

소아의 난치성 신증후군의 한약 치료에 대한 최신 임상연구 동향

장은하¹ · 민상연² · 김장현^{1,*}

¹동국대학교 분당한방병원 한방소아과, ²동국대학교 일산한방병원 한방소아과

Abstract

Review of Clinical Research for Herbal Medicine Treatment on Refractory Nephrotic Syndrome in Children

Jang Eun Ha¹ · Min Sang Yeon² · Kim Jang Hyun^{1,*}

¹Department of Pediatrics, Dongguk University Bundang Oriental Hospital,

²Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Oriental Hospital

Objectives

The purpose of this study is to analyze clinical studies on effectiveness of herbal medicine in refractory nephrotic syndrome (RNS).

Methods

We searched the randomized controlled trials (RCTs) with herbal medicine treatment on RNS from the Pubmed, CNKI, OASIS, NDSL, J-stage, and CiNii. The demographic data, duration of illness, intervention, treatment period, outcome, adverse events, and composition of herbal medicine were analyzed for this study.

Results

11 RCT studies were selected and analyzed. The children in the control group were given western medicine therapy, and the treatment group was given herbal medicine along with the same western medicine of the control group. The most commonly used herbal medicines were the prescriptions to treat 'Kidney Deficiency with Blood Stasis (腎虛兼瘀血)' which composed of 'Promoting blood circulation (化瘀)', 'Diuresis-inducing (利水)', or 'Heating Yang (溫陽)' medicine based on 'Replenishing Kidney or Spleen (補腎, 補脾)' medicine. In the treatment group, proteinuria and serum lipid was significantly decreased, serum albumin was significantly increased, and total effective rate was significantly higher than the control group. Hypercoagulation and relapse rate was also significantly reduced. Adverse events were significantly lower in the treatment group.

Conclusions

Herbal medicine treatment on pediatric RNS can be suggested as a new treatment for children who have less response to the conventional therapy. It can also supplement the limitations of the western medicine by reducing adverse events from the steroids and immuno-suppressive agents, and lower the relapse rate as well.

Key words: Refractory nephrotic syndrome, Herbal medicine, Children, Complementary and alternative medicine, TCM, Kampo medicine.

Received: July 02, 2020 • Revised: August 21, 2020 • Accepted: August 24, 2020

*Corresponding Author: Kim Jang Hyun

Department of Korean Pediatrics, Dongguk University Bundang Korean Hospital, 268, Buljeong-ro, Bun-dang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-865, Republic of Korea.
Tel: +82-31-710-3724 / Fax: +82-31-710-3780

E-mail: kjh@dongguk.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 전신 부종 및 고지질혈증을 동반하는 임상증후군으로 소아에 비교적 흔한 신장질환이다. 보고된 연간 발병률은 어린이 100,000명당 2~7명, 성인 100,000명당 3명이다¹⁾. 국제 소아 신질환 공동 연구진 (International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC)에서는 신증후군의 90%는 일차성 사구체 질환이고, 소아의 일차성 신증후군을 병리학적으로 분류하면 미세변화형 (minimal change lesion, MCL)이 약 77%, 막성 증식성 사구체 신염 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)이 7.5%, 국소성 분절성 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)이 7% 정도라고 보고하고 있다²⁾. MCL은 소아에서 7세 미만 소아에서는 90%, 연장아에서는 50%를 차지할 정도로 소아 신증후군의 원인 중 가장 흔한 질환이었으나, 최근 MCL의 유병율은 감소하고, FSGS의 유병율은 증가하는 추세이다¹⁻³⁾.

난치성 신증후군 (refractory nephrotic syndrome, RNS)은 원발성 신증후군 중 ①빈발 재발형 (frequent relapse nephrotic syndrome, FRNS) ②스테로이드 의존형 (steroid dependence nephrotic syndrome, SDNS) ③스테로이드 저항성 (steroid resistance nephrotic syndrome, SRNS)의 임상적 특징을 나타내는 경우를 말한다. FRNS는 재발이 6개월에 2회 이상 또는 1년에 4회 이상 있는 경우이고, SDNS는 FRNS 중에서 스테로이드 치료 중이거나 중지한 지 2주 이내에 재발하는 경우이며, SRNS는 고용량의 스테로이드를 4주 동안 매일 투여하여도 관해가 유발되지 않는 경우이다⁴⁾. RNS는 어린이와 청소년의 신증후군의 25~40%를 차지하며, 성인에서의 발생률은 최대 70%로 훨씬 더 높다⁵⁾.

신증후군의 초기 치료로 스테로이드 (prednisolone 60 mg/m²/day)를 4~8주간 투여하여 관해를 유도하고 이후 서서히 감량하며 중지한다. 그러나 재발하는 환자의 경우 장기간의 스테로이드 사용이 불가피하며, 이것이 반복되는 경우 성장기 환자의 쿠싱 증후군, 백내장, 당뇨, 성장지연, 골다공증 등 심각한 약물 이상반응의 위험이 커지게 된다. 따라서 2012 KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) 가이드라인에서는 소아 SDNS, FRNS 환자에게 cyclophosphamide, cyclosporine, levamisole, mycophenolate mofetil 등과 같은 세포독성 항암제 및 면역억제제를 corticosteroid-sparing

agent로 사용하는 것을 권고하고 있으며, 소아 SRNS 환아에게는 Cyclosporin 장기 투여, Mendosa 요법 등을 권고하고 있다⁶⁻⁸⁾.

Cyclophosphamide는 소아 FRNS의 관해 유지에 효과적이지만 골수 억제 및 생식선 독성 등의 심각한 약물 이상반응이 보고되고 있으며⁹⁾, Cyclosporin은 재발 횟수 감소 효과에 관한 국외 보고는 있으나, SRNS 환아에서의 반응도는 보고자마다 상이하¹⁰⁻¹²⁾, 신독성과 고혈압, 고혈당, 다모증, 잇몸 증식증 등과 같은 약물 이상반응을 유발할 수 있어 투여 시 주의가 필요하다¹³⁾. 또한 일부 장기 연구에서는 면역 억제요법이 없는 보존 요법과 면역 억제요법의 관해율의 차이가 크지 않다고 보고되었다¹⁴⁾.

한의학적으로 신증후군은 주요 임상 증상에 의거하여 浮腫, 水腫 등의 범주에서 치료법을 찾을 수 있다. 초기에는 水腫과 外邪濕熱이 같이 나타나므로 標治가 주가 되고, 후기에는 本虛가 주가 되어 扶正培本을 주요 치법으로 삼는다¹⁵⁾. 국외에서 RNS 환자에게 한약을 투여하여 임상 증상을 개선하고 단백뇨를 줄이며 신장 기능을 보호 할 수 있다는 임상 근거들이 발표되고 있으며, 일부 약제는 면역 세포에 직접적인 영향을 주어 면역 기능을 조절할 수 있으므로 기존 치료법이 실패했을 때 대체 치료법으로 사용할 수 있을 것이라는 연구가 축적되고 있다^{16,17)}. 국내에서는 SRNS의 한약 치료 증례인 김¹⁸⁾의 연구와 안¹⁹⁾과 이²⁰⁾의 소아 미세변화 신증후군의 스테로이드와 한약의 병용투여 증례 연구 등이 있었다. 국내에서 RNS의 한약 치료에 관한 무작위 대조군 연구 (Randomized controlled trial, RCT)는 전무하여 객관적 치료 평가에 제한이 있는 반면, 중의학계에서는 소아 RNS에 대한 한양방 병행 치료에 관련된 RCT 연구가 활발하게 진행되고 있다.

따라서 저자는 소아 난치성 신증후군에 대한 한약 치료 효과를 평가한 국외 RCT 연구들을 분석하여 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. Materials & Methods

1. 문헌 검색

검색원은 영어 문헌은 Pubmed를 중국어 문헌은 CNKI를 한국어 문헌은 OASIS, NDSL을 일본어 문헌은 J-stage, CiNii를 이용하여 검색하였다. 최근 연구 동

향 과약을 위하여 출판연도는 2000년 1월부터 검색일 이전까지 출판된 연구를 대상으로 포함하였으며, 최종 검색일은 2020년 5월 25일이었다.

영어 문헌 검색은 'herb*', 'powder', 'decoction', 'complementary medicine', 'alternative medicine', 'traditional chinese medicine', 'kampo medicine'과 'nephrotic syndrome'과 'children', 'pediatric'을 순차적으로 교차하여 시행하였다. 중국어 문헌 검색의 경우 검색범위는 醫藥衛生科技에서 中醫學, 中藥學, 中西醫結合에 한정하였으며 intervention에 해당하는 'herbal', 'TCM', '中藥', '中藥學', '湯', '丸', '散', '方', '顆粒', '膠囊', '自拟'와 함께 participant에 해당하는 'nephrotic syndrome', '腎病綜合征'과 '小兒', '少兒', '兒童', 'children', 'pediatric'으로 증영문 교차검색을 시행하였다. 일본어 문헌 검색의 경우 intervention에는 'herb medicine', 'herbal medicine', 'traditional medicine', 'kampo', '漢方藥', '本草', '湯', '丸', '散', '方', '顆粒', '膠囊', '自拟'를 participant에는 'nephrotic syndrome', 'ネフローゼ症候群'과 'children', 'pediatric', '小兒', '幼子'을 사용하여 검색하였다. 한국어 문헌 검색은 '한약', '본초', '탕', '환', '산'과 '소아'와 '신증후군'을 검색하였다.

2. 선정기준 및 배제 기준

치료대상이 RNS (FRNS, SDNS, SRNS)인 연구만을 선별하였으며, 이차성 신증후군을 대상으로 한 연구는 배제하였다. 성별에는 제한을 두지 않았으나, 18세 미만의 소아를 대상으로 한 연구만을 포함하였다.

RNS 소아에게 한약 치료를 시행하고 치료효과를 평가한 임상연구 중 RCT만을 선별하였다. 한약치료군은 한약 단독 치료군 또는 한약과 양약 병용 투여군을 모두 포함시켰다. 대조군은 양약을 복용하는 경우로 한정하였고, 치료 효과가 없는 위약군만 있거나, 종래의 치료와 상이한 양약을 사용한 경우는 배제하였다.

한약은 경구 복용하는 경우로 한정하였고, 사용된 한약의 형태에는 제한을 두지 않았다. 사용한 한약에 대한 상세한 기술이 없는 경우는 배제하였다. 한약 이외의 다른 한의학적 치료를 병행한 경우는 제외하였다.

3. 자료수집 및 추출항목

선정된 연구는 최근 출판연도 순으로 배열하였으며, 각 연구별 참여인원, 연구 대상의 연령, 유병기간, 세부 진단명, 치료 약물, 치료 기간, 추적관찰 기간, 평가 지

표 및 결과, 약물 이상 반응에 관한 정보를 추출하였다 (Table 1). 한약 치료에 사용된 한약 처방의 구성은 도표로 정리하였다 (Table 2).

III. Results

1. 검색 결과

검색한 결과 Pubmed 52개, CNKI 333개, J-stage 21개, CiNii 17개, OASIS 0개, NDSL 0개가 검색되었다. 그 중 중복 문헌 78개를 제외한 후, 초록을 검토하여 선정과 배제기준에 따라 60개의 문헌을 포함시켰다. 이후 원문을 상세히 검토하여 기준에 부합하지 않는 49개의 논문을 배제하여 최종적으로 11편을 선정하였다 (Fig. 1).

2. 연도별 분포 및 출판편향

2019년에 1편²¹⁾, 2018년에 1편²²⁾, 2015년에 1편²³⁾, 2014년에 1편²⁴⁾, 2013년에 1편²⁵⁾, 2012년에 1편²⁶⁾, 2010년에 1편²⁷⁾, 2009년에 1편²⁸⁾, 2008년에 1편²⁹⁾, 2006년에 1편³⁰⁾, 2002년에 1편³¹⁾의 연구가 포함되었다. 포함된 연구 모두 중국에서 보고되었다.

3. 연구 설계

본 연구에 포함된 RCT들은 모두 실험군과 대조군 양군으로 이루어졌으며, 한약치료 및 양약치료 병용투여군과 양약치료군을 비교하였다. 실험군에서 한약과 병용투여된 약물은 prednisolone인 연구는 1편²²⁾, cyclophosphamide인 연구는 1편²³⁾, prednisolone과 대증 치료 (항응고제, 항고혈압제, 칼슘 보충제 등)인 연구는 1편²¹⁾, prednisolone과 면역억제제 (cyclosporine A 또는 mycophenolate motil)인 연구는 6편^{24,26-30)}, prednisolone과 cyclophosphamide 충격 요법인 연구는 2편^{24,31)}이다. 실험군 중재로 대조군과 동일한 중재에 한약을 추가한 논문은 10편^{21-26,28-31)}, 대조군 중재에 실험군 중재에 사용된 양약 이외의 추가 약물을 사용한 연구는 1편²⁷⁾이다 (Table 1).

4. 연구 대상자 특성

연구 대상자 수가 50명 미만으로 한 연구는 1편³⁰⁾, 50~100명은 9편^{21-24,26-29,31)}으로 가장 많았으며, 200명 이상은 1편²⁵⁾이었다.

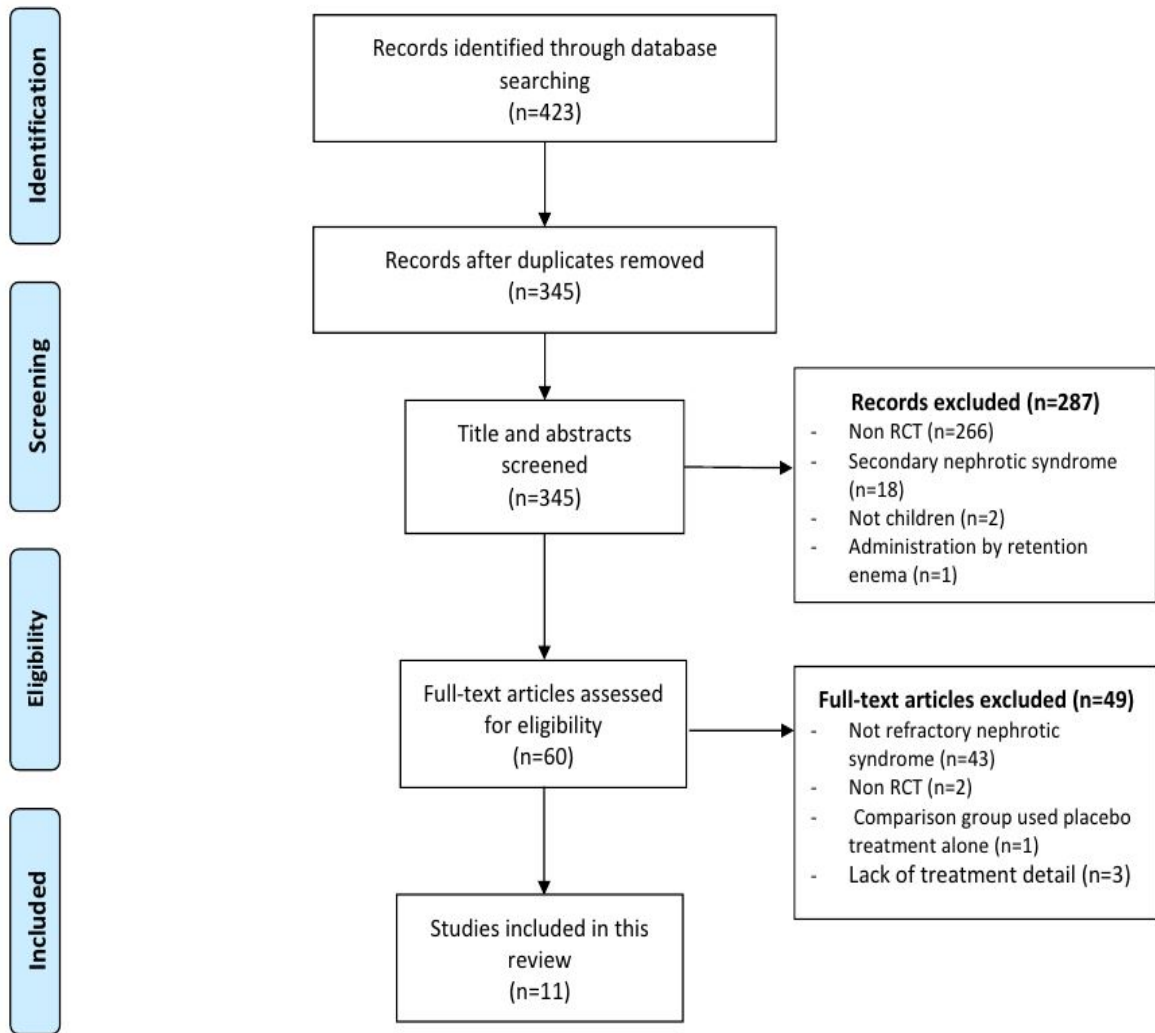


Figure 1. Flow diagram of study searching and selection.

모든 연구는 18세 이하의 환아를 대상으로 시행되었으며, 연구 대상의 최소 연령이 2세 이하인 논문은 8편^{21-24,26-29}, 5세 이하는 3편^{25,30,31}이었다.

대상 질환인 소아 RNS의 유병기간에 대해서 1편²²의 연구를 제외하고 최솟값, 최대값, 평균값을 모두 제시하였다. 포함된 연구 대상자들의 유병기간의 평균값이 6개월~1년인 연구는 2편^{21,24}, 1~2년은 5편^{23,26,28-30}, 2년 이상인 연구는 3편^{25,27,31}이다 (Table 1).

5. 난치성 신증후군의 분류 및 변증

임상적인 특징에 따라 FRNS, SDNS, SRNS로 하위 그룹을 분류한 연구는 2편^{21,31}, 재발 빈도로 분류한 연구는 5편²⁶⁻³⁰이다. 신장 조직 검사에 따른 병리학적 소견에 따라 분류한 연구는 2편^{22,25}, 하위 그룹을 제시하

지 않은 연구는 2편^{23,24}이다.

포함된 연구들의 治法은 다양하였으나, 11편 모두 각 연구마다 일관된 치법이 적용된 한약 처방을 투여하였다 (Table 1).

6. 치료기간 및 내용

한약의 치료 기간을 언급하지 않은 2편^{24,31}의 연구를 제외하고, 한약 치료기간은 4주²¹, 8주²², 2개월²⁶⁻²⁹, 3개월²³, 1년²⁵, 1년 이상³⁰이었다. 병용투여 된 양약의 치료기간은 연구별로 다양했으며, 한 연구 내에서도 환아에 따라 다르게 적용되었다 (Table 1).

치료약물의 제형은 과립제를 사용한 1편²⁷의 연구를 제외하고는 모두 탕제를 사용하였다.

선정된 연구 중 같은 처방을 사용된 경우는 健脾益腎活血方을 사용한 연구 2편^{23,25)}이었으며, 기본 처방은 같으나 가감을 다르게 한 경우는 腎康靈 加減을 활용한 연구가 5편²⁶⁻³⁰⁾이었다. 그 외에는 溫陽利水化痰方, 補腎消濁湯, 健脾益腎活血方, 蓼苓白朮散 加減, 腎康靈, 益氣滋腎活血方의 처방이 활용되었다.

실험군 한약의 하루 복용 횟수를 언급하지 않은 연구^{28,31)}는 2편이었고, 1회가 2편^{23,25)}, 2회가 6편^{21-22,24,26,29-30)}이었고, 연령에 따라 2~3회로 차등은 둔 연구는 1편²⁷⁾이었다 (Table 2).

7. 평가 지표 및 결과

11편의 연구 중 8편^{22,24-26,28-31)}에서 요단백 정량 검사를 평가 지표로 사용하였다. 요단백 정량검사는 24시간 동안 소변을 채집하여 그 안의 단백질을 측정하는 것으로, 8편의 연구 모두에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮다고 보고되었다. 나머지 3편의 연구 중 2편^{21,23)}에서 사용된 평가 항목 중 총유효율 평가에 요단백 검사가 포함되어 있다. 총유효율 평가에서는《兒童激素敏感反復/依存腎病綜合證診治循症指南》³²⁾과《中藥新藥臨床指導研究原則》에서 제시된 기준이 주로 사용되었으며, 5편^{21-24,28)}에서 평가지표로 활용되었다.

혈청 알부민을 평가 지표로 활용한 연구는 7편^{21,24,26,28-31)}으로, 모두 대조군보다 통계적으로 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

혈청 지질 관련하여 cholesterol, triglycerides, lipoprotein 등이 평가지표로 활용된 연구는 10편²²⁻³¹⁾이었다. 중성지질에서는 대조군과 유의한 차이가 나타나지 않은 3편^{22-23,27)}의 연구가 있었으나, 콜레스테롤 수치는 대조군에 공통된 양약 중재에 Dipyridamole을 추가 투여한 1편²⁷⁾의 연구를 제외하고는 9편^{22-26,28-31)} 모두 통계적으로 유의하게 낮았다.

혈액 응고와 관련된 fibrinogen, D-dimer, thromboxane 등의 수치가 평가지표로 활용된 연구는 4편^{21,29-31)}이었으며, 모두 대조군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

재발율을 평가한 연구는 3편^{21,23,28)}으로 2편^{21,23)}의 연구에서는 6개월 후 추적관찰을 통해 재발율을 평가하였으며, 모두 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 낮은 빈도로 재발하였다. zheng²⁸⁾의 연구에서는 추적 기간을 달리하여 평가하였으며 6개월, 1년 후의 재발빈

도는 실험군에서 유의하게 적었으나, 2년 후 재발율은 실험군이 대조군보다 적긴 했으나 통계적으로 유의성을 띄진 않았다.

이외에 NF-κB, thromboxane A2 (TXA2), prostacyclin (PGI2), 6-keto-PGF 1α 등의 면역 관련 수치와 BUN, creatinine, urine volume, urine β2 microglobulin 등의 신기능 관련 검사 수치 등이 지표로 활용되었다 (Table 1).

8. 안전성 평가

선정된 연구 중 4편^{22,23,25,31)}의 연구에서 이상 반응을 기술하였으며, 모두 대조군에 비하여 실험군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 3편^{22,23,25)}의 연구에서는 개별 이상 반응에 대해 보고하였는데 이를 취합하면 실험군의 경우 설사 2례, 소화기계 이상 2례, 백혈구 감소증 3례, 간기능 이상 2례 등이 발생했고, 대조군의 경우 설사 2례, 소화기계 이상 8례, 경미한 탈모 3례, 백혈구 감소증 10례, 간기능 이상 5례 등이 보고되었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Studies

1 st Author (year) (country)	Sample size	Age range (Mean)	Duration of disease (Mean)	Subtype	Treatment group		Period of treatment/ follow up	Outcome measure	Result	Adverse event
					Control group	Treatment group				
Wei ⁽²¹⁾ (2019) (China)	68	34	2~17 (9.5) (7.1 ± 3.1m)	SR	15	Wenyang-Lishui-Huayua-bang + prednisolone 1.5~2 mg/kg/day +symptomatic treatment	4w / 6m	<4weeks> 1) urine volume 2) edema 3) BUN 4) serum Creatinine 5) Albumin 6) fibrinogen 7) D-dimer 8) Total effective rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T<C* 7) T<C* 8) T>C* {94.12% vs 84.22%} 9) T<C* 10) T<C* 11) T>C* 12) T<C*	NR
	13	FR	8	{Renal functional test} 1) 24h urine protein 2) BUN {Serum lipid} 3) TG 4) TC 5) Total effective rate	{14.7% vs 29.4%} {13} Respiratory infection : T<C* {67.6% vs 94.1%}					
						78	39	2~15 (7.42 ± 2.59)	MN MPGN FGS MCL	9 10 5 15
56	28	1~9 (4.6 ± 0.3) 5m~2y (1.1 ± 0.3y)	NR	16	JianniYishenHuoxue bang + Cyclophosphamide 8~12 mg/kg +5% D.W. 250 mL Qd Cyclophosphamide					
						80	40	1~12y (5.6 ± 2.4) (8.6 ± 4.2m)	NR	11 4
80	40	1~11y (5.4 ± 2.5) (9.1 ± 4.3m)	NR	11 4	prednisolone + Mycophenolate mofetil					

1st Author (year) (country)	Sample size	Age range (Mean)	Duration of disease (Mean)	Treatment group		Subtype	Period of treatment/follow up	Outcome measure	Result	Adverse event
				Control group						
Li ²⁵⁾ (2013) (China)	128	3~12 (6.5 ± 1.2)	7~50m (26.7 ± 3.3m)	NN	JianpiYishenHuoque bang + Cyclophosphamide pulse therapy	NN	1y / 1y	1) Total effective rate 2) 24h Urine Protein 3) TC	1) T>C* (97.7% vs 91.4%) 2) T<C+ 3) T<C+	T<C* (0.8% vs 6.3%) gastrointestinal disorder: 1/6 slight hair loss: 0/2
	256	4~14 (6.8 ± 1.1)	8~52m (26.9 ± 3.7m)	SN	Cyclophosphamide pulse therapy	NN				
Zheng ²⁶⁾ (2012) (China)	30	2~18 (7.21 ± 3.75)	6m~3.6 (1.43 ± 0.67y)	FR	Shenkangling Decoction prednisolone 1.5~2 mg/kg/day (4~8weeks or 2weeks after urine protein turns negative) (Tapering dose) Immunosuppressive agent (If partial or no effect of prednisolone) : 1) Cyclosporine A 5 mg/kg/day or 2) Mycophenolate mofetil 20 mg/kg/day	{Number of Relapse within 1 year : 2~7 (3.86 ± 1.32)}	Shenkangling: 2m prednisolone: 12~18m cyclosporine A: 3~6m mycophenolate mofetil: 6m	1) blood NPY 2) CH 3) TG 4) plasma Albumin 5) 24h urine protein	1) T<C* 2) T<C+ 3) T<C* 4) T<C* 5) T<C*	NR
	60	2~18 (7.22 ± 5.23)	6m~3.4y (1.38 ± 0.77y)	FR	prednisolone Immunosuppressive agent	{Number of Relapse within 1 year : 2~6 (3.11 ± 1.34)}	/ 3m			
Zheng ²⁷⁾ (2010) (China)	30	2~18 (6.75 ± 2.51)	7m~6y (2.17 ± 1.85y)	FR	Shenkangling granule prednisolone 1.5~2 mg/kg/day (After urine protein became negative, it was changed QOD) Sodium alginate Immunosuppressive agent (If urine protein does not turn negative after 8 weeks treatment) : 1) Cyclosporine A 5 mg/kg/day or 2) Mycophenolate mofetil 20 mg/kg/day	{Number of Relapse within 1 year : 3~8 (4.42 ± 1.65)}	Shenkangling: 2m prednisolone: 4~9m (Tapering dose) cyclosporine A: 3~6m mycophenolate mofetil: 6m Dipyridamole: 3m	1) CH 2) TG 3) LPa (lipoprotein)	1) T=C* 2) T=C* 3) T=C*	NR
	60	2~18 (6.86 ± 2.23)	6m~5y (1.93 ± 1.76y)	FR	prednisolone Sodium alginate Immunosuppressive agent Dipyridamole	{Number of Relapse within 1 year : 3~7 (4.38 ± 1.49)}	/ 3m			

1 st Author (year) (country)	Sample size	Age range (Mean)	Duration of disease (Mean)	Subtype	Treatment group		Period of treatment/ follow up	Outcome measure	Result	Adverse event
					Control group	Treatment group				
Zheng ⁽²⁸⁾ (2009) (China)	60	2~18 (6.80 ± 2.52)	6m~6y (2.15 ± 1.87y)	FR (Number of Relapse : 3~8 (4.4 ± 1.64))	Shenkangling Decoction	Shenkangling: 2m (after prednisone withdrawal)	1) NF-κB 2) TXB2 3) 6-keto-PGF 1α 4) plasma cortisol 5) 24h urine protein 6) Albumin 7) serum total protein 8) TC 9) TG 10) Recurrent rate (0.5 / 1 / 2 years)	1) T<C* 2) T<C* 3) T>C* 4) T=C* 5) T=C* 6) T>C* 7) T>C* 8) T<C* 9) T<C* 10) - 0.5y: T<C* {16.67% vs 50.00%} - 1y: T<C* {26.67% vs 63.33%} - 2y: T<C* {33.33% vs 73.33%}	NR	
					prednisolone Cyclosporine A	prednisolone Cyclosporine A				
Ai ⁽²⁹⁾ (2008) (China)	68	2~18 (5.87 ± 3.09)	7m~2.6y (1.42 ± 0.67y)	FR (Number of Relapse : 2~6 (3.80 ± 1.27))	Shenkangling Decoction	Shenkangling: 2m (after prednisone withdrawal)	1) NF-κB 2) TXB2 3) 6-keto-PGF 1α 4) 24h urine protein 5) serum total protein 6) Albumin 7) TC 8) TG	1) T<C* 2) T<C* 3) T>C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T>C* 7) T<C* 8) T<C*	NR	
					prednisolone 1.5~2mg/kg/day (+Tapering dose) Immunosuppressive agent (if partial or no effect of prednisolone) : 1) Cyclosporine A 5 mg/kg/day or 2) Mycophenolate mofetil 20 mg/kg/day	prednisolone Immunosuppressive agent				
Wei ⁽³⁰⁾ (2006) (China)	25	2.2~15 (7.92 ± 4.89)	6m~6y (2.15 ± 1.87y)	FR (Number of Relapse : 2~6 (4.2 ± 1.39))	Shenkangling Decoction	Shenkangling: > 1y (after hormone withdrawal)	1) cortisol 2) TXB2 3) 6-keto-PGF 1α 4) 24h urine protein 5) serum total protein 6) Albumin 7) TC 8) TG	1) T=C* 2) T<C* 3) T>C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T>C* 7) T<C* 8) T<C*	NR	
					prednisolone Immunosuppressive agent (if partial or no effect of prednisolone)	prednisolone Immunosuppressive agent				

1st Author (year) (country)	Sample size	Age range (Mean)	Duration of disease (Mean)	Subtype	Treatment group		Period of treatment/ follow up	Outcome measure	Result	Adverse event	
					Control group	Treatment group					
Wu ³¹ (2002) (China)	45	2~13 (6.8)	2m~5y (25.5m)	SR 14	Yiqi Zishen Huoxue Fang	Yiqi Zishen Huoxue Fang Fang: NR	1) 24h urine protein 2) serum Albumin 3) CH 4) BUN 5) Plasma viscosity 6) Hematocrit 7) Erythrocyte sedimentation rate 8) Fibrinogen 9) Erythrocyte electrophoresis	1) T<C* 2) T>C+ 3) T<C+ 4) T<C* 5) T<C* 6) T<C* 7) T=C* 8) T<C* 9) T<C*	T<C [†] (48.5% vs 95.2%)		
				SD 11	prednisolone 1.5~2 mg/kg/day (+Tapering dose)						
				FR 20	Cyclophosphamide 8~12 mg + D.W. 250 mL inj. twice a month						
	30	2.5~14 (7.1)	1m~4y (33.7m)	SR 7	prednisolone	/ NR					
				SD 8	Cyclophosphamide						
				FR 15							

SR: Steroid resistance, SD: Steroid dependence, FR: Frequent relapse, BUN: blood urea nitrogen, NR: not reported, T: Treatment group, C: Control group, TG: triglycerides, TC: total cholesterol, CH: cholesterol, MN: membranous glomerulonephritis (막성 사구체신염), MPGN: Membranoproliferative glomerulonephritis (막증식성 사구체신염), FGS: focal glomerular sclerosis (소상사구체경화증), MCL: Minimal Change Lesion (미세변화형 신증후군), NN: nephritis nephropathy, SN: simple nephropathy, NF-kB: nuclear factor-kappa B, TXB2: blood and urine thromboxane B2, (*P<0.05, †P<0.01, ‡P>0.05)

Table 2. Characteristics of Herbal Medicine.

Herbal medicine	Dosage form	Administration	Ingredients (1day dose)
WenyanglishuiHuayuabang (溫陽利水化痰方) ²¹⁾	decoction	BID	<i>Astragali Radix</i> (黃耆) 30 g, <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polyporus umbellatus</i> (豬苓), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15 g, <i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i> (附子), <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑), <i>Cinnamomi Cortex</i> (桂枝) 10 g.
BaoShenXiaoZhuo Decoction (補腎消濁湯) ²²⁾	decoction	100 mL BID	<i>Sargentodoxae Caulis</i> (紅藤), <i>Medicata Fermentata</i> (神麩) (炒), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) (炒) 20 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Amanitii Immaturus Fructus</i> (枳殼), <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 15 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香), <i>Hoelen</i> (茯苓) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 8 g.
JianpiYishenHuoxue bang (健脾益腎活血方) ^{23,25)}	decoction	200 mL QD	<i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草), <i>Leonuri Herba</i> (益母草), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃耆), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Hoelen</i> (茯苓) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g, <i>Hirudo Nipponica</i> (水蛭) 1 g.
XinlingBaizhusan (參苓白朮散) ^{加減} ²⁴⁾	decoction	100 mL BID	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15 g, <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆) 10 g, <i>Platyodi Radix</i> (桔梗) 6 g. · 腹水, 胸水 加 <i>Lepidii seu Decurainiae Semen</i> (葶藶子) 10 g, <i>Zambosyli Pericarpium</i> (花椒) 5 g. · 脾陽虛 加 <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 5 g. · 腎陽虛 加 <i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i> (附子) 5 g, <i>Cornu Cervi Degelatinatum</i> (鹿角霜) 10 g. · 濕熱 去 <i>Ginseng Radix</i> (人參) 加 <i>Cirsii Herba</i> (大薊), <i>Brecae Herba</i> (小薊) 10 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 3 g.
Shenkangling Decoction A (腎康靈湯劑 A) ²⁶⁾	decoction	100 mL BID	<i>Astragali Radix</i> (黃耆) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 15 g, <i>Montan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) 12 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Hoelen</i> (茯苓) 10g, <i>Notoginseng Rhizoma</i> (三七) 5 g.
Shenkangling Granule (腎康靈顆粒) ²⁷⁾	granule	10 g <7y: BID >7y: TID	<i>Astragali Radix</i> (黃耆), <i>Pseudostellaria heterophylla Radix</i> (太子參) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Montan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Dammacanthus indicus Herba</i> (綉花針) 15 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 9 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 6 g.
Shenkangling Decoction B (腎康靈湯劑 B) ²⁸⁾	decoction	NR	<i>Astragali Radix</i> (黃耆), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓) 9 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 6 g.
Shenkangling Decoction C (腎康靈湯劑 C) ^{29,30)}	decoction	150 mL BID	<i>Astragali Radix</i> (黃耆), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Dammacanthus indicus Herba</i> (綉花針) 15 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscorea Panbatatae Rhizoma</i> (淮山), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓) 9 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 6 g.
YiqiZishenHuoxueFang (益氣滋腎活血方) ³¹⁾	decoction	NR	<i>Astragali Radix</i> (黃耆), <i>Pseudostellaria heterophylla Radix</i> (太子參), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Leonuri Herba</i> (益母草), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Montan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Edithae Herba</i> (旱蓮草), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Hedyotis Herba</i> (白花蛇舌草).

BID: twice a day, QD: once a day, TID: three times a day, NR: not reported

IV. Discussion

소아 원발성 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 이상지질혈증 및 전신부종을 특징으로 하는 임상 증후군으로, 신사구체 장벽 기능의 결함으로 사구체 투과성이 증가하여 혈청 단백질 소변으로 소실됨으로써 발생한다. 소아에서는 원발성 신증후군이 신증후군의 90%를 차지하며, 이차성 신증후군은 Henoch - Schönlein 자반증, 전신성 홍반성 낭창 등의 전신 질환, B형 간염 바이러스 감염, 약물에 의한 경우이며, 약 10%를 차지한다^{1,2)}. 원발성 신증후군의 원인은 아직 확실하게 밝혀져 있지는 않으나 현재로서는 유전적 요인, 면역 관련 요인들과 관련이 있을 것이라고 여겨지고 있고, T세포 기능 이상으로 사구체 모세혈관 투과성을 증가시키는 물질이 분비되어 초래되는 것으로 추정된다³³⁾.

소아 난치성 신증후군은 스테로이드 저항형, 스테로이드 의존형, 그리고 빈발 재발형의 임상 경과를 나타내는 원발성 신증후군의 부분집합이다. 소아의 특발성 신증후군의 초기 치료로는 스테로이드요법과 대증치료가 사용된다. 소아 특발성 신증후군의 대부분은 스테로이드 반응성으로 이 중 약 30%는 한 번의 발병으로 재발 없이 완치되지만, 나머지 환이는 1회 이상의 재발을 경험하게 되고, 약 40~50% 정도가 FRNS 혹은 SDNS의 임상경과를 보이게 된다. 또한 SRNS에 포함되는 FSGS 환이는 부분 또는 완전 관해를 보이지 못하면, 50%에서 진단 후 5년 이내에 말기신부전으로 진행하게 된다^{6,7)}. 반복되는 스테로이드 치료의 부작용을 줄이고, 신증후군 관해 상태를 장기간 유지하기 위하여 면역억제요법 (cytotoxic agents, calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil, rituximab 등)을 추가적으로 사용하는 것이 권고되고 있다^{6,8)}.

그러나 스테로이드 및 면역억제제를 장기간 사용할 경우 신독성, 고혈당증, 이상 지질 혈증, 골다공증, 성선 위축, 면역저하, 감염 위험과 같은 심각한 부작용이 빈번하게 발생한다. 2012 KDIGO에서는 면역억제요법 치료 노출을 최소화시키면서 신증후군의 병리적 상태를 완화할 것을 권고하며, 말기신장질환 (ESRD)으로의 진행을 예방하지 못하면 수명의 단축 및 신장 이식 치료 등이 발생할 수 있으므로 환자 개별상태에 따라 치료의 득실을 판단할 것을 언급한다⁶⁻⁸⁾.

한의학에서 신증후군은 浮腫, 水腫의 범주에 속하

며, 주로 脾, 肺, 腎과 관련이 있다고 보았다. 風寒濕의 病邪가 침범하여 風寒이 聚結되었다가 후에 腎陽이 虛하여 수액이 범람하여 水腫이 발생하거나, 腎氣가 內陷되어 營血이 滲泄되거나, 邪氣가 內結하여 濕熱로 되어 陰虛의 병기로 이어진다고 보았다³⁴⁾. 實證에는 주로 清熱利水の 治法을, 虛證에는 補中行濕, 利小便, 溫補腎陽의 治法을 주로 활용하며¹⁵⁾, 변증에 따라 活血의 治法을 겸한다¹⁸⁾. RNS의 경우 만성적인 경과를 감안하여 本虛의 치료를 주로 참고하게 된다.

전통 중의학 (Traditional chinese medicine, TCM)에서는 심한 부종이 RNS의 주증상인 점에 착안하여, RNS 환자들에게 浮腫 치료에 대한 TCM 이론 및 임상 경험에 기반하여 접근하고 있다. TCM 이론에 따른 RNS 개인별 辨證 치료의 목표는 元氣 손상을 피하는 것이다. 元氣는 면역력과 관련된 개념으로 난치성 질병의 관해 및 재발 가능성을 결정한다. 스테로이드와 면역억제제의 사용으로 元氣가 더욱 손상되었고, 陰陽 불균형을 일으켰다고 보았기에 TCM 치료는 인체 내 陰陽 및 氣血을 조절하여 원기의 손상을 막아, 혈액 순환을 개선하고 독소를 제거한다. 이는 결과적으로 면역억제제의 복용량과 부작용을 최소화하고, 신증후군의 임상증상을 개선하고 신장 기능을 보호하게 된다^{35,36)}.

국내에서는 김¹⁸⁾이 성인을 대상으로 한 腎炎方加減을 사용하여 원발성 스테로이드 저항성 신증후군을 치료한 증례연구가 있었고, 실험연구로는 안¹⁹⁾과 이²⁰⁾가 미세변화 신증후군에 스테로이드와 한약을 병행투여한 후 면역조절기능의 변화에 대해 보고한 연구가 있었다. 이처럼 소아 신증후군에 대한 국내 한의학 연구는 전무하나, 중국과 일본 의학저널에서는 소아 신증후군에 대한 한약치료와 관련된 임상 연구들이 꾸준히 축적되고 있다. 이 중 종래 치료의 한계를 보이는 소아 난치성 신증후군에 대해 보고된 해외 RCT를 분석하여 소아 RNS의 한약치료의 효과 및 안정성을 객관적으로 살펴보고자 했다. 그 결과 본 연구에서 한약과 양약을 병용 투여한 실험군과 양약 치료 대조군을 비교한 11개의 RCT가 선정되었다.

소아 RNS를 진단하고, 관해 여부를 판단하기 위하여 포함된 연구들은 주로 《兒童激素敏感反復/依存腎病綜合證診治循症指南》³²⁾의 진단기준을 사용하였으며, 이는 서양의학적 진단기준과 동일하다. 한약 치료를 위해서는 주로 《中醫兒科常見病診療指南》³⁷⁾, 《中醫病證診斷療效標準》³⁸⁾에서 제시한 진단기준에

따라 환아를 변증하였다. 원발성 신증후군 중 임상적인 특징에 따라 RNS으로 진단하게 되므로, 포함된 모든 연구에서 선천성, 이차성 신증후군은 배제되었다. 5편²⁶⁻³⁰⁾에서 RNS의 3가지 유형 중 FRNS 환자만을 대상으로 연구를 진행하였으며, 나머지 6편의 경우 FRNS, SDNS, SRNS에 제한을 두지 않았다. 연구대상자들은 임상적 특징 (FR/SD/SR), 재발빈도, 신생검 상 조직학적 소견 (MN/MPGN/FGS/MCL) 등에 따라 분류되었으며 실험군과 대조군에 무작위 배정되었다. 하위 그룹의 특징은 치료의 상체에 영향을 미치지 않았으며, 치료군의 한약은 변증기준에 맞추어 선택된 단일 처방이었다.

실험군, 대조군에 사용된 양약 치료는 cyclophosphamide만을 투여한 1편²³⁾을 제외하고는 모두 경구 스테로이드 tapering 투약을 기본으로 한 추가적인 면역억제제, 대증치료 약물이었다. 연구에서 사용된 경구 스테로이드 요법은 prednisolone 1.0~2.0 mg/kg을 1일 용량으로 하여 4~8주간 투여하거나 투여 도중 단백뇨가 음성으로 바뀐 시점 이후 2주까지 투약한 후, 격일 투약으로 전환하고, 그 이후 서서히 감량 중지하였다. 6편²⁶⁻³¹⁾에서는 스테로이드 치료 효과가 미진할 경우 임상상에 판단에 따라 면역억제제를 추가 사용하였으며, 4편^{21,23-25)}의 연구에서는 치료 시작 단계부터 면역억제제를 사용하였다. 면역 억제제는 Cyclosporine A 5 mg/kg·day, Mycophenolate mofetil 20 mg/kg·day, Cyclophosphamide 8~12 mg/kg 등이 주로 사용되었다.

본 연구에 포함된 한약 처방은 腎康靈 加減, 健脾益腎活血方, 溫陽利水化痰方, 補腎消濁湯, 健脾益腎活血方, 參苓白朮散 加減, 腎康靈, 益氣滋腎活血方的 처방이 활용되었다. 그 중 腎康靈 加減을 활용한 연구가 가장 많았다. RNS의 질환의 특성 상 병기가 길고, 병용 투여되는 약물의 부작용이 큰 편이기에 補腎, 補脾, 補氣하는 한약재가 가장 다용되었다. 임상 증상을 완화시키기 위한 利水, 化濕 작용을 하는 약재가 높은 빈도로 사용되었으며, 혈액의 과응고성을 억제하기 위한 活血化痰藥의 사용 빈도도 높았다. 연구에 사용된 한약 제형은 顆粒劑를 사용한 1편²⁷⁾의 연구를 제외하고는 모두 湯劑였기에, 국내 임상 활용에 수월할 것으로 판단된다.

Wu²¹⁾는 소아의 주요 생리적 특성인 “肺常不足 脾常不足 腎常虛”와 外邪의 침범 이후 장기간 투병으로 인해 陽虛의 상태로 빠지게 되며, 水濕의 정체를 만들고 이는 瘀血을 쉽게 조장한다고 보았다. 이는 신증후군

의 임상 증상 중 하나인 고지혈증이 혈액의 과응고를 조장하여, 혈전증 발생 위험을 높이는 기전³⁹⁾과 유사한 병리 기전이라고 볼 수 있다. 溫陽利水化痰方은 脾腎陽虛兼瘀血로 진단된 RNS 환아에게 사용한 처방으로, 반복되는 부종을 치료하기 위하여 溫陽利水시키는 附子, 乾薑 10 g과 溫脾利水시키는 黃耆 30 g, 茯苓, 白朮 15 g을 사용했으며, 化痰시키는 川芎, 當歸, 丹參 15 g과 通陽化氣行水시키는 桂枝 10 g, 豬苓, 澤瀉 15 g으로 인체 내 노폐물을 제거하였다. 4주간 치료 이후, 단백뇨, 부종, 신장 기능, 응고기능 관련 실험실 검사에서 대조군보다 유의하게 뛰어난 치료효과를 보였다. 6개월 추적관찰 이후, 실험군의 재발율은 대조군의 절반 이하였으며, 상기도 감염 비율도 유의하게 낮았다.

補腎消濁湯²²⁾은 소아 RNS 중 脾腎虛損兼肝膽濕熱의 변증을 나타내는 경우 투여되었으며, 실험군에서 단백뇨, 콜레스테롤 수치가 대조군에 비해 유의하게 개선되었으며, 백혈구 감소증과 간기능이상의 부작용도 유의하게 감소되었다. 腎虛의 병리가 본이며, 血瘀는 標로 보았으며, 腎虛와 瘀血은 상호 악영향을 미치기에 補腎解毒化痰를 처방으로 삼았다. 健脾燥濕利水하는 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草와 理氣消導하는 枳殼, 厚朴, 陳皮, 神曲과 活血하는 紅藤, 山查로 구성되어 있으며 四君子湯을 기본으로 하여 水濕과 瘀血을 제거하는 약재를 추가한 것으로 해석할 수 있다. 四君子湯과 六味地黃湯은 만성 신염의 임상증상에 유의한 개선을 보이고 면역력을 증강시키는 처방으로 보고되고 있다⁴⁰⁾.

健脾益腎活血方^{23,25)}은 四君子湯 合 二至丸을 기본으로 活血藥을 加味하여 창방된 처방으로, 구성은 女貞子, 早蓮草, 益母草, 丹參 10 g, 黃耆, 太子參, 白朮, 茯苓 6 g, 甘草 3 g, 水蛭 1 g이다. 실험군과 대조군에서 사용된 양약은 Cyclophosphamide pulse therapy였으며, 실험군은 한약과 양약이 3달²³⁾, 1년²⁵⁾간 병용 투여되었다. 실험군에서 총유효율, 24시간 단백뇨, 콜레스테롤은 유의한 개선효과를 보였고 면역억제제의 주요 부작용인 위장관 장애와 경증 탈모 발생률은 유의한 감소를 보였다.

Lu²⁴⁾는 소아 RNS 환아들은 주로 脾虛濕滯, 氣滯血瘀로 인하여 구역, 구토, 설사, 소변 감소, 식욕 등의 증상들이 흔하다고 보고, 參苓白朮散 加減方을 투여하였다. 參苓白朮散은 《太平惠民和局方》에서 유래된 脾胃氣虛를 치료하는 대표적 처방으로, 해당 연구에서는 脾陽虛, 腎陽虛, 濕熱의 증상에 따라 본초들을 가감

하였다. 蓼芩白朮散 加減方과 prednisolone과 mycophenolate mofetil을 병용투여한 실험군이 양약 단독치료 대조군에 비해 뇨량, 단백뇨, 혈중 단백질, 콜레스테롤, 총유효효율의 지표에서 유의한 효과를 보였다.

5편²⁶⁻³⁰의 연구에서는 소아 FRNS 치료를 위해 腎康靈 처방을 탕제, 과립제 형태로 사용하였는데, 치료원칙과 핵심 구성 본초는 같으나 가감한 약재가 다소 상이했다. 黃耆 20 g, 生地黃 15 g, 山茱萸 9~10 g, 山藥 9~10 g, 茯苓 9~10 g, 牡丹皮 10~15 g, 澤瀉 9 g을 기본으로 하여 三七, 丹參, 綉花針 등의 化癥和血 약재와 知母, 太子參 등의 약재를 가미하여 구성되었다. 이는 六味地黃湯을 기본으로 하여 黃耆와 破癥之劑를 가미한 처방으로 이해할 수 있다. 4편^{26,28-30}의 연구에서 한양방 병행요법은 대조군에 비해 신증후군의 임상 증상을 유의하게 호전시켰다. 연구자들은 腎虛와 癥血을 소아 FRNS의 주요 병리로 보았으며, 이를 고지혈증, 과응고성, 신혈류 감소, 면역인자 등에 관한 실험실 검사를 병행하여 치료 기전을 규명하려 했다. Zheng²⁶은 혈중 NPY가 腎虛癥血형 FRNS의 진단 적용에 사용될 수 있다고 보았다. 맥박, 고지혈증, 혈중 점도 증가와 같은 혈역학적 변화는 신장 교감신경 섬유를 흥분시켜 뇌하수체에서 혈중 NPY 분비를 증가시키게 되고, 이는 혈소판 응고 기전을 활성화시키고 혈류감소 등을 유발하게 되는데 腎康靈이 이를 유의하게 감소시켰다. 腎康靈은 과응고 상태를 유발시키는 TXA₂ / PGI₂의 비율을 감소시키고, 단백뇨, 총콜레스테롤을 감소시키며 혈중 알부민과 cortisol을 증가시켰다²⁸. 또한, 腎康靈 투여군에서 대조군에 비해 TXB2 / 6-keto-PGF 1α의 불균형이 조절되고, 증가되었던 NF-κB를 감소되었으며 단백뇨, 혈중지질이 감소되고 혈중 알부민은 증가했다²⁹. 이러한 실험실 수치는 腎康靈이 신경-내분비-면역조절 네트워크 (neuroendocrine-immunomodulatory network, NEI network)를 통해 FRNS에 치료효과를 보인다는 것을 시사한다^{28,29,36}.

Wu³¹는 益氣滋腎活血方의 항응고작용과 RNS 치료효과를 보고했다. 신증후군에서 소변으로 배설되는 단백질 손실의 보상기전으로 간에서 단백질 합성이 증가되고, 이는 신체의 응고기전을 교란시켜 과응고상태 및 고지혈증을 유발한다. 고지혈증은 진행성 사구체 경화증을 촉진하고 심혈관에 악영향을 끼치며, 과응고상태는 혈전/색전증의 합병증의 위험을 높일 뿐 아니라 신증후군이 흐르던 저항성을 생성하는 원인 중 하나라고 여겨진다. 실험군에서 단백뇨, 저알부민혈증,

고지혈증, BUN에 유의한 효과를 보였을 뿐 아니라 hematocrit, fibrinogen, erythrocyte electrophoresis을 대조군에 비해 유의하게 감소시켰다. 이는 黃耆, 太子參, 丹參, 益母草, 菟絲子, 牡丹皮, 旱蓮草, 生地黃, 茯苓, 澤瀉, 當歸, 白花蛇舌草로 이루어진 益氣滋腎活血方의 補腎活血하는 작용이 응고 항진 상태를 감소시키고, 신기능 개선하는 것을 뒷받침한다.

활용된 처방의 구성 약재 중 가장 많이 사용된 黃耆는 많은 임상연구에서 다양한 병인의 사구체 신염과 신증의 단백뇨 소실에 유의한 효과를 보였으며, 기존 치료에 반응하지 않던 IMN으로 인한 RNS 환자에게도 관해를 보이게 했다. 또한 소아의 면역력 증강 및 과응고 억제 치료 효과가 보고되고 있다⁴¹⁻⁴⁵. 한편, 성인 RNS 치료 처방에 黃耆와 함께 가장 다용되는 약재인 防己의 경우 신증후군의 증상 소실 및 신기능 개선에 효과^{36,43,46-47}를 보인다는 연구 보고가 축적되고 있으며, 소아 원발성 신증후군 투여된 防己黃耆湯의 유의한 효과^{48,49}에 대한 논문 보고도 잇따르지만 저자가 선정한 연구들에서는 투여되지 않았다. 본 연구의 대상 연령층인 소아는 “肺常不足 脾常不足 腎常虛”, “陽尚有餘 陰尚不足”한 생리적 특징을 가지며, 질병의 경과가 장기적인 RNS의 특성 상 風水보다는 虛損과 陰虛의 병리가 발생하기 쉽다. 포함된 연구들은 모두 補腎, 補脾를 주요 원칙으로 삼고 化癥 또는 利水를 겸한 치법이 사용되었다. 防己 투여 시 주의사항을 살펴보면, 성질이 苦寒하여 비위를 상하게 하므로 脾胃虛寒한 사람과 陰虛하면서 濕熱이 없는 사람에게는 사용하지 않도록 했다⁵⁰. 이를 종합했을 때, 風濕相搏형 신증후군 치료 처방에 주로 사용되는 防己는 소아 RNS의 병태생리와 부합하지 않는다고 사료된다.

이상 반응에 대해 보고한 4편의 연구에서 모두 한약 치료가 기존의 양약치료의 부작용을 통계적으로 유의하게 낮췄다고 보고했다. 세부사항을 보고한 논문^{22,25,31}에서 주로 나타난 약물 이상반응은 소화기계 이상, 백혈구 감소증, 간기능 이상, 경미한 탈모 순이었으며, 한약과 양약을 병행 투여한 치료군에서는 상기 약물 이상 반응 발생이 유의하게 낮았다.

본 연구에 포함된 논문들 중 무작위 배정에 대한 상세한 논술이 없거나 의학연구윤리심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받지 않고 진행된 논문들이 있어, 질적으로 높은 임상연구들이 수행되지 못한 아쉬움이 있었다. 또한, 질환의 특성 상 환자마다 투여된 양약의 용량이 상이하므로 연구대상자마다 총 치료

기간이 상이했는데, 실험군의 한약 투여 시작 시점이 명시되지 않은 연구가 있었다. 또한 일부에서는 추적 관찰을 통한 재발율의 평가가 시행되지 않아 아쉬웠으며, 이상 반응에 대한 기술이 없는 연구도 있었다. 상기 한계점을 보완하기 위해서는 향후 잘 설계되고, 의학 연구 심의기준을 충족시키는 양질의 RCT가 추가적으로 시행되어야 할 것으로 보인다.

RNS는 복잡하고 만성적인 질병경과를 보이며, 종래의 치료로 사용되는 스테로이드 및 면역억제제 치료의 반응은 적으면서도 지속적인 투약으로 인한 부작용의 위험이 큰 질환이다. 저자는 포함된 연구를 통해 한약 병용투여는 소아 RNS 환자들이 관해에 도달하는 속도를 증가시켜 스테로이드와 면역억제제의 노출의 위험을 줄이고, 재발율을 낮출 수 있음을 알 수 있었다. 종합하면, 한약 치료는 전인적인 접근을 통해 환자의 개별 음양 및 기혈의 불균형을 안정화하여, 신경-내분비-면역 교란 인자들을 정상화시키고 임상 증상을 개선시킨다. 또한 한약은 기존 치료에 반응이 없는 환자들에게 새로운 치료로 제시될 수 있으며, 스테로이드와 면역억제제의 심각한 약물 이상 반응을 낮출 수 있어 종래의 치료의 한계점을 보완할 수 있을 것이라 여겨진다. 국내에서 소아 RNS에 관련한 연구가 미흡한 가운데, 해외에서 보고된 RCT 분석을 통해 한약-양약 병용치료의 유의한 효과를 알 수 있었기에 실제 임상 적용 및 향후 연구에 참고가 될 수 있을 것이라 여겨진다.

V. Conclusion

본 연구는 중국, 일본, 한국에서 소아 난치성 신증후군 (Refractory nephrotic syndrome, RNS)의 한약 치료 효과를 평가한 Randomized controlled trial (RCT) 11편의 논문을 정리, 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선정된 11편의 논문은 실험군인 한약과 양약치료 병용투여군과 대조군인 양약 단독 치료군으로 설계된 RCT 연구이다. 10편의 연구에서 실험군의 양약중재는 대조군과 동일한 중재였으며, 주로 prednisolone과 면역억제제 (cyclosporine A, cyclophosphamide shock therapy, mycophenolate mofetil) 이었다.
2. 연구대상자의 연령은 1세부터 18세까지 다양하였으며, 유병기간의 평균은 1~2년인 경우가 5편

으로 가장 많았다.

3. 치료약물의 제형으로 탕제를 사용한 연구가 10편으로 가장 많았고, 하루 2회 복용한 연구가 6편으로 가장 많았다. 한약 치료기간은 4주~1년 이상으로 다양했으며 2~3달인 연구가 6편으로 가장 많았다.
4. 소아 RNS에 사용된 처방은 腎康靈 加減, 健脾益腎活血方, 溫陽利水化癥方, 補腎消濁湯, 健脾益腎活血方, 蓼蒼白朮散 加減, 腎康靈, 益氣滋腎活血方이었다. 소아의 肺常不足 脾常不足 腎常虛한 생리적 특징과 RNS의 만성적인 경과와 양약의 부작용을 고려하여 脾腎虛兼癥血을 주요 병기로 보았다. 補腎 또는 補脾를 치료의 주요 원칙으로 삼고 化癥 또는 利水 또는 溫陽을 겸한 治法이 사용되었다.
5. 평가 지표로는 임상실험실 지표가 주로 사용되었으며, 요단백 정량 검사, 혈청 알부민, 총유효율, 혈청지질 (cholesterol, triglycerides, lipoprotein), 혈액 응고 관련 검사(fibrinogen, D-dimer, thromboxane), 면역 관련 인자 (NF-κB, TXA2, PGI2, 6-ke-to-PGF 1α), 신기능 관련 검사 (BUN, creatinine, urine β2 microglobulin) 등이 있다. 총유효율, 재발율, 감염 질환 이환 빈도, 부종의 강도 등도 평가에 사용되었다.
6. 포함된 모든 연구에서 실험군은 대조군에 비해 유의한 치료 효과를 보였다. 단백뇨는 유의하게 감소되었으며, 혈청 알부민은 유의하게 증가되었고, 혈청지질은 유의하게 감소되었고, 총유효율은 유의하게 높았다. 혈액 과응고성은 유의하게 감소되었으며, 재발율은 유의한 감소를 보였다.
7. 4편의 연구에서 이상반응에 대해 보고하였으며, 소화기계 이상, 백혈구 감소증, 간기능 이상, 경미한 탈모 순이었다. 모두 대조군에 비해 실험군에서 발생빈도가 유의하게 낮았다. 이는 소아 RNS 환자에게 한약과 양약 병용투여가 양약의 부작용을 감소시키는데 효과적이라는 근거가 될 수 있다.

VI. Reference

1. A. A. Eddy, J. M. Symons. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 2003;362(9384):629 - 39.

2. International study of kidney disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13(1):159-65.
3. Ko KW, Ha IS, Jin DK, Cheong HI, Choi Y, Kim YI, Lee HS. Childhood renal diseases in Korea: A clinicopathological study of 657cases. *Pediatr Nephrol.* 1987;1(1):664-9.
4. R. K. Chandra. Refractory nephrotic syndrome. *Nihon Rinsho.* 2004;62(10):1794 - 9.
5. K. L. Gibson, P. Hansrivijit, M. E. Ferris. Emerging Agents for the Management of Nephrotic Syndrome: Progress to Date. *Pediatric Drugs.* 2016;18(1):25 - 9.
6. Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 19;57(2):544-8.
7. Spitzer A, Gordillo G, Houston IB, Travis LB. A report of international study of kidney disease in children: prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet.* 1974;2(1):423-7.
8. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(2):503-5.
9. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72(12):1429-47.
10. Garin EH, Orak JK, Hiott KL et al. Cyclosporine therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 1988;142(3):985 - 8.
11. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):56 - 63.
12. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43(4):1377 - 84.
13. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2433-8.
14. V. D. B. Ja, P. R. van Dijk, J. M. Hofstra, J. F. Wetzels. Long term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):150 - 8.
15. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Sun HK, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Chang GT, Jeong MJ, Chai JW, Cheon JH, Han YJ, Han JK. *Hanbangsoacheongsoneonuihak (ha).* Seoul; Eui Sung Dang Publishing Co. 2015:184-6.
16. Wang XQ, Wang L, Tu YC, Zhang YC. Traditional chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: strategies and promising treatments. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018:1-11.
17. Xu G, Tu WP, Jiang DF, Xu CG. *Tripterygium wilfordii* Hook F treatment for idiopathic refractory nephrotic syndrome in adults: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2009;111(1):223 - 8.
18. Kim DH, Joe CS, Kim CJ. A clinical case report of nephrotic syndrome. *J Daejeon Univ. Korean Med.* 2005;14(2):1-4.
19. Ahn YM, Ahn SY, Doo HK. The Immuno-regulatory effects of Onbi-tang and Dangguijakyak-san in minimal change nephrotic syndrome. *J Korean med.* 2000;21(1): 20-8.
20. Lee MG, Ahn SY, Doo HK. The Immuno-regulatory effects of Chungsimyeunjaeum and Daebunchungeum in minimal change nephrotic syndrome. *J Kyunghee Univ.* 2000;23(1):51-70.
21. Wei L, Liu C. Clinical study of primary refractory nephrotic syndrome in children treated by Wenyang-lishui-huayu therapy. *Chin J Inf Trad Chin Med.* 2019; 36(5):66-70.
22. Xia SQ, Li N, Yang GH. Thirty-nine cases of refractory nephrotic syndrome in children treated with Bao shen-xiao-zhuo decoction. *Henan Trad Chin Med.* 2018; 38(10):1552-4.
23. Wang XH. Observe the curative effect of refractory nephrotic syndrome of children in treatment with chinese medicine. *Chinese Health Standard Management.* 2015; 6(8):74-5.
24. Lu SK. Treatment of Cānlíngbáishùsàn jiājiǎn(苓苓白朮散 加減) on refractory nephropathy in children. *Henan Trad Chin Med.* 2014;34(9):1765-6.
25. Li DL. Study of effects of TCM combined treatment

- on refractory nephritic syndrome in children. *Chin J Med Guide*. 2013;15(9):1465-6.
26. Zheng J, Chen N, Ai S. Effect of Shenkangling Decoction on Neuropeptide Y in Frequent Relapse Nephritic Syndrome in Children. *J Trad Chin Med*. 2012;53(9):755-7.
 27. Zheng J, Zhuang XZ, Ai S. Intervention effect of Shenkangling on lipoprotein a in children with frequent relapse nephrotic syndrome. *JFUTCM*. 2010;20(4):4-6.
 28. Zheng J, Chu KD, Lin Q. Clinical research on Shenkangling decoction in treating 30 children with frequent relapse nephrotic syndrome. *JFUTCM*. 2010;19(2):1-3.
 29. Ai S. The clinical research on NF- κ B, TXB₂, 6-ke-to-PGF1 α in children with FRNS by treatment of decoction Shenkangling by tonifying the kidney and promoting blood circulation. {master's thesis}: Fujian University of Traditional Chinese Medicine; 2008. 36p.
 30. Wei JH. The clinical research on children with FRNS by treatment of decoction Shenkangling and cortisol, TXA₂, PGI₂. {master's thesis}: Fujian University of Traditional Chinese Medicine; 2006.
 31. Wu LQ, Ding Y. 53 Clinical observation on children's refractory nephrotic syndrome treated with Yiqi-Zishen-Huoxue-Fang 75Cases. *JSCTCM*. 2002;3(3):20-2.
 32. Chinese medical association of pediatrics nephrology. Child hormone sensitivity, relapse/nephropathy-dependent syndrome evidence-based guidelines for diagnosis and treatment (兒童激素敏感反復/依存腎病綜合證診治循症指南). *Chin J Pediatr*. 2017;10(55):729-34.
 33. Borel JF. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1991;35(1):23-30.
 34. Heo J. Donguibogam. Seoul: Beob In Publishing Co. 2012:898.
 35. Wang XQ, Wang CJ, Yuan J. Immune glomerular diseases difficulties and Chinese medicine treatment strategies. *Chin J Integr Trad West Nephrol*. 2010;11(2):169-71.
 36. Wang XQ, Wang L, Tu YC. Traditional chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: strategies and promising treatments. *Evid Based Complement Altern Med*. 2018;1(1):1-11.
 37. Chinese Medicine Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of common diseases in chinese medicine pediatrics. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press. 2012:40-77.
 38. State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and therapeutic criteria for TCM syndromes. Beijing: China Medical Science and Technology Press. 2012:278-99.
 39. Norma A, Anrhone PF, Manoj N, Alan MR. Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int*. 1987;31(1):772.
 40. Wu QH, Yan LP, Wang NJ, Zhen Z, Liu SZ, Zhang WZ. Clinical study of Sijunzi decoction and Liuwei dihuang decoction for chronic nephritis with Qi and Yin deficiency pattern. *Progress in Modern Biomedicine*. 2016;16(36):7113-6.
 41. Nie JT. Efficacy of fangjihuangqi decoction in treatment of patients with primary nephrotic syndrome in edema period and its influence on 24hr urinary protein, serum albumin and lipid. *Clinical J Chin Med Pract*. 2017;21(1):48-51.
 42. Han L, Deng YY, Chen YP. Clinical therapeutic research of idiopathic membranous nephropathy by YiqiHuoxue Huashi Project and analysis of correlative influencing factors. *Chin J Integr Trad West Nephrol*. 2010;11(1):879-83.
 43. Leehey DJ, Casini T, Massey D. Remission of membranous nephropathy after therapy with astragalus membranaceus. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):772.
 44. Ahmed MS, Hou HS, Battaglia MC, Picken MM, Leehey DJ. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the herb Astragalus membranaceus. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6):1028-32.
 45. Shi JF, Zhu HW, Zhang C, Bian F, Shan PJ, Lu W. Therapeutic effect of Astragalus in patients with chronic glomerulonephritis. *Acta Univ Medicinalis Secundae Shanghai*. 2002;22(3):245-47.
 46. Wang YJ, He LQ, Sun W, Lu Y, Wang XQ. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;139(3):757-64.

47. Chen XR. Clinical observation on curative effect of primary nephrotic syndrome treated with JiaweiFangji HuangqiTang and its effects on serum IL-10 and TNF- α . Trad Chin Med Technology. 2016;23(4):393-5.
48. Cao GH, Liu CH, Zhang XF. Clinical Study on Fangji Huangqi Decoction Treatment of Children with Nephrotic Syndrome. Acta Chin Med. 2017;32(10):2009-12.
49. Hao M. Professor Yang Shuo-ping plus-minus against oneself Huang Qi Tang intreatment of nephrotic syndrome (Feng Shui-combination) clinical observation of 46 cases. Clinical J Chin Med. 2014;30(6):68-70.
50. Herbology Editorial Committee of Korean Medicine schools. Boncho-hak. Seoul:Young-Lim Press. 2004:418-9.