

청심연자탕 투여후 발생한 약물 유인성 간손상 치험 1례

윤여광, 손덕칭, 장혜진, 송우섭

꽃마을 한방병원 한방내과

A Clinical Case of Liver Injury Induced by *Chungsim Yeonja-tang*

Yeo-Kwang Yoon, Teh-Cheng Sun, Hae-Jin Jang, Woo-Sup Song

Department of Oriental Internal Medicine, Joongpoong & Chronic Disease Center Conmaul Oriental Hospital

Herbal medicine has been used in the Eastern world for 2,000 years, and is beneficial for numerous diseases. There have been reports pertaining to the safety of herbal medicine, but there have been few reports about herbal medicine induced liver injury in Eastern or Western medicine. Most are descriptions of hepatotoxicity of certain toxic herbs.

We experienced one case of drug induced liver injury in the treatment of cerebral infarction with *Chungsim Yeonja-tang*. Although the patient had not used medication and *Chungsim Yeonja-tang* has no toxic herbs in it, patient's ALP, AST, ALT, GGT was twice elevated after 20 days on medication. This was diagnosed as drug induced liver injury, possibly due to incorrect diagnosis of Sasang constitution. So no herbal medicine was given for seven days. Then Gagam Saeng Gan-tang was given. Gagam Saeng Gan-tang have been used to treat hepatic disease and have been known to have beneficial effects. After 25 days on medication, the clinical symptoms and liver function improved.

So, this case is presented to bring more attention to the toxicity of herbal medicines.

Key Words: Herbal Medicine, Liver Injury, *Chungsim Yeonja-tang*, Gagam Saeng Gan-tang

1. 緒 論

20세기 후반부에 들어서면서 모든 인체를 획일적으로 간주하고, 분석적인 방법만으로 질병의 병인을 찾아내어 질환 위주의 치료법을 강구하는 서양의학에 대해 많은 사람들이 회의를 느끼면서 제3의 의학에 대한 탐구가 동서를 막론하고 활발하게 일어나고 있다. 그중에서도 한의학은 心身一元論, 人身小宇宙論, 體質理論 등에 근거하고 東洋에서 2000년 이상

검증되어진 의학으로서 세계적인 관심의 대상이 되고 있다.

한의학의 주치료 도구는 鍼, 灸, 藥으로 그중에서도 韓藥은 韓中日 외에 歐美 등에서도 사용 빈도가 점차 늘어나고 있는 실정이며, 그 효과 및 효능에 대해 많은 연구가 보고되고 있다. 한의학에서 사용되고 있는 한약재는 안전하면서 부작용이 없다고 인식되어져 왔으며¹ 이러한 한약재들은 대부분 체계적인 독성 실험을 거치지 않았기 때문에 그 부작용을 정확히 예측하기 어렵다. 서양에서 한약물의 사용이 빈번해지면서 약물에 의해 발생된 급성 간염 및 간독성에 관한 연구 보고가 증가되고 있으며², 뿐만아니라 최근에는 한의학에서도 중요한 연구주제로 다루어지고

· 접수 : 2004년 6월 11일 채택 : 2004년 6월 30일
· 교신저자 : 윤여광, 1656-5 Seocho-Dong Seocho-Ku, Seoul, Korea
(Tel : 02-3475-7026 Fax : 02-536-6995, E-Mail :
yykstar@hanmail.net)

Table 1. Prescription of Chungsim Yeonja-tang

藥 物	學 名	性 味	用 量(g)
蓮子肉	Nelumbinis Semen	性平 無毒, 味甘澁	8
山 藥	Dioscoreae Radix	性溫 無毒, 味甘	
天門冬	Asparagi Radix	性寒 無毒, 味甘苦	
麥門冬	Liriopsis Tuber	性微寒 無毒, 味甘微苦	
酸棗仁	Zizyphi Spinosi Semen	性平 無毒, 味甘酸	
龍眼肉	Longanae Arillus	性溫 無毒, 味甘	
柏子仁	Thujae Semen	性平 無毒, 味甘	
黃 芩	Scutellariae Radix	性寒 無毒, 味苦	4
蘿 藦子	Raphani Semen	性平 無毒, 味辛甘	
遠 志	Polygalae Radix	性微溫 無毒, 味苦辛	
石菖蒲	Acori Graminei Rhizoma	性平 無毒, 味苦辛	4
甘 菊	Chrysanthemum indicum	性微寒 無毒, 味甘苦	2

있는데, 양⁶과 한⁸ 등은 한약 투여후 발생한 약물유인성 간염에 대하여 한약물로 치료 한 것을 보고하였고, 특히 한은 백선피와 같이 간손상을 일으키는 개별 약물의 장기간 투여에 의하여 간독성이 나타나는 것으로 보고하고 있다.

하지만 저자는 뇌경색으로인해 우반신부전마비와 어둔 증상을 호소하는 환자의 치료를 위해 양약 등 다른 약물의 사용 없이 아직까지 단일 처방으로 간손상 보고가 없는 淸心蓮子湯(Table. 1)의 투여로 인해 간독성이 유발된 1례가 있어 임상경과와 결과를 보고하는 바이다.

II. 症 例

- 환 자 : 이○○, 74세, 여성
- 주소증 : 1) 右半身不全麻痺
2) 語鈍
- 발병일 : 2001년 10월 16일
- 과거력 : 1999년 뇌경색으로 본원 한방1내과에 2개월간 입원치료
- 가족력 : 별무
- 진단명 : 뇌경색
- 현병력

상기환자는 마른체격에 원만한 성격의 74세 여자환자로 1999년 9월-11월까지 본원 한방1내과에 입원 치료 후 집에서 자력보행 가능한 상태로 가료중 기타 약물의 복용은 없었으며 2001년 10월 16일 저녁

右半身不全麻痺, 語鈍이 재발, 심화되어 2001년 10월 18일 본원 한방1내과에 입원함.

8. 임상경과 및 치료

· 2001년 10월 16일 右半身不全麻痺 및 語鈍이發하고 뇌경색으로 진단되어 2001년 10월 18일 입원하였다. 입원당시 혈액검사 소견에서 이상이 없었으며, 다른 약물의 사용 없이 淸心蓮子湯만을 투여하였다.

· 입원 16일째인 11월 3일 경부터 消化不良, 惡心, 心下部 불편감, 無氣力을 호소하였다.

· 입원 21일째인 11월 8일 혈액검사상 ALP 768 U/L, AST 80U/L, ALT 140U/L, GGT 186U/L으로 정상치 보다 2배 이상 증가한 상태였으며 bilirubin 수치는 정상범위였다. 이에 복용하던 한약 투여를 중지하고, 경과를 살펴 보았다(Table. 2).

· 입원 28일째인 11월 15일 혈액검사상 ALP 651U/L, AST 35U/L, ALT 68U/L, GGT 149U/L으로 7일 전 보다는 약간 저하 되었으나, 여전히 정상치 보다 2배 가량 높은 상태로 유지되고 있었고, 消化不良, 惡心, 心下部 불편감 등이 여전히 지속되어 경희대처방집에 있는 처방 중에서 肝膽의 濕熱을 제거하고, 利尿, 健脾, 安胃시키는 加減生肝湯을 1일 1첩 3회 分服하도록 하였다.

· 입원 32일째인 11월 19일 加減生肝湯을 사용한 지 4일 후에 혈액검사를 재검하였다. ALP 486U/L, AST 27U/L, ALT 28U/L, GGT 100U/L으로 전반적으로 감소 경향이었으며, 특히 AST, ALT는 정상 범위로 나타났고, 無氣力 및 소화기계 증상도 줄어들었다.

Table 2. Serial Changes of ALP, AST, ALT, GGT

	10/18	11/18	11/15	11/19	11/26	12/3	12/10
ALP	312	768	651	486	313	408	451
ASP	41	80	35	27	33	31	30
ALP	24	140	68	28	41	22	21
GGT	44	186	149	100	110	88	74
Herb-Med	清心蓮子湯	hold			加減生肝湯		

· 입원 39일째인 11월 26일 加減生肝湯 투약 11일째에 혈액검사를 재검사 하였다. ALP 313U/L, AST 33U/L, ALT 41U/L, GGT 110U/L으로 ALP가 더욱 감소하였고, 無氣力 및 소화기계 증상인 소화불량만 조금 남아 있었다.

· 입원 46일째인 12월 3일 加減生肝湯 투약 18일째에 혈액검사를 재검사 하였다. ALP 408U/L, AST 31U/L, ALT 22U/L, GGT 88U/L로 ALP는 약간 상승, GGT는 감소하였고 무기력 증상도 거의 소실되어 물리치료를 받는데 불편함이 없었다.

· 입원 53일째인 12월 10일 加減生肝湯 투약 25일째에 퇴원을 하루 앞두고 혈액검사를 재검사 하였다. ALP 451U/L, AST 30U/L, ALT 21U/L, GGT 74U/L로 GGT도 정상범위에 가깝게 감소되었고, ALP만이 높은 상태로 유지되었다.

· 입원 54일째인 12월 11일째에 주소증인 右半身不全麻痺 및 語鈍 증상도 호전된 상태로 유지되어 본인 및 보호자 원하여 퇴원하였다.

III. 考 察

韓醫學에서는 肝炎이라는 용어는 없으나 肝熱, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 酒傷이라 하여 肝炎의 意味와 一部 符合하거나 肝炎의 症候群內에 包含될 수 있는 症狀 爲主로 言及되어 있다.⁹ 특히《素問·刺熱篇》¹⁰에서 “肝熱病者 小便先黃 腹痛 多臥 身熱...”이라 하여 肝熱病證이 肝炎의 症狀와 一致함을 찾아볼 수 있고, 《傷寒論》¹¹에서는 “傷寒瘀熱在裏 身必發黃”, “傷寒七八日, 身黃而橘子色, 小便不利, 腹微滿者, 茵陳蒿湯主之”라고 하여 肝炎에 대한 病源候論의 觀察과 治法을 最初로 提示하고 있으며, 《諸病源候論》¹²에서는

“脾胃有熱 穀氣鬱蒸 因爲熱毒所加 故卒然發黃 心滿氣喘 命在頃刻 故云急黃也”라 하고, “黃疸之病 此由酒食過度 臟腑不和 水穀相并而成”이라 하여 熱毒외에 飲食不節이 本病의 類因임을 指摘하였다.

黃疸의 變증시치는 크게 陽黃, 陰黃, 虛弱黃疸, 萎黃으로 구분되며 陽黃에는 濕熱黃疸, 熱毒黃疸로 분류되며 陰黃은 寒濕黃疸, 瘀血黃疸로 구분된다⁹.

약물로 인한 간손상의 흔한 원인으로 항생제, 비스테로이드성 항염증약제(NSAID), 심혈관계약제, 중추신경계 조절약물 등 사실상 현재 쓰이고 있는 약물의 거의 모든 종류가 해당된다고 할 수 있다. 발병시기로는 주로 약물투여로부터 5-90일 사이이며, 긍정적인 1차 반응은 약물을 끊은지 8일 만에 혈청 transaminase가 50%로 떨어지는 것이다. 바이러스성 간염, 자가면역성 간염 및 담도폐색과 같은 다른 원인질환들은 배제되어야 한다⁹.

간세포장애를 일으키는 물질들의 작용은 대개 2가지 형태로 나눌 수 있는데, 첫째는 직접 중독작용이고, 둘째는 화학물질에 대한 간내의 면역반응 또는 과민반응에 의한 간접손상이다. 전자는 대개 전신성 중독이고 간상해는 일부에 지나지 않는다. 여기에 속하는 물질로는 사염화탄소, 인, 달걀파리버섯(Amanita phalloides) 등이 있다. 간상해의 정도는 약물섭취량과 관계가 있으며, 간상해까지의 잠복기는 대체로 수시간 이내의 짧은 편이다. 대개의 경우 간의 광범한 괴사를 유발하며, 황달 및 프로트롬빈 시간의 연장과 간내 효소계의 이상을 초래한다. 후자의 간접손상의 경우, 간의 형태학적 변화가 다양하고, 개인적인 차가 있을 뿐 투여량과는 비례하지 않는다. 대개는 이런 약물들을 복용하는 환자의 1%미만이 간장애를 일으키는 것으로 알려져 있고, 어린이의 경우는 거의 영

향을 받지 않는다. 약물에 대한 과민 반응의 형태 및 발생률은 유전적 효소와 관계하고 있어, 약물대사에 관여하는 미립효소들이 선천적으로 결정되어 있다⁹.

대부분의 약제에 의한 담즙정체는 가역적인 특징을 나타내 약제를 끊은 후 쉽게 회복되지만 때로 수개월 또는 수년간 황달이 지속되는 경우도 있다¹³.

서양의학에서 약물로 인한 급성 간염의 보고로는 acetaminophen¹⁴, isoniazid¹⁵, phenytoin¹⁶ 등이 있으며 마취제에 기인한 간독성^{17,18}에 대해서도 국내 보고가 늘고 있다. 한약물에 있어서는 근래에 중국에서 대량으로 장기간 복용하여 중독성 간염을 유발할 수 있는 약물로 雷公藤, 艾葉, 蒼耳子, 木通, 細辛, 蒼朮, 赤芍藥, 白芍藥, 車前子, 常山, 丁香, 雄黃, 朱砂 등과 간세포 손상을 주는 한약으로 天花粉, 桑寄生, 半夏 등에 대해 보고하였다^{19,20}. 약물성 간염을 일으키는 자연물로는 麥角, 버섯유, 附子, 草烏, 소철류의 열매, 肉豆蔻, 蜈蚣, 全蝎, 麻黃, 斑猫 등이 있으며, 한약제는 직접독성을 일으키는 약물과 특이체질적 독성을 일으키는 약물이 구별되지는 않았으나 일반적으로 草烏 같은 맹독성 약제가 직접독성을, 독성이 덜한 약제들이 특이체질적 독성을 일으키는 것으로 추정할 수 있다²¹.

최근에는 서양에서도 한약물의 사용이 빈번해지면서 간독성을 일으키는 약물에 대한 보고가 증가되고 있으며 여기에는 甘草, 白朮, 麻黃, 薄荷, 千層塔, 白鮮皮가 포함되어 있으며 처방으로는 小柴胡湯이 소개되어 있다^{22,23}.

1989년 international consensus meeting²⁴에서는 藥物로 인한 간질환을 조직학적 검사 없이 간염, 괴사, 그리고 경변으로 분류하는 것에는 적용의 제한점이 있음을 인지하여 간손상으로 명명하였고 이에 대한 정의를 ALT가 정상수치의 두 배 이상 상승하거나 혹은 AST, ALT, ALP, total bilirubin 등의 복합된 상승이 정상치의 두배 이상으로 하였다. 따라서 본 증례에서 淸心蓮子湯을 복용후 ALP, AST, ALT 등이 2배 이상 상승했고, HBs Ag(-), HAV Ab IgM(-), HCV Ab(-)이므로 바이러스성 간염을 배제하고 약물유인성 간손상으로 추정할 수 있었다.

본 증례의 환자는 2001년 10월 16일 右半身不全麻

痺 및 語鈍이 發하고 뇌경색으로 진단되어 2001년 10월 18일 입원하였고 다른 약물을 사용하지 않는 상태에서 太陰人으로 진단하고 20일간 淸心蓮子湯 투여하였다. 하지만 복약 중 消化不良, 惡心, 心下部 불편감, 無氣力感을 호소하였기에 11월 8일 혈액검사를 재검하였는데 ALP 768U/L, AST 80U/L, ALT 140U/L, GGT 186U/L로 수치가 전반적으로 2배 이상 증가하였으며, 이에 한약 투여를 7일간 중지하였다. 하지만 한약 중지 후인 11월 15일 혈액 검사상에서 ALP, AST, ALT, GGT 등이 약간 감소하였으나, 여전히 높은 상태를 유지하고 있었기에, 경희대처방집중에서 肝膽濕熱을 제거하고 利尿, 健脾安胃의 효과가 있는 加減生肝湯을 11월 15일부터 1일 1첩 3회 分服하도록 하였다. 加減生肝湯 服用 일제인 11월 19일에 ALP 486U/L, AST 27U/L, ALT 28U/L, GGT 100U/L로 수치가 감소하였고, 특히 AST 및 ALT가 정상범위로 회복되었으며 무기력감 및 소화기계 증상도 호전을 보였다. 이어 11월 26일 혈액검사서 ALP 313U/L, GGT 110U/L, 12월 3일 검사서 ALP 408U/L, GGT 88U/L로 입원시보다 약간 높은 상태로 유지되었고, 소화기계 증상 및 無力感도 소실되어, 12월 10일 혈액검사서 ALP 451U/L, AST 30U/L, ALT 21U/L, GGT 74U/L로 안정된 것을 확인하고 증상도 재발이 없었으므로 퇴원하도록 하였다.

본 증례의 환자는 이상과 같이 입원 전후로 다른 약물의 사용이 전혀 없는 상황에서 단지 淸心蓮子湯 처방만을 복용하여 消化不良, 惡心, 心下部 불편감, 無氣力感 등의 임상적인 증상과 ALP, AST, ALT, GGT의 변화를 나타내었다. 淸血降氣湯淸(淸心蓮子湯心 合 熱多寒少湯)에 의한 간손상 보고²⁵는 있지만, 淸心蓮子湯心 단일처방만으로는 국내외적으로 간독성 발표 사례가 없었으며 1999년 초기발병이후 약물 복용없이 2001년 입원시부터 淸心蓮子湯을 복용하였으므로 지연형과민반응으로 보기 어렵고, 본 환자와 같이 간손상이 유발된 증례는 중독성 약물로 인한 간독성 보다는 특이체질적 독성으로 인한 간독성으로 추정할 수 있을 것이다. 더욱이 단일 약제보다 단일 처방으로 인한 간독성 보고가 적은 상황이다. 따

라서 본 논문을 통해 이를 보고하는 바이며, 앞으로 한약의 안정성 및 간독성에 대해 더 많은 연구 및 보고가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 結 論

右半身不全麻痺 및 語鈍을 주소로 꽃마을한방병원 한방1내과에 입원한 뇌경색 환자에 대하여 太陰人으로 진단하여 淸心蓮子湯을 투여하였다. 하지만 복약 중 소화기계 증상과 함께 무기력이 발생하였고 입원 20일째에 혈액검사상에서 간기능수치(AST, ALT, ALP, GGT) 등이 2배이상 상승하였다. 이에 한약 투여를 7일간 중지한 후 간기능 수치가 약간 저하되었다. 환자는 다른 약물을 복용하지 않는 상황이었고, A, B, C형 바이러스성 간염 검사도 모두 음성으로 나타났기에, 한약투여로 인한 약물유인성 간손상으로 진단되었다.

肝膽濕熱을 제거하고 利尿, 健脾安胃의 효과가 있는 加減生肝湯으로 교체 투여하여 지속 관찰하였는 바, 간기능 수치의 저하와 함께 임상증상도 개선되었고, 4주후에는 모든 증상이 소실되었고, 간기능 수치도 치료전 수준으로 회복되었다.

이상에서와 같이 질병을 치료하기 위해 四象處方인 淸心蓮子湯을 투여하였으나 약물유인성 간손상이 발생한 환자에 대하여 加減生肝湯을 투여 후 호전된 증례를 보고하는 바이며 앞으로도 한약처방을 사용함에 있어서, 한약으로 인해 간기능 수치의 상승이 있을 수 있음을 인지하고, 간기능 수치를 정기적으로 확인 할 필요가 있을 것이며, 이와 같은 부작용이 유발된 환자에 대해서는 적절한 처치를 할 수 있도록 주의해야 할 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 두호경. 동양의약은 어떤 학문인가. 서울:교학사;2003, p.2,18,145.
2. The Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine. Medical plants in

China. Manila: WHO, 1989.

3. 문화희, 김박영, 조대현, 박한수, 허옥순, 최희철. 한방원료생약의 독성에 관한 실험적 연구. 주석의 급성 독성 실험. 국립보건원보, 1987;913-22.
4. C.A. McRae, K. Agarwal, D. Mutimer and M.F. Bassen. Hepatitis associated with Chinese herbs. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2002;14(5): 559-562
5. Catherine Stedman, MB, ChB, FRACP. Herbal Hepatotoxicity. Seminars in Liver Disease. 2002;22:195-206
6. 이은, 박병욱, 허금정, 고희. 한약과 민간약물의 독성 및 부작용에 대한 고찰. 대한한방내과학회지, 2002;23(2): 222-7.
7. 양재훈, 이지연, 김관식, 정용준, 김형균, 이연정 등. 한약 투여후 발생한 급성담즙정체성(약재유인성)간염 치험 1례. 대한한방내과학회지, 2001;22(2):251-6.
8. 한창우, 승현성, 류광렬, 김영철, 이장훈, 우홍정. 백선피에 의한 약물유발성 간염 1례. 대한한방내과학회지, 2003;24(2):374-9.
9. 金秉雲 외. 肝系內科學. 서울:東洋醫學研究院出版部;1989, p.221,230,247,296,302.
10. 楊維傑. 黃帝內經譯解. 서울:成輔社;1980, p.257.
11. 邢錫波. 傷寒論臨床實驗錄. 天津:天津科學技術出版社;1984, p.208.
12. 巢元方. 諸病源候論. 서울:成輔社;1980, p.641.
13. Lewis JH, et al. Drug-induced liver disease. MCNA 1989; 775-92.
14. Nelson SD. molecular mechanism of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. Semin Liver Dis. 1990;10:267-78.
15. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology. 1975; 69:289-302.
16. Lee WN. Review article: drug-induced hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 1993;7(5):77-85.
17. Zimmerman HJ. Even isoflurane. Hepatology 1991;13: 1251-3.
18. Benjamin SB, Goodman ZD, Ishak KG, et al. The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: analysis of 77 cases. Hepatology 1985;5:1163-71.
19. 楊倉良 외. 毒劇中藥古今用. 서울:동의학연구소;1981, p.258.
20. 홍가화. 실용중의간병학. 상해:상해중의학원출판사; 1993, p.777-8, 812-3.

21. 문병하,김제관.약물성 간염을 주소로 하는 태음인 환자의 청심연자탕 치험 1례. 사상체질의학회지, 2003;15(1):129-32.
22. C.A. McRae,K. Agarwal,D. Mutimer and M.F. Bas sendine.Hepatitis associated with Chinese herbs.European Journal of Gastroenterology and Hepatology.2002;14(5): 559-62.
23. Catherine Stedman, MB.ChB,FRACP.Herbal Hepato toxicity.Seminars in Liver Disease.2002;22:195-06.
24. Benichou C.Criteria of drug-indeced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting.J Hepatol. 1990;11:272-6.
25. 이승희,이민수,송미덕. 뇌경색 한방치료 중 독성간염 (약물유인성 간염)으로 추정되는 간기능 손상의 1례. 대한한방내과학회지.2000;21(5):869-72.