

Herbal Nephropathy

한양대학교 구리병원 내과

한상웅·이동규·윤여욱·김호중

Chinese herbs nephropathy (CHN)는 1992년 Vanherweghem에 의해 벨기에의 몇몇 여성에서 빠르게 말기 신부전에 이르는 간질성신염으로 보고되었다. 모든 환자들은 체중감량을 위해 동일한 약제를 복용하였는데 후에 원인으로 aristolochic acid (AA)와의 상관성이 밝혀져 aristolochic acid nephropathy (AAN)로 불려진다. 이르게 발생하는 심한 빈혈, 경도의 신세관성 단백뇨, 초기 정상 혈압 등의 임상소견을 보인다. 조직소견으로 광범위한 신피질의 저세포성 간질 섬유화, 세관 위축, 바깥 피질에서 안피질로 감소하는 경향을 보이는 사구체의 전반적인 경화 등이 특징적이다. 약 반수의 환자에서 이후 요로상피세포암이 발생하였다. 이러한 전형적인 임상소견외에 동양에서는 많은 환자에서 광범위한 근위세관 손상의 결과인 Fanconi 증후군의 임상소견을 보인다.

서 론

살빼기 목적의 한약재 복용 후에 생긴 만성 간질성신염인 Chinese herbs nephropathy (CHN) 환자 약 반수에서 요로상피암이 발생하였다는 보고와 함께 이 aristolochic acid (AA)에 의해 DNA 부산물이 형성되어 신장의 섬유화 과정을 촉진하는 DNA 돌연변이를 낳거나 요로상피의 비정형 또는 암을 발생시킨다고 보고되었다^{1,2)}.

미국 FDA에서는 이미 2000년부터 AA를 함유하거나 오염됐을 가능성이 있는 한약재 등의 목록을 작성하고 이를 산업체 및 의료인들에게 고지하며 신독성 및 발암물질인 AA 사용을 금지할 것을 권고하는 등의 일련의 조치들을 시행하여오고 있다³⁾. 또한 스위스에서 일반에 통용되고 있는 한약재가 포함된 살빼는 약 42종에 대한 AA 검출여부에 대한 연구에서 4종에서 AA가 발견되었다⁴⁾.

우리나라에서도 체중감량을 위해 많은 약제들이 남용되고 있고 식품의약품안전청 등 보건당국에서도 암발생 가능성에 주목하여 몇차례의 AA 함유 한약재 수거 소동이 있어 언론에 보도된 바 있다. 그러나 요로상피암의 병발에 대한 국내보고는 아직까지 없다. 또한 우리나라에서 herbal nephropathy에 대한 몇몇 보고외에는 체계적인 조사나 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 만성신부전, Fanconi 증후군 등의 다양한 임상양상을 보이는 herbal

nephropathy의 문헌 고찰을 통해 국내 임상의 및 연구자들에게 이에 대하여 환기하고자 한다.

만성신부전과 만성 간질성신염

말기신부전에 의해 신대체요법을 받는 국내 환자의 숫자가 1992년 1,035명에서 2001년 31,014명으로 급격히 늘어나고 있다. 말기신부전 직전단계와 만성신부전 환자 전체에 대한 조사가 없으나 훨씬 더 많은 환자가 이환되어 있음을 알 수 있다. 2001년 조사된 말기신부전의 원인으로 당뇨병 41.5%, 고혈압은 15.4%, 만성사구체신염은 13.6%로 3대 원인을 이루고 그 외에 간질성신염 0.7%, 약물과 신독성 물질 0.2%로 세관간질성신염에 의한 것은 미미한 것으로 나와 있고 원인 미상의 경우가 19.8%로 여전히 많이 부분을 차지하고 있다⁵⁾. 이에 비해 유지투석 중인 환자들중 미국에서는 1990년 말기신부전 환자의 6.5%, 2002년의 경우는 3.8%^{6,7)}, 유럽에서는 1989년 말기신부전 환자의 19.2%, 유럽중 벨기에는 1989년 말기신부전 환자의 22.8%가 만성 간질성신염이 원인질환이었다⁸⁾.

우리나라의 경우 신대체요법을 받고 있는 환자들중 신부전의 원인질환으로 간질성신염의 빈도가 낮는데 대한 설명이 필요한데 우선 미국 말기신부전 환자의 주요 말기신부전 원인 비교를 살펴보면 백인과 아시아인 사이에서 당뇨병, 고혈압, 사구체신염 등으로 순위는 같으나 그 빈도에서는 많은 차이가 난다는 점을 고려하면 민족간의 차이 등으로 설명할 수 있다. 간질성신염의 낮은 빈도와 만성사구체 신염 진단의 높은 빈도, 미국에서 원인질환중

책임저자: 한상웅, 한양대학교 구리병원 내과
Tel: (031)560-2861, Fax: (031)566-0801
E-mail: cardion@hanyang.ac.kr

4위, 국내보고는 원인질환중 1% 미만 그리고 원인미상의 빈도가 상당히 높은 점 등을 고려하면 간질성신염을 가진 말기신부전 환자가 원인미상으로 분류되거나 단백뇨로 인해 신조직검사로 확진되지 않은 만성 사구체신염으로 분류될 가능성 등을 생각해 볼 수 있다.

Herbal nephropathy의 발견

벨기에에서 발생한 급속진행성 간질성신염의 역학적 연구를 통해 보고되었다. 처음 herbal nephropathy는 여성들의 체중감량을 위해 사용한 약물중 *Stephania tetrandra* (분방기:이노 및 진통효과 등)와 *Magnolia officinalis* (당후박:이완작용 및 항혈소판 기능 및 복부팽만 감소효과) 등이 함유된 한약재가 원인일 것으로 제시되었다⁹⁾. 그후 한약재에서 thin-layer chromatography (TLC) 방법에 의해 tetrandrine 대신에 독성 물질인 aristolochic acid (AA)가 검출되어 *Stephania tetrandra*(분방기) 대신에 *Aristolochia Fangchi* (광방기)라는 한약재가 들어간 분말을 사용한 후 발생하였다는 것이 밝혀졌다¹⁰⁾. 또한 환자의 신장조직에서 AA의 대사물질에 의해 형성된 DNA 부산물이 발견되었다²⁾. 이렇게 하여 초기에는 chinese herbs nephropathy (CHN)라 명명되었다.

신장질환이 처음에는 벨기에의 여성에 국한되었다고 여겨졌는데 프랑스, 영국, 스페인 등 서구의 보고들과 함께 비교적 한약재를 많이 사용하는 대만, 일본, 중국 등에서는 물론 국내에서도 증례보고가 잇따르고 있다.

Herbal Nephropathy와 aristolochic acid

환자의 신조직에서 AA의 DNA 부산물이 처음 보고된 이후 중국에서 흔하게 사용되는 한약재에서도 AA가 검출되고 신조직에서 역시 AA DNA 부산물을 발견한 연구자들은 이 신질환의 대한 명칭에 대하여 CHN보다는 AA가 검출된 간질성신염은 aristolochic acid nephropathy (AAN)로, AA가 검출되지 않은 경우를 phytotherapy-associated interstitial nephritis (PIN)로 명명하자고 제기하였다¹¹⁾.

AA을 확인하기 위해서는 HPLC (High performance liquid chromatography) 등의 분석방법을 통하여 복용 약제성분에서 AA를 검출하는 방법과 ³²P-postlabeling 분석법을 이용 신조직내에서 AA의 대사물질인 AA DNA 부산물을 검출하는 방법 등이 있다¹¹⁾. AA 검출여부에 대한

국내보고에서는 AA가 함유된 것으로 알려진 *Akebiae Lignum* (목통: 이노, 향균, 통유작용)가 사용된 1예와 HPLC를 이용한 한약재 성분분석 결과 AA가 검출되지 않은 1예 등이 보고되었다^{12, 13)}. 이는 한약재 성분중 증명되지 않은 다른 phytotoxin에 의하지 않았을까 추정되며 또한 이와 관련된 보고도 있다¹⁴⁾.

Aristolochic acid nephropathy의 임상 및 병리소견

AAN는 만성 신세관간질 신염의 한 형태이지만 아주 특징적인 임상 및 병리소견을 갖고 있다. 환자들은 심한 빈혈과 단백뇨, 현저하지 않은 요침사와 함께 신부전을 보인다. 단백뇨는 비교적 경미하고 소량이며 신증후군역 단백뇨는 거의 보고된 바 없는데 이는 단백뇨가 사구체 보다는 신세관 손상에서 비롯됐다는 것을 시사한다. 신장의 크기는 일반적으로 정상범위이다. 동반된 빈혈은 같은 정도의 신기능 부전을 가진 다른 신장 질환에서 보다 심하게 나타난다. 혈압은 일반적으로 정상범위 또는 약간 증가된다. 다른 간질성 신염에 비해 신부전으로의 진행이 더 빠르다. 또한 약제의 중단시에도 신장질환은 흔히 빠르게 말기신부전으로 진행하게 된다¹⁵⁾.

병리소견으로는 광범위한 간질 섬유화가 신세관의 위축 또는 소실을 동반한 것이 주된 소견이며 간질에 세포의 침윤을 거의 동반하지 않으며 표층 신피질에 주로 병변이 존재하였다. 또한 사구체는 일반적으로 정상소견을 보이고 진행된 예에서는 신세관이 없는 사구체가 증가되어 있다¹⁶⁾.

Herbal Nephropathy 서양형과 동양형의 비교

벨기에 9증례⁹⁾와 AA가 검출되지 않은 한약재를 복용한 환자에서 발생한 herbal nephropathy 증례보고를 포함한 우리나라 8증례^{12, 13, 17)} 그리고 대만 1증례¹⁸⁾, 일본 2증례¹⁹⁾ 등 총 11증례를 대상으로 동·서양형을 비교하였다. 내원시 나이, 성별 및 신기능저하 정도에는 차이가 없었고, 서양형은 대부분 젊은 여성이 체중감량을 주목적으로 복용한 반면 동양형은 남녀 등이 체중감량 및 보약, 요통 치료 및 유즙분비, 소화불량 등의 다양한 목적으로 여러 약제들은 복합적으로 복용하였다. 또한 서양형은 모두 진행된 신부전으로 발견되었고 한약재 복용 중지 및 치료 후에도 대부분 말기신부전으로 빠르게 진행한 반면 동양형에서는 근위세관 산증, 신성 당뇨, 저인산혈증, 저요산

혈증 등을 보이는 Fanconi 증후군을 동반한 형태로 주로 발견되었고 비교적 경미하고 안정된 상태의 신부전이었으며 한약재 복용 중지 등의 치료후 회복 또는 완만한 신부전의 진행을 보였다¹³⁾.

AA의 아형은 9종[I(A), Ia, II, III, IV, B, C (IIIa), D (IVa), E]으로 분류되는데 AA 아형에 대한 분석 연구에 따르면 서양형은 약제에 신독성 물질인 AA가 대부분 함유되어 있는 반면 동양형은 AA가 함유되지 않는 약제 복용 예도 있었다. 동양형의 경우 *Aristolochia Manshuriensis* (취방울과: 등침)로 분석시 AAI, AAI, AAD가 각각 44.4%, 40.4%, 15.2% 나왔고¹⁹⁾, 서양형인 벨기에의 *Aristolochia Fangchi*에서는 AAI와 AAI가 각각 91%, 9%로 검출되었다²⁰⁾. 공통으로 많은 양이 포함된 AAI이 신독성 유발에 더 의미가 있다는 점을 시사하는 한편 AAI과 AAI의 조성비 등이 다른 점이 임상조건에서의 다양성의 원인이라는 설명이 가능하다(Fig. 1).

최근에 대만에서 발표되는 논문에도 서양형과 유사한 임상소견 및 조직소견을 보이는 경우도 있었다^{14, 21)}. 또한 국내에서도 최근 herbal nephropathy 1예에서 AA가 검출되었고 병리 소견 또한 전형적으로 저세포성 간질 섬유화를 보였다 (개인서신). 그의 급속으로 진행되는 만성 간질성신염에는 혈관 수축작용을 가진 fenfluramine과 diethylpropion 등의 신독성 물질의 혼합 유무를 확인해야 한다는 보고가 있었다²²⁾.

서양형과 동양형의 차이는 아마도 AA 아형 또는 약제의 복용방법, 기간 및 양, 또는 다른 약제들의 직접적인 작용이나 상호 상승작용 또는 저하작용에 의해서나, 민족간의 감수성의 차이 등을 고려하기도 하나^{19, 23)} 이에 대한 좀 더 활발한 연구가 필요할 것이다.

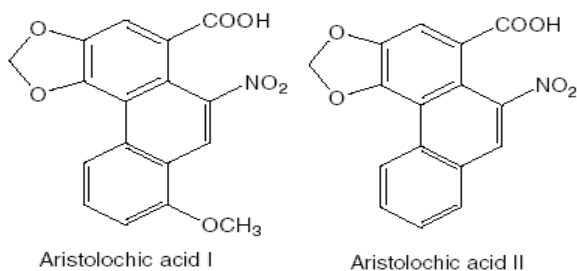


Fig. 1. Structure of aristolochic acid I, II.

Aristolochic acid nephropathy 발병기전

1. Aristolochic acid nephropathy 동물모델

AA에 의한 신독성 동물모델을 확립하기 위하여 다양한 실험이 시행되었다. AA에 의한 쥐와 생쥐를 이용한 급성 독성 실험에서는 급성 세관괴사가 유발되었다²⁴⁾. 쥐를 대상으로하는 AAN의 전형적인 만성 간질성신염의 동물모델의 처음 시도는 실패하였다. Wistar rat에 AA를 10 mg/kg, 5일/주, 3개월간 경구로 투여하였으나 신 섬유화는 유발되지 않았다²⁰⁾. 그후 AAN 동물모델로 토끼를 이용한 모델을 확립하였는데 암컷 New Zealand White rabbit에 AA를 0.1 mg/kg, 5일/주, 17개월간 IP로 투여하였다. 저세포성 간질 섬유화가 유발되어 AA가 간질 섬유화의 발생에 역할을 한다는 것을 입증하였으나 간질 섬유화의 모델로서는 AA 폭로 기간이 길다는 점에서 동물 모델로서의 유용성에 있어서는 약점을 가지게 되었다²⁵⁾. 숫컷 salt depleted Wistar rat을 사용하여 AA 10 mg/kg을 35일간 피하로 주사하여 사람의 AAN에서 보이는 신세관 위축, 간질 섬유화와 신부전의 소견을 보이는 AAN의 단기모델을 확립하였다. 이는 salt depletion과 AA 고용량의 사용이 AAN 단기 동물모델을 만드는데 필수적임을 보여주었다²⁶⁾.

2. 근위세관 손상

근위세관 솔가장자리 (brush border)의 외부효소인 neutral endopeptidase (NEP)를 측정하였을 때 정상 여성 대조군에 비해 AAN 환자중 중등도 신부전군에서 정상에 비해 의미있게 감소되었고 AAN 말기신부전군에서는 아주 적게 검출되었다. 반대로 근위세관의 심한 기능장애를 반영하는 Clara cell protein (CC16)은 신부전이 있는 AAN 환자에서 정상범위의 1,000배 가까이 증가하였다²⁷⁾.

Opossum kidney (OK) cell은 알부민과 β_2 -microglobulin 등을 megalin과 cubulin복합체로 이루어진 수용체로 수용체 매개 세포내이입(endocytosis)을 통해 내부로 흡수한다. AA로 전처리한 OK cell에서 이러한 단백질의 세포내이입이 현저히 감소하였고 또한 이는 megalin의 발현의 감소와 연관되어 있었다²⁸⁾.

조직소견에서도 간질 섬유화 병변은 주로 근위세관으로 구성된 신장의 표층 피질에서 관찰된다. 이 과정에서 근위세관의 심한 위축이 일어나지만 초기에 사구체는 손

상되지 않는다¹⁶⁾.

AAN 환자나 AA를 투여한 동물에서 초기에 세관성 단백뇨 및 신성 당뇨의 발생이 관찰되고 AA를 함유한 한약재를 복용한 환자에서 Fanconi 증후군이 보고된다는 점 등이 AA에 의한 반복되는 근위세관 상피세포의 손상이 염증과 섬유화를 초래할 수 있다는 점을 뒷받침하고 있다^{13,19,23,29,30)}.

이러한 일련의 결과들은 AAN 환자 초기에 나타나는 근위세관 손상에 AA가 관여함을 보여주고 있다. 따라서 AA의 신독성 과정에서 근위세관이 주요한 표적이 된다고 할 수 있다.

3. 신장내 renin-angiotensin system의 활성화

Cyclosporin A-induced nephropathy 동물모델에서 보고된 바와 같이 salt-depletion이 신장내 renin-angiotensin system (RAS)의 자극을 통한 간질 병변을 유발하기 위해 사용되었다. salt-depletion은 처음에는 tubuloglomerular feedback을 증가시키는 한 방법으로 사용되었는데 이는 macula densa에서의 염소 인지와의 이에 따른 JG apparatus에 의한 레닌 분비에 의한 것이다. salt-depletion은 3개월 또는 그 이상이 소요되는 대신에 3-4주에 cyclosporine에 의한 신독성을 유발하도록 하여주었다. 또한 이 동물모델에서 면역염색 방법에 의해 레닌의 증가를 확인하였다³¹⁾.

AAN 동물모델에서도 마찬가지로 salt depletion에 의한 신장내 RAS의 활성화를 통해 사람에서와 유사한 임상소견을 보이는 점으로 미루어 AAN의 발병기전중의 하나로 신장내 RAS 활성화가 역할을 한다는 것을 시사한다. 반면에 AAN 동물모델에서 안지오텐신 전환효소 억제제를 통한 RAS의 억제가 신 섬유화를 예방하지는 못하였다³²⁾.

4. Hypokalemic nephropathy와의 연관성

만성 저칼륨혈증 또한 혈장 레닌 및 신장내 레닌을 증가시켜 신장내 안지오텐신 II를 증가시키게 된다. 만성 저칼륨혈증이 지속되면 신 간질내에 세포가 침윤되고 결국에는 비가역적인 신세관간질 섬유화가 발생하고 이어서 말기신부전으로 진행해 간다. 동물모델은 물론 사람에서도 지속적인 칼륨 결핍은 만성 간질성신염의 한 원인이 되고 진행성 신부전이 초래된다. 이러한 질환을 hypo-

kalemic nephropathy라 부른다³³⁾. 즉 hypokalemic nephropathy는 신장내 RAS를 활성화하여 salt-depletion과 같이 간질성신염 모델에서 쉽게 짧은 기간에 신독성이 쉽게 유발되는 환경을 조성하리라 기대된다.

신장내 RAS의 활성화와 함께 hypokalemic nephropathy 자체가 간질성 신염을 유발할 수 있다는 점에서 AA에 의해 유발된 AAN 동물모델에서 비가역적 신질환의 진행에 저칼륨혈증 등이 일정한 역할을 하리라는 가설이 제시되었다³⁴⁾.

요로중양의 발병기전

AAN 환자의 신장내에 형성된 AA DNA 부산물은 7-(deoxyadenosin-N⁶-yl) aristolactam I (dA-AAI)가 주된 DNA 부산물이었고 기타 7-(deoxyguanosin-N²-yl) aristolactam I (dG-AAI)과 7-(deoxyadenosin-N⁶-yl) aristolactam II (dG-AAII) 등이 검출되었다^{1,2)}. 사람의 genomic DNA안의 DNA 부산물이 상피세포 비정형과 암에 대한 병태생리의 단서를 제공하는 돌연변이 병변으로 중요하게 된다. 또한 dA-AAI는 발암과정에서 중요한 유전자인 H-ras 원발암유전자와 p53 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다^{1,35)}

이미 AA가 세균 및 포유류에서 돌연변이를 유발하며 AA를 투여한 쥐에서 DNA 부산물이 AA 폭로의 표지이며 또한 종양발생과 직접 연관되어 강력한 발암작용을 한다는 것이 잘 알려져 있었다³⁶⁾. 1994년 처음 AAN 환자에서 요로상피종양이 발견되었고 이후 예방적 신절제술을 시행한 AAN 환자 10명중 4명 (40%)과 39명중 18명 (46%)에서 요로상피암이 발견되었다^{1,35)}.

Herbal nephropathy와 Fanconi 증후군

서양의 AAN에서 Fanconi 증후군이 발현된 보고가 드물고 한 예에서 근위세관 산증과 저칼륨혈증을 동반하지 않은 Fanconi 증후군이 보고되었다³⁷⁾. 많은 한약재를 사용하는 중국에서 herbal nephropathy에 대한 연구가 적었으나 최근 많은 임상 및 실험연구 결과들이 발표되고 있다. 중국에서 AAN의 임상 양상을 3가지 형태로 나누어 보고하였는데 급성 신부전을 야기하는 급성 AAN, 신세관 산증 등 Fanconi 증후군을 포함한 세관 기능부전성 AAN, 및 세포 침윤이 적은 만성 간질성 섬유화를 일으키는 만성 AAN으로 분류하였다³⁸⁾. 또한 쥐를 이용한

AAN 단기 동물모델에서 AA 10 mg/kg을 피하로 35일간 투여받은 쥐에서 연구시작 10일 후 간질에 심한 임파구 침윤이 관찰되었고 35일경에는 심한 간질 섬유화로의 진행이 관찰되었다. glucose 배설분획율 (FE_{glucose})은 10일 후부터 서서히 증가하여 35일에 뚜렷하게 두군에서 차이를 보였다²⁶⁾. 토끼를 이용한 AAN 장기 동물모델에서는 비교적 초기단계인 4개월부터 신성당뇨가 발생하였다²⁵⁾. 따라서 AA에 의한 간질성신염에서 나타나는 Fanconi 증후군은 AAN의 경미한 임상양상이나 진행성 신질환의 초기 또는 경과단계로 여겨질 수 있다³⁹⁾.

전형적인 AAN과 비교하여 Fanconi 증후군의 경우 남성의 비율이 높고, 서양에서 1예로 주로 동양에서 보고되었다. 이는 앞에서 설명한 것과 같이 AA 섭취량과 인종의 차이, AA외의 다른 phytotoxin과의 상호작용의 결과로 해석할 수 있다²⁹⁾.

Fanconi 증후군 자체는 내·외적 요인에 의한 전반적인 근위세관의 기능 부전으로 근위세관 산증과 신성 당뇨, 단백뇨, 인산뇨, 아미노산뇨, 저인산혈증 등을 특징으로 한다⁴⁰⁾. 유전성 Fanconi 증후군은 가장 흔한 원인으로 소아에서의 cystinosis와 그 외 hereditary tyrosinemia, Lowe's syndrome 등이 있으며 획득성 Fanconi 증후군의 원인으로서는 중금속과 glue sniffing, gentamicin, maleic acid, 다발성 골수종, Sjögren 증후군 등이 있다⁴¹⁾.

Maleic acid에 의한 동물모델 연구에서 Fanconi 증후군의 발병기전으로 과도한 back leak, luminal entry의 결합과 함께 근위세관에서 Na^+K^+ -ATPase의 억제와 연관이 제시되었고 또한 Na^+K^+ -ATPase가 능동수송에 관여함이 알려졌다⁴²⁾. 그러나 Na^+K^+ -ATPase에 의한 능동수송의 억제가 herbal nephropathy에서 Fanconi 증후군의 발병에 관여하는지는 아직 밝혀지지 않았다.

OK cell을 이용하여 AAN에서 신성 당뇨의 기전을 알기 위해 AA와 $CdCl_2$ 를 처리후 당 재흡수의 변화를 methyl- α -D-glucopyranoside (AMG)의 흡수를 통해 측정하였으나 변화를 보이지 않았다²⁸⁾. 하지만 생쥐 신피질 세포와 돼지 신장 LLC-PK1 cell 세포에서는 Cd^{2+} 에 의해 Na^+ -glucose cotransport를 억제하였다⁴³⁾. 이렇게 세포에 따라 서로 다른 결과를 보여 AA에 의한 Na^+ -glucose cotransport의 손상 또는 억제가 신성 당뇨를 유발하는지는 아직 알 수 없다.

치 료

AAN 환자를 스테로이드 치료군 (n=14)과 스테로이드 비치료군 (n=23)으로 나눈 pilot study에서 1년후 스테로이드 치료군은 12명이 신대체요법을 피할 수 있었고, 스테로이드 비치료군은 단지 7명만이 신대체요법을 피하였다. 이후 3년까지의 추적시 스테로이드 치료군이 신대체요법을 더 적게 받았다. 그러나 8년후는 두군에서 차이를 보이지 않았다. 또한 심한 신질환을 보인 환자군과 AA를 더 많이 복용한 군에서 스테로이드 치료는 신부전 진행을 느리게 하는 효과를 보였다⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

결 론

일본, 대만, 중국과 함께 우리나라에서도 한약재가 매우 광범위하게 사용되고 있다. 특히 한의사에 의한 처방 이외에도 약국이나 한약방 등에서 다양한 한약재를 손쉽게 구할 수 있다. 일반 국민들은 한약재가 더 친숙하며 또한 자연적이고 무해하다고 믿고 있다. 만성신부전의 원인인 간질성신염 여부에 대해 관심을 갖고 특히 만성신부전 환자의 병력청취에서 건강식품이나 한약재 등 약초의 사용병력을 물어보아야 할 것이다. 경미한 신세관성 단백뇨나 신성당뇨, 심한 빈혈, 진행이 빠른 신부전 등의 전형적인 증상이나 근위세관 산증, 저칼륨혈증, 저요산혈증, 저인산혈증 등 광범위한 근위세관 손상에 의한 Fanconi 증후군이 의심될 때에는 AA 또는 기타 약초에 의한 herbal nephropathy를 염두에 두어야 한다. 또한 국내에서 아직 보고가 없는 AAN 환자에서의 요로상피암의 병발 가능성에 대해서도 관심을 기울여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL: *Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi)*. *N Engl J Med* **342**:1686-1692, 2000
- 2) Schmeiser HH, Bieler CA, Wiessler M, van Ypersele de Strihou C, Cosyns JP: *Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herb nephropathy*. *Cancer Res* **56**:2025-2028, 1996
- 3) Lewis CJ, Alpert S: *Letter to health care professionals-FDA concerned about botanical products,*

- including dietary supplements, containing aristolochic acid. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, May 31, 2000. Bethesda, MD
- 4) Ioset JR, Raelison GE, Hostettmann K: *Detection of aristolochic acid in Chinese phytochemicals and dietary supplements used as slimming regimens. Food Chem Toxicol* **41**:29-36, 2003
 - 5) 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체 요법의 현황. *대한신장학회지* **21**(suppl.2):S189-S203, 2002
 - 6) Held PJ, Port FK, Blagg CR, Agodoa LY: *The United States Renal Data System's 1990 Annual Data Report: an introduction. Am J Kidney Dis* **16**(Suppl 2):22-27, 1990
 - 7) U.S. Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: *Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002*
 - 8) Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al.: *Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIX, 1988 Nephrol Dial Transplant* **4**(Suppl 4):5-29, 1989
 - 9) Vanherweghem JL, Depiereux 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
 - 10) Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL: *Identification of Aristolochic acid in Chinese herbs. Lancet* **343**:174, 1994
 - 11) Gillerot G, Jadoul M, Arlt VM, van Ypersele De Strihou C, Schmeiser HH, But PP, Bieler CA, Cosyns JP: *Aristolochic Acid Nephropathy in a Chinese Patient: Time to Abandon the Term "Chinese Herbs Nephropathy"? Am J Kidney Dis* **38**(5):E26, 2001
 - 12) 남기덕, 이태원, 노정현, 양문호, 조병수, 홍성표, 임천규, 김명재: *Chinese Herb Nephropathy 1예*, *대한신장학회지* **19**:751-755, 2000
 - 13) 최창렬, 윤여옥, 이동규, 정재면, 홍택원, 한상웅, 백승삼, 박문향, 김호중: *Fanconi 증후군으로 발현한 Chinese Herb Nephropathy 1예: 서양형과 동양형의 차이 비교. 대한신장학회지* **22**:118-123, 2003
 - 14) Yang CS, Lin CH, Chang SH, Hsu HC: *Rapid Progressive Fibrosing Interstitial Nephritis Associated With Chinese Herbal Drugs. Am J Kidney Dis* **35**:313-318, 2000
 - 15) Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C: *Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. Nephrol Dial Transplant* **12**:81-86, 1997
 - 16) Depierreux M, Van Damme B, Vanden Houte K, Vanherweghem JL: *Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. Am J Kidney Dis* **24**:172-180, 1994
 - 17) 최규현, 정현주, 박종훈, 박형천, 강신욱, 하성규, 이호영, 한대석, 최인준: *한약 복용과 관련된 신병증. 대한신장학회지* **15**:365-372, 1996
 - 18) Lee CT, Wu MS, Lu K, Hsu KT: *Renal tubular acidosis, hypokalemic paralysis, rhabdomyolysis, and acute renal failure - A rare presentation of chinese herb nephropathy. Ren Fail* **21**:227-230, 1999
 - 19) Tanaka A, Nishida R, Maeda K, Sugawara A, Kuwahara T: *Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese Herb Nephropathy? Clin Nephrol* **53**:301-306, 2000
 - 20) Cosyns JP, Goebbels RM, Liberton V, Schmeiser HH, Bieler CA, Bernard AM: *Chinese herbs nephropathy-associated slimming regimen induces tumours in the forestomach but no interstitial nephropathy in rats. Arch Toxicol* **72**:738-743, 1998
 - 21) Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS: *Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. Am J Nephrol* **21**:441-448, 2001
 - 22) Diamond JR, Pallone TL: *Acute interstitial nephritis following use of tung shueh pills. Am J Kidney Dis* **24**:219-221, 1994
 - 23) Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T: *Outbreak of Chinese Herb Nephropathy in Japan: Are There Any Difference from Belgium? Intern Medicine* **40**:296-300, 2001
 - 24) Mengs U: *Acute toxicity of aristolochic acid in rodents Arch Toxicol* **59**:328-331, 1987
 - 25) Cosyns JP, Dehoux JP, Guiot Y, Goebbels RM, Robert A, Bernard AM, van Ypersele de Strihou C: *Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits: a model of Chinese herbs nephropathy? Kidney Int* **59**:2164-2173, 2001
 - 26) Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG, Garbar CH, Vienne AR, Salmon IJ, Deschodt-Lanckman MM, Vanherweghem JL: *Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. J Am Soc Nephrol* **13**:431-436, 2002
 - 27) Nortier JL, Vanherweghem JL: *Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). Toxicology* **181-182**:577-580, 2002
 - 28) Lebeau C, Arlt VM, Schmeiser HH, Boom L, Verroust PJ, Devuyt O, Beauwens R: *Aristolochic acid impedes endocytosis and induces DNA adducts in proximal tubule cells. Kidney Int* **60**:1332-1342, 2001

- 29) Yang SS, Chu P, Lin YF, Chen A, Lin SH: *Aristolochic acid-induced Fanconi's syndrome and nephropathy presenting as hypokalemic paralysis. Am J Kidney Dis* **39**:E14, 2002
- 30) Ubara Y, Hara S, Kobayasi M, Katori H, Tagami T, Yokota M, Kitamura Y, Yoshihara K, Matsushita Y, Yokoyama K, Takemoto F, Yamada A, Ishida A, Endo Y, Hara M: *A case of Chinese herbs-induced renal interstitial fibrosis associated with fibrosis of salivary glands. Am J Kidney Dis* **33**:E6, 1999
- 31) Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, Andoh T, Bennett WM, Couser WG, Alpers CE: *Cyclosporine A induced arteriopathy in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. Kidney Int* **48**:431-438, 1995
- 32) Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG, Salmon IJ, Deschodt-Lanckman, Vanherweghem JL: *Inhibition of the Renin-Angiotension System (RAS) does not prevent renal fibrosis in a rat model of Chinese-Herb Nephropathy (CHN). J Am Soc Nephrol (abstract)* **13**:SA-P0399, 2002
- 33) Fervenza FC, Rabkin R: *The role of growth factors and ammonia in the genesis of hypokalemic nephropathy. J Ren Nutr* **12**(3):151-159, 2002
- 34) Kim HJ, Han SW, Choi CR: *Is there a role of kaliopenic nephropathy in the pathogenesis of Chinese herb nephropathy (CHN) with Fanconi syndrome? The 9th Asian Pacific Congress of Nephrology (abstract) FC4-01, Feb, 2003*
- 35) Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, Van Ypersele De Strihou C: *Urothelial lesions in Chinese Herb Nephropathy. Am J Kidney Dis* **33**:1011-1017, 1999
- 36) Mengs U, Lang W, Poch JA: *The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. Arch Toxicol* **51**:107-119, 1982
- 37) Krumme B, Endmeir R, Vanhaelen M, Walb D: *Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid. Nephrol Dial Transplant* **6**:400-402, 2001
- 38) Chen W, Chen YP, Zhang J, Zou WZ, Li A, Cheng H, Dong B: *The clinical and pathological manifestations of aristolochic acid nephropathy and the preliminary investigation of its pathogenesis. J Am Soc Nephrol (abstract)* **12**:A4176, 2001
- 39) Li H, Li XW, Yu Y: *Chinese herb nephropathy presents adult-onset Fanconi syndrome. J Am Soc Nephrol (abstract)* **12**:A0904, 2001
- 40) Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G: *Drug-induced Fanconi's syndrome. Am J Kidney Dis* **41**:292-309, 2003
- 41) Foreman JW, Karl KS: *Human renal Fanconi syndrome-Then and Now. Nephron* **51**:301-306, 1989
- 42) Kramer HJ, Gonick HC: *Experimental Fanconi syndrome. J Lab Clin Med* **76**:799-808, 1970
- 43) Blumenthal S, Lewand D, Krezoski SK, Petering DH: *Comparative effects of Cd²⁺ and Cd-metallothionein on cultured kidney tubule cells. Toxicol Appl Pharmacol* **136**:220-228, 1996
- 44) Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, Depierreux M: *Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. Am J Kidney Dis* **27**:209-215, 1996
- 45) Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL: *Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of Aristolochia fangchi ingested dose. Nephrol Dial Transplant* **17**:408-412, 2002
- 46) Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL: *Steroid therapy in chronic interstitial renal fibrosis: the case of Chinese-herb nephropathy. Nephrol Dial Transplant* **17**:2033-2034, 2002