

일차성 사구체신염에 대한 저령탕 병용요법의 효능 : 체계적 문헌고찰 및 메타 분석

김보민¹, 조희근²

¹청연한방병원, ²청연중앙연구소

Adjuvant Therapy Efficacy of Herbal Medicine Zeo Lyung Tang (Zhu Ling Decoction) for Primary Glomerulonephritis: Systematic Review and Meta-Analysis

Bomin Kim¹, Hee-Geun Jo²

¹Chung-Yeon Korean Medicine Hospital, ²Chung-Yeon Central Institute

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to systematically evaluate the clinical therapeutic effects and safety of the Zeo lyung tang (ZLT) on primary glomerulonephritis (PGN).

Methods: The MEDLINE, EMBASE, PubMed, CENTRAL, CNKI, RISS, NDSL, KISS, and OASIS databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) testing the effects of ZLT on PGN. The Cochrane collaboration bias risk assessment scale was used to evaluate the methodological quality of the included studies. RevMan 5.3 software was used for data analysis.

Results: Ten RCTs involving 781 patients were included in the review. Compared with conventional Western medicine (WM) therapy alone, a combination treatment of ZLT and WM improved the total effective rate (RR=1.24; 95%CI [1.16, 1.33]; p<0.00001), reduce the blood urea nitrogen (BUN; MD=-1.05; 95%CI [-1.32, -0.78]; p<0.00001) and the 24-hour urinary protein (MD=-0.38; 95%CI [-0.46, -0.29]; p<0.00001).

Conclusions: The combination of ZLT with WM has therapeutic effects on PGN, and it has advantages over WM treatment alone in reducing BUN and 24-hour urinary protein. However, due to the low quality of the included studies and the small sample sizes, additional research is needed in this area.

Key words: primary glomerulonephritis, Zeo lyung tang, Zhuling decoction, Polyporus decoction, systematic review, meta-analysis

1. 서론

사구체신염(glomerulonephritis, GN)이란 사구체

세포 충실도(glomerular cellularity)의 증가를 특징으로 하는 염증성 사구체 손상을 지칭한다¹. 이중 전신질환 등 기타 원인에 의하지 않는 GN을 일차성 사구체신염(primary glomerulonephritis, PGN)로 분류한다. 유럽 신장 생검 코호트(European renal biopsy cohort)연구에서는 PGN의 연간 발병률에 대하여 IgA신증의 경우 성인 10만명 당 2.5인, 막성 사구체신염의 경우 10만명 당 1.2인 등의 결과를 보고하였다². 그러나 PGN은 특이적인 임상 증상이 없거나, 무증상인 환자가 다수인 특성으로 인

- 투고일: 2020.08.25, 심사일: 2020.09.28, 게재확정일: 2020.09.28
- Corresponding author: Hee-Geun Jo Chung-Yeon Central Institute, 64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju, Korea
TEL: 062-371-1075 FAX: 062-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net
- 본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

하여 진단이 구체적으로 이루어지지 않는 경우가 많기 때문에, 조사된 유병률은 과소평가 되어있을 가능성이 높다³. 또한 PGN은 말기 신질환(ESRD)과 만성신질환(CKD)의 중요한 원인이 될 뿐만 아니라, 당뇨와 혈압 등 다른 이차성 기저질환과는 달리 청년기에도 발병이 가능하다⁴. 이처럼, PGN은 이환된 환자의 전생애에 걸친 부담을 줄 수 있기 때문에 조기진단과 증상해소를 위한 보다 많은 의학적 연구가 필요한 상황이다.

PGN의 임상경과는 단백뇨나 혈뇨 및 혈청 크레아티닌 상승 외에는 증상이 없는 경우에서부터 심한 부종을 동반하는 신증후군이나, 요독증(uremia)을 동반하는 급속 진행성 소견에 이르기까지 매우 다양하다⁵. 한편 PGN의 분류기준 또한 신장의 조직학적 소견(histological feature)에 의존하기 때문에, 현재까지 질환 특이적 치료법은 충분한 수준으로 제안되지 못하고 있다⁶. 현 시점에서의 PGN의 치료는 주로 스테로이드 제제(corticosteroids) 및 면역억제제(immunosuppressive agents)를 통한 면역체계의 조절 및 사구체 상피세포(glomerular podocytes) 직접 작용을 통한 항단백뇨 효과 등에 국한되고 있다⁷. 그러나, 이들 약물들의 장기 투약은 부작용의 증가 뿐 아니라, 치료 내성(treatment resistance), 반응손실(loss of response)의 문제에 노출되어 있다. 따라서, 이같은 환자군을 위한 더 효과적이면서도 안전한 치료중재의 개발이 요구된다.

최근, GN을 동반한 CKD 환자 578명을 대상으로 진행된 한 대규모 무작위 대조 임상시험에서는 한약/ACEi의 병용투약과 ACEi 단독 투약의 효과를 비교하였다⁸. 해당 연구에서 병용투약을 받은 환자들은 ACEi 단독투약 그룹 환자들에 비하여 높은 누적 생존율(cumulative survival rate) 및 eGFR의 개선 등 결과를 바탕으로 보다 나은 신장보호 효과가 확인되었다. 한편, 대만에서 이루어진 전국 단위 코호트 연구에서는 한약을 투약받은 CKD 환자가 그렇지 않은 환자에 비하여 장기 생존율(long term survival rate)에서 유의미한 개선을 보이므로

한약은 CKD에 대한 유효한 병용요법으로 제안될 수 있다고 보고하기도 하였다⁹. 이처럼, 한약에 대한 근래의 연구들은 CKD 등 신장질환에 대하여 한약이 증상개선, 이노증가, 단백뇨 억제 및 신기능 유지 등 효과를 보일 수 있다는 사실을 여러 측면에서 입증하고 있다¹⁰.

저령당은 신장 요로계 질환과 관련하여 전통적으로 다수의 사용경험이 축적된 한약 처방으로써, 최근 PGN에 대한 저령당의 효과를 현대적 방법론으로 확인한 연구가 늘어나고 있다. 저자들은 이같은 임상연구들에 대하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석 방법론을 바탕으로 저령당의 PGN에 대한 유효성 및 안전성을 포괄적으로 확인할 목적으로 본 연구를 수행하였다.

II. 방 법

이 연구는 Cochrane Handbook of Systematic Review of Interventions에 따라 수행되었으며, PRISMA statement에 따라 작성되었다^{11,12}.

1. 문헌 검색

저자들은 일차성 사구체신염 환자에서 저령당의 임상적 효과를 분석하기 위하여 2000년 1월 1일부터 2020년 4월 15일까지 국내외에 발표된 모든 문헌을 대상으로 검색을 수행했다. 문헌 검색은 MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), China National Knowledge Infrastructure(CNKI), 학술연구정보서비스(RISS), 국가과학기술정보센터 (NDSL), 한국학술정보(KISS), 전통의학 정보포털 (OASIS)을 기반으로 수행했다. 앞 4개의 데이터 베이스는 영문데이터 베이스이며, CNKI는 중문데이터 베이스, 나머지 4개의 데이터 베이스는 국문 데이터 베이스였다. 국외논문검색어는 'glomerulonephritis', 'polyporus umbrellatus', 'polyporus umbrellatus decoction', 'zhu ling tang'을 활용하고, CNKI에서는 '腎小球腎炎',

‘腎炎’, ‘猪苓汤’을 조합하여 검색했다. 국내논문검색어는 ‘사구체신염’, ‘저령탕’을 사용했다.

2. 선정기준

먼저 연구 내 환자의 연령, 인종, 유병기간에는 제한을 두지 않는 것으로 원칙으로 하여, 다음의 기준에 부합하는 연구를 선정하였다.: (1) 무작위대조 임상시험, (2) KDIGO 임상진료지침에 따라 PGN으로 분류된 경우, (3) 한약처방 저령탕을 구강투여를 중재로 채택한 연구로써 제형, 용량, 투약기간에는 제한을 두지 않음, (4) 최소한 1가지 이상의 일차 평가변수(primary outcomes)를 보고한 연구.

한편, 기타 기저질환에 의한 이차성 사구체신염에 대한 연구 및 ESRD 환자를 포함한 연구, 신장 이식 등의 방법을 활용한 연구, 동료평가를 거치지 않은 학위논문 및 실험연구는 포함기준에서 제외하였다.

3. 연구 선택 및 자료 분석

검색된 문헌 중에서 중복 문헌을 제거한 뒤, 2명의 연구자(Kim B, Jo HG)가 문헌의 제목과 초록을 검토하여 잠정적으로 문헌을 선택하였다. 이후 선택된 문헌의 1저자, 발행연도, 환자 연령, 표본크기, 이환기간, 사용된 중재 등을 살펴본 뒤 최종적으로 문헌을 선정하고 자료를 분석하였다. 안전성과 관련해서는 각 논문에서 보고한 실험군과 대조군의 이상 사례를 모두 검토하였다.

4. 데이터 합성 및 분석

포함기준에 부합하는 모든 연구는 정량적 합성(qualitative synthesis)을 실시하였다. 연속형 자료의 경우 각 연구의 평균 및 표준편차를 계산하고 95% 신뢰구간(CI)에서 평균차이(mean difference) 또는 표준화된 평균차이(standardized mean difference)를 합산하였다. 이분형 자료의 경우 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)로 위험 비율(Risk ratio,

RR)을 계산하였다. 포함된 연구들의 중재에서의 다양성 및 잠재적인 이질성을 고려하여 모든 메타 분석에 무작위 효과 모델(random-effect model)을 적용하였다. 통계분석에는 Review Manager 소프트웨어(RevMan V.5.3)를 활용하였다¹³.

한편 개별 연구들 사이의 이질성(heterogeneity)은 Cochrane Q 통계 및 I^2 테스트를 사용하여 확인하였다. 민감도 분석은 무작위 서열 생성 영역에서 높은(high)/불분명(unclear)한 편향 위험(ROB)을 가진 연구를 제외하고 수행되었다. 비대칭에 대한 깔때기 플롯(funnel plot)을 시각적으로 검사하여 하나의 메타 분석에 10개 이상의 연구가 포함되었을 때 출판 편향을 조사하였다.

5. 연구의 질 평가

코크란 비플림 위험(Cochrane's Risk of bias) 도구를 이용하여 2명의 연구자가 개별 포함 연구의 질 평가를 수행하였다¹⁴. 다른 편향의 요인으로는 연구시작시점(baseline)의 군간 불균형과 이해상충(conflicts of interest) 등을 고려하였다. ROB의 각 영역은 평가 사유에 따라 높음, 낮음, 또는 불분명으로 나누어 평가하였다. 두 연구자의 의견이 일치하지 않는 경우 상호 토론을 통하여 합의를 도출하였다.

III. 결 과

1. 검색 결과

2020년 4월 15일까지 7개의 온라인 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 55건이었으며, 중복문헌을 제외하고 선정 및 제외기준에 따라 제목과 초록을 검토하여 잠정적으로 21편을 선정하였다. 이후 21편의 문헌의 전문을 검토하여 대조군이 없는 연구 9편, 비임상연구 1편, 결과보고가 미흡한 연구 1편을 제외하고 최종적으로 10편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

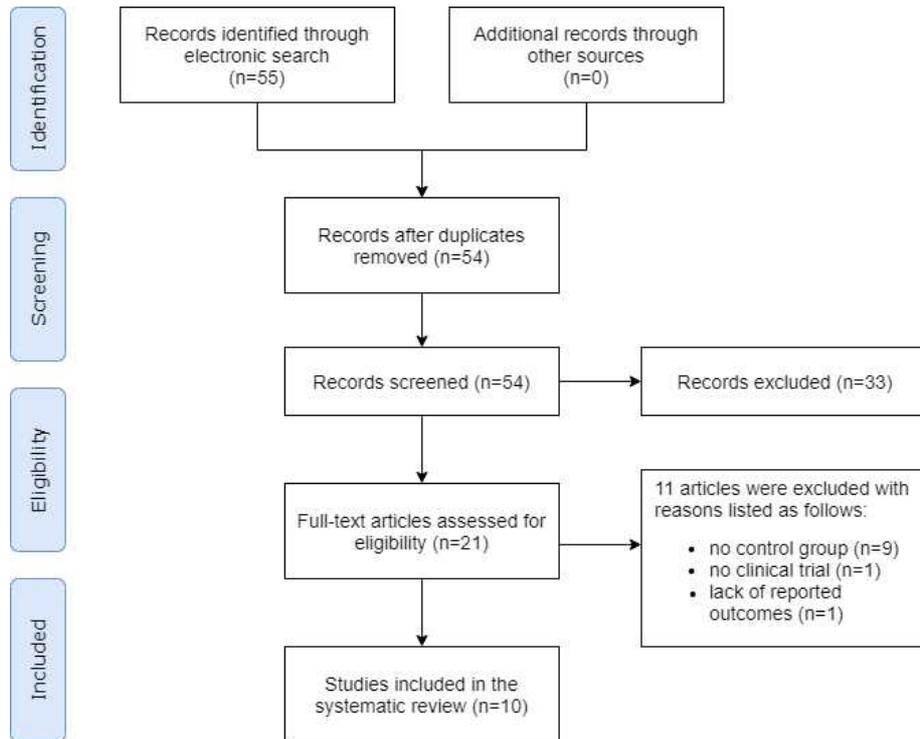


Fig. 1. PRISMA flow chart of the literature selection.

2. 선정된 연구의 특성

10편의 연구는 모두 중국에서 출판되었으며, 만성 사구체신염(chronic glomerulonephritis, CGN) 9편^{15-18,20-24}, 막증식 사구체신염(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) 1편이었다¹⁹. 전체 781명의 연구참여자를 대상으로 하였으며, 실험군 389명, 대조군 392명이었다. 선정된 연구들에서 CGN 및 MPGN의 병리기전과 관련한 별도의 정보는 확인할 수 없었다(Table 1).

9편의 연구는 CGN에서 저령당과 합성약물의 병용 치료와 합성약물 단독 치료의 효과를 비교하였으며, 1편의 연구는 MPGN에서 저령당과 합성약물의 병용 치료와 합성약물 단독 치료의 효과를

비교하였다. 실험군의 중재인 저령당은 저령, 복령, 아교, 택사를 기본으로 하여 연구에 따라 갈근, 지골피, 활석, 생지황 등을 추가하고, 일부 연구에서는 환자의 변증에 따른 가감을 수행하였다(Table 2). 대조군의 중재로는 항응고제, 항생제, 체액 및 전해질불균형 치료제, 항고혈압제, 항혈소판제 등의 합성 약물이 활용되었다.

일차성 사구체신염에 대한 평가변수로는 총유효율(total effective rate), 혈청 크레아티닌(serum creatinine, SCr), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 24시간 요단백(24-hour urine protein), 요단백(urine protein), 약물 부작용(adverse drug reaction) 등이 활용되었다.

Table 1. Characteristics of Included Literatures

Study (first author, year)	PGN type	Sample size (T/C)	Age (years, range or mean±SD)	Intervention and control protocol	Duration	Reported outcomes
Cen, 2013 ¹⁵	CGN	90 (43/47)	T : 39.5±13.3 C : 36.5±13.8	T : ZLT+WM C : WM	2 wks	1. total effective rate
Chen, 2018 ¹⁶	CGN	100 (50/50)	T : 40.81±7.59 C : 40.64±7.48	T : ZLT+WM C : WM	8 wks	1. total effective rate 2. SCr 3. BUN 4. 24-hour urine protein test 5. ADR
Guan, 2017 ¹⁷	CGN	88 (44/44)	T : 39.5±10.3 C : 39.6±10.4	T : ZLT+WM C : WM	8 wks	1. total effective rate 2. SCr 3. BUN 4. 24-hour urine protein test 5. ADR
Ma, 2020 ¹⁸	CGN	98 (49/49)	T : 43.95±4.37 C : 43.13±4.29	T : ZLT bid+benazepril 10 mg qd C : benazepril 10 mg qd	9 wks	1. urine protein 2. 24-hour urine protein 3. ADR
Quan, 2001 ¹⁹	MPGN	23 (12/11)	T : 18~48 C : 19~45	T : ZLT+WM C : Heparin+WM	8 wks	1. urine protein 2. urine RBC 3. SCr 4. BUN 5. urine IL-6 6. IL-6/β-2 microglobulin
Su, 2010 ²⁰	CGN	60 (30/30)	T : 42.8±8.6 C : 39.4±7.8	T : ZLT+WM C : WM	3 mo	1. total effective rate
Xi, 2013 ²¹	CGN	60 (30/30)	T : 44.2±4.8 C : 43.5±5.2	T : ZLT+WM C : WM	3 mo	1. total effective rate
Xu, 2015 ²²	CGN	68 (34/34)	40.5±10.3	T : ZLT+enalapril 10 mg qd, dipyridamole 50 mg tid C : enalapril 10 mg qd, dipyridamole 50 mg tid	3 mo	1. total effective rate 2. SCr 3. BUN 4. 24-hour urine protein test
Yang, 2017 ²³	CGN	80 (40/40)	T : 41.92±6.48 C : 41.87±6.59	E : ZLT+WM C : WM	8 wks	1. total effective rate 2. SCr 3. BUN 4. 24-hour urine protein test 5. ADR
Zhu, 2003 ²⁴	CGN	114 (57/57)	T : 26 C : 28	E : ZLT+WM C : WM	6 wks	1. total effective rate 2. SCr 3. BUN 4. 24-hour urine protein test

CGN : chronic glomerulonephritis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, T : test group, C : control group, ZLT : Zhu ling Tang, WM : western medicine, SCr : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, ADR : adverse drug reaction

Table 2. ZLT Ingredients Used in Included Studies

Study (first author, year)	Main ingredients (dose, g)	Added ingredients (dose, g)
Cen, 2013 ¹⁵	<i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 12 g, <i>Poria cocos</i> 12 g, <i>Talcum</i> 20 g, <i>Asini Corii Colla</i> 15 g	<i>Dioscorea oppositifolia</i> L. 12 g, <i>Cornus officinalis</i> 12 g, <i>Rehmannia glutinosa</i> 12 g, <i>Paeonia suffruticosa</i> Andr. 15 g, <i>Corn silk</i> 60 g, <i>Eclipta prostrata</i> 10 g, <i>Leonurus japonicus</i> 10 g
Chen, 2018 ¹⁶	<i>Poria cocos</i> 12 g, <i>Polyporus umbellatus</i> 25 g, <i>Asini Corii Colla</i> 12 g, <i>Puerariae Radix</i> 12 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 10 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 12 g	
Guan, 2017 ¹⁷	<i>Lycii Radicis Cortex</i> 10 g, <i>Asini Corii Colla</i> 12 g, <i>Poria cocos</i> 12 g, <i>Puerariae Radix</i> 12 g, <i>Talcum</i> 12 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 12 g, <i>Polyporus umbellatus</i> 25 g	
Ma, 2020 ¹⁸	<i>Polyporus umbellatus</i> 20 g, <i>Poria cocos</i> 30 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 15 g, <i>Talcum</i> 15 g, <i>Asini Corii Colla</i> 12 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 10 g	<i>Scutellaria barbata</i> 30 g, <i>Paeonia japonica</i> 15 g
Quan, 2001 ¹⁹	<i>Polyporus umbellatus</i> 15 g, <i>Poria cocos</i> 15 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 15 g, <i>Talcum</i> 9 g, <i>Asini Corii Colla</i> 9 g	<i>Rubia cordifolia</i> L. 10 g, <i>Imperata cylindrica</i> 12 g, <i>Angelica sinensis</i> 10 g
Su, 2010 ²⁰	<i>Polyporus umbellatus</i> 15 g, <i>Poria cocos</i> 30 g, <i>Asini Corii Colla</i> 10 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 15 g, <i>Talcum</i> 20 g	<i>Astragalus propinquus</i> 30 g, <i>Euryale ferox</i> Salish. 15 g, <i>Cuscuta chinensis</i> Lam. 15 g, <i>Rehmannia glutinosa</i> 15 g, <i>Sanguisorba officinalis</i> 15 g, <i>Uncaria rhynchophylla</i> 15 g, <i>Cyathula officinalis</i> Kuan 15 g, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> 6 g
Xi, 2013 ²¹	<i>Polyporus umbellatus</i> 15 g, <i>Poria cocos</i> 30 g, <i>Asini Corii Colla</i> 10 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 15 g, <i>Talcum</i> 20 g	<i>Astragalus propinquus</i> 30 g, <i>Euryale ferox</i> Salish. 15 g, <i>Cuscuta chinensis</i> Lam. 15 g, <i>Rehmannia glutinosa</i> 15 g, <i>Sanguisorba officinalis</i> 15 g, <i>Uncaria rhynchophylla</i> 15 g, <i>Cyathula officinalis</i> Kuan 15 g, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> 6 g
Xu, 2015 ²²	<i>Polyporus umbellatus</i> 20 g, <i>Poria cocos</i> 30 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 15 g, <i>Talcum</i> 15 g, <i>Asini Corii Colla</i> 10 g	<i>Imperata cylindrica</i> 30 g, <i>Scutellaria barbata</i> 30 g, <i>Paeonia japonica</i> 15 g, <i>Sanguisorba officinalis</i> L. 15 g, <i>Eclipta prostrata</i> 15 g, <i>Fructus Ligustri Lucidi</i> 15 g, <i>Aconitum gymnantrum</i> 10 g, <i>Rubia cordifolia</i> L. 10 g
Yang, 2017 ²³	<i>Polyporus umbellatus</i> 25 g, <i>Puerariae Radix</i> 12 g, <i>Talcum</i> 12 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 12 g, <i>Poria cocos</i> 12 g, <i>Asini Corii Colla</i> 12 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 10 g	
Zhu, 2003 ²⁴	<i>Polyporus umbellatus</i> 12 g, <i>Poria cocos</i> 12 g, <i>Asini Corii Colla</i> 10 g, <i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn. 10 g, <i>Talcum</i> 15 g	<i>Rehmannia glutinosa</i> 15 g, <i>Cornus officinalis</i> 10 g, <i>Imperata cylindrica</i> 10 g, <i>Bombyx mori</i> Linnaeus 10 g, <i>Paeonia suffruticosa</i> Andr. 10 g, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> 3 g

3. 치료 결과 분석

1) 총유효율

총유효율은 8편의 연구에서 primary outcome으로 활용되었으며, 《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》¹⁵, 《中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床观察》¹⁶, 《肾脏病诊断与治疗及疗效标准》^{17,23}, 《原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准座谈会纪要》²⁰, 《肾小球肾炎疗效评定标准》²² 등을 기준으로 하였다. PGN 관련 증상의 개선 정도, 요단백 및 소변 적혈구의 감소율, 24시간 요단백량과 Scr 값에 따라 치료효과를 '전유' 또는 '완전관해', '현유' 또는 '기본관해', '유효', '무효'의 4단계로 분류하고, (총 n수-무효 n수)/(총 n수)×100%의 계산식을 통하여

총유효율을 산출하였다.

연구들의 총유효율을 합성한 결과 RR값은 1.24배 (95% CI: 1.16 to 1.33, p<0.00001)로 저령탕과 합성 약물의 병용투약은 합성약물 단독 투약보다 PGN의 증상개선에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다(Fig. 2).

2) SCr

SCr을 평가변수로 활용한 6개의 연구를 합성한 결과, MD 추정값이 -7.79 μmol/L(95% CI: -22.96 to 7.39, p=0.31)였으며, 저령탕과 합성약물의 병용 투약과 합성약물 단독 투약보다 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. I²는 97%로 문헌간 높은 이질성을 보였다(Fig. 3).

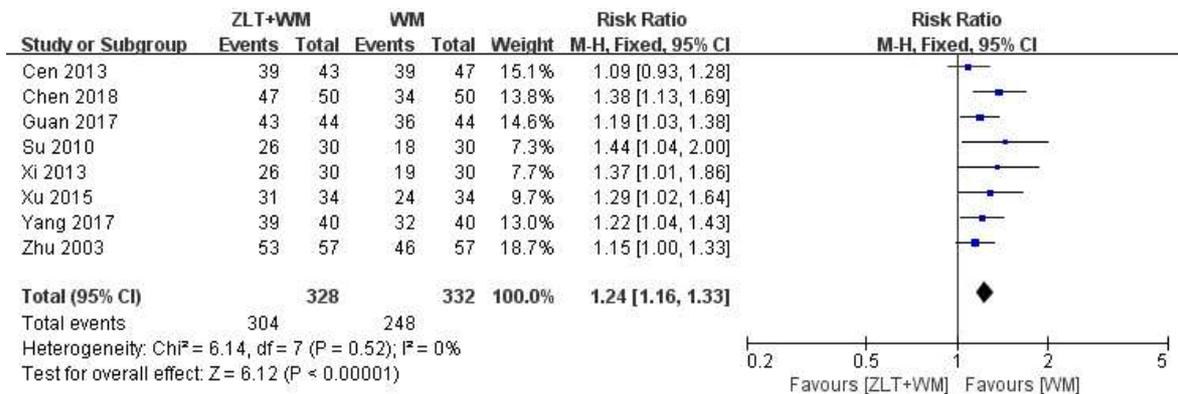


Fig. 2. Forest plots of total effective rate.

Comparison : ZLT combined WM versus WM, Experimental : ZLT combined WM, Control : WM alone

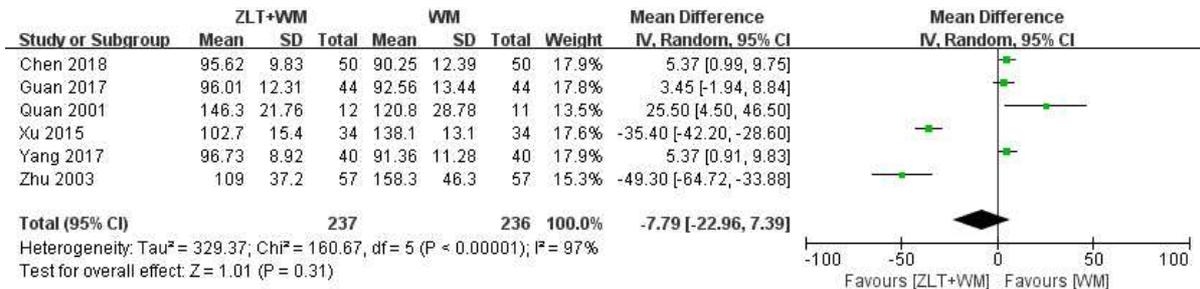


Fig. 3. Forest plots of SCr.

Comparison : ZLT combined WM versus WM, Experimental : ZLT combined WM, Control : WM alone

3) BUN

BUN을 평가변수로 활용한 6편의 연구를 합성한 결과 저령당과 합성약물의 병용투약은 합성약물 단독 투약보다 BUN을 평균 -1.05 mmol/L 더

낮춘 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI: -1.32 to -0.78, $p < 0.00001$). 문헌 간의 이질성은 $I^2 = 95\%$ 로 높았다(Fig. 4).

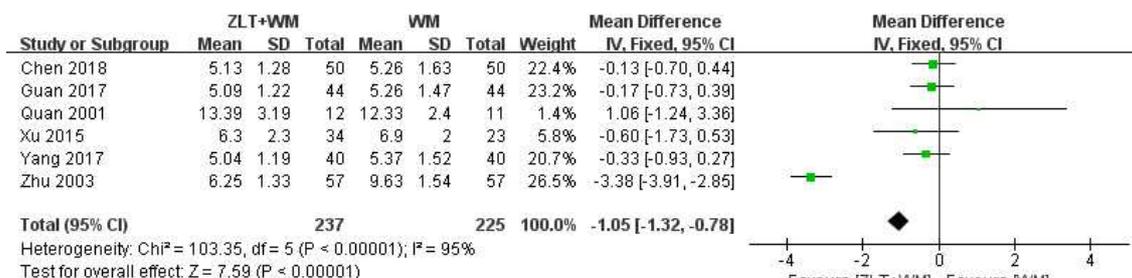


Fig. 4. Forest plots of BUN.

Comparison : ZLT combined WM versus WM, Experimental : ZLT combined WM, Control : WM alone

4) 24시간 요단백

24시간 요단백을 평가변수로 활용한 6편의 연구 결과를 종합하였다. 그 결과 MD 추정값은 -0.38 g

(95% CI: -0.46 to -0.29)로 나타났으며 통계적으로 유의하였다($p < 0.00001$). 문헌간의 이질성은 $I^2 = 42\%$ 로 중등도였다(Fig. 5).

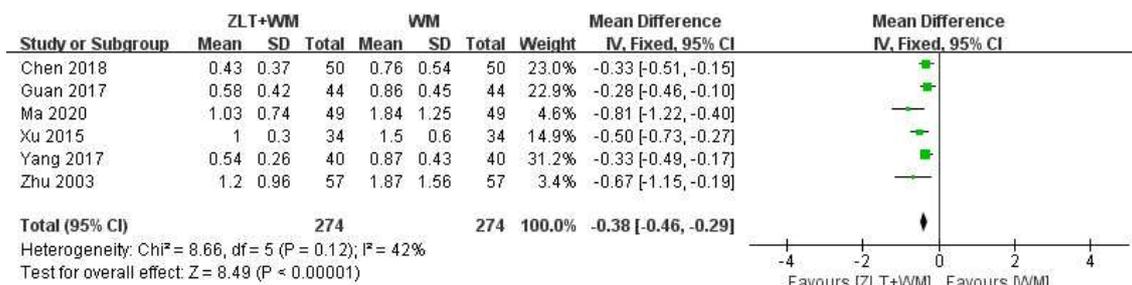


Fig. 5. Forest plots of 24-hour urine protein.

Comparison : ZLT combined WM versus WM, Experimental : ZLT combined WM, Control : WM alone

5) 안전성 평가

선정된 10편 중 4편의 연구에서 실험군과 대조군의 유해 사례(adverse events)에 대해 보고하였으며, 6편의 연구에서는 유해 사례 관련 언급이 없었다. 4개의 연구에는 총 366명의 피험자가 포함되었으며, 이 중 53명(14.48%)에서 유해 사례가 나타났다. 가장 흔하게 보고된 유해사례는 소화기계 문제로 1편¹⁸⁾의 연구를 제외한 나머지 3편의 연구에

서 실험군과 대조군 각각 1건 이상씩 보고되었다. 중재의 종류에 따라 유해 사례를 분류해보면, 한약-양약 병용투여군에서는 소화기 문제(3건), 저칼륨혈증(3건), 고혈압성 뇌병증(2건), 급성신부전(1건), 감염(3건)이 보고되었으며, 양약 단독 투여군에서는 소화기 문제(13건), 저칼륨혈증(8건), 감염(6건), 고혈압성 뇌병증(5건), 골다공증(4건), 급성신부전(2건) 순으로 유해사례가 보고되었다(Table 3).

Table 3. Comparison of Adverse Reactions between the Two Groups

	N	Osteoporosis	GI problem	Hypokalemia	Acute congestive heart failure	Hypertensive encephalopathy	Acute renal failure	Infection	ADR (n, %)
T	183	0	3	3	0	2	1	3	12 (%)
C	183	4	13	8	3	5	2	6	41 (%)
Total	366	4	16	11	3	7	3	9	53 (14.48%)

T : test group, C : control group, ADR : adverse drug reaction

4. 연구의 질 평가

포함된 연구 중 6편의 연구가 무작위 배정을 수행하였으며, 무작위 배정에는 컴퓨터를 이용한 난수 생성법¹⁷, 난수 테이블법¹⁸이 활용되었다. 구체적인 무작위화 방법에 대한 언급이 없었던 4편의 연구는 선택 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하고, 무작위 배정을 수행하지 않은 나머지 4편의 연구는 선택 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가하였다.

선정된 10편의 연구 중 이중 맹검(double blind)을 시행하였거나 위약 대조군을 채택한 연구는 없었다. 그러나 눈가림이 결과 평가에 중대한 영향을 미치지 않을 것으로 판단하였으므로 실행 비뚤림과 결과 확인 비뚤림 항목을 '불확실'로 평가하였다. 포함된 모든 연구들에서 보고된 중도탈락(withdrawal)이나 결측치는 없었다. 그러나 이와 관련하여 비뚤림 위험을 평가하기 위한 정보들이 충분히 언급되어 있지 않았으므로 모두 '불확실'로 평가하였다.

선택적 보고를 평가하기 위하여 포함된 연구들이 프로토콜 연구를 시행하였는지 조사하였지만 대부분의 연구가 프로토콜이 없거나 언급된 정보가 충분하지 않아 '불확실'로 평가하였다. 그 외 비뚤림은 포함된 모두 연구에서 잠재적 비뚤림 위험이 있을 여지가 있으나 그 정도를 평가할 근거가 명확하지 않아 '불확실'로 평가하였다(Fig. 6, 7).

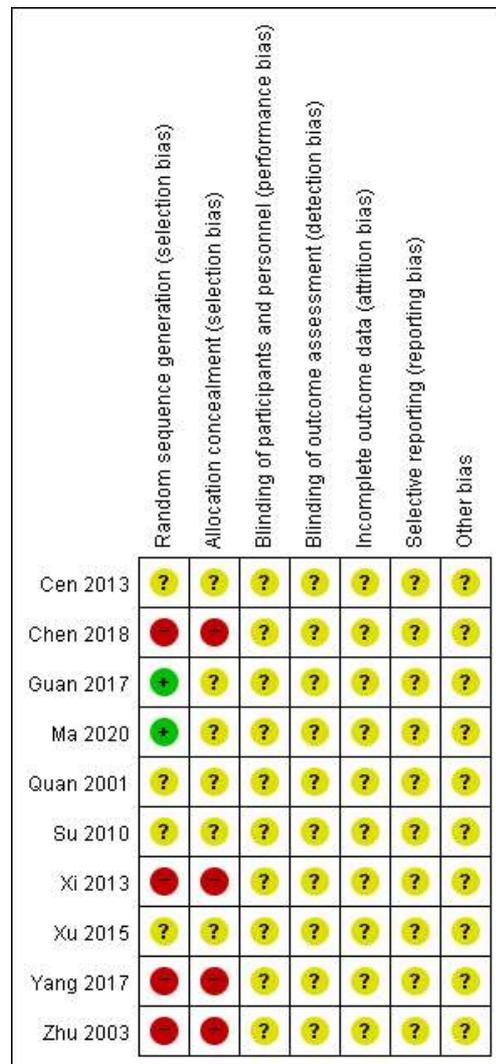


Fig. 6. Risk of bias summary.

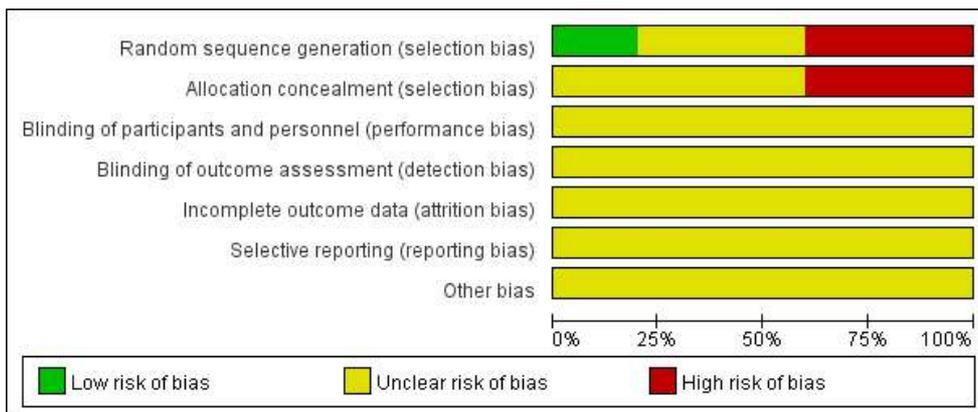


Fig. 7. Risk of bias graph.

5. 출판편향

출판편향을 확인하기 위하여 깔때기 그림(funnel plot)을 활용하였다(Fig. 8). 총유효율 분석에 포함된 8개의 연구를 대상으로 확인하였으며, 평균을 중심으로 비대칭(asymmetry)이 있어 출판편향이 존재함을 알 수 있었다.

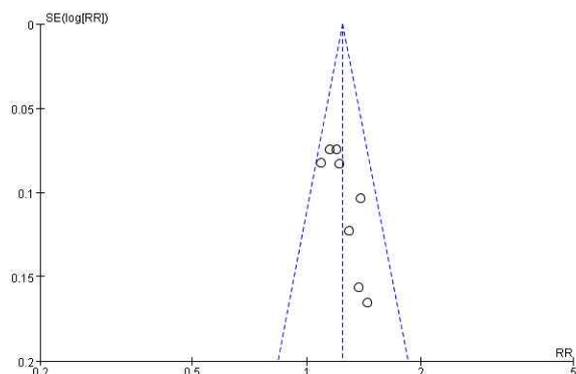


Fig. 8. Funnel plot for estimates in meta-analysis of total effective rate (n=8).

IV. 고찰

본 연구는 781명의 피험자가 포함된 10편의 PGN에 대한 무작위대조임상시험의 데이터를 바탕으로 저령탕 병용요법의 안전성과 유효성을 평가하였다. 한약처방 저령탕은 기존 약물과의 병용요

법으로 활용시 기존 약물의 단독사용시보다 PGN의 제반 증상 개선에 잠재적으로 유의할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 저령탕 병용요법은 PGN환자의 BUN과 24시간 단백뇨에 대해서도 합성약물 단독 사용시보다 유의미한 개선 효과를 보였다. 한편, 저령탕 병용요법군에서는 11건의 유해사례가 보고된 반면, 합성약물 단독투여군에서는 총 38건의 유해사례가 보고되어 PGN에 대한 저령탕 병용요법이 비교적 안전한 중재임을 확인할 수 있었다.

본 메타 분석에서는 PGN의 개선과 관련한 평가 변수로써 총유효율, SCr, BUN, 24시간 요단백을 활용하였다. 총유효율은 중국에서 출간되는 연구에서 흔히 활용되는 지표이나, 일관된 합의를 바탕으로 하는 평가지표가 아니기 때문에 결과 해석 시 주의가 필요하다. 본 메타분석에 포함된 일차문헌들은 총유효율 참고 기준이 동일하지 않았기 때문에 결과 합성에 있어 문헌간 이질성을 완전히 배제할 수 없다는 한계를 가진다. SCr의 경우 합성약물 단독사용과 비교하여 통계적으로 유의미한 차이를 나타지는 않았다. 이와 관련된 선행연구들을 살펴보면, 막성 신병증(membranous nephropathy)에 대하여 약 6~24개월의 기간 동안 단클론성 항체 치료제인 rituximab을 투약하였을 때 placebo 대비 MD값이 $-0.11 \text{ mmol/L} (= -110 \text{ } \mu\text{mol/L})$ 로 나타난 메타분석 연구²⁵ 등이 있다. 본 연구에서의

경우 평균 8~9주 간의 저령탕 병용요법을 시행한 결과 SCr을 평균 12.97 $\mu\text{mol/L}$ 감소시키는 것으로 확인되었다. 해당 분석에 포함된 연구들의 이질성이 매우 높아 위의 수치가 일관성있는 결과로 보기는 어려우나, 포함된 개별 연구의 일부 긍정적인 결과에 대해서는 해당 지표와 관련된 추가연구의 필요성이 있을 것으로 생각된다. 한편, 24시간 요단백에 대한 저령탕 병용치료군과 합성약물 치료군의 평균 차이는 -0.38 g이었다. 동일한 평가변수를 활용한 선행연구로는 IgA 신병증의 daily proteinuria에 대하여 3~78개월 간 실험군 ACEi/ARB와 대조군 placebo의 효과를 비교·종합한 메타 분석이 있었는데, 해당 연구에서 실험군과 대조군의 가중 평균차이는 -0.67 g($p < 0.00001$)인 것으로 나타났다²⁶. 막성 신병증에서 24개월간 rituximab 치료군과 placebo 대조군의 24시간 요단백을 비교하였을 때 MD = -0.20 g($p = 0.85$)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다²⁵. PGN의 진행을 막기 위한 진료의 주요목표로 항단백뇨(antiproteinuric)과 항고혈압(antihypertensive), 식이조절이 포함된다는 점을 감안한다면, 본 연구의 결과는 저령탕이 PGN 지지요법의 한 선택지로 활용될 가능성에 대한 후속연구의 가치를 시사하는 것으로 볼 수 있다³.

본 연구의 결과는 이미 다양하게 규명된 저령탕의 작용기전과도 관련지어볼 수 있다. 저령탕은 이뇨작용을 비롯하여 사구체의 메산지움 증식 억제, 내인성 크레아티닌 청소율 증가, 단백뇨 감소, 신기능 보존, 요결석 형성 억제 등 여러 약리효과가 실험연구를 바탕으로 확인되었다²⁷. 또한, 이를 바탕으로 혈뇨와 같은 소변이상을 주요 증상으로 나타내는 질환인 신증후군, 각종 비뇨기 감염, 신장암 및 방광암 등에 대한 저령탕 투여의 임상근거가 지속적으로 형성되고 있다²⁸. 이 같은 선행연구들은 상단의 분석에서 확인된 저령탕 병용요법에 대한 PGN에 대한 긍정적인 효과를 일정부분 상관관계를 갖는 것으로 볼 수 있다. 그러나, PGN에 대하여 저령탕의 어떤 약리활성성분이 병리를 개

선시키는데 대한 구체적인 기전은 아직까지 완전히 규명되지 않았다. 뿐만 아니라 본 연구에 포함된 일차문헌들은 연구별로 다양한 형태의 약물가감을 활용하고 있으므로, 사용처방간의 이질성이 매우 높다는 문제점이 있다. 이 같은 점에서 본 연구의 결과가 일반화되기 위해서는 저령탕의 신장요로계 병리에 대한 작용기전을 구체적으로 규명하는 비임상연구가 추가적으로 수행될 필요가 있다.

Aristolochic acid 함유 약물 등 일부 신독성 약제 관련 논란은 한국에서의 한약의 신장질환 활용 전반에 영향을 미치고 있는 것으로 생각된다. 그러나, 천연 약물이 실제 신장손상을 유발하는지 여부와 발병률 등은 구체적인 정보가 부족한 상황이기 때문에, 상기와 같은 불필요한 논란의 불식을 위해서는 개별 약물들의 안전성 연구가 지속적으로 이루어질 필요가 있다²⁹. 본 연구에서의 경우 유해사례 보고는 저령탕 병용요법군이 합성약물 단독투여군에 비하여 뚜렷하게 적음을 알 수 있었다. 투여중재와의 직접적인 관련성이 적을 것으로 여겨지는 감염이나 골다공증을 제외하더라도 이 결과는 바뀌지 않는다. 이와 관련하여 47,876명의 만성 신장질환 환자에 대한 인구기반 조사연구에서는 Aristolochic acid를 함유하지 않은 한약의 처방은 만성 신장질환의 사망률(mortality)을 감소시킨다는 선행연구가 보고된 바 있어 본 연구에서도 저령탕의 병용요법은 유해사례를 줄일 수 있는 보다 안전한 중재라는 해석에 무리가 없을 것으로 보인다³⁰.

본 연구의 한계는 다음과 같다. 첫째, 본 연구에 포함된 일차문헌의 수는 적으며, 일관성 있는 평가변수는 더 소수의 일차문헌에서만 활용되었다. 이는 메타분석이라는 본 연구설계의 성격상 확고한 결론의 도출을 어렵게 만드는 가장 중요한 한계점으로 볼 수 있다. 또한, 이와 관련하여 BUN과 24시간 단백뇨에 대한 분석 결과 포함된 연구들의 매우 적은 수이면서 이질성이 매우 높다는 점 또한 해당 변수와 관련된 결과를 불분명하게 만드는 요인이 된다. 때문에 향후의 PGN 관련 한약 임상

연구에서는 국제적으로 활용되는 주요 평가변수를 적극 활용하여 설계할 필요가 있을 것으로 생각된다. 둘째, 본 연구에 포함된 증재의 투여기간은 비교적 단기간에 불과하여 장기적 관점에서의 효과에 대해서는 확인할 수가 없었다. 셋째, 본 연구에 포함된 대다수 일차문헌이 CONSORT 보고 가이드라인에 따른 정보 보고가 결여되어 있어 전반적인 질평가가 어려울 정도였다. 이 때문에 본 연구에 포함된 일차문헌들의 질은 매우 낮은 것으로 해석할 수밖에 없다. 넷째, 사구체 기능의 개선을 보다 정밀하게 판단하기 위해서는 본 연구에서 활용된 평가변수 외에 추가적인 측정항목이 필요할 것으로 보인다. 예컨대, 치료관해율(remissions rate), 혈청 알부민(serum albumin), 사구체여과율(glomerular filtration rate) 등이 추가로 활용된다면 환자의 성별이나 연령에 따른 신장 기능의 변화를 보다 정밀하게 측정할 수 있을 것이다.

V. 결 론

본 연구는 일차성 사구체신염에 저령당을 활용한 임상 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 저령당 병용요법은 일차성 사구체신염에 대하여 잠재적으로 긍정적인 효과가 있을 것으로 추정되며, 비교적 안전한 증재로 볼 수 있다. 그러나, 선정된 개별 문헌의 질적 오류, 포함 연구 수의 부족, 높은 이질성과 출판 편향 등으로 인하여 이 같은 효과에 대하여 분명한 결론에 도달할 수는 없었다. 향후 일차성 사구체신염에 대한 저령당의 활용을 주제로 하는 보다 엄격한 설계의 임상시험이 추가적으로 수행되어야 본 연구의 주제에 대한 보다 확고한 결론을 내릴 수 있을 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification

and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):193-9.

2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414-30.
3. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet* 2016;387(10032):2036-48.
4. Chou YH, Lien YC, Hu FC, Lin WC, Kao CC, Lai CF, et al. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(9):1401-8.
5. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1278-87.
6. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82(8):840-56.
7. Jiang S, Chuang PY, Liu ZH, He JC. The primary glomerulonephritides: a systems biology approach. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(9):500-12.
8. Wang YJ, He LQ, Sun W, Lu Y, Wang XQ, Zhang PQ, et al. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *J Ethnopharmacol* 2012;139(3):757-64.
9. Huang KC, Su YC, Sun MF, Huang ST. Chinese Herbal Medicine Improves the Long-Term Survival Rate of Patients With Chronic Kidney Disease in Taiwan: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *Front Pharmacol* 2018;9:1117. Published 2018 Oct 1.
10. Zhong Y, Menon MC, Deng Y, Chen Y, He JC.

- Recent Advances in Traditional Chinese Medicine for Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66(3):513-22.
11. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0). The Cochrane Collaboration 2011.
 12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4):264.
 13. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Copenhagen, Denmark: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2014.
 14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. Published 2011 Oct 18.
 15. Cen WX. Clinical Observation on Treatment of 43 Cases of Chronic Glomerulonephritis with Liuwei Dihuang Decoction and Zhuling Decoction. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine* 2013;29(11):43-4.
 16. Chen J, Wang T. Study on the Effect of Compound Zhuling Decoction in the Treatment of Chronic Glomerulonephritis. *Journal of China Prescription Drug* 2018;16(10):103-4.
 17. Guan XD, Huang ZH. Analysis of the therapeutic effect of Compound Zhuling Decoction on chronic glomerulonephritis. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China* 2017;15(5):94-5.
 18. Ma WZ, Wang L, Deng M, Ding XM. Effect of Compound Zhuling Decoction on Urinary Protein Level and Complications in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *J Med Theor & Prac* 2020;33(6):925-7.
 19. Quan SJ, Lian ML, Xiong MQ, Chen RC. Clinical Study on the Effect of Jiawei Zhuling Decoction on Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2001; 42(5):282-4.
 20. Su XH. Observation on Curative Effect of Modified Zhuling Decoction in Treating 30 Cases of Chronic Glomerulonephritis. *Chin J of Clinical Rational Drug Use* 2010;3(19):58-9.
 21. Xi YP. Effect of Modified Zhuling Decoction on Chronic Glomerulonephritis. *Seek Medical And Ask The Medicine* 2013;11(10):162-3.
 22. Xu WM. Clinical Observation on Treatment of Chronic Glomerulonephritis with Integrative Chinese-Western Medicine. *Asia-Pacific Traditional Medicine* 2015;11(2):74-5.
 23. Yang XB. Study on the Effect of Compound Zhuling Decoction in the Treatment of Chronic Glomerulonephritis. *China Medical Devices* 2017; 32(S2):75-6.
 24. Zhu ZJ. Treatment of 57 Cases of Chronic Glomerulonephritis with Zhuling Decoction. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine* 2003;19(2):45.
 25. Zhang J, Bian L, Ma FZ, Jia Y, Lin P. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(22):8021-9.
 26. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, He Q, Tao XJ, Chen JH. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63(6):880-8.
 27. Su K, Guo L. The progression about clinical and experimental study of polypore umbellate decoction application in chronic kidney. *China journal of Chinese medicine* 2010;25(148):589-92.

28. Wang Z, Feng D. Research progress on the diagnosis and treatment of Zhuling decoction. *Chinese medicine modern distance education of china* 2017;15(3):143-5.
29. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1605-11.
30. Hsieh CF, Huang SL, Chen CL, Chen WT, Chang HC, Yang CC. Non-aristolochic acid prescribed Chinese herbal medicines and the risk of mortality in patients with chronic kidney disease: results from a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014;4(2):e004033. Published 2014 Feb 21.