

육미지황탕(환)의 약리와 독성에 대한 문헌고찰

박영철¹, 김종봉², 국윤범³, 이선동^{4*}

¹대구가톨릭대학교 GLP 센터, ²대구가톨릭대학교 의생명과학과
³상지대학교 한의과대학 방제학교실, ⁴상지대학교 한의과대학 예방의학교실

ABSTRACT

Pharmacological and Toxicological review of Yukmijihwang-tang(Hwan)

Yeong-Chul Park¹, Jong-Bong Kim², Yoon-Boom Kook³, Sundong Lee^{4*}

¹GLP Center, ²Dept. of Medicinal life science, Catholic University of Daegu
³Dept. of Formula Science, ⁴Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sang-Ji University

Objectives : Yukmijihwang-tang(Wan), a well-known formula for invigorating yin-particular kidney yin, was first recorded in “Xiao er Yao Zheng Zhi Jue”, consisting of Radix Rehmanniae Preparata, Fructus Macrocarpii, Rhizoma Dioscoreae Oppositae, Poria, Rhizoma Alismatis and Cortex Moutan Radicis with dose proportion of 8:4:4:3:3:3. Although clinical trials have been lacking, various pharmacological actions for Yukmijihwang-tang has been identified newly using animal models. In addition, it was reported that Yukmijihwang-tang increases structural chromosome aberrations significantly in Chinese hamster lung cells. In this article, it is purposed that new studies for pharmacology and toxicology of Yukmijihwang-tang are reviewed. Insight into new studies of Yukmijihwang-tang at the cellular and animal levels will enhance our understanding of Yukmijihwang

• Correspondence to : Sundong Lee

• 강원도 원주시 우산동 660번지 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

• Tel : 82-33-730-0665 Fax: 82-33-738-7825 E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

• 접수 : 2012/ 05/ 07 수정 : 2012/ 06/ 08 채택 : 2012/ 06/ 11

-tang against various diseases will provide new tools to diagnose and treat patients.

Methods : Recent researches for Yukmijihwang-tang were reviewed and summarized in terms of pharmacological action and toxicity. All sources for review were based on recent studies loaded on data base of web sites such as Science Direct and National Center for Biotechnology Information.

Results and Conclusions : Recently, reports showed that YMJ had antiaging effects, antioxidant and free radical scavenging activities, anti-renal hypertension and prevented tumors, and diabetes mellitus. However, there is little information on its safety except general toxicity, acute and sub-chronic oral toxicity, or genotoxicity. In addition, clinical trial for Yukmijihwang-tang was limited even though Yukmijihwang-tang has been used extensively in Korean traditional medicine. Thus, further studies are necessary to focus on safety evaluation and clinical trial for Yukmijihwang-tang.

Key word : Yukmijihwang-tang(Wan), Pharmacology, Toxicity test, Clinical trial, Toxicology

I. 서 론

육미지황환(또는 육미지황탕)은 1,119년 소아약 증직결에서 지황환이라는 처방이름으로 전술에 의해 처음으로 제시되었다(<http://home.comcast.net>). 육미지황환의 구성 한약재는 숙지황, 산약, 산수유, 목단피, 택사, 백복령의 6가지이다¹⁾. 그러나 오늘날 한약재의 구성이 변경되면서 여러 목적으로 응용되고 있다. 특히 중의약에서는 Zhibai Dihuang Wan, Guifu Dihuang Wan, Mingmu Dihuang Wan, Qiju Dihuang Wan, Maiwei Dihuang Wan과 Guishao Dihuang Wan 등 수 백가지 처방이 새로이 만들어졌다. 육미지황환의 한약재 구성의 이러한 다양한 변화는 우수한 약리효능에 기인한다. 특히 우리나라에서는 육미지황환을 신장의 음을 보충하는 목적으로 사용한다¹⁾. 오늘날 연구를 통해 육미지황환은 신장기능, 면역조절, 혈당감소 및 당뇨병, 고혈압 및 고지혈, 심혈관질환 등의 약리효능이

있는 것이 확인되고 있다^{2-5,11,13)}. 이러한 육미지황환에 대한 약리기전과 더불어 한약에 대한 안전성에 대한 연구가 진행되고 있다⁶⁻⁷⁾. 본 논문에서는 육미지황환에 대한 새로운 약리효능 및 안전성과 더불어 임상응용에 대한 연구사례에 대해서 고찰하였다.

II. 연구방법

육미육미지황탕(환)의 동물을 통한 약리와 독성에 대한 문헌고찰은 2010년부터 약 1년에 걸쳐 ScienceDirect(<http://www.sciencedirect.com>)와 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)의 Data base를 주로 이용하였다. 임상적 자료는 주로 중국에서 많이 이루어졌는데 이를 소개한 <http://articles.directory.com>을 이용하였다.

III. 본 론

1. 약리작용

1) 신장기능의 개선 및 치료

신장은 체내 전해질과 수분균형을 유지하는데 중요한 역할을 한다. Fig. 1에서처럼 혈액의 일부 물질들은 사구체에서 여과되어 배출되거나 세뇨관을 통해 재흡수되어 혈관으로 다시 들어간다. 세뇨관에서는 막대한 양의 물질들이 재흡수된다. 사구체에서 여과된 180 L의 여과액 중 179 L가 흡수되고 나머지 1 L만 소변으로 배출된다. 세뇨관에서의 재흡수에는 2가지 기전으로 수행된다. 하나는 주로 근위세뇨관에서 삼투압에 의한 재흡수이고 다른 하나는 원위세뇨관에서 이루어지는 재흡수이다. 근위부에서는 포도당이 완전히 재흡수되며, K^+ , Na^+ 그리고 대부분의 아미노산이 재흡수된다⁸⁾. 요소는 40-60%가 재흡수되며 수분과 염류는 원위부에서 재흡수된다. 그러나 신증후군(nephrotic syndrome) 및 급성신부전(acute renal failure)과 같은 신증후군(nephrotic syndrome)이 발생하면 재흡수를 담당하는 세뇨관의 운반체 이상에 의해 전해질과 체액의 재흡수에 문제가 발생한다⁹⁾. 특히 급성신부전은 신장기능이 수 시간에서 수 일에 걸쳐 급격하게 저하되어 신체 내에 질소 노폐물 축적, 고질소혈증, 고혈압 등의 증상을 유발하는 질환이다.

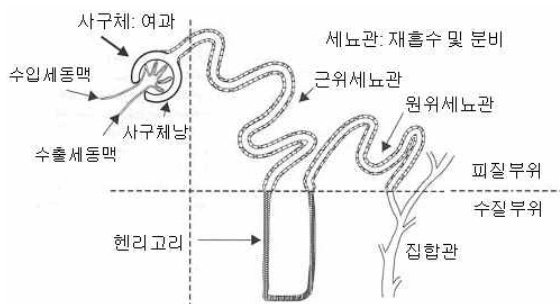


Fig. 1. Renal structure and function.

특히 급성신부전은 허혈성 및 신장독성에 의한 세뇨관급성괴사에 기인하는데 육미지황탕이 급성신부전에 효능이 있는 것으로 확인되었다²⁾. 급성신부전을 유발하기 위한 동물모델은 허혈-재관류(ischemia-reperfusion) 방법이 이용된다. 허혈과 재관류는 유해활성산소를 비롯하여 다양한 효소적 변화를 통해 신장독성을 유발한다. 육미지황탕의 구성 한약재와 함량은 지황 15 g, 택사 7.5 g, 산수유 7.5 g, 산약 7.5 g, 목단피 5.62 g, 복령 6.62 g이다. 랫드 신장에 허혈-재관류를 유도한 후 육미지황탕의 열수추출물 100 mg/kg/day과 200 mg/kg/day이 경구로 통해 4일 동안 투여되었다. Fig. 2는 급성신부전 유도에 의해 신장기능의 감소를 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)과 수분재흡수 측면에서 나타낸 것이다. 급성신부전에 의해 크레아티닌 청소율과 수분재흡수가 대조군과 비교하여 약 50% 가까이 감소되었다. 반면에 육미지황탕 100 mg/kg/day과 200 mg/kg/day 투여군에서는 크레아티닌 청소율과 수분재흡수가 대조군과 유사한 수준으로 회복되었다. 따라서 육미지황탕은 급성신부전에 의한 신장기능의 감소를 예방하는 효능이 있는 것으로 추정된다.

신장을 비롯한 심장 등 여러 기관에서 허혈-재관류는 조직손상을 유도하는데 이는 갑작스러운 산소의 공급으로 발생하는 유해활성산소(reactive oxygen species, ROS)에 기인한다. ROS에 의한 산화적 스트레스(oxidative stress)는 신장의 세뇨관 상피세포의 손상을 유발하여 수분재흡수 및 전해질의 분비에 영향을 주는 원인이다. 또한 허혈-재관류에 의한 산화적 스트레스는 세포괴사와 더불어 표피탈락(desquamation) 등의 조직손상을 유발하였는데 이러한 조직손상은 육미지황탕에 의해 완화되었다²⁾.

이와 같이 재관류에 의한 산화적 스트레스는 신장조직의 손상을 유발하는데 육미지황탕은 조직손상을 예방하는 것으로 추정된다. 일반적으로 허혈-재관류에 의한 산화적 스트레스는 heme 단백질

질의 축적을 유도한다. 산화적 스트레스에 의해서 축적된 heme 단백질은 heme oxygenase-1(HO-1) 합성을 위해 신속히 이용된다¹⁰⁾. HO-1은 산화적 스트레스를 억제하는 항산화 효소의 일종이다. 따라서 HO-1 발현은 산화적 스트레스에 의해 유도되어 산화적 스트레스를 억제하는 세포의 방어시스템이다. Fig. 3은 허혈-재관류된 신장의 내외 수질 및 피질에 있어서 HO-1 발현에 대한 영향을 나타낸 것이다²⁾. 허혈-재관류에 의하여 HO-1 발현이 증가되었다. 이는 산화적 스트레스에 의해 HO-1 발현이 유도되기 때문에 허혈-재관류에 의해 산화적 스트레스가 유발되었다는 것을 의미한다. 육미지황탕에 의해 내외 수질 및 피질에 있어서 HO-1 발현이 현저히 감소되었다. 이는 육미지황탕이 허혈-재관류에 의해 발생한 산화적 스트레스를 억제하여 HO-1 발현 억제를 유도하는 것에 기인한다. 따라서 허혈-재관류에 의한 신장기능의 감소와 조직손상은 산화적 스트레스에 기인하는데 육미지황탕은 항산화적 효능을 통해 신장기능의 저하 및 조직손상을 억제하는 것으로 추정된다.

전통적으로 육미지황탕의 처방은 腎陰虛(신음허)에 사용하는 처방이다. 비록 허혈-재관류에 의한 급성신부전의 랫드 모델을 통해 확인된 것이지만 육미지황탕은 감소된 신장 기능의 회복을 유도하는 것으로 추정된다. 특히 신장기능의 저하에 의한 수분재흡수 이상 및 전해질 불균형은 체내의 질소 노폐물 축적, 고질소혈증, 고혈압 등의 증상을 유발할 수 있다. 한방에서의 신장의 음이 허하면 신장기능 저하를 유도하고 이에 의한 다양한 증상을 유발하는 것으로 가정했을 때 육미지황탕에 의한 補陰(보음)하는 것은 신장기능의 저하를 통한 기타 질환을 치료 및 예방을 의미하는 것으로 이해된다.

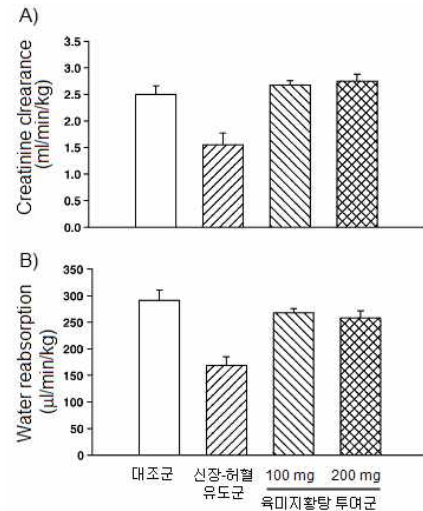


Fig. 2. The effects of Yukmijihwang-tang on renal function decreased by ischemia-reperfusion.

*Creatinine clearance: 크레아티닌 청소율, Water reabsorption: 수분재흡수. (Adapted from Kang Dae Gill)

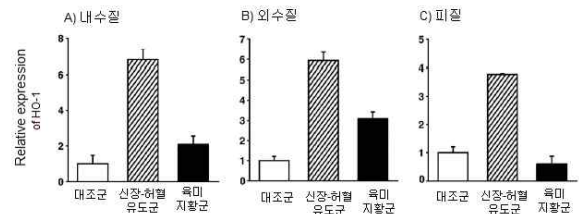


Fig. 3. The effects of Yukmijihwang-tang on expression of heme oxygenase-1 in various renal tissue with ischemia-reperfusion. (Adapted from Kang Dae Gill)

2) 항당뇨 효능

당뇨병은 인슐린 작용의 부족에 의한 만성 고혈당증을 특징으로 하면서 여러 특징적인 대사 이상을 수반하는 질환군이다¹¹⁻¹²⁾. 당뇨병은 크게 제1형당뇨병과 제2형당뇨병으로 분류된다. 제1형당뇨병은 췌장 β -세포의 파괴성 병변에 의해 인슐린이 결핍되어 생기는 당뇨병이며 인슐린-의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)이라고 불린다. 반면에 제2형당뇨병은 인슐린 분비장애와 인슐린 저항성으로 인해 발생하는 당뇨병으로 인슐린-비의존성 당뇨병(non-insulin-dependent

diabetes mellitus, NIDDM)으로 불린다¹²⁾. 제2형 당뇨병모델인 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) 랫드를 이용한 연구에서 Fig. 4에서처럼 약 40주의 시험기간 동안 육미지황환 2.4 mg/kg/day 투여를 통해 약 50% 정도 제2형당뇨 발생이 억제되었다¹³⁾. 육미지황환에 의한 이러한 제2형당뇨의 발생 억제는 지방과 당 대사에 관여하는 단백질인 adiponectin 발현 증가와 밀접한 관계가 있는 것으로 확인되었다. Adiponectin은 지방세포에 분비되는 인슐린-자극 호르몬(insulin-sensitizing hormone)으로 β -oxidation을 촉진하여 glucose 생성을 저해한다. 그러나 제1형당뇨병을 유발하는 물질인 streptozotocin-유도 당뇨 랫드 모델에서는 혈당이 감소되지 않는 것으로 확인되었다. 따라서 육미지황환은 비인슐린-의존성 당뇨병인 제2형당뇨병을 가진 환자에게 치료보조제로써 응용이 바람직한 것으로 사료된다.

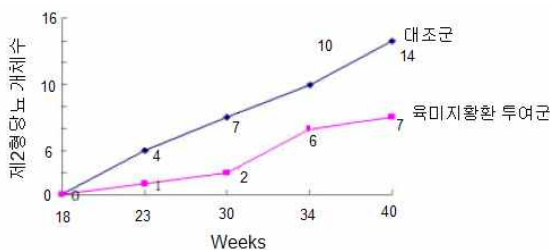


Fig. 4. The effect of Yukmijihwang-Hwan on the number of rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus.(Adapted from Qian)

3) 기타 약리효능

(1) Cytokine 분비의 저해

말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells: PBMC)를 이용한 실험을 통해 Th1(helper type1 T cell, 제1형 보조 T 세포) cytokine인 IL-2와 IFN- γ , Th2(helper type2 T cell, 제2형 보조 T 세포) cytokine인 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13의 발현이 육미지황탕에 의해 저해되는 것으로 확인되었다¹⁴⁾.

(2) 지방축적의 감소

Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty에 의한 제2형당뇨병을 가진 랫드에 30주 동안 1일 2.4 mg/kg 육미지황탕의 경구투여를 통해 내장에서의 지방축적이 감소되었다¹⁵⁾.

(3) 면역증강

육미지황탕 1일 5 g/kg을 1주일 동안 마우스에 투여한 결과, 임파구의 분화가 촉진되었다. 또한 cyclophosphamide와 hydrocortisone에 의해 유도된 흉선과 비장의 무게 감소가 육미지황탕에 의해 예방되었다. Dexamethasone에 의해 유도된 대식세포의 식작용 감소가 육미지황탕에 의해 개선되었다. 또한 편도선 세포의 interferon 생성을 증가시키는 것으로 확인되었다¹⁶⁾.

(4) 항암 및 항암제의 부작용 예방

육미지황탕 1일 15-20 g/kg을 발암물질 N-nitrososarcosine ethyl ester에 의해 유도된 squamous carcinoma과 ethyl carbamate에 의해 유도된 pulmonary adenocarcinoma를 가진 마우스에 1주일간 투여하여 발암발생율이 감소되었다¹⁷⁾. 육미지황탕을 1일 0.4 mg/kg을 약물항암치료를 받는 마우스에 10일 동안 투여하여 항암제에 의한 부작용이 현저히 감소되었다¹⁸⁾.

(5) 항돌연변이성

약 50일 동안 육미지황탕을 투여한 결과, 돌연변이와 발암이 현저히 감소되었다¹⁹⁾.

(6) 노화 지연

노화된 마우스에 1일 20 g/kg 육미지황환을 7일 동안 투여하여 혈청에서의 산화적 스트레스의 지표인 lipid peroxide과 lipofuscin함량이 감소되었다. 또한 항산화효소인 SOD(superoxide dismutase) 활성이 증가되었다²⁰⁾.

(7) 혈당 및 중성지방 감소 등

당뇨를 가진 햄스터에 육미지황탕 1일 2.4 g/kg을 3일 동안 투여하여 혈당, 요질소, 중성지방이 감소되었다. 동일한 용량으로 5일 동안 투여한 결과, 칼륨증과 소변에서 ketone 함량이 감소되었다.

정성적인 마우스와 음이 부족한 마우스에 육미지황탕 1일 0.5 g/kg을 7일 동안 투여한 결과, 혈당이 감소되었다²¹⁾.

(8) 항고지혈증

고지혈증을 가진 햄스터에 육미지황탕 1일 2회의 10 ml/kg을 투여한 결과, 혈청의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방이 감소되었다. 또한 육미지황탕에 의해 HDL-콜레스테롤 증가에 의해 HDL-콜레스테롤/총콜레스테롤의 비가 증가되어 항동맥경화증 예방에 도움이 되는 것으로 추정된다²¹⁾.

4) 임상시험

(1) 루프스 신염의 재발율 감소

루프스 신염을 가진 64명을 두 그룹으로 나누어 육미지황탕을 투약하였다. 32명에게 치료약인 glucocorticoid와 cyclophosphamide와 함께 육미지황탕 복용을 통해 재발률이 감소하였으며 또한 양약치료제에 의한 부작용 역시 감소되었다²³⁾.

(2) 당뇨병 호전

육미지황탕을 약 20일 동안 53명의 당뇨병자에게 투여한 결과, 혈당이 46례에서는 상당히 호전, 5례에서는 호전, 나머지 2례에서는 무반응이 확인되었다. 인슐린-비의존성인 제2형당뇨를 가진 환자 65명에게 육미지황탕을 1일 분량을 5회로 나누어 투여한 결과, 30례에서는 혈당이 상당히 호전, 28례에서는 호전, 그리고 7례에서는 무반응이 확인되었다²⁴⁾.

(3) 신장염 호전

익모초와 반변련을 첨가한 육미지황탕 투여를 통해 신장염을 가진 16명의 환자에서 증상이 호전되었다. 환자 16명 중 만성신장염은 10명, 급성신장염은 4명 그리고 잠복기신장염은 2명이었다²⁵⁾.

(4) 요로결석 치료

요로결석을 가진 32명의 환자에게 육미지황탕을 처방한 결과, 30례에서는 결석이 제거되었고 나머지 2명에게는 효능이 없었다²⁶⁾.

(5) 갑상선기능항진증 치료

갑상선기능항진증에 의해 다양한 증상을 증첩

적으로 가진 환자 32명에게 육미지황탕을 투여하였다. 이들 환자 중 미만성 갑상선종(diffuse goiter) 28례, 혈관 잡음(vascular murmur) 15례, 안구돌출증 13례, 체중감소 29례, 비정상 심박동 28례, 그리고 모든 환자에서 요오드의 높은 흡수율이 정상 이상으로 높았다. 육미지황탕 15-20회의 처방을 통해 모든 환자에서 증상이 완화되었으며 요오도 흡수율도 정상 수준으로 회복되었다. 특히 혈관 잡음의 증상이 치료되었다²⁷⁾.

(6) 항암제 부작용 감소

다양한 악성종양을 가진 102 환자에게 약 20일 동안 육미지황탕을 처방한 결과, 항암제에 의한 부작용이 감소되었다. 갑상선암을 가진 48명의 환자에게 모려, 하고초와 폐모가 가미된 육미지황탕을 투약한 결과, 26례에서 상당히 호전, 21례에서 호전, 1례에서 무반응이 확인되었다²⁸⁻²⁹⁾.

2. 독 성

1) 제1상반응 및 제2상반응의 효소에 대한 영향: 한약-양약의 약물상호작용

육미지황탕에 의한 제1상반응 및 제2상반응의 효소에 대한 영향은 궁극적으로 한약-양약의 약물상호작용을 유도하는 기본 원리이다³⁰⁾. 육미지황탕과 양약의 약물작용에 의한 독성기전은 ① 육미지황탕에 의한 양약 혈중농도 증가, ② 육미지황탕에 의한 P450 활성화 및 저해를 통한 활성화중간대사체 생성이라는 2가지로 요약된다(Fig. 5).

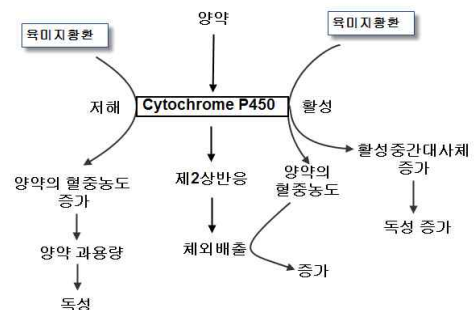


Fig. 5. Toxic mechanism by Yukmijihwang-hwan-drug Interaction. (Adapted from 박영철)

육미지황탕이 특정 약약의 대사에 관련이 있는 P450 효소 활성을 저해하면 약약의 혈중농도는 대사에 의한 친수성으로 전환되지 않아 지속적으로 혈관계에 고농도로 존재하게 되며 과용량에 의한 독성을 유발할 수 있다. 반면에 육미지황탕이 P450 활성을 증가시키면 약약의 대사가 촉진, 배출되어 약약의 약리작용을 저하시킬 수 있다. 육미지황탕은 특정 약약의 활성중간대사체의 활성 증가를 유도하여 독성을 더욱 심화시킬 수 있다.

육미지황탕을 구성하는 각 한약재는 제1상반응 및 제2상반응의 효소에 영향을 주지만 육미지황탕에 의한 영향은 또 다른 양상이다. 육미지황환을 구성하는 한약재의 함량비의 차이도 이들 효소의 발현에 차이를 유발한다. 육미지황환에 의한 P450 발현의 영향이 사람에게 확인되었다⁷⁾. 육미지황환 0.2g 정제를 평균연령 21.7±1.0세, 평균체중 59.3±8.7 kg의 중국인 남성 12명에게 1일 2회 14일 동안 투여하였다. Fig. 6은 육미지황환에 의한 CYP1A2, CYP2A6, NAT2(N-acetyltransferase type 2)와 XO (xanthine oxidase)의 활성 변화를 나타낸 것이다. 육미지황환은 CYP1A2의 활성은 약 30% 증가, 반면에 CYP2A6, NAT2와 XO의 활성은 감소를 유도하였다. 육미지황환의 이들 효소에 대한 영향은 다른 약물의 대사에 영향을 유도할 수 있다. CYP1A2와 CYP2A6에 의해 대사되는 약물을 함께 복용하였을 경우에 CYP1A2에 의한 약물대사는 증가하고 CYP2A6에 의한 약물대사는 감소한다. NAT2는 제2상반응에서 아세틸화 포함반응(acetylation conjugation)을 유도하는 효소이다. 육미지황환에 의한 NAT2 활성 감소는 제1상반응 후 제2상반응의 아세틸화 포함반응을 감소시킬 수 있다. XO는 산화적 스트레스 환경에서 xanthine dehydrogenase(XDH)으로부터 전환된다. XO는 활성을 통한 대사 과정에서 불가피하게 superoxide anion radical을 발생한다. 따라서 육미지황환에 의한 XO의 활성이 낮으면 낮을수록 항산화적 효능이 강하다는 것으로 이해할 수 있다.

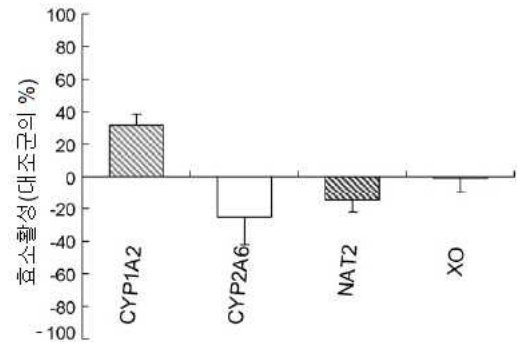


Fig. 6. The effects of Yukmijihwang-hwan on enzymes related to Phase I & II(Adapted from Chen)

이와 같이 육미지황환은 외인성물질의 대사와 관련된 효소의 활성을 증가시키거나 감소를 유도할 수 있다. 육미지황환의 이러한 영향은 약약을 비롯한 다른 외인성물질과 함께 투여 시 약물상호작용을 유발할 수 있다. 이러한 육미지황환의 caffeine 대사에 대한 영향을 이해할 수 있다. Caffeine의 인체내에서 대사되는 경로와 관련된 효소인 CYP1A2, CYP2A6, NAT2와 XO에 대해 나타난 것이다. 체내에 들어온 카페인의 84%가 CYP1A2에 의해 대사되며 결과적으로 생성된 1,7-dimethylxanthine의 90%가 CYP2A6에 의해 대사된다. 따라서 육미지황환을 카페인과 함께 복용하며 육미지황환에 의한 CYP1A2와 CYP2A6에 대한 영향을 통해 카페인의 대사에 큰 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 육미지황환이 CYP1A2의 활성증가를 유도하기 때문에 더 많은 caffeine이 1,7-dimethylxanthine으로 전환된다. 전환된 1,7-dimethylxanthine은 3 가지 경로를 통해 대사되는데 육미지황환에 의해 CYP2A6와 NAT2 활성이 억제되기 때문에 많은 양이 CYP1A2에 의해 1-methylxanthine으로 전환된다. 만약 caffeine이 아니고 활성중간대사체를 생성하는 약물이라면 육미지황환은 이러한 효소에 대한 영향을 통해 활성중간대사체 생성을 증가시킬 수도 감소시킬 수도 있다는 것을 의미한다. 이는 한약과 약약의 독물독력학적 약물상호작용의 좋은 예이라고 할 수 있다. 또한 한약이 다른 약물의 동태학적 양상의

변화를 가져올 수도 있다. 한약이 대사에 대한 영향을 통해 다른 약물의 혈중농도와 잔류시간에 영향을 줄 수 있다. Fig. 7은 육미지황환의 투여에 따라 카페인의 제1대사체인 1,7-dimethylxanthine의 혈중농도에 대한 시간별 변화를 나타낸 것이다. 육미지황환을 복용한 군에서의 1,7-dimethylxanthine의 혈중농도가 육미지황환을 복용하지 않은 대조군의 혈중농도보다 훨씬 높다는 것을 알 수 있다. 이는 육미지황환이 카페인의 1,7-dimethylxanthine으로 전환을 유도하는 효소인 CYP1A2 활성 증가를 유도하였기 때문이다.

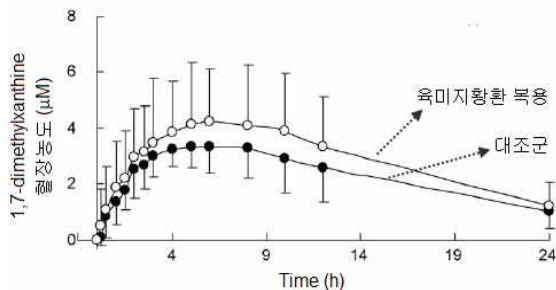


Fig. 7. The effect of Yukmijihwang-hwan on blood concentration of caffeine metabolites, 1,7-dimethylxanthine. (Adapted from Chen)

육미지황환의 이러한 효소활성은 약물의 혈중 잔류시간에도 영향을 준다. 육미지황환이 약물대사를 담당하는 효소를 저해하면 약물은 혈액뿐 아니라 조직에 오랜 시간 동안 머물 수 있다. 일반적으로 대부분의 약물은 지질막을 쉽게 통과하고 흡수를 높이기 친지질성으로 만들어 진다. 약물이 배출되기 위해서는 혈액에 쉽게 용해될 수 있는 친수성을 가져야 한다. 대사는 친지질성을 친수성으로 전환시키는 과정이다. 따라서 육미지황환에 의한 약물의 대사 저해는 친수성으로의 전환을 막아 약물의 체내 잔류를 증가시키게 된다. 또한 독성을 유발하는 활성중간대사체로 전환되는 경우에는 육미지황환에 의한 효소의 활성과 저해는 독성의 강도를 결정하게 된다. 즉, 육미지황환에 의해

효소활성의 증가는 더 많은 활성중간대사체를 생성하여 독성을 증가시키는 반면에 활성 감소는 활성중간대사체 생성을 억제하여 독성을 감소시키게 된다. 이와 같이 한약과 양약의 약물상호작용은 독물독력학적 및 독물동태학적 측면에서 영향을 줄 수 있다. 이러한 측면에서 사람을 이용한 육미지황환과 caffeine을 동시 투여하여 P450 효소 및 기타 관련 효소에 대한 영향과 혈중에서의 변화는 한약-양약의 약물상호작용을 이해하는데 좋은 자료이다.

2) 유전독성

유전독성(genetic toxicity)은 DNA 또는 염색체의 변화를 유발하는 돌연변이를 의미하며 유전독성시험은 특정 물질의 돌연변이 유발 유무를 확인하는 실험이다. 유전독성시험은 주로 3가지 시험인 미생물을 이용한 복귀돌연변이 시험, 세포를 이용한 염색체이상시험, 마우스를 이용한 소핵시험으로 구성되어 있다.

육미지황환에 의한 유전독성시험 결과, 복귀돌연변이 시험과 소핵시험에서는 돌연변이가 없었지만 염색체이상시험에서는 돌연변이가 확인되었다³¹⁾. Table 1에서처럼 CHL(Chinese hamster lung cell)을 이용한 염색체이상시험에서 S9분획(세포 자체가 외인성물질 대사와 관련된 효소가 없거나 부족하여 세포에 투여되며 P450 효소를 비롯하여 외인성물질 대사와 관련된 효소와 물질이 함유된 간조직의 분획)의 첨가 또는 비첨가 모두에서 염색체 이상이 유발되었다. 그러나 특히 S9분획을 넣은 염색체이상시험에서 돌연변이 유발이 전체 세포 중 21.5%로 높은 반면에 S9분획을 넣지 않은 4.5%에 불과하였다. 따라서 S9분획과 더불어 육미지황환이 염색체 이상을 유발하는 것으로 추정된다. S9분획은 수 많은 P450 종류를 포함하고 있는 랫드 간의 분획이다. 따라서 육미지황환에는 P450에 의해 활성중간대사체로 전환되어 DNA 손상을 유발할 수 있는 물질이 있는 것으로 추정된다. 그러나 육미지황환의 농도가 2,500 μg/ml에서는 염

색체이상을 유발하지 않고 5,000 µg/ml에서 상당히 발생했다는 것은 활성중간대사체 생성에 의한 것으로 판정하기에는 문제가 있다. 육미지황환의 투여농도 2,500 µg/ml과 5,000 µg/ml은 S9분획에 의한 활성중간대사체 생성이 모두 가능한 농도이기 때문에 돌연변이 발생이 두 농도에서 극단적인 차이가 있는 결과를 얻기에는 어려운 측면이 있다. 따라서 육미지황환에 의한 돌연변이 유발에 대한 가능성에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Table. 1. The effect of Yukmijihwang-hwan on the frequency of chromosome aberration

육미지황환 투여농도(µg/ml)	평균 염색체이상 세포수
6h treatment (+S9)	
0	0.0
1250	NC
2500	0.0
5000	21.5
양성대조물질: CPA	13.0
6h treatment (-S9)	
0	0.5
625	NC
1250	0.5
2500	4.5
양성대조물질:EMS	15.0

CPA: Cyclophosphamide monohydrate,
EMS: Ethylmethanesulfonate(Adapted from Ha Hyekyung).

3) 단회 및 반복투여독성

랫드를 이용한 단회투여독성시험을 통해 2,000 mg/kg 용량에서 사망이 확인되지 않아 육미지황탕의 근사치사량(approximate lethal dose)은 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 추정되었다. 또한 500, 1,000과 2,000 mg/kg/day 용량을 이용한 13주 반복투여독성시험에서 어떠한 용량에서도 임상병리적 및 조직병리적 변화가 없어 NOAEL이 2,000 mg/kg/day으로 추정되었다⁶⁾. 그러나 반복투여독

성시험을 통해 얻은 육미지황탕의 NOAEL은 잘못 결정된 것으로 사료된다. 이는 NOEL과 NOAEL의 명확한 차이에 대한 이해의 부족에 기인한다. 최대무영향용량(no-observed effect level, NOEL)은 시험물질에 의해 어떠한 약리적 및 독성적 영향을 유발하지 않는 최대용량을 의미한다. 반면에 최대무독성용량(no-observed adverse effect level, NOAEL)은 비독성 영향(non-adverse effect)은 존재하지만 독성영향(adverse effect)을 유발하지 않는 최대무독성용량을 의미한다. 이는 시험물질에 의한 영향은 있지만 영향이 독성영향이 아닌 비독성영향을 유발하는 최대용량을 의미한다. 비독성영향은 효소활성의 변화와 같이 시험물질에 의한 미미한 영향을 의미하며 시험물질을 제거하면 정상치로 되돌아오는 가역적인 변화를 의미한다. 육미지황탕에 대한 반복투여독성시험에서투여용량 500 mg/kg/day에서 암컷의 자궁무게가 평균 33%가 감소되었다는 것이 유일한 변화이다. 따라서 육미지황탕에 대한 수컷 NOAEL이 아닌 NOEL이 2,000 mg/kg/day이 된다. 암컷의 경우에 자궁의 변화를 육미지황탕에 의한 비독성영향으로 분류할 때 암컷 NOAEL은 500 mg/kg/day가 된다. 독성시험을 통한 한약에 대한 이러한 독성지표는 한약제제를 이용한 신약 개발 및 허가에 있어서 중요한 사항이기 때문에 올바른 이해가 필요하다.

IV. 결론 및 요약

육미지황환(또는 육미지황탕)의 동물실험 및 임상시험을 통한 새로운 약리효능과 안전성을 다음과 같이 요약할 수 있다.

1. 약리효과 및 임상시험결과

- 육미지황탕은 저하된 신장기능을 치료 및 예방한다.

육미지황탕은 음이 부족할 경우에 처방되는데

허혈-재관류에 의한 급성신부전의 랫드 모델을 통해 확인된 것이지만 육미지황탕은 감소된 신장 기능의 회복을 유도하는 것으로 추정된다. 특히 신장기능의 저하에 의한 수분재흡수 이상 및 전해질 불균형은 체내의 질소 노폐물 축적, 고질소혈증, 고혈압 등의 증상을 유발할 수 있다. 한방에서의 신장의 음부족이 신장기능 저하나 다양한 증상을 유발하는 것으로 가정했을 때 육미지황탕에 의한 신장의 음을 보충하는 것은 신장기능의 저하를 통한 기타 질환을 치료 및 예방을 의미하는 것으로 이해된다.

- 제2형당뇨발생을 예방한다.

약 40주의 시험기간 동안 육미지황환 투여를 통해 약 50% 정도 제2형당뇨 발생이 억제되었다. 육미지황환에 의한 이러한 제2형당뇨의 발생 억제는 지방과 당 대사에 관여하는 단백질인 adiponectin 발현 증가와 밀접한 관계가 있는 것으로 추정된다.

- 이외에도 약리 및 약력학적 특성은 cytokine 분비 억제, 지방축적 억제, 면역증강, 항암효능 및 항암제의 부작용 예방, 항돌연변이성, 노화 지연, 혈당감소를 비롯하여 항고지혈효능이 in vitro 및 in vivo를 통해 확인되었다.

- 임상시험에서 루프스 신염, 당뇨병, 신장염, 요로결석, 갑상선기능 항진증, 암 등이 임상시험을 통해 치료효능이 확인되었다.

2. 독 성

- 육미지황환은 CYP1A2 활성을 약 30% 증가시킨 반면에 CYP2A6, NAT2와 XO은 감소를 유도하였다. 육미지황환의 이들 효소에 대한 영향은 다른 약물의 대사에 대한 영향을 미칠수 있어 육미지황탕-양약의 약물상호작용을 유발할 것으로 추정된다.

- 육미지황환에 의해 돌연변이를 유발하는 유전독성이 확인되었지만 좀 더 심도가 있는 연구가 필요하다.

- 육미지황탕의 수컷 NOEL은 2,000 mg/kg/day이며 암컷 NOAEL은 500 mg/kg/day로 추정된다.

감사의 글

본 논문은 일부 2011년 상지대학교 교내연구비 지원에 의해 작성된 것임

참고문헌

1. Wang P, Hui S, Haitao LV, Wenjun S, Yuan Y, Ying H, Wang D, Zhang A, Wang X. Thyroxine and reserpine-induced changes in metabolic profiles of rat urine and the therapeutic effect of Liu Wei Di Huang Wan detected by UPLC-HDMS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;53:631-45.
2. Kang DG, Sohn EJ, Moon MK. Yukmijihwangtang ameliorates ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;104(1-2):47-53.
3. Rho S, Kang M, Choi B et al. Effects of Yukmijihwang-tang derivatives (YMJd), a memory enhancing herbal extract, on the gene-expression profile in the rat hippocampus. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;28(1):87-93.
4. Wei XL. Studies on learning and memory function-related genes in the hippocampus and the relationship between the cognitive enhancing effect of liuweidihuang decoction (LW) and gene expression. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2000;31(3):227-30.
5. Wu YC, Hsu JH, Liu IM, Liou SS, Su SH and Cheng JT. Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional

- medicine. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002; 23(12):1181-7.
6. Ha HK, Lee JK, Lee HY, Koh WS, Seo CS, Lee MY, Huang DS, and Shin HK. Safety Evaluation of Yukmijihwang-tang: Assessment of Acute and Subchronic Toxicity in Rats Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;8.
 7. Chen Ya, Zhen K, Yan J, Yang GP, Tan ZR, Zhou G, Ouyang DS, Wan H. A well-known traditional Chinese medicine, induces CYP1A2 while suppressing CYP2A6 and N-acetyltransferase 2 activities in man. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;132:213-8.
 8. Fernandez-Llama P, Andrews P, Turner R, Saggi, S, Dimari J, Kwon TH, Nielsen S, Safirstein R, Knepper MA. 1999. Decreased abundance of collecting duct aquaporins in post-ischemic renal failure in rats. *Journal of American Society Nephrology*. 1999;10:1658-68.
 9. Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, Weller JM. Renal hemodynamics in HgCl₂-induced acute renal failure. *Nephron*. 1977;18:326-32.
 10. Dong Z, Lavrovsky Y, Venkatachalam MA, Roy AK. Heme oxygenase-1 in tissue pathology: the Yin and Yang. *American Journal of Pathology*. 2000;156:1485-8.
 11. Tong YC, Hung YC, Lin SN, Cheng JT. Treatment effect of "ryu-wei-ti-huang-wan" (a Chinese herbal prescription) on the sexual performance of male rats with streptozotocin-induced diabetes. *International Journal of Urology*. 1996;57:230-4.
 12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl1):S5-S10.
 13. Qian Y, Xue YM, Li J, Zhu B, Pan YH, Zhang Y. Effect of Liuweidihuang pills in preventing diabetes mellitus in OLETF rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010; 30(1):21-4.
 14. Shen JJ, Lin CJ, Huang JL, Hsieh KH, Kuo ML. The effect of liu-wei-di-huang wan on cytokine gene expression from human peripheral blood lymphocytes. *Am J Chin Med*. 2003; 31(2):247-57.
 15. Xue YM, Luo R, Zhu B, Zhang Y, Pan YH, Li CZ. Liuweidihuang pills reduces visceral fat deposition in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006;6(10):1446-8.
 16. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Ling L. *Journal of Chinese Material Medica*. 1995;20(5):310.
 17. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Ting LJ. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 1983;24(6): 471.
 18. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Ping XJ. *Journal of Chinese Medicine*. 1992;7(4):205.
 19. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Gong LH. *Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1991; (12):555.
 20. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: San LN. *Journal of Pharmaceutical University of China*. 1990; 21(4):246.
 21. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Qi LY. *Journal of Chinese Patent Medicine*. 1994;16(6):38
 22. http://articles.directorym.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Kun K and Gu DG. *Journal of Combining Traditional Chinese*

- Medicine and Western Medicine. 1984;(12):742.
23. Zheng WC, Hu SJ, Fang Q, Intervention of liuwei dihuang pill on lupus nephropathy treated with cylophosphamide and glucocorticoids, Zhong Z, Xi Yi Jie He Za Zhi. 2005 Nov;25(11): 983-5.
24. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Gong XW. Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine. 1987;(3):14.
25. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Ji JL. Hunan Journal of Medicine. 1978;(4):26.
26. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Rang FG. Traditional Chinese Medicine Correspondence Courses. 1985;(6):521.
27. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Yun WC. Zibo Journal of Medicine. 1987;1(30).
28. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Xi DD. Journal of Traditional Chinese Medicine. 1995;16(11): 485.
29. http://articles.directory.com/Liu_Wei_Di_Huang_Wan-a853224.html: Ji PX, Journal of Combining Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. 1992;12(12):734.
30. 박영철, 신헌태, 이선동, 한약의 독물동태학적 특성. 대한예방한의학회. 2011;15(2):1-19.
31. Ha HK, Lee JK, Lee HY, Seo CS, Lee MY, Huh Jm, Shin HK. Evaluation of genotoxicity of Yukmijihwang-tang, a herbal formula. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2011;59:39-6.