒, 多毒은 藥物의 偏性を 가리키는 것으로 有毒, 無毒은 毒의 有害性 有無를 가리킨 것이 아니라 藥性の 強弱, 剛柔, 緩急을 말한 것으로 藥性が 剛強하고 作用이 峻急한 것을 有毒이라 하고, 藥性が 柔弱하고 作用이 緩和한 것을 無毒이라 하였다. <景岳全書>는 “藥以治病, 因毒爲能, 所謂毒者, 因氣味之有偏也. 蓋氣味之正者, 穀食之屬是也, 所以養人正氣, 氣味之偏者, 藥餌之屬也, 所以去人之邪氣”라 하여 韓藥의 毒性이 藥物의 偏性임을 말하였다^{15,16,18)}.

③ 毒은 毒의 副作用을 말한 것으로, 現代의 毒藥의 範疇에 속하는 것을 말한다. 魏晉以後에 藥性が 強烈하여 服用以後에 毒副作用이 나타나고 甚하면 死亡에 이르게 되는 副作用을 가리킨다. <諸病源候論>에 “凡藥物云有毒及大毒者, 皆能變亂, 于人爲害, 亦能殺人”이라 하였다^{16,18)}.

以上에서 毒性韓藥物의 概念은 狹義와 廣義의 兩種으로 分類할 수 있는바 모든 韓藥物과 韓藥物의 偏性は 廣義의인 意味이며, 人體에 들어가면 人體의 組織과 機關에 生物化學的或 生物物理學的의 作用을 야기하여 組織과 機關에 損傷을 일으켜 機體의 正常 生理活動을 破壞하고, 機體에 病理變化的인 物質을 生産하는 것은 狹義의인 意味의 毒物이라 할 수 있다^{14,17,18)}.

2. 韓藥毒物의 反應 分類

韓藥毒物은 두 方面으로 分類된다. 하나는 毒成分이 有效成分과는 關係가 없는 것으로 半夏, 百果, 蒼耳子 등은 治療와 關係가 없는 有毒成分을 含有하고 있어 이를 除去하면 中毒을 防止할 수 있다. 하나는 毒成分이 有效成分으로 그 毒性이 疾病을 治療하는 것으로 川烏, 草烏 巴豆 등은 有毒成分을 含有하고 있어 그 有毒成分이 有效成分으로 그 有毒成分을 除去

하면 藥效가 상실되어 治療效果가 없어지게 된다. 有毒한 藥物을 사용할 때 사용이 적당하여 疾病을 治療하면 藥이고, 使用이 不當하여 人體에 害를 입히면 毒이라 할수 있다. 또한 毒物은 毒藥과 劇藥의 概念적 差異가 있는데 毒藥은 作用이 強烈하고 毒性이 極大하여 安全性이 적은 藥物을 말하며, 劇藥은 作用이 強大하고 毒性이 크며 安全性이 비교적 적은 藥物을 말한다^{14,16,18)}.

1) 副作用 : 藥物이 어떤 疾患을 治療할 때에 一定한 用藥量에서 治療作用과 동시에 治療와 關係없는 不必要한 作用이 나타나는 것을 말한다. 이는 藥을 사용한 意圖와는 다르게 나타나는 藥物固有의 有效成分이 있는 것을 말한다.

2) 毒性反應 : 藥物이 機體에 傷害를 입히는 것을 말하는 것으로 一般的 治療 作用과는 無關한 것이다. 毒性反應은 用藥量이 過多하거나 用藥時間이 너무 길어 發生하는 것으로 治療作用과는 無關한 것이다.

- ① 消化系統의 毒性反應 : 惡心, 嘔吐, 食慾不振, 腹痛, 泄瀉, 嘔血, 便血을 나타내며, 肝腫大나 黃疸도 나타난다.
- ② 神經系統의 毒性反應 : 口唇麻木, 全身麻木, 眩暈, 頭痛, 失眠 或 嗜眠, 意識模糊, 言語不清 或 障礙, 抽搐, 驚厥, 昏迷, 呼吸困難, 精神失常 등이 나타난다.
- ③ 心血管系統의 毒性反應 : 心悸, 胸悶, 面色蒼白, 四肢厥冷, 心拍動異常, 不整脈, 血壓下降 或 上昇 등이 나타난다.
- ④ 造血系統의 毒性反應 : 顆粒性白血球減少症, 溶血性貧血, 血小板減少性紫癍症, 出血時間延長, 再生不良性貧血 등이 나타난다.
- ⑤ 呼吸系統의 毒性反應 : 呼吸急促, 咳嗽, 血痰, 呼吸困難, 紫紺, 急性肺水腫, 呼吸不全 或 麻痺 등이 나타난다.
- ⑥ 泌尿系統의 毒性反應 : 尿量減少, 尿閉, 尿

頻而量多, 蛋白尿, 圓柱尿, 血尿, 腰痛, 脇肋部 疼痛, 浮腫, 腎機能低下, 酸血症, 窒素血症, 電解質平衡障礙, 尿毒症 등이 나타난다.

3) 過敏反應 : 變態反應으로 藥物이 抗原抗體結合反應을 일으킨 것으로, 人體가 抗原物質의 刺戟을 받은 후에 抗體를 生成하고 그 후에 다시 그 藥物이 들어 왔을 때 抗原抗體結合反應을 發生하여 組織損傷 或 生理機能에 異常을 발생시킨다.

<泌尿系統의 毒物>¹⁹⁾

腎臟損害	鉛(납), 汞(수은), 砒(비소), 비화수소, 綿馬(貫衆), 蓖麻子, 蘆薈, 斑蝥 등
中毒性腎病	斑蝥, 鉛, 大戟, 蒼耳, 雷公藤, 土荊芥, 毛茛, 蓖麻 등
水腫	砒素毒性腎炎, 斑蝥 등
血尿	鉛, 汞, 砒, 斑蝥, 海葱, 番紅花, 紅娘子, 雷公藤 등
蛋白尿	砒, 斑蝥, 汞 등
糖尿	阿托品(아트로핀), 綿馬 등
暗黑色尿	大麻, 番瀉葉 등
紅褐色尿	慢性鉛中毒 或 汞中毒 등
粉紅色尿	蘆薈 등
黃褐色尿	大黃, 蘆薈, 番瀉葉 등
淡紅帶黃色尿	大黃, 蘆薈, 番瀉葉 등
黃色或褐色尿	汞 등
少尿	汞, 斑蝥, 烏頭, 紅娘子 등
排尿困難	斑蝥 등

3. 腎毒性 韓藥物

金¹²⁾은 傷寒論으로부터 現代 까지의 22種의 韓醫學 書籍을 調査한 結果 中毒의 種類는 91種이었으며, 그중 植物性 中毒이 38種으로 가장 많았고, 動物性 中毒이 35種, 鑛物性 中毒이 7種이었고, 其他 11種이었다고 報告하였으나, 韓醫學的 古典文獻에 腎毒性이라고 表現되어 있는 韓藥物은 없다. 그러나 모든 藥物이 毒이라고 할 수 있고, 臨床의으로도 腎臟에 毒性을 나타내는 藥物이 認知되고 있다. 韓藥物

은 氣味論에 의해 分類를 行하는데, 氣味論이란 藥物이 人體內에서 作用하는 生理的인 反應을 強하게 또는 弱하게 調節하는 것으로 疾病의 原因을 分別하여 適應되는 藥性和 藥味를 效果的으로 投與하는 것을 말한다. 이것은 지금까지 알려진 藥效成分과는 달리 人間の 個人的인 身體의 特性和 天然藥物을 하나로 一致시켜 生理的 機能을 增強시키는 물론 病的 要因을 除去함과 同時에 豫防的인 機能을 함께 維持할 수 있도록 한다. 韓藥物은 이러한 理論에 의해 대개 解表藥, 淸熱藥, 瀉下藥, 祛風濕藥, 芳香化濕藥, 利水滲濕藥, 溫裏藥, 理氣藥, 消食藥, 驅蟲藥, 止血藥, 活血祛瘀藥, 化痰止咳平喘藥, 安神藥, 平肝藥, 開竅藥, 補益藥, 收澀藥, 涌吐藥, 外用藥 등으로 分流된다. 그리고 個體藥物이 一定한 臟腑와 經絡에 選擇的으로 作用하여 疾病을 治療하는 範圍를 나타내는 歸經에 의해 어떤 藥이 한 臟腑, 或은 經絡에 대해 病變을 治療하는 作用을 說明하고 있다⁷⁾.

이러한 氣味論과 歸經에 의해 韓藥物은 그 特性이 定해지는데, 理化學的인 檢査가 行해지지 않은 狀況에서 모든 韓藥物이 腎臟에 미치는 影響을 探究하는 일은 너무나 廣範圍하다. 이에 腎臟과 관련이 있는 範圍로 思料되는 瀉下藥중의 峻下逐水藥과, 利水滲濕藥과 腎臟으로 歸經하는 藥物로 中心으로 살펴보고자 한다.

瀉下藥은 通利大便, 排除胃腸積滯, 淸導實熱, 攻逐水飲을 主作用으로 하는 藥物이다. 瀉下藥은 易傷胃氣하므로 應用時에 奏效即止하여야 한다. 本類는 攻下藥, 潤下藥, 峻下逐水藥으로 三分되는데 攻下藥과 峻下藥은 作用이 猛烈하여 易傷津耗氣하므로 老人, 體虛津虧者, 月經過多者, 孕婦, 産後에는 禁用하여야 한다¹⁸⁾.

利水滲濕藥은 通利水道하여 祛水濕을 主要作用으로 하는 藥物을 말한다. 利水滲濕藥은 水濕이 體內에 停蓄되어 發生하는 水腫, 小便不利, 淋澁疼痛, 黃疸 등의 疾患을 다스리며, 그

외에도 痰飲, 泄瀉, 濕痺, 濕疹 등의 疾患에도 應用할 수가 있다. 이러한 藥物들은 耗陰傷液의 作用이 있어 “過利傷腎”의 副作用을 나타낸다. 利尿藥을 過量으로 使用하면 나트륨缺乏性腎病이 發生하고 심하게 되면 疲乏無力, 納呆, 腹脹, 口乾不欲飲 등의 腎不全의 症狀이 나타나므로 陰虧津少, 腎虧精滑, 遺精, 遺尿에는 慎用하거나 禁用하여야 한다¹⁸⁾.

1) 甘遂^{7,16,17)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 多年生 肉質草本인 甘遂 *Euphorbia kansui* T.N. Liou et T.P. WANG의 塊根을 乾燥한 것으로, 봄에 開花前 或은 늦가을에 莖葉이 枯萎한 후에 採取하여 外皮를 除去하고 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 寒 有毒하고, 味 苦하며 脾, 肺, 腎, 大腸經으로 入한다.

[效能主治] 瀉水飲, 破積聚, 痛二便. 治水腫脹滿, 留飲, 結胸, 癰瘤, 噎膈, 癥瘕積聚, 二便不通.

[禁忌] 氣虛, 陰傷, 脾胃虛弱及孕婦忌服.

[毒理] 其毒理는 巴豆酸과 斑蝥素의 作用과 類似한데 腸粘膜에 대하여 強烈한 刺戟作用을 하여, 炎症充血과 蠕動을 增加시키고, 赤血球를 凝集 或은 溶解시키고, 呼吸과 血管運動작용을 麻痺시킨다. 檢査上 心, 肝, 腎中毒性的 組織所見이 보인다.

[中毒症狀] 腹痛, 泄瀉, 水樣大便及裏急後重이 나타나며. 甚하면 霍亂, 惡心, 嘔吐, 頭痛, 頭暈, 心悸, 血壓下降, 脫水, 呼吸困難, 體溫下降, 譫語, 紫紺, 最後에는 呼吸困難으로 死亡에 이를 수 있다.

2) 大戟^{7,16,17)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 多年生 草本인 大戟 *Euphorbia pekinensis* RUPR.의 根을 乾燥한 것으로, 봄에 發芽前 또는 가을에 莖葉이 枯死하였을 때

採取하여 줄기와 鬚根을 除去하고 晒乾한다.

[性味歸經] 性は 寒 有毒하고, 味 苦하며 肺, 脾, 腎經으로 入한다.

[效能主治] 瀉水飲, 利小便. 治水腫, 水臌, 痰飲, 癩癰, 癰疽腫毒.

[禁忌] 妊婦忌服, 虛寒으로 因한 陰水浮腫과 虛弱者 慎用.

[毒理] 大戟의 有毒成分은 Euphorbon으로 巴豆毒樣作用을 한다. 胃腸을 刺戟하여 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉及水樣便 症狀을 나타낸다. 大劑量은 腎機能障礙를 일으키고 甚하면 腎不全을 誘發한다.

[中毒症狀] 직접 接觸하면 皮膚炎, 鼻炎, 結膜炎 等の 刺戟症狀이 나타난다. 本品을 過量服用하면 咽喉部腫脹, 充血, 尿多, 惡心, 嘔吐, 吐血, 腹痛, 泄瀉 症狀이 發生하며 심하면, 出血性 大便이 생기고 重한 者는 脫水와 酸中毒이 出現한다. 大量으로 服用하면 腎機能障礙와 腎不全이 나타난다.

3) 莞花^{7,16,17)}

[基原] 이 藥은 瑞香科(Thymeleaceae)에 屬한 落葉灌木인 팔꽃나무 Daphnegenkwa SIBE. et ZUCC.의 花蕾를 乾燥한 것으로, 봄에 꽃이 피기 전에 採取하여 雜質을 除去하고 晒乾한다.

[性味歸經] 性は 寒(或은 溫) 有毒하고, 味 苦辛하며, 肺, 脾, 腎經으로 入한다.

[效能主治] 逐水, 滌痰, 止咳平喘, 墮胎, 殺蟲療瘡. 治痰飲癖積, 喘咳, 水腫, 脇痛, 心腹臌結脹痛, 食物中毒, 瘡母精神病, 癰腫.

[禁忌] 體質虛弱及孕婦禁服.

[毒理] 緩和의 有毒成分은 genkwanin, hydroxygenkwanin, apigenin 및 刺戟性的 油狀物로 多量 服用時에 胃腸粘膜을 刺戟하여 腸蠕動을 增加시켜 泄瀉를 誘發하며, 中樞神經系에도 刺戟을 주어 驚厥을 일으키며 呼吸不全을 유발한다.

[中毒症狀] 過量을 服用하면 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 口乾, 胃部灼熱感과 頭痛, 頭暈, 耳鳴, 四肢疼痛, 脫水, 肌肉痙攣, 抽搐 症狀이 發生하고 甚한 者는 昏迷와 呼吸不全이 생긴다. 外用하면 局部組織의 發赤, 滲出增加, 氣泡, 糜爛과 甚하면 壞死가 發生한다.

4) 巴豆^{7,16,17,18)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 常綠 喬木인 巴豆 Croton tiglium L.의 成熟한 果實을 乾燥한 것으로, 가을에 完熟한 果實을 採取하여 祛殼하고 種子만 取하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性は 熱 大毒하고, 味 辛하며, 胃大腸經으로 入한다.

[效能主治] 開通閉塞, 瀉下祛積, 割痰逐水, 通竅殺蟲. 治冷積癱滯, 胸腹脹滿急痛, 血瘕, 痰癖, 瀉痢水腫. 外用治喉風, 喉痺, 惡瘡疥癬

[禁忌] 凡非急症不可輕服, 無寒實積滯或孕婦, 月經期及體弱患者忌服.

[毒理] 巴豆는 巴豆毒蛋白과 巴豆油를 含有하고 있다. 巴豆毒蛋白은 一種의 細胞毒성을 나타내어 赤血球를 溶解하고 惡心, 嘔吐, 腹痛을 誘發하며 甚하면 出血性胃腸炎과 大便에 血과 粘膜이 함께 섞여 나온다. 腎臟에 대해서도 刺戟作用을 나타내어 血尿, 少尿症狀이 보이며 巴豆油에 接觸하면 急性皮膚炎이 發生한다.

[中毒症狀] 大量을 服用하면 口腔粘膜에 強烈한 刺戟性이 있고, 紅腫과 水泡를 發生시키며 口腔, 咽喉, 食道와 胃部에 灼熱感이 나타난다. 胃腸症狀으로 流涎, 惡心, 嘔吐, 吐出物에 血이 보이고, 上腹이 劇痛하고 泄瀉, 水樣性大便에 血이 나타난다. 中毒이 重한 者는 腸壁이 腐蝕糜爛하고 嘔血, 便血이 出現한다. 尿少와 無尿, 脫水 등으로 腎不全이 發生한다. 尿中에 蛋白尿, 赤血球, 白血球 및 圓柱가 보인다. 中毒症狀이 더 甚해지면 四肢厥冷, 呼吸困難, 肌肉痙攣, 頭

痛, 頭暈, 脫水, 脈細弱, 體溫下降, 譫妄, 昏迷가 나타나고, 部分的으로 黃疸이 나타날 때도 있으며 巴豆油에 接觸되면 皮膚, 眼鼻粘膜에 濕性炎症과 頭暈症狀을 일으키고 皮膚에水腫, 水脹, 膿泡를 形成한다.

5) 牽牛子^{7,16,17,18)}

[基原] 이 藥은 선화과(Convolvulaceae)에 屬한 一年生 藤性草本인 나팔꽃 *Pharbitis nil* CHOIS. 또는 둥근입나팔꽃 *P. purpurea* Voigt의 成熟한 種子를 乾燥한 것으로, 7~10월에 果實이 成熟하였을 때 採取하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 寒 有毒하고, 味 苦하며, 肺, 腎, 大腸經으로 入한다.

[效能主治] 瀉水消腫, 祛痰逐飲, 殺蟲攻積. 治水腫腹脹, 水飲停蓄, 痰壅氣滯, 咳逆喘滿, 蟲積腹痛, 便秘.

[禁忌] 孕婦及胃弱氣虛者忌服, 忌與巴豆同服.

[毒理] 過량의 牽牛子는 腸管에 強烈한 刺戟作用을 나타내며 또한 腎臟을 刺戟하여 充血을 일으킨다. 重者는 中樞神經系統에 損害를 입히는데 특히 舌下神經에 影響을 미쳐 舌運動麻痺로 言語障礙가 나타난다.

[中毒症狀] 胃腸管을 刺戟하여 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 粘液血性大便이 나타난다. 牽牛子는 大部分이 尿中으로 排泄되므로 腎臟을 刺戟하여 充血, 尿量增加, 血尿를 보이며, 言語不清과 中樞神經系 麻痺로 昏迷가 나타난다.

6) 商陸^{7,16,17,18)}

[基原] 이 藥은 商陸科(Phytolaccaceae)에 屬한 多年生 草本인 자리공 *Phytolacca* V. HOUTT. 또는 미국자리공 *P. americana* L.의 根을 乾燥한 것으로, 가을부터 다음 봄 사이에 採取하여 鬚根을 除去하고 切片하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 寒 有毒하고 味 苦하며, 肺,

痺, 腎, 大腸經으로 入한다.

[效能主治] 通二便, 瀉水, 散結, 止咳平喘. 治水腫, 腹滿, 脚氣, 喉痺, 癰腫, 惡瘡.

[禁忌] 脾虛水腫及孕婦忌服

[毒理] 商陸毒素는 交感神經을 刺戟하여 胃腸管의 蠕動을 促進하는데 腹痛, 泄瀉를 일으키고, 大腦 및 延髓를 興奮시켜 中樞神經麻痺, 呼吸運動障礙, 驚厥, 心臟麻痺 症狀을 일으킨다.

[中毒症狀] 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 粘液便 或 血便 등의 消化器 症狀과 呼吸頻數, 心拍動亢進, 眩暈, 頭痛, 言語不清, 四肢亂動, 抽搐, 精神恍惚, 牙關緊急, 瞳孔散大, 大小便失禁 등의 症狀이 나타나고, 甚하게 되면 血壓下降, 心拍動低下, 心筋麻痺, 呼吸不全, 心不全, 流產 등도 일어날수 있다.

7) 續隨子^{7,16,17,18)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 二年生 草本인 續隨子 *Euphorbia lathyris* L.의 成熟한 種子를 乾燥한 것으로, 8~9월에 種子在 成熟하면 採取하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 溫 有毒하고 味 辛하며, 肺, 胃, 膀胱經(或은 肝, 腎, 大腸經)으로 入한다.

[效能主治] 逐水消腫, 破癥殺蟲. 治水腫腹滿, 痰飲, 宿滯, 癥瘕積聚, 婦女經閉, 疥癬瘡毒, 蛇咬, 疣贅.

[禁忌] 中氣不足, 大便溏泄及孕婦忌服.

[毒理] 種子の 脂肪油에 有毒成分이 있어 胃腸管을 強力히 刺戟하고 中樞神經系에도 毒性을 나타낸다.

[中毒症狀] 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 頭痛, 頭暈, 煩躁不安, 體溫上昇, 汗出, 心慌, 血壓下降, 電解質障礙, 呼吸不全, 心不全 등의 症狀이 나타난다.

8) 蓖麻子^{7,17)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 蓖麻 *Ricinus communis* L.의 種子이다.

[性味歸經] 性은 平 有毒하고 味 甘辛하며, 大腸, 肺, 膀胱經으로 入한다.

[效能主治] 消腫拔毒, 瀉下通滯. 治癰疽腫毒, 瘰癧, 喉痺, 疥癬, 水腫脹滿, 大便燥結.

[禁忌] 孕婦及便滑者忌服

[毒理] 蓖麻毒素가 肝, 腎 등의 實質細胞에 損傷을 입혀 腫瘍, 出血, 壞死를 發生시켜 急性中毒性肝病, 中毒性腎病, 出血性胃腸炎, 小血管栓塞, 呼吸麻痺, 血管運動麻痺를 誘發한다.

[中毒症狀] 咽喉와 食道의 灼熱感, 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 血便 등의 胃腸炎 症狀과 頭痛, 嗜眠, 驚厥 昏迷 등의 中樞神經系症狀이 나타나고, 重者는 凝血과 溶血現狀이 發生하며, 肝과 腎機能에 損傷을 입혀 黃疸, 出血, 血尿, 蛋白尿, 少尿, 尿閉, 體溫上昇, 白血球增加, 脫水 등의 症狀이 나타난다.

9) 澤漆^{7,16,17,18)}

[基原] 이 藥은 大戟科(Euphorbiaceae)에 屬한 一年生 또는 二年生 草本인 등대풀 *Euphorbia helioscopia* L.의 全草를 乾燥한 것으로, 4~5월에 開花할 때 採取하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 微寒 有毒하고, 味 辛苦하며, 肺, 大腸, 小腸經으로 入한다.

[效能主治] 行水, 消痰, 殺蟲, 解毒. 治水氣腫滿, 痰飲, 喘咳, 瘧疾, 瘰癧結核, 癬瘡, 骨髓炎.

[禁忌] 氣血虛者慎用

[毒理] 澤漆 乾草는 強力한 溶血性 作用이 있고, 乳汁液은 刺戟性 樹脂로 接觸時에는 皮膚發赤과 甚하면 潰爛을 誘發한다.

[中毒症狀] 腹痛, 泄瀉, 惡心, 嘔吐, 頭暈, 頭痛, 煩躁不安, 血壓下降, 脫水가 나타나며, 汁液은 接觸時에 劇痛이 있고, 食後에는 口腔粘膜炎과 眼部에는 失明을 誘發할 수 있다.

10) 半邊蓮^{7,17)}

[基原] 이 藥은 桔梗科(Campanulaceae)에 屬

한 多年生 草本인 수염가래꽃 *Lobelia chinensis* LOUR.의 全草를 乾燥한 것으로, 여름철에 採取하여 晒乾한다.

[性味歸經] 性은 寒 無毒하고 味 辛하며, 心, 小腸, 肺經으로 入한다.

[效能主治] 利水消腫, 清熱解毒. 治黃疸, 水腫, 臌脹, 泄瀉, 痢疾, 蛇傷, 疔瘡, 腫毒, 濕疹, 癬疾, 跌打損傷, 胃癌, 直腸癌.

[禁忌] 虛證水腫忌服

[毒理] 有毒成分이 中樞神經과 自律神經에 刺戟을 주어 처음에는 興奮시키고 後에는 麻痺作用을 나타낸다.

[中毒症狀] 唾液增加, 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 頭痛, 頭暈, 血壓上升, 振顫, 精神錯亂이 나타나고, 甚하게 되면 昏睡, 驚厥 瞳孔散大, 血壓下降, 呼吸中樞麻痺로 生命이 위험하게 된다.

11) 木通^{7,14,17,18)}

[基原] 基原植物이 多樣하여 國內에서는 木通科에 屬한 落葉 纏繞灌木인 으름 *Akebia quinata* DECNE을 基原植物로 하나 中國에서는 마도령科에 屬한 關木通 *Hocquartia manshuriensis* KOM.과 毛茛科에 屬한 川木通을 基原植物로 하고 있다.

[性味歸經] 性은 寒 無毒하고 味 苦하며, 心, 小腸, 膀胱經으로 入한다.

[效能主治] 清熱利水, 下乳通經. 治心火上炎, 口舌生瘡, 小便短赤, 濕熱淋證, 脚氣腫滿, 乳汁不通, 血瘀經閉, 濕熱痺痛.

[禁忌] 內無濕熱, 津虧, 氣弱, 精滑, 尿意頻數, 妊婦 忌服.

[毒理] 中毒劑量은 內臟의 毛細血管에 病變을 發生시켜 出血斑과 水腫을 일으킨다. 腎臟에서는 細尿管 壞死가 일어난다.

[中毒症狀] 消化器系統으로는 上腹部不快感, 惡心, 嘔吐, 食慾不振, 胸悶, 腹痛, 泄瀉 등의 症狀이 나타나며, 泌尿器系統으로는 顔面과 全身浮腫, 尿少, 無尿가 나타나는데

少數에서는 尿量은 적으나 夜尿頻多가 나타난다. 檢査上으로는 蛋白尿, 赤血球가 보이며 甚하면 腎不全과 尿毒症에 빠져 死亡에 이를 수도 있다. 神經症狀으로는 神志不清, 頭痛, 嗜眠, 昏迷 등이 나타난다.

12) 澤瀉^{7,18)}

[基原] 이 藥은 澤瀉科(Alismataceae)에 屬한 多年生 沼澤植物인 堊堊 Alisma plantago-aquatica var. orientale SAMUELS 或은 澤瀉 A.canaliculatum ALL. br. et BOUCHE의 根莖을 乾燥한 것이다.

[性味效能] 性은 寒無毒하고, 味는 甘하며, 腎膀胱經으로 入한다.

[效能主治] 利水滲濕, 泄熱. 治小便不利, 水腫 腹滿, 泄瀉尿少, 痰飲眩暈, 熱淋澀痛, 高脂血症.

[禁忌] 腎虛精滑者와 淋病과 水腫이 腎虛로 因하 者는 服用을 忌한다.

[毒理] 服用하면 尿量과 나트륨, 尿素排出이 增加하는데 이는 多量으로 包含된 칼륨과 關係가 있고, 澤瀉가 含有한 刺戟性物質은 胃腸炎을 誘發하고, 皮膚에 使用하면 發泡한다.

[中毒症狀] 泌尿系統으로는 저나트륨과 高칼륨 血症을 誘發한다. 過量이나 長期的인 服用은 腎臟의 近位曲細尿管에 濁腫과 變性을 誘發하여 水, 電解質平衡障礙, 血尿, 酸中毒을 일으킨다. 消化系統으로는 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 腸鳴을 일으키고 甚하면 中毒性 肝炎으로 肝腫大를 誘發한다. 外敷하면 發泡性 皮膚炎을 일으킨다.

12) 기타약물

① 狼毒은 逐水祛痰, 破積殺蟲의 效能이 있어 水腫腹脹, 痰, 食, 蟲積, 心腹疼痛, 慢性氣管支炎, 咳嗽, 氣喘, 疥癬 등을 治療는데 根中에 瀉下性樹脂가 있어 胃腸管을 刺戟하여

惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉를 일으키며 頭痛, 頭暈, 煩躁, 血壓下降, 精神異常, 痙攣, 驚厥 尿閉 心筋麻痺를 誘發한다^{14,17)}.

② 虎杖은 利濕退黃, 清熱解毒, 祛痰止咳, 活血行瘀, 利尿通淋의 效能이 있어 濕熱黃疸, 風濕痺痛, 淋濁帶下, 婦女經閉, 產後惡露不下, 癥瘕積聚, 痔漏下血, 惡瘡癬疾, 등을 治療하는데 그 副作用은 輕微하나 大量으로 사용하거나 久服하게되면 口乾, 口苦, 惡心, 腹痛, 泄瀉 등을 誘發한다¹⁷⁾.

③ 油桐은 大戟科 落葉喬木植物인 油桐 Aleurites fordil Hemsl의 種子, 葉, 根, 花이다. 性은 寒하고 味는 甘辛하며, 有毒하다. 效能은 消腫解毒, 利水, 化痰, 消食, 殺蟲作用이 있어 風痰喉痺, 瘰癧, 癰腫, 食積腹脹, 水腫, 臌脹, 疥癬 등을 다스린다. 油桐은 全體의으로 毒性이 있으나 油桐子가 가장 毒性이 强하여 胃腸管을 刺戟하여 惡心, 嘔吐, 泄瀉를 일으키고 腎臟을 통해 排泄되므로 腎臟에 損傷을 입힌다. 中毒症狀으로 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉가 나오고 腎臟이 損傷을 입으면 中毒性腎病이 發하여 蛋白, 圓柱, 赤血球, 白血球 등이 나타난다. 肝臟에도 損傷을 일으켜 肝臟腫大나 肝機能에 損傷을 일으킨다¹⁷⁾.

④ 石蒜은 石蒜科植物인 石蒜 Lycoris radiata Herb의 鱗莖이다. 性은 溫하고 味는 辛하며 有毒하다. 祛痰, 利尿, 解毒, 催吐의 效能이 있어 喉風, 水腫, 癰疽腫毒, 疔瘡, 瘰癧을 다스린다. 中毒症狀으로는 惡心 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 水樣性大便이 나타나고 甚하면 舌硬直, 手足發冷, 心動過緩, 煩躁, 肌肉痙攣, 驚厥 血壓下降, 呼吸困難 등이 나타난다¹⁷⁾.

⑤ 滑石은 甘寒無毒한 藥物로 利尿通淋, 清熱解暑, 祛濕斂瘡의 效能이 있는데 嘔吐, 腹痛, 泄瀉 등의 副作用을 나타낸다¹⁸⁾.

⑥ 金錢草는 英초과에 속한 過路黃 Lysimachia christinae HANCE의 全草를

乾燥한 것으로 性은 微寒 無毒하고 味는 甘鹹하다. 效能은 淸熱利濕, 通淋, 消腫으로 熱淋, 砂淋, 尿澁作痛, 黃疸尿赤, 尿路結石 등을 다스린다. 그 副作用은 頭暈, 心悸가 나타나며 過敏反應으로 搔痒, 全身紅潮, 皮疹, 發熱, 煩躁, 腹痛, 面部腫脹, 口乾 등이 나타난다.^{7,18)}

- ⑦ 海金沙는 淸利濕熱, 通淋止痛의 效能이 있는데 過量服用 時에는 舌麻, 惡心, 頭暈, 畏寒 尿頻 등의 症狀이 나타난다.^{7,18)}
- ⑧ 冬葵子是 利尿通淋의 作用이 있는데 過量을 服用하면 視物模糊, 復視, 精神異常興奮, 煩躁不安, 幻覺, 謔語 등의 精神失常이 나타난다.¹⁸⁾
- ⑨ 地膚子是 淸熱利濕, 祛風止痒의 效能이 있어 小便澁痛, 陰痒帶下, 皮膚搔痒, 濕疹, 風疹 등을 다스리는데 過敏反應을 일으켜 皮膚搔痒, 口唇起泡, 面紅耳赤 등의 症狀이 나타난다.¹⁸⁾
- ⑩ 雷公藤은 苦辛寒하고 大毒한 藥物로 祛風除濕, 消腫止痛의 效能이 있다. 過量服用 時에 初期에는 消化器 症狀이 나타나고 1~3日 後에 少尿, 浮腫, 腰痛, 血尿, 血清 BUN值 上昇, 皮膚瘀斑, 毛髮脫落, 腎機能不全이 發한다.¹⁴⁾
- ⑪ 蒼耳子是 散風, 止痛, 祛濕, 殺蟲의 效能이 있다. 副作用으로는 頭痛, 疲乏, 惡心, 嘔吐, 腹痛, 泄瀉, 發熱, 顏面紅潮, 結膜充血이 나타나고, 甚하면 煩躁不安, 嗜眠, 肝腫大, 黃疸, 驚厥, 尿閉가 나타나며 肝, 腎機能不全或 呼吸不全으로 死亡한다.¹⁴⁾
- ⑫ 苦楝皮는 淸熱燥濕, 殺蟲療癬의 效能이 있어 主로 蟲을 다스리는데 使用한다. 中毒 症狀으로는 腹脹腹痛, 嘔吐泄瀉, 食慾不振, 頭暈頭痛, 言語不利, 鼻衄 및 肝, 腎, 腸 등의 出血症狀이 보이고, 中毒性肝炎, 排尿困難, 赤血球尿, 圓柱尿가 出現한다.¹⁴⁾
- ⑬ 大風子是 祛風燥濕, 攻毒殺蟲의 效가 있는데, 實驗에서 溶血性貧血, 腎炎, 血尿, 蛋白

尿, 肝脂肪變性이 나타난다. 中毒症狀으로는 頭痛頭暈, 惡心, 嘔吐, 軟弱無力, 全身發熱, 溶血, 蛋白尿, 圓柱尿가 보이고 急性腎機能不全이 發한다.¹⁴⁾

- ⑭ 斑蝥의 性味는 辛熱하고 大毒하며, 肝, 腎, 胃經으로 入한다. 攻毒, 逐瘀, 散結의 效能이 있어 癰疽, 頑癬, 瘰癧, 癥瘕積聚, 口眼喎斜 등에 用한다. 그 副作用으로는 口, 舌, 咽에 水泡가 發生하고, 口乾, 口麻, 胸內灼痛, 惡心, 嘔吐, 吐血, 便血, 頭痛, 頭暈이 나타나고, 排尿系統으로는 中毒性腎炎으로 尿頻, 尿道灼熱感, 排尿困難, 血尿, 尿少, 尿閉, 急性腎機能不全이 發한다. 그 外에도 子宮出血, 高熱, 寒戰, 驚厥, 昏迷 등의 症狀이 나타나며, 恢復되더라도 慢性腎炎症狀이 남게 된다.¹⁴⁾
- ⑮ 朱砂는 安神, 定驚하고 明目, 解毒의 功效가 있어 癲狂, 驚悸, 心煩, 腫毒, 瘡瘍, 疥癬 등을 다스리고, 升丹은 拔毒, 排膿, 祛腐의 效能이 있고, 輕粉은 祛痰消積, 逐水通便, 殺蟲, 攻毒, 斂瘡의 功效가 있다. 이 세 藥物은 모두가 水銀을 含有하고 있어 水銀中毒症狀을 나타내는데 水銀中毒性腎病이 發하여 水腫, 尿少, 蛋白尿, 圓柱尿가 나타나고 甚하면 急性腎機能不全과 昏迷, 抽搐, 血壓下降, 呼吸急促, 呼吸不全이 發한다.¹⁴⁾
- (16) 鉛丹은 截瘧, 鎮驚, 墮痰, 解毒生肌의 效能이 있는데 납성분을 含有하여 中毒性肝炎, 中毒性腎病, 貧血, 脫水, 酸中毒, 電解質紊亂 등이 發生한다.¹⁴⁾
- (17) 排石湯은 瞿麥, 蒲蓄, 滑石, 澤瀉, 鬱金, 川楝子, 香附子, 紫花地丁, 蒲公英, 鷄內金, 益母草, 金錢草, 海金沙로 組成되어 利尿排石의 效能이 있다. 그러나 過敏反應을 일으켜 頭暈, 胸悶不安, 惡心嘔吐, 全身乏力, 顏面及背部皮膚紅色皮疹, 瘙癢, 呼吸急促, 冷汗, 四肢厥冷, 血壓下降 등의 症狀이 나타난다.¹⁸⁾
- (18) 八正散은 澤瀉, 木通, 瞿麥, 蒲蓄, 大黃,

梔子, 燈心, 滑石, 車前子로 組成되어 清熱瀉火, 利水通淋의 效能이 있는데 服藥後 4 時間 後에 腹部極烈疼痛, 嘔吐, 腹脹, 排氣排便停止, 腹部膨隆 등의 腸閉塞 症狀이 나타났다는 보고가 있다¹⁸⁾.

Ⅲ. 總括 및 考察

1. 毒性的 定義

毒 或 毒物(poison, toxin, toxicant)은 여러 가지 經路를 통해 生體內로 들어오면, 生體組織에 機能的 혹은 形態의 障害를 주거나 혹은 致死作用을 일으키는 物質로 人體의 正常的인 生理機能과 細胞代謝에 影響을 끼치는 有害物質이며, 毒性은 人體에 傷害를 일으키는 性能이라고 할 수가 있다^{8,9,15)}. 東洋醫學에서 毒은 흔히 두 種類로 나뉘는데 첫째는 人體에 傷害를 일으키는 物質 혹은 能力으로 虫毒, 毒草, 人生惡瘡이나 寒毒, 熱毒, 濕毒 등의 五行暴烈之氣를 말하며, 다른 하나는 藥物과 같은 意味로서 治療能力의 強弱을 말하며 強弱에 의해 有毒, 無毒으로 나뉜다¹⁵⁾.

2. 韓藥에서의 毒性

韓藥에서 毒은 3種類의 概念으로 分類되는데, 첫째 毒은 藥을 말하는 것으로 毒藥이라는 概念으로 사용되었고, 둘째 毒은 藥物의 偏性을 말하는 것으로 大毒, 常毒, 小毒, 無毒, 有毒, 多毒은 藥物의 偏性을 의미하여 有毒, 無毒은 毒의 有害性 有無를 가리킨 것이 아니라 藥性의 強弱, 剛柔, 緩急을 말한 것으로 藥性이 剛強하고 作用이 峻急한 것을 有毒이라 하고, 藥性이 柔弱하고 作用이 緩和한 것을 無毒이라 하였다. 셋째 毒은 毒의 副作用을 말한 것으로, 現代의 毒藥의 範疇에 속하는 것을 의미한다^{15,16,18)}.

以上에서 毒性韓藥物의 概念은 狹義와 廣義의 兩種으로 分類할 수 있는바 모든 韓藥物과 韓藥物의 偏性은 廣義의인 意味이며, 人體에 들어가면 人體의 組織과 機關에 生物化學的 或 生物物理學的 作用을 야기하여 組織과 機關에 損傷을 일으켜 機體의 正常 生理活動을 破壞하고, 機體에 病理變化的인 物質을 生産하는 것은 狹義의인 意味의 毒物이라 할 수 있다^{14,17,18)}.

3. 毒性物質의 吸收分布 및 排泄

藥物의 毒性정도는 投與量과 投與된 毒性物質의 吸收, 分布, 代謝 및 排泄의 정도와 경향에 따라 다르다.

1) 吸收

毒性物質의 主要 吸收經路는 胃腸管, 肺 및 皮膚이다. 毒性物質은 食物속에 유입되어 胃腸管을 통해 吸收되고 또 藥物의 過量服用에 의한 自殺이 문제시되므로 胃腸管이 毒性物質의 吸收에 가장 主要한 경로로 볼 수 있다. 肺를 통해 流入되는 毒性物質은 CO, NO₂ 등의 氣體형태이거나 벤젠, 사염화탄소 등의 휘발성물질인 경우가 대부분이고 그 외에 분무제 형태가 있다. 皮膚를 통한 吸收는 皮膚面積의 대부분을 차지하는 表皮細胞를 통해 吸收된다. 表皮의 各질층을 통해 확산작용에 의해 수동적으로 흡수되나 各질층을 通過한 후에는 真皮(dermis)를 통해 쉽게 體循環系로 확산된다. 그이외에도 실험적으로 腹腔內 投與, 皮下注射, 筋肉注射 및 靜脈注射에 의해 吸收가 이루어지기도 한다^{2,9)}.

2) 分布

藥物의 血中濃度는 作用部位의 濃度와 直接 關聯이 있기 때문에 重要하며, 血液은 모든 組織을 통하여 循環하므로 血液과 組織 사이에는 平衡이 이루어져야 한다. 毒物이 細胞膜을 通過하는 데는 두가지 방법으로 通過하는

데 하나는 擴散이나 受動輸送에 의해 通過하는 것으로 에너지를 필요로 하지 않으며, 다른 하나는 特別輸送으로 毒物이 能動的으로 通過하는 方法이다. 分布速度는 血流速度, 세포막 투과율 및 組織과의 친화력에 따라 결정된다. 組織內 毒物의 貯藏은 血漿蛋白, 肝, 腎臟, 뼈, 脂肪 등에서 이루어진다. 많은 毒性物質은 脂肪에 親和力을 갖고 있어 脂肪에 蓄積되는데 脂肪은 毒性발현의 目標臟器는 아니므로 다른 臟器에서의 독성발현을 抑制하는 防禦機能을 한다고 볼 수도 있다^{2,9)}.

3) 排泄

毒性物質의 體內로부터의 排泄은 여러 經路를 통해 이루어지며 제일 중요한 臟器는 腎臟 및 肝이다. 여러 毒性物質과 藥物은 腎臟을 통과할 때 血液으로부터 제거되며, 여기에 관여하는 過程으로는 絲毬體 濾過, 細尿管 擴散 및 細尿管 能動輸送 등이 있다. 肝은 毒物을 대사하는 主 臟器로서 대사물을 膽汁을 통해 직접 排出하기도 한다. 그 이외에도 가스상태나 휘발성 액체상태의 毒性物質은 肺를 통해 주로 排泄된다. 胃腸管, 乳汁, 땀 및 唾液 등은 몇몇 藥物 排泄의 2차적인 經路가 된다.

4. 腎毒性(Nephrotoxicity)

腎臟은 다른 臟器에 비해 毒性物質에 의해 損傷을 입기 쉬운데 그것은 腎臟에는 心拍出量의 약 25%나 되는 많은 血流가 흐르기 때문에 毒物에 많이 露出되고, 絲毬體 毛細血管의 面積이 넓기 때문에 抗原·抗體 免疫複合體가 捕捉되기 쉬우며, 特定物質은 腎臟을 통해서만 排泄되기 때문에 腎臟에 濃縮되는 性質이 있기 때문이다¹¹⁾.

1) 腎臟의 病理特性

腎臟의 毒性障害에 대한 細胞反應은 미세한 生化學的 異常에서 부터 壞死로 인한 細胞의

죽음까지 다양하다. 이에 그 特性을 살펴보면
 ㉠ 血管收縮은 腎血流과 絲毬體濾過率(GFR)을 低下시키고 尿量을 減少시켜 BUN의 上昇을 초래하고, 또한 血管이 收縮되면 組織이 虛血(ischemia)에 빠져 機能이 손상되고 결과적으로 組織이 파괴된다. ㉡ 腎毒素은 絲毬體에 직접 影響을 미쳐 透過性을 변화시켜 絲毬體濾過에 損傷을 가한다. ㉢ 腎毒素은 細尿管 機能에 직접적으로 影響을 미쳐 특수한 再吸收나 分泌機轉이 毒素에 의해 影響을 받을 수도 있고, 전반적인 細尿管 透過性에 影響을 미칠 수도 있다. ㉣ 腎毒素이 細尿管의 內腔으로 침전되어 細尿管 內壓이 증가해 尿의 흐름을 차단하고 絲毬體濾過率이 감소한다⁹⁾.

2) 腎臟의 感受性

腎臟은 他臟器에 비해 毒性物質에 쉽게 損傷되는 感受性을 갖고 있다. 그 이유는 ① 腎血流量으로 腎血流量이 많기 때문에 體循環시 비교적 많은 양의 藥이나 化學物質이 腎臟으로 運搬된다. ② 濃縮機轉으로 絲毬體濾過液에서 물과 염류가 再吸收되므로 細尿管에 남아 있는 物質들은 더욱 濃縮되고, 따라서 血漿에서는 毒性濃度가 아닐지라도 細尿管液에서는 毒性濃度가 될수 있다. ③ 生體異物의 代謝로 일반적으로 生體異物의 代謝는 解毒過程으로 여겨지지만 毒性있는 活性型의 代謝產物도 生成하게 된다. ④ 腎外 因子(extrarenal factors)로 腎臟은 shock이나 出血과 같이 血壓이 낮아지거나 血液量이 減少하는 腎外 因子에 민감하여 이런 變化는 虛血을 誘發하고 腎臟과 같이 活動的인 기관에 障敝를 유발한다^{3,8,9)}.

3) 腎毒素의 作用部位

腎毒素의 作用部位는 絲毬體와 近位細尿管으로서 腎毒素은 絲毬體의 構造的인 要所에서 固定된 음이온 電荷의 수를 減少시킨다. 이것은 絲毬體 여과장벽의 電荷 및 크기-선택적인 特性을 減少시키고 albumin같은 循環하는 다 음이온성 巨大分子를 過量으로 尿로 分泌하게 한다. 絲毬體에서 濾過된 물과 溶質의 약 60~

80%가 근위세뇨관에서 再吸收되는데 많은 腎毒性物質이 近位細尿管에 作用하여 腎機能에 損傷을 입힌다⁹⁾.

4) 腎毒性物質

腎臟에 特異적으로 效果를 나타내는 化合物은 대다수가 腎臟에 直接的으로 影響을 주며, 그 외에는 腎臟 內에서 形成된 代謝產物이나 身外의 臟器에서 生成되어 腎臟으로 輸送된 代謝產物이 腎毒素로 작용한다⁹⁾.

① 重金屬

重金屬중 아연, 철, 구리, 코발트 등은 生物의 生理機能을 維持하는데 필수적인 金屬이다. 대부분의 重金屬은 강력한 腎毒素이다. 비교적 적은 用量으로도 糖尿, 아미노산尿, 多尿 등의 症狀 및 症候를 나타낸다. 만일 金屬 用量이 增加하면 腎壞死, 無尿, BUN의 上昇 및 死亡에 이를 수 있다. 대부분의 毒性金屬으로 인한 傷害 結果의 하나로 內腔에 蛋白 成分이 충만한 近位細尿管의 壞死를 들 수 있다^{2,9)}.

① 水銀(mercury)은 腎臟과 胃腸에 毒性을 일으키는 대표적인 重金屬이다. 고농도의 水銀蒸氣를 吸入하면 肺炎, 泄瀉, 腎機能障害가 나타나며, 만성적으로 노출되면 食慾不振, 不眠症, 손가락의 振顫, 腎機能不全, 口內炎 등의 中毒症狀이 나타난다. 또한 腎臟은 수은염으로 인한 만성 중독시 제 1차 標的臟器로, 近位細尿管과 絲毬體 損傷이 관찰된다. HgCl₂는 腎血流量을 減少시키고 GFR을 점차로 減少시킨다^{2,8,9)}.

② 카드뮴(cadmium)의 慢性中毒症狀으로는 氣道を 통한 露出일 경우에는 肺氣腫에 의한 呼吸困難과 당뇨, 아미노산뇨, 저 아미노산 단백뇨 등 腎臟機能異常을 나타내는 증상이 나타나는데 이는 近位細尿管이 현저하게 障害를 받고 있는 것이다. 腎絲毬體의 濾過能力은 그다지 影響을 받지 않고,

細尿管의 再吸收能力의 低下가 腎障害의 主要因으로 보인다^{2,8,9)}.

③ 납(Lead)은 近位細尿管 細胞에 吸收가 잘 되는데, 그 細胞의 미토콘드리아를 損傷시켜 미토콘드리아 기능을 저해함으로써 그 細胞의 정상적인 吸收機能에 變化를 초래한다^{2,8)}.

④ 우라늄은 近位細尿管에 附着되는데 되어 細胞機能이 상실되어 尿中の 포도당, 아미노산, 蛋白質 등의 濃도가 增大된다⁸⁾.

⑤ 백금(platinum)으로 卵巢癌, 辜丸癌 등의 治療劑로 이용되는 Cisplatin은 近位細尿管 뿐만 아니라 遠位細尿管과 集合管까지도 障害를 일으킨다. 急性 近位細尿管壞死, 尿濃縮 低下로 인한 多尿性 腎不全, GFR의 低下, 마그네슘의 消耗로 인한 저마그네슘 혈증 등을 각각 誘發한다^{8,9)}.

⑥ 다른 금속(other metals)으로 크롬은 저용량에서는 腎臟表面에 현저한 虛血과 組織 損傷을 나타내며, 고용량에서는 近位細尿管의 壞死를 일으키고 糖尿를 유발한다. 이외에도 비소, 금, 철, 안티몬, 탈륨도 腎臟 障害를 일으킨다^{8,9)}.

② 할로젠화 탄화수소(halogenated hydrocarbons)

① 클로로포름(chloroform : CHCl₃)은 腎臟무게의 增加, 細尿管 上皮細胞의 팽윤 (swelling), 지방 변성, 細尿管 圓柱(cast), 近位細尿管 上皮細胞의 현저한 壞死 등의 腎病變을 誘發한다^{8,9)}.

② 헥사클로로부타디엔(hexachlorobutadiene : HCB)은 腎臟에서 線조연(brush border)의 消失, 尿의 濃縮을 減少시키는 近位細尿管 直部(pars recta)의 특징적인 病變, 糖尿, 蛋白尿, 및 inulin의 腎除去率 減少와 같은 症狀을 나타낸다^{8,9)}.

③ 브로모벤젠(bromobenzene) 자체는 腎臟毒性이 없지만 肝의 microsome에서 代謝된 브로모벤젠의 代謝產物이 腎臟으로 輸送되

어 腎臟損傷을 유발하는 것으로 보인다^{8,9)}.

㉔ 석유 탄화수소(petroleum hydrocarbon)는 수컷 흰쥐에서 急性으로 腎臟病症을 유발하고 慢性的으로는 腎臟에 腺腫(adenoma)과 癌이 發生시킨다⁹⁾.

③ 治療劑

腎臟은 심박출량의 약 25%를 供給받아 通過 또는 濃縮시키는 役割을 하므로 血中에 包含된 腎毒物質 및 藥物에 損傷을 받기 쉬운 條件을 가지고 있어 急性腎不全症을 包含한 여러 腎臟疾患의 鑑別原因으로 腎毒性 要因을 우선 考慮해야 한다¹³⁾.

㉕ 鎮痛劑(analgesics)에 의한 腎障害와 關聯해 나타나는 機能的 異常들은 GFR의 減少, 鹽分消耗, 과칼륨혈증, 代謝性 酸性症(metabolic acidosis) 등이다. 組織學的으로 腎乳頭(renal papilla)의 消失, 間質性 纖維症 및 髓質의 炎症反應, 腎元 萎縮 등이 나타나며, 近位細尿管의 損傷도 보여진다^{8,9,10)}.

㉖ 痲醉劑(anesthetics)중에 麥托시플루란은 實驗動物 및 人體에서 모두 腎不全을 誘發하며 體液不均衡을 招來하고, 血清 나트륨, 및 BUN치를 上昇시킨다^{8,9)}.

㉗ 抗生劑(antibiotics)에서 aminoglycoside계 의 抗生劑는 急性腎不全 患者의 약 10% 정도와 관련이 있다. Aminoglycoside계 抗生劑에 의한 急性腎不全症은 非乏尿性으로 尿 排泄量이 正常 또는 多尿를 보이면서 窒素血症이 계속되는 점이 特徵이다. Aminoglycoside 毒性의 一次的 標的은 近位細尿管 細胞로서 aminoglycoside계에 의한 腎毒性은 酵素尿, 細尿管 蛋白尿, 輸送 缺陷(당뇨, 아미노산뇨, Mg, K 소실), 腎性 尿崩症, GFR의 減少와 같은 여러 腎機能 의 障碍가 나타난다^{6,9)}.

㉘ 抗新生物劑(antineoplastic agents)중에

Cisplatin으로 治療時 사람에게서 近位細尿管의 直部, 曲部, 圓位細尿管, 集合管까지 광범위한 腎損傷이 일어난다. 以外에도 GFR이 減少되고, 효소뇨, β -microglobulinuria, 저마그네슘혈증 등을 誘發한다⁹⁾.

㉙ 免疫抑制劑(immunosuppressants) 중 Cyclosporine A의 腎毒性은 急性 可逆性 腎機能 障碍, 急性 血管病症, 間質性 纖維症과 같은 症狀로 나타난다⁹⁾.

㉚ 利尿劑(diuretics)중에서 Loop性 이뇨藥은 作用이 強力하기 때문에 脫水狀態가 되어 虛脫을 일으키고, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저염소성 alkalosis 등의 電解質 失調를 일으킨다. 수은 利尿藥은 細尿管에서 나트륨의 再吸收를 強力하게 抑制한다. 有害反應은 利尿에 의한 電解質 상실과 수은 고유의 毒性和 關聯되며, 腎障害가 있는 환자는 消化器系 炎症과 泄瀉를 일으킨다. Thiazide계 利尿藥은 有害反應으로는 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저염소성 alkalosis 등의 電解質 失調를 일으키기 쉽다²⁾.

㉛ 其他 物質로 Ochratoxin A는 곰팡이독(Mycotoxin)으로 肝臟과 腎臟에 腫瘍을 일으키고, 日本産 소철에 함유된 cycasin은 慢性毒性으로는 肝臟, 腎臟, 腸管 등에 腫瘍을 일으킨다. 抗高血壓藥으로 사용하는 adrenaline 효능성 neuron 차단약인 guanethidine, bethanidine은 腎臟 血流量減少에 의한 腎臟機能 低下가 유발한다. 經口 抗凝血藥인 indandion 유도체는 강한 細尿管 壞死를 수반한 腎臟障害, 알부민尿, 浮腫 등의 報告가 있다. Vitamin D 過剩症은 고칼슘혈증에 의한 것으로 口渴, 多飲, 多尿, 夜尿, 蛋白尿가 나타나고 腎機能 不全이 나타난다. 合成 副腎皮質 스테로이드製劑는 나트륨과 水分의 貯留, 칼륨의 상실에 의한 浮腫, 血壓上昇, 저칼륨혈성 alkalosis가 일어난다^{2,8)}.

3. 腎毒性 韓藥物

韓醫學의 古典文獻에 腎毒性이라고 表現되어 있는 韓藥物은 없다. 그러나 모든 藥物이 毒이라고 할 수 있고, 臨床의으로도 腎臟에 毒性을 나타내는 藥物이 認知되고 있다. 韓藥物은 氣味論에 의해 分類를 行하는데 이러한 氣味論과 歸經에 의해 韓藥物은 그 特性이 정해지는바, 腎臟과 관련이 있는 範圍로 思料되는 瀉下藥중의 峻下逐水藥과 利水滲濕藥, 腎臟으로 歸經하는 藥物로 中心으로 살펴보았다.

峻下逐水藥瀉下藥 中毒性이 있는 藥物중에서 甘遂, 大戟, 巴豆, 牽牛子, 蓖麻子, 狼毒이 腎臟에 毒性을 나타낸다. 甘遂는 檢査上 心, 肝, 腎中毒性의 組織所見을 나타낸다. 大戟의 大劑量은 腎機能障礙를 일으키고 甚하면 腎不全을 誘發한다. 巴豆는 血尿, 少尿症狀이 보이며 尿少와 無尿, 脫水 등으로 腎不全이 發生한다. 尿中에 蛋白, 赤血球, 白血球 및 圓柱가 보인다. 牽牛子는 大部分이 尿中으로 排泄되므로 腎臟을 刺戟하여 充血, 尿量增加, 血尿를 보이며, 言語不清과 中樞神經系 麻痺로 昏迷가 나타난다. 蓖麻子는 肝과 腎機能에 損傷을 입혀 黃疸, 出血, 血尿, 蛋白尿, 少尿, 尿閉, 體溫上昇, 白血球增加, 脫水 등의 症狀이 나타난다. 狼毒은 尿閉를 유발한다.

利水滲濕藥중 毒性이 있는 藥物中에서 木通, 澤瀉, 油桐이 腎臟에 毒性을 나타낸다. 木通은 泌尿器系統으로는 顔面과 全身浮腫, 尿少, 無尿가 나타나는데 少數에서는 尿量은 적으나 夜尿頻多가 나타난다. 檢査上으로는 蛋白尿, 赤血球가 보이며 甚하면 腎不全과 尿毒症에 빠져 死亡에 이를 수도 있다. 澤瀉는 泌尿系統으로는 저나트륨과 高칼륨혈증을 誘發한다. 過量이나 長期的인 服用은 腎臟의 近位曲細尿管에 濁腫과 變性を 誘發하여 電解質平衡障礙, 血尿, 酸中毒을 일으킨다. 油桐은 全體的으로 毒性이 있으나 油桐子가 가장 毒性이 強하여 腎臟을 통해 排泄되므로 腎臟에 損傷을 입힌다. 中毒症狀으로 中毒性腎病이 發하여 蛋白,

圓柱, 赤血球, 白血球 등이 나타난다.

其他藥物로는 雷公藤이 少尿, 浮腫, 腰痛, 血尿, 血清 BUN值 上昇, 皮膚疹斑, 毛髮脫落, 腎機能不全이 發한다. 蒼耳子는 尿閉가 나타나며 肝, 腎機能不全 或 呼吸不全으로 死亡한다. 苦楝皮는 肝, 腎, 腸 등의 出血症狀이 보이고, 中毒性肝炎, 排尿困難, 赤血球尿, 圓柱尿가 出現한다. 大風子는 中毒症狀으로 頭痛頭暈, 惡心, 嘔吐, 軟弱無力, 全身發熱, 溶血, 蛋白尿, 圓柱尿가 보이고 急性腎機能不全이 發한다. 斑蝥는 中毒性腎炎으로 尿頻, 尿道灼熱感, 排尿困難, 血尿, 尿少, 尿閉, 急性腎機能不全이 發한다. 그 外에도 子宮出血, 高熱, 寒戰, 驚厥, 昏迷 등의 症狀이 나타나며, 恢復되더라도 慢性腎炎 症狀이 남게 된다. 輕粉, 朱砂, 升丹은 含有된 水銀으로 인한 中毒症狀을 보이는데 水腫, 尿少, 蛋白尿, 圓柱尿가 나타나고 甚하면 急性腎機能不全과 昏迷, 抽搐, 血壓下降, 呼吸急促, 呼吸不全이 發한다. 鉛丹은 납성분을 含有하여 中毒性肝炎, 中毒性腎病, 貧血, 脫水, 酸中毒, 電解質紊亂 등을 誘發한다^{7,14,16,17,18}.

IV. 結論

腎毒性에 關한 文獻考察을 通하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 腎毒性은 藥物이나 化學物質 등에 의하여 腎臟에 發生하는 직접 또는 간접적인 損傷을 말하며, BUN과 血清 creatinine이 臨床指標로 이용된다.
2. 腎臟은 多量의 血流量, 濃縮機轉, 生體異物의 代謝, 腎外 因子의 作用 등과 같은 自體의 特性으로 인하여 毒物에 損傷을 받기 쉽다.
3. 腎臟은 수은, 카드뮴, 납과 같은 重金屬과 抗生劑를 包含한 藥物에 쉽게 損傷된다.
4. 韓藥物중 甘遂, 大戟, 巴豆, 牽牛子, 蓖麻子, 狼毒 등의 峻下逐水藥, 木通, 澤瀉, 油桐 등

의 利水滲濕藥, 朱砂, 升丹, 輕粉, 鉛丹 등의 鑛物質과 雷公藤, 蒼耳子, 苦楝皮, 大風子, 斑蝥 등이 腎臟에 毒性을 誘發할 수 있다.

以上과 같은 結論이 導出되었으나 앞으로 寒毒, 熱毒, 濕毒 등의 六淫外邪가 腎에 미치는 影響과 澤瀉, 木通, 朱砂 등 古典文獻에 無毒이라고 알려진 藥物이 慢性毒性을 誘發할 수 있음이 認知되어 無毒性 藥物의 毒性에 關한 研究가 필요하며 더불어 現代에 들어 增加하고 있는 農藥汚染 및 大氣汚染이 腎臟과 韓藥物에 미치는 影響 등에 關한 研究가 필요하리라 思料된다.

參考文獻

1. 姜三植 外 : 天然物科學, 서울대학교출판부, 서울 p.153, p.160 1988
2. 高錫太 外 : 毒物學, 正文閣, 서울, p.20, pp.35~39, pp.47~51, pp.218~224, p.228, p.233, p.239, pp.260~263, pp.273~274, p.277, 1995
3. 金良垣 : 毒性學, 綠苑出版社, 서울, p.440, p.442, 1986
4. 金현철 外 : 臨床腎臟學, 계명대학교출판부, 대구, p.33, 1993
5. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 東洋醫學研究院, p.8, p.257,
6. 醫學教育研究院 : 家庭醫學, 서울대학교출판부, 서울, p.339, 1990
7. 全國韓醫科大學 本草學教授 : 本草學, 永林社, 서울, p.60, p.66, pp.210~211, pp.249~257, pp.305~306, pp.312~316, pp.329~330, 1991
8. 崔石永: 毒性學, 울산대학교출판부, 울산, p.1, pp.127~130, pp.133~137, pp.200~204, p.217, p.226, 1992.
9. 許仁會 外 : 毒性學, 신일상사, 서울, p.1, pp.49~57, pp.60~62, pp.66~68, pp. 245~267, 1993
10. 姜英俊 : 毒性 腎臟病症, 大韓內科學會雜誌, 제 27권 제 6 호, p.632, 1984
11. 姜鍾鳴 : 毒性 腎病症, 臨床藥學, 月刊臨床藥學社, 제 9 권, p.81, 1989
12. 金剛山 外 解毒藥物에 對한 文獻的 考察 大韓韓方內科學會誌 제 15 권 제 2 호, p.106, 1994.
13. 李好榮 : 藥劑에 의한 腎毒性, 大韓內科學會雜誌, 제 37 권 제 1 호, p.19, 1989
14. 高滌紋 外 : 實用有毒中藥臨床手冊, 學苑出版社, 北京, pp.1~2, pp.121~125, pp.144~147, 1993
15. 高曉山 外 : 中藥藥性論, 人民衛生出版社, 北京, p.114, p.316, 1992
16. 楊倉良 外 : 毒劇中藥古今用, 中國醫藥科技出版社, 北京., pp.1~2, pp.54~78, pp.102~105. 1991
17. 余朋千 外 : 藥的中毒與防治, 重慶大學出版社, 重慶, p.1, pp.75~81, pp.122~141, pp.175~178, pp.192~207, pp.276~278, pp.330~335, pp.354~357, 1993
18. 丁濤 外 : 中草藥不良反應及防治, 中國中醫藥出版社, 北京, pp.1~3, pp.7~9, pp.49~53, p.260, pp.278~299, 1992
19. 朱亞峰 : 中藥中成藥解毒手冊, 人民軍醫出版社, 北京, p.17, 1991