

## 간질환의 경향분석과 한약을 이용한 약물개발 모델로서의 실리마린제제 고찰

정종미, 박혜정, 조정효, 손창규

대전대학교 한의과대학 간장내과학교실

### Review of Silymarin as a Model for Hepatotherapeutic Drug Development Using Herbal Resources

Jong-Mi Jung, Hye-Jung Park, Jung-Hyo Cho, Chang-Gue Son

Internal Department of Oriental medicine College, Daejeon University

Herbal plants or traditional Oriental medicine have been considered as a potential resource of new drug development worldwide. However, traditional Korean medicine has given little effort to the field of new drug development. This study reports on a plant-derived hepatotherapeutic drug, silymarin, which has been popularly used in many countries. It was discovered as an active compound from *Silybum marianum* (milk thistle) which has been known as a medicinal plant having hepatoprotective properties in both European and Asian countries. While it has been used as an herbal prescription in Asia, its active compounds or scientific mechanisms were intensively studied in Europe. Currently, silymarin is one of the most powerful herbal extracts in the world, and its usage is being expanded to many other medical purposes. This report would be helpful for providing an informative example of herbal-derived drug development to Oriental doctors or scientists in the Oriental medicinal field.

**Key Words** : Oriental medicine, traditional Korean medicine, silymarin, *Silybum marianum*, milk thistle, hepatoprotective

### 서론

간질환은 한국에서 5대 사인의 하나로 연 170만 명의 환자가 발생하여 4천 1백억 원 이상의 진료비가 발생한다. 또한 중국을 비롯한 아시아는 물론이고 전 세계적으로 가장 흔한 질환이자 제약시장의 주요한 목표 질환이다<sup>1)</sup>. 전 세계적으로 만성 HBV 보균자만 3억 5천만 명이 넘으며 이보

다 훨씬 많은 알콜성 간손상 환자는 장기적으로 간경화와 간암으로 진행되는 원인이 된다<sup>2-3)</sup>. 그러나 간질환에 대한 많은 연구노력과 투자에도 불구하고 아직까지는 충분한 효과를 담보할 수 있는 치료법이나 약물이 매우 부족한 실정이다<sup>4)</sup>. 한의학은 오랫동안 간질환의 특징과 치료법 및 처방을 발전시켜왔으나 치료기술의 객관화와 세계화에는 매우 미치지 못하였다.

현재 간질환에 보편적으로 사용되어지는 약물은 크게 두 종류로 항바이러스 제제와 간세포 보호 및 간의 대사활성 촉진제제이다. 이들 중에서 항바이러스 약물들은 단일합성약물인 반면, 간세포 보호 및 간의 대사활성을 촉진하는 약물은 대

· 접수 : 2008년 5월 21일 · 채택 : 2008년 7월 3일  
· 교신저자: 손창규, 대전대학교 둔산한방병원 제 9진료실  
(Tel : +82-42-470-9481, Fax : +82-42-470-9005,  
E-mai : ckson@dju.ac.kr)  
· 본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (B070031).

부분 천연물에서 유래된 것인데 실리마린 제제가 대표적이다(5-7). 실리마린(*Silybum marianum* L.)의 기원은 한약물인 대계(大薊)로서 성미가 苦涼하여 瘀血을 풀리게 하고 吐血이나 衄血 및 癰腫 등을 치료하는 효능이 있어 지혈을 위한 처방에 대계를 사용하였다(8). 대계(大薊)에서 추출한 실리마린 함유 추출물은 전 세계적으로 상품화된 가장 대표적인 한약제제로서 간염, 간경화 및 알콜이나 기타 독성물질로 인한 지방간 등의 치료 목적으로 광범위하게 사용되며 최근에는 암이나 다른 질환에의 응용으로도 연구되어 건강기능식품 또는 처방약으로 가장 많이 상용되는 약물이다(9-10).

한편, 삶의 질을 추구하는 현대사회에서의 새로운 의학적 요구환경은 보완대체의학 적용의 확대와 한약물이나 천연물을 이용한 약물의 시장을 팽창시키고 있다. 세계적 기준에 부합하는 한약물 개발은 한의약의 발전을 위한 시대적 요구임에도 그동안 한의학계는 이러한 경쟁에 뒤쳐져 있었던 것이 사실이다. 특히 간질환의 특징은 매우 복잡적이고 면역학적이며 만성적이어서 전 세계적으로 단일 화학제제보다는 복합약물로서 한약유래의 약물들을 사용하고 있다. 그럼에도 불구하고 한국에서는 한방제제의 간에 대한 잘못된 인식만이 확산되고 있는 실정으로 한약을 이용한 간질환 치료제의 개발은 이를 극복할 수 있는 가장 적극적인 방법이다. 본 연구는 향후 한약물을 이용한 세계화된 간질환 치료제 개발의 좋은 모델로서 활용하기 위해 간질환 환자의 발생추이와 실리마린제제의 개발 및 연구경향을 논문 중심으로 고찰하고자 한다.

## 연구 방법

### 1. 간관련 질환관련 사망률과 진료 발생 경향조사

건강보험심사평가원에서 제공하는 전문가용 통

계자료 (<http://www.hira.or.kr>), 국민건강보험공단 통계자료 (<http://www.nhic.or.kr>) 및 통계청자료 (<http://www.kosis.kr>)를 분석하여 한국인의 간과 관련된 사망률과 간관련 질환의 유병률 및 의료비 지출 등을 통계분석 하였다.

### 2. 실리마린 연구관련 자료수집 및 분석

본 연구는 silymarin과 관련된 서적 및 웹사이트 등과 미국 국립의학도서관의 논문 사이트인 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)를 통해 실리마린 관련 논문의 연구 현황을 파악하였다. PubMed에서는 Default Tag “Title” 검색어 “silymarin”을 사용하여 1975년부터 2008년 4월 19일까지 등록된 239개의 논문을 수집하여 실리마린 제제의 개발배경, 연구의 추세, 효능 및 효과별 연구경향과 밝혀진 약리기전을 분석하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 한국인의 간질환 사망률과 간질환 유병률 및 의료비 지출 경향

1990년도부터의 통계를 살펴보면 간질환은 2000년도까지 한국인 네 번째 사인이었고 2001년도부터는 당뇨병에 이어 여전히 5번째 사인에 속한다. 국민보험공단과 건강보험 심사평가원의 자료에 의하면 2005년 한해에 간질환으로 진료 받는 환자는 약 170만 명으로 양방만의 통계를 기준으로하면 4천 1백억 원 이상의 진료비가 지출되었다 (Table 1). 이러한 의료비의 지출은 매년 지속적으로 증가하고 있는 실정인데, 범국가적으로 실시된 B형 간염 바이러스에 대한 예방백신 사업으로 바이러스에 의한 간질환은 점차 줄고 있으나 선진국처럼 알코올과 관련된 간질환은 빠른 속도로 증가하고 있다<sup>11)</sup>.

한편, 세계적으로는 만성 HBV 바이러스 보균

**Table 1.** Top 5th death causes (2000–2006) and liver disease-associated medical spent in Korea (2005)\*

질병	사인 질환 발생률(10만 명당)			간질환 종류	환자수(%)	의료비(천원)
	2000년	2003년	2006년			
암	58,042	63,685	65,909	기타의 간질환	1,029,655	149,337,38
뇌혈관질환	34,972	36,704	30,214	알콜성간질환	188,174	37,838,897
심장병	18,005	17,030	20,055	간담도 암	42,981	157,353,784
당뇨	10,746	12,100	11,600	급성 B형염	45,488	3,729,439
간질환	11,261	10,762	8,535	만성 바이러스간염	372,757	63,754,081
합계	133,026	140,281	136,313	합계	1,679,055	412,013,586

\* 5대 사인질환은 통계청자료 (<http://www.kosis.kr>)이며 간질환 유병율과 치료비는 건강보험심사평가원 통계자료(<http://www.hira.or.kr>)임.

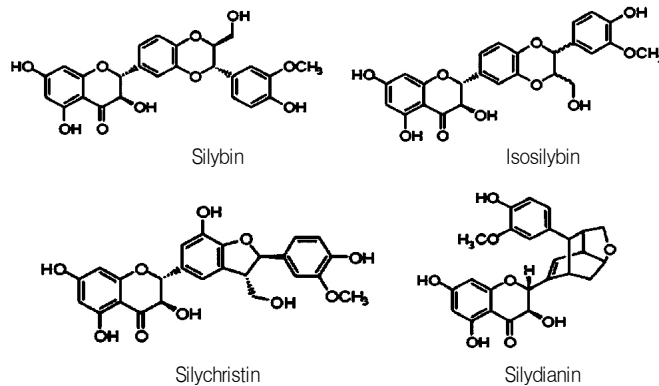
자만 3억 5천만 명이 넘으며 이보다 훨씬 많은 알콜성 간손상 환자가 있고, 이웃 국가인 중국에서는 12억 5천억 달러의 간질환 의료비가 지출되며 이중 약 25%는 한방치료비에 해당된다<sup>12)</sup>.

## 2. 실리마린의 제제의 개발과정과 연구논문의 경향 분석

실리마린은 국화과의 영경귀 (大薊, Milk thistle 혹은 *Carduus marianus*, *Silybum marianus*라 불림)유래의 플라보노리그난(flavonolignan) 혼합물인데, 유럽에서는 2000년 전부터 대계(大薊)를 알콜성 간 손상, 버섯중독, 벌레나 독사 교상, 황달, 간경화, 간염, 담낭질환의 질환을 치료하는데 사

용하였다<sup>13)</sup>. 1968년 처음으로 독일의 Wagner가 실리마린을 분리하였는데 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> 의 분자식을 갖는 silybin, isosilybin, silychristin, silydianin의 4가지 이성체가 존재하고(Fig. 1), 이중 60~70%를 차지하는 실리빈이 주성분이며 실리크리스틴 20%, 실리디아닌 10%, 이소실리빈이 5% 이다<sup>14)</sup>. 1970년 처음으로 실리마린을 간장질환체제로 만성 간 질환 환자 임상시험을 실시하였으며 이후 실험관적, 임상학적 실리마린 관련 연구가 활발히 진행되었다<sup>15)</sup>.

Pub-med에 게재된 전체 논문 수는 1975년도에 유럽에서 처음으로 발표된 이래 현재까지 총 239편이다. 그것을 분석해보면 실리마린에 대한 연구는 90% 이상에 2000년도 이후에 발표되어 유럽과



**Fig. 1.** Structures of silymarin (flavonolignan isomers)

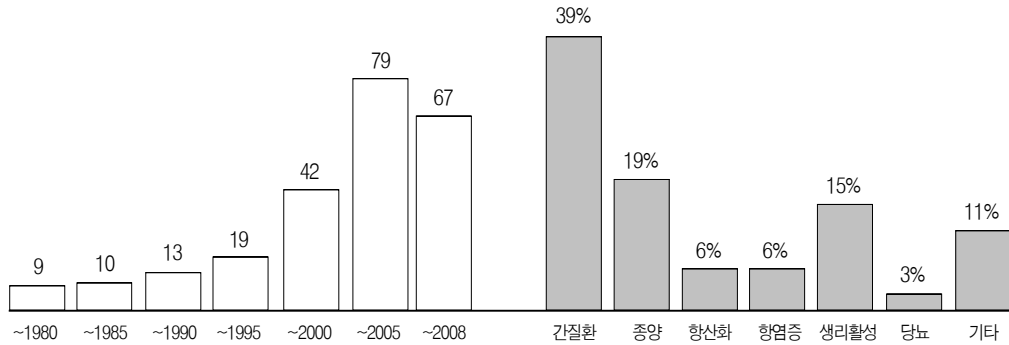


Fig. 2. Number and percentage of papers according to years and subjects

미국을 중심으로 전 세계적으로 이루어졌는데, 주제별로 살펴보면 전체 논문의 39%가 간경화, 알콜성 간질환, 바이러스성 간염 및 담즙울체성 질환과 같은 간질환에 대한 연구가 가장 많았고, 종양, 생리활성, 항산화, 당뇨, 혈액질환 등에 대한 순이다<sup>16-21)</sup>. 이는 실리마린이 간을 보호하는 유용한 약물

로써 입증과 그 외에도 다양한 연구가 광범위하게 이루어지고 있음을 알 수 있다(Fig. 2).

### 3. 실리마린 제제의 응용확대와 약리기전 연구

간질환에 대한 실리마린의 임상적 효과를 설명

Table 2. Summary of functions and mechanisms of silymarin

효능	약리기전
간질환	간손상 예방: Inhibition of Akt kinase activity 간세포 보호: Glutathione system, Inhibit NF-kappa B activation 간세포 재생: Increased the external membrane fluidities of liver microsome and mitochondria, and decreased the internal membrane fluidities of liver microsome and mitochondria 항콜레스테롤: Inhibition of HMG-CoA reductase 섬유화 억제: Inhibit NF-kappa B, HSC activation, Inhibition of TGF-β
항암	신생혈관억제: Up regulation of Kip1/p27, Cip1/p21 and p53, Down regulation of survivin, Akt and NF-kappa B signaling, Inhibition of MMP-2, NOS and NOS3, COX-1 and COX-2, HIF-1α and VEGF. 세포자살유도: Cyt. C release and caspases-3, 9 activation, Cleavage of PARP, Inhibition of ERK1/2 and Akt signaling, Activation of p38 and JNK MAPKs, Down-regulation of Bcl-2/Bax 항암세포증식: Down-regulate genes for NOS, COX, HIF-1α, and VEGF.
항산화	라디칼 제거: Scavenge phenylglyoxylic ketyl radicals 항산화 효소: Regulation of superoxide dismutase (SOD) enzyme
항염증	항염증 조절: Inhibition of TNF activation, degradation of inhibitory protein IκBα, Inhibition of IL-1β and prostaglandin E2 synthesis. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines.
당뇨	췌장세포보호: Protect beta-cells against cytokine-mediated toxicity.

할 수 있는 약리적 기전이 많이 밝혀졌는데, Glutathione system을 활성화하여 간세포를 보호하고 간세포의 단백질 합성 작용증진 및 손상된 간세포의 재생을 도우며, 간내의 정상세포의 활성화를 억제하고 TGF- $\beta$ 와 같은 사이토카인의 발현을 억제하여 섬유화를 억제한다는 것 등이 중요한 발견이다<sup>14,22-24</sup>.

최근 들어 분자적 수준의 약리기전 연구는 실리마린의 다양한 질환에서의 응용확대 연구를 촉발하고 있는데 특히 암에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 즉, 신생혈관의 생성을 촉진하는 혈관내피세포형성인자(VEGF)의 분비를 억제하고 암세포의 자살을 유도하는 단백질을 활성화하는 효과가 밝혀졌는데<sup>13,25</sup>, 이는 대계(大薊)의瘀血을 제거하고 癰腫 등을 치료하는 효능과 유사한 측면이 있다.

실리마린은 강력한 항산화제로서 불안정한 프리라디칼들을 제거하고 세포내 유해산소를 없애며 생체내 항산화물질인 클루타지온과 SOD의 농도를 증가시켜 과산화로 인한 세포괴사도 억제한다<sup>26-28</sup>. 또한, 염증을 유발하는 인터루킨-1 $\beta$ 와 프로스타글란딘 E2의 합성을 억제하는 등의 다양한 기전이 밝혀지고 있다<sup>29</sup>(Table 2).

#### 4. 실리마린의 개발을 통해서 본 한방 간질환 치료제 개발의 필요성

간질환은 전 세계적으로 가장 흔한 질환으로 공공의학의 주요 관심질환이자 특히 한국을 비롯한 아시아에서는 주요한 사망원인으로, 세계 각국은 주로 천연물을 이용한 간질환 치료제제의 연구를 추진 중이다. 미국은 2013년경에는 만성간염으로만 약 8천 백억 달러 정도의 의료비 지출을 예상하고 있고 2003년도 기준으로 약 3억 8천만 달러의 연구비를 간질환 연구에 배정하였다. 또한, 1998년도부터 NCCAM을 발족시키면서 천연물을 이용한 간장질환 연구를 본격적으로 시도

하고 있다<sup>30</sup>. 중국은 풍부한 생약자원 및 축적된 전통지식을 바탕으로 활발한 간질환 연구를 진행 중이며, 전통의약에 대한 정부의 적극적 지원의 일환으로 강소성에 국립 新型肝病藥物研究所를 설립하여 한약을 이용한 감이혼(甘利欣)이라는 간질환 치료제제를 개발하여 일 년에 약 6천2백만 불의 판매를 기록하고 있다<sup>31</sup>.

이렇듯 세계 각국은 자연추출물에서 유래한 간보호 및 간장질환 치료제 개발을 경주하고 있다. 현재 실리마린 제제가 한국에서는 양약으로 취급되어 양방의사들에 처방되고 있지만 세계의학시장에서는 가장 대표적인 한약제제(herbal medicine)로 인식되어 가장 널리 응용되고 있는데, 독일에서만 매년 약 180만 달러, 유럽에서는 1억 8천만 달러의 판매가 이루어지고 있다<sup>14</sup>. 이러한 실리마린 제제와 같은 대표적인 간질환 치료제들은 주로 하나의 한약물에서 추출한 복합성분을 표준화한 것이지만, 한의학에서 다용하는 복합 처방제제로 성공한 간질환 치료제제도 있다. 예로, 인도의 Himalaya 회사에서 개발한 Liv-52라는 약물은 8종의 한약물을 조합한 간질환 치료제로서 1966년 처음으로 연구되기 시작하여 현재는 전 세계시장에 매년 3억8천3백만 불 가량이 판매되고 있다<sup>32</sup>.

반면, 한국 한의계에서는 한약의 간독성 위험성에 대한 잘못된 사회적 인식과의 힘겨운 싸움에 있으며, 세계시장을 목표로 한 간질환 약물의 개발은 아직 전무한 실정이다. 점차 사회적 문제로 이슈화되고 있는 한약물 안전성에 대한 적극적인 대처를 위해서라도 한방처방을 이용한 간질환 치료제제의 개발이 필요하다고 하겠다.

한의학은 오랫동안 간질환에 대한 많은 경험으로 임상적 발전을 시켜왔으나 세계적 기준에 맞는 약물을 개발하는 노력은 기울이지 못하였다. 향후 한방제제의 과학적이고 객관화된 안전성 및 유효성 연구와 약물의 표준화를 통한 세계화의 노력은 증거에 근거한 한의학(Evidence-based Alternative Complementary Medicine)이라는 시대적 요구에

도 적극적으로 부응하는 방법일 것이다.

## 결론

본 논문을 통해서 한국에서의 간질환 환자의 발병률을 비롯한 한방제제를 통한 약물 개발의 필요성과 가능성을 대계(大薊) 추출물인 실리마린 제제의 연구와 개발에 관한 고찰을 통서 알아 보았다. 향후 축적된 한방치료기술에 과학적 방법론을 적극적으로 도입하여 세계시장에서 경쟁력 있는 간질환 한방제제 개발이 반드시 이루어져야 할 것이다.

## 참고문헌

1. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodes J, Rosenberg W, Valla D. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(1):S3-S25
2. Han KH, Kim JK. Liver cancer in Korea. *Hepatol Res.* 2007;37(2):S106-109.
3. Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, Li JH, Yan YP, Men K, Wang XP, Zhang ZY, Jiang QW, Zhang L. Maternal hepatitis B virus (HBV) DNA positivity and sexual intercourse are associated with HBV intrauterine transmission in China: a prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(2):165-170.
4. Shin JW, Son JY, Oh SM, Han SH, Wang JH, Cho JH, Cho CK, Yoo HS, Lee YW, Lee MM, Hu XP, Son CG. An herbal formula, CGX, exerts hepatotherapeutic effects on dimethylnitrosamine-induced chronic liver injury model in rats. *World J Gastroenterol.* 2006 ;12(38): 6142-6148
5. Leemans WF, Janssen HL, de Man RA. Future perspectives for the management of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007 14; 13(18):2554-267.
6. Graf TN, Wani MC, Agarwal R, Kroll DJ, Oberlies NH. Gram-Scale Purification of Flavonolignan Diastereoisomers from *Silybum marianum* (Milk Thistle) Extract in Support of Preclinical in vivo Studies for Prostate Cancer Chemoprevention. *Planta Med.* 2007;73(14): 1495-1501.
7. Vaknin Y, Hadas R, Schafferman D, Murkhovsky L, Bashan N. The potential of milk thistle (*Silybum marianum* L.), an Israeli native, as a source of edible sprouts rich in antioxidants. *Int J Food Sci Nutr.* 2007;20:1-8.
8. 강병수, 김영배. 임상배합본초학. 영림사 1994; 779.
9. Gebhardt R. Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(12):823-30.
10. Laekeman G, De Coster S, De Meyer K. St. Mary's Thistle: an overview: K.U.Leuven.J Pharm Belg. 2003;58(1):28-31.
11. Park JW. Hepatocellular carcinoma in Korea introduction and overview. *Korean J Gastroenterol,* 2005;45(4):217-226
12. Lee GJ, Cho JH, Cho CK, Son CG. Case study of HBV-related disasters in a high-risk family, *Korean J of Oriental medicine,* 2005;26:168-173
13. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin-new and emerging applications in medicine: *Curr Med Chem.* 2007;14(3):315-338.
14. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmac-

- ology to clinical medicine: Indian J Med Res.
15. Schopen RD, Lange OK. Therapy of Hepatoses. Therapeutic Use of Silymarin. Med Welt 1970;21:691-698.
  16. Ramakrishnan G, Augustine TA, Jagan S, Vinodhkumar R, Devaki T. Effect of silymarin on N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis in rats. Exp Oncol. 2007 ;29(1): 39-44.
  17. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. Forsch Komplement Med. 2007;14(2):70-80.
  18. Kiruthiga PV, Shafreen RB, Pandian SK, Devi KP. Silymarin protection against major reactive oxygen species released by environmental toxins: exogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exposure in erythrocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007;100(6): 414-419.
  19. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Liu Y, Lee DY. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized 20061;24(5):491-504. Silymarin. Gastroenterology. 2007;132(5):1925-1936.
  20. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrazadeh H, Radjabipour B, Toliat T, Raza M. The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phytother Res. 2006 ;20(12): 1036-1039.
  21. Kang JS, Park SK, Yang KH, Kim HM. Silymarin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells. FEBS Lett. 2003;550 (1-3):89-93.
  30. American Liver Foundation, Available from URL: <http://www.liverfoundation.org>
  31. CTTO, Available from URL: <http://www.cttq.com.cn>
  32. Levy C, Seeff LD, Lindor KD. Use of herbal supplements for chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(11):947-956.