

荊防地黃湯과 十二味寬中湯이 Glycerol로 유발된 흰쥐의 급성신부전에 미치는 영향

이형선 · 김일환 · 김효수

동신대학교 한의과대학 사상체질의학과

Abstract

The Effects of Hyeongbangjihwang-tang and Sibimikwanjung-tang in Glycerol-Induced Renal Failure in Rats

Lee Hyung-Sun, Kim Il-Hwan, Kim Hyo-Soo

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

- Objective :** The present author have examined the comparative effects of Hyeongbangjihwang-tang and Sibimikwanjung-tang in glycerol-induced acute renal failure, a model for myoglobinuric acute renal failure.
- Methods :** Above two prescriptions were applied to rat ad libitum and serum level of creatinine, glucose and blood urea nitrogen(BUN) were measured. And serum level of Na^+ , K^+ and Cl^- , too. 50%(vol/vol) glycerol at a dose of 10 ml/kg of rat body weight intramuscularly and 1% concentration of prescriptions were applied to rats for 7 days ad libitum.
- Results :** Serum level of creatinine and K^+ significantly increased by glycerol injection, and these showed pre-renal and renal cause of acute renal failure. Hyeongbangjihwang-tang administered group showed decreasing tendency on serum level of creatinine when compared with control groups, but not significant. Sibimikwanjung-tang administered group showed significant increase of serum level of BUN when compared with control groups.
- Conclusions :** Above two prescriptions showed no significant changes on glycerol induced acute renal failure, but Hyeongbangjihwang-tang and Sibimikwanjung-tang showed a little different manner of response.

Key Words : Hyeongbangjihwang-tang, Sibimikwanjung-tang, Glycerol-induced acute renal failure, Myoglobinuric acute renal failure.

I. 緒 論

급성 신부전은 신허혈성, 신독성 장애로 인한 신장 내 혈관 수축과 신혈류량 감소로 사구체 여과율(GFR)이 급격히 저하되어 체내에 질소 대사 산물이 축적되는 경우를 말하며^{1,3}, 韓醫學에서 關格·癰閉·浮腫·蓄血·中毒·虛損 등의 범주에 속하는 것^{3,4}으로, 腎元虧虛·肺失肅降·肝失疏

泄·脾氣不升·瘀濁內停 등의 원인으로 三焦의 氣化 기능이 영향을 받아 발생한다⁴.

『東醫壽世保元』에서는 “肺以呼 肝以吸 肝肺者 呼吸氣液之門戶也, 脾以納 腎以出 腎脾者 出納水穀之府庫也”라 하여, 四象 臟腑 理論의 기본 개념을 함축적으로 제시하는 핵심내용이 언급되어 있는데, 이는 脾腎과 肝肺의 본질적 형태 뿐만 아니라 水穀과 氣液이라는 『東醫壽世保元』의 중요한 생리적 개념까지 포괄적으로 설명하고 있다⁶.

四象人 중 少陰人과 少陽人은 水穀之氣 代謝를 통하여 생리상태가 유지되며 水穀之氣 障礙로 病證이 발생되는데⁷, 특히 少陽人과 少陰人의 利小便

• 접수일 2005년 10월 26일; 승인일 2005년 12월 2일
• 교신저자 : 김효수
전남 순천시 조례동 1722-9번지
동신대한방병원 사상체질과
Tel : +82-61-729-7281
E-mail : taonzen@nate.com

藥에 대해 東武는 「少陰人 病證論」에서 “若 欲利 小便則 乾薑 良薑 陳皮 青皮 香附子 益智仁 能利 少陰人小便 荊芥 防風 羌活 獨活 茯苓 澤瀉 能利 少陽人小便”라고 하였다. 이 중 ‘浮腫’에 사용되는 利小便藥이 모두 들어 있는 處方 중에서 少陽人은 荊防地黃湯을, 少陰人은 十二味寬中湯을 선택하여 腎不全에 관한 한의학적 치료 방향을 모색해 볼 수 있다.

기존의 荊防地黃湯에 대한 실험적 연구로는 김⁹의 鍼痛, 抗痙攣, 抗瀉下 등에 대한 연구, 홍¹⁰의 抗스트레스 효과에 대한 연구, 장¹¹의 면역반응의 增強에 대한 연구, 이¹²의 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 수중미로학습과 기억에 미치는 영향에 관한 연구, 그리고 최¹³의 산소자유기로 손상된 배양 헤마신경 세포에 미치는 영향에 관한 연구 등을 살펴볼 수 있다.

그리고 十二味寬中湯에 대한 실험적 연구로는 이¹⁴의 十二味寬中湯과 吳茱萸附子理中湯의 간손상 보호작용에 관한 연구가 있으며, 정¹⁵은 少陰人 十二味寬中湯, 吳茱萸附子理中湯이 흰쥐의 腦와 간조직의 항산화 기전에 미치는 영향 등에 대한 연구를 보고한 바 있다.

위의 연구들을 살펴보면, 荊防地黃湯에 대한 임상 및 실험에 관한 연구들이 대체로 뇌기능 및 뇌

질환 등과 관련되어 있으며, 十二味寬中湯에 관한 실험적 연구들도 간대사 및 간질환에 편중되어 있다는 것을 볼 수 있다.

이에 저자는 실험 동물의 근육 내에 高張性的의 글리세롤(Hypertonic Glycerol)을 주입하여 rhabdomyolysis에 의한 급성 신부전을 유발하고¹⁶, 少陽人 처방인 荊防地黃湯과 少陰人 처방인 十二味寬中湯을 7일간 투여한 후, 혈청 내 Creatinine, Glucose 및 Blood Urea Nitrogen(BUN) 농도 변화를 살펴보았으며, 아울러 혈청 내 전해질인 Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻의 농도, BUN-Creatinine Ratio(B/C ratio)를 관찰하여 유의성을 살펴본 후 多少의 知見을 얻었기에 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 實驗方法

1. 재료

1) 동물

실험동물은 생후 8주령된 체중 200±20g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(대한실험동물센터, 한국)를 사용하였으며, 2주일 이상 실험실 환경(온도 23±1 °C, 습도 55±5 %)에 적응시킨 후 사용하였다. 각 Cage 당 3~4마리씩 넣어 두었으며 적응 기간 동안 물과 고형사료(삼양사료, 한국)를 충분히 공급하였다.

2) 약재

본 실험에 사용된 약재는 동신대학교 순천한방병원에서 구입한 후 精選하여 사용하였고, 실험에

Table 1. The Components of Sibimikwanjung-tang

Herbal Name	Scientific Name	Wt (g)
白何首烏	Radix Cynanchi Wilfordii	4.0
赤何首烏	Radix Polygoni Multiflori	4.0
良薑	Rhizoma Alpiniae Officinarum	4.0
乾薑	Rhizoma Zingiberis Siccatum	4.0
陳皮	Pericarpium Citri Nobilis	4.0
青皮	Pericarpium Citri Nobilis Viride	4.0
香附子	Rhizoma Cyperi	4.0
益智仁	Fructus Alpiniae Oxyphyllae	4.0
厚朴	Cortex Magnoliae	2.0
枳實	Fructus Immaturus Ponciri	2.0
木香	Radix Saussurea	2.0
大腹皮	Pericarpium Arecae	2.0
大棗	Fructus Zizyphi Jujubae	6.0
Total Amounts		46.0

Table 2. The Components of Hyeongbangjihwang-tang

Herbal Name	Scientific Name	Wt (g)
熟地黃	Radix Rehmanniae Preparata	8.0
山茱萸	Fructus Corni	8.0
白茯苓	Poria Cocos	8.0
澤瀉	Rhizoma Alismatis	8.0
車前子	Semen Plantaginis	4.0
羌活	Rhizoma Seu Radix Notopterygii	4.0
獨活	Radix Aralia Cordatae	4.0
荊芥	Herba Schizonepetae	4.0
防風	Radix Saphoshnikoviae	4.0
Amounts		52

사용된 荊防地黃湯과 十二味寬中湯의 처방 구성은 『東醫壽世保元』에 수록된 처방 내용을 근거로 하였으며^{8,17}, 처방의 1첩에 해당하는 분량 및 생약명은 다음과 같다¹⁸(Table 1, 2).

2. 방법

1) 시료의 제조

荊防地黃湯 2첩 분량인 104g 과 十二味寬中湯 2첩 분량인 92g 에 증류수 1,500 ml 씩을 각각 가한 후, 대용약탕기(DWP-99000T, 한국로 2 시간 동안 전탕하여 추출액을 거즈로 거른 다음, 찌꺼기를 제거한 여과액을 50℃ 하에서 회전감압농축기로 농축하였으며, 농축된 시료는 동결건조기로 건조하여 각각 22.8g 과 12.7g 의 건조 추출물을 얻었다. 이러한 방법으로 수 차례에 걸쳐 2첩 분량을 전탕하여 추출물을 확보하였으며, 사용치 않을 때에는 4℃ 환경에서 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 필요한 농도에 맞춰 음용수에 희석하여 신선하게 사용하였다.

2) Glycerol에 의한 급성신부전 유발

실험 동물을 정상군, 대조군, 실험군으로 나누어 각 cage 당 3~4마리씩 넣어 구분하였으며 실험 시작 전 24시간 동안 물의 공급을 차단하였다. 대조군과 실험군에는 50% Glycerol을 10 ml/kg 되도록 좌우 兩 대퇴근의 안쪽과 바깥쪽 양측에 나누어 주입하였으며, 정상군은 대조군에서의 Glycerol에 상응하는 용량의 생리식염수를 동일한 부위에 주입하였다. 실험군은 다시 두 개의 군으로 나누어 한 실험군에는 荊防地黃湯 추출물을 투여하였으며, 또 다른 실험군에는 十二味寬中湯 추출물을 투여하였다.

3) 한약의 투여

두 개의 실험군 중 한 군에는 荊防地黃湯을, 또 다른 한 군에는 十二味寬中湯을 한 마리당 1일 평균 70ml 정도의 분량으로 경구 투여하였는데, 이때 섭취하는 한약의 농도는 체중 60kg 성인이 하루 2첩의 한약을 복용한 분량으로, 실험 동물의 체중에 비례하여 1% 농도로 맞추었다.

4) 혈액의 채취 및 분석

원위를 ether로 마취시킨 후 심장 천자를 통해

혈액을 채취하였으며, 이를 실온에 30분 이상 방치한 다음 800×g에서 25분 간 원심 분리하여 얻은 혈청으로부터 측정용 kit(아산제약 주식회사, 한국)를 이용하여 Creatinine·Glucose 및 BUN 농도를 측정하였다. 혈청 중 Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻의 농도는 전해질 분석기(Medica, U.S.A.)를 이용하여 측정하였다.

5) 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, Ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균 ± 표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's *t*-test 로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 成 績

1. 혈청 중 Creatinine 농도 변화

생리 식염수만을 10 ml/kg 농도로 근육주사한 정상군의 혈청 중 Creatinine 함량이 0.49±0.02 mg/dl 인데 비해, 50% Glycerol을 10 ml/kg 농도로 주입한 대조군에서는 0.83±0.07 mg/dl 로 나타나 신장 사구체

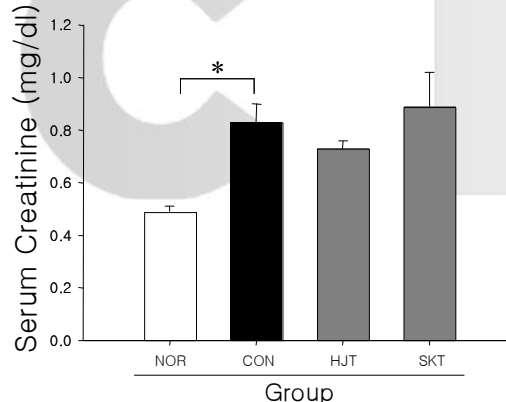


Fig. 1. Serum level of creatinine were measured in order to determine the effect of prescriptions on glycerol-induced acute renal failure in rats. Administration of 50%(vol/vol) glycerol at a dose of 10ml/kg of body weight to rats intramuscularly resulted in significant renal failure. Values are mean±S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, control group; HJT, Hyeongbangjihwang-tang administered group; SKT, Sibimikwanjung-tang administered group; *, statistically different when compared(p<0.05).

Table 3. The Results of Serum Creatinine in Each Groups

(Unit : mg/dl)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	0.49 ±0.02
대조군 (Control Group)	0.83 ±0.07
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	0.73 ±0.03
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	0.89 ±0.13

의 손상이 유발되었음을 보였다. 少陽人 처방인 荊防地黃湯을 Glycerol 처치 후 7 일 동안 음용한 실험군에서는 0.73±0.03 mg/dl, 少陰人 처방인 十二味寬中湯을 음용한 실험군에서는 0.89±0.13 mg/dl 로 나타나 대조군과 유의한 차이가 나타나지 않았다 (Table 3, Figure 1) 1).

2. 혈청 중 Glucose 농도 변화

혈청 중 glucose 함량은 정상군에서 187.72±20.36 mg/dl 인데 비해, 대조군에서는 74.11 ±1.17 mg/dl 로 나타나 혈청 중 glucose 농도가 정상군에 비하여 유의하게 감소하였다. 그러나 '실험군 1'에서는 78.25±7.62mg/dl, '실험군 2'에서는 87.89 ±9.94 mg/dl 로 나타나 대조군에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4, Figure 2).

Table 4. The Results of Serum Glucose in Each Groups

(Unit : mg/dl)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	187.72±20.36
대조군 (Control Group)	74.11±11.17
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	78.25±7.62
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	87.89±9.94

1) 논문 진행의 편의를 위하여 실험 동물군의 분류에 다음과 같이 약어를 사용하였다. 정상군(Normal Group)은 'NOR'로, 대조군(Control Group)은 'CON'로 荊防地黃湯을 투여한 실험군을 '실험군 1' 및 'HJT'로, 그리고 十二味寬中湯을 투여한 실험군을 '실험군 2' 및 'SKT'로 표기하였다. 실험 성적은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

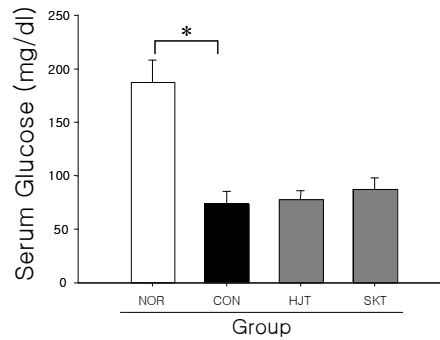


Fig. 2. Serum level of glucose. Administration of 50%(vol/vol) glycerol at a dose of 10ml/kg of body weight to rats intramuscularly resulted in significant decrease of serum glucose level.

3. 혈청 중 BUN 농도 변화

혈청 중 BUN 함량은 정상군에서 20.07 ±0.28 mg/dl 였으며, 대조군에서는 23.59±1.39mg/dl 로 나타나 정상군에 비하여 유의한 차이가 보이지 않았다. 그러나 '실험군 1'에서는 30.55±1.52mg/dl, '실험군 2'에서는 28.64±1.59 mg/dl 로 나타나 두 실험군 모두 정상군과 대조군에 비하여 유의한 BUN 농도 증가를 보였다 (Table 5, Figure 3).

Table 5. The Results of Serum BUN in Each Groups

(Unit : mg/dl)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	20.07±0.28
대조군 (Control Group)	23.59±1.39
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	30.55±1.52
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	28.64±1.59

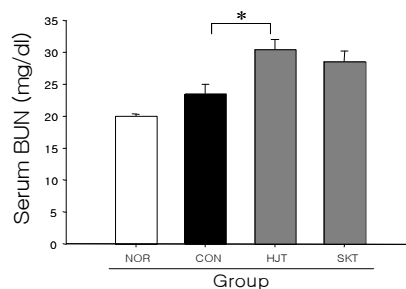


Fig. 3. Serum level of BUN. Administration of HJT and SKJ groups showed significant increase of serum level of BUN.

4. 혈청 중 Na⁺ 농도 변화

혈청 중 Na⁺ 농도는 정상군에서 139.5±1.4mmol/l 였으며, 대조군에서는 120.7±11.3mmol/l 로 나타나 정상군에 비하여 유의한 차이가 보이지 않았다. '실험군 1'에서는 133.2±0.9mmol/l, '실험군 2'에서는 120.1±1.1mmol/l 로 나타나 정상군과 대조군에 비하여 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 6, Figure 4).

Table 6. The Results of Serum Na⁺ in Each Groups

(Unit : m mol/l)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	139.5±1.4
대조군 (Control Group)	120.7±11.3
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	133.2±0.9
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	120.1±11.1

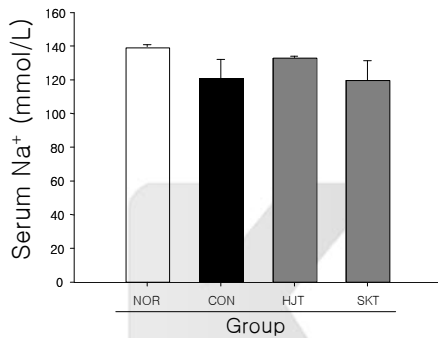


Fig. 4. Serum level of Na⁺

5. 혈청 중 K⁺ 농도 변화

혈청 중 K⁺ 농도는 정상군에서는 3.8±0.1mmol/l 인데 비해, 대조군에서는 9.6mmol/l 로 나타나 신장 사구체의 손상이 유발되었음을 보였다. 그러나, '실험군 1'에서는 9.3±0.2mmol/l, '실험군 2'에서는 9.6mmol/l 로 나타나 대조군에 비하여 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 7, Figure 5).

Table 7. The Results of Serum K⁺ in Each Groups

(Unit : m mol/l)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	3.8±0.1
대조군 (Control Group)	9.6
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	9.3±0.2
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	9.6

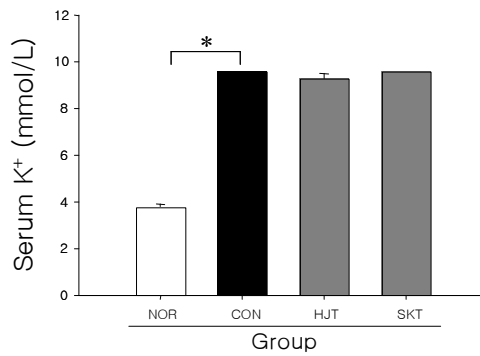


Fig. 5. Serum level of K⁺. Administration of 50%(vol/vol) glycerol at a dose of 10ml/kg of body weight to rats intramuscularly resulted in significant renal failure.

6. 혈청 중 Cl⁻ 농도 변화

혈청 중 Cl⁻ 농도는 정상군에서 100.55±3.45mmol/l 였으며, 대조군에서는 95.53±4.18mmol/l 로 나타나 정상군에 비하여 유의한 차이가 없었다. '실험군 1'에서는 101.10±0.43mmol/l, '실험군 2'에서는 95.87±3.36mmol/l 로 나타나 대조군에 비하여 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 8, Figure 6).

Table 8. The Results of Serum Cl⁻ in Each Groups

(Unit : m mol/l)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	100.55±3.45
대조군 (Control Group)	95.53±4.18
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	101.10±0.43
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	95.87±3.36

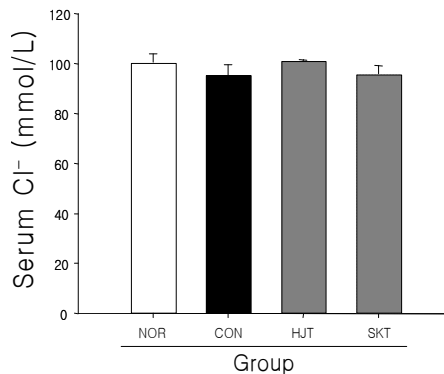


Fig. 6. Serum level of Cl⁻

7. 혈청 중 BUN - Creatinine 비율 (BUN-Creatinine Ratio)

혈청 BUN - Creatinine 비율 (B/C ratio)은 정상군에서 “10 : 0.24”가 나왔으며, 대조군에서는 “10 : 0.35”로 정상군에 비하여 유의한 차이가 나타나지 않았다. 또한, ‘실험군 1’에서는 “10 : 0.24”, ‘실험군 2’에서는 “10 : 0.31”의 결과를 보여 정상군과 대조군에 비하여 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 9, Figure 7).

Table 9. The Results of B/C ratio in Each Groups (Standard Value 10 : 1)

Group	Result
정상군 (Normal Group)	10 : 0.24
대조군 (Control Group)	10 : 0.35
실험군 1 (荊防地黃湯 투여군)	10 : 0.24
실험군 2 (十二味寬中湯 투여군)	10 : 0.31

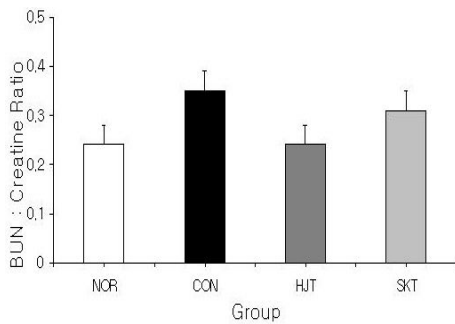


Fig. 7. BUN-Creatinine Ratio(B/C ratio) (Standard Value is 10 : 1)

Ⅳ. 考 察

四象醫學의 臟腑機能은 『東醫壽世保元·四端論』에서 “肺以呼 肝以吸 肝肺者 呼吸氣液之門戶也, 脾以納 腎以出 腎脾者 出納水穀之府庫也.”⁸라 하여, 水穀과 氣液의 代謝로 이루어지고 있음을 살필 수 있다. 아울러 그 구체적인 生理 過程에 대해서도 「太陽人·內觸小腸病論」에서 “水穀 納於胃而脾衛之 出於大腸而 腎衛之, 脾腎者 出納水穀之府庫而 迭爲補瀉者也. 氣液 呼於胃脘而 肺衛之 吸於小腸而 肝衛之, 肝肺者 呼吸氣液之門戶而 迭爲進

退者也”라고 설명하고 있다⁷⁻⁸.

四象人 중 少陰人과 少陽人은 이러한 水穀之氣 代謝를 통하여 生理상태가 유지되며 水穀之氣 障礙로 病證이 발생하는데, 그 臟腑 特性은 脾腎의 大小에 따라 달라지게 된다.

특히, 腎에 관하여 『內經』의 臟象學說에서는 “腎은 인체에 중요한 臟器의 하나로 ‘先天之精’을 藏하고 있어 臟腑陰陽의 本이 되며 生命의 근본이 된다”고 하였으며⁵, 『東醫壽世保元』에서는 “腎 以 鍊達居處之樂力 吸得精海之清汁 入于腎 以滋腎元而, 內以擁護液海 鼓動其氣 凝聚其液”⁸이라 하여, 『內經』의 臟象學說에서 말하고 있는 ‘先天之精’을 藏하는 내용과 어느 정도 관련이 있다고 여겨진다.

東武 李濟馬 先生은 『東醫壽世保元』의 「少陰人 病證論」에서 少陽人과 少陰人의 利小便藥에 대해 “若 欲利小便則 乾薑 良薑 陳皮 青皮 香附子 益智仁 能利少陰人小便, 荊芥 防風 羌活 獨活 茯苓 澤瀉 能利少陽人小便”⁸라고 하였는데, 특히 少陰人에 있어서 “痞滿 黃疸 浮腫 同出一證而 有輕重”⁸이라 하여 浮腫, 黃疸, 痞滿 등의 病症에 乾薑·良薑·陳皮·青皮·香附子·益智仁 등의 藥劑를 사용하여 利小便하는 治法을 제시하였다. 또한 『少陽人 病證論』에 제시된 荊防地黃湯 역시 上記 條文에 제시된 茯苓·澤瀉·羌活·獨活·荊芥·防風 등이 모두 포함되어 있으며, 기존 本草學에서 利水滲濕藥에 해당하는 車前子가 추가되어 있다^{19,20,21}.

이 두 처방의 效能과 主治를 살펴보면, 『東醫壽世保元』에서는 十二味寬中湯에 대하여 “治四體倦怠 小便不快 陽道不興 將有浮腫之漸者 用之. 本方加 厚朴 枳實 木香 大腹皮 各 五分則 又有通氣脈之功力”⁸이라 하였으며, 그 임상 응용에 대해서도 『四象新編』에서는 積聚(六鬱, 酒積, 水積)·浮腫(表寒)·脹滿(氣脹, 食脹, 鼓脹)·痰飲(流注, 痰塊)·腰痛 등의 病症에 사용이 가능하다고 제시하였다¹⁷. 그리고 荊防地黃湯에 대해서는 『東醫壽世保元·少陽人泛論』에서 “浮腫 初發 當用 木通大安湯 或 荊防地黃湯 加 木通 日再服則 六七日內 浮腫必解. 浮腫 解後 百日內 必用 荊防地黃湯 加 木通 二三錢 每日 一二貼用之 以清小便 以防再發”⁸라는 條文이 제시되어 있으며, 『四象新編』 및 『四象要訣』에서는 “治亡陰症 身寒泄瀉, 浮腫初結 及調理”^{17,22}

라고 하였으며, 임상응용에 관한 부분에서도 虛勞·積聚水積·脹滿·小便五淋 交腸·腰痛 등의 증상에 사용할 수 있다고 하였다¹⁷.

이에 著者는 癱閉·浮腫·虛損 等の 病症으로 나타나는 腎不全에 대하여, 東武가 말한 利尿劑가 모두 들어있는 處方 중에서 ‘浮腫’에 사용되는 처방으로 少陰人의 경우는 十二味寬中湯, 少陽人의 경우는 荊防地黃湯을 기본 처방으로 선택하여 腎不全 치료에 관한 방향을 제시할 수 있을 것으로 사료되어, 이에 관련한 연구를 시행하였다.

荊防地黃湯과 十二味寬中湯, 그리고 Glycerol로 유발된 腎不全에 관한 연구를 살펴보면 荊防地黃湯에 대한 실험적 연구로써 김⁹은 鎮痛, 抗痙攣, 抗瀉下 등에 대한 연구를, 홍¹⁰은 抗스트레스 효과에 대한 연구를, 장¹¹은 면역반응의 增強에 대한 연구를, 이¹²는 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 수중미로 학습과 기억에 미치는 영향에 관한 연구를, 그리고 최¹³는 산소자유기로 손상된 배양 해마신경세포에 미치는 영향에 관한 연구 등을 보고한 바 있다.

그리고 十二味寬中湯에 대한 실험적 연구로는 이¹⁴의 十二味寬中湯과 吳茱萸附子理中湯의 간손상 보호작용에 관한 연구가 있으며, 정¹⁵은 少陰人 十二味寬中湯, 吳茱萸附子理中湯이 흰쥐의 腦와 간조직의 항산화 기전에 미치는 영향 등에 대한 연구를 보고한 바 있다.

또한, Glycerol을 이용하여 급성 신부전을 유발한 관련 연구 논문으로는 이²³의 호도약침이 Glycerol로 유발된 급성신부전 家兔의 요농축 장애에 미치는 영향에 관한 실험 연구 및 정²⁴의 호도약침이 Glycerol로 유발된 급성신부전 白鼠에 미치는 영향에 관한 실험 연구 등이 있다.

위의 연구들을 살펴보면, 荊防地黃湯에 대한 임상 및 실험에 관한 연구들이 대체로 뇌기능 및 뇌질환 등과 관련되어 있으며, 十二味寬中湯에 관한 실험적 연구들도 간대사 및 간질환에 편중되어 있다는 것을 볼 수 있으며, Glycerol로 유발된 腎不全에 관한 연구 또한 藥物(韓藥) 투여에 관한 연구보다 藥鍼을 이용한 실험으로 局限되어 있다는 점을 볼 수 있다.

이에 荊防地黃湯과 十二味寬中湯을 신장 기능 손상과 관련된 실험에 적용하기 위하여, 골격근 분

해로 야기된 급성 신부전을 유발하기로 하였다.

외상으로 인하여 골격근 분해가 일어나게 되면 골격근에서 myoglobin과 endotoxin이 유리되고, myoglobin이 혈액 중에 나타나게 되면 신세뇨관을 차단하고, myoglobin에서 유리된 철(Fe)이 직접 세뇨관 세포를 저해하거나 반응성 산소기를 발생시켜 세뇨관 기능을 저해하며, endotoxin은 신동맥을 수축시켜 신혈류를 감소시키고 허혈을 초래하여 급성 신부전을 유발하는데 관여하는 것으로 밝혀졌다²⁵.

이와 같은 기전으로 급성 신부전을 유발시키는 골격근 분해는 직접적인 근육 손상 등의 외상에 의해서도 나타나지만²⁶, 그 외에 비외상성으로도 유발될 수 있는데 과격한 운동·허혈·대사 장애 및 알콜 등 독소를 포함한 여러 가지 약물들에 의해 나타나기도 하며, 실제로 마라톤 선수·축구 선수 등에서 경기 후에 급성 신부전이 나타날 수 있음이 보고되고 있다²⁷.

Glycerol을 주입하여 급성 신부전을 유발한 후 7일간 荊防地黃湯과 十二味寬中湯을 투여한 각 실험군이 정상군 및 대조군에 비해 어떠한 양상으로 반응하였는지를 살펴본 결과, glycerol 주입으로 인하여 혈청 중 creatinine 수치가 유의하게 상승하였으며(Fig. 1), 급·만성 신부전에서 신장의 배설장애를 나타내는 전해질 중 하나인 K⁺의 농도 또한 유의하게 상승하였으므로(Fig. 5) glycerol 주입으로 급성 신부전이 유발되었음을 보였으며, 이러한 결과는 급성 신부전에서의 일반적인 생화학적 검사 결과와도 일치된다.

또한, 이러한 결과는 glycerol 주입으로 유발된 급성 신부전이 신장 동맥 수축으로 인한 腎前性 신장 손상 뿐만 아니라, 사구체의 손상으로 나타난 腎性 신장 손상을 나타내는 결과이기도 하다.

실험에 사용된 少陽人 처방인 荊防地黃湯과 少陰人 처방인 十二味寬中湯은 신장 기능 손상 회복에 대한 유의한 효과를 보이지는 않았지만, 본 연구의 시도는 體質別 한약 처방이 同一한 病症에 어떠한 양상으로 각각 작용하는지를 살펴보는 데 있으므로 검사 소견 중 다른 반응을 보이는 항목에 주안점을 두었다. 대부분의 항목에서는 서로 다른 반응을 보이지 않았으나, 혈청 중 creatinine과 BUN

농도 및 BUN-Creatinine Ratio(이하 B/C ratio) 에서 본 연구의 목적과 관련하여 다소 유의성 있는 결과를 살펴볼 수 있었다.

BUN은 혈중에 존재하는 urea 내 질소(N)를 표현하는 것으로 생리적으로는 urea 와 동의어로 취급하는 신장질환과 관계가 깊은 질소대사 산물이다. Ammonia, uric acid와 더불어 urea는 질소대사의 3가지 주요 중량 배설물질로 간에서 urea-cycle이라는 대사계에서 생성된다²⁸. 이 중 혈중 urea는 세포막을 자유로이 통과하여 확산되기 쉬우므로 체액 중의 농도는 거의가 비슷하며, 생성된 urea는 체순환에 들어가 대부분은 신사구체에서 체외로 배출된다. 따라서 urea nitrogen은 요소 배설 감소, 단백 과잉 섭취에 따른 단백 이화작용 항진 및 신장 기능 장애에 따라 그 수치가 증가하게 된다²⁹. 결국, 혈중 urea는 사구체 여과량에 가장 크게 영향을 미칠 수 요인이지만, 조직분해 정도(catabolic rate), 단백 섭취량, 소화관내 혈액(소화관내 출혈, 생체 내 수분량, 요량 등에 따라서 큰 영향을 받게 된다²⁸.

반면에 creatinine은 신사구체에서 배설되고, 보통의 식사나 운동 등의 외적 영향을 받지 않아 거의 일정한 혈청 측정치를 유지하여 신장의 사구체에서 여과되어도 세뇨관에서 재흡수가 잘 이루어지지 않고 尿 중으로 배설되는 특징이 있다. 그러므로 혈중 creatinine 농도는 신장의 배설기능에 관련이 있기 때문에 신혈류량감소, 신사구체 여과율(GFR)가 감소할 경우에 증가한다 또한 BUN과는 달리 식이성 단백질의 과잉섭취, 위장관내 출혈 등 신외성 인자로 인한 영향도 적기 때문에 신장기능 장애의 지표로는 BUN보다 특이성이 크다. 따라서, 신사구체 기능을 평가할 경우 반드시 혈청 creatinine과 대비할 필요가 있다²⁸.

위의 실험 성적을 살펴보면, 혈청 중 creatinine 농도 변화는 '실험군 1'의 경우 '실험군 2'에 비하여 통계적 유의성은 없으나 다소 낮은 혈중 creatinine 수치를 나타내었다. 반면에 '실험군 2'에서는 대조군과 '실험군 1'에 비하여 오히려 다소 높은 수치를 나타내었다. 따라서 '실험군 1'의 경우는 '실험군 2'나 대조군에 비하여 creatinine 수치가 0.1mg/dl 낮게 나타나 급성 신부전 등과 같은 경우에서 荊防地黃湯을 투여하는 것이 十二味寬中

湯을 투여하는 것에 비하여 신장 기능 손상 회복에 다소 유리할 것으로 판단되어진다.

특히, 혈청 BUN 농도는 '실험군 1'과 '실험군 2' 모두 정상군이나 대조군에 비하여 높은 수치를 나타내었는데, 이는 혈청 중 BUN 함량이 증가하는 원인 중 신장의 손상 이외에 위장관의 출혈·고단백 식이·부신피질호르몬계 약물 등에 의한 것으로 추측되며, 실험동물에 투여된 荊防地黃湯이나 十二味寬中湯 등과 같은 韓藥에 포함된 성분들의 직접적인 작용으로 인해 혈청 중 BUN이 증가된 것으로 보이며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

그러나, '실험군 1'의 혈중 BUN 수치가 대조군에 비하여 다소 증가하여(Fig. 3) 신장 손상이 더 뚜렷하게 나타난 것처럼 보이며, 혈중 creatinine 농도 결과(Fig. 1)와는 상반되는 것처럼 나타난다. 이는 통상적으로 신장 손상의 지표로 혈청 중 creatinine의 수치가 더 특이적으로 나타나는 것으로 알려져 있으며, 신사구체 기능을 객관적으로 평가하기 위해서는 혈청 creatinine과 BUN 수치와의 비교가 필요하다.

'실험군 1'과 '실험군 2' 및 대조군의 BUN-creatinine ratio 결과(Table 9 및 Fig. 7)를 살펴볼 때, 모든 경우에서 생리적인 상태에서의 B/C ratio 기준인 10:1의 비율보다 훨씬 높게 나타나, 각 실험군들에서의 BUN 수치 상승은 腎前性 인자 및 요인과 관련이 있을 것으로 추측할 수 있다. 즉, glycerol을 주입하여 유발된 급성 신부전은 신사구체 자체의 손상으로 BUN 및 혈중 creatinine 수치의 증가가 이뤄졌다는 것보다는 식이단백량·위장관출혈·조직괴사·탈수·심부전 등과 같은 腎前性 要因이나 腎外性 因子의 영향으로 因한 것으로 여겨진다.

本 실험은 東武가 말한 『東醫壽世保元』中의 少陽人과 少陰人의 利小便藥으로 이루어진 處方들을 腎臟의 급성 신부전 모델에 적용하여 그 결과 및 가능성을 살펴보고, 腎不全과 같은 病症에서의 韓醫學的 治療 방향을 모색하기 위하여 실시되었다.

신장 기능을 판별하는 지표인 BUN 농도 및 혈중 creatinine 수치의 결과를 살펴볼 때 十二味寬中湯으로 대표되는 少陰人 利尿藥과 荊防地黃湯으로 대표되는 少陽人 利尿藥이 신장 기능 손상 회복에

대한 유의한 작용을 나타냈다고 보여지지 않는다.

그러나, BUN과 비교하여 보다 민감한 관별 기준이 되는 혈중 creatinine 수치가 荊防地黃湯 투여군에서 十二味寬中湯 투여군에 비해 다소 낮게 나타난 점은 각 실험 약물의 本草學的인 效能을 살펴볼 때, 신장 기능 회복에 효과가 있는 약물이 荊防地黃湯에 더 많기 때문으로 사료된다.

본 실험에서 실험 동물에는 체질적 의미를 부여하지 않았으며, 이를 전제로 할 때 東武가 말한 少陰人의 利尿藥들은 少陰人 體質이라는 특수한 상황 하에서 '浮腫' 등의 病症으로 나타나는 신장 기능 손상과 관련하여 그 효과가 나타날 수 있을 것으로 미루어 짐작할 수 있다. 또한 대조군 및 각 실험군에서의 BUN-creatinine 비율은 모두 생리적인 상태에서의 10 : 1에 비하여 그 비율이 증가하였는데, 이는 본 실험에서 모델로 설정된 급성 신부전이 신외성 인자가 보다 많이 작용하고 있음을 알 수 있었다.

아울러, 각 실험군에서의 BUN 수치 상승은 실험 동물에 투여한 각 처방의 한약 성분에 의하여 이뤄졌는지의 여부에 대하여 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그리고, 향후 처방의 농도와 실험 기간을 다양하게 설정하고, 사구체여과율(GFR)이나 Creatinine clearance 등의 다양한 신장 기능 관별 지표를 마련하여, 보다 다양한 연구를 할 필요가 있다.

V. 結 論

흰쥐에 glycerol을 주입하여 급성 신부전을 유도하고, 少陽人 처방인 荊防地黃湯과 少陰人 처방인 十二味寬中湯을 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈청 중 Creatinine 농도의 경우, 荊防地黃湯 투여 실험군은 대조군에 비하여 다소 감소하였으며, 十二味寬中湯 투여 실험군은 대조군 및 荊防地黃湯 실험군에 비하여 다소 증가하였다.

2. 혈청 중 Glucose 농도의 경우, 대조군과 각 실험군 모두 정상군에 비하여 유의한 감소를 나타냈으나, 실험군과 대조군 사이에 유의한 차이는 나타나지 않았다.

3. 혈청 중 BUN 농도의 경우, 대조군과 각 실험군에서 모두 정상군에 비하여 수치가 상승하였으며, 荊防地黃湯과 十二味寬中湯을 투여한 실험군에서는 모두 대조군에 비하여 BUN 수치가 높게 나타났다.

4. 혈청 중 Na^+ , K^+ 및 Cl^- 등 전해질 농도의 경우, 대조군과 각 실험군에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

5. 혈중 BUN-creatinine 비율을 비교할 경우, 정상군과 대조군 및 각 실험군에서 정상적인 생리상태에서의 10 : 1에 비하여 높은 비율을 나타내어, 본 실험에서의 급성신부전은 신외성 요인의 작용이 더 많음을 알 수 있다.

VI. 參考文獻

1. 醫學教育 研修院 編著. 家庭醫學. 서울대학교 출판부, 서울, 1995 : 407
2. 서울대학교 의과대학 編. 腎臟學. 서울대학교 출판부, 서울, 1990 : 256
3. 두호경 編著. 東醫腎系學. 東洋醫學研究院, 서울, 1990 : 425-7, 437
4. 方藥中外 共著. 實用中醫內科學. 上海科學技術出版社, 上海, 1986 : 287-9
5. 羅昌洙·孟雄在·蔡禹錫 共編著. 한의학 기초 이론. 醫聖堂, 서울, 2000 : p.141
6. 김정호·송정모 四象醫學 臟腑理論의 특징에 대한 考察. 사상체질의학회지. 2004;16(1):30.
7. 송일병. 四象人의 體質病證藥理에 관한 考察. 사상학회지. 1998;10(2):5-9.
8. 전국한의학대사상의학교실 編. 四象醫學. 집문당, 서울, 2004 : 367, 394, 645-6, 666, 679, 696
9. 김달래. 少陽人 荊防地黃湯에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원, 서울, 1988.
10. 홍영욱. 荊防地黃湯의 抗스트레스 효과에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원, 서울, 1992.
11. 장현진. 少陽人 荊防地黃湯·十二味地黃湯 少陰人 補中益氣湯·十全大補湯의 면역반응에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원, 서울, 1994.
12. 이재혁. 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 수중미로

- 학습과 기억에 미치는 영향. 경희대학교 대학원, 서울, 1997.
13. 최용석. 荊防地黃湯 煎湯液이 산소자유기로 손상된 배양 해마신경세포에 미치는 영향. 원광대학교 대학원, 익산, 2003.
 14. 이경성. 十二味寬中湯과 吳茱萸附子理中湯의 간손상 보호작용에 관한 연구. 원광대학교 대학원, 익산, 2003.
 15. 정봉연. 少陰人 十二味寬中湯 · 吳茱萸附子理中湯이 흰쥐의 腦와 간조직의 항산화 기전에 미치는 영향. 경희대학교 대학원, 서울, 2000.
 16. Hostetter TH, Wilkers BM, Brenner BM. Acute renal failure. Saunders, Philadelphia, PA. 1983 : 108
 17. 元持常 原著. 김정열 外 3 人 共譯 東醫四象新編. 정담, 서울, 2002 : 84, 137.
 18. 辛民敎 編著. 임상분초학. 영림사, 서울, 1997.
 19. 조황성. 사상의학의 원리와 방제. 집문당, 서울, 2003.
 20. 김형태. 新編 東醫壽世保元. 정담, 서울, 1999 : 82-3, 316-7.
 21. 심규현 外 4 人. 四象體質別 利小便 藥物의 효능에 관한 연구. 사상의학회지. 2003;15(3):193-5.
 22. 박인상 著. 東醫四象要訣. 소나무, 서울, 1997: 242.
 23. 이병훈. 호도약침이 Glycerol 로 유발된 급성신부전 家兎의 요농축 장애에 미치는 영향. 동의대학교 대학원, 부산 2001.
 24. 정현철. 호도약침이 Glycerol 로 유발된 급성신부전 白鼠에 미치는 영향. 동의대학교 대학원, 부산, 2000.
 25. Shah SV, Walker PD. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. Am. J. Physiology. 1998;Sep(255):438-443.
 26. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney. 1996;Int (49):314-326.
 27. Olerud JE, Homer LD, Carrol HW. Serum myoglobin levels predicted from serum enzyme values. N Eng J Med. 1975;293:483-5.
 28. 권오현, 이귀녕 著. 임상병사검사 파일. 의학문화사, 서울, 2003:95-6, 104.
 29. 이규범. 임상병리핸드북. 고문사, 서울, 1997: 66-7.

K C I