

眞武湯이 Gentamicin-유도 신독성에 미치는 영향

Effects of *Jinmootang* on the Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats

이규현 · 김길현*

I. 緒論

腎臟은 수액대사에 있어서 소변을 생성하여 방광에 저장하고 체외로의 배설을 조절하므로써 체액의 항상성을 유지하는 腎主水의 기능을 발휘한다. 腎主水는 腎의 氣化作用에 의존하는데, 開의 不利는 尿量減少와 浮腫 등 수액의 저류현상을 야기하고 闔의 不利로 固攝에 이상이 생기면 소변이 頻數하고 淸長하며 심하면 遺尿하는 등 수액의 유실과다의 병리변화를 유발한다.

眞武湯⁸⁾은 溫陽利水の 대표적 方劑의 하나로 脾腎陽虛로 인한 水氣內停의 小便不利, 四肢의 沈重疼痛, 腹痛下利, 肢体浮腫, 舌苔白滑, 脈沈細의 症과 心下悸, 頭眩, 身躑動의 水氣凌心の 證을 치료한다¹¹⁾. 그 약리연구로 현저한 強心利尿 작용이 보고된 바 있으며, 현재 임상에서는 본 처방의 기본 효능에 근거하여 충혈성 심부전과 만성 심부전 및 腎積水, 요로결석, 요독증, 현훈, 혈전성 정맥염 등에 응용되고 있다^{11,13,14)}.

한편 겐타마이신은 그램음성균에 대하여 강력한 살균력을 가지고 있어 일반적으로 감염증에

광범위하게 사용되고 있다²⁾. 그러나 신장의 피질에 선택적으로 축적되어 신장의 독성을 나타내는 대표적인 항생제^{5,7,8)} 사구체와 신세뇨관의 병변^{9,10,11,12)} 및 사구체 여과율의 감소 등 급성신부전증을 발생시키는 것으로 알려졌다. 한의학에서 급성신부전은 關格, 尿不利, 浮腫, 虛損 등의 범주에 귀속시켜 인식하고 있으며, 신독성에 대한 연구로는 신장생리화학적 관점에서 한약제의 혈중 혹은 요중 생화학적 지표에 대한 관찰^{3,5)}과 조직학적 분석⁴⁾ 및 眞武湯의 요량, 전해질 배설 및 자유수 제거율을 증가시키는 효과³⁾가 보고된 바 있다. 그러나 眞武湯의 溫陽利水の 효능에 입각한 신독성에 미치는 실험적 보고는 찾아 볼 수 없었다.

이에 본 실험에서는 眞武湯의 신부전에 대한 개선효과와 그 기전을 규명하기 위한 일환으로 겐타마이신에 의한 급성신부전의 신독성 병태모형을 이용하여 사구체와 세뇨관 각 부위에서의 기능변화를 물질이동과 혈액분석을 통하여 체계적으로 관찰한 바 유의한 결과를 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

* : 동국대학교 한의과대학 생리학교실

※ 본 연구는 동국대학교 전문학술지 논문게재 연구비 지원에 의하여 수행됨

1) 한약재

본 실험에서 사용한 眞武湯¹⁾의 구성과 1첩 분량은 다음과 같다.

藥物名	生藥名	用量
地附子	(<i>Aconitum carmichaeli</i> DEBN)	12g
白芍藥	(<i>Paeoniae Radix Alba</i>)	12g
白茯苓	(<i>Hoelen</i>)	12g
白朮	(<i>Atractylodes macrocephalae Rhizoma</i>)	8g
生薑	(<i>Zingiberis Rhizoma</i>)	8g
합계		52g

2) 실험동물

성숙한 250-300g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 실험시작 전 약 1주일 동안 실험실의 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험동물은 크게 정상군, 대조군 및 실험군인 세 군으로 나누었다. 대조군에게는 겐타마이신을 60 mg/kg b.w.로 매일 1회 8일간 피하주사 하였으며, 실험군에는 동량의 겐타마이신과 함께 眞武湯 추출액을 0.6ml/100g b.w.로 경구투여 하였다. 정상군에게는 겐타마이신의 투여에 해당하는 생리식염수를 피하주사하였다.

2. 方法

1) 추출액의 제조

眞武湯 4첩 분량(208g)을 round flask에 넣고 증류수 1000ml를 가한 다음, heating mantle상에서 2시간 동안 가열 추출하였다. 여과한 餘液을 rotary evaporator로 100ml이 되게 감압 농축하여 검액으로 사용하였다.

2) 혈장 및 신기능의 변화 조사

겐타마이신으로 급성신부전을 유발하면서 신장을 통한 총삼투질, 나트륨, 칼륨 배설을 대사장을 이용하여 시간 경과에 따른 변화를 조사하였다. 요는 요량을 측정 한 후 즉시 단백질 함량을 Lowry²⁰⁾ 방법에 준하여 500nm에서 spectrophotometer를 이용하여 측정하였다. 이 때 bovine serum albumin을 표준 단백질로 하였다. 실험동물에 40mg/kg b.w. 용량의 sodium pentobarbital을 복강주사하여 마취시킨 후 복부

대동맥에서 채혈하였다. 이 때 혈액에 aprotinine, EDTA, phenylmethylsulfonylfluoride를 가한 후 3000rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액인 혈장을 분리하였다. 분리한 혈장은 여러개로 분주하여 분석시까지 deep freezer에 보관하였으며 한번 녹인 것은 재사용하지 않았다. 혈액 및 요중 나트륨 및 칼륨 농도는 화염광도계를 이용하여 측정하였다. 삼투질 농도는 삼투측정기를 이용하여 측정하였다. 유레아, 크레아티닌, 포도당 농도는 단백질을 제거한 후 정색반응시켜 측정하였다.

겐타마이신으로 유발된 신기능의 변화, 즉, 사구체 여과율의 변화와 신세뇨관을 통한 삼투질, 나트륨 및 칼륨 이동능의 변화를 조사하기 위하여 표준제거율법²⁴⁾을 사용하였다.

3) 호르몬 분석

위에서 얻은 혈장으로부터 알도스테론을 방사면역법에 따라 측정하였으며, Abbott사 (U.S.A.)의 Aldosterone II RIA Diagnostic Kit를 사용하였다.

4) 결과분석 및 통계처리

실험 자료는 통계처리하여 평균값 ± 실험오차로 표시하였으며, 통계학적인 조사는 대조군 혹은 정상군과 비교하거나 처치전의 값들과 paired 혹은 unpaired Student's t-test로 비교하였다. 두 군간의 차이는 확률이 0.05이하를 유의한 것으로 판정하였다.

III. 實驗成績

1. 겐타마이신의 신기능에 대한 영향

겐타마이신에 의한 전형적인 신독성 유발은 겐타마이신을 60mg/kg b.w.로 8일간 처치하였을 때, Fig. 1에서 보는 바와 같이 처치전의 대조상태보다 요량이 2.4배나 크게 증가하는 다뇨현상을 보였다. 그러나 4일간의 처치는 유의한 변화

를 보이지 않았다. 이 기간동안 단백질 배설량은 역시 4일 까지는 큰 변화가 없었으나 8일 처치후에 약 8.8배 증가하였다(Fig. 2). 그럼에도 불구하고 크레아티닌 제거율은 정상군에 비하여 약 28%정도 유의하게 감소하였다(Fig 3). 따라서 본 연구에서 수행된 방법에 의하여 겐타마이신은 8일간 처치하였을 때 전형적인 다뇨, 단백뇨 사구체 여과율의 감소등 유의한 신기능 장애가 유발되었음을 알 수 있었다.

Table 1. Changes on urine flow in gentamicin-treated rats.

	Urine flow (ml/kg/day)
0-day	60.9±4.5
4-day	76.0±12.0
8-day	147.7±21.3 ^a

Values represent the mean ± S.E. of 8 animals. a, significantly different from the non-treatment (p<0.05).

Table 2. Changes on protein excretion in gentamicin-treated rats.

	Protein excretion (mg/kg/day)
0-day	83.5±19.
4-day	93.5±20.10
8-day	734.5±133.0 ^a

Values represent the mean ± S.E. of 8 animals. a, significantly different from the non-treatment (p<0.05).

Table 3. Creatinine clearance at the 8th day of gentamicin treatment in rats.

Group	Creatinine clearance (mlEq/kg/day)
Normal	6.44±0.26
Gent	4.59±0.91 ^a

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group and 12 animals gentamicin-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05). Gent, gentamicin.

2. 혈장의 생화학적 지표에 대한 영향

겐타마이신 처치시 신독성의 유발과 함께 혈액의 생화학적인 물질의 변화도 동시에 수반되는데, 眞武湯의 효능을 조사하기 위하여 겐타마이신 처치와 동시에 眞武湯을 경구 투여하면서 혈액중의 나트륨과 칼륨등의 전해질, 크레아티닌, 유레아 및 총삼투질 농도의 변화를 관찰하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 겐타마이신을 처치하였을때 혈장의 나트륨농도는 정상군에 비하여 26mEq/L정도가 감소하였으며, 眞武湯을 동시에

투여하였을 때 혈중 나트륨농도는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 그러나 혈장의 칼륨농도는 겐타마이신을 단독 투여하였을 때 크게 감소하였으나, 眞武湯을 동시 투여하였을 때 정상 수준으로 유의하게 회복되었다(Fig. 5). 또 혈중 크레아티닌 농도의 변화는 겐타마이신 처치로 50% 정도 증가하였다(Fig. 6). 이러한 현상은 혈중 유레아의 변화에서도 볼 수 있었다(Fig. 7). 그러나 겐타마이신에 의하여 상승된 혈중 크레아티닌과 유레아 농도는 眞武湯의 처치에 의하여 정상치 이하로 감소되었다. 그럼에도 불구하고, 혈중 총삼투질 농도는 정상군, 겐타마이신 처치군 및 眞武湯을 동시에 처치한 군에서 통계적으로는 유의한 차이가 없었다(Fig. 8).

Table 4. Plasma sodium concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma sodium concentration (mEq/L)
Normal	144±2
Gent	119±4
Gent + Jiu	121±4 ^a

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus Jiumootang-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jiu, Jiumootang.

Table 5. Plasma potassium concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma potassium concentration (mEq/L)
Normal	4.30±0.10
Gent	3.59±0.15 ^a
Gent + Jiu	4.04±0.17 ^b

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus Jiumootang-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05); b, significantly different from the gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jiu, Jiumootang.

Table 6. Plasma creatinine concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma creatinine concentration (mg/dl)
Normal	1.45±0.15
Gent	2.16±0.43 ^a
Gent + Jiu	1.08±0.18 ^b

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus Jiumootang-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05). b, significantly different from the gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jiu, Jiumootang.

Table 7. Plasma urea concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma urea concentration (mg/dl)
Normal	43.8±2.4
Gent	56.3±9.7 ^a
Gent + Jin	41.9±10.5

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus *Jinmootang*-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

Table 8. Plasma osmolar concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma osmolar concentration (mOsm/kg H ₂ O)
Normal	302.3±3.1
Gent	298.3±7.1
Gent + Jin	290.5±9.0

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus *Jinmootang*-treated group. Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

3. 혈액의 알도스테론 농도에 대한 영향

젠타마이신 처치군에서나 眞武湯을 동시에 처치한 군에서의 혈중 나트륨농도는 크게 저하되었다. 이러한 나트륨 농도조절에 주된 요인의 하나인 알도스테론의 혈중 농도는 젠타마이신 처치에 의하여 크게 증가함을 보였으나, 眞武湯을 동시에 투여하였을 때 현저히 감소하였다(Fig. 9).

Table 9. Plasma aldosterone concentrations at the 8th day of treatment in rats.

Group	Plasma aldosterone concentration (pg/ml)
Normal	401.6±81.1
Gent	450.0±45.4
Gent + Jin	349.9±35.8 ^b

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus *Jinmootang*-treated group. b, significantly different from the gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

4. 칼륨배설과 사구체여과율에 미치는 영향

眞武湯에 처치에 의한 혈중 알도스테론 농도의 감소(Fig. 9)는 신장에서 칼륨 재흡수를 촉진시켜 배설을 감소시킬 것으로 생각되었지만, 칼륨 배설량은 젠타마이신 단독 투여군에 비하여 유의하게 높았으며, 처치전의 정상군에 비하여 다소

감소하였지만 유의한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 10).

한편 사구체여과율을 조사하였을 때, 眞武湯의 동시 투여군의 사구체여과율이 젠타마이신 단독 투여군에 비하여 2배이상 증가하였다. 이는 정상군의 값에 비하여서도 큰 증가를 보였다(Fig. 11).

칼륨의 배설분율은 젠타마이신에 의하여 매우 크게 증가하였으며, 眞武湯을 동시에 투여하였을 때는 칼륨의 배설분율이 약 50% 정도로 감소하였다(Fig 12).

Table 10. Effect of Gentamicin and *Jinmootang* on potassium excretions in rats.

	Potassium excretion (mEq/kg day ⁻¹)	
	Gent	Gent + Jin
0-day	12.3±0.8	11.7±1.42
4-day	9.5±1.0 ^a	11.3±0.7
8-day	8.1±1.3 ^a	10.2±0.6 ^b

Values represent the mean ± S.E. of 12 animals for each group. a, significantly different from the untreated condition (p<0.05). b, significantly different from the gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

Table 11. Effect of *Jinmootang* on Creatinine clearances at the 8th day of treatment in rats.

Group	Creatinine clearance (ml/kg day ⁻¹)
Normal	6.44±0.26
Gent	4.59±0.91 ^a
Gent + Jin	10.1±2.74 ^b

Values represent the mean ± S.E. of 6 animals for normal group, 12 animals for gentamicin-treated group, and 12 animals for gentamicin plus *Jinmootang*-treated group. a, significantly different from the normal group (p<0.05). b, significantly different from gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

Table 12. Effect of Gentamicin and *Jinmootang* on Fractional excretions of potassium at the 8th day of treatment in rats.

Group	Fractional excretion of potassium (%)
Gent	87.9±29.2
Gent + Jin	9.6±10.3 ^a

Values represent the mean ± S.E. of 12 animals for each group. a, significantly different from the gentamicin-treated group (p<0.05). Gent, gentamicin; Jin, *Jinmootang*.

5. 포도당과 나트륨의 여과분율에 대한 영향

眞武湯 투여로 인하여 칼륨의 재흡수가 증가하는 경향을 나타내었는데, 근위세뇨관에서 여과

량의 약 70% 및 100%가 재흡수되는 나트륨과 포도당의 배설분율은 겐타마이신 단독 투여군과 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 13, 14).

Table. 13. Effect of Gentamicin and Jinmootang on Fractional excretions of glucose in at the 8th day of treatment in rats.

Group	Fractional excretion of glucose (%)
Gent	6.20±2.53
Gent-Jin	5.86±3.11

Values represent the mean ± S.E. of 12 animals for each group. Gent, gentamicin; Jin, Jinmootang.

Table. 14. Effect of Gentamicin and Jinmootang on Fractional excretions of sodium at the 8th day of treatment in rats.

Group	Fractional excretion of sodium (%)
Gent	1.76±0.56
Gent-Jin	1.20±0.30

Values represent the mean ± S.E. of 12 animals for each group. Gent, gentamicin; Jin, Jinmootang.

IV. 考 察

수액대사에 있어서 腎臟의 역할은 소변을 생성하여 방광에 저장하고 체외로 배설하므로써 체액의 항상성을 유지하는 腎主水の 작용이다. 腎主水の 작용은 腎의 氣化作用에 의하는데, 腎의 氣化는 開闔作用을 통하여 소변의 저장과 배설을 조절하므로써 수액의 동태평형을 유지한다. 氣化作用의 장애로 開少闔多하면 浮腫, 尿少, 尿閉 등 水液의 貯溜現象이 나타나고, 開多闔少하면 尿頻量多, 小便清長, 遺尿, 小便失禁 등 水液의 流失過多 현상이 발생한다. 이를 『醫門法律』⁹⁾에서 “腎은 開闔을 주관한다. 腎의 氣化가 陽을 따른 즉 開하니 陽이 太盛하면 關門이 大開하여 尿崩症이 되고, 腎의 氣化가 陰을 따르면 闔하니 陰이 太盛하면 關門이 항상 闔하여 水가 통하지 않아 浮腫이 된다”하였다. 또 『景岳全書』¹⁰⁾에서는 대개 水는 至陰이 되므로 그 本은 腎에 있고, 水는 氣에서 化生하니 그 標는 肺에 있으며, 水는 오직 土를 畏하므로 그 制는 脾에 있다고 하여 부종의 발병기체에 대한 脾.肺.腎의 관련성을 기술하였다. 특히 『素問.水熱穴論』에서는 “腎은 胃

의 關門이다. 關門이 불리하면 水濕이 모여 피부로 범람하므로 부종이 된다”하여 부종의 病機에 있어서 腎과 脾胃의 관계를 중시하였다. 이때에 치료는 溫腎助陽하고 健脾滲濕하는 眞武湯을 선택한다⁷⁾.

眞武湯은 脾腎陽虛의 水氣內停을 다스리는데, 『傷寒論』⁸⁾에 “太陽病에 땀을 내어 땀을 흘렸음에도 병이 낫지 않고 열이 나며 가슴이 두근거리고 머리가 어지럽고 몸의 근육이 쉴룩거리며 땅에 쓰러지려고 하는 證”과 “少陰病이 2-3일이 지나도 낫지 않고 4-5일에 배가 아프고 소변이 잘 나오지 않으며 사지가 무겁고 아프며 설사를 하는 것은 水氣가 있기 때문이다. 혹 기침을 하거나 소변이 잘 나오거나 설사하거나 구토의 증상을 다스린다”고 하여 그 적응증의 기본 병리는 腎陽虛寒으로 인한 水氣의 범람에 있음을 지적하였다. 위에서 언급한 少陰病의 증상은 亡陽으로 腎陽이 溫化작용을 상실하여 寒水의 邪氣가 內生하기 때문이며 이때 眞武湯으로 溫陽利水한다⁸⁾. 또 張志氏¹²⁾은 眞武湯이 脾腎陽虛에 적용되나 腎陽虛寒이 위주가 되며 腎陽虛 즉 下焦가 虛寒하면 水濕을 제약하지 못하여 小便이 自利하고, 脾陽의 虛로 水濕을 利水시키지 못하면 小便이 不利한다고 하여 본 처방이 小便의 自利와 不利를 치료할 수 있음을 지적하였다.

처방의 구성에 있어서 炮附子是 腎陽을 보하고, 茯苓, 白朮은 建脾利水하며 生姜은 水氣를 선포발산하고, 芍藥은 營氣를 조화시켜 附子の 辛熱한 性이 營陰을 손상하지 않게 하는 등 眞武湯은 溫腎健脾利水の 溫運劑로 그 치료의 목표는 腎陽虛寒이 위주가 되고 脾陽虛에 적용되어 健脾化濕의 효능을 발휘한다^{11,12)}.

한편 아미노글리코사이드계 항생제의 대표적인 것 중의 하나인 겐타마이신은 그램음성균에 대하여 강력한 살균력을 가지고 있어서 패혈증, 중추신경계 감염증, 요로감염증, 호흡기감염증, 위장관감염증, 피부감염증, 골 및 연조직 감염증등을 포함하여 임상에서 광범위하게 사용되고 있다³⁾. 그러나, 인체에 투여된 겐타마이신은 다른 조직

이나 장기에 비하여 신장의 피질에 선택적으로 축적되는 경향을 갖고 있으며 토브라마이신, 아미카신등과 함께 신장의 독성을 나타내는 대표적인 항생제로 알려져 있다^{8,9)}. 겐타마이신의 신독성은 일반적으로 신독성을 유발하는 혈중농도가 하로 조절한 환자에서도 발생하기도 하는 등 많은 연구에도 불구하고 아직도 밝혀야 할 부분이 많이 있다. 이처럼 아미노글리코사이드 항생제에 의한 신독성의 발생빈도는 이 항생제를 투여받은 환자의 약 10% 이상을 상회하고 있으며, 겐타마이신에 의한 신독성 유발은 약제의 투여량이나 횟수 및 기간에 따라 영향을 받으며, 고령자나 기존 신질환자, 탈수증환자 그리고 cisplatin등의 신장 독성을 유발하는 다른 약제를 병용할 경우 더욱 심한 신부전이 유발된다고 알려져 있다^{16,17,23)}.

겐타마이신에 의한 신독성은 사구체와 신세뇨관의 병변으로 인하여 요중으로 단백질, 포도당, 나트륨, 칼륨, 인산, 아미노산등의 물질이 다량으로 배설되며, 요농축능이 감소하여 희석된 다량의 소변이 배설되는 이뇨현상을 볼 수 있다^{15,18,22,24)}. 이차적으로는 사구체 여과율이 심하게 감소될 경우에는 체내에 암모니움, 적정산, 유레아 등의 노폐물이 축적되는 현상들이 나타난다. 따라서 임상 의학적으로 겐타마이신으로 인한 급성 신부전은 반드시 해결해야 될 매우 중요한 부작용임을 말해준다.

겐타마이신으로 유발된 급성 신부전에 대한 한 의학적 연구로는 商陸煎湯液⁴⁾이나 甘遂煎湯液⁵⁾은 사구체 여과와 세뇨관 재흡수를 더욱 악화시킨다는 보고가 있으며, 藿香正氣散 및 八味地黃湯의 경우는 대체로 겐타마이신으로 유발된 혈중 크레아틴 농도를 약간 감소시키는 경향이 있으나, 세뇨관 재흡수의 장애로 나타나는 다뇨현상을 완화시키는 효과는 볼 수 없었다. 그럼에도 조직학적으로는 마이토콘드리아의 회복을 보고하고 있다. 이와 같이 겐타마이신으로 유발된 신독성에 대한 한약제의 효과를 신장생리학적인 관점에서 연구가 진행되어 왔으나 대부분이 혈중 혹은 요중 생

화학적 지표에 대하여 관찰하였고, 일부는 조직학적 분석을 하였음에도 불구하고 아직까지 그 효능에 대한 기전은 명확치 못한 감이 적지 않다.

이에 본 연구에서는 眞武湯의 요량, 전해질 배설 및 자유수 제거율에 대한 실험적 연구³⁾와 임상에서의 효능을 바탕으로 겐타마이신으로 유발된 급성신부전에 대하여 예방 혹은 완화 효과가 있는지를 알아보고, 그 가능한 기전을 조사함으로써 眞武湯이 갖는 효용성을 검증하고자 하였다.

신부전의 정도는 대개 사구체 여과율이 떨어지는 정도로 나타내며, 임상에서는 쉽게 이용할 수 있는 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)을 많이 이용하는데²⁾, 본 실험에서 겐타마이신의 처치(60mg/kg b.w., 8days)는 현저한 다뇨와 단백뇨의 배설 및 사구체여과율이 감소되는 전형적인 아미노글리코사이드계 항생제 투여로 인한 급성신부전 현상을 보였다. 급성 신부전은 수시간 내지 수주에 걸쳐 급격한 신장 기능의 저하에 의해 수분, 염류, 질소 대사산물의 축적이 일어나는 경우도 있으며, 신기능이 정상이던 환자뿐만 아니라 만성 신부전 환자에서 여러 원인에 의해 급격히 나빠지는 경우도 있다. 특히 신성 신부전은 신장내 혈관, 사구체, 세뇨관, 간질의 손상에 의해 발생하는 경우로 신실질의 조직학적 변화를 수반하는 경우가 많아 신전성, 신후성과 달리 원인 질환이 개선되어도 대부분 신기능이 신속하게 개선되지 않고 수주 내지는 수개월에 걸쳐 서서히 개선된다. 신성 신부전의 원인중에서 원발성 혈관병변이나 원발성 사구체 병변에 기인하지 않는 경우를 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis)라 칭하며 좁은 의미의 급성신부전이라 부르기도 하는데 그 임상형은 허혈손상(ischemic injury)과 신독성 손상(nephrotoxic injury)의 두가지로 생각하고 있으며, 신독성 손상은 헤모글로빈, 방사선 검사의 조영제 등의 신독성물질에 의해 생기는데 콩팥은 콩팥을 통과하는 혈액량이 다른 장기에 비해 상

대적으로 많으며(심박출량의 25%), 신간질내로 농축되기 때문에 특히 독성 물질에 손상을 받기 쉽다. 본 실험에서 겐타마이신에 의한 사구체여과율의 감소에도 불구하고 단백뇨가 현저히 증가한 것은 겐타마이신의 투여가 신세뇨관에 큰 손상을 줌을 간접적으로 시사한다.

겐타마이신은 이상과 같이 신독성을 유발시킴과 동시에 혈중 나트륨과 칼륨농도를 현저히 감소시켰으며, 크레아티닌과 유레아 농도를 증가시키는 혈액의 생화학적인 변화를 관찰할 수 있었다. 그러나 혈장의 총삼투질농도에는 유의한 변화가 없었다. 혈중 크레아티닌과 유레아 농도의 증가는 사구체여과율의 감소에 기인한 것이며, 혈중 나트륨과 칼륨 농도 감소는 신세뇨관에서의 나트륨 재흡수 장애와 요량의 증가에 의한 칼륨 분비의 증가에 기인한 것으로 사료된다.

한편 眞武湯을 투여한 실험군에서는 혈중 크레아티닌과 유레아 농도가 감소하였으며, 혈중 칼륨농도가 유의하게 정상 수준으로 회복되었다. 이는 겐타마이신에 의한 저칼륨혈증 및 사구체신염에 眞武湯이 유효하게 작용함을 보여주는 결과로 생각된다. 특히 저칼륨혈증을 완화시켜주는 것은 저칼륨혈증으로 인한 심혈관 및 신경계의 이상 증상을 완화시키는 데 아주 중요한 역할을 할 것으로 보아지는데, 이는 眞武湯의 강심이뇨 작용과 충혈성 심부전의 임상적 활용¹¹⁾의 당위성을 시사하는 것으로 보인다.

겐타마이신을 처치한 대조군에서 혈중 알도스테론 농도가 정상군에 비하여 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며, 칼륨 배설의 유의한 감소는 사구체여과율의 감소와 함께 혈중 칼륨농도의 저하로 인하여 나타난 것으로 사료된다. 또 眞武湯을 투여한 실험군에서 혈중 알도스테론 농도의 현저한 감소는 칼륨의 배설을 감소시킬 것으로 예견되었으나, 혈중 알도스테론 농도의 감소에도 불구하고 칼륨배설량이 대조군에 비하여 오히려 증가하는 경향을 보였다. 그러나 칼륨에 대한 배설분율을 조사한 결과 실험군이 대조군에 비하여 약 50% 정도 감소하

였다. 이러한 결과는 실험군에서의 칼륨 재흡수가 대조군에 비하여 두 배 정도 증가하였음을 말해주는 것으로 혈중 칼륨농도의 증가와 사구체여과율의 증가로 인한 세뇨관에 대한 칼륨의 현저한 부하에도 불구하고 칼륨의 배설분율이 감소한 것은 알도스테론 농도의 감소가 칼륨의 배설을 유의하게 억제한 것으로 眞武湯에 의한 원위세뇨관에서의 재흡수능의 증가가 있었음을 말해준다. 그러나 나트륨의 배설분율은 眞武湯 투여에 의한 혈중 알도스테론 농도의 저하에도 불구하고 대조군과 차이가 없었다. 이는 眞武湯의 처치가 근위세뇨관에서의 나트륨의 재흡수를 증가시킴을 간접적으로 시사하고 있다.

한편 포도당의 배설분율은 眞武湯을 투여한 실험군의 사구체여과율의 현저한 증가에도 불구하고 실험군과 대조군간에 차이가 없었다. 이러한 결과는 眞武湯의 순수 효과에 의한 것인지 아니면 사구체-세뇨관 균형의 법칙에 의한 것인지 명확하지 않다고 하더라도, 나트륨의 배설분율이 증가하지 않은 것으로 미루어 보아 眞武湯에 의하여 근위세뇨관에서의 포도당 재흡수가 촉진된 것으로 사료된다.

이상의 실험성적을 종합하여 볼 때, 眞武湯의 溫陽利水の 효능은 겐타마이신 처치로 인한 사구체여과율감소와 신세뇨관의 기능손상을 일부 회복시켜주는 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 이는 眞武湯이 腎陽의 氣化를 통하여 溫腎健脾하고 腎主水의 기능을 활성화시킨 결과로 보이며, 특히 혈중 칼륨농도의 회복은 다른 조직의 생리적 기능과 밀접한 관계가 있는 것으로, 眞武湯에 의한 혈중 알도스테론의 감소가 이러한 과정에 관여하는 것으로 보아진다.

V. 結論

溫陽利水の 효능이 있는 眞武湯이 gentamicin으로 유발된 신독성에 미치는 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 겐타마이신(60mg/kg b.w., 8days)은 현저한

다뇨와 단백뇨를 배설하는 전형적인 급성신부전 현상을 보였다. 특히 사구체여과율의 감소에도 불구하고 단백뇨가 현저히 증가하였다.

2. 겐타마이신의 처치는 신독성을 유발시킴과 동시에 혈중 나트륨 및 칼륨농도를 현저히 감소시켰다. 이 때 혈중 크레아티닌과 유레아농도는 증가하였다.

3. 眞武湯을 투여한 실험군에서 혈중 크레아티닌과 유레아 농도가 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으며, 혈중 칼륨농도도 유의하게 증가하였다.

4. 겐타마이신 처치로 혈중 알도스테론 농도가 증가하는 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 眞武湯을 투여한 실험군에서 혈중 알도스테론 농도가 현저히 감소하였으나 칼륨배설량은 대조군에 비하여 오히려 증가하는 경향을 보였으며, 칼륨의 배설분율은 대조군에 비하여 약 50% 정도 감소하였다. 나트륨 배설분율은 대조군과 실험군간에 차이가 없었다.

5. 眞武湯을 동시에 처치하였을 때 사구체여과율이 현저히 증가하였음에도 불구하고, 포도당의 배설분율은 대조군과 차이가 없었다.

이상의 결과로부터 眞武湯은 겐타마이신 처치로 인한 사구체여과율감소와 신세뇨관의 기능손상을 일부 회복시켜주는 효과를 확인할 수 있었다. 특히 혈중 칼륨농도의 회복은 眞武湯에 의한 혈중 알도스테론의 변화와 밀접한 관련성을 갖는 것으로 사료된다.

= Abstract =

Effects of *Jinmootang* on the Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats

Lee, Kyu-Hyun*, Kim, Gil-Whon*

**Dept. of Physiology, College of Oriental*

Medicine, Dong-Guk University, KyungJu, Korea

Aminoglycosides, including gentamicin, have been used as antibiotics for the various infections by gram-negative bacteria. However, there are some restrictions for using these drugs. Gentamicin, a typical aminoglycoside, has the side effect of nephrotoxicity, including polyuria, glycosuria, proteinuria, glomerulonephritis, and uremia. The aims of this study were to examine the prevention or reduction effects of *Jinmootang* on the gentamicin-induced nephrotoxicity and to investigate the possible mechanisms on the effect of *Jinmootang*. The subcutaneous injections of 60mg of gentamicin per kg of body weight to Sprague-Dawley rats for 8 days induced typical symptoms of nephrotoxicity by aminoglycosides. 0.6ml of water extract *Jinmootang* (100ml/chup) was orally treated in the experimental animal. 24-hour urine was collected with the metabolic cage and plasma was sampled from the abdominal aorta.

The plasma concentration of sodium was significantly decreased by the treatment of gentamicin but it was not significantly changed by the treatment of *Jinmootang* to the animal. The concentration of potassium was greatly decreased in the gentamicin-treated animals. However, it was returned to the normal level in the *Jinmootang*-treated animals. The concentrations of creatinine and urea were increased by gentamicin treatment. But, *Jinmootang* reduced these concentrations. Nevertheless, the osmolalities of plasma in both group were not different from each other.

Even though the plasma concentration of aldosterone was not significantly changed, the mean value was increased by the gentamicin intoxication. The concentration of aldosterone was decreased by the treatment of *Jinmootang*. The reduction of aldosterone level in plasma could be a factor to improve the hypokalemia.

The fractional excretion of potassium was much higher than normal by the treatment of gentamicin and it was decreased by 50% in the *Jinmootang*-treated rats. Therefore, the reabsorption of potassium was significantly increased by the treatment of *Jinmootang*, even though the filtered load of potassium in the experimental group was much higher than control.

Even though the concentration of plasma aldosterone was decreased by the treatment of *Jinmootang*, the fractional excretion of sodium was not increased, slightly lower. These data suggested that Na reabsorption was increased in the proximal tubule by *Jinmootang*. The filtered load of glucose in the *Jinmootang*-treated group was greater than in control. Nevertheless, the fractional excretion of glucose in the experimental group was not different from that in control. These results indicate that glucose reabsorption was increase in the proximal tubule by *Jinmootang* treatment.

The results of this study suggest that *Jinmootang* could improve the some nephrotoxic symptoms induced by gentamicin treatment. Hypokalemia, the reduced glomerular filtration rate, and dysfunctions of renal proximal tubule and distal nephron were significantly recovered to normal level. The increase of glomerular filtration rate by *Jinmootang* might contribute to eliminate the waste product, including creatinine and urea, and/or gentamicin through the kidney.

參考文獻

1. 黃道淵, 方藥合編, 서울,杏林出版社, pp. 140-141, 1977.
2. 서울대학교 의과대학 내과학교실, 내과학 II, 서울, 군자출판사, pp.1040-1045, 1998.
3. 김형균, 류도갑, 이연정, 眞武湯 전탕액이 가토의 신장기능에 미치는 영향. 동의생리학회지. 4(1) : 85-96, 1989.
4. 정정열, 商陸煎湯液이 gentamicin sulfate로 유발된 백서의 급성신부전에 미치는 영향. 경희의학, 8(2) : 162-176, 1992.
5. 한양희, 조동현, 두호경. 甘遂煎湯液이 gentamicin sulfate로 유발된 백서의 급성신부전에 미치는 영향. 경희의학. 8(1) : 68-84, 1992.
6. 戴玉, 趙安業, 仲景辨證治療學, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.140-141, p.354, 1995.
7. 王心好, 上海中醫藥雜誌, “腎者胃之官” 芻議, (12) : 34-35, 1990.
8. 劉渡舟, 傷寒論校注, 北京, 人民衛生出版社, p.95, 189, 1991.
9. 喻昌, 醫門法律, 上海科學技術出版社, p.238, 1981.
10. 張介賓, 景岳全書, 서울, 大星文化社.
11. 張恩勤. 貴力, 方劑學, 北京, 科學出版社, p.354-56, 1996.
12. 張志民, 傷寒論方運用法, 浙江, 浙江科學技術出版社, p.187-189, 1984.
13. 岳仁宋, 眞武湯治療腎積水, 四川中醫, 12 : 35, 1988.
14. 畢明義, 眞武湯治眩暈病162例, 新中醫, 23(9) : 26-27, 1991.
15. Cronin, R. E., R. E. Bulger, P. Southern, and W. C. Henrich. Natural history of aminoglycoside nephrotoxicity in the dog. J. Lab. Clin. Med. 95 : 463-474, 1980.
16. Barza, M and R. T. Scheife. Antimicrobial spectrum, pharmacology, and therapeutic use of antibiotics. J. Maine Med. Assoc. 68 : 194, 1977.
17. Churchill, D. N. and J. Seely. Nephrotoxicity associated with combined gentamicin-amphotericin B therapy. Nephron 19 : 176, 1977.
18. Ginsburg, D. S., A. P. Quintanilla, and M. Levin. Renal glycosuria due to gentamicin in rabbits. J. Inf. Dis. 413 : 119-122, 1976.
19. Humes, H. D. and R. P. O'Connor. Aminoglycoside nephrotoxicity. In: Disease of the Kidney. ed., Schrier R. W., Gottsachalk

- C. W. 4th ed. Little, Brown and Company
Boston/Toronto, Vol II, pp.1229-1273, 1988.
20. Kaloyanides, G. J. and E. Pastoriza-Munoz.
Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.*
18 : 571-582, 1980.
 21. Lowery, O. H., N. J. Rosebrough, A. L. Farr,
and R. J. Randall. Protein measurement with
Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 :
265-275, 1951.
 22. Luft, F. C., R. Bloch, R. S. Bloan, M. N.
Yum, R. Costello, and D. R. Maxwell.
Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside
antibiotics in rats. *J. Infect Dis.* 134 :
541-548, 1978.
 23. Moore, R. D., R. Smith, and J. J. Lipskey.
risk factors for nephrotoxicity in patients
treated with aminoglycosides. *Ann. Intern.*
Med. 100 : 352-357, 1984.
 24. Schentag, J. J., T. A. Sutein, M. E. Plant, and
W. J. Jusko. Early detection of
aminoglycoside nephrotoxicity with urinary
beta-2 microglobulin. *J. Med.* 9 : 201-210,
1978.
 25. Valtin, H. Renal function: Mechanism
preserving fluid and solute balance in health.
Little, Brown and Co., Boston, 1973.