

소아 신장질환의 한방치료

안 세 영 (의학박사)
경희대학교 한의과대학
신계내과 주임교수 및 과장

| 서론 |

흔히 한약은 복합성분으로 구성되어 있고 임상응용시 여러 종류의 한약이 혼합되어 처방되므로 그 작용기전 및 인체내에서의 대사에 대한 과학적 접근과 분석이 어렵다는 이유로 효능과 안전성에 대한 서양의학의 불신을 받고 있다. 그러나 이미 한약은 수천년간의 임상 경험을 거치면서 수십만종의 한약중 그 효능과 안전성이 확인된 수백~수천종의 한약만이 현재 사용되어 질 정도로 풍부한 임상자료를 가지고 있으며, 최근 한약에 대한 임상연구 및 실험실 연구를 통해 이미 단미 한약재 뿐 아니라 복합 한약처방에 대한 효능과 작용기전이 상당부분 밝혀져 있다. 특히 복합적 원인과 다양한 병태, 그리고 만성적 진행을 특징으로 하는 신장질환에서는 기존의 서양의학과는 다른 형태의 접근과 치료효능으로서 한약의 신장질환에 대한 응용 가능성은 매우 높다.

여기에서는 신장질환에 다용되는 한약의 효능과 작용기전에 대해 소아 신장질환의 범주 내에서 고찰하도록 하겠다.

| 본론 |

소아 신장질환에 다용되는 한약으로는 Nephrotic syndrome과 IgA nephropathy에 응용되는 Syryung-tang (시령탕), (Proliferative) GN에 응용되는 Sibak-tang (시박탕), Onbi-tang (온비탕), Henoch Schonlein purpura에 응용되는 YFD 복합처방, Chronic GN에 응용되는 Shen Yan Ling (신양음), Diabetic nephropathy에 응용되는 Keishi-bukuryogan (계지복령환)과 기타 여러종류의 단미 한약재 등이 있다.

1. 시령탕

시령탕은 Bupleurum falcatum (시호), Alisma plantago (택사), macrocephala (백출), Polyporus umbellatus (저령), Poria cocos (복령), Pinellia ternata (반하), Scutellaria bacicalensis(황금), Panax ginseng (인삼), Glycyrrhiza uralensis (감초), Cinnamomum cassia(계지)로 구성되어 있다.

1) 적용질환 및 효능

시령탕은 소아의 steroid-dependent nephrotic syndrome에 투여후 재발율의 감소, 단백뇨 소실기간의 단축과 함께 prednisone 요구 용량의 감소와 side effects 감소 등의 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 효능은 다른 보고와 일치하는 양상을 보이고 있다. 또한 시령탕은 소아 IgA 신증에서 2년간의 장기 투여시 단백뇨와 혈뇨의 감소에 유의한 효과가 있으며, 특히 투여환자의 46%정도에서 정상 소변결과를 나타내는 것으로 보고되고 있다.

2) 작용기전 고찰

이러한 시령탕의 효능에 대한 작용기전으로서는 시령탕에 함유되어 있는 천연 스테로이드 성분에 의한 작용과 인체내에서 스테로이드의 합성과 활성을 증가시키는 작용, T 헬퍼 세포 1, 2 (Th1, 2)의 balance 조절, Th1 세포 기원 싸이토카인인 IFN-gamma의 분비 증가, Raf-1/ERK cascade 억제를 통한 사구체 세포의 증식 억제 등의 기전을 가지는 것으로 알려져 있다 (Table 1)

Table 1. Summary of Possible Action Mechanism of Sryung-Tang

Action mechanism of Sryung-tang

- a. Natural steroid-like molecule from Ginseng, Glycyrrhiza
- b. Increases the synthesis and activation of steroid
- c. modulate Th1/Th2 cytokine release from PBMCs
- d. increased the Th1 cytokines (IFN-gamma)
- e. suppress Raf-1/ERK cascade via cAMP

a. Natural steroid-like molecule

시령탕을 구성하는 인삼, 감초 등에 함유되어 있는 천연 스테로이드 성분인 saponin 등에 의한 면역 조절 기능을 나타낸다.

- b. Increases the synthesis and activation of steroid

소아신장질환의 한방치료

시령탕이 체내에 투여되었을 때 시상하부와 뇌하수체에서의 predinsolone negative feedback 작용의 감소효과와 함께 스테로이드 치료시에 나타나는 시상하부의 CRH (cortisol releasing hormone)와 뇌하수체 ACTH (Adrenocorticotropic hormone)의 농도의 회복을 가속화시키는 등의 작용을 나타낸다. 또한 시령탕에 포함되어 있는 감초는 11 betahydroxysteroid dehydrogenase의 강력한 억제제로서, 인체내에 투여되었을 경우 prednisone/prednisolone 비를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 시령탕은 뇌하수체에서의 CRH 유리를 자극하여 ACTH의 합성과 분비를 증가와 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase의 억제작용으로 인하여 체내 스테로이드 일정농도 유지 및 스테로이드 약물 투여시 작용증진 및 유효농도 유지에 효과적이다.

c. modulate Th1/Th2 cytokine

시령탕은 신증후군의 주된 원인으로 거론되고 있는 T helper-1 (Th1)과 T helper-2 (Th2) cytokine의 불균형을 해소하는 동시에 tumor necrosis factor (TNF)-alpha와 interferon (IFN)-gamma 같은 Th1 group의 cytokines 분비를 증가시키는 작용을 가진다.

d. suppress Raf-1/ERK cascade

아울러 시령탕은 ERK1 (p44 MAPK)와 ERK2 (p42 MAPK)의 tyrosine phosphorylation을 억제하는 동시에 ERK의 upstream activator인 Raf-1의 활성을 억제하는 것으로 밝혀져 있는데, 이는 시령탕의 cAMP 합성 증가작용에 기인한 것으로 여겨진다. 따라서 시령탕이 사구체 질환에 투여되었을 경우 사구체 메산지움 세포의 증식을 억제하는 효과를 나타내게 된다.

2. 시박탕

시박탕은 Bupleurum falcatum (시호), Pinellia ternata (반하), Magnolia officinalis (후박), Scutellaria bacicalensis (황금), Perilla frutescens (소엽), Poria cocos (복령), Panax ginseng (인삼), Glycyrrhiza uralensis (감초) 등으로 구성되어 있다.

1) 적용질환 및 효능

시박탕은 알려지성 기관지염을 비롯한 여러 가지 면역관련 질환에 다용되는 처방으로 주로 신장질환에 있어서는 사구체 메산지움 증식 관련 사구체 신염에 다용되고 있다.

2) 작용기전 고찰

시박탕의 효능에 대한 작용기전으로서는 역시 시박탕에 함유되어 있는 천연 스테로이드 성분에 의한 작용과 소엽의 Rosmarinic acid에 의한 피부린 분해와 항산화 작용 (Fibrinolytic, anti-oxidative activity), 후박의 Magnolol에 의한 Bcl-2 family, MAPK family signals, cytosolic cytochrome c, caspase-9, caspase-3 등의 apoptosis factor 조절기능, CDK 억제에 의한 세포주기 조절 기능, PDGF BB chain, TGF- 1 등의 growth factor 조절기능 등의 작용을 가지는 것으로 알려져 있다 (Table 2). 특히 시박탕 투여후 대사되어 얻어진 소변의 high-performance liquid chromatography (HPLC) 분석 결과 유효성분으로 밝혀진 후박에서 기원한 magnolol과 8,9-dihydroxydihydromagnolol stemming, 감초에서 기원한 Medicarpin과 liquiritigenin, 황금에서 기원한 baicalein, wogonin와 oroxylin A, 소엽에서 기원한 Rosmarinic acid와 caffeic acid, 기원을 알수 없는 davidigenin 등으로 분석되었다. 특히 이 중 후박과 소엽이 주된 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

Table 2. Summary of Possible Action Mechanism of Sibak-tang.

Action mechanism of Sibak-tang

- a. Natural steroid-like molecule from Ginseng, Glycyrrhiza
- b. Fibrinolytic, anti-oxidative activity of Rosmarinic acid from Perilla frutescens
- c. regulate the apoptosis factor of Magnolol from Magnolia officinalis
- d. modulate the expression of CDK by Magnolia officinalis
- e. suppress the expression of PDGF BB chain, TGF- 1 by Magnolia officinalis

a. Natural steroid-like molecule

시령탕과 공통으로 시박탕내에 포함되어 있는 인삼과 감초의 천연 스테로이드 성분인 saponin 등에 의한 면역 조절 기능을 가진다.

b. Fibrinolytic, anti-oxidative activity

소엽을 anti-rat thymocyte serum (ATS)-mesangioproliferative glomerulonephritis에 투여되었을 때 조직학적으로 사구체 세포의 증식 억제, 사구체 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)의 감소와 macrophage/monocyte의 유입억제 효능이 있으며, high levels of serum IgA (HIGA) mice에 투여되었을 때 단백뇨의 감소 및 사구체 세포증식억제, 혈청 IgA 농

소아신장질환의 한방치료

도와 사구체내 IgA, IgG의 침착억제 효능이 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 이러한 소엽의 주요성분인 rosmarinic acid 역시 소엽에서의 결과와 일치하는 동시에 fibronectin, collagen IV 와 fibrin의 억제와 superoxide dismutase (SOD) 활성증가를 나타내어 이것이 소엽의 주된 작용기전으로 여겨지고 있다. 이밖에 소엽의 또 다른 성분인 Luteolin은 항염작용, 항알레르기 작용 및 TNF-alpha의 생산을 억제하는 작용을 가지는 것으로 보고되고 있다.

c. regulate the apoptosis factor

시박탕의 주요 구성 한약재의 하나인 후박은 이미 강력한 항종양, 항암 효능이 인정되어지고 있는 약재이며, 이밖에도 항산화작용, 항트롬빈작용, 항알러지작용, 항진균작용, 항염작용 등이 있는 것으로 보고되고 있다. 신장질환 영역에서 후박은 증식성 사구체 신염에서 특징적으로 저하되어 있는 apoptosis signal을 transduction하는 Fas Ag의 증가작용과, 메산지움 세포의 사멸을 방지하는 mitogen-activated protein kinase (MAPK) family molecules과 Bcl-2 family 의 억제작용, 그리고 caspase-9, caspase-3 의 활성증가를 통한 강력한 메산지움 세포의 apoptosis를 유도하는 것으로 알려져 있다.

d. modulate the CDKs

후박은 메산지움 증식성 사구체 신염에서 특징적으로 증가되는 Cyclin dependent kinases (CDK), 특히 CDK2의 발현을 억제하여 세포 주기를 감소시켜 결과적으로 메산지움 세포의 증식을 억제하게 된다. 이러한 후박의 apoptosis와 cell-cycle 조절기능은 일반적으로 저용량에서는 cell-cycle 작용을, 고용량에선 apoptosis 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

e. suppress the PDGF BB chain, TGF- 1

후박은 IgA 신증을 비롯한 사구체 신염에서 관찰되는 PDGF BB chain와 TGF- 1의 합성을 억제하는 작용이 있는 것으로 보고되어지고 있는데, 현재 이러한 PDGF BB chain와 TGF- 1의 antagonist가 메산지움 증식과 ECM의 침착을 억제하는 동시에 사구체 경화증을 예방할수 있다는 면에서 지속적인 연구가 필요하다.

3. 기타

13명의 특발성 신증후군과 스테로이드 저항성 신증후군 환아에 뇌 공동 투여후 8명에서 완전 관해, 3명에서 단백뇨 감소와 함께 부작용 관찰되지 않았으며, Henoch Schonlein purpura 에 응용되는 YFD 복합 처방은 70명의 소아를 대상으로 투여되었을 때 관해율 증가와 재

발을 감소 등의 효능이 있는 것으로 보고되었다. 또한 지유 등을 포함 한 10여종의 한약 복합처방인 신양음은 314명의 만성 사구체신염 환자에 투여후 유의한 신기능 보호 작용이 있는 것으로 보고되고 있으며, Keishi-bukuryo-gan (계지복령환)은 Diabetic nephropathy 유발 rat 에서 혈당감소, 혈청 lipid peroxidation, triglyceride, total cholesterol의 감소와 함께 단백뇨 감소 신기능 저하 억제 및 조직학적으로 사구체 advanced glycation end products의 침착 감소와 arteriolar hyalinosis억제 효능이 있는 것으로 알려져 있다.

| 결론 |

한약의 신장질환에 대한 효능과 기전에 대한 연구는 현재도 활발히 진행되고 있으며, 향후 이러한 연구를 통해 여러 가지 효능 및 기전이 밝혀질 것으로 기대된다. 그러나 이러한 한약의 작용이 단순한 기전 및 유효성분의 분석만으로 모두 설명되어지는 것은 아니며, 모든 신장질환에 획일적인 효능을 갖는 것도 아니다. 이것은 한의학의 '동병이치'(같은 병에도 다른 치료방법을 사용함)의 원칙에서 그 이유를 찾을 수 있는데, 따라서 획일화된 약물응용 대신 환자에 따라 이러한 한약제가 적절히 투여되었을 경우에만 최대의 효과를 발휘하게 된다. 그리고 이러한 최적의 조건을 찾아내고자 하는 한의학의 기본 치료개념은 최근 SNP 연구를 비롯한 pharmacogenomics 연구에서 추구하는 맞춤의학의 취지와도 부합되는 것으로서 향후 한약의 효능 및 작용기전과 아울러 이러한 환자중심의 임상연구가 활발히 이루어 지기를 기대한다.

참고문헌

1. Kimura K, Nanba S, Tojo A, Matsuoka H, Sugimoto T. Effects of sairei-to on the relapse of steroid-dependent nephrotic syndrome. Am J Chin Med. 1990;18:45-50.
2. Liu XY. Therapeutic effect of chai-ling-tang (sairei-to) on the steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Am J Chin Med. 1995;23:255-60.
3. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iitaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S,

소아신장질환의 한방치료

- Ninomiya M. A prospective controlled study of sairei-to in childhood IgA nephropathy with focal/minimal mesangial proliferation. Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1997;39:503-6.
4. Homma M, Oka K, Taniguchi C, Niitsuma T, Hayashi T. Systematic analysis of post-administrative saiboku-to urine by liquid chromatography to determine pharmacokinetics of traditional Chinese medicine. *Biomed Chromatogr.* 1997;11:125-31.
 5. Homma M, Oka K, Ikeshima K, Takahashi N, Niitsuma T, Fukuda T, Itoh H. Different effects of traditional Chinese medicines containing similar herbal constituents on prednisolone pharmacokinetics. *Pharm Pharmacol.* 1995;47:687-92.
 6. Tozawa F, Dobashi I, Horiba N, Sakai Y, Sakai K, Suda T. Saireito (a Chinese herbal drug) decreases inhibitory effect of prednisolone and accelerates the recovery of rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr J.* 1998;45:69-74.
 7. Awazu M, Fujita H, Omori S, Hida M. The herbal medicine Sairei-to inhibits proliferation of rat mesangial cells. *Nephron.* 2002;92:652-9.
 8. Ito T, Seo N, Yagi H, Ohtani T, Tokura Y, Takigawa M, Furukawa F. Unique therapeutic effects of the Japanese-Chinese herbal medicine, Sairei-to, on Th1/Th2 cytokines balance of the autoimmunity of MRL/lpr mice. *J Dermatol Sci.* 2002;28:198-210.
 9. Yamashiki M, Nishimura A, Watanabe J, Nakano T, Kosaka Y. Effects of the herbal medicine "Sai-rei-to" on in vitro interferon-gamma production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol.* 1992;38:153-60.
 10. Fujii T, Kanai T, Kozuma S, Hamai Y, Hyodo H, Yamashita T, Miki A, Unno N, Taketani Y. Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-san and Sairei-to, in the treatment of autoimmunity-related recurrent abortion by correcting T helper-1/T helper-2 balance. *Am J Reprod Immunol.* 2000;44:342-6.
 11. Ono T, Yashiro M, Muso E, Honda G, Yoshida H and Sasayama S. Inhibitory effects of the herbal medicine Saiboku-to on the proliferation of cultured murine mesangial cells. *Nephrology* 1998;4:367-72
 12. Taniguchi C, Homma M, Takano O, Hirano T, Oka K, Aoyagi Y, Niitsuma T, Hayashi T. Pharmacological effects of urinary products obtained after treatment with saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on type IV allergic reaction. *Planta Med.* 2000;66:607-11.
 13. Tamaoki J, Kondo M, Chiyotani A, Takemura H, Konno K. Effect of saiboku-to, an

antiasthmatic herbal medicine, on nitric oxide generation from cultured canine airway epithelial cells. *Jpn J Pharmacol.* 1995;69:29-35.

14. Makino T, Ito M, Kiuchiu F, Ono T, Muso E, Honda G. Inhibitory effect of decoction of *Perilla frutescens* on cultured murine mesangial cell proliferation and quantitative analysis of its active constituents. *Planta Med.* 2001;67:24-8.
15. Ueda H, Yamazaki C, Yamazaki M. Luteolin as an anti-inflammatory and anti-allergic constituent of *Perilla frutescens*. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:1197-202
16. Makino T, Ono T, Matsuyama K, Nogaki F, Miyawaki S, Honda G, Muso E. Suppressive effects of *Perilla frutescens* on IgA nephropathy in HIGA mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:484-90.
17. Makino T, Nakamura T, Ono T, Muso E, Honda G. Suppressive effects of *Perilla frutescens* on mesangioproliferative glomerulonephritis in rats. *Biol Pharm Bull.* 2001;24:172-5.
18. Yang SE, Hsieh MT, Tsai TH and Hsu SL. Effector mechanism of magnolol-induced apoptosis in human lung squamous carcinoma CH27 cells. *Br J Pharmacol* 2003;138:193-201.
19. Wang SQ, Du XR, Lu HW, Wang TL, Li H. Experimental and clinical studies of "Shen Yan Ling" in treatment of chronic glomerulonephritis. *J Tradit Chin Med.* 1989;9:132-4.
20. Jiang X. Clinical observations on the use of the Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook for the treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:343-4.
21. Nakagawa T, Yokozawa T, Terasawa K, Nakanishi, Therapeutic usefulness of Keishi-bukuryogan for diabetic nephropathy. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55:219-27.