대한한의학회지 제26권 제2호(2005년 6월)
J Korean Oriental Med 2005;26(2):152-165

원 저

국내에서 보고된 한약 및 민간요법, 건강식품 관련 약인성간손상에 대한 체계적 고찰

박해모, 장인수[1], 이선동

상지대학교 한의과대학 예방의학교실, [1]우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

Hepatotoxic Events Associated with Herbal Medicinal Products, Folk Remedies and Food Supplements in Korea

Park Haemo, Jang Insoo, Lee Sundong

Dept. of Oriental Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University [1]

Background : The use of herbal preparations as remedies for various medical conditions has continuously increased in Korea. Large proportions of Korean patients use herbal medicinal products, folk remedies, and food supplements. However, studies on the safety of herbal products are conducted on a less than sufficient basis even in the countries like Korea where herbal medicine is being used extensively. Some of the reports on the safety of herbs were done by the doctors of western medicine but lack of knowledge and misclassification led to misunderstandings.

Objectives : This study aims to review the recent evidences on hepatotoxic events associated with the use of herbal medicinal products, folk remedy, and food supplements. In the process, this review will grasp trends in this field of studies and will direct further researches into the right direction.

Methods : Systematic literature searches were performed on MedRic and MEDLIS in Korea. Screening and selection of the articles and the extraction of data were performed independently by two of authors. There were no restrictions regarding the published date. In order to avoid bias, the articles written by medical doctors, not by oriental doctors were selected. 43 journals were chosen for the review.

Results : Analyzing the number of journals, studies on the drug-induced liver injury were increased after the year 2000. The proportion of herbal and folk remedy associated hepatotoxic injuries in all drug-induced liver injury was 21.0% - 30.0%. But criterion for herbal medicine is rather vague and limited objective data hindered objectiveness. Few of single medicinal herbs and combination preparations were associated with hepatotoxic injuries. But because of lack of objectivity, further researches must be conducted to yield more concrete results.

Conclusions : yield more concrete results.

Conclusion : Incidence figures are largely unknown, and in most cases a causal attribution is not established. The challenge for the future is to systematically research this area, educate all parties involved, and minimize patient risks.

Key Words: drug induced liver injury, hepatotoxicity, herbal medicine, causality assessment, systematic review

· 접수 : 2005년 4월 4일 · 논문심사 : 2005년 4월 24일
· 채택 : 2005년 5월 14일

· 교신저자 : 장인수(주소: 560-833 전북 전주시 완산구 중화산동 2가 5번지 우석대부속전주한방병원 한방2내과 (063)220-8608 Fax : 063)220-8616 e-mail : kmdjang@woosuk.ac.kr)

* 본 연구는 2004년 12월 한의약안전성연구회 세미나에서 발표된 자료를 일부 인용하였음.

서 론

세계보건기구(WHO)에 의하면 전 세계 인구의 65-85%가 그들의 1 차 보건의료로 대체의학을 사용하고 있는 것으로 조사되었으며, 미국인을 대상으

로 한 조사에서도 응답자의 34%가 서양의학이 아닌 비주류의학(un-conventional medicine)을 한가지이상 사용하고 있는 것으로 알려져 있다. 이처럼 각 나라의 전통의학은 세계인들에게 중요한 의료로써 공헌하고 있으며, 이에 따라 전세계적으로 한약의 사용량과 사용인구는 지속적으로 증가하고 있는 추세이다[1]. 이에 비해서 한약의 안전성에 대한 연구는 전세계적으로 많지 않은 실정이며[2], 이는 한약 및 민간요법 사용비율이 비교적 높은 한국에서도 비슷하다. 특히, 한국과 같이 제도권내에 현대의학과 한의학이 공존하는 의료체계에서는 한약관련 간손상의 발생에 대해 의사측과 한의사측이 서로 다른 입장을 취해서 환자들로 하여금 혼란을 가중시키고, 오해를 불러일으킬 소지가 있다.

한약이나 민간요법, 건강식품에 대한 간손상에 대해 연구가 미흡했던 원인으로는 약인성 간손상과 마찬가지로 사용된 한약이나 식품의 종류나 성분이 확인되지 않고, 기전이 명확하게 규명되지 않은 것과 함께 양약을 포함한 여러 가지 약물을 함께 복용하거나 복용 시점이 불분명한 이유 등으로 진단하기 쉽지 않기 때문이다. 또 다른 원인으로 한약재가 포함된 건강식품이나 민간요법의 경우에 한의사의 처방과 지도없이 남용되는 일이 많고, 전문적인 한의학 지식이 부족한 의사의 입장에서 연구되고 보고되는 경우가 많은 것도 중요한 원인 중에 하나이다.

현재까지 약인성간손상을 진단함에 있어서 원인약제와 인과관계를 산정하기 위해 고안된 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도3)와 M&V(Maria & Victorino) 척도[4]의 2가지 원인산정법(Causality Assessment Method)이 사용되고 있으나, 이 두 방법은 항상 일치된 결과를 보이는 것은 아니며, 상용하고 있는 양약을 대상으로 한 척도이기 때문에 한약재에 이를 그대로 적용하기는 어렵다는 주장이 제기되고 있다[19-22,57].

최근에 보고된 다기관 연구[57] 에서는 한약재와 민간요법, 건강식품 등에 의한 약인성 간손상이 전체 약인성 간손상의 82.9%(한약재 57.9%, 민간요법 및 건강식품 25.0%)를 차지한다고 보고함으로써 사회적인 이슈가 되었는데, 연구에 심각한 선택비뚤림(selection bias)이 있으며, 한약재에 대한 민감도를 높이기 위해 RUCAM척도를 수정한 방법(modified RUCAM scale)을 원인산정법으로 사용하여 타당도(validity)는 물론 객관성과 신뢰도에서 문제가 있는 것으로 지적된 바 있다[58]. 또한 일반적인 한약이 간기능에 큰 악영향이 없다는 견해도 국외(Pittler, Ernst) 및 국내 한의학계에서 제기되고 있으며[2,6-7], 아직까지 긍정적인 보고(positive study)와 부정적인 보고(negative study) 모두 연구 성과가 많지 않은 현실이다.

이에 본 논문에서는 국내의 한약 및 민간요법, 건강식품과 관련된 약인성간손상에 대해 현재까지 의학계에 의해 보고된 논문 및 자료를 고찰하여 그 연구동향과 연구수준, 문제점 등을 파악하고, 향후 연구방향을 제시하려고 하였다.

연구방법

우리는 한약으로 인한 간손상에 대한 체계적 분석을 위해서 의학연구정보센터 (MedRIC, http://www.medric.or.kr/), 의학학술지 종합정보시스템(MEDLIS, http://medlis.riss4u.net)의 문헌검색을 통하여, 1990년부터 2004년까지 국내에서 발간된 의학문헌을 검색하였다. 한의학 논문은 대구한의대학교 문헌정보(http://omis.ik.ac.kr/default.asp) 검색 엔진 및 국회도서관, 대한한의학회지, 대한한방내과학회지 홈페이지에서 문헌을 검색하였다. MedRIC에는 과학기술부 한국과학재단에서 운영하고 있으며, 국내 45개의 의학 관련 학회가 가입되어 있고, 국내에서 발간되는 거의 모든 의학 관련 저널(약 500여종 20만 여건)에 대한 서지 정보를 제공하고 있다. MEDLIS는 한국의학도서관 협의회에서 운영하고 있으며, 교육인적자원부 산하기관인 한국교육학술정보원에서 프로그램과 서버를 관리하고 있다. MEDLIS를 통해서 한국의학도서관협의회에 소속된 전국의 167개의 의학도서관(의과대학, 병원, 연구소, 제약회사)의 소장학술잡지에 대한 정보의 검색

이 가능하다. 이상의 검색엔진을 이용한 검색 이외에 추가로 대한내과학회지, 대한간학회지 등을 수작업을 통해 재확인하였다.

우리는 위의 검색엔진에서 "간", "간염", "간손상", "독성", "한약", "식물", "식물제제", "민간요법", "민간약" "건강식품"을 검색어로 하여, 문헌을 찾아낸 다음 제목 및 요약을 일일이 확인하여 논문을 선별하였다. 문헌의 검색 및 선별에는 저자를 포함하여 2명이 각각 수행하여 이를 최종적으로 대조하였다. 문헌 검색 과정에서 학술대회, 심포지움에서 초록의 형태로 발표된 자료 및 기타 보고서 등 이른바 회색문헌(grey literature)도 연구 자료에 포함시켰으며, 편견을 피하기 위하여 의사가 연구하고 보고한 논문으로 제한하였다.

검색된 논문은 총 50편이었으며, 이중 간손상과 관련이 없는 심혈관계부작용(천오, 초오)이나 기타 질환(Stevens-Johnson증후군 등)에 대한 7편은 제외하고, 최종적으로 43편의 자료를 선정하여 연구자료로 사용하였다. 이중에 포함된 '어류의 담낭'과 '버섯류'의 간독성 논문은 "本草"로 분류되기에는 무리가 있으나, 광범위한 고찰의 의미에서 자료에 포함시켰다.

43편의 연구자료는 증례보고(case report) 18편, 한약재 및 민간요법 건강식품에 대한 의학적 고찰 10편, '독성과 약인성간손상'에 대한 의학적 고찰 4편, 원인산정법에 관한 고찰 4편, 단일 병원급 의료기관에서 한약관련 간손상이 발생하는 빈도와 임상연구보고 6편, 다기관 역학연구조사 1편이었다.

연구방법은 자료를 증례보고, 임상연구, 빈도조사, 종설논문 등 비슷한 내용으로 분류하고, 년도별 추이를 관찰하고, 단일기관의 한약관련 간손상의 빈도를 비교하였으며, 증례보고를 고찰하여 임상적인 특징과 이화학적 검사를 비교하고, 원인으로 추정된 한약재에 대한 보고를 조사하였다.

결 과

국내에서 보고된 약인성간손상 연구 중에서 한약, 민간요법, 건강식품 등이 관련되어 있는 논문을 검색한 결과 총50편의 논문을 검색하였으며, 그중 선정된 43편을 각 논문의 발간 년도에 따라 분류해 보면 표 1 및 그림1 같다. 90년 이후 매우 적은 수의 보고만이 있어왔으나, 2000년 이후 갑작스런 증가를 보이고 있으며, 2004년만해도 14편의 논문이 있었다. 이는 약인성 간손상에 대한 심포지움 등으로 인해 많은 연구자료가 나오게 된 점도 있으나, 전체적인 관심이 최근에 증대되고 있다고 볼 수 있다.

증례보고는 매년 1-2편씩 보고되고 있으나, 한약과 연관성이 있는 10편의 논문과 어류의 담낭, 독버섯과 같이 직접적인 관계가 적은 논문 8편으로 나누어 비교하여 보면, 98년 이후로 한약관련 증례를 보고한 예가 많다는 것을 알 수 있다.(Table 1)

Table 1. Yearly Trend of Drug-induced Liver Injury associated Herbal Drug and Folk Remedy in Korea

Published Year	'90	'93	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04
Total number of report	1	1	1	2	1	2	2	6	7	4	6	14
Case-report (asssociated Herb)						2	1	1	2	2	2	
Case-report (toxic mushroom & fish gallbladder)		1	1	1	2	1		1				1
Clinical study							1		2	1		2

또한, 임상연구도 99년 이전에는 전혀 없다가, 그동안 축적되어 온 단일 기관들의 자료를 기반으로 99년 이후로 년 1편 정도 보고되고 있다.

43편의 연구자료를 내용별로 분류하여 보면(Table 2), 증례보고 18편, 한약재 및 민간요법 및 건강식품에 대한 의학적 고찰 10편, '독성과 약인성간손상'에 대한 의학적 고찰 4편, 원인산정법에 관한 고찰 4편, 단일 병원급 의료기관에서 한약관련 간손상이 발생하는 빈도와 임상연구보고 6편, 다기관 역학연구조사 1편이었다.

단일 기관에서 한약, 건강식품 및 민간요법관련 간손상에 대한 임상연구 6편을 정리하여 보면 Table 3과 같다.

각 연구기관에서 발생율을 연구하지 않았기에 정확하지는 않았으며, 분율(proportion)을 정리하면, 한약으로 인한 간손상으로 진단된 비율은 전체 약인

Table 2. Classification by Paper Contents

Paper Contents	Number of Paper
Case-report	18
Review of liver damage caused by herbal medicines or folk remedies	10
Medical review papers on drug-induced liver damage	4
Clinical research papers on herb-induced liver damage	6
Review paper of Causality assesment method	4
Epidemiological study report	1
Total	43

Table 3. Proportion of Hepatotoxic Events associated with Herbal Medicinal Pproducts in Different Hospital

Reference No.	출판 년도	연구기관	조사기간 (개월수)	약인성 간손상 (분모)	한약관련 간손상수(%)	건강식품, 민간요법 포함 (%)	상용양약 (%)	적용된 원 인 산정법	총 조사대상
33	1999	성남 인하병원	1989.1 ~ 1996.4 (87)	99명	미분류	31명 (31.3%)	68명 (68.7%)	미적용	간염환자 2149명
34	2001	전남대병원	1998.1 ~ 2001.3(38)	111명	31명 (27.9%)	65명 (58.5%)	46명 (41.4%)	ICC*	약인성간손상 111명
35	2001	카톨릭대 대전병원	1998.3 ~ 2001.2 (36)	119명	25명 (21.0%)	42명 (35.2%)	70명 (58.8%)	M&V	급성간염 429명
36	2002	동국대 경주병원	1997.4 ~ 2001.3 (48)	78명	23명 (29.4%)	39명 (50.0%)	39명 (50.0%)	CIOMS M&V	급성간손상 78명
37	2004	한양대 구리병원	1996.1 ~ 2002.12 (84)	68명	미분류 (41.2%)	27명 (55%)	37명 68명	RUCAM	독성간손상 68명
38	2004	충북대병원	1998.3 ~ 2004.3 (72)	50명	15명 (30.0%)	27명 (54%)	21명 (42%)	RUCAM	독성간염 50명

* ICC : International consensus criteria meeting 1989

Table. 4 Comparison of LFT between Different Research

Reference No.	Drugs	Comparison of LFT score			
		AST	ALT	AP	TB
33	Herbal medication	516.9±478.5*	645.4±514.4*		6.8±6.5
	Anti-tuberculosis	252.9±359.9	308.2±408.2		1.8±2.5
	Anti-biotics	166.6±206.2	363.9±437.5		1.4±2.7
36	Botanical remedy		603.0±202.6	273.8±122.5	7.4±2.5*
	Western medicine		449.1±126.4	131.2± 19.4	2.8±1.2
37	Herb		1028.1±796.0	162.0± 76.0	8.8±8.0
	Drug		747.3±973.3	218.4±132.8	5.9±7.0

* $p<0.05$

Table 5. Choice of Terms about Herbal Medication in Different Report

Reference No.	용어 사용	표에 사용된 용어
33	'원인을 알 수 없는 한약제' 로 표현	Herbal medication
34	'식물에 의한 급성간염' 으로 표현	
35	한약과 건강식품을 구분	
36	'식물제제' 로 통합(인진쑥, 사슴엑기스, 키토산, 잉어 등 포함)	Botanical remedy
37	한약제, 녹즙, 건강식품을 한약제로 총칭	Herb
38	한약과 민간요법을 구분	

* ICC : International consensus criteria meeting 1989

성간손상 환자중에서 21.0-30.0 %로 각 지역별로 차이를 보이고 있었다. 또한, 민간요법과 건강식품(인진쑥, 환약, 사슴액기스, 키토산, 호박, 소주, 잉어, 녹즙 등)은 을 포함하면 전체 약인성간손상 환자중에서 차지하는 비율이 31.3-58.5 %로 다양하게 나타났다. 또한, 원인산정법(Causality assessment method)은 RUCAM, M&V, 등의 방법을 다양하게 사용하고 있었으며, 최근에는 M&V척도보다는 RUCAM척도를 선호하는 편이다.

상용 양약에 의한 약인성 간손상과 한약 및 민간요법, 건강식품 관련 간손상의 간기능검사상의 수치를 비교한 3편의 논문을 요약하면 Table 4와 같다. 여기에서 보는 바와 같이 한약제제 또는 식물제제에 의한 약인성 간손상 간기능 검사수치가 기타 다른 상용 양약에 의한 약인성 간손상에 비해 AST, ALT, AP, TB에서 높게 보고된 경우도 있었으나 유의한 차이가 없는 경우도 있어 일관성이 없었다. 또한, 한약과 민간요법 건강식품등을 식물제제(Botanical Remedy)로 통칭하거나, 무엇인지 확인되지 않은 한약을 Herbal medication으로 분류하여 비교한 예도 있고[33], 녹즙, 건강식품, 한약을 'Herb' 로 모두 통합해서 상용양약과 비교한 예도 있다.[37]

단일 기관에서 연구된 한약, 건강식품 및 민간요법관련 간손상에 대한 임상연구 6편에서 한약과 관련되어 사용된 용어를 분류해 보면 Table 5와 같으며, 한약과 민간요법, 건강식품을 구분해서 용어를 사용하는 경우도 있었으나, 한의사에 의해 처방된 한약에 대한 분류가 명확하지 않고, 여러가지 비교자료에서 건강식품, 민간요법을 한약과 통칭하였으며, 영문번역시에는 herbal medication, botanical remedy, herb 등으로 통합함으로써 정확한 분류가 되고 있지 않았다.

18편의 증례보고에 대한 임상자료를 정리한 결과는 Table 6에 나타나 있다. 총 18편(48명)에 대한

Table 7. Laboratory Data

Reference No.	Patients age(years), gender, n	CAM medications	사용목적	일일사용량	사용기간	부작용	의심물질	음주경력	다른약물 복용여부	Liver biopsy	과거력	재투여 확인	처방자, 기관 확인
39	25-58, 남 6 27-58,여,11	사군자탕, 육군자탕, 삼출건비탕,보중익기탕등	보익	*	7-114일	황달, 전신권태, 소화불량	한약제제	*	*	시행	-	*	*
40	38, 여, 1	중국산 다이어트 식품	체중감량	*	34일	황달, 전신소양증	Fenfluramine, 한약제제	*	*	시행	-	*	-
41	31, 여, 1	중국산 다이어트 식품	체중감량	3캡슐	21일	황달	한약제제	*	*	시행	-	*	-
42	44, 여, 1	보골지	골다공증	1시간마다 1컵	77일	황달,오심,구토, 전신쇠약,소양	보골지	*	*	시행	-	*	-
43	55, 여, 1	하수오	*	2회/1일(520mg)	75일	황달, 전신권태, 오심, 소양감	하수오	금주	*	시행	-	*	-
47	37, 여, 1	유근피(느릅나무전탕액)	건강증진	물처럼 달여마심	15일	전신무력감, 핍뇨, 발열	유근피	금주	*	안함	-	*	-
48	48, 남, 1	백선주와 공진단 복용	건강증진	백선주 1/3병	4개월	피로, 핍뇨, 구토,복통,황달	백선주, 공진단, 한약	소주 1-2병 5회/주, 10년간	공진단 40알	시행	*	+	-
62,	남, 1	백선전탕액	*	물처럼 달여마심	5개월	황달, 핍뇨	백선	소주 1병 4-5회/주	*	시행	-	*	-
53	55, 남, 1	칡즙	*	1-2pack/일	5개월	오심, 구토, 소화불량, 황달	칡즙	만성음주자	술	*	*	*	-
55	69, 남, 1	유근피(느릅나무전탕액)	건강증진	3-4컵/일	2주	황달	유근피	금주	항암치료	*	방광암,폐암	*	-
56	11, 남, 1	인진	*	*	1개월	식욕부진, 피로	인진호	금주	*	시행	만성B형간염	*	-
44	39, 남, 1	독버섯	식용	11개	10시간	복통, 구토, 설사,두통,현훈	독우산광대버섯	*	*Σ	시행	만성간염	*	-
	50, 남, 1	독버섯	식용	2-3개	8시간	복통, 구토, 설사	독우산광대버섯	*	*	시행	*	*	-
45	30-50, 남, 10 37-60, 여, 3	잉어담낭	건강증진	15-30ml	10분 ~ 12시간	복통, 오심, 구토,설사,황달	잉어담낭	*	*	시행	-	*	-
46	29, 남, 1	향어담즙	건강증진	담낭1개	1시간	복통,오심,구토,설사,발열,오한	향어담즙	음주	술	시행	-	*	-
49	32, 남, 1	잉어담낭	건강증진	담낭1개	1시간	복통, 오심, 구토, 설사	잉어담낭	금주	*	시행	알러지없음	*	-
50	39, 남, 1	향어담낭	식용	담낭1개	1시간	오심, 구토, 두통, 설사	향어담낭	소주 3병 3-4회/주	*	시행	알러지없음	*	-
51	29, 남, 1	향어담낭	식용	담낭 1개	1시간	복통,구토,설사, 오심, 황달	향어담낭	*	*	*	*	*	-
52	40, 남, 1	카테킨	건강증진	4알/일	1개월	황달	녹차추출물외 청즙분말	*	-	*	*	*	-
54	30, 남, 1	독버섯	식용	*	7시간	설사, 복통, 오심, 구토, 황달	독우산광대버섯	금주	-	시행	-	*	-

* : not recorded

Table 6. Clinical Data of Hepatotoxic Events associated with Herbal Medicinal Products

Reference No.	Patients age(years), gender, n	Liver parameters						Serologies				Imaging	추후조사		
		AST (U/L)	ALT (U/L)	T.bilirubin (mg/dL)	AP (U/L)	Cb (mg/dL)	γ-GT	Anti-HAV	Anit-HCV	HBsAg	HBsAb	Ultrasono	입원기간	추적조사	회복까지 걸린시간
39	25-58, 남, 6 27-58, 여, 11	80-1476	110-2620	0.4-35.8	189-593	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
40	38, 여, 1	538	996	19.5	183	9.1	75	-	-	-	+	간소실 에코증가 간비종대	*	시행	*
41	31, 여, 1	580	171	5.1	159	3.8	103	-	-	-	+	맥관벽 에코증가	45일	*	45일
42	44, 여, 1	774	398	7.3	367	4.2	192	-	-	-	-	음영증가	6일	시행	133일
43	55, 여, 1	1443	1779	6.7	387		151	-	-	-	-	특이사항없음	35일	*	35일
47	37, 여, 1	714	612	0.4	408		*		-	-	+	정상	3일	*	증상악화로퇴원
48	48, 남, 1	377	303	29.2	162	19.8	42	-	-	-	-	간비대	36일	시행	120일
	62, 남, 1	590	761	13.0	180	8.2	*	-	-	-	+	간담도의경한확장	40일	*	40일
53	55, 남, 1	1205	1519	7.1	252	*	202	-	-	-	-	*	*	*	*
55	69, 남, 1	906	1211	144	151	*	*	-	-	-	+	*	18일	시행	18일
56	11, 남, 1	1505	1511	*	*	*	*	*	*	-	+	*	*	시행	4개월
44	39, 남, 1	2660	2980	21.2	172		39	*	*	*	*	간비종대	*	*	*
	50, 남, 1	1401	1732	1.4	*		21	*	*	*	*	*	*	*	*
45	30-50, 남, 1 37-60, 여, 3	*	62-1500	0.8-7.8	*		*	*	*	*	*	*	*	*	*
46	29, 남, 1	310	1203	2.98	111	1.8	*	-	-	-	+	정상	24일	*	24일
49	32, 남, 1	35	774	0.6	*		*	-	-	-	*	*	23일	*	23일
50	39, 남, 1	1373	1731	6.1	*		*	-	-	-	*	*	*	*	*
51	29, 남, 1	310	1203	3.0	*		*	-	-	-	*	*	*	*	*
52	40, 여, 1	1997	1013	29.4	*	*	*	-	-	-	-	*	*	*	*
54	30, 남, 1	4390	5940	3.4	79	*		-	-	-	*	에코증가	15일	*	15일

* : not recorded

증례를 보고하고 있었으며, 이중에서 어류(잉어, 향어)의 담낭, 독버섯같이 실제 한의사가 처방하는 한약재라고 판별할 수 없는 경우를 제외하고, 한의사에 의해 실제 처방되어질 수 있는 한약재가 사용된 경우는 10편(27명)에 불과하였다.

전체적인 연령구성은 25-69세의 남녀에 대해 증례가 보고되어 있으며, 원인물질은 한약복합처방, 단방약, 약주, 중국산 다이어트제제와 버섯류, 어류 등이었다. 이중에 한약복합처방에 대한 증례는 1편(17명), 단방약은 6편(6명), 약주 1편(2명), 중국산다이어트식품 2편(2명), 기타 어류 및 버섯류는 8편(21명)이었다.

직접 한약과 연관성을 의심할 수 있는 10편(27명)의 논문에서, 원인물질의 복용한 기간은 대략 일주일에서 5개월로 다양하였고, 복용량은 음용수 대용으로 계속 복용하거나, 정확한 정보가 기록되어있지 않거나, 일반적으로 사용할 수 있는 용량을 초과하여 사용한 경우도 있었다.

주된 임상증상으로는 황달, 오심, 구토, 피로, 소양감 등이었고, 간기능과 관련될 수 있는 음주력에 대한 내용이 기록되지 않은 경우도 있었으며, 기타 다른 약물사용여부에 대한 내용기록이 없는 경우도 있었다. 또한, 객관적인 기준이 되는 원인산정법을 적용한 논문은 2편이었고, 대부분의 경우에 간기능검사와 임상증상청취, 간생검, 초음파검사등을 이용하고 있었다.

18편의 증례보고의 이화학적 검사, 초음파등의 검사자료를 정리한 결과는 Table 7에 나타내었다. 모두 간손상의 기준이 되는 ALT, AST, AP(alkaline phosphatase), TB(total bilirubin) 등의 검사결과를 제시하고 있었으며, 이외에도 바이러스성 간염에 의한 간손상을 배제하기 위해 간염바이러스에 대한 검사결과가 포함되어 있었고, 환자추적에 대한 기록은 부족하였다.

입원기간은 3일에서 45일로 다양하였으며, 원인약물의 복용을 중단하고 보존적 치료를 통해 23-160일에 대부분이 정상으로 회복되는 경향을 보였다(Table 7).

한약재 및 민간요법에 대한 증례보고 고찰

중국산 다이어트 식품

환자에게 사용된 중국산 다이어트 식품내에는 화분추출물, 황기, 진피, 초결명, 구기자 등의 한약재와 식욕감퇴제로 알려진 fenfluramine이 확인되었으며, 무엇이 원인이 되었는지는 논란의 여지가 있는 상태이다. Fenfluramine은 부작용으로 구강건조, 구역, 설사, 변비, 기면, 무력, 졸림, 어지럼증 등이 보고되어 있으나 현재까지 간독성에 대한 문헌보고는 일본의 연구가 유일하다[40].

또한, 식물제제에 의한 간손상의 특성은 다양한 기간의 잠복기후 황달을 동반하는 혼합성 손상이 전체의 74%를 보이고, 이러한 혼합성 손상은 순수한 간세포성 손상에 비해 효소치의 상승이 비교적 심하고 회복이 지연되며 합병증이 동반될 가능성이 높은 것으로 보고되었다[34].

보골지 (補骨脂 개암풀 Psoralea corylifolia)

콩과(Leguminosae)에 속하는 1년생 초본인 보골지의 성숙한 씨앗으로 溫辛苦, 無毒하며, 溫腎助陽, 納氣止瀉의 목적으로 腰膝酸軟, 五更泄瀉에 사용된다. 특히 민간요법에서는 골다공증, 골절치료에 효과가 있다고 알려져 있어 많이 사용되고 있다. 현재까지 보골지에 대한 간독성은 세계적으로 보고된 예가 없었으며, 성분중에 백반증 치료에 사용되는 Psoralen이 포함되어 있는데 독성은 매우 약한 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 일일 상용량(8-12g)의 10배 이상을 사용하였던 것이 문제가 된 것으로 보인다.

하수오(何首烏 Polygoni multiflorum)

마디풀과(Polygonaceae)에 속한 하수오의 槐根을 건조한 것으로 溫苦甘澁하며, 補肝益腎, 養血去風의 목적으로 사용되며, 간손상에 대한 보고는 31세 여자가 2주 복용후 황달이 발생한 국외 보고(But 등)이외에 국내에서 보고된 이 증례가 첫 번째이었다.

유근피(楡根皮 Ulmus macrocarpa)

느릅나무의 根皮로 消癰, 利關節, 通淋의 목적으로 사용되며, 민간요법에서는 암에 효능이 있다고 알려져 있다. 1례의 환자는 입원기간이 3일에 지나지 않았고, 그동안 보존적인 치료를 해도 증세가 악화되어 그 후의 추적조사가 없는 예였고, 다른 1례는 기저질환으로 방광암과 폐암이 있는 상태에서 복용한 예였다.

백선(白鮮 Dyctamnus dasycarpus)

운향과(Rutaceae)에 속하는 다년생 초본인 백선의 根皮를 건조한 것으로, 寒苦 無毒하며 그 根皮를 淸熱燥濕, 祛風解毒하는 목적으로 皮膚濕疹搔痒症에 주로 사용된다. 민간요법에서 그 모양이 봉황삼과 유사하여 백선과 혼동하여 오용하는 경우가 종종 있다. 보고된 2명의 증례 또한 그런 경우로써 술에 담궈 복용하였으며, 그 중 1예는 환자가 스스로 10개월 후에 재복용하여 같은 증상이 발현되었던 경우였다. 백선에 대한 간손상보고는 국내에서는 현재까지 이 증례가 유일하지만, 국외에서는 3편의 보고가 있었다.

향어, 초어, 잉어의 담낭

한국을 비롯한 아시아의 여러나라에서는 잉어(Cypriunus carpio)의 담낭을 생식하는 것이 시력증진 및 건강증진에 효과가 있다고 예로부터 알려져 왔으며, 이에 대한 사용빈도가 흔하다. 검색논문중에 6명의 증례가 보고되어 있으며, 복용후 10분부터 12시간 내에 복통, 오심, 구토, 설사를 나타내며 뒤이어 발열, 오한, 두통, 현훈, 경련, 황달, 급성 신부전과 간손상의 증후가 나타내는 것으로 보고되었다. 담즙내에 어떤 성분에 의해 독성이 유발되는지에 대해서는 현재까지 연구된 바가 없다. 복용방법은 흔히 소주에 타서 복용하는 것으로 알려져 있다.

이외에도 인진쑥, 오가피, 영지버섯, 산마, 어성초, 구절초, 봉황삼 등의 한약재와 개소주, 녹즙(케일즙, 신선초), 사슴 농축액, 홍삼 엑기스, 헛개나무, 대추, 키토산등의 건강식품들을 복용하였던 경우를 보고하고 있으나 이에 대해서는 정확한 원인을 추정하기 어려워 현재까지 다른 증례로 보고된 바가 없는 상태이다.

고찰 및 결론

약인성 간손상의 원칙적인 정의는 일반적으로 ALT, AST, AP, 포합빌리루빈, 총빌리루빈이 함께 상승한 경우 또는 위 3가지가 정상상한치의 2배 이상일 경우로 정의하고 있으며,[13] 엄밀히 말해서 간염은 조직학적 소견이 뒷받침되어야 하기 때문에, 일반적으로 통용되는 '간염' 대신 '간손상'으로 정의하는 것이 옳다고 지적된 바 있다.

약인성 간손상의 유형은 크게 3가지로 나뉘는데, 급성 간세포손상, 급성 담즙정체성 간손상, 그리고 이 두가지가 혼합된 혼합성 간손상으로 나누고 있으며, 일반적으로 한약재에 의한 간손상은 급성간세포손상에 속하는 것으로 알려져 있다[13]. 국내에서 보고된 연구자료를 종합하여 보았을 때에도 역시 한약 및 건강식품, 민간요법관련 간손상에서 간세포성 비율이 높고(56.4-67.6%), 담즙정체형 (19.8-23.0%) 혼합형(12.6% - 20.5%)이 그 뒤를 잇고 있었다.

약인성 간손상의 기전은 간독성을 예측할 수 있는 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxin)에 의한 것과 전혀 예측할 수 없는 특이반응(idiosyncrasy)에 의한 것으로 나뉘며, 일반 양약과 비슷한 기전으로 독성물질 또는 그 대사산물에 의한 세포내의 산화적 스트레스에 의해 간세포성 손상이 일어나거나, 담즙정체가 발생하는 것으로 현재까지는 알려져 있다.

이러한 약인성 간손상의 유병률은 미국과 덴마크의 보고에 따르면 간염으로 입원한 환자중 약 2%에 해당한다고 보고되어 그 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 하지만, 항결핵제, 항전간제 등의 약인성 간염을 일으킬 수 있는 약물을 투여받는 정신질환자, 결핵환자가 많이 입원해 있는 병원이나 노령인구의 경우에는 20%에 달한다는 보고도 있으며, 3차의료기관을 방문한 환자들이라는 점을 고려한다면, 실제 유병률은 이보다 높을 것으로 보고 있다[13].

최근 국내 연구에서도 1983년 B형 간염백신이 보편화된 후 한국의 바이러스성 간염의 빈도는 점차 감소하는 추세여서, 상대적으로 약인성 간손상이나 독성 간손상의 빈도가 증가하고 있으며 앞으로도 이 경향은 계속될 것이라고 보고 있다[37]. 특히, 한국에서 약인성 간손상의 증가 원인으로 한약과 민간요법, 건강식품 등의 남용을 지적하고 있는 경우가 많았다[34-45].

본 연구에서 고찰한 바에 의하면 국내연구에서 2000년 이후 약인성 간손상에 관한 논문이 증가하고 있으며, 증례보고도 기존에는 독버섯이나 어류의 담낭에 대한 보고가 주류를 이루고 있었으나, 98년 이후에는 한약재 관련된 보고가 많이 보고되고 있고, 임상연구 또한 그동안 누적된 자료를 토대로 99년 이후에 많이 발표되고 있는 것을 본다면 전체적으로 약인성 간손상에 대한 관심이 증대되고 있는 것을 볼 수 있다.

한편, 2003년 12월에 보고된 '독성 간손상에 관한 다기관 예비연구[57]'에서는 독성간염의 원인으로 한약과 한약재가 57.9%에 달하며, 일반의약품(양약)에 의한 빈도는 15.8%에 불과하다고 보고되어 사회적인 이슈가 되었다. 이 연구는 증례의 수가 적고, 증례의 수집에 선택비뚤림(selection bias)이 있으며, 평가척도인 수정 원인산정법(modified RUCAM scale)의 신뢰도와 척도 사용방법에 여러 가지 문제점을 안고 있다[58]. 이로 인해 타당도(validity)에 논란의 여지가 있어 이 자료를 제외하더라도 전체 약인성 간손상 환자 중에 한약 및 건강식품 민간요법으로 인한 간손상이 31.3%에서 58.5%에 이르는 것으로 보고되고 있다. 물론, 상용양약에 의한 간손상(41.4%-68.7%)과 비교하면 한약관련 간손상이 낮은 비율이 차지하고 있지만, 실제 한의사에 의해 처방된 경우를 분리하여 연구하지 않고 있기 때문에 이를 정확히 추정한다는 것이 어려웠으며, 정확한 연구를 위하여 세분화한다면 그 비율은 낮아질 것이다.

이러한 연구에 대한 대표적인 문제점으로는 용어의 문제를 들 수 있겠는데, 본 연구에서 살펴보았듯이, 한의사가 처방하는 한약과 건강식품이나 민간요법에서 사용되는 약재가 유사한 경우가 많기 때문에 이를 한약(herb), 식물제제(botanical remedy) 등으로 통칭하고, 민간요법과 건강식품을 한약 전체로 확대해서 인식하는 경우가 많았다. 그러나 한의사에 의해서 처방된 한약과 약국 및 한약방에서 구입한 한약, 그리고 한약 건재상이나 시장에서 구입한 한약, 일반인이 직접 채취한 한약 등을 엄밀히 구별해야 할 필요가 있다. 이는 전문가에 의해서 진단, 처방된 경우와 그렇지 않은 경우가 구별되어야 하며, 한약의 복잡한 유통구조로 인해 허가된 의료기관에 공급하는 한약과 약국, 한약방에 공급되는 한약, 그리고 식품으로 유통되는 한약의 품질에 큰 차이가 있기 때문이다. 또 개체와 체질을 중시하는 한의학의 특성상 환자의 증상에 따른 여러 가지 변수를 고려해야 하고, 체질에 따른 약물의 반응이 다르기 때문에, 일률적인 안전성에 대해서는 좀더 관용적인 시각을 가지고 있다. 이러한 인식과 용어의 차이가 연구의 정확성을 저해하는 요인이 되었다고 볼 수 있다.

또한 이번 조사에서 나타난 증례보고에서도 볼 수 있듯이 객관적인 원인산정을 위한 원인산정척도가 적용되지 않은 경우가 많았고, 기저질환으로 심각한 질병을 앓고 있는 경우(폐암 등)와 자료가 부족하거나 누락된 경우도 있었다. 또한, 한의사의 지도없이 건강식품과 민간요법이 오·남용되고 있는 문제도 있으며, 그 동안의 한의계의 연구노력과 관심부족도 문제점으로 지적할 수 있다.

현재까지 국외에서 보고된 대표적인 간독성 원인물질로는 각종 식물에서 발견되는 Pyrrolizidine alkaloids, 허브의 일종으로 국내에 수입되고 있는 Germander의 furan 화합물(furanno neolerodane diterpenoids), 노화방지제로 사용되는 Chaparral의 NDGA(nordihydroguaiaretic acid), 변비치료제로 사용되는 *Cassia angustifolia*(Senna)의 sennoside, 독버섯류의 α-amanitin 등이 알려져 있다. 위에 열거한 식물들은 국내에서 생산되지 않거나, 있어도 본초로서 사용되지 않고 있다. 또한, 근연종(近緣種)의 본초들과 식물속(屬 genus)에 속하는 메꽃과, 콩과, 백

합과, 꿀풀과, 뽕나무과 등의 본초도 언급된 적은 있으나[32], 실제로 독성가능성은 매우 희박하며, 특별히 국내에서 보고된 바도 없다.

세계적으로 많은 종류의 식물들이 간독성과 연관이 되어 보고되고 있지만, 정확한 원인성을 규명하지 못하는 경우가 많고, 우연(coincidence)에 의해 일어나는 것이 대부분이라서 이를 규명하기 위해서는 체계적인 연구가 진행되어야 한다.

한국에서 현재까지 보고된 18편의 증례보고에서 한약복합처방에 대한 논문은 1편에 불과하였고, 4편의 논문은 단일 한약재를 환자 임의로 복용한 예였으며, 2편은 한약과 양약을 복합한 건강식품에 의한 예였고, 8편은 버섯과 잉어담즙 복용의 민간요법에 대한 내용이었다. 처방기관이나 처방자를 확인할 수 없는 논문이 1편이었고, 한의사가 처방하지 않은 증례가 17례이어서 대부분의 증례가 한의사의 처방과 무관함을 보여주고 있다. 또한, 보고된 단일 한약재로는 보골지, 하수오, 유근피, 백선, 갈근이 있었는데, 이 중에서 보골지는 상용량(8-12g)보다 10배 이상 복용하였고, 학계의 다른 보고가 없어 독성에 대해 언급하는 것은 조심스럽다고 생각된다. 또한, 유근피의 경우에는 환자의 기저질환이 있는 상태라서 일반적인 경우에 해당하지 않아 명확한 인과관계에 대해서는 논란의 여지가 있다. 백선의 경우는 술에 담궈 복용하여 백선자체의 독성과 알코올과의 상호작용에 대한 연구가 필요하다.

일반적으로, 약인성간손상은 혈청학적 검사만으로는 원인을 규명하기 어렵기 때문에 여러 가지 종합소견을 통한 진단이 요구되는데, 가장 정확한 방법은 재투여(rechallenge)를 실시하여 같은 증상이 발현하는지를 관찰하는 것이다. 그러나 이 방법은 윤리적인 문제가 커서 실제로 사용하기는 어려우며, 본 연구에서도 환자의 자발적인 재투여에 의해서 똑같은 증상이 발현되었던 백선을 술에 담궈 복용한 단 1례에 불과하였다[43]. 또한 이 경우도 환자가 만성간염의 과거력이 있는 상태였고, 술과 함께 복용하였기 때문에 간손상의 원인이 백선인지에 대해서는 좀 더 신중한 결론을 내렸어야 했다고 생각한다.

본 연구를 종합하여 볼 때에 한약관련 간손상은 기전이나 원인물질을 규명하기 어려우며, 연구자들이 한약이나 민간요법, 건강식품에 대한 기반지식과 이해가 부족하고, 이로 인한 용어의 혼용과 오용이 있었으며, 인과관계를 규명하기 위한 기초자료가 부족하다고 할 수 있다. 현재 국내에서는 한약과 민간요법, 건강식품관련 간손상에 대한 관심이 매우 증대되고 있지만, 연구의 질과 양에서 아직도 부족하며, 그 원인으로 한약이 차지하는 분율(proportion)에 비해 증례보고는 미약하고 연구자료로서 부족한 점이 있었다. 이러한 문제점을 보완하여 한의계가 좀더 관심을 가지고 지속적인 연구를 통하여, 한약의 안전성 확보를 위해 노력해야 할 것이다.

Reference

1. Anonymous program profile : International liaison brings global vision to OAM. complementary and alternative medicine at the NIH, 3 : 3, 1996.
2. Pittler MH, Ernst E. Systematic review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:451-71.
3. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993;46:1323-1330.
4. Danan G. Consensus meeting on: causality assessment of drug-induced liver injury. J Hepatol. 1988;7:132-136.
5. Maria VA, Victorino RM.Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology. 1997;26:664-669.
6. 김영석, 노진환, 문상관, 조기호, 배형섭, 이경

섭. 한약의 장기투여가 간손상에 미치는 영향. 경희의학. 1999;15(1):71-77.
7. 이상욱, 박성욱, 이형철, 고창남, 윤성우, 한지영. 뇌졸중환자에서 한약과 양약의 병용투여가 간장 및 신장에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2003;24(1):68-74.
8. 고성규. 한방치료의약품의 안전성과 유효성 연구. 대한한방내과학회지. 2003;24(3):531-542.
9. 윤여광, 손덕칭, 주입산, 정대영. 청심연자탕으로 인한 간손상 유발가능성에 대한 임상연구. 대한한방내과학회지. 2003;24(4):792-795.
10. 전국한의과대학본초학교수공저. 본초학. 서울 : 도서출판영림사. 2004:186-7,559-60, 583-4.
11. 주영승. 운곡본초학. 서울 : 도서출판서림제. 2004:(상권)171-2,(하권)412-3,457-60.
12. 과학백과사전종합출판사. 재편집동의학사전. 서울 : 도서출판까치. 1990:200,856.
13. 채희복. 약인성 간손상의 임상상과 진단. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):7-18.
14. 강대경. 독성 및 약인성 간손상-병리소견. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):19-29.
15. 서정일. 독성 및 약인성 간손상-발생기전. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):30-44.
16. 한철주. 상용 약제에 의한 간손상(Ⅰ). 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):60-70.
17. 연종은. 상용 약제에 의한 간손상(Ⅱ). 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):71-9.
18. 권용오. 비약제 화학물질에 의한 간손상. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):95-103.
19. 안병민. 약인성 간 손상의 원인 산정. 녹십자의보(Medical Postgraduate). 2002;30(3):139-44.
20. 안병민. 일부 건강식품에 의한 간 손상 원인 산정법 적용상의 문제점. 2003년 대한소화기학회춘계학술대회논문집. 2003;15-21.
21. 백종태, 안병민, 이동수, 남순우, 장성희, 장이선, 이영석, 정규원. 식물제제에 의한 간손상의 진단척도의 문제점. 2003년 제9차 대한간학회 춘계학술대회초록집. 2003:s13.
22. 이수정 , 이승환 , 박창환 , 이완식 , 주영은 , 최성규 , 유종선 , 김세종. 포스터 발표 : 한약재 및 건강식품에 의한 약인성 간 손상의 두가지 원인산정 척도의 적용. 대한간학회지. 2003;9(suppl 3):s71.
23. 안병민. 버섯에 의한 간 손상. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):87-94.
24. 안병민. 만성 간질환에서 민간요법의 사용 실태. 2003년 추계 소화기연관학회합동세미나 초록집. 2003(2):275-82.
25. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평 (1) : 애기똥풀(백굴채). 대한간학회지. 2000; 6(2):265-6.
26. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평 (2) : 독우산광대버섯과 개나리광대버섯. 대한간학회지. 2000;6(3):405-8.
27. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평 (3) : 인진쑥(인진호)이란 무엇인가? 사철쑥 (Artemisia capillaris), 더위지기(Artemisia iwayomogi)와 개똥쑥(Artmisia annua). 대한간학회지. 2000;6(4):548-51.
28. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평(4) : 초어, 잉어, 향어의 생담즙. 대한간학회지. 2001;9(1):131-3.
29. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평 (5) : 녹즙의 양면. 대한간학회지. 2001;7(2): 247-51.
30. 안병민. 간과 관련된 한국의 민간요법 비평 (6) : 소주요법과 담즙정체성 간손상. 대한간학회지. 2001;7(3):369-71.
31. 안병민. 식물제제에 의한 간 손상. 대한소화기학회지. 2004;44:113-25.
32. 안병민. 식물에 의한 간손상의 사례와 대책. 대한간학회지. 2000;7(supp 3):s99-110.
33. 주명선, 권계숙, 이돈행, 최원, 조현근, 김범수, 신용운. 약인성 간염 환자에 대한 임상적 고찰. 인하의대학술지. 1999;6(1):1-6.

34. 안병민, 이용중, 이강문, 이동수, 양진모, 박영민, 이영석, 정규원, 선희식, 박두호. 식물에 의한 급성 간손상의 빈도. 대한간학회지. 2001;7(suppl 2):s67.
35. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유종선, 김세종. 한약 및 건강식품에 의한 간손상의 임상적 분석. 대한간학회지. 2001;7(suppl 2):s95.
36. 천우정, 윤병구, 김남일, 이구, 양창헌, 이창우, 서정일. 경주지역에서 식물제제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 2002;63(2):141-50.
37. 김진배, 손주현, 이항락, 김종표, 한동수, 함준수, 이동후, 기춘석. 급성 독성 간손상의 임상적 양상. 대한간학회지. 2004;10(2):125-34.
38. 서정철, 전원중, 박성순, 채희복, 박선미, 윤세진. 단일기관에서 경험한 독성 간염의 임상상. 대한간학회지 2004;(supp l):10(3):s60.
39. 이지현, 류인열, 윤성준, 신원혁, 이정석, 최의혁, 홍수희, 유종훈, 김영묵, 이동윤, 이준상. 한약재 복용으로 인한 간염 17예에 대한 임상적 고찰. 대한소화기학회지. 1998;32(1):69-74.
40. 이동수, 백종태, 안영용, 윤희정, 안병민, 양기화. 중국산 다이어트 식품에 의한 독성간염 1예. 대한내과학회지. 2003;65(supple 3):s689-92.
41. 이수정, 주소영, 윤경원, 손영해, 박창환, 이완식, 주영은, 최성규, 유정선, 김세종. 중국산 다이어트 식품 "미황"에 의한 급성간손상 1예. 2002년 대한소화기학회추계학술대회. 2002(2):343.
42. 황성하, 박진아, 장이선, 이강문, 이동수, 안병민, 이은희. 개암풀(보골지Psoralea corylifolia)에 의한급성 간염 1 예. 대한간학회지. 2001;7(3):341-4.
43. 조재철, 이헌경, 최재원, 이영상, 정영화, 서동진. 한약 하수오(Ho-Shou-Wu) 복용 후 발생한 급성 간염 1예. 대한내과학회지. 1999;56(6):753-6.
44. 안병민, 김진일, 김병욱, 양진모, 이봉수, 이영길, 심규식, 정규원, 김부성, 황호원. 독우산광대버섯 중독 2예의 임상상과 조직학적 소견, 대한소화기학회지. 1993;25(3):603-10.
45. 박성관, 김대곤, 강성귀, 한진석, 김성곤, 이정상, 김민철. Toxic Acute Renal Failure and Hepatitis After Ingestion of Raw Fish Gall Bladder. 대한신장학회지. 1990;9(1):103-10.
46. 최성곤, 김영탁, 금민수, 이양일, 권중구, 이창형, 권영오, 김성국, 최용환, 정준모. 향어 담즙에 의한 독성간염 1예. 대한소화기학회지. 1996;28(3):421-5.
47. 서재석, 이경훈. 느릅나무 달인 물 복용후 발생한 급성 간염과 급성신부전 1예. 전북의대 논문집. 2000;24(2):197-201.
48. 이준혁, 이화영, 고광철, 이종균, 이풍렬, 김재준, 백승운, 이종철, 오영륜, 지영준. 백선 복용후 발생한 간 손상 2예. 대한소화기학회지. 1998;31(2):251-7.
49. 여동근, 박정기, 윤원찬, 정의달, 김학준, 조선주, 이인희, 안기성, 김용진. 잉어 담낭 생식 후병발된 횡문근 융해증 및 급성신부전과 급성간염 1예. 대한신장학회지. 2000;19(5):972-6.
50. 나기량, 오선미, 김종섭, 빈기태, 김성숙, 이강욱, 서광선, 신영태. 향어 담낭 생식 후 병발된 급성간염 및 급성신부전 1예. 대한신장학회지. 1997;16:616-9.
51. 권중구, 금민수, 김영탁, 이양일, 최성곤, 이창형, 권영오, 김성국, 최용환, 정준모. 향어 담즙에 의한 독성간염 1예. 대한소화기학회지. 1995;26(2):140.
52. 이소영, 김준석, 강상범, 백종태, 남순우, 이동수, 안병민. 대한간학회 제10차 춘계학술대회초록집 : 건강보조식품(카테킨)과 관련

된 독성 간염 1예. 대한간학회지. 2004;10 (suppl 3):s125.

53. Kim D, Han N, Kim J, Baek J, Lee S, Kim H, Kim Y, Lee Y. Pueraria induced acute hepatitis in a chronic alcohol drinker. 대한간학회지.2001;7(suppl 2):127.
54. 강진경, 박인서, 문영명, 박찬일, 송시영, 이기명, 원욱희, 최윤정. Amanita Virosa에 의한 독버섯 중독증 1예. 대한소화기학회지. 1996;28(4):576-581.
55. 윤성민, 이홍기, 천종호, 최인근, 이대호, 한지연, 이진수. 폐암 환자에서 느릅나무 다린 물을 복용후 박생한 급성 독성 간염 및 신부전 2예. 대한내과학회지. : 2003. 6(suppl.3) : s826-s831.
56. 오재민, 이창훈, 박재홍. 인터페론 치료로 관해된 만성 B형 간염환자에서 인진쑥에 의해 발생한 독성 간염 1예. 대한간학회. 2002 ; 8(suppl 2):s112.
57. 김동준, 안병민, 최성규, 손주현, 서정일, 박상훈, 남순, 이자영, 이진봉, 오승민. 독성 간손상에 관한 다기관 예비연구. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):80-6.
58. 장인수. 국립독성연구원보고서 "식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계구축을 위한 다기관 예비연구"에 대한 분석 및 고찰. 대한한의학회지. 2004;25(3):78-89.