

한의학 腎 기능계에 관한 분자생리학적 고찰

박미소·조정효¹·허왕정²·류호룡^{2*}

대전대학교 대전한방병원 임상시험센터, 1: 대전대학교 한의학과 간계내과학교실,
2: 대전대학교 한의학과 심계내과학교실

A Review on "Kidney" Functional System in Korean Medicine : From the Perspective of Molecular Physiology

Miso S. Park, Junghyo Cho¹, Wangjung Hur², Horyong Yoo^{2*}

Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University,

1: Department of Hepatology and Hematology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,

2: Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

In Korean medicine, the "five viscera" theory develops into the theory of homeostasis, in which the dynamic equilibrium state of the yin yang and five elements in the body maintain the balance of the physiological functions. The "five viscera" of the "five elements" can also be referred to as the "functional system," a conceptual system that includes all functional interactions mediated by the organ as well as the organ itself. Nowadays, the structure and function of the organs and tissues in the body are being re-examined, and there is now enough evidence that organs, structures, and their functions that belong to the same "element" are all connected in terms of energy metabolism. The functional system of the "kidney" includes the kidney itself, as well as other components that belong to "water" of the five elements such as bladder, bone, ear, essence, memory, and fear. The authors will discuss the latest findings in science and medicine to expand the understanding of the "Kidney" functional system to the level of molecular physiology.

keywords : Kidney, Metabolism, Physiology

서 론

음양오행(陰陽五行)은 동양에서 발달한 범주체계로, 서양의 이분법적 범주체계가 분류 대상을 맥락 및 주변 상황으로부터 분리하여 관찰하는 방법을 취하는 것과는 다르게 대상과 맥락을 함께 고려하여 양극을 이루는 두 가지를 모두 취하는 방식을 택한다. 음양오행 사상이 동양문화 속에 깊이 자리 잡게 됨에 따라 모든 사물의 속성 및 현상을 전체인 태극(太極)을 구성하는 일부분으로 보고, 각 부분 간의 상호작용을 세밀하게 관찰하여 이를 음양(陰陽) 및 오행(五行)의 범주체계를 기반으로 설명하고자 하는 시도들이 이루어졌다. 한의학에서도 마찬가지로 인체의 여러 장부 및 생리 기능을 음양오행의 체계에 배속시켰으며, 이는 이들의 순환-상생-상극관계에 따라 인체 생리 기능의 평형이 유지된다는 이론으로 발전하였다. 즉, 한의학에서 각각 목(木), 화(火), 토(土), 금(金), 수(水)의 오행에 배속(配屬)되는 간(肝), 심(心), 비(脾), 폐(肺), 신(腎) 등의 오장(五臟)은 단순히 인체의 해부학적 구조만을 지칭하는 용어가 아닌, 해당 장기의 구조와 기능 두 가지 의미를 복합적으로 함축하는 용어이며 이는 각각의 장기 및 인체 내의 기능적 상호작용을 모두 고려한 개념적 체계인 '기능계'라고도 지칭할 수 있다.^{1,2)}

그중 신(腎) 기능계는 해부학적 장기인 신장뿐 아니라 오행학설의 수(水)에 배속되는 신(腎), 방광(膀胱), 골(骨), 이(耳), 정(精), 지(志), 공(恐), 등의 기능을 모두 포괄한다. 이러한 오행 배속은 예로부터 한의학의 보편 원리로 받아들여져 왔으나, 이를 통해 해당 장부의 기능을 객관적으로 설명하지 못하며, 실제 현상과 괴리가 있다는 비판이 일부 학자들에 의해 지속적으로 제기되어 왔다.³⁾ 또한 전통 한의학 이론은 생명체의 기관계 수준에서의 관찰을 기반으로 형성되었으며, 아직 그 이론이 조직 및 세포 수준까지 연결이 부족하다는 한계가 있다.¹⁾ 그러나 현대에는 분자생물학 및 시스템 생물학을 토대로 생체의 구조와 기능이 새롭게 재조명되고 있으며, 신(腎), 방광(膀胱), 골(骨), 이(耳), 정(精), 지(志), 공(恐) 등은 모두 에너지대사의 측면에서 서로 연결이 되어 있다는 최신 근거들이 축

적되고 있다. 본 논문에서는 이를 논함으로써 오행학설에서 수(水)에 해당하는 신(腎) 기능계에 대한 이해의 범위를 분자생리학의 수준까지 확장하고자 한다.

본 론

1. 腎主水

『黃帝內經 素問 上古天真論』에서는 “腎者主水, 受五臟六腑之精而藏之”라고 하였다. 또한, 『難經集注』 및 『景岳全書』, 『東醫寶鑑』 등 여러 한의학 고전에서도 “腎은 물을 주관한다”라고 언급하여 신장의 기능이 인체의 체액 조절과 관련이 있다는 것을 논하고 있다.⁴⁾ 인체에서 신장의 주된 기능은 세포외액의 항상성을 유지하는 것이다. 세포외액의 삼투압 및 총량은 각각 나트륨의 농도와 총량에 크게 영향을 받으며, 신장은 체내의 수분과 나트륨의 양과 균형을 조절하여 체액의 농도와 부피를 조절한다.⁵⁾ 인체에서 소변 배출량은 주로 활동량이 늘어나는 낮에 증가하고, 활동량이 줄어드는 밤에 감소하며, 이와 더불어 신장 사구체의 여과 속도(glomerular filtration rate, GFR), 신장혈장유량(renal plasma flow, RPF), 피질-수질 농도기울기(cortico-medullary gradient) 및 신장 피질과 수질의 산소 수준 등도 일주기 리듬에 따른 변동을 나타낸다.⁶⁾ 또한 신장은 중탄산염(bicarbonate)을 재흡수하거나, 요적정산(titratable acid) 및 요산(uric acid) 등을 소변으로 분비함으로써 혈액과 세포외액의 전해질 및 산염기 항상성 유지에 관여한다. 만성 신부전(chronic kidney disease, CKD) 환자에서는 산 배출 및 중탄산염의 재흡수에 문제가 생기며 그 결과 체내에 산이 누적되어 대사성 산증이 발생할 수 있다.⁷⁾ 신장에서 산-염기 균형을 조절하는 인자들 또한 일주기 영향을 받으며, 소변의 pH는 밤에 더 낮은 경향을 나타내는 것으로 알려져 있다. 신장은 또한 체액량 조절과 레닌(renin) 호르몬을 통해 혈압 조절을 한다. 신장의 일주기 리듬은 주변 환경에서 단서가 주어지지 않아도 오랜 기간 유지되는 경향이 있는데, 이러한 신장의 리듬이 망가지게 되면 고혈압, 당뇨병

Horyong Yoo, Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon

E-mail : hryoo@dju.kr · Tel : +82-42-470-9131

Received : 2022/07/06 · Revised : 2022/10/17 · Accepted : 2022/10/25

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2022.10.36.5.169>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

등의 질환 위험이 증가하게 된다.⁸⁾

분자 수준에서 신장의 일주기에 따른 체액 대사의 조절 기전은 BMAL1(brain and muscle ARNT-like 1)-CLOCK(circadian locomotor output cycles protein kaput)의 이형이량체(heterodimer) 및 일주기 시계로 제어되는 유전자들(circadian clock-controlled genes, CCGs)로 구성된 생체시계(circadian clock) 유전자의 전사-번역 피드백 고리(transcription-translation feedback loop, TTFL)의 영향을 받아 이루어진다. 포유류에서는 뇌의 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)에 중심 시계(central clock)가 존재하며, 나머지 모든 장기 및 조직에 말초 시계(peripheral clock)가 존재하는데, 이 둘은 서로 상호 영향을 미치며 동기화된다. 대부분의 전사체들은 기관이나 조직, 그리고 세포의 종류에 대하여 특이적으로 발현되는데, 여러 장기 기관 중에서 신장은 간 다음으로 높은 비율의 일주기 전사체를 가지고 있는 것으로 여겨진다. 인체의 여러 기관에서 일주기에 따라 발현이 조절되는 유전자들은 서로 상이하며, 각 기관에서 특징적으로 일주기성 발현 패턴이 나타나는 유전자들은 해당 기관의 핵심 기능과 연관되는 경향이 있다. 신장에서 일주기에 따라 발현되는 물질 운반 관련 유전자로는 *Avpr1*(arginine vasopressin receptor 1), *Avpr2*(arginine vasopressin receptor 2), *Aqp1*(aquaporin 1), *Aqp2*(aquaporin 2), *Aqp3*(aquaporin 3), *Aqp4*(aquaporin 4), *Slc6a6*(solute carrier family 6 member 6), *Slc6a9*(solute carrier family 6 member 9), *Slc9a3*(solute carrier family 9 member A3), *Slc14a2*(solute carrier family 14 member 2), *Scnn1a*(sodium channel epithelial 1 subunit alpha), *Gilz*(glucocorticoid-induced leucine zipper), *Usp2* (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 2) 등이 있다. 일주기에 따른 변화는 전사체 뿐 아니라 단백질체, 아세틸롬(acetylome) 등의 수준에서도 이루어지는데, 이에 관한 연구는 현재도 계속해서 진행되고 있으며, 아직 더 밝혀져야 할 부분들이 많이 남아 있다.^{6,9)}

2. 腎과 膀胱

『黃帝內經 素問 靈蘭秘典論』에서는 “膀胱은 州都之官이니 津液藏焉하며 氣化則能出矣”이라고 하여 소변을 저장하고 배설하는 방광의 기능을 언급하였다.⁴⁾ 신장의 체액 조절 기능과 마찬가지로 소변의 배설 기능 또한 일주기 조절을 통해 이루어진다. 사람을 포함한 주행성 동물에서는 밤에 수면을 취할 때 뇌의 각성 정도가 줄어들고, 신장의 소변 생성량이 감소하며, 방광의 기능적 용적(functional bladder capacity)이 증가하여 배뇨 빈도가 감소하게 된다. 한편, 낮 동안에는 뇌의 각성 정도가 증가하고, 신장의 소변 생성량이 증가하며, 방광의 기능적 용적은 감소하여 배뇨 빈도가 증가하게 된다.¹⁰⁾ 이러한 소변 생성과 배설의 일주기 조절은 건강한 성인에서는 24시간 동안 매시간 일정한 양의 음식을 섭취하더라도 유지되는 것으로 나타났다.¹¹⁾ 특히 어린아이와 노인에서 이러한 조절이 잘 이루어지지 않는 경우가 더 흔한데, 이는 야뇨증 또는 잦은 야간뇨로 이어지게 된다.¹⁰⁾

방광의 소변 배설 기능에 영향을 미치는 수면 시 뇌의 각성 정도, 신장의 소변 생성량, 그리고 방광의 기능적 용적의 조절은 모두 일주기 리듬의 영향을 받는다. 우선, Clock, Bmal1, CRY, PER, TIMELESS 등의 생체시계 유전자 변이는 수면 시 뇌의 활성 정도와 수면 패턴 등에 영향을 미치는 것으로 밝혀져 있다.^{10,12-15)} 또한, 항이노 호르몬인 바소프레신(vasopressin)은 혈장의 삼투성과 선형 관계를 나타내는데, 수면 시에는 예외적으로 혈장의 삼투도와 관련 없이 혈액 내에 높은 농도로 존재하며, 이러한 바소프레신의 일주기 조절은 시교차상핵에 의해 이루어진다.¹⁶⁾ 더불어 바소프레신 수용체인 *Avpr1*, *Avpr2*는 또한 신장에서 일주기 조절을 받아 발현이 된다.⁶⁾ 그 외에도 나트륨 이온 수송과 관련이 있는 *Slc9a3*, *Gilz*, *Usp2*, *Scnn1a*, 타우린(taurine) 운반과 관련이 있는 *Slc6a6*, 글리신(glycine) 운반과 관련이 있는 *Slc6a9*, 수분 통로 *Aqp2*와 *Aqp4* 등은 모두 신장에서 일주기 조절을 받아 발현이 되며, 이들은 모두 체액 대사 및 배설 기능의 일주기 조절과 관련된다.⁹⁾ 소변으로 배설될 수 있는 물질의 종류는 다양한데, 실제로 젊은 성인을 대상으로 한 연구에서 확인한 결과 수분과 전해질의 배설과 재흡수에는 일주기 패턴이 존재하였다.¹⁷⁾

한편, 방광에는 간극 결합 유전자(gap junction gene)인 Connexin43이 특이적으로 일주기 패턴을 나타내는 것이 밝혀졌다. 이 유전자는 방광 근육의 민감도를 증가시킴으로써 방광의 기능적 용적을 감소시키는 음성 조절 기능을 한다. Negoro 등은 야생형의 쥐에서는 방광의 Connexin43의 발현이 일주기 리듬에 따라 변화하지만, Cry 유전자가 없는 쥐에서는 이러한 리듬이 소실되는 것을 확인하였다.¹⁸⁾ 방광의 일주기 리듬은 또한 부신 피질에서 분비되는 호르몬인 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 영향을 받아 조절된다. Chihara 등은 코르티코스테로이드(corticosteroid)의 일종인 dexamethasone 자극이 사람 요상상피세포주(human urothelial cell-line)의 생체시계 유전자 *Bmal1* 발현을 변화시킴을 확인하였다. 또한 양측 부신 절제술을 시행한 생쥐에게 활동하지 않는 시간에 코르티코스테론(corticosterone)을 투여 시 생체시계 유전자 발현 패턴이 4시간 앞당겨짐을 확인하였다.¹⁹⁾

3. 腎主骨

『黃帝內經 素問 宣明五氣論』에서 “腎은 骨을 주관한다”라고 하였으며, 『陰陽應象大論』에서는 “腎이 骨髓을 생한다”라고 하였으며, 『生氣通天論』에서는 함미(鹹味)와 골(骨)의 관련성을 명시하여, 신(腎)과 골(骨), 그리고 함미(鹹味)의 연관성을 지목하였다.⁴⁾ 실제로 신장은 골과 미네랄 대사에 있어 중요한 기능을 한다. 신장은 비타민 D를 활성화시켜서 인체 칼슘 섭취와 그 작용에 영향을 준다. 혈청의 비타민 D 수준은 신기능과 역상관관계를 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 또한, 만성 신부전 환자에서는 심각한 비타민 D 결핍증이 나타나며, 25-(OH)vitamin D를 활성화된 형태인 1,25 dihydroxy-vitamin D로 변환하는 능력이 감소하여 골과 미네랄 대사에 문제가 나타나며,²¹⁾ 최근에는 이러한 현상을 지칭하기 위하여 만성 신부전-미네랄 뼈 질환(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)이라는 용어가 만들어지기도 하였다.²²⁾

Ju 등(2014)은 “腎主骨”의 기전으로 비타민 D 흡수를 조절하고, 인간성장호르몬(human growth hormone)을 소마토메딘(somatomedin)으로 전환하며, 칼슘, 인, 기타 미량 원소 등의 대사를 조절하며, 생식샘, 갑상샘, 부갑상샘 등의 호르몬 분비를 조절하고, 신경계, 내분비계 및 면역계(neuroendocrine immune network)를 조절하는 작용 등을 제시하였다. 또한, 파골세포 기능을 조절하는 OPG(osteoprotegerin)-RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B)-RANK(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 경로 및 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis), 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축(hypothalamus pituitary thyroid axis, HPT axis), 그리고 시상하부-뇌하수체-생식선 축(hypothalamus-pituitary-gonadal axis, HPG axis) 등이 모두 “腎主骨”의 기능과 밀접한 연관이 있음을 제시하였다.²³⁾ Zhu 등(2022)은 더 구체적인 예를 제시하여, 에스트로젠(estrogen) 또는 테스토스테론(testosterone) 등의 호르몬이 골 대사에 영향을 미치기 때문에 이러한 성호르몬이 결여된 동물 모델에서 골다공증이 유발됨을 들었다. 나아가 실제 임상에서도 성호르몬 결여나, HPG 축에 영향을 미치는 약물 복용 등은 골밀도 감소로 이어지기도 한다.²⁴⁾

뼈세포의 분화 및 뼈의 형성과 재흡수는 호르몬과 자율신경계, 그리고 일주기 유전자의 영향을 받아 이루어진다. 뼈는 인체의 기본 골격을 형성함과 동시에 내분비기관으로 작용하는데, 최근 발견에 의하면 골아세포(osteoblast), 연골세포(chondrocytes), 그리고 파골세포(osteoclasts) 등 대사 기능이 있는 뼈세포들은 모두 일주기 시계의 영향을 받는다.²⁵⁾ 그 중 골아세포에서 비타민 D의 활성화된 형태인 1,25 dihydroxy-vitamin D와 비타민 K 등에 의해 생성 및 카르복시화가 촉진되며, 유산소 운동을 했을 때 활성화된 형태로 혈중 농도가 증가하는 오스테오칼신(osteocalcin) 호르몬²⁶⁻²⁸⁾은 인체 에너지대사 조절에 있어 다양한 기능을 하는 것이 밝혀졌다. 오스테오칼신은 국소적으로는 뼈의 재흡수를 촉진하며, 전신적으로는 췌장 베타-세포(pancreatic beta-cell)의 증식 및 지방세포(adipocyte)의 유전자 발현을 조절하며, 인슐린(insulin)과 아디포넥틴(adiponectin)의 분비와 합성을 증가시키며, 남성에서는 정소의 라이디히세포(Leydig cells)에서 테스토스테론 생성을 조절한다.^{29,30)} 이러한 오스테오칼신의 혈중 농도는 여러 골교체(bone

turnover) 지표 중 골형성표지자로 활용되는데, 남녀에서 모두 오전에 감소하고 오후에 증가하여 야간에 최고점을 찍는 등 일주기 변화를 나타낸다.³¹⁾ 이러한 오스테오칼신의 일주기 리듬은 뼈의 형성 리듬과 혈중 코르티솔 수치 등 복합적인 인자들의 영향을 받아 나타나는 것으로 여겨진다.^{32,33)}

한편, 만성 신부전 환자에서는 흔히 골밀도(bone mineral density) 감소, 빈혈, 이상지질혈증, 영양 이상 등이 동반되며, 혈중 오스테오칼신과 아디포넥틴 수치는 신부전 환자에서 골밀도와 부적 상관관계가 있어, 골밀도가 낮은 환자일수록 높게 나타나는 경향이 있다.²⁹⁾ 또한, 지방세포 유래 호르몬인 렙틴(leptin)은 골아세포와 위장 상피 세포 등에서도 분비되며 신장을 통해 체외로 배출되는데, 신기능이 저하됨에 따라 혈중 농도가 증가하는 경향이 나타난다.³⁴⁾ 인체에서 지방세포는 골수 내에도 존재하는데, 골수지방조직(bone marrow adipose tissue)은 나이 및 고지방식에 따라 증가하며, 골수에서 지방조직이 증가함에 따라 조혈모세포는 점차 감소하는 추세를 나타낸다. 기존에는 골수지방조직이 단순히 골수에서 공간만을 차지할 뿐 별다른 기능을 하지 않는 조직으로 여겨졌으나, 최근에 와서 에너지대사 측면에서 활발한 기능을 한다는 것이 밝혀졌다. 골수지방세포(bone marrow adipocyte)는 렙틴, 프로스타글란딘(prostaglandin), 인터류킨 6(Interleukin 6, IL-6), 아디포넥틴 등을 분비한다. 골수지방조직은 일반적으로 골수의 기질(stroma)에 있는 조혈모세포(hematopoietic stem cell)로 하여금 골수성 전구세포(myeloid progenitors)로 분화하도록 유도하며, 적혈구 생성 과정에도 관여하는 것으로 여겨진다. 그러나 골수지방조직의 기능은 복잡하며 부위에 따라 차이가 있어 향후 많은 연구가 필요하다.³⁵⁾

4. 腎主耳

『黃帝內經 素問 陰陽應象大論』에서는 “腎主耳，在竅爲耳”⁴⁾라고 하였으며, 한의학에서 腎 기능의 저하로 나타날 수 있는 병증 중에는 이명(耳鳴), 이롱(耳聾)이 포함되어 있다.³⁶⁾ 신기능 저하와 청력상실(hearing loss)의 상관관계는 이전부터 알려져 있었다. 알포트증후군(Alport syndrome), 파브리병(Fabry disease), 아가미-귀-콩팥 증후군(brachio-oto-renal syndrome), 알스트롬 증후군(Alström syndrome), 바터증후군(Bartter syndrome) 등의 질환에서는 모두 신장 기능의 저하와 청력 상실이 동반되어 나타나는 것으로 보고되어 있다.³⁷⁻⁴¹⁾ 알포트 증후군과 연관이 있는 COL4A3, COL4A4 유전자 변이는 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis) 환자의 약 10%에서도 확인되어, 국소분절사구체경화증 환자 중 알포트 증후군의 스펙트럼에 속하는 경우가 존재할 수 있다.³⁷⁾ 아가미-귀-콩팥 증후군은 다양한 유전자 변이를 동반할 수 있으며 내이, 중이, 외이의 형성이상 및 청력 손실이 나타난다. 그 중 특히 EYA1 유전자 이상이 있는 환자들의 절반 이상에서 신장 저이형성(renal hypodysplasia)이 동반되어 나타나는 것이 확인되었다.³⁹⁾ 알스트롬 증후군은 청력 손실, 신장의 위축(dystrophy) 외에도 대사 이상, 확장성 심근병증 등을 동반하며 이는 ALMS1 유전자의 다양한 이상에 기인한다. ALMS1 유전자의 기능은 아직 완전히 밝혀져 있지 않으나, 엔도솜(endosome) 및 섬모(cilia)의 수송, 그리고 세포 주기 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 바터 증후군은 세뇨관(renal tubule) 후상행각(thick ascending limb)에서 염분 재흡수에 관여하는 통로(channels)와 수송체(transporters)를 암호화하는 유전자의 돌연변이로 인해 나타나는 질환으로, 역시 청력 손실을 동반한다. 병태생리가 아직 명확하게 밝혀지지는 않았으나 다양한 가설이 제시되고 있다.⁴¹⁾

신장과 내이의 달팽이관은 유사한 항체결합성(antigenicity)을 가지고 있으며, 발생 시 유사한 유전 인자의 영향을 받으며, 유사한 수액 및 전해질 대사 매커니즘을 통하여 기능하기 때문에 신장 기능 저하와 청력 상실이 동시에 나타날 수 있다는 견해도 있다.⁴²⁾ 최근 들어 대규모 연구에서도 신장 기능과 청력의 상관관계가 밝혀지기 시작했다. 45세 이상 성인 12,508명을 대상으로 한 Liu 등(2020)의 연구에서는 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)에 따라 대상자를 세 개 군으로 나누었을 때, eGFR이 90 ml/min/1.73m² 이상인 군에 비하여 eGFR이 60

ml/min/1.73m² 미만인 군에서 청력 상실의 오즈비(odds ratio)가 2.32였으며, 연령, 성별, 교육 수준, 거주 지역, 흡연 여부, 음주 여부, 체질량지수, 중심 비만, 고혈압 여부, 당뇨 여부, 중풍 과거력, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치 등에 대한 보정을 하였을 때도 청력 상실의 오즈비가 1.25로 통계적으로 유의한 수준으로 나타났다.⁴³⁾ 19세 이상의 한국인 5,226명을 대상으로 한 서 등(2015)의 연구에서도 eGFR이 60 ml/min/1.73m² 이상인 군에 비하여 eGFR이 60 ml/min/1.73m² 미만인 군에서 연령, 성별, 흡연 및 음주 여부, 체질량지수, 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 및 미세알부민뇨 여부 등에 대하여 보정을 하였을 때 청력 장애의 오즈(odds)가 1.25배 높은 것으로 나타났다.⁴⁴⁾

한편, 국내 여성을 대상으로 한 연구 결과에 의하면 흔히 발생하면 전정기관의 장애이며 이석증(otolithiasis)으로도 알려진 특발성 양성 돌발성 두위현훈(idiopathic benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)을 진단받은 78명의 환자군은 177명의 대조군에 비하여 골밀도가 낮은 경향이 나타나는 것으로 밝혀졌다. 또한, 골밀도가 낮은 BPPV 환자의 경우 치료를 위해 시행되는 이석정복술(canalith repositioning maneuver)의 횟수가 더 많이 필요하였으며 재발을 또한 높게 나타났다.⁴⁵⁾ 보다 최근의 국내 연구에서는 130명의 남녀 환자군과 130명의 대조군을 대상으로 골밀도와 함께 혈청 25-hydroxyvitamin D 수준이 함께 측정되었는데, 여성에서는 BPPV 환자군이 대조군과 비교하면 골밀도가 유의하게 저하된 것으로 확인되었으며, 환자의 나이가 BPPV의 재발과 관련이 있었다. 남성에서는 BPPV 환자군이 대조군과 비교하면 혈청 25-hydroxyvitamin D 수준이 낮은 것으로 나타났다.⁴⁶⁾ 최근의 메타 분석 연구에서 BPPV 환자의 경우 부족한 비타민 D를 보충함으로써 재발을 일정 부분 방지할 수 있음이 밝혀졌다.⁴⁷⁾

5. 腎藏精

앞서 언급하였듯이, 『黃帝內經 素問 上古天真論』에서는 신(腎)이 “受五臟六腑之精而藏之”⁴⁾한다고 하였다. 한의학에서 흔히 언급되는 “乙癸同源” 또는 “肝腎同源” 등의 표현은 신(腎)과 간(肝)의 치료 방법에 있어 겹치는 요소가 존재한다는 의미이며, 이는 두 장부의 조혈 기능과도 관련이 있다.⁴⁸⁾ 신장은 적혈구 생성 촉진 인자인 에리스로포이에틴(erythropoietin, EPO)을 분비하여 조혈작용을 돕는다. 에리스로포이에틴은 태아에서는 간에서 생성되지만, 점진적인 전환을 거쳐 출생 후에는 신장에서 생성된다.⁴⁹⁾ 신장은 또한 산소 분압(oxygen tension)과 세포외액의 부피(extracellular volume)를 감지하고, 에리스로포이에틴 호르몬 및 수액대사 조절을 통하여 적혈구용적률(hematocrit)을 45%로 유지하는 데 직접 관여한다.⁵⁰⁾ 이는 “腎主納氣”의 기능으로도 이해될 수 있다. 노쇠(老衰), 허로(虛勞), 구병(久病) 등으로 인해 신허(腎虛)하고 정(精)이 고갈되면 신(腎)의 납기(納氣) 기능이 감퇴하게 된다.⁵¹⁾ 빈혈은 만성 신부전의 합병증으로 흔히 발생하며⁵²⁾, 노년층에서 다른 원인으로 설명되지 않는 빈혈 또한 나이의 증가에 따른 신장의 조혈 기능 감퇴로 발생할 수 있을 것으로 여겨진다.⁵³⁾

한의학에서 정(精)은 또한 생식 능력과도 관련이 있다.⁵⁴⁾ 신장 기능은 성호르몬의 상태와 관련이 있다는 것은 국제 신장병 전문의들의 공통 견해이기도 하다. 만성 신부전 환자에서는 남녀 모두 성호르몬 수치 및 변동에 이상이 나타나며, 생식 세포의 양과 질이 저하되며, 생식 능력 감퇴가 나타난다.⁵⁵⁾ 또, 앞서 언급되었듯이 성호르몬의 감퇴는 골밀도 저하로 이어질 수 있다. 골아세포에서 주로 생성되는 오스테오칼신은 골형성표지자로,⁵⁶⁾ 남성에서는 오스테오칼신이 생식 기능에 직접 관여하는 것으로 알려져 있다. 혈청 오스테오칼신의 기준치는 남성이 여성보다 높다. 오스테오칼신 또는 오스테오칼신 수용체인 Gprc6a(G protein-coupled receptor family C group 6 member A) 유전자를 녹아웃(knock-out) 시킨 수컷 쥐들은 인슐린 저항성을 나타내며, 혈중 테스토스테론 수치가 낮고, 황체형성호르몬(leutinizing hormone, LH) 수치가 높으며, 말초성 고환 기능 부전(peripheral testicular failure)과 유사한 표현형을 나타내며, 생식 능력이 없는 특징을 보인다.³⁰⁾

6. 腎과 志

『黃帝內經 靈樞 九鍼論』에서는 “腎藏精志也”라고 하였으며,

같은 책의 『本神』에서는 “意之所存 謂之志”라고 하여, “생각이 방향성이 있는 것”을 지(志)라고 하였다.⁴⁾ 앞선 오스테오칼신 유전자가 녹아웃된 암수 쥐들은 모두 불안해하는 성향을 가지며 공간 기억 능력이 저하되는 특성을 보이며, 이러한 경향성은 뇌실에 오스테오칼신을 주입했을 때 감소하였다.³⁰⁾ 오스테오칼신은 골기질(bone matrix) 속에 존재하는 감마-카르복실화된(gamma-carboxylated) 형태와 주로 혈중으로 분비되며 포도당 대사 등에 관여하는 비카르복실화된(undercarboxylated) 형태의 두 종류가 알려져 있다. 그 중 비카르복실화된 오스테오칼신은 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하는 것이 가능하며 뇌에서 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 생성 및 공간 학습 및 기억을 촉진시키고, 불안 관련 행동을 감소시킨다는 것이 쥐 실험을 통해 밝혀진 바 있다.⁵⁷⁾ Khrimian 등(2017)은 오스테오칼신이 해마에 의존하는 기억력에 필수적이며, 쥐에서 노화로 인한 인지저하를 개선할 가능성이 있음을 밝혔다. 어린 쥐들의 혈장을 보다 노령의 쥐들에게 주입하면 인지기능 개선 효과가 나타나는데, 오스테오칼신 유전자를 녹아웃시킨 어린 쥐들의 혈청을 주입하였을 때에는 그러한 인지기능 개선 효과가 나타나지 않았다.⁵⁸⁾

7. 궤과 쯔

Berger 등(2019)의 연구에 의하면 척추동물에게 위급한 상황이 닥쳐 뇌의 편도체가 자극을 받으면 글루타민이 분비되며, 이 글루타민이 골아세포에 작용하면 수 분 이내에 활성화된 형태의 오스테오칼신이 혈중으로 분비된다. 오스테오칼신은 Gprc6a를 통해 절후부교감신경에 작용하여 부교감신경계의 작용을 억제하며 스트레스 반응을 일으킨다.⁵⁹⁾ Berger 등(2022)은 진화적 관점에서, 야생에서 위험이 닥쳤을 때 동물들이 공포를 느끼고 자신을 보호하며 도망을 가기 위해 오스테오칼신에 의한 생리 기전들이 발달했을 것이라는 가설을 제시하였다. 오스테오칼신은 평소에는 인슐린 분비를 촉진하지만, 운동 시에는 근육에 작용하여 혈중 IL-6을 증가시킴을 통해 근육에서의 지방 분해 및 당 흡수 기능, 간에서의 포도당 신생 합성을 촉진한다. 야생에서 동물이 도망치기 위한 운동 기능을 활성화하고자 포도당 대사 능력을 향상시켰을 것이며, 위험한 상황에 부딪혔음을 인지하고 안전한 곳으로 도망가기 위하여 공간 기억력을 발달시켰을 것이며, 위험을 향시 감지하기 위한 청각, 운동 능력, 그리고 물리적인 방어 능력을 얻기 위해 뼈를 발달시켰을 것인데, 그 역할을 촉진하는 기능을 오스테오칼신 호르몬이 담당하게 되었다고 볼 수 있다는 것이다.³⁰⁾

한편 Kondo 등(2021)에 의하면 쥐가 청각 자극으로 인한 스트레스 상황에서 동결반응(freezing)을 나타낼 때 요추 교감신경 활성화도(lumbar sympathetic nerve activity, LSNA)에 대한 압반사 곡선(baroreflex curve)에는 변화가 없었으나 신장 교감신경 활성화도(renal sympathetic nerve activity, RSA) 및 심박수(heart rate)에 대한 압반사 곡선은 통계적으로 유의하게 증가하였다고 한다.⁶⁰⁾ 또한, Miki 등(2018)에 의하면 동물 모델에서 운동 시에도 신장 교감신경 활성화도에 대한 압반사 곡선의 증가가 나타난다.^{48,61)} 이를 종합해보면 스트레스 자극에 대하여 신장과 뼈가 일으키는 생리적 반응으로 인한 자율신경계 조절은 동물이 위험 신호에 반응하여 동물의 투쟁-도주 반응(fight-or-flight response)을 활성화시키는 데 중요한 기능을 한다고 볼 수 있을 것이다.

결 론

본 논문에서는 과학과 의학계의 최신 연구들을 토대로 신(腎), 방광(膀胱), 골(骨), 이(耳), 정(精), 지(志), 공(恐) 등을 포괄하는 신(腎) 기능계에 대한 이해를 분자생리학의 수준까지 확장시키고자 하였다. 인체에서 신장은 일주기 리듬에 따라 세포외액 항상성을 조절하고 방광을 통해 노폐물과 여분의 물질을 배설하여 체액대사를 조절하는 기능을 한다. 또한, 신장은 뼈와 미네랄 대사에 있어 중요한 기능을 하며, 조혈 기능 및 생식 기능을 조절하는 기능을 한다. 신(腎) 기능계에 속하는 골(骨) 또한 중요한 내분비기관 중 하나임이 최근 밝혀지고 있다. 골아세포가 분비하는 오스테오칼신 호르몬은 인체의 다양한 에너지대사를 조절하는데, 국소적으로는 뼈의 재흡수를 촉진하며, 전신적으로는 췌장 베타-세포 및 지방세

포에 작용하여 유전자 발현을 조절하고 인슐린과 아디포넥틴의 분비와 합성을 증가시키며, 남성 정소의 라이디히세포에 작용하여 테스토스테론 생성을 조절한다. 활성화된 형태의 오스테오칼신은 또한 혈뇌장벽을 통과하여 뇌에서 BDNF 생성을 촉진하고, 공간 학습 및 기억을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 오스테오칼신은 또한 Gprc6a 수용체를 통해 부교감신경계의 작용을 억제하여 스트레스 반응을 일으킨다. 한편 스트레스 자극은 신장 교감신경 활성화도를 증가시킴으로써 투쟁-도주 반응을 활성화시키는 데 중요한 기능을 하는 것으로 여겨진다. 이처럼 최신 연구 결과들은 오행(五行)의 수(水)에 배속된 장부와 조직, 그리고 기능들이 대사의 관점에서 서로 연결되어 있음을 시사하고 있다. 향후 이러한 지식이 한의 임상 실제와도 이어질 수 있도록 지속적인 연구가 필요할 것이다.

감사의 글

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2022R1A2C2006535).

This work has been supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT)(No.2022R1A2C2006535).

References

1. Kim MH, Kim BS. Study on the Concept and Its Structure of Visceral System in Current Traditional Korean Medicine. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2017 Dec;31(6):305-12.
2. The Co-textbook Publishing Committee of Physiology of Korean Medicine. *Physiology of Korean Medicine.* 2nd ed. Seoul: Jipmoondang; 2008.
3. Kim WH. *New Introduction to the New Physiology.* Seoul: Kyunghee University College of Korean Medicine; 1984.
4. MEDICLASSICS [internet]. Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine. [2015]-. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.medicclassics.kr/>
5. Kim JH. Water and Sodium Balance of Body Fluid. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14(2):111-9.
6. Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):626-35.
7. Nagami GT, Hamm LL. Regulation of Acid-Base Balance in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(5):274-9.
8. Firsov D, Bonny O. Circadian Regulation of Renal Function. *Kidney Int.* 2010;78(7):640-5.
9. Stow LR, Gumz ML. The Circadian Clock in the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):598-604.
10. Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O. Chronobiology of Micturition: Putative Role of the Circadian Clock. *J Urol.* 2013;190(3):843-9.
11. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Sensitivity of the Human Circadian Pacemaker to Moderately Bright Light. *J Biol Rhythms.* 1994;9(3-4):315-31.
12. Dashti HS, Follis JL, Smith CE et al. Gene-Environment Interactions of Circadian-Related Genes for Cardiometabolic Traits. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1456-66.
13. Škrlec I, Milić J, Heffer M et al. Circadian Clock Genes and Circadian Phenotypes in Patients with Myocardial Infarction. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):224-9.
14. Viola AU, Archer SN, James LM et al. PER3 Polymorphism Predicts Sleep Structure and Waking Performance. *Curr Biol.* 2007;17(7):613-8.

15. Hida A, Kitamura S, Katayose Y et al. Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a PER3 Polymorphism with Morningness-Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Sci Rep.* 2014;4(1):1-6
16. Trudel E, Bourque CW. Circadian Modulation of Osmoregulated Firing in Rat Supraoptic Nucleus Neurons. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(4):577-86.
17. Minors DS, Waterhouse JM. Circadian Rhythms of Urinary Excretion: The Relationship between the Amount Excreted and the Circadian Changes. *J Physiol.* 1982;327(1):39-51.
18. Negoro H, Kanematsu A, Suadicani SO et al. Involvement of Urinary Bladder Connexin43 and the Circadian Clock in Coordination of Diurnal Micturition Rhythm. *Nat Commun.* 2012;3(1):1-0.
19. Chihara I, Negoro H, Kono J et al. Coordination of Bladder Peripheral Clock and Diurnal Micturition Pattern by Glucocorticoids. *Research Square.* 2022.
20. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):416.
21. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Ethn Dis.* 2009;19(4 Suppl 5):S5-8-11.
22. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation.* 2016;100(3):497.
23. Ju D, Liu M, Zhao H et al. Mechanisms of "Kidney Governing Bones" Theory in Traditional Chinese Medicine. *Front Med.* 2014;8(3):389-93.
24. Zhu H, Liu Q, Li W et al. Biological Deciphering of the "Kidney Governing Bones" Theory in Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complementary Altern Med.* 2022;1685052.
25. Hirai T. Circadian Clock and Bone Biology. *J Oral Biosci.* 2017;59(4):179-83.
26. Pols HA, van Leeuwen JP. Osteoblast Differentiation and Control by Vitamin D and Vitamin D Metabolites. *Curr Pharm Des.* 2004;10(21):2535-55.
27. Masterjohn C. Vitamin D Toxicity Redefined: Vitamin K and the Molecular Mechanism. *Med Hypotheses.* 2007;68(5):1026-34.
28. Kuang X, Liu C, Guo X et al. The Combination Effect of Vitamin K and Vitamin D on Human Bone Quality: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Food Funct.* 2020;11(4):3280-97.
29. Bacchetta J, Boutroy S, Guebre-Egziabher F et al. The Relationship between Adipokines, Osteocalcin and Bone Quality in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3120-5.
30. Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin and the Physiology of Danger. *FEBS Lett.* 2022;596(5):665-80.
31. Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M et al. Osteocalcin in Human Serum: A Circadian Rhythm. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(4):736-9.
32. Power MJ, Fottrell PF. Osteocalcin: Diagnostic Methods and Clinical Applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1991;28(4):287-335.
33. Winter EM, Kooijman S, Appelman-Dijkstra NM et al. Chronobiology and Chronotherapy of Osteoporosis. *JBM Plus.* 2021;5(10):e10504.
34. Zhang J, Wang N. Leptin in Chronic Kidney Disease: A Link between Hematopoiesis, Bone Metabolism, and Nutrition. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(6):1169-74.
35. Wang H, Leng Y, Gong Y. Bone Marrow Fat and Hematopoiesis. *Front Endocrinol.* 2018;9:694.
36. The Co-textbook Publishing Committee of Korean Internal Medicine of Renal Disease. *Korean Internal Medicine of Renal Disease.* Seoul: Koonja; 2011.
37. Miner JH. Pathology vs. Molecular Genetics:(Re) Defining the Spectrum of Alport Syndrome. *Kidney Int.* 2014;86(6):1081-3.
38. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D et al. Characterization of Vertigo and Hearing Loss in Patients with Fabry Disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1-9.
39. Unzaki AI, Morisada N, Nozu K et al. Clinically Diverse Phenotypes and Genotypes of Patients with Branchio-Oto-Renal Syndrome. *J Hum Genet.* 2018;63(5):647-56.
40. Hearn T. ALMS1 and Alström Syndrome: A Recessive Form of Metabolic, Neurosensory and Cardiac Deficits. *Journal of Molecular Medicine.* 2019;97(1):1-7.
41. da Silva Cunha T, Heilberg IP. Bartter Syndrome: Causes, Diagnosis, and Treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:291.
42. Thodi C, Thodis E, Danielides V et al. Hearing in Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3023-30.
43. Liu W, Meng Q, Wang Y et al. The Association between Reduced Kidney Function and Hearing Loss: A Cross-Sectional Study. *BMC nephrol.* 2020;21(1):1-9.
44. Seo YJ, Ko SB, Ha TH et al. Association of Hearing Impairment with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study of the Korean General Population. *BMC nephrol.* 2015;16(1):1-7.
45. Jang YS, Kang MK. Relationship between Bone Mineral Density and Clinical Features in Women with Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol.* 2009;30(1):95-100.
46. Yang CJ, Kim Y, Lee HS et al. Bone Mineral Density and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Patients with Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Vestib Res.* 2017;27(5-6):287-94.
47. Jeong SH, Kim JS, Kim HJ et al. Prevention of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Vitamin D Supplementation: A Randomized Trial. *Neurology.* 2020;95(9):e1117-25.
48. Zhang J, Xu X, Huang J et al. Discussion on "Essence and Blood Homology Theory" Based on Hematopoietic Stem Cells. *Materials of the 13th Annual Conference on Basic Theory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in China.* 2017.
49. Zanjani ED, Ascensao JL, McGlave PB et al. Studies on the Liver to Kidney Switch of Erythropoietin Production. *J Clin Investig.* 1981;67(4):1183-8.
50. Donnelly S. Why Is Erythropoietin Made in the Kidney? The Kidney Functions as a Critmeter. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):415-25.
51. Yoo DH, Cho DH, Doo HK. Literature Review on Kidney Governing Inspiration. *Journal of Korean Medicine.* 1992;13(1):293-300.
52. Pyeon BA. Correction of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (Administration of Hematopoietic Hormones). *J Kor Soc Health-Syst Pharm.* 2012;29(1):87-94.
53. Price EA. Aging and Erythropoiesis: Current State of Knowledge. *Blood Cells Mol Dis.* 2008 Sep;41(2):158-65.
54. Jeong SC, Kim YJ. A study on the meaning of "Essence"

- in The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine. *The Journal of Korean Medical Classics*. 2005;18(4):93-100.
55. Dumanski SM, Ahmed SB. Fertility and Reproductive Care in Chronic Kidney Disease. *J Nephrol*. 2019;32(1):39-50.
56. Singh S, Kumar D, Lal AK. Serum Osteocalcin as a Diagnostic Biomarker for Primary Osteoporosis in Women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(8):RC04.
57. Schatz M, Saravanan S, d'Adesky ND et al. Osteocalcin, Ovarian Senescence, and Brain Health. *Front Neuroendocrinol*. 2020;59:100861.
58. Khrimian L, Obri A, Ramos-Brossier M et al. Gpr158 Mediates Osteocalcin's Regulation of Cognition. *J Exp Med*. 2017;214(10):2859-73.
59. Berger JM, Singh P, Khrimian L et al. Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton. *Cell Metab*. 2019;30(5):890-902.
60. Kondo N, Yoshimoto M, Ikegame S et al. Differential Shifts in Baroreflex Control of Renal and Lumbar Sympathetic Nerve Activity Induced by Freezing Behaviour in Rats. *Expe Physiol*. 2021;106(10):2060-9.
61. Miki K, Yoshimoto M. Exercise-Induced Modulation of Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity. *Front Neurosci*. 2018;12:493.