

원저

식물 제제와 연관된 급성 독성 간염으로 인한 간이식  
: 원인 제제와 손상 유형에 대한 후향적 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급의학과

손창환 · 차명일 · 오범진 · 여운형 · 이재호 · 김 원 · 임경수

Liver Transplantation for Acute Toxic Hepatitis due to  
Herbal Medicines and Preparations

Chang Hwan Sohn, M.D., Myung Il Cha, M.D., Bum Jin Oh, M.D., Woon Hyung Yeo, M.D.,  
Jae Ho Lee, M.D., Won Kim, M.D., Kyoung Soo Lim, M.D.

Department of Emergency Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Purpose:** Acute toxic hepatitis is a common cause of acute liver failure (ALF). We investigated the causes, clinical manifestation, and outcomes of ALF patients who underwent liver transplantation due to acute toxic hepatitis caused by herbal medicines and preparations.

**Methods:** Between January 1992 and May 2008, we retrospectively reviewed the medical records of 24 patients who were transplanted due to acute toxic hepatitis caused by herbal medicines and preparations. We applied the RUCAM score to patients with acute toxic hepatitis and assessed the relationship between herbal preparations and liver injury. We studied the patients' medication history, liver function tests, and clinical outcomes.

**Results:** The type of liver injury was divided into three groups: hepatocellular type, 14 patients (58.3%); cholestatic type, 4 patients (16.7%); and mixed type, 6 patients (25%). *Polygonum multiflorum Thunberg* (3 cases) was the most common cause of acute toxic hepatitis, followed by *Acanthopanax senticosus* (2 cases), pumpkin juice (2 cases), *Dictamnus dasycarpus Turcz* (2 cases), *Hovenia dulcis* (1 case), *Phellinus linteus* (1 case), and *Artemisia capillaries* (1 case). One year survival after liver transplantation was 76%.

**Conclusion:** We identified the herbal preparations leading to acute liver failure. Many patients consider herbal remedies to be completely free of unwanted side effects. However, we found that many herbal products have biological activities that can lead to severe hepatotoxicity.

**Key Words:** Acute toxic hepatitis, Acute liver failure, Herbal medicines and preparations

서론

다양한 원인의 간손상들 중에서 의사의 처방이 있어야 구입할 수 있는 약제뿐 아니라 처방전이 없이 구입이 가능

한 약제와 한약, 건강식품, 민간요법에 의해 발생하는 경우를 독성 간손상(toxic liver injury)이라 하며, 독성 간손상은 바이러스성 간염과 더불어 급성 간질환의 주요 원인으로 알려져 있다. 독성 간손상의 중증도는 간효소 수치만 상승하는 정도의 염증에서 급성 간부전(acute liver failure)까지 다양하게 나타난다. 급성 간부전은 기존에 간질환의 병력이 없는 환자에서 급격한 간손상으로 인해 황달, 혈액응고장애 및 간성 뇌증이 발생하는 질환으로, 간성 뇌증이 나타나는 시기에 따라 전격성 간부전(fulminant

책임저자: 오 범 진  
서울특별시 송파구 풍납동 388-1  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급의학과  
Tel: 02) 3010-5874, Fax: 02) 3010-3360  
E-mail: bjoh@amc.seoul.kr

hepatic failure)과 아전격성 간부전(subfulminant hepatic failure)로 나누어 진다<sup>1,2)</sup>. 급성 간부전은 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 사망률이 40~80%에 이른다<sup>3)</sup>. 최근에는 간이식을 통해 급성 간부전 환자의 예후를 개선하고, 생존율을 높일 수 있게 되었으며, 국내의 경우 사체 공여자가 부족하여 혈연간 생체 부분간이식(living related donor partial liver transplantation)이 주로 이루어지고 있다<sup>4)</sup>. 급성 간부전의 원인으로 미국의 경우 아세트아미노펜의 과다복용과 특이 약물반응이 각각 39%와 13%로 가장 많은 부분을 차지하며, A형 간염바이러스 및 B형 간염바이러스가 12%를 차지하는 것으로 보고되었다<sup>5)</sup>.

국내의 경우도 연구에 따라 급성 간부전의 28.1~41.7% 정도가 약물에 의한 것으로 보고되어 국내에서도 독성 간손상이 급성 간부전의 흔하고 중요한 원인임을 알 수 있다<sup>6,7)</sup>. 그러나 독성 간손상에 관한 국내의 연구들은 급성 간염의 형태로 발생하는 사례보고가 대부분이며, 독성 간손상이 급성 간부전에 이르는 임상경과 및 예후에 대한 보고는 매우 적은 상황이다<sup>8-11)</sup>. 독성 간손상의 원인제제로 한약이나 건강식품, 민간요법으로 사용된 제제가 의사의 처방이 필요한 약이나 약국에서 구입한 약에 비해 더 많은 것으로 보고되고 있으나<sup>12,13)</sup>, 구체적인 원인제제에 대해 보고된 연구는 매우 부족하다. 또한 최근 건강에 대한 관심과 쉽게 구입할 수 있다는 점 때문에 한약이나 식물제제에 대한 사용 빈도가 점점 증가하는 추세이고, 많은 사람들이 이러한 제제들이 부작용이 없을 거라고 생각하는 경향이 있고, 또한 혹시 발생할지 모르는 위험성에 대한 인식도 매우 부족한 상태이다. 독성 간손상은 유발 물질의 섭취 중단과 보존적 치료로 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으나, 식물제제에 의한 간손상이 급성 간부전의 원인이 되어 사망에 이를 수 있는 국내의 원인 제제에 대한 정보가 매우 부족한 실정이다.

이에 저자들은 한약 또는 식물 제제와 연관된 급성 독성 간염 및 급성 간부전으로 간이식 수술을 받은 환자들에서 급성 독성 간염과 관련된 원인 제제를 확인하고, 임상적 특성과 예후에 대해 알아 보고자 하였다.

## 대상과 방법

1992년 1월 1일부터 2008년 5월 1일까지 본원에서 급성 독성 간염과 관련된 급성 간부전으로 간이식 수술을 받은 환자들의 전자의무기록을 후향적으로 분석하였다. 한약(herbal medicine) 또는 식물제제(herbal preparation)와 관련이 있는 급성 독성 간염 환자들만을 연구대상으로 하였으며, 상용처방약(prescribed drugs)에 의한 급성

독성 간염 환자와 증상 발현 이전 약제 복용력이 있는 급성 독성 간염 환자들 중 급성 간염바이러스성 간염, 윌슨병, 자가면역성 간염으로 진단된 환자들의 경우 연구대상에서 제외하였다. 급성 간염바이러스성 간염의 진단은 IgM anti-HAV, HBsAg, anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HCV, HCV RNA PCR 정성검사, IgM anti-HEV, EBV-DNA PCR, IgM anti-CMV, IgM anti-HSV 등의 혈청학적 검사를 통해 이루어졌으며, 윌슨병과 자가면역성 간염의 진단은 혈청 ceruloplasmin, 24시간 요 구리, 항핵항체, 항평활근항체 검사를 통해 이루어졌다. 급성 간부전은 만성 B형 바이러스성 간염, 만성 C형 바이러스성 간염, 알코올성 간질환, 간경변 및 간암 등 기존 만성 간질환의 병력이 없는 환자에서 간질환의 증상이 발현된 후 8주 이내에 황달, 혈액응고장애 및 간성 뇌증이 발생한 경우로 정의하였다. 한약(herbal medicine)은 한의사에 의한 처방만으로 제한하였고, 처방이 없이 복용한 경우와 자연에서 구해 복용한 경우를 식물 제제(herbal preparation)로 정의하였다.

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 제시한 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 점수를 이용하여 식물 제제와 급성 독성 간염과의 관련성을 평가하였으며, RUCAM 점수 9점 이상은 확정적(definitive), 6~8점 사이는 가능성 높음(probable), 3~5점 사이는 가능성 있음(possible), 1~2점은 아닐 가능성 높음(unlikely), 그리고 0점 이하는 배제(excluded)로 판정하였다<sup>14)</sup>.

간손상의 유형을 간세포성(hepatocellular), 담즙 정체성(cholestatic) 및 혼합성(mixed) 손상으로 분류하였으며, ALT 단독으로 정상 상한치의 두 배 이상 증가하거나 ALT/ALP의 비가 5 이상인 경우 간세포성 손상으로, ALP가 단독으로 정상 상한치의 두 배 이상 증가했거나 ALT/ALP의 비가 2 이하인 경우 담즙 정체성 간손상으로, 그리고, ALT와 ALP가 모두 정상 상한치의 두 배 이상 증가하면서 ALT/ALP의 비가 2~5인 경우 혼합형 간손상으로 정의하였다<sup>15,16)</sup>. 전자의무기록을 통해 환자들의 나이, 성별, 원인제제, 원인제제의 복용기간, 복용을 한 시점부터 증상이 발현된 시점까지 소요된 기간, 증상발현 시점부터 간이식 수술이 시행된 시점까지 소요된 기간, 내원 당시의 검사실 소견 및 간이식 수술 이전 최대치를 보인 검사실 소견을 조사하였다.

## 결 과

연구기간 동안 본원에서 간이식 수술을 받은 환자는 총 1,887명이었으며, 이들 중 급성 독성 간염이 급성 간부전

의 원인인 환자는 총 60명 이었다. 이들 중 상용 처방약에 의한 급성 독성 간염 환자 17명과 기존에 만성 간질환을 가지고 있었거나 전자의무기록이 불완전하게 기재되어 있었던 환자 19명을 제외한 24명이 연구대상에 포함되었다(Fig. 1). 환자들의 평균 나이는  $38.9 \pm 11.9$ 세였고, 여자가 62.5%를 차지하였다. 원인 제제의 평균 복용 기간은  $31.4 \pm 22.6$ 일이었고, 복용 시점부터 증상 발현 시점까지 소요된 기간은  $39.5 \pm 26.8$ 일이었으며, 증상 발현 시점부터 간이식 수술이 시행된 시점까지 소요된 기간은  $31.2 \pm 17.3$ 일이었다(Table 1). 대상 환자들의 평균 RUCAM 점수는  $5.5 \pm 1.1$  이었다. 대상 환자들을 간손상의 유형별로 분류하였을 때, 간세포형 간손상이 14명(58.3%), 혼합형 간손상이 6명(25.0%), 그리고 담즙정체형 간손상이 4

명(16.7%)이었다.

급성 독성 간염의 원인이 한약으로 추정된 환자 12명의 경우 정확한 성분들을 확인하기 어려워 RUCAM 점수를 산정하지 않았으며, 급성 독성 간염의 원인이 식물 제제로 추정된 12명의 환자들을 대상으로 하여 RUCAM 점수를 산정하였다. RUCAM 점수를 기준으로 하여 급성 독성 간염과 관련성이 있는 것으로 확인된 식물 제제는 하수오 (*Polygonum multiflorum thunberg*), 가시오가피 (*Acanthopanax senticosus*), 헛개나무(*Hovenia dulcis*), 상황버섯(*Phellinus linteus*), 호박즙, 백선 (*Dictamnus dasycarpus Turcz*), 그리고 인진쑥 (*Artemisia capillaries*)이었다(Table 2). RUCAM 점수가 9점 이상의 '확정적(definitive)' 인 경우는 없었으며, 6~8

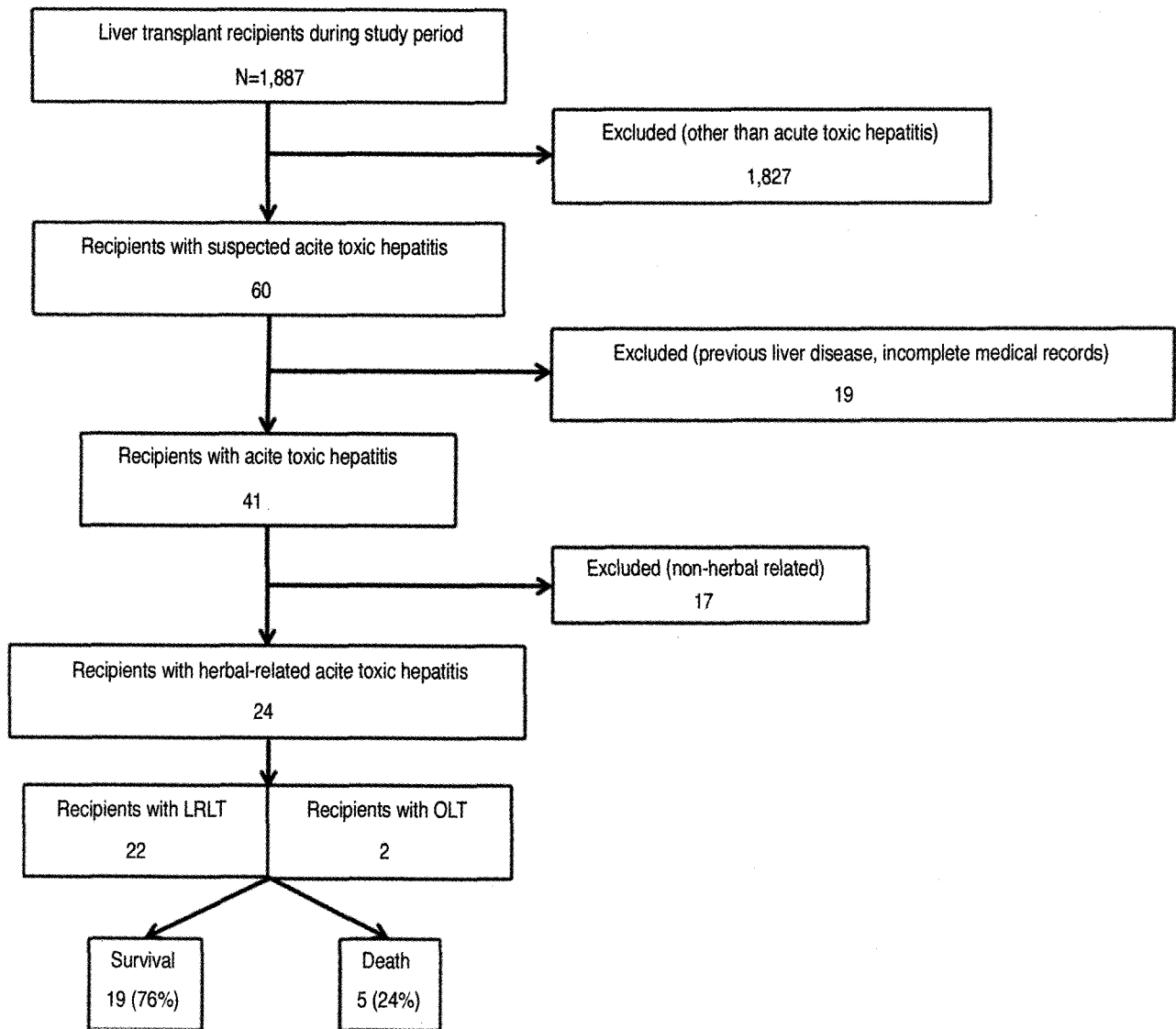


Fig. 1. Diagram of the study population and the prognosis  
LRLT: living related liver transplantation, OLT: orthotopic liver transplantation.

점의 '가능성 높음(probable)' 인 경우가 8명, 3~5점의 '가능성 있음(possible)' 인 경우가 4명이었다.

대상환자 24명 중 22명은 생체 부분간이식을 받았으며, 나머지 2명은 사체 전간 이식을 받았다. 간이식 수술 시 간 생검 조직검사를 시행하였으며, 조직검사서 아급성 간 괴사(submassive hepatic necrosis) 또는 광범위 간괴사(massive hepatic necrosis) 소견을 보였고, 손상 형태는 간세포형이 가장 많았다(Table 3). 대상환자 24명 중 19명이 수술 1년 후에 생존이 확인되어 1년 생존율이 76.6%였

다(Fig. 1). 사망한 환자 5명 중 3명은 급성 및 만성 거부반응으로, 1명은 수술 후 발생한 패혈증으로, 그리고 나머지 1명은 수술 후 뇌사판정을 받고 사망하였다.

## 고 찰

본 연구는 급성 독성 간염으로 간이식 수술을 받은 환자들에서 원인 제제, 간손상과의 연관성, 간손상 유형 및 예후에 대한 보고이다. 외국의 경우 독성 간염의 원인 제제

**Table 1.** Clinical characteristics of the study population

	n= 24
Age (years)	38.9±11.9
Female (%)	62.5
Duration of exposure (days)	31.4±22.6
Exposure to symptom onset time (days)	39.5±26.8
Symptom onset to LT time (days)	31.2±17.3
Initial PT (INR)	3.2±2.4
Peak PT (INR)	5.7±4.0
Initial AST (IU/L)	977.0±1,065.1
Peak AST (IU/L)	1,111.9±1,160.0
Initial ALT (IU/L)	983.7±1,208.2
Peak ALT (IU/L)	1,056.5±1,278.6
Initial ALP (IU/L)	148.9±59.9
Peak ALP (IU/L)	190.7±73.7
Initial total bilirubin (mg/dL)	30.3±10.3
RUCAM score	5.5±1.1
Type of liver injury, n (%)	
Hepatocellular	14 (58.3)
Cholestatic	4 (16.7)
Mixed	6 (25.0)

Data are mean ± SD

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, LT: liver transplantation, PT: prothrombin time, RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method

**Table 2.** Herbal medicines and preparations as the cause of acute liver failure in liver transplant recipients (n = 24)

Causative agents	No. of patient	RUCAM score
Herbal medicines	12	
Herbal preparations		
<i>Polygonum multiflorum thunberg</i>	2	Probable
	1	Possible
<i>Acanthopanax senticosus</i>	1	Probable
	1	Possible
<i>Hovenia dulcis</i>	1	Possible
<i>Phellinus linteus</i>	1	Possible
Juice of pumpkin	2	Probable
<i>Dictamnus dasycarpus Turcz</i>	2	Probable
<i>Artemisia capillaries</i>	1	Probable

로 단일약제가 96%를 차지하며, 단일 약제 중 아세트아미노펜이 46%로 가장 흔하고 버섯, 한약 등의 식물 제제가 원인인 경우는 5% 이하로 보고되고 있다<sup>17)</sup>. 본 연구에서 기존에 간질환이 없이 급성 독성 간염으로 간이식 수술을 받은 환자 41명 중 24명이 한약 및 식물 제제가 급성 독성 간염의 원인으로 추정되어 상용 처방약에 의한 급성 독성 간염 보다 더 많았다. 물론 외국에서 보고된 연구의 경우 한 국가 전체의 간이식 데이터베이스를 조사한 것이고, 본 연구의 경우 간이식센터를 운영하는 일개 3차 의료기관에서 조사한 것으로 직접적인 비교는 어렵지만, 현재까지 국내에서 보고된 급성 간부전의 원인으로 한약, 건강식품, 민간요법 등이 상용 처방약 보다 더 빈도가 높다는 연구들

과 유사한 양상을 보였다<sup>12,13)</sup>. 환자들의 평균나이는 38.9 세로 다른 연구들에서 보고된 급성 독성 간염 환자들의 평균나이 보다 상대적으로 적었다<sup>8-11)</sup>. 이는 환자의 나이가 적을수록 급성 독성 간염으로 인한 급성 간부전 시 간이식을 포함한 적극적인 치료를 더 많이 고려하기 때문인 것으로 생각된다. 환자의 성별은 다른 연구들에서와 마찬가지로 남성보다 여성의 비율이 높았다. 증상 발현 시점부터 간이식 수술이 시행된 시점까지 소요된 평균기간은 31.2 일로 이는 증상이 발생한 지 1개월 정도 지나면 환자가 간이식을 받을 것인지 아닌지 결정을 내려야 하는 시기를 간접적으로 제시해 준다고도 할 수 있다.

그 동안 간이식의 적용기준과 이식 시점에 대해서는 여

**Table 3.** Liver biopsy findings in liver transplant recipients

No.	Age	Sex	Causative agents	Type of injury	Liver biopsy findings
1	34	M	Herb medicine	Hepatocellular	submassive hepatic necrosis
2	36	F	Herb medicine	Mixed	submassive hepatic necrosis
3	49	F	Herb medicine	Mixed	Massive centrilobular hepatic necrosis with acute and chronic inflammation and ductular proliferation
4	37	M	<i>Artemisia capillaries</i>	Mixed	Submassive hepatic necrosis with marked cholestasis
5	28	F	Herb medicine	Cholestatic	Submassive hepatic necrosis
6	31	F	Juice of pumpkin	Cholestatic	Submassive hepatic necrosis
7	16	F	Herb medicine	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
8	31	M	Herb medicine	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
9	35	F	<i>Acanthopanax senticosus</i>	Hepatocellular	Massive and submassive hepatic necrosis
10	51	M	<i>Dictamnus dasycarpus Turcz</i>	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
11	37	M	<i>Acanthopanax senticosus</i>	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
12	40	M	Herb medicine	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
13	52	F	Herb medicine	Cholestatic	Massive hepatic necrosis and extensive bile ductular proliferation.
14	27	F	Herb medicine	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
15	23	F	<i>Hovenia dulcis</i>	Mixed	End-stage hepatic disease with extensive fibrosis and fatty degeneration and cholestasis.
16	25	F	Herb medicine	Mixed	Massive hepatic necrosis
17	50	F	<i>Phellinus linteus</i>	Cholestatic	Regenerating submassive hepatic necrosis
18	59	F	Herb medicine	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis with ballooning degeneration and ductular proliferation
19	52	M	<i>Polygonum multiflorum thunberg</i>	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
20	48	M	Juice of pumpkin	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
21	24	M	<i>Polygonum multiflorum thunberg</i>	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
22	57	F	<i>Polygonum multiflorum thunberg</i>	Hepatocellular	Submassive hepatic necrosis
23	41	F	<i>Dictamnus dasycarpus Turcz</i>	Hepatocellular	Massive hepatic necrosis
24	50	F	Herb medicine	Mixed	Submassive hepatic necrosis

러 가지 예후 측정 방법이 제시되어 있으며, 그 중 많이 사용되는 것으로 King's college hospital criteria<sup>18)</sup>, MELD(Models for end-stage liver disease) 점수<sup>19,20)</sup> 등이 있다. 본원의 경우 환자가 이러한 예후 측정 방법으로 간이식 대상에 해당될 때까지 기다리기 보다는 내과적 치료를 하면서 동시에 급성 간부전으로 진단된 즉시 간이식 수술의 대상자로 등록하고, 생체 간이식을 위한 검사에 착수하는 등 적극적인 치료를 고려하였기 때문에, 본원에서 조사한 간이식까지의 기간이 다소 짧게 느껴질 수는 있다. 그러나 간이식을 준비하는 동안에도 환자의 상태가 나빠질 수 있기 때문에 이 준비 기간을 최대한 줄이는 것이 환자에게 도움이 될 수 있으며, 급성 간부전까지 진행된 간 손상의 경우에는 내과적으로만 치료했을 때 사망률이 매우 높기 때문에 생존률을 획기적으로 올릴 수 있는 간이식을 치료 초기부터 적극적으로 고려했던 것이 본 연구에서의 예후에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 급성 독성 간염을 손상 유형별로 분류하였을 때, 간세포형이 가장 많았으며, 다음으로 혼합형, 담즙정체형 순으로 다른 연구들과 유사한 결과를 보였다<sup>9,10)</sup>.

대상 환자 24명 중 한약이 급성 독성 간염의 원인으로 추정된 12명의 경우 정확한 한약 성분들을 알 수 없었으며, 식물제제가 급성 독성 간염의 원인으로 추정된 나머지 12명의 경우에 간손상과 관련성이 있는 것으로 확인된 식물제제는 하수오, 가시오가피, 헛개나무, 상황버섯, 호박즙, 백선, 인진쑥이었다. 한약 및 식물제제가 간독성을 일으킬 수 있다는 사실은 널리 알려져 있으며<sup>18-20)</sup>, 마황<sup>21,22)</sup>, Jin Bu Huan<sup>23,24)</sup>, Germander<sup>25,26)</sup> 등이 간독성을 일으킬 수 있는 것으로 보고 되었다. 본 연구에서 조사한 하수오의 경우 간독성을 일으키는 것으로 보고 되었었다<sup>27)</sup>. 그러나 가시오가피, 헛개나무, 상황버섯, 백선, 및 인진쑥의 경우 간독성을 호전시키거나 면역체계를 강화하는 등의 효과를 보인다는 동물실험과 일부 임상 보고들은 있으나 이들이 갖는 간독성을 보고한 문헌은 찾을 수 없었다.

본 연구의 경우 기존의 간질환을 가지는 환자를 배제하고 조사한 결과로, 경우에 따라 식물제제가 '간에 좋다'는 인식이 일반인들에게 확산될 경우 만성 간질환 환자들이 이러한 식물 제제를 복용할 가능성이 높아진다. 또한, 아세트아미노펜이나 isoniazid 등의 약제와는 달리 취급설명서를 통해 이러한 위험성을 알릴 수도 없으므로, 이러한 식물제제들에 대한 보다 많은 임상 독성 정보를 연구하고 독성여부를 확인하는 것이 필요하다. 식물제제들의 부작용이나 위험성에 대한 정확한 정보를 일반인들이 쉽게 접할 수 있도록 향후 추가적인 연구가 필요할 것이다. 본 연구의 제한점으로는 국내에서 가장 많은 간이식이 시행되

는 간이식센터의 자료를 분석하였지만, 단일 기관에서 후향적으로 연구가 시행되어 전국적인 급성 독성 간염과 관련된 간이식의 역학을 모두 설명할 수는 없었다는 점, 분석 대상의 절반에 가까운 급성 독성 간염에 관련된 간이식 환자의 관련 제제인 한약의 경우 여러 가지 성분을 동시에 가지고 있어 원인관계를 확인할 수 없었다는 점, 그리고 한약이나 식물제제의 정확한 복용 용량을 알 수 없었다는 점이 있었다. 한약 및 식물 제제와 관련된 급성 독성 간염에 대한 향후 전향적인 대규모 다기관 연구가 필요하겠다.

## 결론

본 연구는 급성 독성 간염으로 인한 급성 간부전으로 간이식을 시행 받은 환자들을 연구대상으로 하였으며, 대상 환자들에서 급성 독성 간염과 관련성이 있는 것으로 확인된 식물제제는 하수오(*Polygonum multiflorum thunberg*), 가시오가피(*Acanthopanax senticosus*), 호박즙, 백선(*Dictamnus dasycarpus Turcz*), 헛개나무(*Hovenia dulcis*), 상황버섯(*Phellinus linteus*), 인진쑥(*Artemisia capillaries*)이었다. 간손상 유형별로 분류하였을 때, 간세포형 간손상이 가장 많았으며, 그 다음으로 혼합형 간손상, 담즙정체형 간손상이었다. 한약 및 식물제제와 관련된 급성 독성 간염으로 간이식을 시행 받은 24명 중 19명이 수술 시행 1년 후에 생존하여 76%의 1년 생존율을 보였다.

## 참고문헌

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
2. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
3. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-8.
4. Moon DB, Lee SG. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center. *Yonsei Med J* 2004;45:1162-8.
5. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
6. Shin SJ, Ahn SH, Kim HM, Kim JK, Kim BC, Lee JH, et al. Clinical features and prognostic factors of fulminant hepatic failure in Koreans. *Korean J Hepatol* 2004;10:298-307.
7. Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, et al. Clinical features of fulminant hepatic failure in a ter-

- tiary hospital with a liver transplant center in Korea. *Korean J Hepatol* 2006;12:82-92.
8. Kim DJ, An BM, Choe SG, Son JH, Seo JI, Park SH, et al. Multicenter pilot study of toxic liver injury. *Korean J Hepatol* 2004;10:80-6.
  9. Kim JB, Sohn JH, Lee HL, Kim JP, Han DS, Hahm JS, et al. Clinical characteristics of acute toxic liver injury. *Korean J Hepatol* 2004;10:125-34.
  10. Seo JC, Jeon WJ, Park SS, Kim SH, Lee KM, Chae HB, et al. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean J Hepatol* 2006;12:74-81.
  11. Lee JS, Lee DY, Kim YM, Lee JH, Ryu IY, Yun SJ, et al. Seventeen cases with herbal medicine-induced hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:69-74.
  12. Lee SH, Kim DH, Seo TJ, Cho S, Jung PJ, Park CH, et al. Applicability of two clinical scales for causality assessment in acute liver injury caused by herbal medicines or health tonics. *Chonnam Med J.* 2005;41:140-8.
  13. Yoo TW, Kim BI, Kim JB, Kim DJ, Kim JW, Baik SK, et al. [The survey for the actual condition of drug medication and development of health care cost associated with toxic liver injury in Korean: a multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic liver injury]. *Korean J Hepatol* 2007;13:34-43.
  14. 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;46:1323-30.
  15. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
  16. Bussieres JF, Habra M. Application of International Consensus Meeting Criteria for classifying drug-induced liver disorders. *Ann Pharmacother* 1995;29:875-8.
  17. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018-23.
  18. O' Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
  19. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
  20. Kremers WK, van IM, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pre-transplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-9.
  21. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol* 2004;41:1062-4.
  22. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1436-8.
  23. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann Intern Med* 1994;121:729-35.
  24. Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, Giusto R, Guido G, Sinelli N, et al. Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol* 1998;28:165-7.
  25. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992;117:129-32.
  26. Laliberte L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ* 1996;154:1689-92.
  27. Cho JC, Lee HK, Choi JW, Lee YS, Jung YW, Seo DJ. A Case of Acute Hepatitis related to the Chinese Medicine Ho-Shou-Wu. *Korean J Med.* 1999;56:753-6.