

한약물의 ADR

고성규* · 장병은 · 최재선

상지대학교 한의과대학 내과

ADR of Herbal Medicines

Seong-Gyu Ko*, Byoung Eun Jang, Jae Sun Choi

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University

Herbal medicines are increasingly used to treat various diseases and lots of studies have been reported that they had benefits in treating and preventing of diseases. But organic toxicity is increasingly recognized as herbal medicines become more popular in industrialized countries. Some herbal products potentially benefit people with lots of diseases, however these benefits remain generally unproved in humans, and a greater awareness for potential adverse effects is required. A herb containing a wide variety of, mostly unknown, substances may well include some with unwanted effects. This review focuses on emerging organic toxicities that have been observed associated with various herbal preparations involving the liver, kidney, and heart, and patterns of organ injury, potential risk factors for organic toxicities. In addition to the potential for organic toxicities, drug drug interactions between herbal medicines and conventional agents may affect the efficacy and safety of concurrent medical therapy. Appropriate reporting and regulatory system to monitor herbal toxicity are required, in conjunction with ongoing scientific evaluation of the potential benefits of phytotherapy.

Key words : ADR (Adverse Drug Reaction)

서 론

한약은 한국, 일본, 중국 등 동아시아 국가 이외에도 최근 들어 미국을 비롯한 서구선진국에서도 그 사용이 계속 증가하고 있어, 서구세계의 세 명 중 하나가 한약을 비롯한 CAM (Complementary and Alternative Medicine)을 이용하고 있는 것으로 보고되고 있다¹⁾. 또한 우리나라에서도 의료소비자 선호도 조사에²⁾ 따르면 한약(40.50%)에 대한 선호도가 양약(34.06%) 보다 높았으며, 저연령층(20~40대), 고학력층, 대도시거주, 고소득 계층일수록 한방이용률이 높아, 한방이용의 패턴이 서구선진국과 비슷한 것으로 보고되고 있다³⁾. 한방치료를 선호하는 이유를 보면, 효과가 더 좋아서가 25.74%, 안전하다가 24.36%로 절대 다수를 차지하였다. 그러나 이러한 한약재의 선호의 이유인 유효성과 안전성에 대한 일반인들의 인식과는 달리, 임상연구를 통한 각 질환에 있어서의 한의약의 유효성에 대한 검증의 미흡과 더

불어, 의료보건관련 학회지 및 정부관련단체 등을 통해 한약물에 의한 독성의 가능성이 꾸준히 제기되고 있다. 얼마전에 국립독성원에서 용역사업결과로 나온 식이유래 독성간염의 61.7%가 한약에서 비롯되었으며, 49%는 순수 한의사의 처방을 받은 한약이라는 보고는 독성간염의 대상 샘플수의 적고, 지역의 편중성, 그리고 측정도구의 문제점을 든다 하더라도, 치료약물로서의 한약의 안전성 확보는 한의학계의 가장 중요하고 시급한 과제로 대두되고 있다는데 이의를 제기할수 없게 만들었다⁴⁾.

이미 한의학계 밖의 세계는 인간유전자지도가 완성되고, DNA칩의 개발, 인간배아복제기술의 향상, 분자표적치료제의 등장, 약물유전체학의 발전에 의한 인간개체의 차이를 연구하는 등, 의학분야의 인간의 한계를 극복하기 위한 대장정의 길을 한 발한발 힘차게 나아가고 있는 실정이다. 이러한 세계적인 조류속에서 단순히 우리가 주장하는 그리고 한약소비일반인들이 믿는 안전성이란, 막연히 우리의 생활과 관련된 자연에서 유래되었으며, 수천년동안 임상적으로 사용되어 그 안전성이 입증되었기 때문에 안전하다는 단순히 경험론적인 주장은 더 이상 설득력이 없다. 또한 당연히 치료의학으로서 한의학이 유효하고 한약이 약

* 교신저자 : 고성규, 강원도 원주시 우산동 283 상지대학교 한의과대학 내과
· E-mail : sgko@snu.ac.kr, · Tel : 033-741-9209

· 접수 : 2004/05/17 · 수정 : 2004/06/22 · 채택 : 2004/07/29

리학적 활성이 있다면, 한약이 독성이 있을 수 있다는 가정은 당연한 것으로, 전체 한약사용인구 중의 약물이상반응을 일으키는 빈도, 그리고 그러한 독성을 일으킬수 있는 잠재성을 가진 한약물의 종류, 특정한약물의 각 질환별, 개체별(약물유전체적인) 약물이상반응과의 관련성 등의 연구를 통하여, 각 질환별, 개체별의 금기와 부작용, 그리고 각종 다른 양약들과의 병용투여에 의한 약물간의 상호작용(Drug Drug Interaction)과 동일한 기전상의 한약상호작용(Herb Drug Interaction)에 대한 체계적인 연구가 필요하다고 하겠다.

그 간 한약물의 안전성에 대한 연구는 한의약계를 중심으로, 실험 및 임상연구를 통해 각각의 한약 및 복합처방의 독성과 한약과 양약의 병용투여에 의한 독성 연구, 한약물이상반응 등 나름대로의 연구가 한약독성학 및 임상연구를 중심으로 이루어지고 있으나 아직 미흡한 실정이며, 오히려 서양의학계의 파상적인 한약물독성의 보고가 꾸준히 제기되고 있어 문제의 심각성을 실감케하고 있다. 이에 연구자는 한약독성의 장기적이며, 체계적인 접근의 전단계로 한약물에 대한 독성 및 한약상호작용을 중심으로 그 간의 연구결과들을 수집, 정리, 분석하여 앞으로의 한약물의 안전성확보라는 측면에서의 대규모의 전향적연구를 위한 준비 및 앞으로의 연구방향을 제시하고자 한다.

본 론

한약물의 안전성의 문제는 한약자체의 독성(intrinsic toxicity), 불순물의 포함(adulteration), 대체약물의 사용(substitution), 오염(contamination), 약제의 잘못 사용(misidentification), 한약 양약 상호작용(herb drug interactions)과 표준화의 미흡(lack of standardization) 등의 문제로 서구선진국에서 뿐만 아니라, 한약물이 자연에서 나온 생약제제로 안전한 것이라는 경험론적 확신을 가지고 있던 국내에서 또한 한약물의 안전성에 대한 문제제기가 계속되고 있다⁴⁻⁷. 요 근래 들어 한약물의 사용증가와 함께 한약물에 의한 약물의 부작용과 중독에 대한 보고는 실제 점진적인 증가추세에 있으며⁷⁻⁹, 심장, 간장, 혈액, 콩팥, 중추신경계 및 피부의 장기독성과 더불어 발암 작용과도 관계가 있다고 보고되고 있다^{1,6,10-17}.

한편 한약자체의 독성뿐 만 아니라, 한약재의 광범위한 사용은 항상 한약과 양약의 병용투여시의 잠재적인 상호작용에 대한 문제를 생각해야 한다. 한약과 양약의 상호작용(herb drug interaction)은 한가지 성분으로 구성된, 양약과 양약의 상호작용(drug drug interaction)에 비해 비록 한가지의 한약재로 이루어졌다 하더라도 활성성분이 복합적인 특성으로 인해 상호작용이 일어날 가능성이 더 높다¹⁸. 연구자는 국내외의 한약물에 의한 독성의 보고와 한약상호작용에 대한 연구보고를 수집하여 정리하여 보면 다음과 같다.

1. 한약에 의한 장기독성 (Organ Toxicity)¹⁹

한약은 일반적으로 복합제로 많이 사용된다. 이러한 복합제 뿐만 아니라 단미, 즉 하나의 한약만 보더라도, 많은 다양한 물질을 함유하고 있어, 연구자나 임상가가 알지 못하는 많은 속성과

불확실한 효과를 낼수 있는 잠재성을 항상 내포하고 있다. 한약에 의한 약물이상반은 오염, 불순물의 혼합, 약제의 잘못 사용, 그리고 한약 자체의 화학적인 성질에 의해 나타날수 있으며, 이러한 약물이상반응은 사용되는 약물의 종류 및 용량뿐만 아니라 사용하는 연령, 유전적요인, 기존의 질환, 그리고 다른 약물과의 동시 복용 등 개체에 따른 요인에 의해서도 나타날 수 있다. 한국 등의 동양권에서 사용되는 한약에 대한 연구는 그리 많지는 않은 실정인데, 이는 주로 안전성에 대한 관심도가 동양권과 서구세계와의 차이로인해 주로 서구세계에서 많이 사용되는 한약에 대한 연구결과가 주류를 이루기 때문이다.

1) 오염

오염(Contamination)은 최근의 신생아와 아동을 대상으로 사용되는 한약물을 수집하여 Gas chromatography 와 mass spectrometry로 분석한 결과 몇 개의 한약물에서 organophosphorus insecticides가 발견되었다는 보고가 있다²⁰.

2) 중금속

비소(arsenic), 카드뮴, 수은 및 납 등의 중금속(Heavy metals) 또한 한약에 의한 중독의 위험성을 내포하고 있다. 국내외에서 아직 한약에 의한 중금속 중독에 대한 체계적인 보고는 없으나 극히 예후가 불량한 두건의 비소 중독 및 수은 중독이 인디안에게서 사용되는 인디안고유약물에 의해 발생한 것으로 보고된바 있다²¹.

3) 간독성

간은 약물의 생물화학적 대사의 핵심적인 장기로, 약물로 인한 독성에 의해 쉽게 손상을 받을 수 있다. 요근래 한약에 의한 간독성이 한약의 사용증가와 함께, 다양한 기전을 통해 잠재적인 간독성의 원인일 수 있다는 보고가 늘어나면서, 여러 장기독성 중에서 가장 우선적으로 표면화되고 있는 한약 독성 중의 하나이다. 물론 간질환을 가진 환자에게 유효한 효과를 가지고 있는 한약도 많지만, 문제는 이러한 한약에 대한 연구와 함께, 간에 손상을 줄수 있는 한약의 도출과 이에 대한 연구 또한 시급히 시행되어야 할 과제이다.

국내외의 한약에 의한 간독성의 원인 및 발생을 등 아직 정확히 밝혀져 있지 않다. 왜냐하면, 대부분의 보고가 임상증례나 소규모의 환자군의 보고가 주를 이루고 있어, 인과관계의 규명도 어려울 뿐더러, 이에 대한 정확한 모니터링이나 보고체계도 아직 구축되어 있지 않기 때문이다. 이러한 점을 고려하여, 여태까지의 한약에 의한 간독성에 대해 간단한 증례보고 등을 보면, 한약에 의해 전격적으로 악화되는 자가면역성 간염이 마황에 의한 것이 두건^{22,23}, 대시호탕에 의한 것이 한 건의 임상증례보고가 있으며²⁴, 소시호탕에 의한 약물성 간손상이 1개월반에서 3개월의 잠복기 후에 발병되는 것으로 보고되고 있다²⁵. 한편 진부환(Jin Bu Huan)에 의해 7건 이상의 유사한 간손상이 역시 보고되고 있다²⁶. 일반적으로 서구세계에서 사용되는 식물성성분인 허브한약도 거의 안전한 것으로 생각 되어지고 있다. 그러나 이 중, 국내에서도 많이 사용되는 지는 한약의 간독성도 보고되고 있는데, 1% 정도의 독일인에서 한약의 사용에 의해 간효소수치가 올라가는 것으로 보고되고 있으며, 이러한 약물 중 특히 감초(Glycyrrhizae radix)와 참출(Atractylodis macrophalae) 계열의

한약이 포함된 복합제가 이러한 간독성의 중요한 위험요인으로 의심되고 있다. 이러한 간독성은 일시적인 것으로 대부분 한약에 의해 간효소수치가 올라갔다가 한약의 복용 중단과 함께 떨어지는 가역적 간손상에 대한 보고가 약 20여건 있다²⁷⁾. 그러나 가역적이지 않은 3건의 전격성간부전(Fulminant liver failure)도 또한 보고되었는데 이중 한건은 한약과 관련된 두번의 전격성간부전을 겪고 사망한 경우이다²⁸⁾.

한편 작약(Paeonia)과 관련된 심각한 전격성간염이 보고되어 있기도 하는데, 이러한 한약에 의한 간손상의 정확한 성분들은 아직 밝혀져 있지 않은 상태이다^{28,31)}. 한편 마황은 또한 간독성과도 관련이 있을 것으로 추정되는데, 마황을 각각 3주와 4주 동안 복용한 환자에서 급성간염과 자가면역양상을 보인 전격성 간염이 일어났다는 보고가 있다^{22,32)}. 복합제제로는 소시호탕(Syo saiko to, Xiao chai hu tang)이 간독성을 일으키는 것으로 보고되고 있는데, 소시호탕은 소화불량, 발열, 피로 등에 광범위하게 사용이 되지만, 주로 일본에서 만성간질환 치료를 위한 목적으로 많이 사용되어지고 있다³³⁾.

그러나 간질환에 유효성을 갖춘 소시호탕이 2개월의 잠복기 후에 급성간염을 유발하는 것으로 4건의 임상증례보고가 있었는데, 이 경우는 소시호탕의 재복용으로 급성간염의 재발을 확인하였고, 실험결과에서도 약물의 중단후 2주에서 6주사이에 정상으로 돌아왔다^{15,25)}. 소시호탕에 의한 간독성은 소시호탕의 주성분인 황금과 시호에 의해 야기되는 것으로 추정되는데, 긴장완화(stress relief)를 위해 황금이 들어있는 약제를 사용한 4건의 급성간염 보고가³⁴⁾ 있으며, 시호의 사포닌 성분이 세포막에 독성을 줄수 있다는 보고등을 참조한 근거이다¹⁵⁾.

진통지해, 이뇨해독을 목적으로 우리나라에서 많이 사용되는 백굴채(Chelidonium majus) 추출물은 유럽에서 담석과 소화불량 등에 Greater celandine이라는 상품명으로 자주 사용되고 있다. 백굴채와 관련된 독성보고는 주로 간독성에 대한 보고로 10건의 임상증례보고가 있으며, 대부분의 경우 약물복용 3개월 후에 증상이 나타났고, 그 중 5건은 담증정체성의 간독성을 보여주었다. 모든 경우에서 간효소수치는 약물중단후 2개월에서 6개월사이에 정상으로 떨어졌으며, 그 중의 한 경우는 다시 간염이 별다른 이유없이 재발하였다³⁵⁾. 그러나 아직 그 기전에 대해서는 밝혀진 바는 없으며, 백굴채 추출물의 경우 20여개의 알칼로이드 성분이 활성을 나타내는 것으로 보이나 그 중 독성성분이 있다고 보고된 성분은 없다¹⁵⁾.

이 외에 민간요법으로 우리 나라에서 문제가 제기될 수 있는 경우는 녹즙이다. 녹즙의 문제는 다양한 성분의 과용량이 한번에 공급되는 것으로서 몸에 좋은 성분이 많다 하더라도 보통 사람이 일주일 먹는 분량의 양을 한꺼번에 농축해 먹기 때문에 몸에 해로울 수 있다는 것이다. 이유는 간에서 녹즙의 성분을 일일이 화학적으로 분해하기 때문에 간의 활동이 극히 정상적인 사람은 무리가 없으나 개체별로 간의 대사기능에 이상이 있거나하는 경우는 문제의 소지가 있을수 있다는 것을 고려할 필요가 있다. 자세한 한약불로 인한 간독성에 대한 보고는 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. Clinicopathological Patterns Reported with Drug Induced Liver Diseases Attributable to Herbal Medicine

Clinicopathological Pattern	Causes	Botanical Name	Reference
Autoimmune hepatitis	Syo saiko to		36
	Ma huang		22
Chronic hepatitis + / fibrosis	Greater celandine	Chelidonium majus	35
	Jin Bu Huan	Lycopodium seratum	37
Cirrhosis	Syo saiko to		25
	Greater celandine	Chelidonium majus	35
Choestatic hepatitis, bile duct injury	Jin Bu Huan	Lycopodium seratum	37
	Greater celandine	Chelidonium majus	35
Fulminant hepatic failure	Jin Bu Huan	Lycopodium seratum	38
	Syo saiko to		25
	Chinese herbal medicine		27,28,30
Massive necrosis (disproportionate severity for the clinical picture)	Greater celandine	Chelidonium majus	35
	Ma huang		39
	Syo saiko to		25
Microvesicular steatosis (often results from mitochondrial injury)	Syo saiko to		25
Vascular lesion: veno occlusive disease	Chinese herbal tea		40
	Pyrrrolizidine alkaloids; comfrey	Symphytum officinale	40, 41
Zonal lesions, necrosis + / steatosis	Skullcap		42
	Jin Bu Huan	Lycopodium seratum	38
AST, ALT elevation	Syo saiko to		25
		Glycyrrhizae radix, Atractylodis macrophalae, Paeonia Root	27,28,29, 30,31

4) 신독성

신독성에 대한 보고는 간독성만큼 많진 않지만, 신장 역시 약독화적인 면에서 대사를 담당하는 간만큼 배설에 있어서의 최종 장기라는 면에서 굉장히 독성학의 중요한 장기이다. 보고된 증례에 의하면, 'Balcan endemic nephropathy'란 병명으로 3건의 급속히 진행되는 신장 간질조직의 섬유화에 의한 신증후군이 보고된바 있으며⁴³⁾, 비교적 큰 환자군연구로는 33례의 한약에 의한 신증후군에 대한 보고가 벨기에의 연구진에 의해 보고되었는데, 조직검사상 광범위한 위축과 신세관조직의 손실을 가진 간질조직의 섬유화가 주로 신장의 피질조직에서 발생하여 'Chinese herb nephropathy'란 병명으로 보고되었다. 이 중 두 경우는 피부의 습진으로 인해 수년동안 한약물을 복용한 후 말기신부전의 증상을 보여, 원인 조사결과 쥐방울덩굴과의 관목통(Aristolochia manshuriensis)이라는 한약이 원인인 것으로 처음 밝혀졌고⁴⁴⁾, 2000년도에는 방기의 일종인 광방기와 쥐방울의 과실로 인해, 거담제로 사용되는 마두령의 주요 성분인 "아리스톨록시산(Aristolochic acid)"이 장기복용시 신장암 등 비뇨기계암을 유발하는 것으로 영국, 벨기에, 대만 등에서의 연구 결과가 뉴잉글랜드저널에 보

고되어⁴⁵⁾ 한국식품의약품안전청에서 즉각적인 유통금지를 시킨 바 있다. 이 물질은 동물실험 결과 1kg의 쥐에 25mg (광방기 80g 해당)을 연속 주입 시 신장 등에 만성적인 독성을 일으키는 것으로 알려져, 이후 서양의학계에서는 공식적으로 “Chinese herb nephropathy”라는 병명을 사용하고 있다.

5) 심장독성

심장독성에 대한 보고는 그리 흔하지 않지만, 한의학에서 많이 사용되는 마황이 심장과 중추신경계에 대한 독성으로 많이 보고되고 있다. 상부소화기감염에 자주 사용되는 주요 한약재인 마황의 주성분인 Ephedra alkaloids 성분은 미국인 백만 명 이상이 생체활력증진과 체중감량을 목적으로 Ephedra alkaloids/Caffein(CE)이 섞인 형태의 식이보조제로 사용하고 있는데, 이 식이보조제가 심장순환기와 중추신경계에 치명적인 부작용 (Severe Adverse Drug Event, SADE)을 가지고 있다고 보고된 이후⁴⁶⁾ 미국식품의약품안전청이 UCSF의 임상약학(clinical pharmacology)자인 닐 베노비츠(Neal Benowitz) 박사에 의뢰한 관련성 용역조사에서 Ephedra alkaloids와 관련됐다고 보고된 140예의 조사에서 31%가 관련성(definitely, probably)을 가지며, 그 중 47%에서 심장관련 ADR이, 18%에서 뇌졸중 등의 중추신경관련 ADR이 있으며, 그 중 10례의 사망과 13례의 불구가 관련성이 있다고 하였다. 그 이후 미국 식품의약품안전청 (FDA)은 Ephedra alkaloids 성분이 함유된 식이보조식품의 판매를 금지시키는 법안을 예고했고, 2004년 4월 12일부터 시행에 들어갔다.

2. 한약약 상호작용

한약과 양약의 상호작용(Herb Drug Interaction)은 요근래 들어 굉장히 중요한 이슈로 떠오르고 있다. 특히 일부 한약의 간에 대한 영향은 출혈경향을 보여주거나 혹은 다른 다른 약물의 작용에 길항작용을 함으로서 만성간질환의 경과를 악화시킬수 있다는 보고가 있다. 특히 미국에서 많이 연구가 되어진 성요한의 풀 (St. John's wort) 같은 경우, 우울증 치료제로 의사의 처방 없이 누구나 구입할 수 있는데, 약물 유출막단백질인 p glycoprotein의 기질과 상호작용을 하여 terfenadine의 활성 대사체(terfenadine carboxylate)로 특이적, 선택적 말초 H1 수용체 길항제이며 알려지성비염에 쓰이는 fexofenadine의 혈중농도를 저하시키고, 천식치료제인 theophylline의 활성 또한 저하시킨다고 보고되고 있다⁴⁷⁾. 또 간 이식후에 면역억제제를 복용하고 있는 환자들이 있어서, 성요한 풀의 hyperforin이 간의 대사효소인 CYP3A4의 촉진자로 작용하여 면역억제제인 cyclosporin의 혈중농도를 줄여서 급성적으로 이식거부반응을 야기할 수 있어서 특히 주의할 필요하는 것으로도 보고되고 있다⁴⁸⁾.

또 다른 약물 혹은 알콜에 의한 CYP450효소의 활성증가가 간손상을 일으키는 독성대사산물의 증가를 가져올 수 있다. Pyrrolizidine이나 황금 등에서 발견되는 diterpenoid 구성산물은 잘 알려진 간독성물질로 CYP3A4에 의해 대사되어지며, CYP3A4의 약리학적인 활성의 증가는 위의 한약물에 의한 독성의 증가와 관련되어있다고 보고되고 있다⁴⁹⁻⁵²⁾. Echinacea는 바이러스, 세균 및 곰팡이균에 의한 상기도감염의 치료 및 예방의 목적으

로 많이 유럽에서 많이 사용되고 있으며, 우리나라에서도 일부병 의원을 중심으로 사용되고 있다. 이 약물은 면역기능을 향상시키는 것으로 많이 보고가 되어지고 있는데, 면역억제제가 사용되는 경우에는 이러한 약물과의 상호작용으로 면역억제제의 효과를 감소시킬 수 있어, 병행사용에 있어 주의를 필요로 한다. 그렇지만 아직 이에 대한 구체적인 약물상호작용에 대한 연구는 없으며, 때때로 알려지 반응을 일으키는 것으로 보고되고 있으므로, 알려지성비염이나 천식환자에 사용될 때는 주의를 필요로 한다. 한편, 외과분야에 있어서 일부 한약에 대한 한약 양약 상호작용에 대한 연구는 체계적인 보고는 없으나 임상증례수준의 보고가 있다. 이러한 보고는 수술전후의 일부 한약의 복용이 다양한 약물학적, 생리학적 변화를 인체에 유발하여, 여러 가지 합병증을 유발할수 있으며, 이러한 합병증으로는 뇌중풍, 심근경색, 출혈, 부적절한 항응고제의 조절, 지속적인 또는 부적절한 마취 그리고 장기기식의 거부반응과 관련이 있을 수 있다고 주장하고 있다⁵³⁾. 현재 미국에서는 약 1500에서 1800개에 이르는 한약이 단미제로 시판되고 있으며, 이러한 약제들은 여러 가지 기전에 의해 수술전후의 환자들에게 약물이상반응을 일으킬 수 있고, 직접적인 약물반응, 약물의 작용의 변화 초래, 그리고 약물의 흡수, 분포, 대사 배설의 양상을 변화시켜서 약물이상반응을 일으킬 수 있는 잠재성을 가졌다고 보여져, 미국의 외과학회에서 점차 중요한 이슈의 하나로 인식되고 있다.

Table 2와 3은 한약과 양약의 상호작용에 대해 외국에서 이루어진 연구를 중심으로 한국에서 사용되어지는 한약과 외국에서 주로 사용되는 약제에 대해 간단히 정리한 것이다.

3. 독성의 인과관계 판정

한약물에 의한 장기손상이라는 진단을 내리기 위해서는 몇 가지 중요한 진단요건이 필요하다. 우선 시간적인 명확한 선후관계가 분명히 있어야 한다. 반드시 한약에 대한 폭로가 있는 후에 질병의 발생이 이루어져야 하며, 또 한약물의 복용을 중단했을 때의 반응과 다시 신중한 재복용으로 인한 반응 등을 고려하여 한약물에 의한 장기손상인지 아닌지를 결정하여야 한다. Table 4는 인과관계를 판정하기 위한 기준이다.

고찰 및 결론

최근의 보고에 의하면 42%의 미국인들이 CAM관련 된 치료를 받고 있으며, 67%가 한번이상 CAM치료를 받은 것으로 보고되고 있다^{54,55)}. 특히 이 중 한약의 사용은 최근 10년사이의 사용 인구가 12.5%로 다섯배 증가하였으며, 특히 간장질환의 경우 20에서 30%, 약성종양의 경우 44%의 인구가 한약을 사용하고 있다^{3,55,56)}. 그러나 이러한 한약의 유효성에 대한 새로운 인식으로 사용인구가 현저히 증가한 것과 더불어 한약의 안전성에 대한 약물이상반응이나 한약 양약상호작용에 대한 부정적인 보고들도 잇따르고 있다.

한약은 양약과는 다른 면이 많다. 우선 한약은 다양한 성분이 섞여있어, 양약에 비해 순수한 단일 화학성분물질이 아니며,

한약물의 ADR

낮은 용량의 성분들이 섞여 있을수 있고, 한편으로 다양한 성분들의 일부가 같이, 혹은 활성이 있는 시간대에 한약물과 사용될 경우 상호 경쟁적으로 상호작용을 할 가능성이 높다¹⁵⁾. 화학적인 단일성분으로 이루어진 양약의 경우 하찮은 불편한 정도에서 생명을 위협하는 정도까지 다양한 이상약물반응을 보여준다.

원하지 않은 부작용이 있다는 것을 명심하여야 하며, 단순히 경험론적으로 안전하다고 주장하는 것은 위험한 발상이다. 또한 치료의학으로서 한약이 약리학적 활성이 있다면, 독성이 있을 수 있다는 것은 당연한 것으로, 비록 한약에 의한 약물이상반응으로 입원한 경우는 극히 드물고, 대략 환자들중의 0.2%만이 약물이

Table 2. Herb Drug Interaction of Herbs Used in Korea

Herb	Drug	Trade Nam	Type of reaction
Ginseng (Panax sp.)	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	May have adverse drug interaction. Reports suggest that ginseng may affect parameters of bleeding., Decreased INR, Reduced anticoagulation
Astragalus Danshen	None	None	None
Danshen	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	Increase INR, Bleeding risk increased
Dong quai (Angelica sinensis)	Heparin	Anticoagulant	May have adverse drug interaction
	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	May have adverse drug interaction Increase INR, Bruising
	Ticlopidine	Ticlid, Ticlopidine	May have adverse drug interaction
Ephedra	(Ma huang, Brigham Tea, Mormon Tea, & Desert Tea)		Ephedra contains a stimulant that is potentially dangerous for people with high blood pressure.
	Phenylpropanolamine	Acutrim, Contac 12 Hour, Dex A Diet, Dextrim, Dimetapp, PPA, Robitussin CF, Unitrol, etc	May have adverse drug interaction
	Ephedrine	Adrenaline, Bronkaid Mist, Citanest Forte, Epirin, Primatine Mist, etc	Adverse drug interaction
	Corticosteroids	AeroBid, Azmacort, Cortisone like drugs, Flonase, Nasacort, Prednisone, Steriods, Vancenaase, etc	May have adverse drug interaction. Can reduce drug absorption
	Caffeine	Anacin, Darvon Compound, NoDoz, Vivarin	Adverse drug interaction
	Phenelzine	Nardil	May have adverse drug interaction
	Epinephrine	Bronkaid Mist, Brontin Mist, Primatene Mist	May have adverse drug interaction
Licorice (Liquorice, Glycyrrhizia glabra)	Aspirin	Alka Seltzer, Anacin, Emprin with Codeine, Percodan, Soma Compound, etc	Supports drug function interferon
	Actimmune	Intron, Weferon, etc	Supports drug function
	Ibuprofen	Advil, Feldene, Motrin, Voltarol, etc	Helps reduce/prevent side effects
	Corticosteroids	AeroBid, Azmacort, Cortisone like drugs, Flonase, Nasacort, Prednisone, Steriods, Vancenaase, etc	Internally May have adverse drug interaction Externally May support drug function Increased prednisolone concentration (reduced clearance), Increased salt/water retention, hypokalemia
	Thiazide Diuretics	Aldactazide, Apresazide, Chlorothiazide, Diuril, HCTZ, Maxzide, Oretic, Vaseretic, Ziac, etc	Adverse drug interaction
	Naproxen	Aleve, Anaprox, Naprelan Naprosyn Naproxen, Naproxen Sodium	Helps reduce/prevent side effects
	Loop Diuretics	Bumex, Edecrin, Lasix, Torsemide, etc	Adverse drug interaction
	Oxaprozin	Daypro	Helps reduce/prevent side effects
	Digoxin	Lanoxin	May have adverse drug interaction. Can cause dangerously low potassium levels
	Etodolac	Lodine	Helps reduce/prevent side effects
	Isoniazid	INH, Laniazid, Rifamate, Rimactane	May support drug function
	Nabumetone	Relafen	Helps reduce/prevent side effects
Peppermint	Cisapride	Propulsid	May interfere with drug function
Reishi	None	None	None
Scullcap or Skullcap	None	None	None
Sho saiko to (TJ 9, xiao chai hu tang)	Corticosteroids	Predisdone	Reduced prednisolone concentration, Reduced immunosuppression

이와는 달리 점차 광범위한 질환에 다양하게 사용되는 한약에 대해서는 약물이상반응에 대한 모니터링이 국내외적으로 전혀 이루어지고 있지 않은 실정이며, 오히려 자연의 산물이고, 전체론적 관점에서 치료하며, 수천년 동안 인체에 사용되어졌기 때문에 안전하다고 주장하기도 한다. 허나 이것은 유효성을 가지는 모든 방법은 반드시 부작용이 있다 (A drug or method without side effects has no desired main effect)는 전제조건을 생각할 때¹⁹⁾ 유효성이 입증된 모든 약물은, 과용량을 포함하여, 반드시

상반응이 있는 것으로 보고되고 있으나⁵⁷⁾ 한약물의 사용에 있어서의 독성이 있는 약물, 특정약물의 각 질환별, 개체별(약물유전체적인) 금기와 부작용, 그리고 각종 다른 양약들과의 병용투여에 의한 약물간의 상호작용(Drug Drug Interaction)과 동일한 기전상의 한약약상호작용(Herb Drug Interaction)에 의한 작용이 있을 수 있다는 것을 알고 이에 대한 장기적이며 체계적인 접근이 필요하다.

그러나 하나 주지할 사항은 미국에서 시판이 약물이상반응

로 문제가지고있는 마황의 경우 Ephedra alkaloids 성분과 함께 Caffeine성분이 합하여져 사용되고 있다. 이는 Caffeine성분이 포

하고 국내에서 식약청이나 서양의학계에 의해 부정적으로 계속 보고가 되어도 한국의 한의약계는 이에 대한 학술적인 임상적인 데

Table 3. Herb Drug Interaction of Herbs Mostly Used in America and Europe

Herb	Drug	Trade Name	Type of reaction
Echinacea	Chemotherapy	Cancer Chemotherapy, Chemotherapy	May help restore immune function
	Econazole	Econazole, Spectazole	Supports drug function
	Ketoconazole	Nizoral	Since echinacea stimulates the immune system, it may alter the effects of ketoconazole
Garlic (Allium sativum)	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	May have adverse drug interaction Increased INR and platelet dysfunction, Bleeding risk increased
	Ticlopidine	Ticlid	May have adverse drug interaction
Ginger	Gemfibrozil	Apo Gemfibrozil, Gemcor, Gem Gemfibrozil, Lipid, Med Gemfibrozil, Novo Gemfibrozil, PMS Gemfibrozil	May have adverse drug interaction. (There are no studies to support this but the combination is not recommended.)
	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	May have adverse drug interaction
	Chemotherapy	Cancer Chemotherapy, Chemotherapy	May help reduce side effects
	Heparin	Anticoagulant	Adverse drug interaction
Ginkgo biloba	Ticlopidine	Ticlid	May have adverse drug interaction
	Major Anesthetic	Major Anesthetics	Helps reduce side effects
	Thiazide Diuretics	Aldactazide, Apresazide, C'lorothiazide, Diuril, HCTZ, Maxzide, Oretic, Vaseretic, Ziac, etc	Adverse drug interaction Altered platelet function, Bleeding
	Heparin	Anticoagulant	May have adverse drug interaction
	Warfarin	Anticoagulant, Coumadin, Warfarin	May have adverse drug interaction
	Ticlopidine	Ticlid	May have adverse drug interaction
	Cyclosporine	Neoral, Sandimmune	May help reduce side effects
	Fluvoxamine	Faurin, Luvox	May help reduce side effects
	Fluoxetine	Prozac	May help reduce side effects
	Paroxetine	Paxil	May help reduce side effects
Sertraline	Zoloft		

Table 4. 해당약과의 인과관계 평가를 위한 기준

인과관계 정도	구체적인 기준
A. 명확히 연관이 있음 (Definitely related)	① 연구약을 투여하였다는 증거가 있는 경우 ② 연구약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 ③ 이상반응이 다른 어떤 이유보다 연구약 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명된 경우 ④ 투여중단으로 이상반응이 사라진 경우 ⑤ 재투여(Rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우 ⑥ 이상반응이 연구약 또는 동일계열의 연구약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우
B. 연관이 있음 (Probably related)	① 연구약을 투여하였다는 증거가 있는 경우 ② 연구약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 ③ 이상반응이 다른 원인보다 연구약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우 ④ 투여중단으로 이상반응이 사라진 경우
C. 연관가능성이 있음 (Possibly related)	① 연구약을 투여하였다는 증거가 있는 경우 ② 연구약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우 ③ 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 연구약에 기인한다고 판단되는 경우 ④ 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라진 경우
D. 연관이 없음 (Probably not related)	① 연구약을 투여하였다는 증거가 있는 경우 ② 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우 ③ 투여중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우 ④ 재투여(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우
E. 명확히 관련이 없음(Definitely not related)	① 피험자/환자가 연구약을 투여 받지 않은 경우 ② 연구약 투여와 이상반응 발현간의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우 ③ 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

함되어 있을 뿐만 아니라, 환자들의 개체의 증상이나 체질적인 면이 전혀 고려되지 않은, 즉 한의학적인 방제원칙에 의해 입방된 마황이 처방된 복합처방과는 다르다는 것이다. 전문한의사에 의해 한의학적인 배합에 의해 적응증을 가진 환자에 사용하는 것과는 엄연히 다른 측면이 있다. 그리고 이러한 마황 이외에도 Chinese herb nephropathy의 원인인 광방기와 녹용, 한약의 중금속 등에 대한 보고도 잇따르고 있다. 그러나 애석하게도 이러한 한약 관련 약물이상반응 보고가 정확한 내용의 차이를 불문

이터의 불충분과 대응논리의 취약함으로 인해 많은 경제적인 손실과 더불어 치료의학으로서 한의학의 자존심에 상처를 입고 있다. 그렇지만, 실제로 이유를 모르는 간 손상등의 장기손상이 한방병의원의 환자에게서 발생한 경우가 전혀 없지는 않으며, 이런 경우가 발생한 경우 담당의사는 가능한 모든경우의 수를 생각하여야 하는데, 여기에는 당연히 일반, 전문의약품 등의 양약, 오염된 음식 등과 더불어 한약이나 건강식품 등의 문제도 항상 짚고 넘어가야 하는 사항중의 하나이다. 한의학계는 당연히 각종 장기손

상에 대한 유효성뿐만 아니라 안전성, 즉 독성도 야기할수 있다는 것을 알고, 이에 대한 대규모의 약물역학에 대한연구 등을 수행하여, 이를 실마리로 각각의 한약물이실제 직접적인 장기손상의 원인이 되는지에 대한 연구가 필요하다 그 간 한약물의 안전성에 대한 연구는 한의약계를 중심으로, 각각의 한약제의 독성과 한약과 양약의 병용투여에 의한 독성 연구 등 나름대로의 연구가 한약독성연구가 및 임상연구를 중심으로 이루어지고 있으나 아직 미흡한 실정이며, 오히려 서양의학계의 과잉적인 한약물독성의 보고가 꾸준히 제기되고 있어 문제의 심각성을 실감케하고 있다.

이에 연구자는 한약독성의 장기적이며, 체계적인 접근의 전 단계로 한약물에 대한 독성 및 한양약상호작용을 중심으로 그 간의 연구결과들을 수집, 정리, 분석하여 앞으로의 한약물의 안전성확보라는 측면에서의 대규모 연구를 위한 준비 및 앞으로의 연구방향을 제시하고자 한다. 앞으로 한약물의 장기독성에 대한 연구는 약물이상반응에 대한 체계적인 보고시스템과 규제시스템의 확립으로 한약의 복용으로 장기독성이 발생하는 빈도와 발생율, 그리고 장기독성이 발생하는 장기별 분포, 한약에 의해 장기독성이 쉽게 발생하는 질환군, 개체별, 체질이나 약물유전체적인 특성에 대해 연구가 필요하며, 나아가서는 장기독성을 일으키는 성분의 규명과 이러한 한약에 의한 장기독성의 보고체계를 통해 들어오는 정보에 대해 인과관계의 규명을 해주는 조직체의 구성과 이 조직체를 통한 한약의 질환별, 체질별 금기, 약물상호작용 등에 대한 가이드라인 등의 설정이 필요하며, 이를 통해 한약치료의 안전성을 제고해 나가야 한다.

감사의 글

이 논문은 2003년도 삼지대학교 교내연구비의 지원에 의해 이루어졌습니다.

참고문헌

- Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Edmund Jon Deon Lee. Herbal bioactivation: The good, the bad and the ugly. *Life Science* 74:935 968.2004.
- 보건사회연구원. 한약급여시 의료시장 변화분석연구. 2003.
- Morris KT, Johnson N, Homer L, Walts D. A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumor sites. *Am J Surg.* 179(5):407 411.2000.
- 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구. 국립독성연구원. 2003.
- de Smet PA. Health risks of herbal remedies. *Drug Safety* 13(2):81 93.1995.
- Ernst E. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. *Trends in pharmacological sciences* 23(3):136 139.2002.
- Ernst E, Pittler MH. Herbal Medicine. *Med Clin North Am* 86(1):149 161.2002.
- Deng JF. Clinical and laboratory investigations in herbal poisonings. *Toxicology* 27:571 576.2002.
- Klepsler TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *American Journal of Health System Pharmacy* 56(2):125 138.1999.
- Bensoussan A, Myers SP, Drew AK, Whyte IM, Dawson AH. Development of a Chinese herbal medicine toxicology database. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology* 40(2):159 167.2002.
- Greensfelder L. Alternative medicine. Herbal product linked to cancer. *Science* 288:1946.2000.
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 343:1833 1838.2000.
- Kessler DA. Cancer and herbs. *NEJM* 342:1742 1743.2000.
- McRae CA, Agarwal K, Mutimer D, Bassendine MF. Hepatitis associated with Chinese herbs. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14:559,562.2002.
- C. Stedman, Herbal hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease* 22(2):195 - 206.2002.
- Villegas JF, Barabe DN, Stein RA, Lazar E. Adverse effects of herbal treatment of cardiovascular disease: what the physician must know. *Heart Disease* 3(3):169 175.2001.
- Zaacks SM, Klein L, Tan CD, Rodriguez ER, Leikin JB. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J of Toxicol and Clin Toxicol* 37(4):485 489.1999.
- Fugh Bermann A, Ernst E. Herb drug interaction: review and assessment of report reliability. *British J of Clin Pharmacology* 52(5):587 595.2001.
- Niggemann B, Gruber C. Side effects of complementary and alternative medicine. *Allergy* 58:707 716.2003.
- Ahmed MI, Loutfy N, Yousef Y. Contamination of medicinal herbs with organophosphorus insecticides. *Bull Environ Contam Toxicol* 66:421 426.2001.
- Kew J, Morris C, Aihie A, Fysh R, Jones S, Brooks D. Arsenic and mercury intoxicification due to Indian ethnic remedies. *Br Med J* 306:506 507.1993.
- Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after use of Ma Huang. *Am J Gastroenterol* 96:1654 1655.2001.
- Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara Sagrada induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 95:3634 3637.2000.
- Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 92:703 704.1997.
- Itoh S, Marutani K, Nishijama T, Matsuo S, Itabashi M. Liver injuries induced by herbal medicine, *Syo saiko to*

- (xiao cha hu tang). *Dig Dis Sci* 40:1845 1848.1995.
26. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE et al. Acute hepatitis associated with Chinese herbal product Jin Bu Huan. *Ann Int Med* 121:729 735.1994.
 27. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements: a five year toxicological study. *Drug Saf* 17:342 356.1997.
 28. Perharic Walton L, Murray V. Toxicity of Chinese herbal remedies. *Lancet* 340:674.1992.
 29. Kane JA, Kane SP, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. *Gut* 36:146 147.1995.
 30. Yoshida EM, McLean CA, Cheng ES, et al. Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis and liver transplantation (letter). *Am J Gastroenterol* 91:2647 2648.1996.
 31. Gorey JD, Wahlqvist ML, Boyce NW. Adverse reaction to a Chinese herbal remedy. *Med J Aust* 157:484 486.1992.
 32. Nadir A, Agarwal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, Ma huang. *Am J Gastroenterol* 91:1436 1438.1996.
 33. Shimizu I. Sho saiko to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroentrol Hepatol* 15(Supple):84 90.2000.
 34. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, et al. Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 199:1156 1157.1989.
 35. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 117:1234 1237.1999.
 36. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, et al. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 92:703 704.1997.
 37. Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, et al. Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol* 28:165 167.1998.
 38. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product Jin Bu Huan. *Ann Intern Med* 121:729 735.1994.
 39. Nadir A, Agarwal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, Mahuang. *Am J Gastroenterol* 91:1436 1438.1996.
 40. Farrell GC, Weltman M. Drug induced liver disease. In: Gitnick G, ed. *Current Hepatology*, vol 16. Chicago: Mosby Year Book Medical Publishers; 143 208.1996.
 41. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 3:113 124.2000.
 42. Hullar TE, Sapers BL, Ridker PM, et al. Herbal toxicity and fatal hepatic failure. *Am J Med* 106:267 268.1999.
 43. Cosyns JP, Jadoul M, Squiet JP, De Plaen JF, Ferluga D, de Van Ypersele Strihou C. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int* 45:1680 1688.1994.
 44. 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.
 45. 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*). *NEJM* 342(23):1686 1692.2000.
 46. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 343(25):1833 1838.2000.
 47. Wang Z, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 71:414 420.2002.
 48. Karliova M, Treichel U, Malago M, et al. Interaction of *Hypericum perforatum* (St John's wort) with cyclosporine A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepato* 33:853 855.2000.
 49. Fau D, Lekehal M, Farrel G, et al. Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 113:1334 1346.1997.
 50. Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, et al. Cytochrome P450 generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology* 32:303 311.2000.
 51. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity fo botanicals. *Public Health Nutr* 3:113 124.2000.
 52. Loeper J, Descatoire V, Letteron P, et al. Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology* 106:464 472.1994.
 53. Norred CL, Finlayson CA. Hemorrhage after the preoperative use of complementary and alternative medicines. *AANA* 68:217 220.2000.
 54. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long term trends in the use of complementary and alternative medicinal therapies in the United States. *Ann Intern Med* 135:262 268.2001.
 55. Seef LB, Lindsay KL, Bacon BR, et al. Complementary and alternative medicine in the chronic liver disease. *Hepatology* 34:595 603.2001.
 56. Berk BS, Chaya C, Benner KC, Flora KD. Comparison of herbal therapy for liver disease:1996 versus 1999. *Hepatology* 30:478A.1999.
 57. Chan TYK, Chan AYW, Critchley JAJH. Hospital admissions due to adverse reactions to Chinese herbal medicines. *J Trop Med* 95:296 298.1992.