

일차성 사구체신염의 육미지황탕과 양약 병용요법에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

허태영, 김예슬, 김경민
동의대학교 부속 한방병원 한방내과

The Effect of Combination Therapy of *Yukmijihwang-tang* and Western Medicine on Primary Glomerulonephritis: Systemic Review and Meta-analysis

Tae-young Huh, Ye-seul Kim, Kyoung-min Kim
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to evaluate the effectiveness of the combination therapy of *Yukmijihwang-tang* and Western medicine on primary glomerulonephritis.

Methods: We conducted a search using keywords, such as *Yukmijihwang-tang* and Liuwei Dihuang, in eight databases (CNKI, Cii, Pubmed, Embase, Cochrane, Science On, OASIS, RISS). There was no limit to the publication period of the papers. A meta-analysis was conducted and classified according to the outcome measurements, such as the total effective rate (TER), serum creatinine (SCr), and blood urea nitrogen (BUN). Data analysis was performed using the RevMan 5.4.1 software, and Cochrane's risk of bias (ROB) was used to assess the quality of the papers.

Results: A total of 12 randomized control trials were selected. The meta-analysis showed that the treatment group combining *Yumijihwang-tang* and Western medicine was more efficient than the control group using Western medicine alone (RR: 1.29, CI: 1.20 to 1.39 $p < 0.00001$). The treatment group also reduced the BUN (MD: -2.40, CI: -2.90 to -1.89, $p < 0.00001$) and Scr (MD: -33.34, CI: -40.85 to -25.82, $P < 0.00001$) more than the control group.

Conclusion: This study suggests that the combination therapy of *Yukmijihwang-tang* with Western medicine is effective in treating primary glomerulonephritis. However, these findings should be interpreted cautiously due to the unknown or high risk of bias in the included trials.

Key words: primary glomerulonephritis, *Yukmijihwang-tang*, Liuwei Dihuang, meta-analysis

1. 서 론

사구체신염은 사구체 투과장벽(glomerular filtration

barrier) 및 이를 이루는 메산지움(mesangium)에 면역학적 또는 감염성 등의 원인으로 염증성 반응이 발생하는 것을 의미한다¹.

사구체신염은 진행되는 질환 없이 그 원인이 확실하지 않은 경우의 일차성 사구체신염(primary glomerulonephritis)과 당뇨, B형간염, 루푸스 등의 전신 질환에 의해 발생하는 이차성 사구체신염으로 나뉜다.

일차성 사구체신염은 임상적으로 무증상인 경우

- 투고일: 2023.02.28, 심사일: 2023.03.29, 게재확정일: 2023.03.29
- 교신저자: 김경민 부산시 부산진구 양정로 62
동의대학교부속한방병원
TEL: 051-850-8622 FAX: 051-867-5162
E-mail: kusco@naver.com
- 이 논문은 2023년도 동의대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

부터 단백뇨, 혈뇨 등이 나타나거나 신증후군, 만성 사구체신염 등의 형태로 발현되는 경우 등 그 임상 경과가 다양하다¹.

사구체신염의 발병률은 그 종류에 따라서 다르지만 매년 100만 명 당 2-25명 정도로 밝혀져 적지 않은 수의 환자가 사구체신염 진단을 받고 있다고 볼 수 있다². 하지만 대개 환자들은 임상적으로 무증상이거나 특이한 증상이 없는 경우가 많아 평소에 주의를 기울이지 않으면 진단이나 치료가 늦어지게 될 수 있으며 말기신부전 등의 예후가 나쁜 질환으로 이환될 가능성이 있다³. 2011년 기준 사구체신염은 말기신부전의 원인 질환 중 10.4%로 당뇨병(47.1%), 고혈압신경화증(19.6%)에 이어 3번째로 흔한 질환이며⁴, 일본과 대만에서도 우리나라와 비슷하게 각각 1997년 이후⁵와 2001년 이후⁶ 말기신부전의 원인 중 25%-30%가량을 차지하고 있어 빠른 진단과 치료가 필요한 질병 중 하나이다.

사구체 질환의 치료는 현재까지는 비특이적인 면역억제요법이나 스테로이드 치료, 항증식성 약물 사용 등이 주된 치료로 꼽힌다. 그러나 면역억제요법은 질환의 재발을 자주 야기하며, 스테로이드의 과량 투여는 감염, 쿠싱증후군, 당뇨병 등의 부작용을 일으키는 경우가 많아 장기간 사용이 어렵고 사용 시에도 부작용에 주의를 기울이며 사용해야 한다^{7,8}. 따라서, 사구체신염에 대해 사용할 수 있는 새로운 치료법에 대한 연구가 필요해 보인다.

사구체신염은 한의학적으로 陰水, 虛勞, 浮腫 등에 속하며 두 등은 腎氣丸, 知柏地黃丸 등의 처방을 제시하여 補腎에 중점을 두었다⁹.

육미지황탕은 《소아약증직결(小兒藥證直訣)》에서 제시된 처방으로 治腎怯失音, 顛開不合, 神不足, 目中白睛多, 面色皁白等方라 하였으며¹⁰, 임상에서 腎을 보하는 대표적인 처방으로 腎精虛弱, 陰痿, 遺精, 腰痛, 小便不利, 小兒五遲 등에 사용되는 처방이다¹¹. Cai 등은 육미지황탕이 신장이 절제된 흰쥐에서 신장기능을 회복시키는 효과가 있음을 밝혔고¹², Dong 등은 만성신부전에 육미지황탕을 사용

하여 신기능을 개선하였다¹³.

한의학적으로 腎精虛弱 등을 치료하고, 약리학적으로도 신기능을 개선하는 효과가 있는 육미지황탕이 일차성 사구체신염에도 효과가 있으리라 보고 연구를 진행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 검색원 및 검색방법

국의 데이터베이스로는 중문 데이터베이스인 CNKI (China National Knowledge Infrastructure), 일본 데이터베이스인 CiNii(Citation Information by NII), 영문 데이터베이스인 PubMed, The Cochrane library, Embase를 사용하였고, 국내 데이터베이스는 RISS (Research Information Service System), Science On, OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)를 사용하였다. 2022년 7월 31일에 검색을 시행하였으며, 논문 발행일의 기간에는 제한을 두지 않았다. 검색식에는 'glomerulonephritis', 'Rokumi-gan', '六味地黃湯', 'Yukmijihwang-tang', 'Rokumi-jio-gan', 'Liuwei Dihuang', '腎小球腎炎', '腎炎', '사구체신염', '육미지황' 등의 키워드를 포함하여 검색을 시행하였다.

2. 연구 대상 선정 기준

무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trials, RCTs)만 포함하였다. 출판연도와 출판언어에는 제한을 두지 않았다. 사람이 아닌 동물을 대상으로 한 실험논문, 학위논문, 프로토콜 논문, 문헌고찰, 인터넷 자료 등은 모두 배제하였다.

1) 연구 대상 선정 기준

(1) 일차성 사구체신염을 진단받은 환자를 대상으로 육미지황탕과 양약 병용 요법을 사용한 연구

(2) 한약과 양약 병용 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구

(3) 육미지황탕과 타 한약을 합방하여 서양의학적 치료와 병용한 연구

2) 연구 대상 배제 기준

(1) 중재로 한약과 양약 병용치료가 아닌 한약 단독으로 치료한 연구

(2) 침, 뜸 등의 치료가 병용된 연구

(3) 육미지황탕을 사용하였다 표기하였으나 구성에 地黃, 山藥, 茯苓, 澤瀉, 山茱萸, 牡丹皮의 6가지 약재가 모두 포함되지 않은 연구

3) 시험군 및 대조군

중재로 육미지황탕을 기본 처방으로 서양의학적 치료와 병용한 군을 선정하였다. 대조군으로는 경우 서양의학적 치료만 시행한 군을 선정하였다.

4) 평가 도구

평가 도구로 총유효율(Total Effective Rate, TER), 혈청 크레아티닌(Serum Creatinine, SCR), 혈액요소질소(Blood Urea Nitrogen, BUN), 중의징후점수(TCM Symptom Score, TSS) 등이 사용되었다. 총 유효율은 질병 회복 정도를 평가한 것으로 모두 호전(cured), 호진(markedly improved), 유효(improved), 무효(non-responder) 등의 4단계로 구분하여 증상 치료 효과를 구분한 지표이다. TSS는 한의학적인 다양한 증상을 평가하는 중의징후점수를 의미한다. 각 문헌에서 여러 방법을 통해 증상의 정도를 점수화한 것으로 점수가 높을수록 증상이 심각함을 의미한다.

3. 문헌 선별

두 명의 연구자가 독립적으로 논문을 검색하고, 1차적으로 제목과 초록을 보고 연구 대상 질병 및 중재와 관련 없는 논문을 배제하였고, 2차로 선정된 논문에 대해 전체 원문을 확인하여 적합하지 않은 것을 제외하였다. 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 제3연구자의 자문을 통해 최종적으로 선별하였다. 검색된 문헌은 Endnote X9를 사용하여 관리하였으며 프로그램의 기능을 이용하여 중복된 논문을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

4. 자료 추출 및 분석

최종 선정된 연구에서 두 명의 연구자가 자료 추출 서식을 합의한 후 독립적으로 자료를 추출하였다. 저자, 출판연도, 연구대상자 수, 중재 방법, 진단기준, 평가지표, 시험군과 대조군의 정보, 처방의 제형 및 구성 약물에 대한 정보, 연구 결과, 부작용 등에 대한 정보를 추출하였다. 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 제3연구자의 자문을 통해 최종 추출하였다.

5. 문헌의 질 평가

선정된 대상 논문 중 무작위 연구 12편에 대하여 Cochrane's Risk of Bias(ROB)를 통해 개별 연구의 비뮌림 평가를 시행하였다. 선정된 문헌에 대하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과처리, 선택적 결과보고, 기타 비뮌림 요소의 7가지 문항으로 평가하였다. 비뮌림 위험은 '높음(High)', '낮음(Low)', '알 수 없음(Unclear)'으로 판정하였다.

6. 통계 분석

선정된 연구 결과의 분석 및 합성은 Review Manager (Revman) 5.4.1을 사용하였다¹⁴. 이분형 자료에 해당하는 경우에는 상대위험도(Risk ratio, RR)과 95% 신뢰구간으로 정리하였고, 연속형 자료에 해당하는 경우에는 평균차이(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간으로 정리하였다. 연구의 이질성(Heterogeneity)의 기준은 I^2 test를 사용하여 평가하였다. I^2 값 50% 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다¹⁵.

III. 연구 결과

1. 검색결과

검색을 통해 총 98편의 논문이 검색되었다. 이중 중복논문을 제외한 총 98편의 논문의 제목과 초

록을 검토하여 무작위 대조군 연구가 아닌 연구, 육미지황탕을 중재로 사용하지 않은 연구, 사구체신염 환자에 대한 연구가 아닌 연구 등을 제외하고 1차적으로 29편의 논문이 선정되었다. 29개의 논문 전문을 검토하여 RCT가 아닌 1개의 논문, 중복된 논문 1편, 사구체신염이 아닌 타 질병에 대한

연구 9편, 육미지황탕을 중재로 사용하지 않은 논문 4편, 육미지황탕의 구성 약재 용량을 밝히지 않은 논문 1편, 육미지황탕의 6가지 구성 약재가 모두 포함되지 않은 논문 1편 등을 제외하고 총 12편의 논문이 선정되었다.

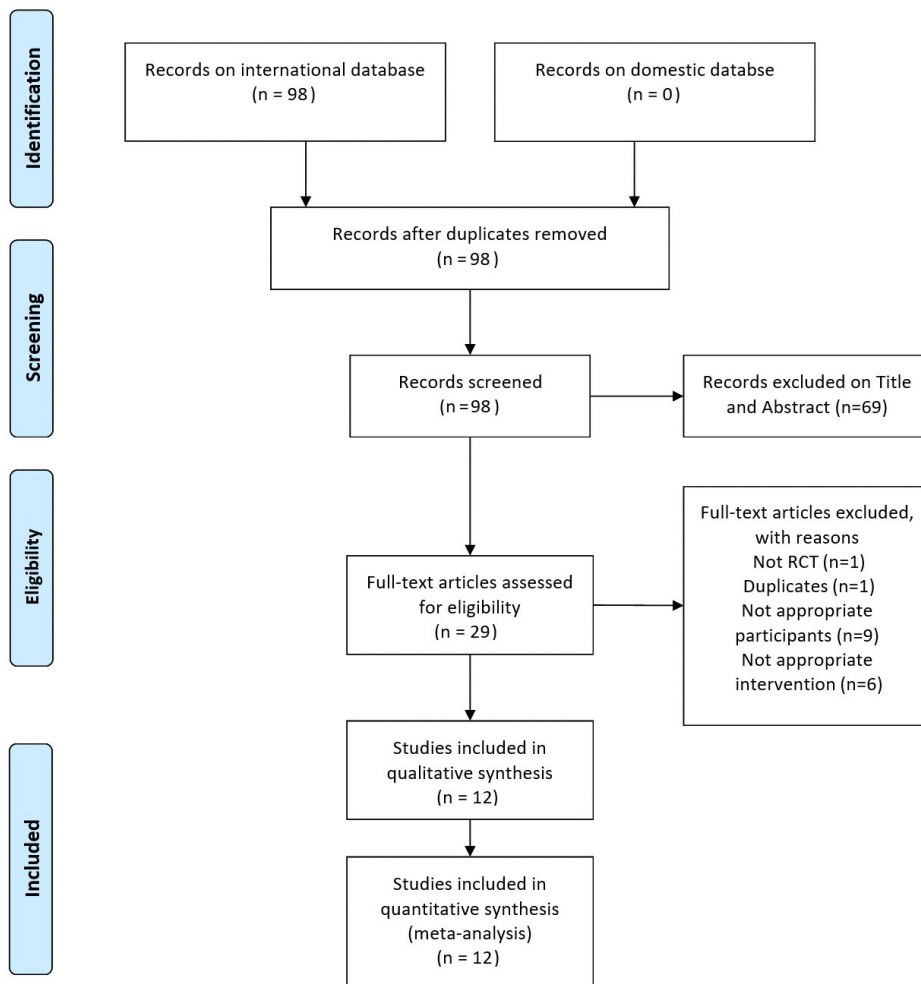


Fig. 1. Flow chart of selection process.

2. 문헌의 질 분석

1) 선정된 연구의 특성

선정된 12편의 연구는 모두 중국에서 출판된 연

구로, 일차성 사구체 신염 환자에 대한 육미지황탕과 서양의학 병용 치료의 효과를 연구한 논문이다.

Table 1. Summary of 12 RCTs

Author (year)	Sample size 1) I 2) C	Age (Average) 1) I 2) C	Intervention (A)	Control (B)	Treatment period	Outcome measurement	Results
Shi ¹⁶ (2013)	1) 32 2) 31	nr	YMJHT+WM	WM	3 m	1. TER 2. 24 UPT 3. BUN 4. SCr 5. Urine blood cell	1. (A) : 87.50 > (B) : 70.972* 2. * 3. * 4. * 5. *
Xu ¹⁷ (2013)	1) 36 2) 34	1) 44.92±15.93 2) 45.14±15.04	MYMJHT+WM	WM	12 wks	1. TER	1. (A) : 88.89 > (B) : 67.65*
Cen ¹⁸ (2014)	1) 43 2) 47	1) 39.5±13.3 2) 36.5±13	YMJHT (C)+WM	WM	1 m	1. TER	1. (A) : 90.67 > (B) : 82.98*
Yan ¹⁹ (2016)	1) 21 2) 20	nr	YMJHT+WM	WM	nr	1. TER	1. (A) : 90.48 > (B) : 80*
Huang ²⁰ (2016)	1) 60 2) 60	1) 41.72±9.07 2) 42.18±9.33	YMJHT (C)+WM	WM	1 m	1. TER 2. SCr 3. BUN 4. Urine red blood cell	1. (A) : 93.33 > (B) : 63.33* 2. * 3. * 4. *
Wang ²¹ (2017)	1) 47 2) 47	1) 59.76±3.16 2) 59.24±3.85	YMJHT+WM	WM	3 m	1. 24 UPT 2. BUN 3. SCr 4. TSS	1. * 2. * 3. * 4. *
Zhang ²² (2017)	1) 40 2) 40	1) 41.73±9.08 2) 41.74±9.09	YMJHT+WM	WM	nr	1. TER 2. 24 UPT 3. BUN 4. SCr 5. TSS	1. (A) : 87.5 > (B) : 75* 2. * 3. * 4. * 5. *
Li ²³ (2018)	1) 50 2) 50	1) 45.8±3.2 2) 45.2±3.8	MYMJHT+WM	WM	nr	1. TER 2. TSS	1. (A) : 90 > (B) : 64* 2. *
Hu ²⁴ (2020)	1) 35 2) 35	1) 47.90±2.23 2) 48.02±2.61	MYMJHT+WM	WM	3 m	1. TER 2. 24 UPT 3. Urine red blood cell 4. BUN 5. SCr 6. TSS	1. (A) : 88.75 > (B) : 66.05* 2. * 3. * 4. * 5. * 6. *
Chen ²⁵ (2020)	1) 50 2) 50	1) 56.83±14.23 2) 56.82±14.27	YMJHT+WM	Irbesartan 150 mg (Qd) Benazepril 10 mg (Qd)	3 m	1. BUN 2. SCr 3. Creatinine Clearance 4. TSS	1. * 2. * 3. * 4. *

Zhu ²⁶ (2021)	1) 40 2) 40	1) 51.5±3.2 2) 52.5±3.3	YMJHT+WM	WM	3 m	1. TER 2. 24 UPT 3. BUN 4. SCr 5. TSS	1. (A) : 95 > (B) : 75* 2. * 3. † 4. * 5. *
Zhou ²⁷ (2021)	1) 30 2) 30	nr	YMJHT (C)+WM	WM	2 m	1. TER 2. 24 UPT 3. BUN 4. SCr 5. Urine red blood cell 6. TSS	1. (A) : 83.33 > (B) : 53.33* 2. ** 3. ** 4. ** 5. ** 6. *

I : intervention, C : control, YMJHT : *Yukmijihwang-tang*, MYMJHT : modified *Yukmijihwang-tang*, YMJHT (C) : *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction, nr : not reported, m : months, wks : weeks, Qd : once after meal/day, TER : total effective rate, WM : Western medicine, TSS : TCM Symptom score, BUN : blood urea nitrogen, SCr : serum creatine, 24 UPT : 24-hour urine protein test, * : p<0.05, ** : p<0.01, † : p>0.05

2) 진단기준

진단 기준으로 中药新药临床研究指导原则¹⁶, 内科学^{17,23,27}, 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要¹⁸, 中华中医药学会肾病分会^{20,21} 등의 다양한 진단 기준이 사용되었다.

3) 연구대상자

(1) 대상자의 수 및 치료기간

연구대상자의 수는 41명에서 120명까지 다양하였고 평균 88.5명이었다. 총 1062명의 연구대상자 중 시험군, 대조군 모두 531명이었다. 치료 기간은 1개월부터 4개월까지 다양하였다. 치료기간에 대해 언급하지 않은 논문은 3편^{19,22,23}이었으며, 문헌별로

는 3개월이 5회로 가장 많았다^{16,21,24,25,26}.

(2) 치료방법에 따른 분류

선별된 논문은 모두 육미지황탕을 중재로 사용하였으며 주증상이나 변증에 따라 기본 처방에 약재를 가감하였다. 시험군은 육미지황탕 병용 치료군, 육미지황탕 가감방 병용 치료군, 육미지황탕 합방 병용 치료군으로 분류할 수 있다. 대조군에는 항응고제, 항생제, 전해질 불균형 치료제, 고혈압치료제, 항혈소판제 등의 서양의학적 약물을 각 환자의 증상에 맞게 사용하였다. Table 2에 각 문헌에서 사용한 처방구성을 정리하였다.

Table 2. Herbal Materials which Composed of *Yukmijihwang-tang*

Author	Basic prescription	Additional medicinal herbs
Shi ¹⁶ (2013)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 30 g	-
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (澤瀉) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	

Xu ¹⁷ (2013)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 15 g	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹参) 10 g <i>Astragali Radix</i> (黄芪) 30 g <i>Tripterygii Cortex</i> (雷公藤) 15 g <i>Pheretima aspergillum</i> (地龙) 10 g
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 12 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12 g	
Cen ¹⁸ (2014)	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	<i>Leonurus sibiricus</i> (益母草) 10 g <i>Talcum</i> (滑石) 20 g <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠) 15 g <i>Maydis Stigmata</i> (玉米鬚) 60 g <i>Ecliptae Herba</i> (旱莲草) 10 g
	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 12 g	
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 12 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 12 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 12 g	
Yan ¹⁹ (2016)	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12 g	-
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 12 g	
	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 40 g	
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 36 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 30 g	
Huang ²⁰ (2016)	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 30 g	<i>Rehmanniae Radix</i> (生地黄) 15 g <i>Talcum</i> (滑石) 10 g <i>Cephalonoplosi Herba</i> (小薊) 20 g <i>Typhae Pollen</i> (蒲黄) 10 g <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (当归) 15 g <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 15 g <i>Bambusae Caulis In Liquamen</i> (竹瀝) 15 g <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> (莲根) 10 g
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 36 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 30 g	
	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 15 g	
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 20 g	
Wang ²¹ (2017)	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 15 g	-
	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 15 g	
	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 30 g	
Zhang ²² (2017)	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 12 g	-
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	
Li ²³ (2018)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黄) 30 g	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹参) 10 g <i>Astragali Radix</i> (黄芪) 30 g <i>Tripterygii Cortex</i> (雷公藤) 15 g <i>Pheretima aspergillum</i> (地龙) 10 g
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药) 15 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (泽泻) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	

Hu ²⁴ (2020)	<i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 30 g	<i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 10 g
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (澤瀉) 10 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	
Chen ²⁵ (2020)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 30 g	
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (澤瀉) 12 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	
Zhu ²⁶ (2021)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 30 g	
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g	
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 10 g	
	<i>Alisma orientalis</i> (澤瀉) 5 g	
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g	
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 10 g	
Zhou ²⁷ (2021)	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 24 g	<i>Astragali Radix</i> (黃芪) 15 g
	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 12 g	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10 g
	<i>Poria cocos</i> (茯苓) 9 g	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘) 15 g
	<i>Alisma orientalis</i> (澤瀉) 9 g	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10 g
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12 g	<i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 6 g
	<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 9 g	<i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻) 6 g
		<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g
		<i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘) 15 g
		<i>Liriopes Radix</i> (麥門冬) 15 g
		<i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹) 10 g
	<i>Trichosanthis Fructus</i> (天花粉) 15 g	
	<i>Lablab Semen</i> (扁豆) 6 g	

(3) 평가도구

평가도구로는 총유효율(total effective rate, TER), 혈청 크레아티닌(serum creatinine, SCr), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 24시간 요단백 검사(24-hour urine protein test), 요단백(urine protein) 등이 활용되었다.

총 유효율이 10회 사용^{16-20,22-24,26,27} 되었고 SCr이 8회^{16,20-22,24-27}, BUN이 8회^{16,20-22,24-27}, 24시간 요단백 검사가 6회^{16,21,22,24,26,27} 사용되었다. 이 외에도 중의 임상점수(TSS)가 6회²¹⁻²⁶, 크레아티닌청소율²⁵ 등이 사용되었다.

3. 비뿔림 위험 평가

선정된 12편의 연구에 대하여 RoB를 이용하여 비뿔림 위험을 평가하였다. 무작위 배정의 순서 방법에 대하여 언급한 연구는 4편으로, 이 중 진료순서를 사용하였다고 밝힌 연구 1편¹⁹에 대해서는 High risk, 난수표를 사용했다고 밝힌 연구 3편^{22,24,25}에 대해서는 Low risk로 평가하였다. 12편의 모든 연구에서 탈락자에 대한 언급이 없고, 결측치는 없으나 관련한 비뿔림을 평가할 수 있는 정보가 제공되어 있지 않아 Unclear risk로 평가하였다. 모든 연구에서 연구자와 연구 참여자의 눈가림을 시행하지 않

았고, 마찬가지로 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급도 없어 모두 High risk로 평가하였다. 모든 연구에서 결과 도출에 관한 프로토콜에 대해 언급하지 않았으며, 프로토콜의 비플림 정도를 판단할 근거가 충분하지 못하여 모두 Unclear risk로 판단하

였다. 기타 비플림 유발요소에 관해서는 추가 비플림 가능성이 존재할 여지가 있으나 이를 평가할만한 근거가 충분치 못하여 모든 연구에 Unclear risk로 평가하였다.

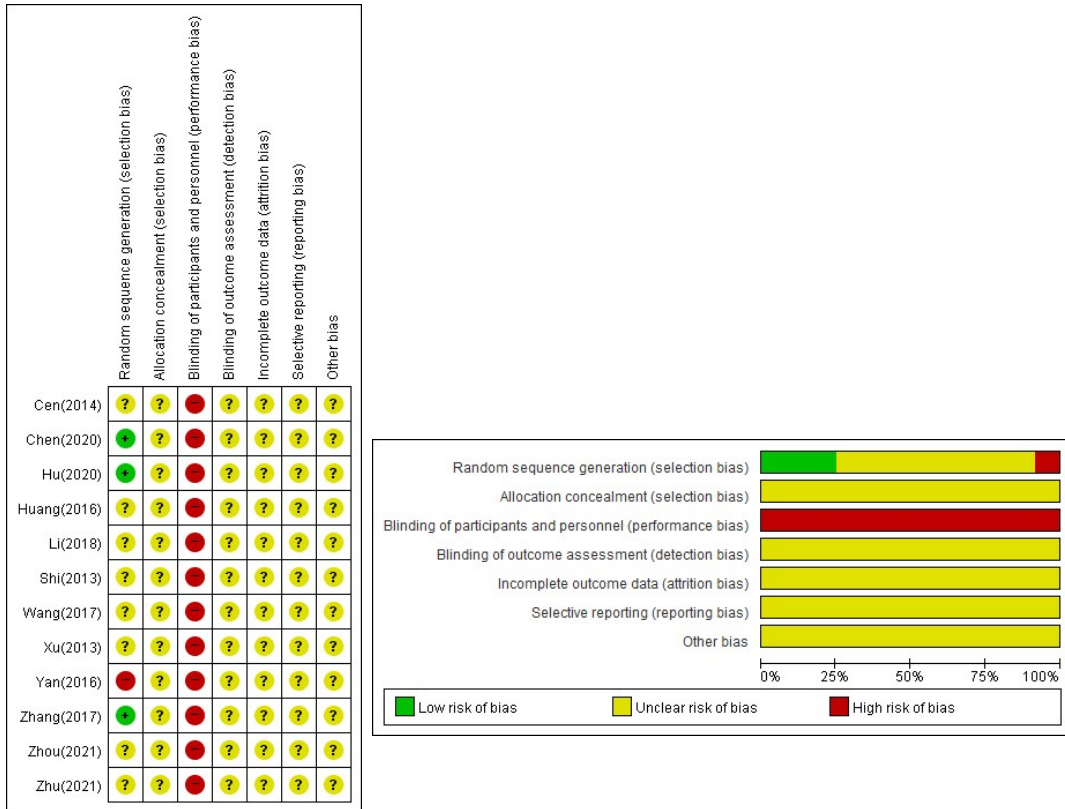


Fig. 2. Assessment of risk of bias.

Red : high risk, Yellow : moderate risk/unclear risk, Green : low risk

4. 메타분석 결과

선정된 문헌을 평가도구의 종류에 의거하여 분석하였다.

1) 총 유효율(TER)

TER은 총 10편의 연구에서 지표로 사용하였으며, 《中药新药临床研究指导原则》^{17,20,22,23,26,27}, 《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》¹⁸ 등을 기

준으로 사용하였다. 요단백, 24시간 이후 요단백배출량, SCr 수치, 관련 증상 등에 따라 치료효과를 '모두 호전', '호전', '유효', '무효'의 4단계로 분류하여 유효율을 나타냈다.

(1) 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군
총 10편의 연구가 포함되었고, 육미지황탕, 육미

지황탕 가감방, 육미지황탕 합방을 양약과 병용치료를 한 군은 양약 단독 치료군에 비하여 유효율이 1.29배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다.

문헌들간의 이질성은 $I^2=4\%$ 로 낮았다(N=10, RR : 1.29, 95% CI : 1.20 to 1.39, $P<0.00001$).

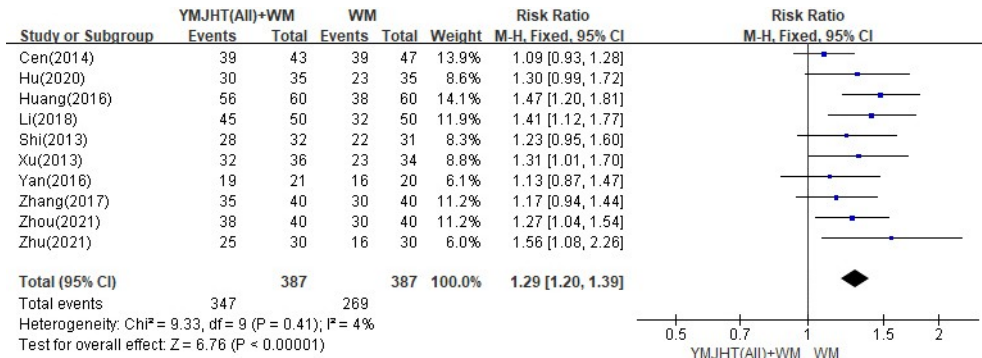


Fig. 3-1. Forest plot of comparison. YMJHT (All) +WM VS WM, outcome measurement : total effective rate.

YMJHT (All) : *Yukmijihwang-tang* and Modified *Yukmijihwang-tang* and *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction. WM : Western medicine

(2) 육미지황탕 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

1.21배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다(N=4, RR : 1.21, 95% CI : 1.08 to 1.35, $P=0.001$).

총 4편의 연구가 포함되었다. 육미지황탕과 양약 병용 치료군은 양약 단독 치료군에 비해 유효율이



Fig. 3-2. Forest plot of comparison. YMJHT + WM VS WM, outcome measurement : total effective rate.

YMJHT : *Yukmijihwang-tang*. WM : Western medicine

(3) 육미지황탕 가감방 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

유효율이 1.35배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다(N=3, RR : 1.35, 95% CI : 1.17 to 1.56, $P<0.0001$).

총 3편의 연구가 포함되었다. 육미지황탕가감방 과 양약 병용 치료군은 양약 단독 치료군에 비해

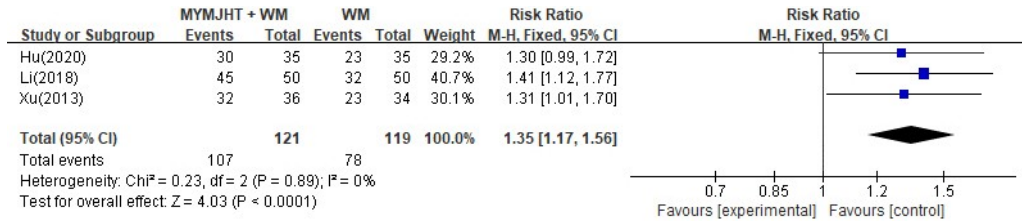


Fig. 3-3. Forest plot of comparison. MYMJHT + WM VS WM, outcome measurement : total effective rate.

MYMJHT : Modified *Yukmijihwang-tang*, WM : Western medicine

(4) 육미지황탕 합방 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

총 3편의 연구가 포함되었다. 육미지황탕합방과 양약 병용 치료군은 양약 단독 치료군에 비해 유효

효율이 1.33배 높아 유의미한 차이를 보였으나 문헌들간의 이질성은 I²=73%로 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보여주지는 못했다(N=3, RR : 1.33, 95% CI : 1.03 to 1.71, P=0.03).

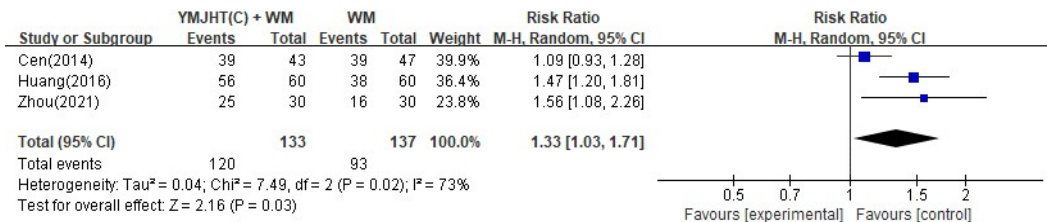


Fig. 3-4. Forest plot of comparison. YMJHT (C) + WM VS WM, outcome measurement : total effective rate.

YMJHT (C) : *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction, WM : Western medicine

2) BUN

BUN을 결과변수로 사용한 연구 8편 중, 5편^{16,20-22,26}에서 단위로 μmol/L을, 3편^{24,25,27}에서 mmol/L을 단위로 사용하여, 연구 결과 합성시의 오류를 막기 위하여 BUN의 단위가 같은 연구끼리만 비교하여 결과를 합성하였다.

mmol/L를 단위로 사용한 3가지 연구는 각각 중재로 육미지황탕 병용요법²⁵, 육미지황탕 가감방 병용요법²⁴, 육미지황탕 합방 병용요법²⁷을 사용하여 모두 중재가 달라 메타분석에 사용하지 않았다.

μmol/L를 단위로 사용한 5가지 연구에서 중재로 육미지황탕 병용요법을 4편^{16,21,22,26}에서, 육미지

황탕 합방 병용요법²⁰을 1편에서 사용하여 육미지황탕을 중재로 사용한 4편의 연구에 대해서만 메타분석을 시행하였다.

(1) 육미지황탕 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

총 4편의 연구가 포함되었으며 육미지황탕과 양약 병용 요법은 양약 단독치료군에 비하여 BUN이 2.40 μmol/L 낮게 분석되어 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다. 문헌들간의 이질성은 I²=0%로 낮았다(N=4, 95% MD : -2.40, CI : -2.90 to -1.89, P<0.00001).

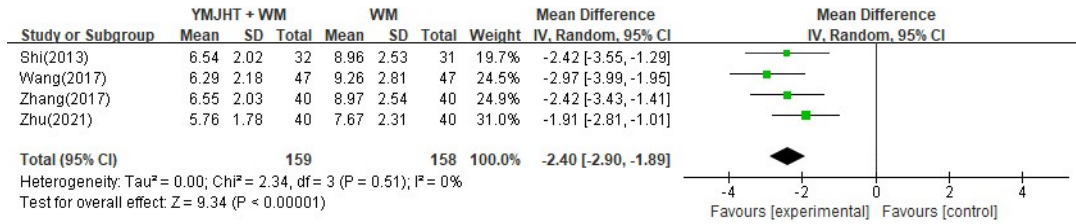


Fig. 4. Forest plot of comparison, YMJHT+WM VS WM, outcome measurement : BUN.

YMJHT : *Yukmijihwang-tang*, WM : Western medicine

3) SCr

SCr을 결과변수로 사용한 연구 8개 중, 4편^{20,24,25,27}에서 $\mu\text{mol/L}$ 를 단위로, 3편^{16,21,22}에서 g/L 를, 1개²⁶ 연구에서 mmol/L 를 사용하였다. 연구 결과 합성 시의 오류를 막기 위하여 SCr의 단위가 같은 연구끼리만 비교하여 결과를 합성하였다.

g/L 를 단위로 사용한 연구 3편^{16,21,22}은 모두 중재로 육미지황탕을 사용한 연구로 3편에 대하여 메타분석을 시행하였다. $\mu\text{mol/L}$ 를 단위로 사용한 연구는 육미지황탕 병용요법을 중재로 사용한 연구가 1편²⁴, 육미지황탕 가감방 병용요법을 사용한 연구가 1편²⁴, 육미지황탕 합방 병용요법을 사용한 연

구가 2편^{20,27}으로 분석되어 g/L 를 단위로 사용한 연구 3가지와 별개로 메타분석을 시행하였다.

(1) Scr(g/L)

① 육미지황탕 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

총 3편의 연구가 포함되었으며 육미지황탕과 양약 병용 요법은 양약 단독치료군에 비하여 SCr이 33.34 g/L 낮게 분석되어 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다(N=3, 95% MD : -33.34 , CI : -40.85 to -25.82 , $P<0.00001$).

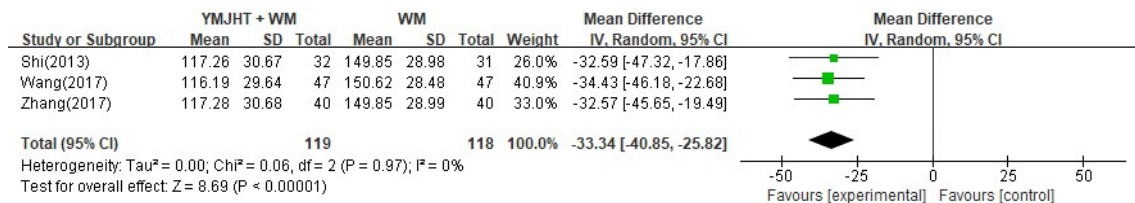


Fig. 5-1. Forest plot of comparison. YMJHT+WM VS WM, outcome measurement : SCr.

YMJHT : *Yukmijihwang-tang*, WM : Western medicine

(2) Scr($\mu\text{mol/L}$)

① 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 양약 병용요법 Vs 양약 단독 치료군

총 4편의 연구가 포함되었다. 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방과 양약 병용요법은 양약 단독 치료군에 비하여 SCr이 $20.73 \mu\text{mol/L}$

낮게 나타났으나 $I^2=80\%$ 로 이질성이 높아 통계적으로 유의미하지 못했다. 이에 육미지황탕 합방 병용요법을 사용한 연구만 하위그룹 분석을 시행하였다(N=4, 95% MD : -20.73 , CI : -25.50 to -15.95 , $P<0.00001$).

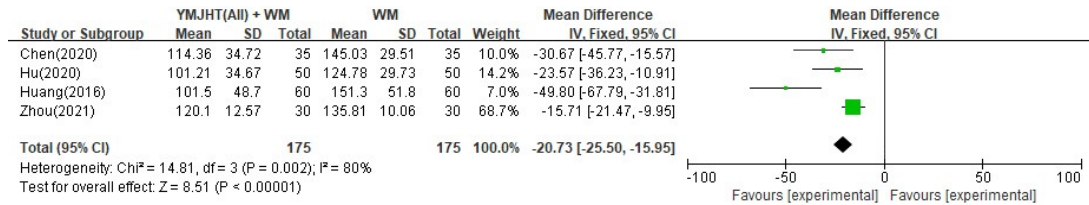


Fig. 5-2. Forest plot of comparison. YMJHT (All)+WM VS WM, outcome measurement : SCr.

YMJHT (All) : *Yukmijihwang-tang* and Modified *Yukmijihwang-tang* and *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction, WM : Western medicine

② 육미지황탕 합방 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

총 2편의 연구가 포함되었으며 육미지황탕합방과 양약 병용 요법은 양약 단독치료군에 비하여

SCr이 31.65 μmol/L 낮게 분석되었으나 문헌들간의 이질성은 I²=92%로 높아 통계적으로 유의하지 못했다(N=2, 95% MD : -31.65, CI : -64.98 to -1.69, P=0.06).

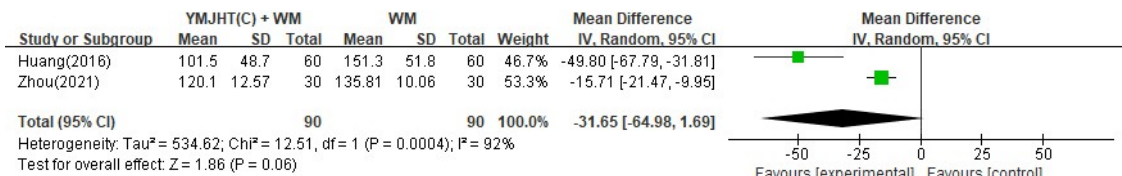


Fig. 5-3. Forest plot of comparison. YMJHT (C)+WM VS WM, outcome measurement : SCr.

YMJHT(C) : *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction, WM : Western medicine

4) 24시간 요단백 검사

24시간 요단백 검사를 지표로 사용한 연구는 총 6편^{16,21,22,24,26,27}으로 육미지황탕 병용요법을 사용한 연구가 4편^{16,21,22,26}, 육미지황탕 가감방 병용 요법을 사용한 연구가 1편²⁴, 육미지황탕 합방 병용 요법을 사용한 연구가 1편²⁷이었다.

(1) 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 양약 병용요법 VS 양약 단독 치료군

6편의 연구를 모두 포함하여 분석하였다. 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 병용요법은 양약 단독치료군에 비하여 24시간 요단백이 0.42 g 낮게 분석되었으나, 문헌들간의 이질성이 I²=54%로 높아 통계적으로 유의하지 못하여 하위 그룹 분석을 시행하였다(N=6, 95% MD : -0.42, CI : -0.56 to -0.28, P<0.00001).

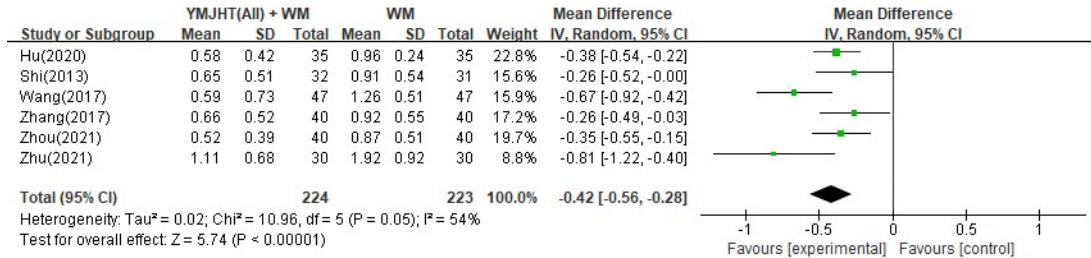


Fig. 6-1. Forest plot of comparison. YMJHT (All)+WM VS WM, outcome measurement : 24 hour urine protein test.

YMJHT (All) : *Yukmijihwang-tang* and Modified *Yukmijihwang-tang* and *Yukmijihwang-tang* combined with other decoction, WM : Western medicine

(2) 육미지황탕 양약 병용 요법 VS 양약 단독 치료군

총 4편의 연구가 포함되었으며 육미지황탕과 양약 병용요법은 양약 단독치료군에 비하여 24시간

요단백이 0.38 g 낮게 분석되었으나, 문헌들간의 이질성이 I²=56%로 높았다(N=4, 95% MD : -0.38, CI : -0.56 to -0.20, P<0.00001).

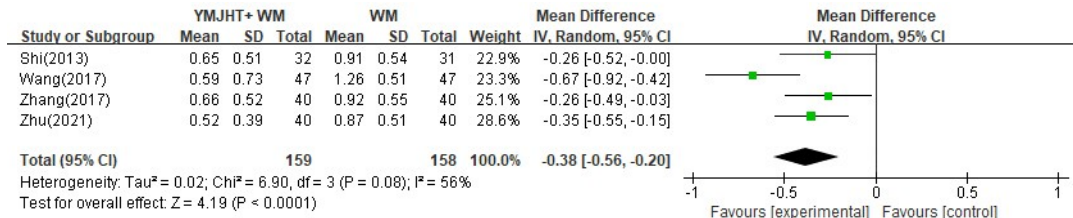


Fig. 6-2. Forest plot of comparison. YMJHT+WM VS WM, outcome measurement : 24 hour urine protein test.

YMJHT : *Yukmijihwang-tang*, WM : Western medicine

IV. 고찰

사구체 질환은 염증성 혹은 비염증성 기전에 의해 사구체가 손상되어 발생하는 질환들을 총칭하며, 이 중 사구체신염(glomerulonephritis, GN)은 염증성 사구체 손상을 의미하는데, 특히 사구체 세포의 충실도(glomerular cellularity)의 증가를 특징으로 하는 질병을 의미한다¹.

사구체신염은 임상적으로 무증상인 경우부터 혈뇨나 단백뇨, 부종 혹은 요독증상이 나타나는 등 다양한 임상양상을 보이며 치료하지 않으면 신부전

으로 진행될 가능성이 높은 질환이다⁹. 그러나 대부분 환자들은 무증상이나 특이한 증상이 없어 진단 및 치료가 늦어지는 경우가 많으며 게다가 사구체신염의 최종 확진은 신장세포의 생검을 통한 형태학적 진단에 의거하므로 타 질환들에 비해 진단 및 치료가 더 어려운 실정이다³.

단, 대한의학회에서 발표한 임상진료지침에 따르면 1일 단백뇨 500 mg 이상 또는 요단백/크레아티닌 비(PCR) >500 mg/g이고 이중 알부민뇨가 50% 이상 혹은 이형 적혈구나 적혈구 원주가 있는 경우에 사구체신염을 의심하여 신장내과 전문의

진료를 권고하고 있다²⁸.

서양의학에서 사구체신염의 치료에는 세포독성 약제, 스테로이드 제제 혹은 이들의 고용량 정맥주사 요법 등을 비롯하여 면역억제제인 사이클로스포린(cyclosporine), 미코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil), 표적항암제의 일종인 리툭시맙(Rituximab) 투여, 혈장 대체요법 등의 치료법이 시행되고 있다. 이들 약물의 목표는 대부분 림프구 증식을 억제하고 항체 생산을 차단하며 항염증 반응을 유도하는 것이다. 여기에 추가로 저염식사 등의 생활습관 교정 및 이뇨제 투여, 고혈압에 대한 약물 투여, 심하면 일시적인 투석요법 등 대증적인 치료를 병행한다. 흔히 사용되는 스테로이드 제제를 근간으로 하는 면역억제 요법들은 재발이 흔하며 많은 부작용을 유발하는데, 예를 들어 사이클로스포린 사용은 관해율이 높지만 사용을 중단하면 40~50%의 높은 재발률을 보이며 사이클로스포린을 1~2년 이상 사용하게 되면 부작용으로 신독성을 가져오는 경우가 많다⁸. 또한 고용량 혹은 장기간의 스테로이드 사용은 쿠싱 증후군, 당뇨병, 골다공증, 감염, 위장장애 등의 부작용을 일으키는 경우가 많아 주의 기울이며 사용해야 한다⁷. 이에 일차성 사구체신염 환자들에게 스테로이드제나 면역억제제의 장기간의 사용과 부작용을 줄일 수 있는 치료법이 필요한 현실이며, 이에 대해 중의학에서는 한양방 병용 치료가 활발히 이루어지고 있다. 중국에서 사구체신염을 동반한 만성 신부전 환자를 대상으로 한약과 안지오텐신전환효소 억제제(ACEi) 병용치료와 ACEi 단독 치료의 효과를 비교한 임상시험 연구가 시행된 바 있다. 해당 연구에서 한약과 ACEi의 병용치료를 받은 환자군에서 더 높은 eGFR의 개선 효과 및 누적 생존율이 보인다는 결과가 보고되었다²⁹.

국내에서도 한약 및 양약 병용치료는 활발히 이루어지고 있는데, 김 등이 분석한 자료에 따르면 국내에서 가장 병용치료가 활발히 이루어지는 질환은 암, 순환기질환 순서이며 해당 질병들은 사망

률이 높고 양방적 치료만으로는 완전히 해결하기 어려운 질환들로 분류되어 우선적으로 사용되고 있다³⁰. 신장 질환에 대한 병용 치료 연구로는 말기 신부전 환자에게 한약과 양약을 병용투여하며 신장지표를 개선시킨 증례가 보고된 바 있다³¹. 이 외에도 최근 연구들은 한약이 만성신부전 등 신장질환에 대하여 임상증상 개선, 신기능 유지, 이뇨증가 등의 효과를 보일 수 있다는 결과를 보여주고 있다³².

두 등은 한의학에서 사구체신염은 陰水, 浮腫, 虛勞 등의 범주에 속하며 수종, 혈뇨 등의 증상이 나타날 수 있으며 溫補脾胃, 滋養腎陰 등을 치법으로, 腎氣丸, 知柏地黃丸 등의 補腎하는 처방을 처방으로 제시하였다⁹.

육미지황탕은 《소아약증직결(小兒藥證直決)》에 제시된 처방으로 治腎怯失音顛開不合神不足目中白睛多面色皛白等方. 熟地黃炒稱八錢山茱萸乾山藥各四錢澤瀉牡丹皮白茯苓去皮各三錢이라 하여 숙지황, 산약, 산수유, 복령, 택사, 목단피로 이루어진 처방이다¹⁰. 한의학에서 육미지황탕은 간신음허로 인한 頭目眩暈, 小便淋瀝, 盜汗 등의 증상 혹은 消渴 등에 사용할 수 있으며 腎陰을 보호하는 효능이 있다¹¹. 또한, 육미지황탕은 腎水의 부족에 사용할 수 있는데, 이때의 腎水는 체액조절, 배설기능, 호르몬 조절 기능 등을 포괄하는 것으로 인체를 유지 보전하는 능력을 의미하여 현대의 비뇨생식계, 내분비계 등과 연관되는 부분이 있다³³.

육미지황탕은 정상 토끼 모델에서 나트륨 및 칼륨 배설량, 사구체여과율 증가, 혈장 알도스테론(Aldosterone) 농도 감소 등의 효과를 가져 신장 기능 조절에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌으며³⁴, 사이클로스포린(cyclosporin)으로 유발된 신독성 흰쥐 모델에서 지질과산화(lipid peroxidation) 감소, 과산화물 제거 효소(SOD) 증가, 신장조직 내 병리조직학적 병변의 감소 등의 항산화 활성을 증대시켜 신장기능을 회복시키는 효과³⁵ 등이 이미 실험적으로 밝혀진 바 있다. 육미지황탕의 구성 약재 중, 숙지황은 실

험적으로 신장의 과산화물 제거 효소, 카탈라아제(catalase)의 활성도를 증가시켜 항산화효과 및 신장의 효소 활성을 증대하는 효과가 있으며³⁶, 산약에서 추출한 다당류 또한 쥐 실험에서 유의미하게 BUN, SCr을 감소시켰다는 연구 결과가 있다³⁷. 텍사는 신부전을 일으킨 쥐에서 Cr, 단백뇨를 감소시키며³⁸, 목단피도 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase)와 카탈라아제의 활성을 활성을 유의하게 증가시켜 산화스트레스로 인한 신장 기능 손상을 줄여주는 효과가 있으며³⁹ 복령 또한 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)와 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)의 비율을 증가시키고, BUN, SCr을 감소시켜 신장 기능을 회복시키는 효과가 있음이 밝혀졌다⁴⁰. 상기의 연구결과를 종합하였을 때, 육미지황탕이 비록 신장병의 직접 치료약물은 아니나, 사구체질환 환자에게 응용 가능할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 일차성 사구체신염에 대한 육미지황탕과 양약 병용요법의 효과를 알아보기 위하여 체계적 문헌고찰 방법에 따라 연구를 선정하여 총 12개의 RCT가 선별되었고 이를 정리 및 메타 분석하였다. 선별된 12편은 다양한 진단기준을 사용하였으며, 진단기준으로 《中药新药临床研究指导原则》¹⁶, 《内科学》^{17,23,27}, 《脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》¹⁸, 《中华中医药学会肾病分会》^{20,21} 등이 사용되었다. 문헌 선별과정에서 최소한의 약재 통일성을 위하여 숙지황, 산약, 산수유, 복령, 텍사, 목단피의 구성이 모두 포함되어있는 연구만 선정하였다. 단, Huang²⁰의 연구에서는 숙지황과 생지황을 모두 사용하였고 Hu²⁴의 연구에서는 숙지황을 생지황으로 변경하여 사용하였다. 12편 모두 중재로 육미지황탕과 양약의 병용요법을 사용하였으나 육미지황탕 원방과 양약을 병용치료한 연구는 6편^{16,19,21,22,25,26}이었으며 육미지황탕가감방과 양약 병용치료를 중재로 사용한 군은 3편^{17,23,24}이었고 육미지황탕 합방과 양약 병용치료를 중재로 사용

한 군은 3편이었다^{17,18,20}.

사용된 평가도구로는 총유효율(TER), SCr, BUN, 24시간 요단백 검사, 크레아티닌청소율 등의 다양한 평가도구가 사용되었다.

총 유효율을 메타 분석한 결과, 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 양약 병용 요법을 사용한 군은 양약 단독 치료군에 비해 유효율이 1.29배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=4\%$ 로 낮았다.

육미지황탕과 다른 처방을 합방한 경우에는 통계적으로 유의미하지 못했으나, 선정된 논문이 3편으로 매우 적고 각 논문마다 합방한 처방이 저령탕¹⁸, 소계음자²⁰, 보중익기탕²⁷으로 서로 달라 실제로 육미지황탕 합방 양약 병용요법이 유의미한지에 대해서는 추가 연구가 필요해 보인다.

BUN을 지표로 사용한 연구는 8편^{16,20-22,24-27}이었으나 서로 다른 단위를 사용한 경우가 있어 연구결과 합성 시의 오류를 막기 위하여 단위가 같은 연구끼리만 메타분석 하였다. $\mu\text{mol/L}$ 를 단위로 사용한 5편의 연구에서 육미지황탕 양약 병용요법을 중재로 사용한 연구가 4편^{6,21,22,26}, 육미지황탕 합방 양약 병용요법을 1편²⁰에서 사용하여 육미지황탕 양약 병용요법을 중재로 사용한 4편의 연구에 대해서만 메타분석을 시행하였다. 육미지황탕과 양약 병용요법은 양약 단독치료군에 비하여 BUN이 $2.40 \mu\text{mol/L}$ 낮게 분석되어 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다.

SCr을 지표로 사용한 연구도 8개였으며, g/L를 단위로 사용한 연구 3편^{16,21,22}은 모두 중재로 육미지황탕 양약 병용요법을 사용한 연구로, 해당 3편에 대하여 메타분석을 시행하였다. 육미지황탕과 양약 병용요법은 양약 단독치료군에 비하여 SCr이 33.34g/L 낮게 분석되어 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다. 문헌들간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다.

BUN과 SCr은 신장기능을 나타내는데 널리 사용되는 지표로, 육미지황탕과 양약을 병용치료할 시, 양약 단독 치료보다 신장기능 회복에 통계적으

로 유의미한 효과를 가져옴에 대해 알 수 있었다.

24시간 요단백 검사를 지표로 사용한 연구는 총 6편^{6,21,22,24,26,27}으로, 6편의 연구 모두 포함하여 분석하였을 때, 육미지황탕, 육미지황탕 가감방, 육미지황탕 합방 양약 병용요법은 양약 단독치료군에 비하여 24시간 요단백이 0.42 g 낮게 분석되었으나, 문헌들간의 이질성이 $I^2=54\%$ 로 높았다.

국내에서는 신장질환에 대한 한약의 사용과 관련하여 신독성 논란이 많이 있다. 대표적으로 관목통과 광방기에 포함된 아리스토크산(aristolochic acid)에 장기간 노출될 경우 특별한 사구체의 손상 없이 신장 간질의 섬유화와 세뇨관의 위축이 나타나게 되며 이로 인해 급성 신장손상과 만성신부전이 나타날 수 있으며⁴¹ 이노제 복용 중 복용한 소량의 감초로 인해 저칼륨혈증이 발생하는 경우⁴² 등의 부작용도 보고된 바 있다.

그러나 아리스토크산(aristolochic acid)을 포함하지 않은 한약 투여는 만성 신장질환의 사망률을 감소시킬 수 있다는 연구⁴³, 사구체신염 환자들에게 저령탕과 양약을 병용치료 하였을 때 양약 단독치료에 비하여 부작용이 더 적게 보고되었다는 연구⁴⁴, 당뇨병성 신증 및 만성 신부전 환자들에게 한약을 투여하였을 때 신기능의 악화나 단백뇨 증가 소견이 보이지 않았다는 연구⁴⁵ 등이 보고된 바 있어 신장질환 환자에게 한약이 비교적 안전한 중재라 해석할 수 있을 것이다. 그러나 실제로 한약이 신장손상을 유발하는지의 여부 등에 대해서는 정확한 정보가 부족하기 때문에 추후 연구가 계속 필요할 것으로 사료된다.

다만 본 연구에서 선정된 모든 연구들은 양약 단독치료군, 육미지황탕과 양약 병용 치료군 등에 대해 부작용에 관한 언급이 없어 이번 연구에서는 육미지황탕의 안정성과 관련하여 명확히 평가할 수 없었다. 그러나 육미지황탕은 쥐를 대상으로 한 독성에 관한 실험에서 5000 mg/kg까지는 개체군의 50% 사망을 초래하는 용량(Lethal Dose 50%, LD₅₀)이 산출되지 않아 무독성 물질로 판단할 수 있다

는 점⁴⁶, 본 연구에서도 신장기능을 나타내는 지표인 BUN, SCr 등이 시험군에서 대조군보다 유효하게 감소시키는 효과가 확인되어 육미지황탕이 신장질환이나 신기능 장애 환자에게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫째, 연구 대상 논문이 총 12편으로 그 수가 많지 않으며 연구대상자의 수, 실제 치료기간 등이 대부분 상이하였으며 질병의 진단기준, 증상의 평가방법 및 점수 측정 방법 등의 평가기준 등이 자세히 기술되어 있지 않았거나 서로 상이했다는 점에서 한계를 가진다. 또, 해당 연구들은 모두 중국에서 출판되었고, 중국어를 사용한 논문으로 언어 편향 혹은 출판 편향이나 가능성을 가져 추후 분석 및 보완이 필요할 것으로 사료된다.

둘째, 비뿔림 위험에 대한 평가에 있어 평가자의 눈가림에 대한 언급이 모든 논문에서 제시되어 있지 않았고, 선택 비뿔림을 평가할 수 있는 근거가 없었다는 점 등 비뿔림 위험성이 높거나 불확실하다고 평가되어 연구의 질이 낮았다. 또한 본 연구에서 대조군으로 선정된 군에 사용된 양약들은 각 환자의 증상에 따른 대증치료를 위주로 하고 있어 연구들 간의 동질성을 확보하기 어려운 점이 한계로 생각된다.

셋째, 본 연구들에서 다양한 평가도구가 사용되었으나 사구체기능의 개선을 정밀하게 판단하기 위해서는 추가적인 평가도구가 필요할 것으로 사료된다. 예를 들어 사구체여과율(GFR), 페놀설포푸타레인 시험(PSP) 등의 지표 등이 추가된다면 조금 더 정밀하게 사구체기능을 판단하는 데 도움이 될 것이다.

상기한 한계에도 불구하고 이를 통해 일차성 사구체 신염의 치료에 있어 육미지황탕과 양약을 병용치료 하는 것이 양방치료만 단독으로 시행하는 것에 비하여 유의한 효과가 있음을 알 수가 있고, 일차성 사구체 신염 환자들에게 한·양방 협진 치료의 근거가 될 수 있다고 생각된다. 또한, 본 연구

의 결과는 향후 임상 연구에서 기초 자료로 활용될 수 있을 것이라 사료된다. 추후 본 연구를 바탕으로 일차성 사구체 신염의 한약 병용 치료에 대해 과학적이고 체계적으로 설계된 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 일차성 사구체신염에 대한 육미지황탕 병용요법의 효과를 알기 위해 검색 및 메타 분석을 시행하였다. 총 12편의 무작위대조 임상 연구(RCT)가 선정되었고, 육미지황탕 병용요법을 사용한 연구가 6편, 육미지황탕 가감방 병용요법을 사용한 연구가 3편, 육미지황탕 합방 병용요법을 사용한 연구가 3편이었다. 메타분석 결과 육미지황탕 병용요법은 양약 단독치료군에 비해 총 유효율, BUN, SCr에서 치료 효과가 통계적으로 유의미한 것으로 나타났으며, 육미지황탕 가감방 병용 요법은 총 유효율에서 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 육미지황탕 합방 병용 요법은 이질성이 높아 통계적으로 유의미하지는 못했다. 종합적으로 육미지황탕 병용요법은 일차성 사구체신염에 대해 긍정적 효과가 있을 것으로 추정된다. 그러나 포함된 문헌의 수가 적고, 각 문헌의 질이 낮아 명확한 결론에 도달하지는 못하였으며 추후 보다 체계적이고 과학적인 임상시험이 필요해 보인다.

참고문헌

- Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):193-9.
- 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.
- Jo YI. Diagnosis of Primary Glomerular Diseases. *Korean Journal of Medicine* 2013;4(1):6-12.
- Chae DW. Current Status of Primary Glomerulonephritis. *Korean Journal of Medicine* 2013;84(1):1-5.
- Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, Mase K, Hagiwara M, Shimizu Y, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):433-43.
- Yang WC, Hwang SJ; Taiwan Society of Nephrology. Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3977-82.
- Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet* 2016;387(10032):2036-48.
- Ihm CG. Treatment of Primary Glomerulonephritis. *Korean Journal of Medicine* 2013;84(1):13-8.
- Du HK, Ahn SY, Ahn YM. The approach of oriental medicine to glomerular nephritis. *K.H.M.* 2002;1(18):16-21.
- Baik YS. A study on The Diagnosis and Treatment Using The Theory of Five Organs in Soayakjeungjukgyeol (小兒藥證直訣). *The journal of Korean medical classics* 2011;24(6):145-67.
- Kim SS, Kim SH, Rho SH, Byun SH, Seo BI, Seo YB, et al. Pharmacology. Seoul: YeongLimsa: 1999, p. 298-300.
- Cai HF, Tan YS, He ZY, Qu BO. Effect of Liuwei Dihuang Wan on Renal Function in 5/6 Nephrectomized Rat. *Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan* 2007;27(2):17-9.
- Dong FX, Cheng JG, Lin SC, Hu Z, Chen G, He LQ. The clinical research on serum cystatin-C alteration on stage II chronic kidney disease with gubenquduyishen decoction treatment. *J*

- Ethnopharmacol* 2010;131(3):581-4.
14. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's Guidance for Undertaking Systematic Reviews and Meta-analyses for Intervention. Seoul: National Evidence-based Health care Collaborating Agency; 2011, p. 1-287.
 15. Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Endocrinolog* 2008;23(6):361-78.
 16. Shi WW, Yu XJ, Chen LX, Tan LY, Yu Ping. Clinical study on the treatment for chronic glomerulonephritis with Liuwei dihuang decoction. *The Journal of Practical Medicine* 2013;29(8):1352-4.
 17. Xu B. Clinical Observation on Treatment of Chronic Glomerulonephritis with Modified Liuwei Dihuang Decoction. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine* 2013;25(9):775-6.
 18. Cen WX. 43 cases of chronic glomerulonephritis treated with Liuwei Dihuang Decoction and Zhuling Decoction on the basis of conventional therapy. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2014;29(4):733-4.
 19. Yan ZY. Adjuvant treatment of 41 cases of chronic glomerulonephritis with Liuwei Dihuang decoction. *Clinical Research and Practice* 2016;1(4):59.
 20. Huang RS. Clinical Observation of Integrated Chines-Western Therapy to Cule Urine Occult Blood in Treatment of Chronic Glomerulonephritis. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmac* 2016;25(20):120-2.
 21. Wang Y. Clinical Observation of Modified Liuwei Dihuang Decoction in Treating Chronic Glomerulonephritis. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine* 2017;7(13):11-2.
 22. Zhang JW. Clinical effect of Liuwei Dihuang decoction on chronic glomerulonephritis. *China's Naturopathy* 2017;25(12):45-6.
 23. Li W. Clinical effect of Liuwei Dihuang decoction on chronic glomerulonephritis. *Feet and Health* 2018;11(193):171, 181.
 24. Hu DQ. Observation on the curative effect of traditional Chinese medicine Liuwei Dihuang decoction combined with western medicine in the treatment of chronic glomerulonephritis with kidney yin deficiency. *Capital Food Medicine* 2020;7(13):184-5.
 25. Chen Y. Effect of Liuwei Dihuang Decoction on Chronic Glomerulonephritis and Evaluation of TCM Syndrome. *Score Chinese and Foreign Medical Research* 2020;18(34):161-3.
 26. Zhu DL. Clinical Observation of Modified Liuwei Dihuang Decoction in Treating Chronic Glomerulonephritis. *The Medical Forum* 2021;25(2):256-7.
 27. Zhou WD, Zhang YP, Fan SQ, Gan C, Weidong OU. Clinical Observation on Buzhong Yiqi Decoction and Liuwei Dihuang Decoction in the Treatment of Chronic Glomerulonephritis. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2021;36(11):1805-7.
 28. Korean Academy of Medical Sciences. Evidence-based Guideline for Chronic Kidney Disease in Primary care 2022. Seoul: Korean Academy of Medical Sciences; 2022, p. 97-100. Available from: URL:<https://www.guideline.or.kr/chronic/view.php?number=97>.
 29. 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.
 30. Kim CS, Kim SK, Kim YG, Kim C, Yea SJ,

- Jang HC, et al. A Literature Review of the East-West Medical Combined Treatment. *Korea Journal of oriental medicine* 2012;18(2):101-16.
31. Jeong JJ, Sun SH. End Stage Renal Disease caused by IgA Nephropathy : One Case Report. *Korean J oriental & pathology* 2013;27(6):823-6.
 32. 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.
 33. Lee JD. Oriental pathology through 30 prescription. Seoul: Jeongdam; 2015, p. 800-7.
 34. Kang DG, Sohn EJ, Moon MK, Mun YJ, Woo WH, Kim MK, et al. Yukmijihwang-tang ameliorates ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2006;104(1):47-53.
 35. Cho WJ, Kim KH, Yoon JH. A study on the effect of Yukmijiwhangtang aqua-aqupuncture on the nephrotoxicity of cyclosporin A. *The journal of korean acupunctur & moxibustion society* 1996;13(2):212-25.
 36. Zhou Y, Du LJ, Zheng XY, Sun FF, Zhang ZL. Comparison of Antioxidant Effect of Rehmannia glutinosa Decoction Pieces and Its Polysaccharides on Aging Model Rats before and after Processing Based on the Characteristic Ancient Method. *China Pharmacy* 2020;31(17):2087-93.
 37. Huang L, Xie SF, Zhang Li. Effects of Rhizoma dioscorea polysaccharide on renal function and CMP-1 expression in kidney of diabetic nephropathy rats. *China Tropical Medicine* 2013;13(12):1456-9.
 38. Qin Y. An influence of rhizoma alismatis on Wistar chronic kidney function exhaustion. *Journal of Changchun University* 2003;13(3):18-9.
 39. Zhang M, Feng L, Gu J, Ma L, Qin D, Wu C, et al. The attenuation of Moutan Cortex on oxidative stress for renal injury in AGEs-induced mesangial cell dysfunction and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014;2014(1):1-12.
 40. Li HJ, Wang TH, Zhang DD, Xia HY, Luo XY, Yang YY, et al. Effects of Water Extract of Poria Cocos on Renal Function in Kidney-yang Deficiency and Edema Rats. *China Pharmacist* 2022;25(4):578-83.
 41. Yang Li, Su T, Li XM, Wang X, Cai SQ, Meng SQ, et al. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):292-8.
 42. Park KA, Seok SJ, Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, et al. A Case of Licorice-Induced Hypokalemic Rhabdomyolysis in a Patient Using a Diuretic Drug. *Korean J Med* 2011;80:258-62.
 43. 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.
 44. Kim BM, Jo HG. Adjuvant Therapy Efficacy of Herbal Medicine Zeo Lyung Tang (Zhu Ling Decoction) for Primary Glomerulonephritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2020; 41(4):644-57.
 45. Kim DW. The Change of Renal Function in Diabetic Nephropathy and Chronic Renal Failure Patients with Long Term Herb Medication by Frequently Prescribed Formular. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2004;18(4):1207-12.

46. Jeon WK, Lee JH, Lee JH, Kim MY, Ma JY.
Acute Toxicity of Yukmijhwang-tang in ICR

Mice. *The Korean journal of oriental medical
prescription* 2009;17(2):65-72.

【Appendix 1】 Search terms used in database

Database	검색어
Pubmed	("glomerulonephritis"[Mesh]) AND (六味地黄湯 OR "Yukmijihwang-tang" OR "Liuwei Dihuang" OR "Rokumi-gan" OR "Rokumi-jio-gan")
EMBASE	('glomerulonephritis'/exp OR 'glomerulonephritis') AND ('六味地黄湯' OR 'Liuwei Dihuang'/exp OR 'Liuwei Dihuang' OR 'Rokumi-gan' OR 'Rokumi-jio-gan')
The Cochrane library	# 1 glomerulonephritis[Mesh] # 2 ('六味地黄湯' OR 'Yukmijihwang-tang' OR 'Liuwei Dihuang'):ab,ti # 3 #1 AND #2
CiNII	(glomerulonephritis OR 糸球体腎炎) AND (六味地黄湯 OR 六味地黄 OR Rokumigan)
CNKI	((SU='肾小球肾炎+肾炎') OR (AB='肾小球肾炎+肾炎') OR (TI='肾小球肾炎+肾炎')) AND ((SU='六味地黄湯'+Liuwei Dihuang'+Liuwei-Dihuang') OR (AB='六味地黄湯'+Liuwei Dihuang'+Liuwei-Dihuang') OR (TI='六味地黄湯'+Liuwei Dihuang'+Liuwei-Dihuang'))
RISS	사구체신염 AND 육미지황
Science On	사구체신염 AND 육미지황
OASIS	사구체신염 AND 육미지황

【Appendix 2】 Diagnostic criteria

Author (year)	진단기준
Shi ¹⁶ (2013)	中药新药临床研究指导原则
Xu ¹⁷ (2013)	内科学
Cen ¹⁸ (2014)	肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要
Yan ¹⁹ (2016)	Not reported
Huang ²⁰ (2016)	中华中医药学会肾病分会
Wang ²¹ (2017)	中华中医药学会肾病分会
Zhang ²² (2017)	Not reported
Li ²³ (2018)	内科学
Hu ²⁴ (2020)	Not reported
Chen ²⁵ (2020)	Not reported
Zhu ²⁶ (2021)	Not reported
Zhou ²⁷ (2021)	内科学