

한약 복용과 관련된 신병증

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 신장질환 연구소

최규현 · 정현주* · 박종훈 · 박형천 · 강신욱
하성규 · 이호영 · 한대석 · 최인준*

(요 약)

한약 복용이 신장에 미치는 영향을 일부 규명하여 보고자 1990년 1월부터 1996년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 및 영동 세브란스 병원에서 내원시 한약을 복용중이거나 1개월 이내에 한약을 복용한 병력이 있고, 다른 신기능 이상을 초래할만한 원인이 없으며, 요검사 또는 신기능 검사상 이상 소견을 보인 환자중 신조직 검사를 받은 6예를 대상으로 임상 소견 및 신조직 검사 소견을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자의 평균 연령은 48.5세이었으며 남자 2명, 여자 4명이었다.

2) 한약은 체중감량 목적과 보약, 요통 치료 목적으로 각각 3예, 2예, 1예에서 복용하였으며, 3일에서 12주까지 침약으로 달여서 복용하였다.

3) 내원시 BUN, 혈청 크레아티닌은 각각 14에서 43.3mg/dl, 1.4에서 3.3mg/dl이었고, 크레아티닌 청소율은 평균 41.6ml/min이었다. 24시간 뇨단백 배설량은 288.8에서 6,270mg까지였으며, 혈뇨와 농뇨가 각각 3예, 2예있었고 2예에서 요당이 양성이었다.

4) 신증후군을 보인 1예에서 말초혈액 호산구 증가증과 IgE상승을 보였으며, ANA검사를 비롯한 혈청학적 검사는 정상 소견이었다.

5) 신조직 검사상 급성 간질성 신염 3예, 만성 간질성 신염 2예, 그리고 급성 세뇨관 괴사 회복기의 소견을 보인 예가 1예 있었으며, 급성 간질성 신염의 1예는 미세변화 신증후군이 동반되어 있었다.

6) 모든예에서 한약 복용을 중단하였고, 2예의 steroid 투여를 포함한 보존적 치료로 4예에서 신기능이 회복되었다. 1예는 투약 중지후 4개월동안 신기능의 악화나 호전없이 유지되는 양상이었으며, 요독증이 심하였던 1예는 1개월째 투석 치료중이다.

이상의 결과로 보아 체중 감량 목적의 한약을 비롯한 일부 한약의 복용은 간질성 신염을 비롯한 신손상을 유발할수 있을것으로 판단되며, 복용시 신기능 검사를 통하여 지속적인 신독성에 유의하는 것이 필요할 것으로 사료되나, 향후 보다 많은 예를 대상으로한 연구와 한약제의 성분분석을 통하여 신독성 유발물질에 대한 규명이 필요할 것으로 사료된다.

서 론

한약은 우리나라를 비롯하여 중국 등 동양 각국에서 널리 복용되고 있으며, 뇌혈관 질환을 비롯하여 간, 신장 질환등 다양한 질환에서 처방되고 있는 실정이다. 반면에 부작용에 대해선 뚜렷이 규명되어 있지 않으며 임상적으로 간기능 장애와 신독성의 가능성이 추

정되고있다. 한약은 식물류로 2 종류 이상 혼합되어 조제되므로 정확한 성분의 규명이 어려우며 복용기간도 비교적 장기간이어서 초래되는 임상 증상과 약제와의 연관성을 입증하기에 어려움이 있으나 흡수된 성분의 주된 대사 및 배설경로가 간과 신장일 것으로 추정되며 이에 따른 독성이 예상된다.

국내에선 신 등¹⁾이 보고한 약물에 의한 급성 과민성 간질성 신염 8예가운데 한약을 복용하고 있던 환자가

2예 있었다고 하였으며, Vanherweghem JL 등²⁾은 체중 감량을 목적으로 생약제제를 복용한후 발생한 급속 진행성 신간질 섬유화(rapidly progressive renal interstitial fibrosis)를 chinese herb nephropathy (이하 CHN으로 약함)로 보고한 바있어 한약 제제에 의한 신독성의 가능성이 더욱 높아지고 있다. 특히 다양한 목적으로 한의원을 통해서뿐 아니라 개인적으로도 약제의 구입이 가능한 국내 현실을 고려해 볼때 이들 약제에 의한 신독성은 임상적으로 중요하다고 사료된다. 이에 저자 등은 본원에서 경험한 한약 복용과 연관되어 발생한 것으로 판단되는 신병증환자의 임상상 및 신조직학적 특징을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1996년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 및 영동 세브란스 병원내 내원시 한약을 복용중이거나 1개월 이내에 한약을 복용한 병력이 있으며 요검사 또는 신기능 검사상 이상 소견을 보인 환자중 신조직 검사를 받은 6예를 대상으로 하였다. 문진상 내원전 뇨검사나 혈액검사 등으로 신질환의 기왕력이 있거나, 한약외에 이노제, 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs), 항생제 등 간질성 신염이나 신기능 저하를 초래할수 있는 다른 약제의 복용 여부를 확인할수 없는 경우는 제외하였다. 대상환자의 평균 연령은 45.8세이었고, 남자 2명, 여자 4명 이었다(Table 1).

2. 방법

임상 소견이 나타나기 전후의 경과 및 약물 복용에 대한 충분한 병력 청취를 시행하였으며 이학적 검사를 실시하였다. Complete blood cell count, BUN(blood urea nitrogen), 혈청 크레아티닌, 간기능 검사를 포함한 일반적인 혈액 검사(SMA-12) 및 요검사를 시행하였으며, 24시간 요단백 및 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)을 측정하였다. 혈청 보체, 면역글로블린 G,A,M, 그리고 antinuclear antibody, rheumatoid factor 등 혈청학적 검사를 시행하였으며

필요에 따라 반복 시행하였다.

신조직 검사는 Trucut 생검 바늘(Baxter Healthcare Corporation, Valencia, CA USA)을 이용하여 초음파검사하에 경피적으로 시행하였으며, 광학 현미경 검사는 hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff(PAS), Masson trichrome 및 silver methenamine 염색을 하여 관찰하였다. 면역형광현미경 검사는 동결 절편을 이용, IgG, IgA, IgM, C3, C4, Clq, 및 fibrinogen에 대한 형광 항체를 이용하였으며, glutaraldehyde와 osmium tetroxide로 복고정후 초박절하고 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 H-500 전자현미경 으로 검색하였다.

결 과

1. 한약 복용 병력

복용한 한약은 3예는 체중 감량을 목적으로 복용하였으며, 체력증진을 위한 목적(보약)으로 복용한 경우가 2예, 요통 치료를 위하여 복용한 경우가 1예 있었다. 증례 1은 환자 자신이 TV에서 방영된 체중 감량에 처방되는 한방 처방(방기 5g, 황기 5g, 창출 3g, 감초, 대추, 생강 각각 소량)대로 약재상에서 구입하여 정확히 복용하였으며, 다른 환자는 각기 다른 한의원에서 구입하여 복용하였고 모두 첩약으로 달여서 복용하였다고 하며 환약은 없었다. 복용기간은 일일 1-3회, 3일에서 12 주까지이었다(Table 1).

2. 이학적 소견, 신기능 및 뇨검사 소견

내원당시 고혈압, 피부발진, 발열 등을 보인 경우는 없었으며 중증의 단백뇨를 보인 증례 3에서만 전신 부종이 있었다. 심한 뇨독증을 보였던 증례 6을 제외한 환자에서의 BUN은 평균 31.4(14.0-43.3)mg/dl, 혈청 크레아티닌은 2.3(1.4-3.3)mg/dl이었다. 크레아티닌 청소율은 평균 41.6ml/min로서 15.1 에서 76.8ml/min에 분포하였다. 증례 6은 BUN, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율이 각각 95.4, 13.9mg/dl 와 1.3ml/min을 보였다. 요검사상 전예에서 단백뇨를 보였으며 24시간 요단백 배설량은 288.8 에서 6,270mg이었으며, 신증후군을 보인 증례 5를 제외한 평균 일일 요단백 배설량은 963.3mg이었다. 요검사상 혈뇨와 농뇨를 보인 경우가 각각 3예, 2예씩 있었다.

Table 1. Patients Characteristics and Histologic Diagnosis

Case No.	Age(Sex)	Duration of ingestion(weeks)	Chief complaints	Oliguria	Histologic Dx
1	42(F)	12	weakness	-	ATN ¹⁾
2	48(F)	12	proteinuria	-	CIN ²⁾
3	59(M)	4	edema	-	"
4	39(F)	2	nausea	-	AIN ³⁾
5	21(M)	1	edema	-	" + MCD ⁴⁾
6	66(F)	3 days	edema	+	AIN

¹⁾ regenerating stage of acute tubular necrosis

³⁾ AIN : acute interstitial nephritis

²⁾ CIN : chronic interstitial nephritis

⁴⁾ MCD : minimal change disease

Table 2. Renal Function and Urinalysis Findings on Initial Visit

Case No.	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Ccr (ml/min)	24Hr Up (mg)	Urine		
					Glucose	RBC	WBC
1	42(F)	12	weakness	-	+	1- 5	-
2	48(F)	12	proteinuria	-	+	5- 7	0- 3
3	59(M)	4	edema	-	-	0- 3	0- 3
4	39(F)	2	nausea	-	-	2- 3	2- 3
5	21(M)	1	edema	-	-	5-10	5-10
6	66(F)	3 days	edema	+	-	5-10	5-10

Ccr : creatinine clearance
RBC, WBC : /HPF

24Hr Up : 24 hours urine protein

Table 3. Hematologic, Blood Chemistry, and Serologic Findings on Initial Visit

	WBC(eosinophil) (/mm ³)(%)	Ca/P (mg/dL)	Uric acid (mg/dL)	Ig(mg/DL)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)	ANA
				G/A/M			
1	7,560(2.1)	8.8/1.9	1.8	1540/225/100	53	23	-
2	4,200(5.0)	8.0/3.5	3.0	2100/136/150	69	28	-
3	7,000(8.0)	7.7/4.7	11.3	934/511/101	71	39	-
4	5,900(6.0)	7.5/2.4	8.6	1420/225/158	64	21	-
5	11,500(14.0)	8.1/4.7	6.6	845/343/114	102	19	-
6	8,200(3.0)	8.9/5.4	7.3	2492/336/144	43	40	-

Ca : calcium,
Ig : immunoglobulin,

P : phosphorus,
ANA : antinuclear antibody

C : complement

증례 1과 2에서는 혈당은 정상이었으나 반복 시행한 요검사항 요당 양성이 관찰되었다(Table 2).

3. 혈액학, 혈청 생화학 및 혈청학적 검사 소견

대상환자가운데 증례 5는 말초 혈액내 호산구 증다중(14%)을 보였으며, 혈청 생화학적 검사상 신성 당뇨를 보인 2예에선 저인산혈증과 저노산혈증을 보였다. 간기능 검사는 증례 4에서만 황달의 동반없이 일

시적인 aspartate transaminase, alanine transaminase 치 상승을 보였고, 혈청 전해질 검사상 증례 3에서 정상 anion gap 대사성 산혈증이 관찰되었다. 혈청학적 검사상 IgG, IgA, IgM은 모두 정상 범위였으며, 호산구 증가를 보인 증례 5에서 혈청 IgE가 185.1(정상 14-120)KU/L로 증가되어 있었다. 혈청 보체나 Rheumatoid factor, ANA 등의 검사는 이상 소견을 보이지 않았다.

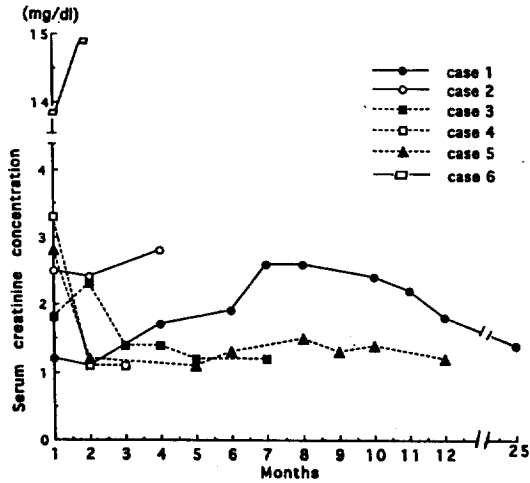


Fig. 1. Changes of serum creatinine concentration during follow-up period in patients with nephropathy associated with herb medicine ingestion.

Fig. 3. Severe tubular atrophy associated with interstitial fibrosis and ischemic change of glomeruli are seen (PAS, $\times 200$).

Fig. 2. Flattening of tubular epithelium, luminal dilatation and interstitial edema are seen (PAS, $\times 200$).

Fig. 4. The interstitium is widened by edema and mononuclear cell infiltrates (PAS, $\times 200$).

4. 신조직 검사 소견

신조직 검사전 시행한 신초음파 검사상 모든 예0에서 신피질 음영이 증가되어 있었으며 증례 2와 3에서는 피질 위축 소견이 관찰되었다. 조직검사 결과 모든 예에서 간질 또는 세뇨관의 병변이 관찰되었고, 사구체 및 혈관은 광학현미경 검사상 정상 또는 허혈성 변화를 보였다. 증례 1은 세뇨관의 변화가 현저하였으며, 세뇨관 상피가 박탈되거나 납작한 상피로 피복되어 있었고, 그 주변의 간질은 부종으로 인하여 부분적으로

확장되었으며 소수의 단핵세포 침윤을 동반하고 있었다(Fig. 2). 증례 1을 제외하고는 모든 예에서 간질의 변화가 뚜렷하였으며 증례 2(Fig. 3)와 3은 피질부위의 간질이 섬유화성 병변을 보이고 세뇨관 위축이 동반되어 있어 만성 간질성 신염으로 진단되었다. 증례 4,5,6은 병변 정도의 차이는 있으나 모두 간질의 부종과 단핵세포의 침윤을 특징으로 하였고, 증례 6에서는 부분적으로 세뇨관의 소견도 관찰되었다(Fig. 4). 증례 5는 부분적인 간질내 염증세포의 침윤이 관찰되었으며, 림프구외에도 소수의 호산성 백혈구 침윤이 관찰되었다. 또 사구체는 전자 현미경 검사 결과 상피세포 족돌기(foot process)의 미만성 융합이 관찰되어 미세변화 신질환(minimal change disease)이 같이 유발된 것으로 진단되었다.

5. 치료 및 임상 경과

대상 환자 모두에서 한약의 복용을 중지 하였으며 식이 요법등 보존적 치료를 시행하였다. 증례 1은 추적 관찰중 신기능이 점차 저하되어 1 개월간 prednisolone을 투여하였으나 혈청 크레아티닌이 계속 상승 하였으며, 7개월후 더 이상의 신기능의 저하는 없었으며 2년까지 서서히 회복되는 양상이었다. 증례 2는 4 개월까지 더이상의 악화나 호전 없이 신기능이 유지 되었으며 증례 3,4,5 예는 투약 중지후 회복을 보였다 (Fig. 1). 증례 5는 신증후군으로 초기부터 prednisolone을 투여하여 관해를 보였으나 steroid감량중에 재발하여 재투여 하였으며 현재까지 소량의 steroid로 유지중이며 일일 1 g 미만의 단백뇨를 보이며 치료중이다. 증례 6에서만 단백뇨를 보였으며 1 개월째 신기능의 회복이 없어 혈액투석중이다.

고 안

한약은 원료가 동물성인 경우도 있으나 주로 건조된 식물이며, 건조된 상태 그대로 처방되어 달이거나, 일부 첨가제를 추가하여 환약으로 조제되어 치료나 건강 보조 목적으로 수일에서 수개월이상에 이르기까지 복용되고 있다. 또한 처방에 따라서는 여러 종류의 식물이 다양한 용량으로 복합조제되는 전통적인 처방이라고 할 수 있다. 그러나 임상효과에 대한 기준이나 부작용에 대해선 일반적으로 투약전후에 객관적인 검사가 시행되지 않으므로 황달과 같이 뚜렷한 객관적인 변화를 보이지 않는한 환자 자신의 주관적인 기술에 의존하게되므로 이에대한 보고가 드물며 복용기간이 장기간일 경우 임상 증상과 한약 복용과의 연관성을 입증하기가 매우 어려워 실제 한약 복용에 따른 신독성에 대한 보고는 매우 드물다.

최근 Vanherweghem JL 등²⁾은 체중 감량을 목적으로 환약제제를 복용하였던 2예에서 급속 진행성 신간질 섬유화에 의한 신기능 저하를 보고하였으며, 벨지움에서는 1994년 당시 71명의 환자들이 등록된 상태로 이가운데 35명이 신대치요법을 받았다고 보고된 바 있다³⁾. 이들은 체중감량제에 포함된 *Stephania tetrandra*, *magnolia officinalis* 성분에 의하여 유발되었을 것으로 주장하였고, 화학적 분석 결과 *Aristo-*

*lochia Fangji*가 신독성의 원인일 것으로 보고하면서 원인 미상의 간질성 신염의 원인의 하나일 가능성을 제시하였다⁴⁾. *Cosyns* 등⁵⁾은 이들 환자의 특징과 병리 소견이 *Balkan endemic nephropathy*의 병리 소견과 유사하여 CHN과 *Balkan endemic nephropathy*와의 연관성을 주장하였다.

본 증례들에서도 동일한 성분과 함량인지는 확인할 수 없었으나 체중 감량을 목적으로 개인적으로 또는 한의원에서 구입하여 복용하던 중 발생하여 병력상으로는 CHN과 유사하였다. 특히 증례 1환자가 복용한 황기가 Vanherweghem JL 등²⁾의 보고에서 언급된 *Aristolochia Fangji*와 일치한다면 매우 유사한 신병증으로 사료되나 성분의 동일성을 규명할수 없어 단정할 수 없었다. 또한 증례 1과 6 환자의 경우 한방에서 혈압강화제와 이뇨제로 사용되는 방기가 공통적으로 복용되어 원인 성분의 하나로 추정된다. CHN환자에서는 복용 기간이 5-20개월 이었다고 하였으며 복용 기간에 따른 독성의 증가여부는 확실하지 않았다고 하였다. 본 연구에서도 체중 감량 목적으로 복용하였던 3예의 복용기간은 2주에서 3개월까지 였으며 복용기간에 따라 병리 소견 및 임상 증상사이에는 상관성이 없었다.

내원 당시 임상 증상은 무증상이나 전신 쇠약감, 요독증 등이었으며, 신증후군을 보인 경우가 1예, 요당이 검출되어 내원한 경우가 2예로 급성 신부전, 신증후군, 그리고 세뇨관기능이상을 동반한 만성 신기능저하로 다양하였다. 피부발진, 발열 등을 동반한 경우는 없었으나, 검사 소견상 신증후군을 동반한 증례 5에서 호산구 증가증, IgE 상승이 관찰되었다. 또한 혈청학적 검사상 ANA 등의 음성으로보아 낭창성 신염 등 이차성 간질성 신염의 가능성을 배제할 수 있었으며, 이들 검사에 한약 복용은 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다. 생화학적 검사에서 증례 1, 2에서는 저요산혈증 등 *Fanconi* 증후군과 유사한 소견을 보여 세뇨관 기능이상을 반영하였으며 한약에 의한 세뇨관 손상을 뒷받침하는 소견으로 사료된다. *Kabanda* 등⁶⁾은 CHN환자에서 β_2 -microglobulin, *Clara cell protein*(CC16), *retinol-binding protein*(RBP) 등과 같은 저분자량의 단백질이 당뇨병성 신증이나 원발성 사구체 질환자에 비하여 현저히 증가됨을 관찰하였으며 이는 *cadmium nephropathy*, *analgesic ne-*

phropathy)에서와 동일한 특징이라고 하였다. 이러한 저분자량의 단백뇨가 주로 근위 세뇨관 기능 장애로 초래됨⁷⁾을 고려할 때 본 증례에서의 신성 당뇨, 저요산혈증 등도 이를 반영하는 소견으로 유사하다고 사료된다.

조직학적 소견으로 급성 간질성 신염이 가장 많았고 1예에서 미세변화 신질환이 동반되어 있었으며, 만성 간질성신염, 급성 세뇨관괴사의 회복기 소견을 보여 한약 복용과 관련된 신병증은 세뇨관간질성 병변을 유발하는 것으로 사료된다. 과민 반응이 동반된 증례에선 미세변화 신질환 소견이 같이 동반되어 있어 NSAID에 의하여 신증후군과 간질성 신염이 같이 초래되는 경우와 유사한 소견이었다^{8, 9)}. 본 증례의 병리 소견은 급,만성 간질성 신염에서 각각 다른 약제에 의한 급성 간질성 신염이나 특발성 만성 간질성 신염과 뚜렷한 차이는 보이지 않았으며 세뇨관괴사로부터 재생되는 소견을 보인 증례는 임상적으로 근위세뇨관 기능 이상 소견을 보였다.

급성 간질성 신염은 특발성으로 발생할수도 있으나 약제에 의한 경우가 많고 Wilson 등¹⁰⁾은 신생검을 시행한 급성 신부전 환자 84명 가운데 10%에서 간질성 신염을 보고하였으며, Linton 등¹¹⁾은 급성 신부전 환자의 8%에서 약물에 의한 급성 간질성 신염으로 보고한 바 있다. 국내 보고로는 민 등¹²⁾이 rifampin에 의한 간질성 신염을 처음 보고한 이래 문 등¹³⁾, 진 등¹⁴⁾ 및 정 등¹⁵⁾에 의하여 rifampin, methicillin, piroxicam에 의한 급성 간질성 신염이 보고되었으며, 신 등¹⁾이 간질성 신염으로 진단된 8예의 임상상을 보고하면서 NSAID에 의한 경우가 가장 많았고 2예에서 한약 복용 병력이 있었음을 언급한 바 있어 한약에 의한 간질성 신염의 가능성을 제시한 바 있다. 본 연구의 증례들도 신 등¹⁾의 주장을 뒷받침하는 소견으로 사료된다.

약물에 의한 급성 간질성 신염은 약물에 의한 직접적인 독성이나 면역학적 손상에 의한 것으로 생각되고 있으며 임상적으로 호산구 증다중 등 과민반응이 동반되며, 면역 글로불린의 침착과 조직내 육아종이 형성된다는 점 등이 근거로 인정되고 있다^{16, 17)}. 반면에 증명할만한 항원, 항체 등이 검출되지않고 세뇨관 기저막내 면역글로불린의 침착이 나타나지 않으며, 간질내 침윤세포가 주로 T림프구인점 등은 체액성 보다는 세

포 매개성 면역 기전의 관여를 반영하는 소견들이다^{8, 9)}. 한약의 경우도 확실한 유발 물질을 규명하지는 못하였으나 조직학적 소견을 고려해 볼 때 다른 약제에 의한 간질성 신염과 유사한 기전에 의하여 초래될 것으로 추정된다. 또한 병력과 앞서 기술한 검사 소견을 고려해 볼 때 보약으로 복용한 경우가 체중 감량제에 비하여 과민 반응에 의한 매개가 뚜렷한 것으로 사료된다.

간질성 신염의 치료는 원인이되는 약물 투여의 중지 가장 중요하고 증상에 따른 보존적인 치료를 하는 것이 일반적이며, 과민 반응이 동반되는 경우엔 스테로이드 제제의 투여가 시도되기도 한다^{1, 8)}. 본 증례에서는 요독증이 심하여 투석 치료하였던 1예를 제외한 다른 환자에서는 보존적인 치료로 더 이상의 신기능 악화는 없었으며 4예에서는 신기능의 회복을 보여 비교적 양호한 경과를 보이는 것으로 판단된다. 특히 증례 1은 한약 복용을 중지한후에도 신기능 저하가 진행되었으나 7개월이후 2년에 걸쳐 서서히 회복되는 경향을 보였다. 신증후군을 동반한 증례 5는 steroid 의존성 미세변화 신증후군의 양상이었다. CHN의 경우 투약 중지후에도 신기능 저하가 진행되므로 본 증례와는 차이가 있어 병리학적으로 CHN에서 섬유화 등 비가역적 변화가 주된 변화인 반면 본 증례에선 주로 염증 세포의 침윤 등 가역적 소견이 동반되어 있어 이로 인한 차이로 추정된다. 약물에 의한 간질성 신염의 경우 Nortier 등¹⁸⁾과 Jensen 등¹⁹⁾은 각각 NSAID와 methicillin에 의한 경우에 신기능이 회복되지 않은 경우를 보고하였으며, Shibasaki 등²⁰⁾은 14예중 4예에선 신기능이 회복 되지 않음을 보고하여 동일한 약제에 의한 간질성 신염에서도 신기능의 회복가능성이 다를 것으로 생각된다. 본 연구에서 6예중 4예에서 신기능의 호전을 보였으나, 실제 복용양이나 한약 성분은 다를수 있으며, 동일한 약제라도 산지나 건조방식 등에 따라 성분이 다를수 있고, 각 개인에따라 흡수 정도나 대사기능의 차이로 신독성의 차이를 보일수 있으므로 보다 많은 예와 좀더 장기간의 추적 관찰이 필요할것으로 판단된다.

이상의 결과로보아 한약의 복용시 급,만성 간질성 신염을 비롯한 세뇨관간질성 신질환 및 미세변화 신증후군을 동반할수 있으며, 임상적으로 세뇨관 기능이상이 또는 신기능 저하를 보일 수 있다고 판단된다. 따라서

투약 전 및 투약기간 중에도 신기능 검사를 통하여 신독성에 대한 주의가 필요할 것으로 생각되나 보다 많은 환자에서 한약 성분에 대한 분석 등을 통하여 신독성 유발물질에 대한 규명이 필요할 것으로 사료된다.

= Abstract =

Nephropathies Associated with Herb Medicine Ingestion

Kyu Hun Choi, M.D., Hyeon Joo Jeong, M.D.*
Jong Hoon Park, M.D., Seung Woo Lee, M.D.
Shin Wook Kang, M.D., Sung Kyu Ha, M.D.
Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.
and In Joon Choi, M.D.*

Department of Internal Medicine, and Pathology*
College of medicine, the Institute of Kidney
Disease Yonsei university, Seoul, Korea

Herb medicines are largely prescribed in Asian countries, and are possibly responsible for renal insufficiency, such as chinese herbs nephropathy. To elucidate the clinical characterization of herb medicine-associated nephropathies in Korea, we analyzed the clinical findings of 6 patients showing renal dysfunction with the history of herb medicine ingestion in Yonsei university Severance Hospital and Yongdong Severance Hospital, since January 1990, and the histologic findings were also evaluated. The results were as follows.

1) The patients were 2 males and 4 females, and their ages ranged from 21 to 66 years.

2) All patients had history of herb medicine ingestion for 3 days to 12 weeks. The purpose of taking medicines was for slimming in 3, better health in 2, and treatment of back pain in one patient, respectively.

3) There was no oliguric patient, with one exception. Serum creatinine concentration ranges from 1.4 to 3.3, except one patient with 13.9mg/dl. The amount of urinary protein excretion ranged from 288 to 1,440mg/day, except one patient with nephrotic syndrome(6.2g/day).

4) One patient showed eosinophilia(14%) on blood cell count, and 2 patients had renal glycosuria, hypophosphatemia, and hypouricemia. The serologic findings, including complement levels were within normal limits.

5) Histologic findings were diverse, acute interstitial nephritis in 3(associated with minimal change disease in 1), chronic interstitial nephritis in 2, and regenerating stage of acute tubular necrosis in one.

6) All patients were managed with withdrawal of the suspected drugs. Three patients had supportive treatment, and 2 patients were treated with prednisolone. One patient received dialysis.

7) Renal functions were restored in 3 patients within 3 months after discontinuation, and 2 patients maintained initial renal insufficiency without further exacerbation. One patient with severe uremia did not recover and was maintained on dialysis for 1 month.

In conclusion, herb medicine can be the cause of tubulointerstitial disease, and the potential nephrotoxicity should be considered in therapy with herbal preparations. But further studies in greater number of patients and the identification of specific substance causing nephropathies in herbs should be required.

Key Words : Nephropathy, Herb medicine

참 고 문 헌

- 1) 신영태, 빈기태, 김성숙, 정민수, 이순구, 이강욱, 서광선: 약물에 의한 급성 과민성 간질성 신염의 임상상. 대한신장학회지 13:91-99, 1994
- 2) Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vanhaelen M: *Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: Association with slimming regimen including chinese herbs. Lancet* 341:387-391, 1993
- 3) Vanherweghem JL: *A new form of nephropathy secondary to the absorption of chinese herbs. Bulletin et Memoires de l'Academie Royale de Medicine de Belgique* 149:128-140, 1994
- 4) Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL: *Identification of aristolochic acid in chinese herbs(letter). Lancet* 343:174, 1994
- 5) Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Feruga D, van Ypersele de Strihou C: *Chinese herbs nephropathy: A clue to Balkan nephropathy. Kidney Int* 45:1680-1688, 1994
- 6) Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A, van Ypersele de Strihou C: *Low molecular weight proteinuria in chinese herbs nephropathy. Kidney Int* 48:1571-1576, 1995
- 7) Maack T, Johnson V, Kau S, Figueiredo J, Sigulem D: *Renal filtration, transport and metabolism of low molecular weight proteins: A review. Kidney Int* 16:251-270, 1979
- 8) Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL: *Reversible renal failure and nephrotic syndrome*

- associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med* 301:1271-1273, 1979
- 9) Rennke HG, Roos PC, Wall SG: *Drug-induced interstitial nephritis with heavy glomerular proteinuria. N Engl J Med* 302:691-692, 1980
 - 10) Wilson DM, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Brown CB, Chantler C: *Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. Br Med J* 2: 459-461, 1976
 - 11) Linton AL, Richmond JM, Clark WF, Driedger AA, Turnbull I, Lindsay RM: *Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of 9 cases. Ann Intern Med* 93:735-741, 1980
 - 12) 민경업, 박승무, 허성호, 김성권, 이홍발, 한용철, 김용일: *Rifampin에 의한 간질성 신염 1예. 결핵 및 호흡기 질환* 25:170-174, 1978
 - 13) 문성채, 박혜경, 광임수, 신영우, 신영기: *Rifampin에 의한 급성 신부전 1예. 대한내과학회지* 24:1237-1240, 1981
 - 14) 장대성, 박성배, 김현철, 이상숙: *Methicillin에 의한 급성 간질성 신염 1예. 대한내과학회지* 30:852-857, 1986
 - 15) 정기석, 안규리, 김성권, 최성재, 이정상, 김용일: *낭창성 신염 환자에서 Piroxicam(FeldeneR) 유발성 급성 신부전. 대한신장학회지* 4:72-77, 1985
 - 16) Nielson EG: *Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int* 35:1257-1270, 1989
 - 17) 정현주: *급성 간질성 신염. 대한신장학회지* 13:8 (Suppl)194-198, 1994
 - 18) Nortier J, Depierreux M, Bourgeois V, Ducoub J, Dupont P: *Progression of a naproxen and amoxicillin induced acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome: Case report. Clin Nephrol* 35:187-189, 1991
 - 19) Jensen HA, Halveg AB, Saunamaki KI: *Permanent impairment of renal function after methicillin nephropathy. Br Med J* 4:406-407, 1971
 - 20) Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O, Joh K, Aizawa S: *Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. Am J Nephrol* 11:174-180, 1991