

生肝健脾湯을 이용한 급성 약인성 간손상 치험 1례

최홍식, 정태영*

대구한의대학교 간계내과학교실, 대구한의대학교 제한동의학술원*

One Case of Drug-Induced Liver Injury Treated with Saenggangeonbi-tang

Hong-sik Choi, Tae-young Jeong*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University
Jeahan Oriental Medical Academy, Daegu Haany University*

Recently a case of liver injury from ingestion of Taeyeumjowi-tang containing Ma-huang(Ephedra sinica stapf) arose. The patient, a 30 year-old woman, was diagnosed with asthenia and anorexia after 6 weeks of ingesting Taeyeumjowi-tang containing Ma-huang(Ephedra sinica stapf) as a treatment for her obesity. Tests showed elevated levels of serum transaminase(ALT 903 IU/L, AST 716 IU/L), alkaline phosphatase (229 IU/L), total bilirubin (1.4 mg/dℓ). Other possible causes of liver injury were excluded by laboratory test and medical history, so the liver injury was taken to be drug-induced. Saenggangeonbi-tang was administered. After 2 weeks of treatment with this medication, the clinical symptoms and liver function improved.

This case is reported with a call for further accumulation of objective data on drug-induced liver injury, and to bring more attention to the relative levels of safety and toxicity of herbal medicines.

Key Words: drug-induced liver injury, Saenggangeonbi-tang, Ma-huang(Ephedra sinica stapf)

1. 緒 論

과거 우리나라에서 급성 간손상의 가장 흔한 원인은 B형 간염 바이러스였으나, 1983년 B형 간염 백신의 도입 이후 바이러스에 의한 급성 간손상은 감소하는 추세에 있는 반면에 양약이나 한약제, 민간 약물, 건강 식품 등에 의한 약인성 간손상의 비율이 증가하는 추세이다¹⁻³.

최근 들어서는 비교적 안전하고 부작용이 없다고

인식되어져 온 한약제에 의한 간손상이 수시로 보고되기 시작함에 따라 한의계 자체에서 한약에 대한 독성 연구와 더불어 독성 치료에 대한 연구 및 자료의 축적이 필요할 것으로 보인다.

현재까지 한약제에 의한 간 손상과 치험에 대한 보고로는 한⁴ 등의 白鮮皮, 문⁵ 등의 梔角刺, 황⁶ 등의 補骨脂, 조⁷ 등의 何首烏, 양⁸ 등의 加味五積散, 김⁹ 등의 六味地黃丸, 이¹⁰ 등의 獨活地黃湯 등이 있었다.

이에 저자 등은 비만 치료를 위해 葛根, 大黃이 가미된 太陰調胃湯 투여 후 발생한 급성 간세포 손상 환자에 대한 生肝健脾湯 치험 1례를 경험하였기에 임상 경과와 결과를 보고한다.

· 접수 : 2004. 8. 27 · 채택 : 2004. 9. 13
· 교신저자 : 최홍식, 대구한의대학교 한의학과
간계내과학교실
경북 포항시 남구 대감동 907-8
대구한의대학교 부속 포항한방병원 내과2
(Tel. 054-271-8006 Fax. 054-281-7464
E-mail : cheldu@unitel.co.kr)

II. 證 例

- 환 자: 김○○, 여자, 30세
- 주 소: 피로, 권태감, 심하비, 소화불량, 요색혼탁
- 현병력: 경리 일을 보는 직업 여성으로 내원 1달 전부터 쉽게 피로해지는 증상이 생기다가 그 이후로 점점 심해지고, 내원 1~2주전부터 심한 피로감, 심하비, 소화불량, 요색 혼탁을 보여 근처 개인병원에서 시행한 간기능 검사상 이상소견이 나타나 한방치료를 원하여 내원하였다.
- 과거력 및 가족력: 환자는 내원 2달 전부터 내원 20일전까지 하루 2회씩 비만치료를 위해 한약을 복용한 것 이외는 음주력이나 수혈 받은 과거력, 해외 여행력 등 특이 사항이 없었으나, 가족력으로는 부친이 알코올성 간질환으로 치료 받은 바 있었다.
- 전신 진찰 소견: 내원 당시 활력 증후는 혈압 130/80mmHg, 맥박 87회/분이었다. 공막은 약간 노란색이었고, 복진상 심하부 압통이 있었으나 간은 촉지 되지 않았다.
- 검사소견 : 내원 4일전 실시한 외부 병원의 검사 소견은 AST가 716 IU/L, ALT가 903 IU/L, γ -GT

143 IU/L 이었고, 그 외 BUN 13.7 mg/dl, Creatinine 0.8 mg/dl, HBsAg 음성, HBsAb 양성 이었다. 내원 당일 시행한 검사 결과는 CBC상 백혈구는 7900/mm³, 헤모글로빈은 14.5 g/dl, 혈소판은 230,000/mm³, AST가 538 IU/L, ALT가 665 IU/L, γ -GT 104 IU/L, ALP는 229 IU/L, 그리고 총 Bilirubin치가 1.4 mg/dl, Anti-HCV 음성이었고, 소변 검사상 Bilirubin, Urobilinogen 등이 양성이었다.

- 임상경과 : 저자 등은 이 환자의 간 손상의 원인이 비만 치료를 위해 투약된 한약에 의한 급성 간세포 손상으로 추정하고 간 질환에 상용하는 生肝健脾湯을 투약하면서 통원치료를 통해 경과를 지켜보았다.

내원 8일째 제반 증상이 거의 소실되었으며 검사 결과 AST가 87 IU/L, ALT가 146 IU/L, γ -GT 63 IU/L, 총 Bilirubin 1.2 mg/dl로 생화학적 검사 상으로도 상당한 호전을 보였다.

내원 15일째 호소하는 증상이 없었으며 검사 결과 AST가 40 IU/L, ALT가 50 IU/L, γ -GT 43 IU/L, 총 Bilirubin 1.0 mg/dl로 약물치료를 종결하였다.

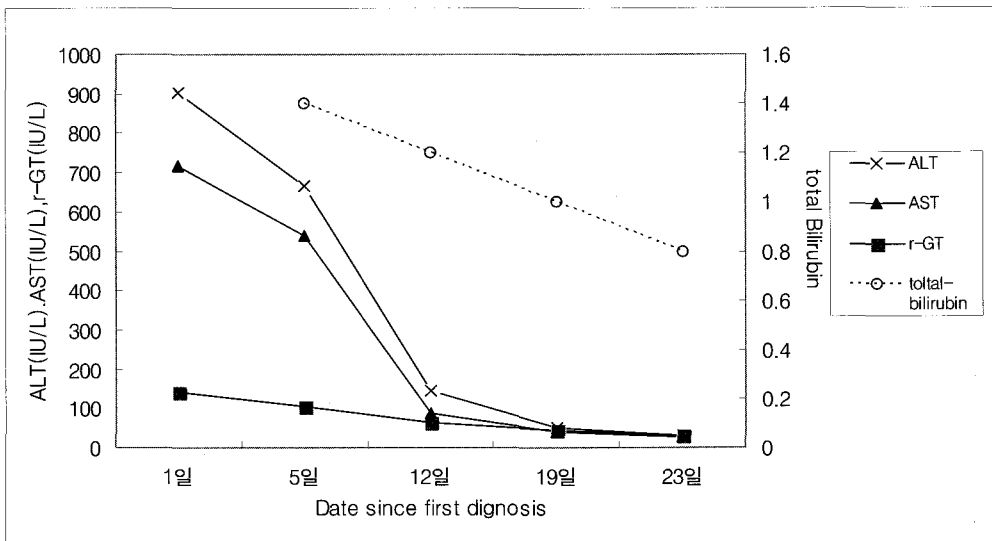


Fig. 1. changes lab.finding

이후 내원 23일째 추적 관찰을 위해 다시 검사한 결과 AST가 26 IU/L, ALT가 31 IU/L, v-GT 29 IU/L, 총 Bilirubin 0.8 mg/dl로 완전히 정상화 되었다(Fig. 1).

III. 考 察

간염, 간경변, 간괴사 등의 용어는 원칙적으로 조직학적 소견이 뒷받침된 경우에 사용할 수 있으며, 단지 생화학적 이상만으로 진단할 경우 간손상(Liver injury)으로 표현하는데 즉, ALT나 포합빌리루빈이 정상 상한의 2배 이상으로 상승한 경우나 AST, ALP, 총빌리루빈이 함께 상승하면서 이 중 적어도 한 개가 상한의 2배 이상이면 간손상으로 정의한다. 그 중에서도 급성 간 손상에 대한 정의는 경과기간이 3개월 이내일 때로 정의한다¹¹.

약인성 간손상에 의하여 유발되는 간 질환의 형태는 급성 세포성 간염, 만성 간염, 간경화, 담관염, VOD(Veno-occlusive disease) 등으로 매우 다양하지만 그 중 급성 간손상이 전체의 약 90%를 차지하며¹², 급성 간손상은 ALT, ALP, ALT/ALP ratio에 기초하여 급성 간세포 손상, 급성 담즙 정체성 간손상, 혼합성 간손상으로 분류된다¹³. 이러한 분류는 임상경과와 함께 예후를 예측할 수 있기 때문에 도움을 주는데 ALT치가 정상 상한의 2배 이상 혹은 ALT/ALP ratio가 5 이상일 때는 급성 간세포 손상으로 정의 하고, ALP가 정상 상한의 2배 이상으로 상승하거나 ALT/ALP ratio가 2이하인 경우 급성 담즙 정체성 간손상으로, ALT치와 ALP치가 모두 2배 이상 이면서 ALT/ALP ratio가 2~5배 사이일 때 혼합성 간손상으로 정의한다¹¹.

상기 환자의 경우 ALT치가 665 IU/L, ALP는 229 IU/L로 급성 간세포 손상으로 볼 수 있다. 이전 보고 중 六味地黄元⁹, 獨活地黃湯¹⁰, 白鮮皮⁴에 의한 간손상이 급성 간세포 손상이었고, 兎角刺⁵, 加味五積散⁸에 의한 것은 담즙정체성, 補骨脂⁶에 의한 간손상은 혼합형이었다. 보고된 6건 중 50%가 급성 간세포 손상으로 다수를 차지하였으나, 이는 보고 사

례가 더 축적되어야 의의가 있을 것으로 사료된다. 최근 연구³ 결과로는 간세포형이 45.2%, 담즙정체형이 22.5%, 혼합형이 32.3%로 간세포 손상형이 비교적 많은 것으로 나타났으며, 양약과 비교하면 한약제에 의한 것은 간세포성 손상이 많았고 담즙정체형은 상대적으로 낮았다고 한다.

급성 간세포 손상은 약인성 간 손상 중 가장 흔한 형태로 주로 면역 알러지 기전에 의한 과민성(hypersensitivity)와 관계되는 것으로 추정되며 원인 약제로 수 백가지 종류가 알려져 있는데, 거의 모든 비스테로이드성 소염제와 항우울제, 한약제제(Chinese herbal preparations), 코카인이나 Ecstasy와 같은 암페타민과 관련된 약물, Pyrrolizine Alkaloids (PA)를 함유한 국화과 Senecio(방망이)속, 콩과 Crotalaria속의 식물 등의 간손상이 이 유형에 속한다. 복용을 중단하면 1~3개월 이내 완전히 회복되며 임상 증상으로는 무기력, 식욕, 식욕부진 등으로 급성 바이러스성 간염과 유사한 비특이적인 증상으로 황달의 발현은 일정치 않다. 간혹 전격성 간염으로 진행하는데, 급성 간 손상에 의해 황달이 출현한 뒤에도 이를 인지하지 못하고 계속 원인 약제를 복용하면 전격성 간염으로 진행할 위험이 높은 것으로 알려져 있다¹².

약인성 간 손상의 진단 기준으로 흔히 사용하는 RUCAM(CIOMS)척도¹¹에 따르면 증상발현까지의 시간, 약물투여 종료후의 생화학 검사 경과, 음주력이나 나이 등의 위험 인자, 동반 투여 약물의 유무, 약물이외의 간손상 원인 검사, 약물의 간독성에 대해 알려진 기 정보, 재투여에 대한 반응 등을 충분히 고려하여 진단한다.

상기 환자의 경우 최초 투약으로부터 5~90일 사이에 증상이 발현되었으며, 약물 투여 종료후 30일 이내에 50%이상의 ALT 감소가 있는 것으로 보여지며, 그 외 동반약물의 투여나 바이러스성 간염, 알콜리즘과 같은 약물이외의 다른 원인이 배제되어 약인성 간손상의 가능성(possible)이 있는 것으로 판정된다.

본 증례에서 비만 치료제로 사용된 처방은 葛根,

大黃이 가미된 太陰調胃湯으로 임상에서 상용되는 처방이었다. 太陰調胃湯은 이¹⁴의 창방으로 태음인의 대표적 처방이며, 현재까지 이에 대한 간독성 보고는 없었으나 구성 약재중 麻黃에 의한 급성 간염 보고는 있었다. 마황은 자가면역성 간염을 유발하고 동시에 기존 간염을 악화시킨다고 한다^{15,16}.

약인성 간손상의 기전은 간독성을 예측할 수 있는 내인성 간독소에 의한 간손상과 간독성을 예측할 수 없는 특이 반응에 의한 간손상으로 나눌 수 있는데¹⁷, 상기 환자의 경우 사용된 처방이 임상에서 흔히 사용하는 상용 처방으로, 이전에 이로 인한 약인성 간손상 보고가 없는 것으로 미루어 보아 특이 반응으로 인한 간손상으로 추정된다.

본 증례에서 급성 간손상의 치료에 사용된 生肝健脾湯은 김¹⁸이 창방한 처방으로 만성간염에 대한 치료 효과와 더불어 손상된 간세포 회복과 대사과정의 활성화에 효과가 있음이 보고되어 임상에서 간질환에 보편적으로 사용되는 처방으로, 고¹⁹ 등은 증례 보고를 통해 生肝健脾湯이 약물 중독성 간염에 유용하게 사용될 수 있을 것이라 보고하였다. 본 증례에서는 환자가 호소하는 피로 심하비민, 소화불량, 요색혼탁 및 생화학적 검사 결과에 의거하여 변증상 肝膽濕熱, 肝脾不和로 진단하고 清濕熱, 利水, 行氣, 健脾, 消積을 목적으로 生肝健脾湯을 투여하였다.

7일간 生肝健脾湯을 투여한 후 시행한 검사에서 제반 증상은 거의 소실되었으며, 검사 결과 AST가 87 IU/L, ALT가 146 IU/L, γ -GT 63 IU/L, 총 Bilirubin 1.2 mg/dL로 생화학적 검사 소견 상으로도 상당한 호전을 보였다.

내원 15일째 호소하는 증상이 없었으며, 생화학적 검사 결과 AST가 40 IU/L, ALT가 50 IU/L, γ -GT 43 IU/L, 총 Bilirubin 1.0 mg/dL로 약물치료를 종결하였다. 김³ 등의 보고에 따르면 급성 독성 간손상의 생화학 검사상 평균 회복기간이 32일인 점으로 보면 위의 결과는 고무적인 것으로 보인다.

급성 약인성 간손상에 生肝健脾湯을 투여하여 호전된 보고는 加味五積散⁸의 경우이며, 皂角子⁵의 경

우에는 清心蓮子湯을 투여했으며, 獨活地黃湯¹⁰의 경우에는 生肝健脾湯을 투여했으나 생화학 검사상 악화를 보여 투약을 중지했고, 六味地黃元⁹의 경우에는 한약을 투여하지 않고 경과만 관찰하였다. 이와 같이 다양한 유형의 증례 보고가 있었으나 앞으로는 보다 더 많은 연구와 보고가 축적되어 한약재에 의한 간손상의 경향성과 그 대책에 대해 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 結 論

비만을 치료하기 위해 수주일 동안 한약 복용 후 발생한 급성 간세포 손상 환자에 대해, 간 질환에 보편적으로 사용되는 生肝健脾湯을 투여하며 통원 치료를 통해 경과를 관찰한 결과 환자가 호소하는 제반 증상은 내원 8일째 거의 소실되었으며 생화학 검사상의 이상은 내원 15일째 거의 정상화되었다.

이상에서와 같이 임상에서 흔히 쓰는 상용처방을 투여하는 경우라도 특이 반응으로 인한 간손상이 있을 수 있으므로, 장기간 투여하거나 용량을 과하게 쓸 경우가 아니더라도 환자 상태에 대한 세심한 관찰 및 필요에 따라서는 생화학적 검사도 행해져야 할 것으로 사료되며, 앞으로 이에 대한 보다 많은 연구와 보고가 축적되어야 할 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 백종태, 김명숙, 강상범, 이숙경, 장영의, 이강문 등. 지난 5년간 대전지역 성인 급성간염의 원인적 동향. 대한내과학회지. 1999;57:S352.
2. 천우정, 윤병구, 김남일, 이 구, 양창현, 이창우 등. 경주지역에서 식물제제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 2002; 63(2):141-50.
3. 김진배, 손주현, 이항락, 김종표, 한동수, 함준수 등. 급성 독성 간손상의 임상적 양상. 대한간학회지 2004;10(2):125-34.
4. 한창우, 승현식, 류광열, 김영철, 이장훈, 우홍

- 정. 백선피(*Dyctamnus dasycarpus*)에 의한 약물유발성 간염 1례. 대한한방내과학회지. 2003;24(2):374-9.
5. 문병하, 김재관. 약물성 간염을 주소로 하는 太陰人 患者의 淸心蓮子湯 치험 1례. 사상체질학회지. 2003;15(1):129-33.
 6. 황성하, 박진아, 장이선, 이강문, 이동수, 안병민 등. 개암풀(補骨脂; *Psoralea corylifolia*)에 의한 급성 간염 1례. 대한간학회지. 2001;7(3):341-4.
 7. 조재철, 이현경, 최재원, 이영상, 정영화, 서동진. 한약 하수오(Ho-Shou-Wo) 복용 후 발생한 급성 간염 1례. 대한내과학회지. 1999;56(6):753-6.
 8. 양재훈, 이지영, 김관식, 정용준, 김형균, 이언정 등. 한약 투여후 발생한 급성담즙정체성(약제유인성)간염 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2001;22(2):251-6.
 9. 김미량, 이은숙, 정병무, 윤철호, 서운교. 六味地黃元 투여 후 발생한 간독성 간염 1례. 대한한방내과학회지 2002;23(4):716-21.
 10. 이승희, 이민수, 송미덕. 뇌경색 한방치료중 독성간염(약물유인성 간염)으로 추정되는 간기능 손상의 1례. 대한한방내과학회지. 2000;21(5):869-72.
 11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990;11:272-6.
 12. Dominique L. Drug-induced liver diseases. Journal of Hepatology 2000;32(suppl.1):77-88.
 13. 채희복. 약인성 간손상의 임상상 및 진단. 대한간학회지. 2004;10(1):7-18.
 14. 이제마. 사상의학원론. 서울: 행림출판; 1985, p.343.
 15. Nadir A, Agarwal S, King PD et al. Acute hepatitis associated with the use of a chinese herbal product, Ma-huang. Am. J. Gastroenterol. 1996;91:1436-8.
 16. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of Ma huang. Am J Gastroenterol 2001;96:1654-55.
 17. 우홍정, 이장훈, 김영철, 강병기, 김강산, 강운호 등. 肝系內科學. 4版. 서울: 東洋醫學研究院 出版部; 2001, pp.296-303.
 18. 김병운. 慢性肝炎 3,136例에 對한 臨床分析과 生肝健脾湯의 治療效果. 대한한의학회지. 1993;14(1):216-23.
 19. 고 홍, 홍석철. 한약과 양약의 장기간 사용에서 발생한 급성약물중독성 간염 치험 1례. 대한한방내과학회지. 1999;20(2):427-34.