

**다용 한약처방 투여가 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향\***  
— 십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로 —

신규원 · 이선동 · 박해모 · 전성진 · 변진석  
삼지대학교 한의과대학 예방의학교실

**Effects of High Frequency Herbal Medication Administrations  
on the Renal Functions in Rats**

— Focusing on *Sipjeondaebotang*, *Bojungikgitang*, *Ojeoksan*  
and *Yukmijihwangtang* —

Shin Gyu-won, Lee Sun-dong, Park Hae-mo, Jeon Sung-jin & Byun Jin-seok  
Dept. of Oriental Medicine, Graduate School, Sangji University

**Abstract**

Traditional herbal medicine is widely used among the Korean people, and other eastern Asian countries employ similar therapies as well. In recent years, due to increasing interest in herbal medicines, many researches have been made on the toxicity and side effects of herbal medications. Through private and public media, there have been many opinions suggesting taking herbal medicines is very harmful, especially on the liver and kidney functions. This assertion has been mainly presented by the doctors that practice western medicine, But this assertion is never based on adequate knowledge of herbal medicine.

This study aims to provide the evidences that taking herbal medicines is safe on the renal functions. Four frequently used herbal medications(*Sipjeondaebotang*, *Bojungikgitang*, *Ojeoksan*, and *Yukmijihwangtang*) were used to test the toxicity of herbal medicine on the lab animal model(SD-Rat).

There is no significant difference in body weight and kidney weight after herbal medication for 1

\* Corresponding author : Sundong Lee, Dept. of Oriental Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University Tel : 82-33-730-0665, Fax : 82-33-730-0653 E-mail : sdlee1012@hotmail.com

\* 본 논문은 2005년 대한한의사협회 연구비를 지원받아 이루어졌음

month. In all experimental groups, no abnormal findings were observed in histological study, and lab renal function index(BUN, creatinine, uric acid).

These results say that four herbal multi-used-medicines, when medicated, is safe from the renal toxicity in lab animal model.

**Key words** : Herbal Medicine Toxicity, Side Effect, Renal Toxicity, Drug Safety, CHN

## 1. 서론

WHO의 연구에 의하면 전세계 인구의 65%~80%가 1차 보건의료로 전통의학(Traditional medicine)을 사용하고 있는 것으로 추정되고 있으며, 개발도상국가에서는 전통의학이 주 치료방법이고 그 이용량이 최근 증가하고 있다고 하였다.<sup>1)</sup> 이러한 변화와 함께 대두된 문제는 전통의학의 치료법들의 안전성과 유효성이었고, 이에 따라 부작용에 대한 분류와 자료수집이 제안되기도 하였다.<sup>2)</sup>

한국의 한의학은 이러한 대체의학(CAM : complementary and alternative medicine)과 달리 제도권내에서 국민의 건강과 보전에 많은 기여를 해 왔다. 하지만, 근래에 들어 환경오염, 한약재 관리, 국민들의 인식증가 등에 기인하여 한약재와 관련된 안전성에 대한 연구와 관심이 늘어나고 있다.<sup>2)</sup> 특히, 대부분의 경우로 투여되는 약물은 간을 통해 대사되고, 담즙이나 신장을 통해 배출되게 되므로, 주 연구대상은 간과 신장기능에 미치는 영향에 대한 내용이었다.

이 중 신장에 대한 한약의 부작용에 대해 가장 주목받은 역학연구는 1993년 벨기에의 체중감량 클리닉의 체중감량제(slimming pill)

를 장기복용한 젊은 여성들에게서 급성 간질성 신섬유화와 신장 기능이상이 보고된 연구였다.<sup>3)</sup> 이 체중감량제중에 포함되어 있던 *Aristolochia fanchi*라는 중국산 한약재가 원인 물질로 추정된 이후로 *Aristolochic Acid*에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으며,<sup>4-7)</sup> 그 후 연구에서 생식력 저하, 유전독성, 발암성 등에 대한 동물실험보고<sup>5,6)</sup>가 있었다. 이후 국내에서는 유통되고 있는 *Aristolochia* 屬의 한약재에 대해 안전성평가가 있었고, 이 연구에서 임상용량에서의 독성은 인정되지 않았다.<sup>9)</sup>

현재 한약이 신장기능에 미치는 영향에 대한 국내연구에서 유해하다는 연구보고<sup>10-12)</sup>와 무해하다는 연구보고<sup>13-15)</sup>가 있었다. 이러한 상반된 연구결과는 국민과 환자에게 혼란을 가중시키고 있으며, 현재까지 한약이 신장기능에 미치는 영향에 대해 정확한 인과성을 규명하기에는 타당성이 부족한 실정이다.

따라서, 한약의 안전성에 대한 연구는 환자와 국민건강을 위해 지속적으로 진행되어야 하며, 본 연구에서는 기초적인 연구로 다용한 약 처방인 십전대보탕, 보중익기탕, 오적산, 육미지황탕을 SD-Rat에 투여하여 신장기능에 미치는 영향을 관찰하고 신장조직에 대한 조직검사를 실시하였으며, 좀더 안전한 사용방법을 알아보기 위하여 수세한 군과 수세하지 않은 군을 나누어 실험을 진행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

중앙실험동물(주)에서 평균체중 270g(체중 : ♂ 260~280g)인 7주령 Sprague-Dawley 숫컷 90마리를 분양받아 동물사육실에서 2주일 동안 항온항습기(온도 18℃~22℃, 습도 50%~60%)의 적응 기간을 거친 후 실험에 사용하였다.

#### 2) 실험동물 사료

실험기간 동안 사료로는 실험동물용 펠레트 사료(제일제당주식회사, 한국)를 무제한 공급하여 섭취된 양을 측정하였으며, 음용수는 수돗물을 자유로이 섭취토록 하였다. 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of animal feed

Compositions	Proportion(%)
Crude protein	20.0
Crude fat	3.0
Crude cellulose	10.0
Crude ash	10.0
Calcium	0.6
Phosphorus	0.4
Others	56.0
Total	100.0

#### 3) 실험처방과 한약의 추출

##### (1) 실험처방의 내용 및 분량

십전대보탕, 보중익기탕, 오적산, 육미지황탕 4종류의 처방에 사용된 한약재는 시중 건재상에서 구입하여 정선하여 사용하였으며, 4종의 처방을 1개월간 투여한 후 신장손상을 유발하는지 평가하고자 실험하였다. 본 실험에 사용된 처방은 사용빈도가 높은 처방이며, 임상에서도 가감과 변방 등을 통해 활용범위가 매우 넓다. 실험에 사용된 한약재의 1첩 분량의 처방내용, 학명과 분량은 Table 2와 같다.

Table 2. Four prescriptions used in the experiment : herbal names, scientific names and dosage.

Table 2.1 *Sipjeondaebotang* (Decoction)

Drug names	Scientific Names	Dosage(g)
인삼(人蔘)	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	4.50
백출(白朮)	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	4.50
백복령(白茯苓)	<i>Poria cocos</i> Wolff	4.50
감초(甘草)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	4.50
당귀(當歸)	<i>Angelicae sinensis</i>	4.50
백작약(白芍藥)	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	4.50
숙지황(熟地黃)	<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.)Libosch	4.50
천궁(川芎)	<i>Cnidium officinale</i> Makino	4.50
황기(黃芪)	<i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) BGE.	3.75
육계(肉桂)	<i>Cinnamomi cortex</i>	3.75
대조(大棗)	<i>Zizyphus jujuba</i> MILL	3.75
생강(生薑)	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	3.75
Total		51.00

Table 2.2. *Bojungikgitang*(Decoction)

Drug names	Scientific Names	Dosage(g)
황기(黃芪)	<i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) BGE.	5.63
인삼(人蔘)	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	3.75
백출(白朮)	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	3.75
감초(甘草)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	3.75
진피(陳皮)	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	1.88
당귀(當歸)	<i>Angelicae sinensis</i>	1.88
시호(柴胡)	<i>Bupleurum falcatum</i> L.	1.13
승마(升麻)	<i>Cimicifuga foetida</i> L.	1.13
Total		22.90

Table 2.3. *Ojeoksan* (Decoction)

Drug names	Scientific Names	Dosage(g)
창출(蒼朮)	<i>Atractylodes japonica</i> Koidzumi	7.50
마황(麻黃)	<i>Ephedra sinica</i> STAPF.	3.75
진피(陳皮)	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	3.75
후박(厚朴)	<i>Magnolia officinalis</i> Rehder	3.00
길경(桔梗)	<i>Platycodon grandiflorum</i> A.D.C.	3.00
지각(枳殼)	<i>Citrus aurantium</i> Linne	3.00
당귀(當歸)	<i>Angelicae sinensis</i>	3.00
건강(乾薑)	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	3.00
백작약(白芍藥)	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	3.00
백복령(白茯苓)	<i>Poria cocos</i> Wolff	3.00
천궁(川芎)	<i>Cnidium officinale</i> Makino	2.63
백지(白芷)	<i>Angelica dahyrica</i> Bentharn et Hooker	2.63
반하(半夏)	<i>Pinellia ternata</i> Breitenbach	2.63
계피(桂皮)	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	2.63
감초(甘草)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer et..De Candolle	2.25
총백(蔥白)	<i>Allium fistulosum</i> L..	3.75
생강(生薑)	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	3.75
Total		56.27

Table 2.4. *Yukmijihwangtang*(Decoction)

Drug names	Scientific Names	Dosage(g)
숙지황(熟地黃)	<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertr.) Libosch.	15.00
산약(山藥)	<i>Dioscorea batata</i> Decne.	7.50
산수유(山茱萸)	<i>Cornus officinalis</i>	7.50
백복령(白茯苓)	<i>Poria cocos</i> Wolff	5.63
목단피(牡丹皮)	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr..	5.63
택사(澤瀉)	<i>Alisma plantago-aquatica</i> L.	5.63
Total		41.26

(2) 전탕액의 추출

水洗한 처방은 잔류농약 등을 제거하기 위해 약재를 충분히 준비하여, 불순물을 제거하고 흐르는 물에 10분간 씻은 후에 일반적인 한약재 추출과정과 동일한 방법을 사용하여 추출하였다. 깨끗한 부직포에 넣어 고압 한약 추출기(삼익, 한국)에 수돗물 5700ml을 넣고 120°C~122°C에서 3시간 전탕한 후 한약 pack에 넣어 십전대보탕, 보중익기탕, 오적산, 육미지황탕 1제 분량(10일분)의 원액을 준비하여 이를 실험에 사용하였다. 또한, 水洗하지 않은 탕제는 물에 씻는 과정을 생략하고 위와 같은 방법을 통해서 추출한 후 실험에 사용하였다.

2. 실험방법

1) 실험설계

연구설계 방법은 별개 표본 사전·사후 통제 집단 설계(separate-sample pretest-posttest control group design)를 준용하였다. 즉, 연구에 이용된 총 90마리(수컷 각각 10마리)의 실험쥐는 Table 3과 같이 9개 군으로 나누어 각 군마다 10마리씩 할당하였다. 이에 연구집단을 saline 투여군, 십전대보탕 수세 투여군, 십전대보탕 투여군, 보중익기탕 수세 투여군, 보중익기탕 투여군, 오적산 수세 투여군, 오적산 투

여군, 육미지황탕 수세 투여군, 육미지황탕 투여군으로 나누었으며, 31일간 매일 1회씩 환자 복용량(2회/日)을 계산하되 인체 복용량의 120%(4ml/kg)을 경구로 투여하였다.

2) 처치방법

(1) 한약 약물의 처치

270g 전후의 SD 백서 수컷을 10수씩을 각각 대조군, 한약투여군으로 분리하여 한약을 경구 투여로 1개월간 투여하였다. 한약의 양은 인간 60kg 환자에 투여하는 양의 120%(4ml/kg)를 하루 1회에 거쳐 투여하였다. 1개월동안 매일 인간의 1일 복용량(2회 투여량의 120% : 4ml/kg)을 계산하여 1일 1회에 강제로 경구투여하였다. 물과 먹이는 자유롭게 섭취시키고, 매일 일반 상태의 변화, 중독증상, 운동성, 외관 및 폐사 유무를 관찰하였다. 약물 투여가 체중 변화에 미치는 영향을 조사하기 위하여 일주일 마다 체중의 변화를 측정하였다.

(2) 생체시료 채취

약물 처치가 종료된 후 체중을 측정하고, 백서를 에테르로 마취시킨 후 심장 천자법으로 혈액을 채혈하였으며, 혈청채취를 위하여 30분 정도 방치한 후 원심 분리하여 혈청을 모아 냉장고에서 보관하고 이화학적 검사 시료로

Table 3. Experimental Groups

Group	Treatment	Dosage	No. of animals
Control	Saline	4ml/kg	10
Treated	Sipjeondaebotang(washed)	4ml/kg	10
	Sipjeondaebotang	4ml/kg	10
	Bojungikgitang(washed)	4ml/kg	10
	Bojungikgitang	4ml/kg	10
	Ojeoksan(washed)	4ml/kg	10
	Ojeoksan	4ml/kg	10
	Yukmijihwangtang(washed)	4ml/kg	10
	Yukmijihwangtang	4ml/kg	10

사용하였다. 또한 Rat을 이산화탄소로 희생시킨 후 장기를 적출하여 신장의 중량을 측정하였으며 조직시료제작을 위해 장기조직을 10% 포르말린용액으로 세척하여 보관하였다.

(3) 혈청의 이화학적 검사

혈액검사는 CRC sysmex SE-9000(Toa corp. Tokyo, Japan)를 이용하여 실시하였으며, 임상 화학 검사는 TBA-200FR(Toshiba, Tokyo, Japan)을 이용하여 실시하여 BUN, creatinine, uric acid를 측정하였다.

(4) 장기 조직의 hematoxylin & eosin 염색과 병리학적 관찰

신장의 조직을 10% 중성 포르말린에 2시간 이상 고정시킨 다음 automated tissue processing 후 embedding하여 paraffin block을 만든 다음 절편을 만들어 slide glass에 부착 후 xylene(Sigma)으로 탈파라핀화 하였다. 100%, 90%, 80%, 70%, 60% ethanol 순으로 함수시키고 hematoxylin(Sigma)으로 핵을 염색한 후 1% HCl로 탈색한 다음 0.3% ammonia water로 중화시켰다. 세포질 염색을 위해 eosin Y로 염색한 후 60%, 70%, 80%, 90%, 100% ethanol 순으로 탈수시켰다. 청명 과정으로 xylene I 및 II에 담갔다가 canada balsam(Sigma)으로 mounting하여 광학현미경으로 조직을 관찰하여 신장의 손상여부를 관찰하였다.

3. 통계처리 및 유효성 판정

본 실험에서 얻은 측정치에 대한 통계학적 분석은 GraphPad Prism V3.0 프로그램을 이용하여 one way ANOVA를 실시하고, 유의성 있는 검사 항목은 각 군에서 대조군과 실험군 간 유의성 검정을 Dunnett : Compare all

columns vs control column 방법에 따라 수행하였다. 또한, 수세군과 비수세군과의 차이를 관찰하기 위해서 실험군내에서 t-test로 상호 비교하였다.

또한 신장조직에 대한 조직염색관찰을 시행한 후 관찰조건에 따라 안전성 평가를 위한 자료로 이용하였다.

III. 실험 결과

1. 체중변화

체중 260~280g 사이의 백서 숫컷 10마리씩을 평균 270g 대로 각각의 실험동물군으로 분리하여 실험을 시작하였다. 매일 1회 4ml/kg 씩 나누어 경구투여하였다. 사육기간 중 각 약물처치가 백서의 사료 섭취량이나, 행동에 별다른 영향을 주지 않았다.

약물투여가 끝난 31일째에 체중을 측정한 결과 401g~438g 정도의 체중을 보였으며 네 가지 한약재를 투여한 모든 실험군에서 2~8% 정도의 체중증가가 관찰되었다(Fig 1, 2, 3, 4).

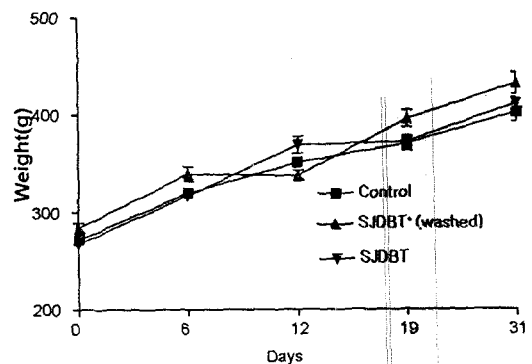


Fig 1. Changes in weight according to the experiment periods after administering *Sipjeondaebotang*  
\*SJD BT : *Sipjeondaebotang*

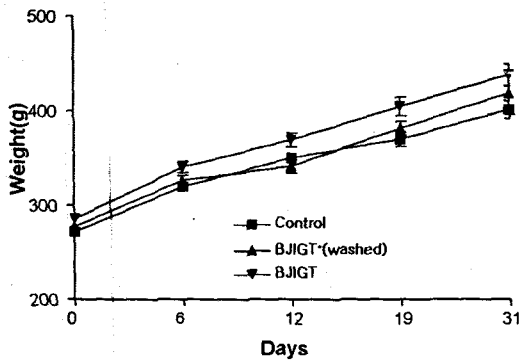


Fig 2. Changes in weight according to the experiment periods after administering *Bojungikgitang*.

\* BJIGT : *Bojungikgitang*

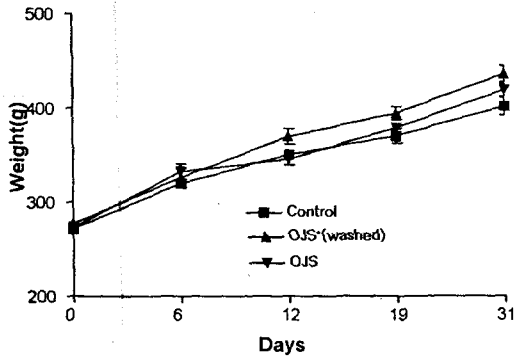


Fig 3. Changes in weight according to the experiment periods after administering *Ojeoksan*

\* OJS : *Ojeoksan*

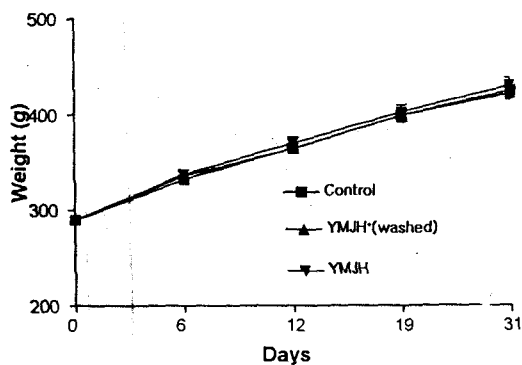


Fig 4. Changes in weight according to the experiment periods after administering *Yukmijihwangtang*.

\*YMJH : *Yukmijihwangtang*

## 2. 신장중량의 변화

한약 투여가 종료된 후 백서를 마취시켜 심장천자로 채혈하고, 이산화탄소로 희생 시켜 부검을 실시하였다. 실험한 모든 쥐에서 병변 증이나 이상소견은 발견되지 않았다. 한약을 한 달간 복용시킨 각 집단들의 신장중량을 측정된 결과 통계적으로 유의성 있는 결과가 관찰되지 않았다(Table 4).

## 3. 혈액학적 검사결과

### 1) 십전대보탕

십전대보탕(수세)군의 혈청화학적 검사에서 BUN, creatinine, uric acid는 각각  $15.160 \pm 2.180$ mg/dl,  $0.497 \pm 0.015$ mg/dl,  $2.520 \pm 0.310$ mg/dl로 나타났으며, 십전대보탕군의 BUN, creatinine, uric acid의 양은 각각  $16.580 \pm 2.100$ mg/dl,  $0.508 \pm 0.043$ mg/dl,  $3.640 \pm 0.790$ mg/dl로 측정되었다.

BUN과 creatinine은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, uric acid는 십전대보탕(수세)군과 십전대보탕군에서 유의하게 증가하는 결과를 보였다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군과의 비교에서는 BUN, creatinine, uric acid의 측정치는 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 5)

### 2) 보중익기탕

보중익기탕(수세)군의 혈청화학적 검사에서 BUN, creatinine, uric acid(unit : mg/dl)의 양은  $16.170 \pm 1.820$ mg/dl,  $0.527 \pm 0.035$ mg/dl,  $2.280 \pm 0.380$ mg/dl로 나타났으며, 보중익기탕군의 혈청화학적 검사에서는 각각  $17.270 \pm 1.420$ mg/dl,  $0.535 \pm 0.024$ mg/dl,  $2.930 \pm 0.380$ mg/dl이 나타났다.

BUN은 보중익기탕이 대조군보다 유의하게 높았으며, creatinine은 보중익기탕(수세)군과 보중익기탕군에서 모두 유의하게 높게 관찰되었고, uric acid는 보중익기탕군에서 유의하게 높게 나타났다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않

은 군의 비교에서 BUN, creatinine은 유의한 차이를 보이지 않았으나, uric acid는 보중익기탕이 보중익기탕(수세)군보다 유의하게 높았다 (Table 6).

Table 4. Kidney weight according to the experiment groups

Group	Treatment	Kidney weight / body weight 100g (Mean±S.D)	p value
Control	Saline	0.75±0.09	
Treated	<i>Sipjeondaebotang</i> (washed)	0.77± 0.07	0.84
	<i>Sipjeondaebotang</i>	0.76± 0.05	0.79
	<i>Bojungikgitang</i> (washed)	0.73± 0.05	0.50
	<i>Bojungikgitang</i>	0.80± 0.03	0.34
	<i>Ojeoksan</i> (washed)	0.73± 0.03	0.67
	<i>Ojeoksan</i>	0.80± 0.04	0.78
	<i>Yukmijihwangtang</i> (washed)	0.76± 0.05	0.85
	<i>Yukmijihwangtang</i>	0.75± 0.05	0.77

Table 5. Biochemical analysis serum using of *Sipjeondaebotang*(SJD<sub>BT</sub>)

Group	N	BUN(mg/dl)	creatinine(mg/dl)	uric acid(mg/dl)
Control	10	15.160±2.180	0.497±0.015	2.520±0.310
<i>Sipjeondaebotang</i> (washed)	9	16.520±2.140	0.497±0.042	4.050±0.810*
<i>Sipjeondaebotang</i>	10	16.580±2.100	0.508±0.043	3.640±0.790*
p-value (comparison between washed and not washed)		0.95	0.57	0.28

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

Table 6. Biochemical analysis serum using of *Bojungikgitang*(BJIG<sub>T</sub>)

Group	N	BUN(mg/dl)	creatinine(mg/dl)	uric acid(mg/dl)
Control	10	15.160±2.180	0.497±0.015	2.520±0.310
<i>Bojungikgitang</i> (washed)	10	16.170±1.820	0.527±0.035*	2.280±0.380
<i>Bojungikgitang</i>	10	17.270±1.420*	0.535±0.024*	2.930±0.380*
p-value (comparison between washed and not washed)		0.15	0.55	0.01**

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01



3) 오적산

오적산(수세)군의 혈청이화학적 검사에서 BUN, creatinine, uric acid의 양은 15.160±2.180mg/dl, 0.497±0.015mg/dl, 2.520±0.310mg/dl으로 나타났으며, 오적산군의 혈청이화학적 검사에서는 각각 16.710±1.310mg/dl, 0.516±0.029mg/dl, 2.140±0.250mg/dl 으로 관찰되었다. BUN은 오적산(수세)군이 대조군과 비교해서 유의하게 높았으며, creatinine은 유의한 차이를 보이지 않았다. uric acid는 오적산군에서 유의하게 낮게 나타났다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군의 비교에서 BUN, creatinine, uric acid는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7).

4) 육미지황탕

육미지황탕(수세)군의 혈청이화학적 검사에서 BUN, creatinine, uric acid(각 unit : mg/dl)은 15.160±2.180, 0.497±0.015, 2.520±0.310, 육미지황탕군 혈청이화학적 검사에서는 각각 18.040±1.850, 0.555±0.040, 1.190±0.150으로 관찰되었다.

BUN은 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군 모두 대조군과 비교해서 유의하게 높았으며, creatinine은 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서 모두 유의하게 높게 나타났으며, uric acid에서는 모두 유의하게 낮은 차이를 보였다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군의 비교에서 BUN, creatinine에서는 유의한 차이를 보이지 않았고, uric acid는 육미지황탕(수세)군에 비해 육미지황탕군이 유의하게 낮게 나타났다(Table 8).

Table 7. Biochemical analysis serum using of *Ojeoksan(OHS)*

Group	N	BUN(mg/dl)	creatinine(mg/dl)	uric acid(mg/dl)
Control	10	15.160±2.180	0.497±0.015	2.520±0.310
<i>Ojeoksan</i> (washed)	10	17.150±1.740*	0.517±0.052	2.920±1.660
<i>Ojeoksan</i>	10	16.710±1.310	0.516±0.029	2.140±0.250*
p-value (comparison between washed and not washed)		0.53	0.95	0.16

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

Table 8. Biochemical analysis serum using of *Yukmijihwangtang(YMUHT)*

Group	N	BUN(mg/dl)	creatinine(mg/dl)	uric acid(mg/dl)
Control	10	15.160±2.180	0.497±0.015	2.520±0.310
<i>Yukmijihwangtang</i> (washed)	10	18.040±1.850*	0.555±0.040*	1.190±0.150*
<i>Yukmijihwangtang</i>	8	18.700±2.130*	0.561±0.047*	1.440±0.100*
p-value (comparison between washed and not washed)		0.59	0.76	0.01**

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

#### 4. 신장조직의 조직학적 검사

30일간 약물을 투여한 후 신장을 채취하여 조직을 hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰하였다. 그 결과 대조군과 모든 실험군에서 이상소견을 발견할 수 없었으며, 세척과 비세척군간의 비교에서도 차이가 없었다(그림 5).

#### IV. 고찰

한의학에서 췌장은 오장육부중에 하나로 인체의 성장과 발육, 비뇨생식을 주관하는 장기로서 매우 중요시 되고 있다. 또한, 현대의학에서

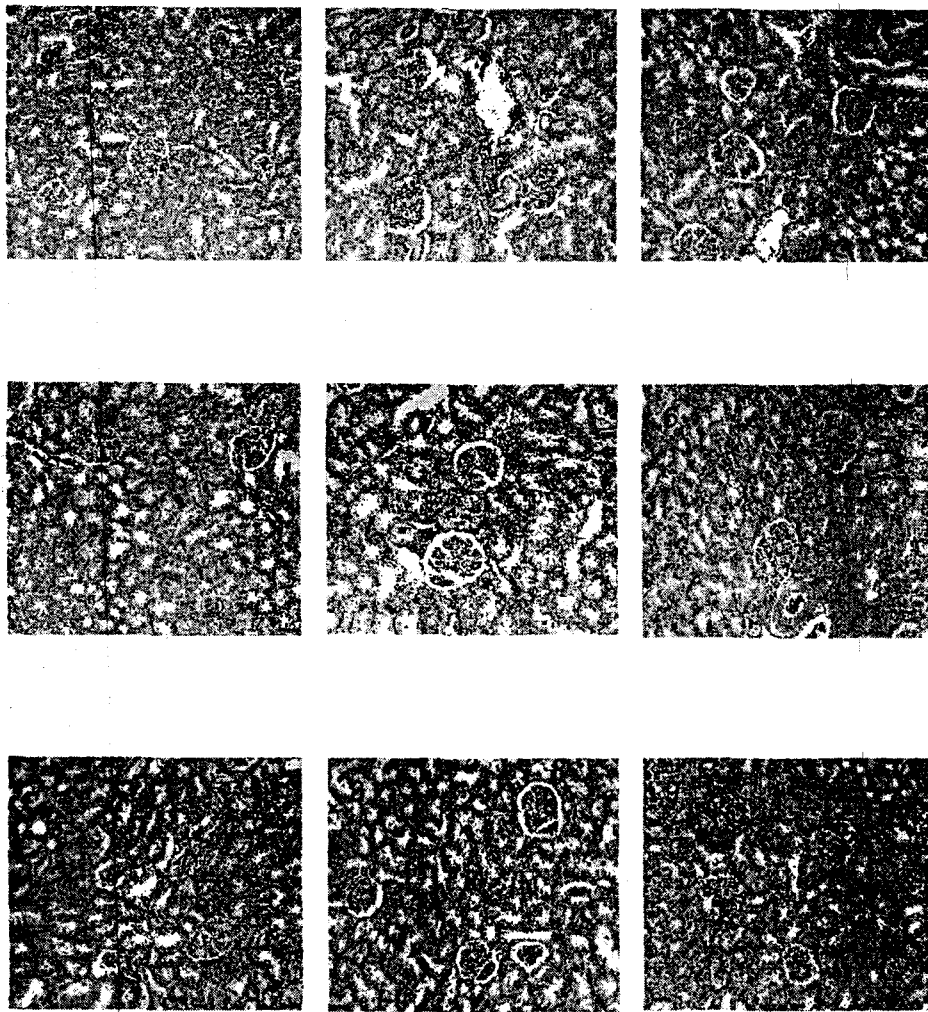


Fig. 5. Kidney tissues(H&E stained)

- |                          |                          |                        |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1. Control               | 2. <i>SJDBT</i> (washed) | 3. <i>SJDBT</i>        |
| 4. <i>BJJGT</i> (washed) | 5. <i>BJJGT</i>          | 6. <i>OJS</i> (washed) |
| 7. <i>OJS</i>            | 8. <i>YMJHT</i> (washed) | 9. <i>YMJHT</i>        |

신장(kidney)은 대사 노폐물(요소, 요산, 크레아티닌) 배설, 외인성 화학물질 · 독소 · 약물의 해독 및 제거, 호르몬 대사물의 배설, 물과 전해질 균형 조절, 혈압조절, 산-염기 균형 조절, 적혈구 생산 조절, 1.25-Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> 생산 조절, 당 신합성 등의 역할을 하며, 이러한 기능의 이상으로 인해 대사성 질환과 급만성 신부전 등의 질환을 야기한다. 특히, 만성신부전의 경우에는 비가역적으로 신기능이상을 일으켜 신대치요법으로 혈액투석과 신장이식등의 치료를 선택해야 하는 경우도 있다.

국내와 미국의 만성 신부전으로 혈액투석을 받는 환자들에 대한 원인별 통계에 따르면, 만성 사구체신염이나 감염 등이 원인된 경우는 점차 감소하는 반면, 당뇨병 또는 고혈압으로 인한 혈액투석환자는 증가하고 있는 추세이다.<sup>26)</sup> 91년 혈액투석환자중 감염 및 사구체신염으로 인한 환자는 27.9%였으나 98년에는 20.8%로 감소하였고, 당뇨병 및 고혈압질환으로 인한 신부전환자는 91년 21.8%에서 97년에 49.7%로 증가하였다. 이는 감염성 신장질환에 대한 의학적 처치가 발전되고 관리가 신속해진 것에 기인하기도 하지만, 평균수명이 증가하면서 고혈압, 당뇨와 같이 장기간의 이환기간을 보이는 만성퇴행성질환이 증가하고 있기 때문이다.

같은 기간에 조사된 통계에서 신장독성물질 또는 약물에 의한 신부전환자의 비율은 0.1%~1.3%로 매우 낮으며, 이는 시간추이에 따른 증감을 찾아볼 수 없으며, 이중에서 한약 또는 한약재로 인한 경우에 대해서는 조사된 선행연구가 현재까지 국내에서는 없으며, 해외의 보고도 거의 찾을 수 없었다.

현재까지 보고된 신장과 관련된 한약독성 및 안전성에 대한 보고중에 가장 많이 언급되고 있는 것은 한약관련 신병증(CHN, Chinese Herb Nephropathy)으로서 1993년 벨기에의 체

중감량 클리닉의 체중감량제(slimming pill)를 장기복용한 젊은 여성들에게서 급성 진행성 간질성 신염이 처음 보고되었고, 체중감량제중에는 *Aristolochia fanchi* 라는 중국산 한약재가 잘못 포함되어 원인물질로 추정된 이후로 Aristolochic Acid에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다.

이 후 연구에서 기원식물을 잘못 사용함으로써 발생한 것이 밝혀졌으며, 한약관련 신병증(CHN)이라는 용어를 사용하지 않고 아리스톨로크 산 신병증(AAN, Aristolochic Acid Nephropathy)으로 사용되는 것이 바람직하다는 것이 주장되었다.<sup>27,28)</sup> 또한, Aristolochic Acid에 대한 동물실험연구에서 생식력 저하, 유전독성, 발암성 등에 대한 보고가 있었으며, 이에 국내에서도 *Aristolochia*屬의 한약재 광방기(廣防己), 마두령(馬兜鈴), 청목향(靑木香) 등에 대해 안전성에 대한 평가가 있었다.<sup>9)</sup>

AAN(Aristolochic Acid Nephropathy)는 국외에서 벨기에의 9예, 대만, 일본등지에서 각각 1, 2예 등이 보고<sup>11,12)</sup> 되었으며, 국내에서도 총 4례의 AAN에 대한 보고가 있었는데, 한의사의 처방없이 임의대로 조제하여 환자가 복용한 경우로 실제로 신장조직의 실질부에서 Aristolochic Acid가 검출된 경우는 단 1례에 불과하고, 나머지 경우는 AAN으로 판단하기에 타당성이 부족하였다.<sup>26)</sup>

이외에 국외의 보고에서는 현재 한약재로 사용되는 감초(甘草 *Glycyrrhiza species*)와 마황(麻黃 *Ephedra species*)에 의한 고혈압성 신증후군, 주목(朱木 *Taxus celebica*)에 의한 세뇨관괴사 등의 보고가 있었고, 이외에 한약재 기원식물이 아닌 *Datura species* (독말풀), *Secunda longe pedunculata* (Traditional African medicine), *Euphoria matabelensis*, *Rhododendron molle*에 의한 신장손상의 보고와 한약재 오염의 보고가 있다.<sup>8)</sup>

실제 한약의 이용율이 낮은 유럽등지에서

위와 같은 부작용이 국내보다 더 많이 보고된 것은 한국과 같이 한의사가 있어 체계적인 교육을 통해 변증과 진단으로 한약을 처방하는 것이 아니므로, 기원식물을 잘못 사용하거나 한약 오남용의 위험이 크고 한약재 오염에 대한 관리가 취약하다는 주장도 있다<sup>26)</sup>.

본 연구에 사용된 십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕, 오적산은 한방 병원에서 가장 일반적으로 사용되어지며, 동시에 수많은 변방의 기본방이 되는 처방으로써 이들 4종의 한약처방이 신장기능에 미치는 영향에 대해 기초적인 동물실험을 수행하였다.

체중 260~280g 사이의 백서 숫컷 10마리씩을 한 실험군으로 하여 매일 1회 4ml/kg 씩 나누어 강제 경구투여 한 결과, 약물처치가 백서의 사료 섭취량, 일반 행동에 영향을 주지 않았으며, 설사 등의 부작용은 관찰되지 않았다. 약물투여 후 평균체중은 401g~438g 정도로 한약재를 투여한 모든 실험군에서 체중증가가 2~8% 정도였다. 이는 한약처방내의 영양적 요인에 기인하는 것으로 판단된다.

실험 종료 후 부검을 실시하여 관찰한 결과 모든 쥐에서 병변증이나 이상소견은 발견되지 않았으며, 한약을 복용시킨 각 집단들의 신장의 중량을 측정된 결과 통계적으로 유의성 있는 중량의 변화는 관찰되지 않았다. 이 결과는 시험한 모든 한약이 신장중량의 변화를 초래할 만한 이상 증상을 유발하지 않는 것으로 판단된다.

4종의 한약에 대한 신장기능 안전성 판단을 위하여 각 실험군의 혈청을 채취하여 BUN, creatinine, uric acid를 측정하여 신장에 미치는 영향을 관찰해 본 결과 특별히 의학적으로 의미를 부여할 만한 변화를 보이는 경우는 없었으며 몇몇 경우에 통계학적으로 유의한 경우가 있었으나, 실험치가 정상 값 범위 내에 있기 때문에 별다른 의미를 갖지는 않는 것으로 판단되었다.

BUN은 혈중 요소에 포함된 질소의 양으로서, 신장기능과 수분대사 등을 반영하여, BUN의 증가는 신기능장애, 절식, 단백질 과대섭취 등을 의심하며, 감소시에는 간부전 또는 저단백을 의심하게 된다. 본 연구에서 보중익기탕군과 오적산(수세)군, 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으나, 10주령 SD-Rat의 정상범위인 13.1~19.2에 속하여 큰 의의는 없었다.

creatinine은 뇨중으로 배설되는 대사 부산물의 일종으로 신장기능을 반영하며, 증가시에는 근이영양증, 다발성 근염, 갑상선 기능항진증을 의심하며, 감소시에는 간장애, 갑상선 기능저하증 등을 의심할 수 있다. 본 연구에서 보중익기탕(수세)군과 보중익기탕, 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서 유의한 증가를 보였으나, 10주령 SD-Rat의 정상범위는 0.3~0.6에 속하기 때문에 역시 큰 의학적인 의의는 없다고 할 수 있었다.

장<sup>14)</sup> 등의 연구에서는 한약처방을 8주간 복용한 19명의 환자에서 BUN은 2주에는 유의한 감소를 보였으나, 4, 8주에는 변화가 없었고, creatinine은 2, 4주에는 변화를 보이지 않았다가, 8주에서 유의하게 감소함을 보였다고 하였다. 또한, 김<sup>15)</sup> 등은 여러가지 복합처방의 1개월 투여에서 신기능 정상군은 BUN과 creatinine치가 유의하게 감소함을 보고하였는데, 본 연구에서 BUN과 creatinine치가 증가한 것은 인체와 흰쥐간의 차이에 기인하는 것으로 보여진다.

uric acid는 단백질의 대사 산물로서 영양상태나 대사활동도와 유관하며 uric acid의 증가는 통풍질환, 백혈병, 만성신부전, 약제에 의한 요산배설장애 등을 의심할 수 있으며, 저하는 임신, 세뇨관 재흡수 장애 등을 의심할 수 있다. 본 연구에서는 십전대보탕(수세)군과 십전대보탕, 보중익기탕, 오적산군에서는 유의한 증가를 보였고, 육미지황탕(수세)군과 육미지황

탕군에서는 유의한 감소를 나타내었으나, 역시 정상치인 1.1~4.5의 범위내에서 변화하므로써 크게 의의를 둘 수는 없었다. 특이할 만한 사항으로는 육미지황탕의 경우에 BUN의 변동폭이 다른 처방에 비해 크고, uric acid도 다른 처방의 경우와 달리 유의하게 감소하는 경향을 보이는데, 이는 육미지황탕이腎과 직접적으로 연관되는 처방으로서 검사치에 미치는 영향이 다른 처방에 비해 큰 것으로 판단되어진다. 또한, 수세한 군과 수세하지 않은 군과의 비교에서도 크게 유의한 차이를 보이는 경우는 없었고, uric acid에서 보중익기탕과 육미지황탕이 유의한 차이를 나타내었는데 크게 의미를 부여할 만한 결과라고는 판단되지 않았다. 단지, 한약재를 수세하여 처방하는 군에서 일반적으로 실험수치가 정상범위에 가까운 것으로 판단되어 임상에서 한약재를 한번 수세하여 사용하는 것이 권장되어야 할 듯 하다.

약물을 투여한 후 신장을 채취하여 각 조직을 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 현미경하에서 관찰한 결과 대조군과 모든 실험군에서 조직학적 이상소견이 발견되지 않았으며, 세척과 무세척 사이에도 유의한 차이는 없었다. 이는 연구에 사용된 4종의 처방이 신장의 실질조직에 이상소견을 유발하지 않는 것으로 판단된다.

## V. 요약 및 결론

한방 병원에서 가장 많이 사용되어지는 4종 처방(십전대보탕, 보중익기탕, 오적산, 육미지황탕)을 SD계 Rat에게 1개월간 투여하여 신장기능에 미치는 영향과 조직학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 모든 실험군과 대조군 사이에 체중 변화와 설사 등 증상은 보이지 않았다.
2. 대조군과 각 실험군의 신장무게는 통계적

으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. BUN은 보중익기탕군과 오적산(수세)군, 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으나, 정상범위내였다.
4. creatinine은 보중익기탕(수세)군과 보중익기탕, 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서 유의한 증가를 보였으나, 정상범위내였다.
5. uric acid는 십전대보탕(수세)군과 십전대보탕, 보중익기탕, 오적산군에서는 유의한 증가를 보였고, 육미지황탕(수세)군과 육미지황탕군에서는 유의한 감소를 나타내었으나, 정상범위내였다.
6. 각 실험군에서 수세하지 않은 군과 수세한 군의 BUN, creatinine, uric acid에는 유의한 차이가 없었다.
7. 신장조직의 HE염색관찰에서 조직학적 변화를 관찰 할 수 없었다.
8. 수세군과 비수세군과의 비교에서 유의한 차이는 없었으나 수세군이 긍정적인 결과를 나타내었다.

이러한 결과를 볼 때에 현재 한방 병원에서 다용하고 있는 4종류의 처방은 동물실험에서 신장기능 및 조직학적 소견에서 이상이 없었다.

## 참고문헌

1. Anonymous program profile : International liaison brings global vision to OAM. complementary and alternative medicine at the NIH, 3 : 3, 1996.
2. Kristoffersen, Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine : implications for the health professions.

- MJA 1997 ; 166 : 538-541.
3. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993 Feb 13 ; 341(8842) : 387-91.
  4. Sun D, Feng JM, Zhao YL, Jin T, Wang LN. Effects of prostaglandin E1 on the progression of aristolochic acid nephropathy. *Chin Med Sci J*. 2005 Mar ; 20(1) : 67-9.
  5. Balachandran P, Wei F, Lin RC, Khan IA, Pasco DS.. Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: toxicity in cultured renal epithelial cells. *Kidney Int*. 2005 May ; 67(5) : 1797-805
  6. Cui M, Liu ZH, Qiu Q, Li H, Li LS., Tumour induction in rats following exposure to short-term high dose aristolochic acid I. *Mutagenesis*. 2005 Jan ; 20(1) : 45-9.
  7. Su T, Qu L, Zhang CL, Cai SQ, Li XM., Studies on pharmacodynamic characteristics of aristolochic acid I in rats *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2004 Jul ; 29(7) : 676-81.
  8. Isnard Bagnis C, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jul ; 44(1) : 1-11. Review.
  9. 황명실, 박미선 등 15인, 아리스톨로크산 함유 생약재에 대한 안전성 평가연구 - 3개월간 반복투여독성시험을 통한 신장독성 평가. *식품의약품안전청 연구보고서* 2001 ; 5 : 568-578
  10. 서재석, 이경훈. 느릅나무 달인 물 복용후 발생한 급성 간염과 급성신부전 1예. *전북 의대논문집* 2000 ; 24(2) : 197-201.
  11. 최규현, 정현주, 박종훈, 박형천, 강신욱, 하성규, 이호영, 한대석, 최인준, 한약복용과 관련된 신병증, *대한신장학회지* 1996 : 15 (3), 365-372
  12. 최창렬, 윤여옥, 이동규, 정재면, 홍택원, 한상응, 백승삼, 박문향, 김호중. Fanconi 증후군으로 발현한 Chinese Herb Nephropathy 1예. *대한신장학회지* 2003 ; 22(1). 118-123
  13. 신헌태, 이선동. 한약과 양약복용이 신장기능에 미치는 영향. *대한예방한의학회지*. 2004 ; 8(2) 112-162
  14. 장혜진, 윤여광, 손덕청, 송우섭, 권수경. 단일 한약 복합 처방의 장기간 연용 투여가 신기능에 미치는 영향에 대한 전향적 연구. *대한한방내과학회지*. 2004 ; 25(4-2) : 300-305
  15. 김동웅, 이연정, 김형균, 안일희, 김승모, 권문현, 이승무, 허재혁. 상용 한약복합 처방의 장기간 연용 투여가 신 기능에 미치는 영향에 관한 고찰. *대한한의학회지*. 1994 ; 15(1). 410-417
  16. 이정석, 이선동. 한·양약 복용이 간기능에 미치는 영향, *대한예방한의학회지*. 2004 ; 8(1). p1-16
  17. 김동웅, 이연정, 안일희, 반지숙, 류창렬, 김승모, 이승무. 상용처방의 장기간 교환투여가 간 기능에 미치는 영향에 관한 고찰, 1993 ; 14(2), 575-583
  18. Giovanna M. L-C., Andrea P., Roberto Loi, Hisashi S. and Amedeo C., Cell proliferation induced by Triiodothyronine in rat liver is associated with nodule regression and reduction of hepatocellular

- carcinomas. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 603-609
19. Holemans K., Aerts L. and F. A. Van Assche, Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 2003 ; 30(10) : 1-8
  20. Joseph G., Keshav R. R., Robert S. and Gowri C., Dimethyl nitrosamine-induced liver injury in rats : the early deposition of collagen. *Toxicology* 2001 ; 156 : 129-138
  21. Masahiko K., Bing Q., Tailin C., Atsuhide H., Saburo Y., Masahide O., Mitsuhiko M., Shojiro K. and Yutaka N., Effect of Sho-saiko-to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. *Biol Pharm Bull* 2002 ; 25 : 1417-1421
  22. S. Watanabe, Y. Kitade, T. Masaki, M. Nishioka, K. Satoh, and H. Nishino, Effect of lycopene and Sho-saiko-to on hepatocarcinogenesis in a rat model of spontaneous liver cancer. *Nutrition and Cancer* 2001 ; 39 : 96-1001
  23. Seiya Tada, Hiroaki I., Makoto N., Rie S., Munechuka E., Yutaka N. and Hajime N., A selective ROCK inhibitor, Y27632, prevents dimethyl nitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatology* 34 ; 529-536
  24. T. Inoue and E. K. Jackson, Strong antiproliferative effects of baicalein in cultured rat hepatic stellate cells. *European J Pharmacology* 1999 ; 378 : 129-135
  25. A. Tanaka, R. Nishida. Outbreak of Chinese Herba Nephropathy in Japan : Are There Any Differences from Belgium? : *International Medicine* 40 : 296-300,2001
  26. 김정순, 한국인의 건강과 질병양상, 신광출판사, 2003, p 214-225
  27. 이병철, 최기림, 이진신, 장원만, 안영민, 안세영, 두호경. 'Chinese Herb Nephropathy'란 용어는 올바른 것인가?. 대한한방내과학회지. 2000 ; 21(4) 543-548
  28. 한의약안전성연구회, Aristolochic acid nephropathy, 한의약안전성연구회 자료집, 2005. 4
  29. 박종구 등. 한약과 양약의 복합투여시 안전성 유효성 연구. 보건복지부, 보건의료기술연구개발사업(정책과제) 최종보고서. 2004
  30. 이원철 등. 주요 난치성 질환에 대한 한양방 협진의 임상효과검증 및 한양방 협진 의료기관의 문명모델 개발. 보건복지부, 보건의료기술 연구개발사업 (정책과제) 최종 보고서 (01-PJ6-PG5- 01P01-0001). 2002
  31. 식품의약품 안전청 고시 제 1999-61, 의약품등의 독성시험기준, 1999
  32. 최기환, 김순선, 박윤주, 안미령, 서수정, 신윤용, 김동섭, 장영섭, 천연물이 간대사에 미치는 영향에 관한 연구. 식품의약품안전청연보 1997 ; 1 : 549-556