□심포지엄□

Aristolochic Acid Induced Nephropathy

경희대학교 의과대학 내과학교실

이 상 호

서 론

1993년 벨기에의 체중감량 클리닉에서 한약이 포함된 체중감량제를 복용한 여성에게서 발생한 급성 진행성 간질성 신섬유화증 (rapidly progressive interstitial renal fibrosis)을 Vanherweghem J-L이 최초로 보고[1]한 이후 알려지기 Chinese herb nephropathy (CHN)는 특징적인 진행성 간질성 신염의 임상상과 조직학적으로 근위 세뇨관을 포함한 세뇨관-간질의 위축과 퇴화를 특징으로 한다[2-5]. 하지만, 원인 약제의 성분을 분석한 결과 신독성 물질인 aristolochic acid가 검출되었고[6] 이러한 환자들의 신조직에서 aristolochic acid에 의해 형성된 DNA 부산물이 발견되면서[7] 최근에는 진단명이 CHN에서 원인 독성물질의 이름을 딴 aristolochic acid induced nephropathy (AAN)로 주로 명명되고 있다.

대부분 환자에서 비가역적 진행성 간질성 신염의 임상양상을 보이긴 하나 급성신부전 또는 Fanconi 증후군 등의 임상 양상이 다양하게 보일 수 있으며 특히 초기에 동양권에서는 서양과는 달리 주로 Fanconi 증후군을 보이는 환자가 주로 보고되어 인종적 차이 외에도 원인 물질이 서로 다를 가능성도 제기되었다.

국내외 AAN의 보고 현황

처음 CHN의 발병이 보고되며 시작된 역학연구에서 주로 1990년부터 1992년 사이에 수입 한약제가 함유된 다이어트 식품을 복용한 벨지움의 여성들 105명에서 신세뇨관 위축과 신섬유화를 특징으로 하는 간질성신염이 발생하였고 이들 대다수는 말기신부전증으로 진행하여 결국 신대체요법이나 신이식을 시행받게 되었다. 역학적 조사의 결과 실제 CHN의 유발약제는 처음 의심된 분방기 (Stephania tetrandra)와는 전혀 기원이 다른 식물이면서도 중국명이 비슷한 광방기 (Aristolochia fang chi) 등이 잘못 수입되어 이에 함유된 aristolochic-acid에 의해 유발되는 신병증임이 1994년 역시 Vanherweghem 등에 의해 밝혀지게 되었다.

한편, 1994년 Vanherweghem이 3명의 Chinese herb nephropathy 환자의 신이식시 얻은 신장에서 간질의 섬유화와 함께 요로의 비전형적 세포소견, 그리고 이중 1명에서의 요관 세포종의 소견을 보고하였고, 1999년 Jean-Pierre Cosyns 등이 Chinese herb nephropathy로 신이식 수술을 받은 10명의 환자에서 얻은 19개의 신장을 분석한 결과 세뇨관을 포함한 신우, 요관 상피세포의 이상소견과 4명에서의 악성 요로암의 소견이 관찰됨을 보고하였다. 또, 1999년과 2000년에는 영국과 프랑스에서도 aristolochic acid가 함유된 약제에 의한 간질성신염과 요상피암이 보고되었다. 한편 2000년 초기 벨지움 환자 중 말기신부전이 발생한 39명에 대한 수술 (치료 또는 예방목적) 결과, 39명 중 18명 (46%)에서 암이 발견되었다. 그중 17명은 요도암 또는 신우암이고 1명은 방광암이었다. 그리고 39명 중 19명은 암의 위험도 높은 '요도의 형성이상 (dysplasia)'이고, 단지 2명만이 정상조직이었다는 충격적인 사실이 2000년 Norier 등에 의에 보고되었다[8].

결국 2000년에는 미국에서 한약제가 아닌 aristolochic acid를 함유한 건강보조식품을 복용한 2명에서 말기신부전증이 진단되면서 미국 FDA는 aristolochic acid를 함유한 건강보조 식품들의 유통을 전면 금지하고 aristolochic acid의 수입을 금지하였다[9] (Table 1).

국내의 경우 한약제들에 의한 신독성을 서술한 일부 논문이 있었으나[10-12] 실제 의심약제에서 arstolochic acid가 확인된 보고된 예는 단 한 예에 불과하다[13].

AAN의 임상 양상과 동양권 환자들의 특징

실제로 동양권의 aristolochic acid가 함유된 한약제에 의한 신독성은 Fanconi 증후군을 동반한 예가 주로 보고되었다[13-15]. 하지만, Fanconi 증후군이 동양권 환자들의 AAN의 특징적인 임상 양상인지에 대해서는 논란의 여지가 많아 아직 단정지을 수는 없다. 실제로 고전적인 서양 환자들이 AAN에서도 임상적으로 근위세뇨관 기원 효소의 분비 감소, 저분자 단백뇨의 증가가 특징적인 임상상이며 조직학적으로 특히 근위 세뇨관을 주 병변으로 특징적인 세뇨관-간질의 위축과 퇴화가 나타나기 때문이다.

일부 동양권 환자에서만 특징적인 Fanconi 증후군이 주로 보고된 이유에 대해서는 인종적 차이 외에도 몇 가지 설명이 존재하며 그 중 하나가 동양권 환자의 경우 한약제의 처방 특성상 다른 성분 미상의 phytotoxin의 함유되었을 가능성이 많다는 점이다.

하지만 AAN의 임상 발현에 있어 인종적 차이가 존재할 가능성은 무시할 수 없으며 실제로 일부에서 AAN의 가족성 발병의 보고가 있고 반대로 한가족 또는 비슷한 집단에서 여러 명이 aristolochic acid가 함유된 약제를 같이, 심지어 더 오래 복용하더라도 이 중 일부에서만 AAN이 발생하는 예외적인 증례들을 볼 때 aristolochic acid의 대사 경로에 대한 유전적 배경이 존재할 가능성도 있다[16].

AAN의 임상 양상 및 예후에 대해서는 실제 임상 연구가 시행될 수 없어 정확히 파악은 힘들지만 여태

Table 1. 미 FDA에 의해 확인된 Aristolochic Acid가 함유 건강보조 식품

제품명	제조 및 배급사
1. Rheumixx	PharmaBotanixx, Irvine, CA (Distributor), Sun Ten Laboratories, Inc., Irvine, CA (Manufacturer)
2. BioSlim Doctor's Natural Weight Loss System Slim Tone Formula	Thane International, LaQuinta, CA (Distributor)
3. Prostatin	Herbal Doctor Remedies, Monterey Park, CA (Distributor)
4. Fang Ji Stephania	Lotus Herbs Inc., LaPuente, CA (Distributor)
5. Mu Tong *Clematis armandi*	Lotus Herbs Inc., LaPuente, CA (Distributor)
6. Temple of Heaven Chinese Herbs Radix aristolochiae	Mayway Corporation, Oakland, CA (Distributor) and Almira Alchemy, Alachua, FL (Distributor)
7. Meridian Circulation	East Earth Herb Inc. (Brand name Jade Pharmacy), Eugene, OR
8. Qualiherb Chinese Herbal Formulas Dianthus Formulas Ba Zheng San	QualiHerb (Division of Finemost), Cerritos, CA (Distributor)
9. Clematis & Carthamus Formula 21280 (2 samples)	QualiHerb (Division of Finemost), Cerritos, CA (Distributor)
10. Virginia Snake Root, Cut *Aristolochia serpentaria* (2 samples)	Penn Herb Co., Philadelphia, PA (Manufacturer)
11. Green Kingdom Akebia Extract	Green Kingdom Herbs, Bay City, MI (Manufacturer) Ava Health, Grove City, OH (Distributor)
12. Green Kingdom Stephania Extract	Green Kingdom Herbs, Bay City, MI Ava Health (Distributor)
13. Neo Concept Aller Relief	BMK International, Inc., Wellesley, MA (Distributor), Sun Ten Labs, Irvine, CA (Manufacturer)
14. Mu Tong *Clematis armandi*	Botanicum.com, Winnipeg, Canada and Pembina, ND
15. Fang Ji Stephania	Botanicum.com, Winnipeg, Canada and Pembina, ND
16. Stephania tetrandra, roots, whole[1)]	Ethnobotanical, Racine, WI

U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Applied Nutrition
Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements April 9, 2001

까지의 보고를 종합하면 동양권 환자에서도 점진적인 영구적인 신기능 부전으로 진행하는 것이 주된 경과로 알려져 있으며 이러한 말기신부전으로의 진행은 동서양 지역, 발병시 급성 또는 만성의 임상상, Fanconi 증후군의 동반 여부 등에 별다른 영향을 받지 않으며 심지어 일부 경미한 세뇨관장애 만을 보인 환자도 결국 영구적인 신기능 부전으로 진행할 수 있다는 것이 현재까지의 정설이다[16, 17]. 또한 비뇨기계 상피세포암 역시 동양권 환자에서도 관찰 기간이 증가하면서 그 보고가 증가하는 추세이다[18].

AAN의 정의와 신손상 기전

AAN은 Aristolochia 계열의 식물의 사용으로 인해 (Table 2) 그 주성분인 aristolochic acid이란 phytotoxin이 유발하는 급, 만성 진행성 간질성 신염을 명하며 조직 검사상 근위 세뇨관을 포함한 세뇨관-간질의 위축과 퇴화, 진행성 신섬유화를 특징으로 하는 병증이다. 특히 AAN에는 aristolochic acid에 의한 요도세포 이형성이 특징적으로 나타나 임상 경과 중 악성 요로 상피세포암을 흔히 동반한다.

Aristolochic acid의 노출 여부는 의심약제에서 aristolochic acid를 직접 검출하거나 신장 또는 요로 상피암 조직에서 aristolochic acid에 의한 특징적인 DNA 부산물을 검출함으로서 확인될 수 있다.

만성 간질성신염의 한 종류로 AAN은 의학적 견지에서 신손상기전, 특히 진행성 간질성 섬유화의 기전을 이해함에 적합한 모델로 활용될 수 있다. 즉, aristolochic acid는 세뇨관에 대한 직접적인 신독성 효과 이외에도 신세뇨관 상피세포의 apoptosis를 유발하고[19] EGF 억제를 통해 상피세포 재생을 억제하고 myofibroblast로의 형질변형 (epithelial to mesenchymal transdifferentiation)을 유발하며[20] 세포외 간질 기질을 축적한다[20, 21]. 이들 작용은 신장에서의 TGFβ와 CTGF와 같은 각종 섬유화 인자들의 증가와 밀접한 관련이 있음이 보고되고 있다[19-21].

AAN의 예방 대책 및 결론

2000년 5월 미국 FDA는 aristolochic acid를 함유한 건강보조 식품들의 유통을 전면 금지하고 aristolochic acid의 수입을 금지하였으며 (Table 1) 이와 유사한 시기에 영국 등의 구미 지역에서도 유사한 조치가 이루어졌다.

Table 2. 현재 중국권에서 사용 중인 Aristolochia계 식물

식물명	비고
Aristolochia austroszechuanica	root : chunnan madouling
Aristolochia championii	called : baijin gulan
Aristolochia cinnabaria	sichuan zhushalian
Aristolochia contorta	fruit : beimadouling; stem : tianxianteng
Aristolochia debilis	fruit : madouling; stem : tianxianteng; root : qingmuxiang
Aristolochia fangchi	Root : guangfangji; also called Aristolochia westlandii
Aristolochia griffithii	madouling
Aristolochia heterophylla	root : hanzhongfangji; mufangji in Japan
Aristolochia jinshanensis	Stem and rhizome : jinshan madouling
Aristolochia kwangsinensis	Yuanye madouling
Aristolochia manshuriensis	vine : guangmutong; fruit : tongbei madouling
Aristolochia mollissima	whole plant : xungufeng
Aristolochia moupinensis	root : ningfangji; also called zhuntong
Aristolochia neolongifolia	root : xianye madouling
Aristolochia ovatifolia	
Aristolochia shimadai	stem : tianxianteng; fruit : madouling in Taiwan
Aristolochia tuberosa	zhushalian
Aristolochia tagala	root
Aristolochia versicolor	root : yindai

Source : http://www.itmonline.org

Table 3. 한약제 방기*의 원료로 사용가능 한 식물 재료

원자재 (식물)명	비고
Stephania tetrandra	called hanfangji; Menispermaceae family
Aristolochia fangchi	called guangfangji; Aristolochiaceae family
Aristolochia austroszechuanica	called yibinfangji and chuannan madouling; Aristolochiaceae family
Aristolochia heterophylla	called hanzhongfangji; Aristolochiaceae family
Aristolochia moupinensis	called ningfangji; Aristolochiaceae family
Cocculus trilobus	called mufangji; Menispermaceae family
Cocculus orbiulatus	as above
Sinomenium acutum	called qingfengteng and maoqingteng, used in Japan As fangji; Menispermanceae family
Cyclea racemosa	considered adulterant; Menispermaceae family
Diploclisia affinis	considered adulterant; Menispermaceae family
Stephania excentrica	considered adulterant; Menispermaceae family

*뿌리를 이용
Reference : http://www.itmonline.org

이 같은 원칙은 일부 동양권 국가에도 도입되어 일본, 한국, 중국본토, 타이완과 같은 실제 동양의학이 보편화된 국가에도 시행되고 있다. 이런 조치들은 원칙적으로 향후 AAN의 빈도를 감소시키는데 기여할 것으로 생각된다.

하지만 이전의 CHN 또는 AAN의 대부분이 벨기에 증례들에서 보듯이 Chinese herb nephropathy는 현재 국내에서도 사용되는 목통(木通, Akebia quinata)과 분방기(粉防己, Stephania tetrandra) 등과는 기원이 전혀 다른 식물인 관목통(關木通, Aristolochia manshuriensis), 광방기(廣防己, Aristolochia fangchi) 등이 오용되어 발생한 점을 고려할 때 aristolochic acid가 함유된 식물의 유통에 더욱 철저한 주의를 기해야겠다.

실제로 벨기에의 예를 보듯 한약을 포함하는 식욕억제제가 1975년경부터 벨기에에서 안정성을 인정받고 허가받아 15년간 사용되면서 전혀 보고가 없었던 AAN의 증례들이 분방기 (Stephania tetrandra)가 aristolochic acid가 함유된 광방기 (Aristolochia fangchi)로 교체된 이후인 1990년부터 관찰되기 시작하였고, 국내에서의 몇몇 보고들 역시 중국에서 약제 수입이 증가하기 시작한 1990년 중반 이후부터 관찰되기 시작하였다.

더구나 가까운 중국에서는 이처럼 기원식물이 다른 aristolochic acid가 함유된 약제들이 실제로 치료 목적의 방기와 목통의 대용으로 널리 사용되어지고 있어 국내에서도 일부 수입되고 실제 유통될 가능성이 있다 (Table 3, 4). 국내에서의 aristolochic acid 함유 한약재의 유통은 이미 1998년 금지되었다고는 하나 실제 제 등[22]이 보고한 2001년 식약청 보고서에는 국내 방기 유통품 중 15품목 중 5품목에서 aristolochic acid가 검출되었음을 고려할 때 수입 광방기의 유통이 완전히 근절되었는지에 대해서는 확실하지 않다. 한편, 역시 aristolochia계 식물을 주원료로 하는

Table 4. 한약제 목통*의 원료로 사용가능 한 식물 재료

원자재 (식물)명	비고
Aristolochia manshuriensis†	called guangmutong; Aristolochiaceae family
Aristolochia kaempferi	root used as source of fangji
Aristolochia moupinensis	used in Japan;
Akebia quinata	Lardizabalaceae family
Akebia trifoliate	probable premodern source in China
Clematis argentilucida	called damutong; Ranunculaceae family
Clematis armandi	called xiaomutong
Clematis finetiana	called shanmutong
Clematis filamentosa	called ganmutong
Clematis montana	called chuanmutong

*줄기를 이용, †현재 홍콩에서 가장 많이 수출되는 목통의 재료는 관목통 (guangmutong, Aristolochia manshuriensis)임
Reference : http://www.itmonline.org

마두령은 AAN을 직접적으로 유발했다는 보고가 아직 학계에는 없기는 하지만 성분검사에서 aristolochic acid가 분명히 검출되고 있어[22, 23] 현재 마두령의 유통이 허용되고 있는 점에 대해 논쟁의 대상이 되고 있다. 따라서 이러한 AAN의 발생을 방지하기 위해서는 국내 기원 식물 한약재의 사용, 불법 한약재의 사용금지, 소량의 aristolochic acid를 함유한 일부 한약제의 유통 금지, 그리고 AAN을 막기 위한 한의사와의 양, 한방 공조체계가 국민 보건을 위해 필요할 것으로 사료된다. 또한 과거 사용되었던 것으로 추정되는 수입 aristolochic acid 함유 약제에 의해 향후 비뇨기계 상피세포암의 발생 빈도가 증가할 가능성에 대해 신장내과 및 비뇨기과 의사의 주의 깊은 관심을 필요로 한다.

참 고 문 헌

1) 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
2) Andre Kabahda, Michel Jadoul, Robert Lauwerys, Alfred Bernard : Low molecular weight proteinuria in Chinese Herbs. *Nephropathy* **48**:1571-1576, 1995
3) Joelle L. Nortier, Monique M. Deschodt-Lanchodt : Proximal tubular injury in Chinese Herbs Nephropathy : Monitoring by neutral endopeptidase enzymuria. *Kidney International* **51**:288-293, 1997
4) Paul Pui-Hay But, Shuang-cheng Ma : Chinese-Herb Nephropathy. *Lancet* **354**:1731-1732, 1999
5) Graham M Lord, Rajat Tagore, Terry Cook, Peter Gower, Charles D Pusey : Nephropathy caused by Chinese Herbs in the UK. *Lancet* **354**:481-482, 1999
6) 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 herbs nephropathy. Cancer Res. 1996;56:2025-8
7) 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**: E26, 2001
8) 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
9) Lewis CJ : Letter dated may 16, 2000
10) 최규헌, 정현주, 박조훈, 박형천, 강신욱, 하성규, 이호영, 한대석, 최이준 : 한약 복용과 관련된 신병증. *대한신장학회지* **15**:365-372, 1996
11) 남기덕, 이태원, 조정현, 양문호, 조병수, 홍성표, 임천규, 김명재 : Chinese herb nephropathy 1예. *대한신장학회지* 19:751-755, 2000
12) 최창열, 윤여욱, 이동규, 정재면, 홍태원, 한상웅, 백승삼, 박문향, 김호중 : Fanconi 증후군으로 발현한 Chinsese herb nephropathy 1예-서양형과 동양형의 차이비교. *대한신장학회지* **22**:118-123, 2003
13) Lee SH, Lee TW, Lee BC, Choi HJ, Yang MH, Ihm CG, Kim MJ : Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid. *Nephrology* **9**:126-129, 2004
14) Yu Y, Zheng F, Li H : Chinese herbs-induced nephropathy renal failure with Fanconi's syndrome. *Chin J Inern Med* **42**:110-112, 2003
15) Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T : Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan : are there any differences from Belgium? *Intern Med* **40**:296-300, 2001
16) Li X, Wang H : Aristolochic acid nephropathy : What we know and what we have to do
17) Su T, Li X : Progression of chronic tubulointerstitial nephritis induced by Chinese herb containing aristolochic : follow up of fourty patients. *J Am Soc Nephrol* **14**:A300, 2003 (abstract)
18) Chen W, Chen Y, Li A : Uroepithelial carcinoma in patients with chronic aristolochic acid nephropathy. *Chin J Nephrol* **20**:15-17, 2004
19) Li B, Li XM, Zhang CY, Wang X, Cai SQ : Cellular mechanism of renal proximal tubular epithelial cell injury induced by aristolochic acid I and aristololactam I. *Beijing Da Xue Xue Bao* **36**:36-40, 2004
20) Chen W, Chen Y, Zhang J, et al. : Study on transdifferentiation of renal tubular cells in patients with chronic aristolochic acid nephropathy. *Chinese J Nephrol* **19**:6-9, 2003
21) Yang, LIX, Wang H : roles of connective tissue growth factor in the fibrosis of Manchurian ductchmanspipe induced tubulointerstitial nephropathy. Chinese J Nephrol **19**:213-18, 2003
22) 제갈련, 성락선, 이종필, 박상용, 정영자, 조창희, 조

소연, 하광원, 이홈숙, 이형규 : 생약 및 생약 (한약) 제제의 품질평가법 연구 -유통 생약 중의 아리스톨로크산의 함량에 관한 연구-. *식품의약품안전청 연구보고서* **5**:167-174, 2001

23) 손경희, 이규식, 김순선, 김소희, 곽승준, 채수영, 박철훈, 김병호, 최요우, 이종필, 제금련, 강진석, 장동덕, 길광섭, 최강식, 박귀례 : 아리스톨로크산 함유 생약제의 안전성 평가 연구 -생식, 발생독성시험연구-. *식품의약품안전청연구보고서* **5**:590-602, 2001