

인삼이 신 질환 환자에서 신 기능에 미치는 영향

김형규 · 조원용 · 구자룡*

고려대학교 의료원 안암병원 내과, *한림대 내과
(1997년 3월 25일 접수)

Effect of Ginseng on Renal Function in Patient with Renal Injury.

Hyoung Kyu Kim, M.D, Won Yong Cho, M.D and Ja Ryong Koo*, M. D.

Department of Internal Medicine Anam Hospital Korea University, *Hallym University

(Received March 25, 1997)

Abstract : There are many mechanisms that mediate progression of renal injury, such as abnormalities of nitric oxide (NO) regulation, increased platelet aggregation, and oxygen free radical injury. Ginseng has been known to have NO dependent vasorelaxant effect and antioxidant effect, also inhibit thrombin stimulated platelet aggregation. And these effects of ginseng may have some roles in prevention of renal injury. So we studied 24 patients with mild pathologic proteinuria and hypertension to evaluate the effect of ginseng on progression of renal injury. After 1 month treatment, creatinine clearance was significantly increased especially in the patient group with normal serum creatinine level without specific side effect. The result of this study suggest that ginseng may prevent or retard the progression of renal injury especially in early stage.

Key word : Ginseng, creatinine clearance, progression of renal injury.

서 론

인삼은 생체내에서 혈관 내피세포로부터의 endothelium derived relaxation factor (EDRF)의 분비를 통한 혈관이완 효과와 혈압강하 효과¹⁾ 및 thromboxane A₂ 생성 억제에 의한 항혈소판 효과²⁾, 인삼 maltol 성분의 hydroxyl radical 제거기능에 의한 유리산소기 방어작용³⁾등을 가지고 있다. 또한 신 질환의 진행에 있어 고혈압이나⁴⁾ 혈소판 응집⁵⁾ 및 유리산소기가⁶⁾ 미치는 영향을 고려해 볼 때 이러한 인삼의 효과들은 신 손상의 진행과 예방에 어떤 영향을 미칠 것으로 사료되나 인삼이 인체내에서 실제로 신 기능에 미치는 효과에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 이에 이 연구는 24명의 신 질환 환자를 대상으로 인삼의 투여가 신 기능에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

실험대상 및 방법

1. 실험대상

단백뇨와 경증의 신 장애 및 고혈압으로 치료중인 환자로써 24시간 뇨단백이 150 mg 이상 3.5 g 이하이면서 혈압과 신 기능이 안정된 24명을 대상으로 하였다. 환자들의 평균연령은 54±11세이었으며 남자가 16명, 여자가 8명이었다. 기저 신 질환으로는 당뇨병성 신증 (diabetic nephropathy)이 6명, 만성신염 (chronic glomerulonephritis)이 5명, 다발성 신낭종 (polycystic kidney disease)이 4명, IgA 신증이 2명, 기타 고혈압과 동반된 단백뇨를 보이는 환자가 7명이었다. 대상환자 24명중 10명은 혈중 크레아티닌이 증가되어 있었으며 (1.5 mg/dl 이상) 나머지 14명은 정상 크레아티닌 수치를 보여 주고 있었다 (Table 1).

2. 방법

모든 대상 환자에서 약물 투여에 대한 충분한 설명과 함께 동의를 구한 후 홍삼분 캡슐을 하루 900 mg 3회 분복하여 2개월간 경구 투여하였다. 홍삼 투여전과, 투여 1개월후, 2개월후, 4개월후 각각 혈압과 혈중 BUN, 크레아티닌, 빌리루빈, AST, ALT, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 중성지방, 24시간 뇨단백 및 크레아티닌 제거율을 측정하였다. 모든 환자에서 관찰기간중 정상혈압을 유지시켰으며 신 기능에 변화를 줄 수 있는 다른 약물이나 다른 치료방법의 변화는 가능한 억제하였다. 모든 측정들은 JMP (SAS Institute INC. Cary, NC27513) 프로그램을 이용하여 투여전과 비교한 paired t test로 통계 처리하였으며 유의수준은 5%미만으로 하였다.

결 과

전체 24명의 환자에서 크레아티닌 제거율을 제외하고는 혈압 및 혈액, 소변검사상 인삼투여전과 투여 후 1개월, 2개월, 4개월사이에서 통계학적으로 유의한 변화는 없었다 (Table 2). 크레아티닌 제거율은 인삼 투여전에 비해 투여후 1개월군에서 유의하게 증가하였으며 (P=0.017) 특히 혈중 크레아티닌이 정상인 군에서 더욱 유의하게 증가한 반면 (P=0.003) 혈

중 크레아티닌 수치가 이미 증가되어 있던 군에서는 유의한 증가가 없었다 (Fig. 1). 이러한 크레아티닌 제거율의 증가 정도는 인삼투여 후 2개월 및 3개월 군에서는 감소하기 시작하여 투여 전에 비하여 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

부작용으로는 전체 환자중 단 1예에서 소화장애를 호소하였으며 오히려 4예에서는 전신적인 상태의 호전감을 보여주었다. 또한 AST, ALT, 빌리루빈 수치는 전례에서 관찰기간중 정상소견을 나타내었다.

고 안

지금까지 밝혀진 신 손상의 진행기전들로는 혈액 동학적 변화에 의한 기계적 손상²⁷⁾ 또는 면역학적 요인^{8,9)}에 의한 사구체 상피세포의 손상, 사구체에 침윤

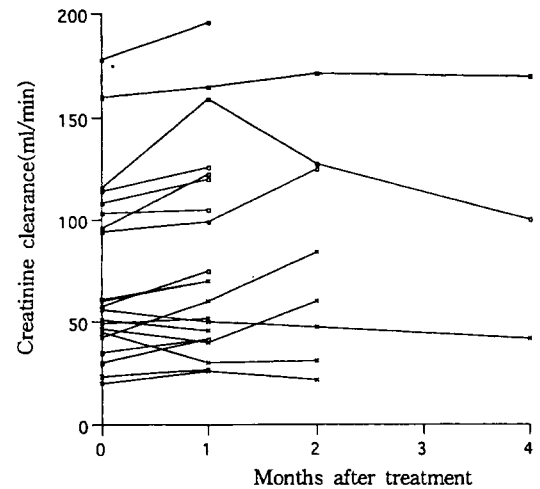


Fig. 1. Changes of creatinine clearance after 2 months ginseng treatment. □ - normal serum creatinine level group, × - abnormal serum creatinine level group (≥ 1.5 mg/dl)

Table 1. Characteristics of patient (mean \pm SD)

age (year)	54 \pm 11
male/female	16/8
azotemia (creatinine > 1.5 mg/dl)	10(42%)
underlying disease	
diabetic nephropathy	6(25%)
chronic glomerulonephritis	5(21%)
polycystic kidney disease	4(16%)
IgA nephropathy	2(8%)
proteinuria with hypertension	7(30%)

Table 2. Changes of laboratory data after 2 month ginseng treatment (mean \pm SD)

	Pretreatment(0)	1 month	2 months	4 months
BUN(mg/dl)	20.8 \pm 9.2	20.6 \pm 7.7	19.7 \pm 5.7	21.4 \pm 9.1
creatinine(mg/dl)	1.35 \pm 0.63	1.24 \pm 0.62	1.38 \pm 0.66	1.52 \pm 0.56
total cholesterol(mg/dl)	198.7 \pm 47.8	187.1 \pm 39.8	159.2 \pm 44.2	195.9 \pm 29.0
HDL cholesterol(mg/dl)	45.8 \pm 12.4	44.5 \pm 10.8	39.5 \pm 4.12	48.6 \pm 14.7
triglyceride(mg/dl)	161.5 \pm 52.5	153.1 \pm 84.9	130.5 \pm 51.2	153.4 \pm 54.5
24 hour urine protein(mg/day)	973.7 \pm 1349	693.6 \pm 1112	159.0 \pm 207.8	923.9 \pm 936
creatinine clearance(ml/min)	72.7 \pm 42.8	80.3 \pm 49.2*	87.7 \pm 37.6	84.0 \pm 52.6
mean blood pressure(mmHg)**	137 \pm 10/84 \pm 6	135 \pm 11/82 \pm 7	129 \pm 8/83 \pm 5	130 \pm 12/84 \pm 9

*p < 0.05 compared with pretreatment level

**systolic blood pressure/diastolic blood pressure

된 백혈구나 사구체내 메산지움세포 등에 의한 사구체 손상^{10,11)}, 혈관 내피세포에서 분비된 endothelin¹²⁾이나 ATP/ADPase¹³⁾에 의한 혈소판 응집과 이에 동반되는 혈관내피세포 손상, transforming growth factor β (TGF- β)¹⁴⁾나 기계적 손상¹⁵⁾에 의한 사구체 세포외액 기질의 장애, 고지혈증^{16,17)}이나 유리산소기¹⁸⁾에 의한 신 손상, angiotensin II¹⁹⁾에 의한 메산지움 세포 증식 등이 있다.

메산지움 세포는 특히 신 손상의 중요한 매개체로써 백혈구의 침윤과 부착을 증진시키는 인자들을 분비하며^{19,20)} nitric oxide (NO)/EDRF의 중요한 생성원이기도 하다.²¹⁾ NO는 EDRF의 주 활성성분으로써²²⁾ L-arginine으로부터 합성되고²³⁾ 신 혈류로 분비되어 신 혈관 저항을 감소시키는 역할을 하고 있다.²⁴⁾ NO 생성을 L-arginine 유사물질인 N-methylarginine (L-NMA)으로 억제시킬 경우 신 혈류량과 사구체 여과율이 의미있게 감소하고 상대적으로 여과분율 (filtration fraction)이 증가한다는 Radermacher 등²⁵⁾의 보고는 NO가 정상적인 신 기능의 조절에 중요하다는 것을 보여주고 있다.

강¹⁾등은 Wistar rat에 홍삼 사포닌을 투여한 결과 흉부대동맥에서 혈관내피세포가 존재하는 경우에만 혈관을 이완시켰으며 그 작용은 EDRF의 억제제인 L-NMA에 의해서 유의하게 억제되었다고 보고하였다. 따라서 인삼은 EDRF의 유리에 의해서 혈관이완 및 혈압강하 작용을 나타낸다고 할 수 있으며 이러한 인삼의 혈관확장 작용은 신 기능의 보호에 어떤 긍정적인 영향을 미칠 것으로 사료되나 아직까지는 신 기능에 미치는 영향에 대해서는 보고 된 바가 없다.

사구체 혈관 내피세포는 EDRF 외에도 강력한 혈관수축작용을 가진 endothelin-1을 분비하여¹²⁾ 사구체의 수입, 수출세동맥을 수축시켜 신 혈류량과 사구체 여과율을 감소시킨다.²⁶⁾ 이러한 endothelin의 효과는 혈소판 활성화인자 (platelet activating factor)에 의해서도 일부 매개된다고 한다.²⁷⁾ 또한 사구체의 혈관내피세포에 존재하는 ATP/ADPase가 실험적으로 유발된 신염 모델에서 사구체내의 혈소판 응집과 염증반응 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었으며¹³⁾ 응집된 혈소판은 ATP와 platelet-derived growth factor (PDGF)를 분비하여 신염에서의 섬유성 증식 반응을 유발시킨다고 알려져 있다.²⁸⁾

이²⁾ 등의 보고에 의하면 홍삼 비사포닌 분획이

thromboxane A₂의 생성을 감소시켜서 thrombin으로 자극된 혈소판 응집반응을 억제한다고 하며 이러한 인삼의 효과 역시 위에서 언급한대로 신 손상에서 혈소판의 역할을 고려해볼때 신 질환에서 신 손상의 진행의 억제에 도움을 줄 것으로 사료된다.

Shan⁶⁾등은 사구체에 침윤된 세포로부터 H₂O₂가 다량으로 생성되어 유리산소기에 의한 신 손상을 유발한다고 보고하였으며 Mitch²⁹⁾등은 α keto acids 같은 H₂O₂의 scavenger를 투여함으로써 유리산소기에 의한 신 질환의 진행을 막을 수 있다고 보고하였다.

Park³⁾은 인삼의 maltol 성분이 hydroxyl radical 제거기능에 의한 항산화 효과가 있어 유리산소기에 의한 조직손상을 보호하는 작용이 있다고 보고하였으며, 인삼의 이런 효과 역시 유리 산소기에 의한 신 질환의 진행을 막는데 도움을 줄 것으로 사료된다.

본 연구에서는 홍삼분을 2개월간 투여하는 과정에서 투여전에 비해 투여 1달후 크레아티닌 청소율 즉 사구체 여과율이 의미있게 증가되었음을 확인할 수 있었다. 같은 기간동안 역시 신 기능에 변화를 줄수 있는 다른 변수인 혈중 콜레스테롤 수치나 단백질의 양, 혈압 조절정도 및 사용한 혈압약에는 변화가 없었으므로 이러한 사구체 여과율의 증가는 인삼의 효과로 생각된다. 또한 사구체 여과율의 증가가 혈중 크레아티닌이 정상인 군에서 주로 나타난 것으로 미루어 보아 특히 신장애 초기에 사용함으로써 신 질환의 진행을 억제시키는 보조요법으로써 인삼의 가능성을 제시해 주고 있다.

그러나 Hill⁴⁰⁾등은 스테로이드로 고혈압이 유발된 쥐에서 고혈압에 의한 신 손상은 수입소동맥 (afferent arteriole)이 정상적으로 혈관을 수축하여 저항을 증가시키지 못하기 때문에 사구체 내의 혈류량이 증가하고 따라서 사구체내의 압력이 증가하기 때문이라고 주장하였다. 또한 angiotensine 전환효소 억제제가 수출 소동맥 (efferent arteriole)의 저항을 감소시켜서 사구체내의 혈압이 감소함으로써 신 질환의 진행을 막는다는 보고⁴¹⁾등으로 미루어보아 사구체내의 압력의 증가와 동반될 수 있는 사구체 여과율의 증가가 반드시 신 기능의 호전을 의미한다고만 볼 수도 없으므로 향후 동물실험을 통한 조직학적인 추인을 필요로 할 것으로 생각된다.

또한 이 연구에서는 인삼을 2개월간 투여하였으며 투여 2개월 및 3개월 군에서는 투여 1개월 군과 달리

투여전에 비해 의미있는 신 기능 변화를 찾을 수 없었다. 이런 결과는 인삼 투여가 끝남으로써 인삼의 신기능 보호 효과가 사라진 결과 (3개월 군)일수도 있으나 2개월 및 3개월까지 추적 관찰된 환자의 수가 적은 것이 원인이라고도 생각되며 향후 보다 많은 환자를 대상으로 장기간에 걸친 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

인삼이 인체에서 신 기능에 미치는 영향을 알아보기로 고자 단백질과 경증의 신 장애 및 고혈압으로 치료중인 24명의 환자를 대상으로 홍삼분 900 mg을 매일 2개월간 투여한 후 신 기능을 투여전과 비교하였다. 인삼투여후 특이한 부작용은 관찰되지 않았으며 투여전에 비해 투여후 1달 군에서 크레아티닌 청소율의 유의한 증가를 확인할 수 있었고 특히 혈중 크레아티닌이 정상인 군에서 더욱 유의한 증가를 나타내었다. 이상의 결과로 미루어 보아 인삼은 경증의 신 장애를 가진 환자에서 초기에 투여할 경우 특별한 부작용 없이 신 기능의 호전을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 강수연, 김낙두 : 고려 인삼 학회지. **16**, 175 (1992).
2. 이만희, 박경미, 이종화, 박화진, 남기열, 박기현 : 고려 인삼 학회지 (초록) **16**, 82 (1992).
3. Park CW : *Korean J. Ginseng Sci* **16**, 69 (1992).
4. Klahr S, Levey A. S, Beck G. J, Caggiula A. W, Hunsicker L, Kusek J. W, Striker G : *N. Engl. J. M.* **380**, 885 (1994).
5. Purkerson M. L, Hoffsten P. E, Klahr S : *Kid Int.* **9**, 407 (1976).
6. Shan S. V : *Kidney Int.* **35**, 1093 (1983).
7. Fries J. W. U, Sandstrom D. J, Meyer T. W, Rennke G. H : *Lab. invest.* **60**, 205 (1989).
8. Cybulsky A. V, Carbonetto S, Huang Q, Mctavish A. J, Crym D : *Kidney Int.* **42**, 1099 (1992).
9. Adler S, Chen X : *Am. H. physiol.* **262**, F770 (1992).
10. Van Goor H, Van Der Horst M. L, Fldler V, Grond J : *Lab. Invest.* **66**, 887 (1992).
11. Diamond J. R, Ding G, Frye J, Diamond I-P : *Am. J. Pathol.* **141**, 887 (1992).
12. Marsder P. A, Dorfman D. M, Collins T, Brenner B. M, Orkin S. H, Ballermann B. J : *Am. J. Physiol.* **261**, F117 (1991).
13. Poelstra D, Heynen E. R, Baller J. F. W, Hardonk M. J, Bakker W. W : *Lab. Invest.* **66**, 555 (1992).
14. Nakamura T, Miller D, Ruoslahti E, Border WA : *Kidney Inrets.* **1213**, 41 (1992).
15. Harris R. C, Haralson M. A, Badr K. F : *Lab Invest.* **66**, 548 (1992).
16. Diamond J. R, Karnovsky M. J : *Annu. Rev. Med.* **43**, 83 (1992).
17. Gupta S, Rifichi V, Crowley S, Brownlee M, Shan Z, Schlonderff D : *Kidney Int.* **41**, 1161 (1992).
18. Wolthuls A, Boes A, Rofemann H. P, Grond J : *Kidney Int.* **41**, 124, (1992).
19. Rovin B. H, Yoshiumura T, Tan L : *J. Immunol.* **148**, 2148 (1992).
20. Denton M. D, Marder P. A. M, Lusinskas F. W, Brenner B. M, Brady H. R : *Am. J. Physiol.* **261**, F1071 (1991).
21. Cattell V, Largen P, De Heer E, Cook T : *Kidney Int.* **40**, 847 (1991).
22. Palmar R. M. J, Ferrige A. G, Moncada S : *Nature* (London) **327**, 524 (1987).
23. Palmar R. M. J, Ashton D. S, Moncada S : *Nature* (London) **333**, 664 (1988).
24. Furchgott R. F, Zawadzki J. V : *Nature.* **288**, 373 (1980).
25. Radermacher J, Klanke B, Schurek H-J, Stolte H. F, Frolich J. C : *Kidney Int.* **41**, 1549 (1992).
26. Luscher T. F, Bock H. A, Yang Z, Diederich D : *Kidney Int.* **39**, 579 (1991).
27. Lopez-farre A, Gomez-Garre D, Bemabeu F : *Kidney Int.* **39**, 624 (1991).
28. Shulze-Lohoff E, Zanner S, Oglovie A, Sterzel R.B : *Am. J. Physiol. Med.* **263**, F374 (1992).
29. Mitch W. E, Walsel M, Steinman T. I, Hill S, Zeger S, Tungsanga K : *N. Engl. J. Med.* **311**, 623 (1984).
30. Hill G. S, Heptinstall R. H : *Am. J. Pathol.* **52**, 1 (1969).
31. Anderson S, Rennke H. G, Brenner B. M : *J. Clin. Invest.* **77**, 1993 (1986).