

오령산의 고혈압 치료약물 가능성에 대한 개관

정민정¹, 강기완², 강자연², 윤지현³, 최유민⁴, 김홍준⁵, 선승호⁶, 장인수²

¹우석대학교 한의과대학 소아과학교실, ²우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

³우석대학교 한의과대학 본초학교실, ⁴우석대학교 한의과대학 침구학교실

⁵우석대학교 한의과대학 방제학교실, ⁶상지대학교 한의과대학 한방내과학교실

An Overview of the Applicability of *Oryung-san* as an Antihypertensive Agent

Min-jeong Jeong¹, Ki-wan Kang², Ja-yeon Kang², Jee-hyun Yoon³

Yoo-min Choi⁴, Hong-jun Kim⁵, Seung-ho Sun⁶, In-soo Jang²

¹Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

²Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

³Dept. of Herbology, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

⁴Dept. of Acupuncture, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

⁵Dept. of Prescription, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

⁶Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sang-Ji University

ABSTRACT

Objectives: This study assessed the application of *Oryung-san* (*Wuling-san* or *Gorei-san*), a common diuretic in traditional medicine, as an antihypertensive agent.

Methods: Experimental studies of the pharmacological properties of *Oryung-san*, including diuretic action and lowering effects on blood pressure, and toxicology and clinical trials were reviewed.

Results: In pharmacology, various, relatively safe diuretics are used to lower blood pressure and are the oldest and most studied antihypertensive agents. Despite many new drug approvals, antihypertensive diuretics are frequently used in Korea and Japan where high levels of sodium uptake are common. *Oryung-san* has been demonstrated to have diuretic, antihypertensive, and nephroprotective effects.

Conclusions: *Oryung-san* might be effective for lowering blood pressure based on the results of this literature review. Further evaluations and large-scale clinical trials of *Oryung-san* to treat primary hypertension are warranted.

Key words: herbal medication, hypertension, blood pressure, Korean medicine, *Oryung-san*, *Wuling-san*, *Gorei-san*

1. 서 론

고혈압은 만성 순환기질환 중에서 발생빈도가

가장 높은 질환으로, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 신장 질환, 동맥경화증 등의 중요한 위험인자이다¹⁻³.

수축기 혈압이 140 mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 진단하며⁴, 국내 뇌혈관질환 환자의 35%, 심혈관질환 환자의 21%를 고혈압이 차지할 정도로 기여가 큰 위험인자라고 보고되고 있어^{5,6}, 지속적인 치료와 관리가 필요한 중요한 질병이다. 보건복지부의 국민건강통

· 투고일: 2017.09.06, 심사일: 2017.09.20, 게재확정일: 2017.09.25

· 교신저자: 장인수 전북 전주시 완산구 중화산동 2-5

우석대부속한방병원

TEL: 063-220-8608 FAX: 063-220-8616

E-mail: mackayj@naver.com

계에 의하면, 만 30세 이상의 고혈압 환자 비율이 1998년 29.9%에서 점차 감소하여 2007년 24.6%로 감소하다가 다시 2011년 28.5%, 2015년 32%의 증가 추세에 있다⁵. 이처럼 만성질환의 수위를 차지하는 고혈압의 관리에는 막대한 비용이 지출되고 있는데, 2015년 기준 1조 79억원으로 국내 의약품 생산량의 6.9%를 차지하고 있으며, 항고혈압의 외래 요양급여 청구 금액은 1조 5968억원으로 높은 비중을 차지하고 있다⁷.

최근 항고혈압제의 사용 동향을 살펴보면, 주요 고혈압치료제 42개(처방액 순)의 원외처방액을 분석한 결과, 안지오텐신수용체차단제(ARB), 칼슘통로 차단제(CCB) 복합제 주도 아래 안지오텐신수용체차단제(ARB), 칼슘통로 차단제(CCB) 단일제가 강세를 보이고 있으며, 최근 복합제가 연평균 10% 이상 성장하고 있다⁸. 고혈압약 시장은 노바스크를 필두로 한 CCB가 처방약의 50% 이상을 차지하며 20년 이상을 주도해왔으나, Cozaar를 시작으로 ARB가 등장하면서 국내 처방약의 상위에 랭크된 약제들이 모두 ARB로 바뀌었고, 최근에는 ARB-CCB 복합제가 시장의 대부분을 주도하고 있고, 이노제를 결합한 복합제 역시 많이 활용되고 있다⁸.

반면, 고혈압의 의료 영역에서 중요한 부분을 차지하는 질환임에도 불구하고, 현재 한방급여에서 차지하는 고혈압치료비용은 입원 33위, 외래의 경우 순위 30권 밖으로 밀려나 있어서, 양방의 요양급여 규모에 비해 상대적으로 낮은 실정이다⁹.

서양의학에서 고혈압 약물 치료의 원칙은 다음과 같다. 2기 고혈압($\geq 160/100$ mmHg) 또는 고위험(표적장기손상, 심뇌혈관질환) 1기 고혈압($\geq 140/90$ mmHg)은 생활습관 개선을 시작함과 동시에 항고혈압제를 투여할 것을 권고하고 있으며, 심뇌혈관 질환이나 표적장기 손상이 없는 1기 고혈압은 수개월 간의 생활습관 개선 후 목표혈압 이하로 혈압조절이 안된다면 약물치료를 시작할 것을 권고하고 있다¹⁰. 표적장기 손상이 없는 1기 고혈압은

단일제로 시작하고 2-3개월 후 목표혈압 이하로 조절이 안되면 약제의 용량을 올리거나 약제를 추가하는 병용요법을 고려하며, 표적장기 손상이 있는 1기 고혈압 또는 2기 고혈압은 처음부터 2제 이상의 병용요법을 고려한다¹⁰. 고혈압의 일차 선택약은 안지오텐신전환효소억제제(ACEI), ARB, CCB, 티아지드계 이노제, 베타 차단제(BB)이며, 병용요법으로는 ARB와 CCB, ARB와 티아지드계 이노제, CCB와 티아지드계 이노제가 1차로 권고되는 약물의 조합이다¹⁰.

티아지드계 이노제는 항고혈압제로서 가장 오랜 역사를 가지고 있는 약물로, 2015년에 대한의학회와 질병관리본부에서 발표한 [일차 의료용 고혈압 권고활용 매뉴얼]에서 일차 선택약에 포함되어 있다¹⁰. 따라서, 이러한 티아지드계 이노제의 역할을 대체할만한 한약이 있다면, 고혈압의 한의치료에서 새로운 영역을 개척할 수 있을 것이다.

본 연구에서 고혈압 치료제인 '이노제'로서 가능성을 높이 본 한약제제는 한의학에서의 대표적인 利水劑인 '오령산(五苓散)'이다. 오령산(五苓散)은 《傷寒論·辨太陽病脈證并治中》에 처음 등장하는 처방으로 저령(豬苓), 복령(茯苓), 택사(澤瀉), 백출(白朮), 육계(肉桂)로 구성되어 있으며, 利水滲濕하고 溫陽化氣 함으로써 水濕이나 痰飲의 정체로 나타나는 질환에 쓰이는 방제이다¹¹. 본 연구에서는 대표적인 利水劑인 오령산의 고혈압 치료 약물로서의 가능성을 모색해 보고자한다.

II. 본 론

1. 오령산 개별 구성 약재의 이노작용

개별 구성 약재 중 저령, 복령, 택사, 백출은 약리학적인 기전 면에서 이노작용을 가지고 있다.

Zhao 등은 저령에 함유된 성분 중 ergone이 가장 강력한 이노활성 성분이라고 보고하고 있으나¹², 이노작용의 주작용 물질로 보기 어렵다는 보고도 있다¹³. 이러한 논란에도 불구하고, 저령의 이노작

용은 신세뇨관에서 전해질 및 물의 재흡수를 억제하는 것에 기인하는 것으로 생각된다¹⁴.

복령의 경우, 물 추출물을 rat에 경구 투여한 결과, 소변배출량이 증가하였으며, 심부전에 사용되는 약물인 furosemide에 비해서 전해질 불균형이 낮게 유도되었으며 체액량 조절을 통해서 심장 기능을 유의적으로 향상시킨다는 연구가 보고된 바 있다¹⁵.

택사의 에탄올 추출물과 물 추출물을 rat에 경구투여하면 저농도 에탄올 추출물에서는 이뇨작용 및 전해질 배설량이 증가하고 고농도에서는 억제되는 양상을 보였으며¹⁶, rat 모델에서 택사추출물의 에틸아세테이트 분획층 투여 시에 저농도에서 소변량 및 전해질 배설량을 증가시켰다¹⁷. 또한 택사의 주성분이라 알려진 alisol B를 신장염 모델 rat에 투여했을 때 단백뇨 및 병리조직학적인 개선 효과가 관찰되었다¹⁸.

백출의 경우, 백출 에탄올 추출물이 원형질 막의 고유 효소이자 Na^+ 와 K^+ 의 능동수송과 관련있는 ($Na^+ + K^+$)-ATPase activity 저해활성을 보여 이뇨작용이 보고된 바 있다¹⁹.

Table 1. The Prescription of *Oryung-san*

Herbal name	Scientific name	Amount (g)
澤瀉	<i>Alisma canaliculatum</i>	2.00
豬苓	<i>Polyporus umbellatus</i>	1.50
茯苓	<i>Poria cocos</i>	1.50
白朮	<i>Atractylodes macrocephala</i>	1.50
肉桂	<i>Cinnamomum cassia</i>	1.00

2. 오령산의 이뇨작용 및 강압작용, 신장보호효과에 대한 동물실험 연구

Lee의 연구에서는, 건강한 토끼의 한쪽 귀 정맥에 오령산과 4종의 가미오령산을 주입하고, 대조군에는 생리식염수를 120분 동안 주입하여 검액 투여 전후 30분 간격으로 채뇨와 채혈을 시행한 결과,

모든 실험군에서 Na^+ 와 Cl^- 의 배설량이 증가하였고 K^+ 는 일부 가미오령산군에서만 배설량이 증가되었으며 모든 실험군에서 배뇨량이 증가하여 오령산의 이뇨효과를 확인하였다²⁰.

Ahn의 연구에서는 정상 쥐에게 오령산을 3가지 경로로 약물을 투여하여 오령산의 이뇨효과를 확인하고자 하였다. 정맥투여, 복강투여, 구강투여를 하였는데, 복강 투여한 오령산군은 유의한 효과가 없었으나 정맥투여와 구강투여한 오령산군은 요량과 전해질 배설량 증가와 관찰되었으며, 구강투여군은 creatinine 제거율이 증가하는 등 이뇨효과를 보고하였다²¹.

또한 Ahn의 또 다른 연구에서는 Sprague Dawley rat에 7일간 1일1회 오령산을 경구 투여하였다. 오령산 투여군은 요량, 요내 전해질 배설량, 사구체 여과율이 증가하였고, 요량증가는 모든 시간대에 현저하였으며 혈청 renin activity와 aldosterone의 감소시켜 renin-angiotensin-aldosterone system의 억제를 통한 이뇨효과와 나트륨 배설항진을 보고하였다²².

Kim의 연구에서는 위내 cannule 삽입수술을 한 쥐에게, cannule을 통해 오령산을 투여하였다. 실험군에서 요량, 요중 전해질 및 creatinine 배설량, 삼투압 농도가 증가되었으며 혈중 renin activity는 증가하였고 Atrial natriuretic peptide(ANP)농도는 감소하는 것을 확인하였다. 이를 통해 오령산의 이뇨 및 전해질 배설촉진 등의 효과가 renin 및 ANP와 밀접한 관련이 있음을 보고하였다²³.

Kurita T의 연구에서는 Sprague Dawley rat를 생리식염수군, 저용량 오령산군, 고용량 오령산군, furosemide군, acetazolamide군 총 5개 군으로 나누고 3일간 검액을 경구투여한 결과, 저용량 오령산군에서 요량의 증가와 신장 피질의 Aquaporin 3(AQP3) mRNA와 신장 수질의 AQP2와 AQP3 mRNA의 유전자 발현 억제효과를 보였으며 실험군에서의 요량증가가 AQP mRNA 유전자발현억제와 관련 있음을 보고하였다²⁴.

Ahn의 연구에서는 신성고혈압을 유발한 쥐를 대상으로 하여 오령산의 이뇨작용 및 강압효과를 알아보려 하였다. Sprague Dawley rat의 좌측심동맥에 클립을 끼워 2K1C 신성고혈압을 유발시킨 후 sham군과 2K1C군 두 군에 대해 오령산을 3주 동안 경구 투여한 결과 2K1C군의 수축기 혈압은 감소하였고, 신장피질의 ACE, AT1P의 mRNA발현이 감소하는 것을 확인하였다. sham군과 2K1C군 모두 무처치군에 비하여 요량과 요 전해질 배설량, creatinine 제거율이 증가하는 등 뚜렷한 이뇨효과를 보였고, 이는 renin angiotensin system을 억제함으로써 나타나는 효과로 보인다는 연구결과를 발표하였다²⁵.

Han의 연구에서도 신성고혈압을 유발한 쥐를 대상으로 하여 오령산의 이뇨작용 및 강압효과를 알아보았는데, 오령산은 소변 배출량을 증가시키고 혈압을 낮추며, 혈청 전해질 함량의 균형을 유지하는데 치료효과를 나타내었다고 보고하였다²⁶.

이상의 연구들에서 오령산의 이뇨작용은, 양방의 이뇨제들이 단일이노기전을 기반으로 한 것과는 달리, 전해질의 배설량 증가, 레닌-안지오텐신 시스템의 억제, AQP2와 AQP3 mRNA의 유전자 발현 억제, 사구체 여과율의 증가 등의 여러 가지 복합적인 기전을 통하여 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이뇨작용으로 인한 강압효과까지 나타냄을 확인할 수 있었다.

3. 오령산의 신장보호효과에 대한 동물실험 연구

Cho의 연구에서는 gentamicin sulfate로 급성 신부전을 유발한 쥐에게 8일간 1일 1회 가미오령산을 경구투여하고 5일 간격으로 채혈 후 혈청을 분리하여 측정된 결과, 혈청 creatinine, BUN, uric acid, AST, Mg 및 Phosphate치가 감소되었고 Na^+ 와 Cl^- 치가 증가되었으며 단백질과 혈뇨가 부분적으로 개선되어 급성신부전에서 발생한 사구체 여과기능과 세뇨관 재흡수기능 저하가 개선되었다 보고 하였다²⁷.

Ahn의 연구에서도, gentamicin sulfate로 급성 신부전을 유발한 쥐에게 오령산을 경구투여하여, 혈청 중 creatinine, BUN, uric acid, ALP activity, K^+ 가 증가되었고 요중의 creatinine, 전해질 및 신혈류량과 사구체여과율의 감소가 완화되어 사구체 여과기능 손상, 세뇨관 기능저하가 오령산 투여에 의해 회복되었다 보고하였다²⁸.

Lee의 연구에서는 가미오령산의 신장보호효과를 알아보았는데, gentamicin sulfate로 급성신부전을 일으킨 후 가미오령산을 투여하한 결과, 혈청 중 triglyceride와 Na^+ 이 감소되었으며, 요량과 요 중 K^+ 배설량이 증가하여 사구체 여과기능 저하를 개선시키는 효과를 발표하였다²⁹.

이상의 연구에서 오령산은 이뇨작용 뿐만 아니라 신장보호효과를 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

4. 오령산의 독성연구

오령산의 독성연구(*In vivo*)는 단회투여독성, 반복투여독성 모두 관련 연구가 보고된 바 있다.

Rat의 치사량은 12 g/kg 이상이라 보고된 바 있으며³⁰, 박의 연구에서는 오령산 열수 추출물의 단회투여 급성독성 여부를 평가하고자 ICR 마우스를 대상으로 시험물질을 경구 투여하고 14일 동안 치사율, 체중변화, 임상증상, 부검소견, 혈액 생화학지표 등을 관찰, 분석하였다. 한계투여용량(2,000 mg/kg/day)까지 경구 투여하여도 사망동물이 관찰되지 않아, ICR 마우스에서 오령산의 LD50 값은 2,000 mg/kg/day 이상으로 판단된다 보고하였으며, 투여된 시험물질이 원인으로 의심되어지는 체중의 이상 변화나 독성에 의한 어떠한 이상 증상이 전혀 관찰되지 않았고, 부검 시 육안 관찰에 의한 외관상의 이상이나 내부 주요 장기의 이상 병변 소견을 전혀 관찰할 수 없었으며 혈액 생화학적 지표들에 대한 측정 및 분석 결과, 대조군과 시험물질 투여군 사이에 유의한 차이는 없었다³¹.

반복투여 독성의 경우 300 mg/kg, 1000 mg/kg, 3000 mg/kg의 용량으로 4주간 반복 투여한 결과

독성을 관찰할 수 없었다 보고된 바 있다³⁰. Zhang의 연구에서는 3개월 동안 오령산을 99000 mg/kg/day 투여한 결과, 간, 신장, 부고환에 독성발현을 보여, 오령산의 반복 투여시 주의하여 사용해야 할 것이라고 결론을 내렸다. 그러나, 이 연구는 국내 독성 시험 상용량의 24~100배를 투여한 연구로, 일반적인 용량에 비해 과다 용량을 투여한 연구로 생각된다³².

이상의 연구에서, 오령산의 단회투여 독성은 한계투여용량으로 사용하여도 독성은 없고, 반복투여시 독성이 나타난다고 하는 보고가 있으나 이는 오령산의 1회 투여량과 1일 투여량을 감안했을 때 무리한 고용량의 투여로 인한 독성으로 보이며, 따라서 독성의 유발 가능성은 없다고 판단된다. 오령산의 경우, 1회 투여 용량은 2.5 g, 1일 2~3회로 규정되어 있어 이상의 연구결과를 바탕으로 살펴볼 때, 고혈압의 치료기간을 감안하더라도 오령산의 장기 투여 시에도 독성은 나타나지 않을 것으로 보인다.

5. 오령산의 고혈압 치료에 대한 임상 연구

저자들은 임상논문을 대상으로 수행한 체계적 문헌고찰에서 오령산의 고혈압의 치료 효과를 살펴 보았다³³. 고찰을 위해서 한국전통지식포털(KTKP), OASIS(전통의학정보포털), CNKI(China National Knowledge Infrastructure), PubMed, Embase, Science Direct, CINAHL(Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), J-Stage, CiNii 등의 검색 엔진을 이용하여 오령산의 고혈압 치료와 관련된 문헌을 검색하여 RCT 3편, 임상보고 6편을 선정하였다.

논문에서 인용된 무작위 대조 임상연구를 살펴 보면, Peon 등³⁴의 무작위배정 임상연구에서는 저지방, 저염식의 식이요법을 병행하면서, 대조군의 경우 Vamlodipine 2.5-5 mg을 매일 1회 투여하고, 치료군은 동일하게 Vamlodipine을 복용하면서, 매일 丹芪五苓散 1첩을 2회에 나누어 2개월간 투여하

였다. 치료 후 수축기 혈압은 치료군이 169.3±17.4 mmHg에서 139.9±11.3 mmHg, 대조군이 167.4±16.9 mmHg에서 148.6±10.5 mmHg로 감소하였고(p<0.01), 이완기 혈압은 치료군이 93.8±7.6 mmHg에서 79.1±6.9 mmHg, 대조군이 94.2±7.1 mmHg에서 83.8±5.4 mmHg로 감소하여, 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p<0.05).

Quan 등³⁵의 무작위배정 임상연구에서는 초기 신장 손상의 진단 기준에 부합하는 환자를 치료군 35명, 대조군 30명으로 나누어, 공통적으로 Benazepril 10 mg을 매일 1회 복용하고, 치료군은 추가로 加味五苓散合六味地黃湯 1첩을 매일 2회에 나누어 8주간 복용하였다. 치료 후 수축기 혈압은 치료군이 158.45±11.05 mmHg에서 135.52±10.89 mmHg, 대조군이 162.04±12.16 mmHg에서 146.29±11.78 mmHg로 감소하였고(p<0.01), 이완기 혈압은 치료군이 93.23±9.38 mmHg에서 80.29±9.44 mmHg, 대조군이 91.83±8.24 mmHg에서 85.36±10.32 mmHg로 감소하여, 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p<0.05).

Fan 등³⁶의 무작위배정 임상연구에서는 대사증후군의 진단 기준에 부합하는 80명을 대상으로, 2주간 규칙적인 운동과 식이요법을 통해 건강한 생활습관을 유지하면서 매일 Perindopril 4 mg 1회, Metformin 0.25 g 2회, Fenofibrate 0.25 g 1회 복용하여 혈압, 혈당, 혈중지질을 안정적으로 조절하였다. 이후, 치료군 40명, 대조군 40명으로 무작위 배정하고 둘 다 기존의 치료방법을 유지하면서, 치료군은 별도로 12주간 매일 五苓散을 복용하였다. 그 결과, 수축기 혈압은 치료군이 152.42±11.48 mmHg에서 128.50±3.72 mmHg, 대조군이 151.28±11.84 mmHg에서 138.33±4.64 mmHg로 감소하였고(p<0.01), 이완기 혈압은 치료군이 92.07±9.57 mmHg에서 80.67±2.46 mmHg, 대조군이 94.01±8.04 mmHg에서 88.80±2.66 mmHg로 감소하여, 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(p<0.01).

이상과 같이 RCT 논문을 살펴보면, 세 편 모두

치료군은 오령산 또는 가미방과 항고혈압제의 병행투여군으로 하고, 대조군은 항고혈압제 단독투여군으로 설정하였다. 연구 결과 오령산의 병행투여시 항고혈압제 단독투여에 비하여 부가적인 강압효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 오령산 가미방을 사용한 점은 연구 결과를 분석하는데 제한점이 될 수 있다고 사료된다³³.

한편, 저자들은 증례보고를 통해서 오령산 단일투여를 통한 일차성 고혈압의 치험 1례를 발표하였다³⁷. 본 증례에서는 47세 고혈압 환자를 대상으로 오령산 단일 제제를 투여하여 혈압을 관리했으며, 약물치료 이외에는 JNC-7⁴에서 권고하는 일반적인 생활관리 방법을 지도하였다. 상기 환자는 3주 이상의 과로 후 面腫, 上熱感, 頭重感을 동반한 고혈압(190/120 mmHg) 발생하여, 오령산 투여 중 항고혈압제(Cozaar 100 mg/day)를 처방받아 복용하였으나, 복용 후 眩暈, 惡心 등의 이상반응으로 2일 후 복용을 중단하였다. 이후 3개월간 오령산 과립제 복용 및 생활관리를 통하여 정상혈압을 회복하였고, 오령산 복용을 중단한 이후 생활관리만으로 정상 혈압을 유지하였음을 보고하였다.

6. 티아지드계 이뇨제의 단점을 보완한 대체제로서의 오령산의 가능성

이뇨제는 신장에서 나트륨 재흡수를 막거나 배설을 촉진함으로써 요량을 증가시킴으로서 강압작용을 나타낸다³⁸. 원위세관에서는 NCC(Na-Cl-cotransporter)를 통하여 5~7%의 나트륨 재흡수가 일어나는데, 티아지드계 이뇨제는 이 원위세관에 작용하는 것으로 알려져 있다. 티아지드계 이뇨제에 의한 혈압 강하효과는 수축성 혈압 10~15 mmHg, 확장기 혈압 5~10 mmHg 정도를 감소시켜서 보다 강력한 이뇨효과를 가지는 고리 이뇨제에 비하여 월등한 것으로 알려져 있으며, 이들 이뇨제의 혈압강하 효과는 초기에는 이뇨 작용으로 혈장량과 세포외액의 감소로 인하나, 지속적으로 사용하는 경우 말초혈관 저항 감소로 인한 직접적인 혈관확장 작용도

있는 것으로 알려져 있다³⁸. 뿐만 아니라, 2차 약으로 사용하면 나트륨과 수분의 저류를 경감시키고 ACE 억제제, β 차단제 등과 병용하면 강압효과를 증강시켜¹⁰, 최근 이뇨제와 결합된 복합제들이 시판되고 있고, 그 점유율이 높아지고 있다⁸.

따라서, 티아지드계 이뇨제는 부종, 심부전, 수축기 고혈압이 높은 고령자에 유용하며, 대사 이상이나 신부전이 없는 여성 고혈압 환자에게도 적절하나, 부작용으로 통풍, 고요산혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증, 이상지질혈증, 내당능 장애, 발기장애 등을 유발할 수 있다¹⁰. 결과적으로, 티아지드계 이뇨제의 상대적 금기증은 대사 증후군, 내당능장애, 임신, 고칼슘혈증, 저칼륨혈증이며, 절대적 금기증은 통풍이다¹⁰. 티아지드계 이뇨제는 타 항고혈압제에 비해서 약물이상반응이 상대적으로 거의 없는 편에 속하지만, 이처럼 여러 가지 이상반응이 있는 것이 사실인데 반해, 오령산은 기존 연구들에 의해 통풍^{39,40}, 임신 고혈압⁴¹, 저칼륨혈증⁴² 등의 치료 효과가 있는 것으로 알려져, 티아지드계 이뇨제의 단점을 보완한 대체제로서의 가능성을 보여주고 있다.

1) 통풍에의 적용

Ding XQ의 연구에서 potassium oxonate 투여로 고요산혈증을 유발한 Kunming계 쥐에게 오령산을 7일간 1일 1회 경구투여하였고, 채뇨는 5일째부터 24시간 동안, 채혈 및 신장조직채취는 7일째 마지막 약 투여 1시간 후에 하여, 물 투여 대조군과 비교한 결과 혈청 uric acid, creatinine 등의 감소로 요산 배설과 신장기능 개선효과를 보였으며 mURAT1, mGLUT9를 하향조절하고 mOAT1, mOCT1, mOCT2, mOCTN2를 상향조절하여 신장보호효과가 확인하였다³⁹.

Yang Y의 연구에서는 6주 동안 고과당식을 투여하여 신장손상을 유발하여 생긴 고요산혈증 ICR계 쥐에 오령산을 6주 동안 투여하여, 24시간 동안 채뇨, 마지막 약 투여 1시간 후 채혈 및 신장조직 채취해 대조군과 비교한 결과, 혈청 uric acid,

creatinine, BUN수치가 감소하고, 요산 분획배출률은 증가하였으며, 사구체내 염증세포의 침윤이 완화된 것을 확인하였다. URAT1, GLUT9, ABCG2, OAT1, OCT1, OCT2 등의 신장 유기 이온 수송체 조절을 통한 신장 기능 보호효과가 TLR4/MyD88 signaling과 NLRP3 inflammasome 활성화역제로 인한 IL-1 β 의 생산저해와 관련 있을 것이라 보고하였다⁴⁰.

이러한 연구결과를 근거로 볼 때, 오령산은 uric acid 배출을 촉진시키는 작용이 있는 것으로 보이며, 따라서 티아지드계 이뇨제 사용이 불가한 통풍 환자에도 오령산은 사용할 수 있을 것으로 보이나 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

2) 임신 고혈압에의 적용

Takei H의 연구에서는 임신 14일에 L-NAME를 투여하여 자간전증을 유발시킨 암컷 쥐에게 임신 14일부터 20일까지 7일간 오령산을 경구투여하였다. 임신 19일 째 수축기혈압을 측정하고 임신 20일째 채혈한 결과, 오령산은 임신군과 비임신군에 관련 없이 내생적 혈관 확장제인 혈청 CGRP 농도를 증가시키고, 수축기 혈압을 감소시켜 L-NAME으로 유발된 임신 중 고혈압 쥐에 대해 혈압 강화 효과를 나타낼 수 있음을 확인하였다⁴¹.

이러한 연구결과를 근거로 볼 때, 오령산은 Thiazide 계 이뇨제의 상대적 금기증인 임신 중 고혈압 환자에게도 오령산은 사용할 수 있는 가능성이 있다고 생각되나, 관련 논문이 적었다. 따라서 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

3) 저칼륨혈증 등 전해질불균형 상황에서의 적용

Qiu의 연구에서 1차성 신증후군 환자 47명을 대상으로, 치료군 24명은 Prednisone 1 mg/kg, Furosemide 60 mg와 오령산, 대조군은 Prednisone 1 mg/kg, Furosemide 60 mg 만을 7일간 복용한 후 혈청 전해질을 측정된 결과 치료군에서 대조군에 비해 노량이 유의하게 증가하였으며($p < 0.01$), 치료군과 대조군에서 모두 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증의 발생빈도가 유의하게 감소하였고($p < 0.05$),

특히 치료군이 대조군에 비해 저칼륨혈증, 저칼슘혈증의 발생이 유의하게 낮았다($p < 0.05$)⁴².

김의 연구에서는 이뇨제 furosemide를 투여 후 Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ 등의 농도를 감소시킨 rat에게 오령산을 투여하였는데, 오령산이 일반적으로 알려진 이뇨작용을 나타내지 않고, 배뇨를 감소시켜 전해질 손실을 억제하는 방향으로 작용하는 것을 보고하였다. 이는 오령산이 수분을 체내로 배설하는 이뇨 효능만을 가진 것이 아니라, 수분 손실이 많은 상태에서는 오히려 수분배출을 감소시켜 체내 수분 대사에서 항상성을 유지하는 작용이 있는 것으로 해석된다⁴³.

오령산이 수분대사에 있어 항상성을 유지하는 작용은 AQP을 억제하는 기전이 밝혀짐으로써 설명되고 있다. 몇몇 연구에서 오령산의 전해질 불균형 상황에서의 양방향성의 효과, 즉 이뇨와 항이뇨 작용을 밝히고 있다. 저나트륨혈증과 관련된 오령산의 작용기전으로 항이뇨호르몬(ADH) 생산억제 작용⁴⁴, AQP-3, AQP-4 직접억제작용⁴⁵, AQP-2 발현억제작용²⁴이 보고된 바 있다. 항이뇨호르몬은 V2 receptor와 결합하면 자극성 G protein(Gs)으로부터 시작하는 연쇄 신호전달을 거쳐 AQP-2의 발현을 증가시킨다. 뇨세관강의 물은 뇨세관측막의 AQP-2를 지나 집합관세포로 이동하며, 나아가 혈관측막에서 항상성에 의해 발현해있는 AQP-3, AQP-4를 지나 혈관내부로 재흡수된다. 오령산은 AQP-3, AQP-4에 대한 직접저해작용을 갖는 것 이외에도, Prostaglandin E2의 생산을 증가시키는데, PG는 억제성 G protein(Gi)를 거쳐 AQP-2의 발현을 억제한다⁴⁶(Fig. 1).

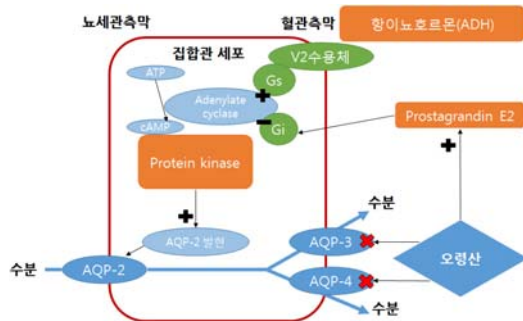


Fig. 1. The action of *Oryung-san* for the water regulation in collecting duct of kidney.

이러한 점으로 미루어 볼 때, 티아지드계 이뇨제의 상대적 금기증인 저칼륨혈증, 저나트륨혈증에 오령산을 적용해볼 수 있는 가능성을 엿볼 수 있으며, 티아지드계 이뇨제와 달리 오령산은 이뇨작용으로 인한 전해질 불균형을 초래하는 부작용의 발생이 적을 것으로 생각된다.

III. 고찰 및 결론

고혈압의 치료약은 작용 기전에 따라서 ACEI, ARB, BB, CCB, 이뇨제 등이 사용되고 있으며⁴⁷, 특히 티아지드계 이뇨제의 경우 미국 JNC 7 지침에서도, 효과와 안전성이 충분히 입증된 가장 오래된 항고혈압제이며, 일차선택약으로서 우수한 가치가 있음을 언급하고 있다⁴. 그러나, 티아지드계 이뇨제는 혈압강하 작용이 완만하고 효과가 약하기 때문에 단독투여나 일차 선택약으로서의 사용에 이견이 있었으나³³ 대한의학회에서 2014년에 발표한 일차 의료용 고혈압 임상진료지침에는 일차 선택약으로 포함되어있는데¹⁰, 이는 나트륨 과잉 섭취가 높은 수준인 한국인 식생활 습관의 특수성과 가장 오래된 항고혈압제로서 이뇨제의 효과 및 안전성이 충분히 확인되었고⁴⁸, 아직까지 무작위배정 임상연구에서 심각한 부작용이 없는 것으로 입증된 점을 고려할 때, 여전히 장점이 있는 것으로 평가되기 때문이다⁴⁹.

한의학에서는 고혈압이라는 병명은 없지만 頭痛, 眩暈의 범주에서, 肝陽上亢을 비롯한 痰濕, 瘀血 및 氣虛, 肝腎陰虛 등의 변증 범위에서 인식하고 있으며⁴⁸, 한의학 임상에서는 변증 분류에 따라서 平肝潛陽, 祛痰, 活血去瘀, 補肝腎陰, 補腎陽 등의 치료법을 사용하는 것이 보편적으로, 고혈압에 利水劑를 처방으로 사용하는 경우는 드문 편이다³³.

고혈압에서 일차 선택약으로 광범위하게 사용되는 티아지드계 이뇨제처럼, 한의학의 利水劑를 고혈압에서 적용할 수 있지 않을까라는 가설이 본 연구의 시작이었으며, 그 중 한의학에서 대표적인 利水劑인 오령산의 고혈압 치료약물로서의 가능성을 모색해보았다.

오령산의 개별 구성 약재 중 저령, 복령, 택사, 백출은 약리학적인 기전 면에서 이뇨작용을 가지고 있으며, 양방의 이뇨제들이 단일이노기전을 기반으로 한 것과는 달리, 오령산의 이뇨작용은 전해질의 배설량 증가, 레닌-안지오텐신 시스템의 억제, AQP2와 AQP3 mRNA의 유전자 발현 억제, 사구체 여과율의 증가 등의 여러 가지 기전을 통하여 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라, 급성신부전을 유발한 쥐를 대상으로 한 실험을 통하여, 오령산의 신장보호효과까지 확인할 수 있었다. 또한 오령산은 이뇨효과 뿐만 아니라 전해질 불균형 상태에서 항이노작용을 통한 수액대사 조절의 가능성을 보여줌으로써, 利水劑가 아닌 체내 수분 대사를 조절하는 利水劑의 의미를 재확인함과 동시에 티아지드계 이뇨제의 단점을 보완할 수 있는 가능성을 제시하였다.

고혈압의 질병의 특성상 약물을 장기 복용할 수밖에 없는데, 따라서 반복 투여 독성이 고혈압의 치료약물의 중요한 고려사항 중 하나이다. 오령산의 반복투여에 관한 논문을 살펴본 결과 오령산의 장기 투여 시에도 독성은 나타나지 않을 것으로 보여 안전한 약물로 사료된다.

오령산의 고혈압 치료 가능성을 모색한 다수의 동물 실험 연구 결과에 비해, 오령산의 고혈압 치

료에 대한 임상연구는 많지 않았다. 저자들은 이전 연구에서 오령산의 병행투여 시 항고혈압제 단독 투여에 비하여 추가적인 강압효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었으며, 오령산 단일 투여를 통한 일차성 고혈압의 치험 1례를 통하여, 오령산 단일 투여와 생활관리를 통한 고혈압 치료의 가능성을 엿볼 수 있었다.

이상에서 오령산의 고혈압 치료제의 가능성을 살펴보았다. 하지만, 오령산이 고혈압 치료제의 가능성을 높이고 높은 수준의 근거를 마련하기 위해서는, 티아지드계 이뇨제와 오령산의 효과를 비교하는 잘 설계된 대규모 임상연구가 필요할 것이다.

Acknowledgement

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(HB16C0023).

Reference

1. Choi SW, Han SW, Ok JS, Yoo BS, Shin MS, Park SH, et al. A multicenter cohort study of primary hypertension in Korea: study design and interim analysis of the Korean registry of target organ damage in hypertension(KorHR). *Clin Hypertens* 2017;23(1):16.
2. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994;344(8915):101-6.
3. Guo X, Zhou B, Nishimura T, Teramukai S, Fukushima M. Clinical effect of qigong practice on essential hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of alternative and complementary medicine. J Altern Complement Med* 2008;14(1):27-37.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
5. Shin J, Park JB, Kim KI, Kim JH, Yang DH, Pyun WB, et al. 2013 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part I-epidemiology and diagnosis of hypertension. *Clin Hypertens* 2015;21:1.
6. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable diseases: current status of major modifiable risk factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46(4):165-72.
7. KPMA. Pharmaceutical Industry Data Book. 2016. [accessed 2017 Aug. 25] URL=http://www.kpma.or.kr/attach/1611_KPMA%20DATA%20BOOK_ver1.pdf
8. E-Daily News. Development of hypertension drug '3 in 1 combination'. [accessed 2017 Aug. 25] URL=<http://www.edaily.co.kr/news/NewsRead.edy?SCD=JC61&newsid=01341526612814560&DCD=A00306&OutLnkChk=Y>
9. Health Insurance review & assessment service. Medical Statistics Index. 2015. [accessed 2017 Aug. 25] URL=https://www.khiss.go.kr/board/bbs_read.jsp?tname=MINBOARD358&bbsid=B301&cat_bbsid=&bbs_seq=434&jkey=&jword=&pg=4&htxt_code=12536978062659050219061516896964&wj_vcs=&reverseNum=182&forwardNum=31
10. Korean Academy of Medical Sciences. Evidence-based Guideline for Hypertension in Primary Care. 2014. [accessed 2017 Aug. 25] URL=<http://www.guideline.or.kr>
11. The education committee of Korean medicine college for Herbal formula science. Herbal

- formula science. Seoul: Yeonglimsa; 2003, p. 504-6.
12. Zhao YY, Xie RM, Chao X, Zhang Y, Lin RC, Sun WJ. Bioactivity-directed identification of diuretic compounds from *Polyporus umbellatus*. *J Ethnopharmacol* 2009;126(1):184-7.
 13. Yuan D, Mori J, Komatsu KI, Makino T, Kano Y. An anti-aldosteronic diuretic component(drain dampness) in *Polyporus sclerotium*. *Biol Pharm Bull* 2004;27(6):867-70.
 14. Zhu YP. Chinese Materia Medica Chemistry: Pharmacology and Applications. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1998, p. 501-2.
 15. Wu ZL, Ren H, Lai WY, Lin S, Jiang RY, Ye TC, et al. Sclederma of *Poria cocos* exerts its diuretic effect via suppression of renal aquaporin-2 expression in rats with chronic heart failure. *J Ethnopharmacol* 2014;155(1):563-71.
 16. Feng YL, Chen H, Tian T, Chen DQ, Zhao YY, Lin RC. Diuretic and anti-diuretic activities of the ethanol and aqueous extracts of *Alismatis rhizoma*. *J Ethnopharmacol* 2014;154(2):386-90.
 17. Chen DQ, Feng YL, Tian T, Chen H, Yin L, Zhao YY, et al. Diuretic and anti-diuretic activities of fractions of *Alismatis rhizoma*. *J Ethnopharmacol* 2014;157:114-8.
 18. Hattori T, Nishimura H, Makino B, Shindo S, Kawamura H. Sairei-to inhibits the production of endothelin-1 by nephritic glomeruli (2): alisols, possible candidates as active compounds. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40(2):33-41.
 19. Satoh K, Yasuda I, Nagai F, Ushiyama K, Akiyama K, Kano I. The effects of crude drugs using diuretic on horse kidney (Na⁺+K⁺)-adenosine triphosphatase. *Yakugaku Zasshi* 1991;111(2):138-45.
 20. Lee SI. Studies on the diuretic action of Oryeongsan and Kami-Oryeongsan. *Kor J Pharmacog* 1981;12(1):31-43.
 21. Ahn YM. Oryeongsan has different effects on water and electrolyte balance by routes of administration. *Master's Thesis, Wonkwang University* 2011:58.
 22. Ahn YM, Cho KW, Kang DG, Lee HS. Oryeongsan (Wulingsan), a traditional Chinese herbal medicine, induces natriuresis and diuresis along with an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. *J Ethnopharmacol* 2012;141:780-5.
 23. Kim KA, Min YK, Lee HS, Ryu DG. Effects of the gastric administration of Oryungsan water extract on the renal function, plasma renin activity and plasma levels of atrial natriuretic peptide in the rats. *J Oriental Physiology* 1996;11(2):89-98.
 24. Kurita T, Nakamura K, Tabuchi M, Orita M, Ooshima K, Higashino H. Effects of Gorei-san: a traditional Japanese Kampo medicine, on aquaporin 1, 2, 3, 4 and V2R mRNA expression in rat kidney and forebrain. *J Med Sci* 2011;11(1):30-8.
 25. Ahn YM. Effects of Oryeongsan on Regulation of Renal Function and Hormonal Balance in Hypertensive Rats. *Ph.D. Thesis, Wonkwang University* 2016:82.
 26. Han YP, Wang NS, Mi SQ, Liu QD. Effect of Wuling powder on rats with renal hypertension. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2003;1(4):285-8.
 27. Cho DH, Doo HK, Kim IS, Sohn SY, Chung YH, Han YH, et al. Effects of Gamioryeongsan, Gamiyukmijihwangtang and vinegar on rats with acute renal failure induced by gentamicin sulfate. *J Kyung Hee Univ* 1991;7(3):287-311.
 28. Ahn SY. Effects of Oryeongsan and Yukmijihwangtang on rats with acute renal failure induced by

- gentamicin sulfate. *Master's Thesis, Kyunghee University* 1993:59.
29. Lee MG. Effects of Paljungsan and Kamioryungsan on rats with acute renal failure induced by gentamicin sulfate. *Master's Thesis, Kyunghee University* 1997:43.
 30. Tsumura & Co. Tsumura Goreisan extract granules for ethical use. Revised: May 2007(4th version) [accessed 2017 Aug. 25] URL=http://www.tsumura.co.jp/english/products/pi/JPR__T017.pdf
 31. Park H, Hwang Y, Ha J, Jung K, Ma J. Acute Toxicity Study on Oryeong-san in Mice. *Herbal Formula Science* 2013;21(1):111-8.
 32. Zhang Y, Wang N, Liu Q, YE S, OU W. Evaluation of Toxicity of WLS. *Chinese Journal of Modern Drug Application* 2008;2(12):16-8.
 33. Lee H, Kang K, Lee E, Lee S, Han C, Jang I. A Systematic Review on Antihypertensive Effects of Oryeong-san. *Korean J Orient Int Med* 2013;34(3):289-97.
 34. Peon X, Cheng X, Sung R, Kong B. Clinical observation on 80 cases of primary hypertension treated by Amlodipine and Danqi Wuling powder. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica* 2011;32(9):23-4.
 35. Quan Y. Investigation of renal protective effect in early hypertensive renal injury by supplemented Wuling San combined with Liuweidihuang decoction. *Capital Medicine* 2011;(08):44-6.
 36. Fan Y. Clinical research on treatment of Wuling power on metabolic syndrome. *Guangzhou University of Chinese Medicine* 2012:1-50.
 37. Jang I, Kim M, Han H, Jeong M, Kang S. Treatment of primary hypertension by Oryung-san monotherapy: a case report. *J Internal Korean Med* 2014;35(1):106-10.
 38. Jeon U. Principles and Practice of Diuretic Therapy. *Korean J Med* 2011;80(1):8-14.
 39. Ding XQ, Pan Y, Wang X, Ma YX, Kong LD. Wuling San ameliorates urate under-excretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice. *Chin J Nat Med* 2013;11(3):214-21.
 40. Yang Y, Zhang DM, Liu JH, Hu LS, Xue QC, Ding XQ, et al. Wuling San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose-induced hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol* 2015;169:49-59.
 41. Takei H, Nakai Y, Hattori N, Yamamoto M, Takeda S, Yamamoto M, et al. The herbal medicines Saireito and Boiogito improve the hypertension of pre-eclamptic rats induced by Nomega-Nitro-L-arginine methyl ester. *Phytomedicine* 2007;14:591-600.
 42. Qiu Y, Yu F, Zhang W, Zhou M. Clinical observation on effect of Wuling powder on electrolyte in patients with nephrotic syndrome. *CJGMCM* 2016;31(18):2665-8.
 43. Kim SY. Influence of Goryeosin infusion solution on the change of serum electrolytes in rats. *Dajeon Univ* 1990:1-38.
 44. Ito Y. Pathophysiology of the Goreisan show lowering of osmolality set point. *Japanese Journal of Oriental Medicine* 1978;28:91-9.
 45. Isohama Y. Modulation of aquaporin water channel function by Kampo medicines. *Kampo and the newest therapy* 2008;17:27-35.
 46. Sakamoto A, Kuriyama K, Konoshita Y, Hodaka K, Kainuma M. A case of hyponatremia complicated with small cell lung cancer successfully treated with Goreisan. *Kampo Med* 2015;66(2):124-30.
 47. The education committee of Korean medicine college for cardiology and neurology. The cardiology

- and neurology in Korean medicine Vol. 2. Seoul: Woori medical books: 2016, p. 196-8, 366-75.
48. The Korean society of hypertension. Hypertension management guidelines. [accessed 2017 Aug. 25] URL = <http://www.koreanhypertension.org>
49. Chae S. Is diuretics the top priority? *Cardiovascular Update* 2003;5(3):11-5.