

# 한약인성 간손상의 원인산정법으로 도입된 진단 척도(Modified RUCAM scale)에 대한 임상적 고찰

천진홍 · 민상연 · 김장현

동국대학교 한의과대학 소아과학교실

## Abstract

### A Clinical Study on the Modified RUCAM Application to Liver Injury Induced by Herbal Medicine

Cheon Jin Hong, Min Sang Yeon, Kim Jang Hyun

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongguk University

#### Objectives

The purpose of this study is to confirm severe problem caused by using a modified RUCAM scale than that officially recognized to diagnose liver injury induced by herbal medicine.

#### Materials and Methods

Cases with liver injury induced by herbal medicine received to a related institute from January 2004 to December 2007 were collected and evaluated by the original scale and modified scale.

#### Results

1. Based on this study, we couldn't clinically confirm that the case was not excluded by the relieved first item basis of modified RUCAM scale which has to be excluded by the first item basis of original RUCAM scale.
2. By modified 6th item, one score was added to the total score.
3. By adding 8th item, it gained one point to the whole the total score.

#### Conclusions

In this study, we can clinically confirm that the modified RUCAM application to case with liver injury induced by herbal medicine is a severe problem.

**Key words** : drug-induced liver injury, hepatotoxicity, herbal medicine, RUCAM, modified RUCAM

## I. 緒 論

독성간염이란 독성물질에 의해서 간염이 발생한 경우를 말하며, 일반적으로 AST, ALT, CB(conjugated bilirubin), AP(alkaline phosphatase), TB(total bilirubin) 중의 어느 한 가지가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우를 말한다<sup>1-3)</sup>. 약으로 인한 독성간염은 약물간염, 약인성 간염 등의 명칭이 사용되고 있으나, 일반적으로 약인성 간손상(drug-induced liver injury)이 보다 보편적인 표현으로 사용되고 있다<sup>3)</sup>. 의심되는 물질을 독성 간염의 원인으로 평가할 수 있는 가장 현실적 방법은 이용할 수 있는 여러 자료를 모아 점수표로 환산하여 확률론적인 원인의 귀속에 대한 판정을 내리는 방법이다<sup>1)</sup>. 약인성 간손상을 평가하기 위하여 사용되는 공인된 국제적인 척도로서는 프랑스, 독일, 미국, 영국, 이태리, 덴마크의 6개국에서 전문가 집단에 의해 만들어진 “RUCAM(Russel U calf Causality Assessment Method) scale(1993)”과 “M&V scale(1997)”이 있다<sup>3-5)</sup>.

한국뿐만 아니라 세계적으로 생활수준이 향상되어 인간이 섭취하거나 복용하는 식품과 약물에 대한 안전의식이 크게 증가하는 상황에서, 한약재의 모체가 되는 환경 자체의 오염과 해외약재의 수입, 정확하지 않은 기원식물의 사용, 그리고 한약재가 포함된 건강식품 및 민간요법의 분별없는 사용 등의 복합적인 원인으로 한약의 안전성에 대한 논란이 가중되고 있다<sup>3)</sup>. 특히, 한국과 같이 제도권 내에 의학과 한의학이 공존하는 의료체계에서는 한약관련 간손상의 발생에 대해 의사측과 한의사측이 서로 다른 입장을 취해서 환자들로 하여금 혼란을 가중시키고, 오해를 불러일으킬 소지가 있다<sup>4)</sup>.

그 일례로, 김<sup>1)</sup>은 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”라는 제목의 연구 보고서를 통해 “한국에서 입원이 필요한 위중한 독성간염의 발생빈도는 연간 1,904명으로 추정되고, 독성간염의 원인으로서는 한약과 한약재(61.7%), 민간요법과 건강식품(29.1%), 일반의약품(7.3%) 순으로 발생하고 있다”고 하였으며, 아울러 “독성

간염발생 중 대부분이 한약, 한약재, 민간요법, 기능성식품 섭취로 인해 발생(90.8%)되어 이들에 대한 안전성평가가 매우 시급한 실정”이라고 밝혀 사회적인 논란을 일으켰다.

특히, 이 연구 보고서<sup>1)</sup>에서 저자는 한약재에 대한 민감도를 높이기 위해 원본 RUCAM scale(Table 1)를 수정한 modified RUCAM scale(Table 2)이라는 새로운 원인산정법을 사용하였는데, 원본 RUCAM scale에서 2개 항목을 변형시키고, 1개 항목을 추가하여 만든 것으로 공인된 척도는 아니다. 비록 ‘획득 할 수 있는 점수의 범위가 증가한 만큼 진단의 평가기준도 같은 폭(+1)으로 상향조정하여 기존 RUCAM 척도의 평가기준을 수정(Table 2)하였으므로 평가결과에는 문제가 없다’<sup>1)</sup>고는 하였지만, 장<sup>4)</sup>은 이에 대해, 변경된 2개 항목과 추가된 1개 항목이 ‘결과에 커다란 영향을 주는 항목으로 평가방법의 객관성과 신뢰성에 문제가 있음’을 지적하였다. 즉, modified RUCAM scale은 원본 RUCAM scale에 비해서 ‘증상발현까지 시간’에 따른 배제조건이 매우 느슨하며, 간독성이 알려진 원인 식물이 “동정(同定 : 생물의 분류학상의 소속을 정하는 일)되지 않은 경우” 오히려 +1점을 부여하는 방식을 취하고 있다. 또한, 그 자체가 급성 간손상의 원인을 판정하기 위한 진단 척도임에도 불구하고, modified RUCAM scale에 조직학적 소견 여부를 8번 항목으로 추가하였기 때문에, 이미 조직학적으로 급성 간손상이 발생한 입원환자들을 대상으로 이용하면 모든 환자들은 +1점을 받을 수밖에 없게 되어 있다<sup>4)</sup>. 국립독성연구원 보고서의 주장과는 달리, 임의로 수정이 이루어진, 공인되지 않은 원인산정법(modified RUCAM scale)의 도입은 독성 약물의 원인판정결과에 중대한 변화를 일으키게 되며, 따라서 그 판정결과를 국가 정책 결정에 이용하기에는 부적절하다고 지적하였다<sup>4)</sup>.

이에 본 논문에서는 한약인성 간손상으로 추정되는 임상증례를, 두 원인산정법에 각각 적용하고 ‘modified RUCAM scale’에서 임의로 수정되거나 추가된 항목을 중심으로 그 결과를 비교하여, 장<sup>4)</sup>이 지적한 바와 같이, 원인물질이 한약으로 추정되는

약인성 간손상의 증례에 그 원인산정법으로 modified RUCAM scale을 사용할 경우 발생하는 문제점에 대해 구체적으로 확인하고자 한다.

Table 1. Assasment Scale of Original "RUCAM Score(CIOMS)" (Quoted from the Report of National Institute of Toxicological Research)

간세포형	담즙정체형과 혼합형		평 가	
			점 수	증 례
1. 증상발현까지 시간	투여시작전 증상발현		투여시작전 증상발현	
합당치 없음	종료 15일후 증상발현 (서서히 대사되는 약제 제외)		종료 30일 후 증상발현 (서서히 대사되는 약제 제외)	
알 수 없음	증상발현까지의 시간에 대한 정보가 없을 때		불충분한 자료	
투여시작부터 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약
a. 시사적임	5-90일	1-15일	5-90일	1-90일
b. 합당함	<5일 >90일	>15일	<5일 >90일	>90일
투여종료부터 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약
a. 합당함	15일 이하	15일 이하	30일 이하	30일 이하
2. 경과	ALT최고치와 ULN*과의 차이		AR(TB)최고치와 ULN과 차이	
약물투여 종료후				
a. 대단히 시사적임	8일 이내에 50% 이상 감소		적용사항 없음	
b. 시사적임	30일 이내에 50% 이상 감소		180일 이내에 50% 이상 감소	
c. 합당함	적용사항 없음		180일 이내에 50% 미만 감소	
d. 결정하기 힘들	정보가 없거나 30일 이후 50% 이상 감소		지속되거나 증가 또는 정보없음	
e. 약제역할에 반함	30일 이후에 50% 미만 감소 또는 재증가		적용사항 없음	
투여지속시 결정불가	모든 상황		모든 상황	
3. 위험인자	알코올(존재, 결여)		알코올 또는 임신(존재, 결여)	
	환자나이 55세(이상, 미만)		환자나이 55세(이상, 미만)	
4. 동반투약				
동반약물에 대한 정보가 없거나 증상발현 시점과 맞지 않는 시간적 간격			0	
동반약물이 있으며 증상발현과 시사적이거나 합당한 시간적 간격			-1	
간독성이 알려진 동반약물이며 증상과는 시사적이거나 합당한 시간적 간격			-2	
동반약물이 있으며 간독성 역할의 증거가 밝혀짐(양성 재 투여반응 및 기타증거)			-3	
5. 약물 이외의 간손상 원인조사				
1군(6대원인) = IgM anti HAV, IgM anti HBc Ab, anti HCV Ab, 담도폐쇄, 알콜리즘, 최근저혈압 2군 = 기저질환의 합병증 ; CMV, EBV, HSV의 시사소견	1군과 2군을 전부 배제		+2	
	1군의 6대원인을 배제		+1	
	1군의 4-5원인을 배제		0	
	1군의 4가지 미만의 원인 배제		-2	
	비약물성 원인의 강력 의심시		-3	
6. 약물의 간독성에 대해 알려진 기 정보				
제품에 간독성에 대한 경고가 표시되어 있을 때			+2	
간독성에 대한 문헌보고는 있으나 제품에 표시되지 않았을 때			+1	
간독성에 대해 알려진 바가 없을 때			0	
7. 재투여에 대한 반응				
양성반응	약제로 ALT가 2배이상 상승	약제로 AR(TB)가 2배이상 상승	+3	
합당한 소견	첫 투약시 보다 2배이상 상승	첫 투약시 보다 2배이상 상승	+1	
음성반응	상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때	상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때	-2	
미실시 또는 해석불가	모든 상황		0	
# 판정; 확정적(definitive) ≥ 9, 가능성높음 6-8, 가능성있음 3-5, 가능성 희박 1-2, 진단배제 ≤ 0				

\* ULN ; upper limit of normal 정상 상한치

Table 2. Scale of that Report "Modified RUCAM Score" (Quoted from the Report of National Institute of Toxicological Research)

	간세포형	담즙정체형과 혼합형		평 가	
				점 수	증 례
1. 증상발현까지 시간	투여시작 전에 증상발현	투여시작 전에 증상발현			
합당치 없음	투여 시작으로부터 증상발현까지의 시간이 90일 이상이며 투여종료로부터 증상발현까지의 시간은 30일 이후인 때				탈 락
알 수 없음	증상발현까지의 시간에 대한 정보가 없을 때				
투여시작 부서의 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약	
a. 시사적임	5-90일	1-15일	5-90일	1-90일	+2
b. 합당함	<5일, >90일	>15일	<5일, >90일	>90일	+1
투여종료 로부터 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약	
a. 합당함	15일 이하	15일 이하	30일 이하	30일 이하	+1
2. 경과	ALT최고치와 ULN*과의 차이		AP(TB)최고치의 ULN과 차이		
제제투여 종료후					
a. 대단히 시사적임	8일 이내에 50% 이상 감소		적용사항 없음		+3
b. 시사적임	30일 이내에 50% 이상 감소		180일 이내에 50% 이상 감소		+2
c. 합당함	적용사항 없음		180일 이내에 50% 미만 감소		+1
d. 결정하기 어려움	정보가 없거나 30일 이후 50% 이상 감소		지속되거나 증가 또는 정보 없음		0
e. 원인과 대치된 소견	30일 이후에 50% 미만 감소 또는 재 증가		적용사항 없음		-2
투여지속시 결정불가	모든 상황		모든 상황		0
3. 위험인자	알코올(존재, 결여)		알코올 또는 임신(존재, 결여)		+1, 0
	환자나이 55세(이상, 미만)		환자나이 55세(이상, 미만)		+1, 0
4. 동반투여제제					
동반제제에 대한 정보가 없거나 증상발현 시점과 맞지 않는 시간적 간격					0
동반제제가 있으며 증상발현과 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-1
간독성이 알려진 동반제제이며 증상은 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-2
동반제제가 있으며 간독성 역할의 증거가 밝혀짐(양성 재 투여반응 및 기타증거)					-3
5. 제제 이외의 간손상 원인조사					
1군(6대원인) = IgM anti HAV, IgM anti HBc Ab, anti HCV Ab, 담도폐쇄, 알콜리즘, 최근저혈압 2군 = 기저질환의 합병증; CMV, EBV, HSV의 시사 소견	1군과 2군을 전부 배제				+2
	1군의 6대원인을 배제				+1
	1군의 4-5원인을 배제				0
	1군의 4가지 미만의 원인 배제				-2
	비약물성 원인의 강력 의심시				-3
6. 투여된 제제의 간독성에 대해 알려진 기 정보 (원인식물(들)이 모두 동정되었는가)					
예, 그중 간 독성이 보고된 식물(들)이 있습니다.					+2
아니오(다종이거나 동정되지 않았습니다)					+1
예, 그러나 동정된 식물들은 간 독성에 대한 문헌보고가 없습니다.					0
7. 재투여에 대한 반응					
양성반응	약제로 ALT가 2배이상 상승		약제로 AP(TB)가 2배이상 상승		+3
합당한 소견	첫 투약시 보다 2배이상 상승		첫 투약시 보다 2배이상 상승		+1
음성반응	상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		-2
미실시 또는 해석불가	모든 상황		모든 상황		0
8. 조직학적 소견					
합당한 소견; 급성 간 손상의 명백한 조직학적 증거가 나타날 때					+1
음성 소견; 식물제제의 투여기간이나 시기에 맞지 않는 소견이나 다른 원인이 의심될 때					-1
결정불가; 검사를 실시하지 않았거나 결정할 수 없을 때					0

# 판정: 확정적(definitive) ≥ 10, 가능성높음 7-9, 가능성있음 4-6, 가능성 희박 1-3, 진단배제 ≤ 0

\* ULN ; upper limit of normal 정상 상한치

## II. 研究對象 및 方法

### 1. 연구대상

2004년 1월부터 2007년 12월까지 관련학회로 접수된 의료민원 총 276건 중, 한의사가 처방한 한약이 약인성 간손상의 원인으로 추정되며, 단순자문이 아닌 경찰의 수사협조나 법원의 감정축탁 등과 같이 그 내용이 비교적 구체적인 사안 17건(별첨 1)을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

17건의 사안에서 두 원인산정법(RUCAM scale, modified RUCAM scale)에 필요한 항목을 추출하여 표로 정리(별첨1)하고, 각각의 원인산정법에 따라 항목별 판정을 거쳐 그 총점 및 판정을 도출하였다(Table 3, 4). 다만, 연구대상문건의 특성상 원인산정법적용에 필요한 항목 중 구체적인 내용을 확인할 수 없는 경우는 다음과 같이 처리하였다.

1) '1. 증상발현까지 시간'에 대해 "복용(기간) 중" 등과 같이 날짜에 대한 구체적 정보가 주어지지 않은 건에 대해서는, 그 내용을 표기하고 최초투약 5~90일로 판단하여 +2점 처리하였으며, 시간에 대한 어떠한 정보도 주어지지 않은 건에 대해서는 원인산정법의 원칙에 따라 내용불충분으로 탈락 처리하였다.

2) '1. 증상발현까지 시간' 항목에서 내용불충분으로 탈락하거나, 시간적으로 합당치 않아 '관련없음' 평가를 받은 사안들은 이후 항목평가를 실시하지 않았다.

3) '3. 위험인자(알코올 또는 임신여부, 환자나이)'에 관한 정보가 주어지지 않은 건에 대해서는 '알코올(또는 임신) 결여', '환자나이 55세 미만'으로 판단하여 각각 0점 처리하였다.

4) '5. 약물 이외의 간손상 원인조사'에 관한 정보가 주어지지 않은 건에 대해서는 모두 0점 처리하였다.

5) 한약에 대한 민감도를 높이기 위해 modified RUCAM scale에 새롭게 추가된 '8. 조직학적 소견'에

대해서는 의사 혹은 양방의료기관에 의해 '약인성 간손상'으로 확진된 경우는 조직학적 검사가 이루어진 것으로 판단하고 +1점 처리하였으며, 확진이 아닌 단순 추정이나 진단의 경우에는 조직학적 검사가 이루어지지 않은 것으로 판단하여 0점 처리하였다.

## III. 結 果

### 1. 원본 RUCAM scale의 적용

1) 17건의 사안 중, '증상발현까지 시간' 항목에 따라 10건이 '시사적임(+2)', 1건이 '합당함(+1)', 2건이 '합당치 않음(관련없음)' 그리고 4건이 '알 수 없음(불충분한 자료)'로 평가되었다.

2) '관련없음'이나 '불충분한 자료'로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안 중, 한약의 처방이나 그 구성약물의 '간독성에 대해 알려진 기 정보' 항목에 따라 10건이 '간독성에 대해 알려진 바가 없을 때(0)', 1건이 '간독성에 대한 문헌보고는 있으나 제품에 표시되지 않았을 때(+1)'로 평가되었다.

3) '관련없음'이나 '불충분한 자료'로 평가된 6건을 제외한 11건 사안들은, 원본 RUCAM scale의 판정기준(Table 1)에 따라 최종적으로 '진단 배제( $\leq 0$ )'가 3건, '가능성 희박(1-2)'이 4건, '가능성 있음(3-5)'이 4건이었다. '가능성 높음(6-8)', '확정적(definitive,  $\geq 9$ )'의 판정결과가 나온 사안은 없었다.

### 2. modified RUCAM scale의 적용

1) 17건의 사안 중, '증상발현까지 시간' 항목에 따라 10건이 '시사적임(+2)', 1건이 '합당함(+1)', 2건이 '합당치 않음(탈락)' 그리고 4건이 '알 수 없음(탈락)'으로 평가되었다.

2) '탈락'으로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안 중, '투여된 제제의 간독성에 대해 알려진 기 정보(원인 식물(들)이 모두 동정되었는가)' 항목에 따라 10건이 '아니오.(다중이거나 동정되지 않았습니다)(+1)', 1건이 '예, 그중 간 독성이 보고된 식물

Table 3. The Results of Original RUCAM Scale

사안	발현시간	경과	위험인자	동반 투여약물	약물외 원인조사	약물 간독성 기정보	재투여 반응	총점	판정
1	+2	0	0	0	0	0	0	+2	가능성 희박
2	+2	0	0	0	0	0	0	+2	가능성 희박
3	+2	0	0	0	-2	0	0	0	진단 배제
4	+2	+2	0	0	0	0	0	+4	가능성 있음
5	+1	+2	+1	-1	+2	0	0	+5	가능성 있음
6	+2	0	0	0	0	0	0	+2	가능성 희박
7	+2	0	0	0	0	+1	0	+3	가능성 있음
8	+2	0	0	0	-3	0	0	-1	진단 배제
9	관련 없음	-	-	-	-	-	-	-	관련 없음
10	+2	+1	0	0	+2	0	0	+5	가능성 있음
11	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	불충분한 자료
12	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	불충분한 자료
13	+2	0	0	-1	0	0	0	+1	가능성 희박
14	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	불충분한 자료
15	+2	0	0	-2	0	0	0	0	진단 배제
16	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	불충분한 자료
17	관련 없음	-	-	-	-	-	-	-	관련 없음

Table 4. The Results of Modified RUCAM Scale

사안	발현시간	경과	위험 인자	동반 투여제제	제제외 원인조사	제제 간독성 기정보	재투여 반응	조직학적 검사	총점	판정
1	+2	0	0	0	0	+1	0	+1	+4	가능성 있음
2	+2	0	0	0	0	+1	0	+1	+4	가능성 있음
3	+2	0	0	0	-2	+1	0	+1	+2	가능성 희박
4	+2	+2	0	0	0	+1	0	+1	+6	가능성 있음
5	+1	+2	+1	-1	+2	+1	0	+1	+7	가능성 높음
6	+2	0	0	0	0	+1	0	+1	+4	가능성 있음
7	+2	0	0	0	0	+2	0	0	+4	가능성 있음
8	+2	0	0	0	-3	+1	0	+1	+1	가능성 희박
9	합당치 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락
10	+2	+1	0	0	+2	+1	0	+1	+7	가능성 높음
11	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락
12	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락
13	+2	0	0	-1	0	+1	0	0	+2	가능성 희박
14	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락
15	+2	0	0	-2	0	+1	0	+1	+2	가능성 희박
16	알 수 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락
17	합당치 없음	-	-	-	-	-	-	-	-	탈락

(들)이 있습니다(+2)’로 평가되었다.

3) ‘탈락’으로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안 중, 원본 RUCAM scale에는 없으나 modified RUCAM scale에 추가된 ‘조직학적 소견’ 항목에 따라 9건이 ‘합당한 소견; 급성 간 손상의 명백한 조직학적 증거

가 나타날 때(+1), 2건이 ‘결정불가; 검사를 실시 하지 않았거나 결정할 수 없을 때(0)’로 평가되었다. ‘음성 소견; 식물제제의 투여기간이나 시기에 맞지 않는 소견이나 다른 원인이 의심될 때’로 평가된 사안은 없었다.

4) ‘탈락’으로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안들은, modified RUCAM scale의 판정기준(Table 2)에 따라 ‘가능성 있음(4-6)’이 5건, ‘가능성 희박(1-3)’이 4건, 그리고 ‘가능성 높음(7-9)’이 2건이었다. ‘진단 배제( $\leq 0$ )’와 ‘확정적(definitive,  $\geq 10$ )’의 판정결과가 나온 사안은 없었다.

#### IV. 考察 및 結論

간은 약물 대사에 중요한 장소이기 때문에 화학 물질이나 약물, 식품 유래제, 독소 등을 경구 섭취, 비경구적 투여 또는 흡입 후에 구조적 및 기능적 손상을 받기가 쉽다. 임상 경과는 무증상으로 간기능상 생화학적 이상만 있는 경우에서부터 전격 기능 상실까지 매우 다양하다. 일반적으로, 약물 유발 간손상의 빈도는 성인에 비해 소아에서 낮다고 알려져 있으며, 5세 이하의 소아에서는 나이가 많은 소아에 비해 빈도가 높다고 한다<sup>3,20</sup>.

제2차 세계대전 후 수많은 신약들이 개발되면서 약인성 간손상도 같이 증가하고 있다<sup>3</sup>. 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<sup>6</sup>. 특히, 한국은 한약과 기타 식물체제의 사용비율이 비교적 높고 제도권내에 의학과 한의학이 공존하기 때문에, 약인성 간손상의 증가 원인으로 한약과 민간요법, 건강식품 등의 남용을 지적하는 경우가 많으며<sup>7,8</sup>, 이로 인해 일반적인 한약이 간기능에 큰 악영향이 없다는 견해가 국외<sup>9</sup> 및 국내 한의학계에서 제기되고 있음에도 불구하고<sup>10,11</sup>, 환자들로 하여금 혼란을 가중시키고, 오해를 불러일으킬 소지가 있다<sup>4</sup>.

어떤 물질이 독성 간염의 원인임을 진단(원인의 귀속, The Attribution of Causality)하기 위해서는 일반적으로 세 가지 방법을 사용 한다<sup>12</sup>. 의심되는

물질을 독성 간염의 원인으로 단정할 수 있는 가장 좋은 방법은 코흐의 가설(Koch's postulate)을 만족시키는 ‘회복 후 재투여(rechallenge)’이지만 실제 임상에서는 윤리적인 문제 등으로 재투여가 이루어지는 경우는 거의 없어 현실적인 방법이 아니다. 다음으로 사용할 수 있는 방법이 소위 ‘전문가에 의한 진단(ad hoc approach)’이지만 이 ‘전문가에 의한’ 원인의 귀속에 대한 판정은 과학적인 방법이 아니며, 또한 전문가들 사이에서도 일치도가 높지 않아 자주 논란이 될 수 있다. 현실적으로 가장 자주 사용되는 방법은 이용할 수 있는 여러 자료를 모아 점수표로 환산하여 확률론적인 원인의 귀속에 대한 판정을 내리는 방법으로 대표적인 것으로 RUCAM(CIOMS) scale과 M&V scale을 들 수 있고 이 점수표의 유용성은 이미 여러 차례 보고<sup>21,24</sup>되었다. 그러나 이 두 방법은 상용하고 있는 양약을 대상으로 한 척도이기 때문에 한약이나 기타 식물체제에 이를 그대로 적용하기는 어렵다는 주장이 제기되고 있다<sup>3,5,13-5</sup>).

식품의약품안전청 국립독성연구원이 2003년 독성물질국가관리사업의 외부용역연구과제로 수행한 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”라는 제목의 연구 보고서는, 한림대학교 의과대학 김동준교수(내과학)가 연구책임자로 작성하여 2003년 12월 20일자로 국립독성연구원에 제출되었다. 식품의약품안전청은 보도자료를 통해, 전국 7개 대학부속병원을 중심으로 독성간염 증례를 수집한 결과, “한국에서 입원이 필요한 위중한 독성간염의 원인으로는 한약과 한약재(61.7%), 민간요법과 건강식품(29.1%), 일반의약품(7.3%)순으로 발생하고 있다”고 하였으며 “한약 등에 대한 안전성평가가 매우 시급한 실정”이라고 밝혔다. 이 같은 내용은 여러 국내 일간지를 통해 언론에 보도되는 등, 사회적으로 큰 논란을 일으킨 내용이었다.

하지만, 장<sup>4</sup>은 국립독성연구원의 보고서에 대해 증례의 부족, 증례의 지역적 편중성과 발생원인의 편중성, 평가방법의 신뢰성 부족과 잘못된 적

용, 기초자료의 부족, 설문지의 생략, 제목 선정의 오류 등을 지적하며, 타당도(validity)를 저해하는 여러 요인들이 존재하여 그 결과를 신뢰하기 어렵고, 일반화하기에 심각한 문제점이 있는 것으로 판단되므로 이 연구 결과를 국가 정책 결정에 이용하기에 부적절하다고 평가하였다.

특히, 국립독성연구원의 연구에서 저자는 독성 간염의 원인산정법으로, 원본 RUCAM scale(Table 1)을 “한약이나 기타 식물제제에 대한 민감도를 높이기 위해<sup>1)</sup>” 수정한 modified RUCAM scale(Table 2)을 사용하였는데, 이는 원본 RUCAM scale에서 2개 항목을 변형시키고, 1개 항목을 추가하여 만든 것으로 공인된 척도가 아니다<sup>4)</sup>. 원본 RUCAM scale은 모두 7개의 항목으로 이루어져 있으며, 이는 상용 약약을 대상으로 만들어진 원인산정법이므로 일부 내용은 한약이나 기타 식물제제를 대상으로 하기에는 부적합한 내용을 포함하고 있다. 국립독성연구원 보고서에서 사용한 modified RUCAM scale은 이를 보완하기 위해 1번 항목과 6번 항목을 변형시켰고, 8번 항목을 추가(-1~+1)한 다음 평가 점수를 원본 RUCAM scale에 비해 모두 1점씩 올렸다. 연구보고서<sup>1)</sup>의 저자는, 시기적 관련성(Table 1, 2의 1번) 항목은, 연구대상 ‘환자들 대부분이 식물제제의 복용 시기에 대한 정확한 기억이 없다’는 이유에서 “투여 시작으로부터 증상발현까지의 시간이 90일 이상이며 투여종료로부터 증상발현까지의 시간은 30일 이후”인 경우로 변경하였으며, 추정 원인 물질의 간독성에 대한 기 정보(Table 1, 2의 6번) 항목은, ‘상용(양)약과는 달리 식물제제 각각은 사용안내서가 없기 때문’에 수정하였음을 밝혔다. 그리고 ‘RUCAM 척도의 전략이 진단에 도움이 되는 모든 소견들을 모아서 점수산정을 하여 최대한 타당도를 높이는 것인 만큼 조직학적 소견은 도움이 될 수 있는 소견’이라는 이유로, 조직학적 소견(Table 2의 8번) 항목을 추가하였다.

장<sup>4)</sup>은 연구원의 보고서<sup>1)</sup>를 분석, 고찰한 논문에서, 이렇게 변경된 2개 항목과 추가된 1개 항목이 ‘결과에 커다란 영향을 주는 항목으로 평가방법의

객관성과 신뢰성에 문제가 있음’을 지적하였는데, 그 내용은 다음과 같다. 첫째, 1번 항목의 배제기준에서, modified RUCAM scale의 기준은 원본 척도에 비해서 ‘증상발현까지 시간’에 따른 배제조건이 매우 느슨하여, 탈락되어야 할 적지 않은 수의 환자들이 포함될 수 있다는 것이다. 둘째, 6번 항목에서는, 원인물질이 동정(同定 : 생물의 분류학상의 소속을 정하는 일)되면 점수를 부여하고, 원인물질이 확인되지 않은 경우 점수를 부여하지 않는 것이 상식적인 일이지만, modified RUCAM scale의 기준에서는 간독성이 알려진 원인 식물이 “동정되지 않은 경우”, 즉 확인되지 않은 경우 오히려 +1점을 부여하는 이상한 방식을 취하고 있음을 지적하였다. 마지막으로, 조직학적 소견(Table 2의 8번 항목)을 추가하여 진단의 정확성을 좀 더 높인 것처럼 보이나, 실제로는 모순이 있음을 지적하였다. 즉, 독성 간손상을 특이적(specific)으로 진단하는 병리학적 진단소견은 현재까지 없음에도 불구하고<sup>16-9)</sup>, 그 대상 환자들이 이미 조직학적으로 급성 간손상이 발생한 환자들이므로 변경된 scale을 이용하면 모든 환자들은 +1점을 받을 수밖에 없다. 따라서, 국립독성연구원 보고서의 주장과는 달리, 임의로 수정이 이루어진, 객관적이지 못하고 신뢰성이 부족한 비공인 원인산정법(modified RUCAM scale)의 도입은 독성 약물의 원인판정결과에 중대한 변화를 일으키게 되는 것이다.

이에 본 논문에서는, 2004년 1월부터 2007년 12월까지 대한한의사협회로 접수된 의료민원 총 276건 중, 한의사가 처방한 한약이 약인성 간손상의 원인으로 추정되는 사안 17건에 대해 두 원인산정법을 각각 적용하였다. 그리고, ‘modified RUCAM scale’에서 임의로 수정되거나 추가된 항목을 중심으로 비교하여, 장<sup>4)</sup>이 지적한 바와 같이, 원인물질이 한약으로 추정되는 약인성 간손상에 원인산정법으로 modified RUCAM scale을 사용할 경우 발생하는 문제점들과 판정결과변화에 대해 구체적으로 확인하였다.

본 연구에서 고찰한 바에 의하면, 1번 항목 ‘증

상발현까지의 시간'의 배제기준이 느슨해짐으로 인해 탈락되어야 할 사안이 포함되는 경우는 연구 대상 17건 중에는 없었다. 이는 장<sup>4)</sup>의 주장이 틀린 것이 아니라, 연구대상 대부분이 “복용(기간) 중”이나 “복용 후”로 다소 부정확한 시간적 정보를 제공하고 있어서 구체적인 비교분석을 할 수 없었기 때문이다. 따라서 1번 항목의 변경에 관해서는, 김<sup>1)</sup>과 장<sup>4)</sup>의 주장 중 어느 쪽이 옳은지에 대한 평가는 본 연구만으로는 내릴 수가 없었다. 그러나 장<sup>4)</sup>이 예를 든 것처럼, 가령 한약을 복용하고 나서 40일이 지난 다음에 독성간염의 소견을 보인 환자에 관한 사안이 있었다면, 원본 RUCAM scale에서는 당연히 배제되지만, 변경된 척도에서는 포함이 되는 것을 확인할 수 있었을 것이다.

6번 항목 ‘약물(추정 물질)의 간독성에 대해 알려진 기 정보’의 내용 변경은, 장<sup>4)</sup>이 지적한 바와 같이, 1번 항목에서 ‘탈락’으로 평가된 6건과 구성 약물 중 간독성에 대해 알려진 기 정보가 있는 1건을 제외한 10건의 사안 중 10건 모두가 ‘아니오.(다중이거나 동정되지 않았습니다)’로 분류되어, RUCAM scale을 적용한 경우와 비교해보면 최종적인 총점이 1점 상승하는 결과를 초래하였다.

또한, 1번 항목에서 ‘탈락’으로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안 중, modified RUCAM scale에 새롭게 추가된 8번 ‘조직학적 소견’ 항목에 따라 9건이 ‘합당한 소견; 급성 간 손상의 명백한 조직학적 증거가 나타날 때(+1)’, 2건이 ‘결정불가; 검사를 실시하지 않았거나 결정할 수 없을 때(0)’로 평가되었다. 즉, 장<sup>4)</sup>이 앞서 지적한 바와 같이, 원인산정법에 조직학적 소견 항목을 추가하는 것은 결과적으로 총점을 1점 상승시키게 됨을 확인할 수 있었다.

6번 항목의 내용 변경과 8번 항목의 추가로 인해 결과적으로 인위적 상승을 하게 된 총점은, 사안에 따라 최종판정에도 변화를 일으킬 수 있음을 본 연구를 통해 또한 확인할 수 있었다. 1번 항목에서 ‘탈락’으로 평가된 6건을 제외한 11건의 사안 중 8건(사안 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 15)에서 modified

RUCAM scale을 적용했을 때(Table 4), 그 최종판정의 등급이 상승하였는데, 이것은 6번 항목과 8번 항목에서 각각 +1점 처리되면서 판정등급에도 영향을 준 결과이다. 이는 ‘획득 할 수 있는 점수의 범위가 증가한 만큼 진단의 평가기준도 같은 폭(+1)으로 상향조정하여 기존 RUCAM 척도의 평가기준을 수정(Table 2)하였으므로, 평가결과에는 문제가 없다’고 한 김<sup>1)</sup>의 주장과는 다른 내용임을 확인할 수 있었다.

그러나 본 연구는 그 대상을 관련학회에 4년간 접수된 증례로 하였음에도 불구하고, 대상에 합당한 건수가 많지 않아 앞으로 이를 보완하여 추가적인 연구가 되어야 할 것이다.

본 연구를 종합하면, 한약이 독성 간염의 추정 물질인 증례에, 그 원인산정법으로 한약에 대한 민감도를 높이기 위해 임의로 수정한 modified RUCAM scale을 사용하는 것은, 장<sup>4)</sup>이 주장한 바와 같이, 객관적이지 못한 판정결과를 초래함을 구체적으로 확인할 수 있었다. 따라서 김<sup>1)</sup>이 제시한 modified RUCAM scale을 한약인성 간손상의 원인산정법으로 도입하여서는 안 될 것으로 생각되며, 이를 이용하여 연구한 국립독성연구원 보고서는 신뢰성에 많은 문제점이 있다고 생각된다. 아울러, 객관적으로 공인된 한약인성 간손상의 원인산정법 개발을 위해 한의학계 뿐만 아니라 의학계 전체의 노력과 연구를 촉구하는 바이다.

## 參考文獻

1. 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 국립독성연구원. 2003.12.20.
2. 채희복. 약인성 간손상의 임상상과 진단. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):7-18.
3. 안병민. 약인성 간 손상의 원인 산정. 녹십자의보 (Medical Postgraduate). 2002;30(3):139-44.

4. 장인수. 국립독성연구원보고서 “식이유래 독성 간염의 진단 및 보고체계구축을 위한 다기관 예비연구”에 대한 분석 및 고찰. 대한한의학회지. 2004; 25(3):78-89.
5. 안병민. 일부 건강식품에 의한 간 손상; 원인산 정법 적용상의 문제점. 2003년 대한소화기학회 춘계학술대회논문집. 2003:15-20.
6. 김진배, 손주현, 이향락, 김종표, 한동수, 함준수, 이동후, 기춘석. 급성 독성 간손상의 임상적 양상. 대한간학회지. 2004;10(2):125-34.
7. 안병민, 이용중, 이강문, 이동수, 양진모, 박영민, 이영석, 정규원, 선희식, 박두호. 식물에 의한 급성 간손상의 빈도. 대한간학회지. 2001;7(suppl 2):s67.
8. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유중선, 김세중. 한약 및 건강식품에 의한 간손상의 임상적 분석. 대한간학회지. 2001;7(suppl 2):95.
9. Pittler MH, Ernst E. Systematic review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:451-71.
10. 김영석, 노진환, 문상관, 조기호, 배형섭, 이경섭. 한약의 장기투여가 간손상에 미치는 영향. 경희의학. 1999;15(1):71-7.
11. 이상욱, 박성욱, 이형철, 고창남, 윤성우, 한지영. 뇌졸중환자에서 한약과 양약의 병용투여가 간장 및 신장에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2003;24(1):68-74.
12. Hutchinson, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. J Clin Epidemiol. 1989;42:5-16.
13. 백종태, 안병민, 이동수, 남순우, 장성희, 장이선, 이영석, 정규원. 식물체계에 의한 간손상의 진단 척도의 문제점. 2003년 제9차 대한간학회 춘계 학술대회초록집. 2003:s13.
14. 이수정, 이승환, 박창환, 이완식, 주영은, 최성규, 유중선, 김세중. 포스터 발표 : 한약제 및 건강식품에 의한 약인성 간 손상의 두 가지 원인산정 척도의 적용. 대한간학회지. 2003;9(suppl 3):s71.
15. 김동준, 안병민, 최성규, 손주현, 서정일, 박상훈, 남순, 이자영, 이진봉, 오승민. 독성 간손상에 관한 다기관 예비연구. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):80-6.
16. 강대성. 독성 및 약인성 간손상-병리소견-. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):19-29.
17. 김용일. 약인성 간손상의 병리학적 특성. 대한소화기학회 추계학술대회. 1974:85-6.
18. 김용일. 약인성 간손상의 병리학적 특성. 대한소화기학회지. 1975;7(1):81-5.
19. 조민선, 박영년, 김명진, 채광조, 박찬일. 간침생검 조직에서 간세포성 담즙정체를 보인 62예에 대한 병리학적 분석: 약물과 독소에 의한 간손상. 대한병리학회지. 2001;35:123-8.
20. 안효섭, 홍창의. 소아과학. 서울:대한교과서주식회사. 2007:567-8.

별첨 1. 한약인성 간손상으로 추정되는 의료민원 17건 요약

사안 유형	증상 발현 시간	경과	위험인자	동반 투여 약물	약물외의 간손상 원인조사	처방	약물의 간독성 기정보	제투여 반응	확진 (조직학적 검사)	Score (RUCAM/modified RUCAM)
1 H*	복용 중	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	비만시간탕	기정보없음	미실시	확진	+2 / +4
2 H	복용기간중	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	곽향정기간가	기정보없음	미실시	관정 받음	+2 / +4
3 H	복용 후	복용 중 수치가 오히려 안정화 됨	정보없음	정보없음	만성간경화	인진청간탕	기정보없음	미실시	간암 관정 (만성간염의 악화)	0 / +2
4 H	복용 후	중단 후 간기능 회복 경향 보임	정보없음	정보없음	정보없음	가미오적산	기정보없음	미실시	관정 받음	+4 / +6
5 H	1일	중단 후 시차적으로 간기능수치 회복	알코올	무증약의 병용	복용전 모대학병원 검사상 간질환소견 없었음	열다한소탕, 청폐사간탕	기정보없음	미실시	관정 받음	+5 / +7
6 H	2제 복용 후	정보없음	54세	정보없음	정보없음	확인불가능	기정보없음	미실시	독성간판명	+2 / +4
7 H	복용 후	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	감비탕	기정보없음 마행으로 인한 간활적인 간독성 증례보고 있음	미실시	병력상추정	+3 / +4
8 C**	복용 후	정보없음	정보없음	정보없음	만성담낭염 담도폐쇄	불상의 처방, 대금음자	기정보없음	해설불가	급성담낭염, 독성간염 진단	-1 / +1
9 H	최초3개월간 증상없음, 종료 45일후 재투약, 이후 6일후 증상발생	간이식수술	소아	피부과, 비뇨기과, 일반의약품 (약국)	정보없음	유미가감방	기정보없음	미실시	진격성 간부전, 약물(한약)에 의한 독성간염 추정	(증상발현까지의 시간에 따라) 관련없음 / 탈락
10 H	2차 복용 중 (20-30일)	간이식수술	정보없음	정보없음	타 병원 의무기록상 다른 원인 없음	열다한소탕	기정보없음	미실시	급성간염, 독성간염 진단	+5 / +7

사안 유형	증상 발현 시간	경과	위험인자	동반 투여 약물	약물외의 간손상 원인조사	처방	약물의 간독성 기정보	재투여 반응	확진 (조직학적 검사)	Score (RUCAM/modified RUCAM)
11 H	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	기정보없음	정보없음	독성간염 판정	불충분한 자료 / 탈락
12 H	정보없음 (약 2개월간 복용)	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	열다한소탕, 갈근탕, 삼소음	기정보없음	미 실시	간기능저하 추정	불충분한 자료 / 탈락
13 H	복용 후	정보없음	정보없음	비노기과 처방 병용	정보없음 (4, 5년전 약인성 간손상 기왕력있음)	불상	기정보없음	미 실시	생화학적, 혈액학적 검사후 약인성 간손상추정	+1 / +2
14 H	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	가미테음조위탕	기정보없음 (부분가 동일처방 복용하였으나 1명만 발생)	미 실시	급성간염 판정	불충분한 자료 / 탈락
15 H	복용 중	복용중 간암 치료 위해 재입원시 AST, ALT, TB 등이 정상범위에 있음	정보없음	간동맥 색전술을 위해 항암제 사용 (Adriamycin)	정보없음 (간암환자)	소식청울탕	기정보없음	미 실시	간동맥색전술 시행한 의뢰기관에서 환약인성 간독성으로 진단함	0 / +2
16 H	정보없음 (약 2개월간 복용)	정보없음	정보없음	정보없음	정보없음	열다한소탕, 갈근탕, 삼소음	기정보없음	미 실시	간기능저하 추정	불충분한 자료 / 탈락 (12번과 동일민원)
17 H	2007년 7월 투여종료, 8월말 증상 발현	정보없음	정보없음	folate	정보없음	정보없음	기정보없음	정보없음	수진자가 약물에 의한 독성 간염 이외의 다른 진단명을 배탈라고부탁	(증상발현까지의 시간이 합명하지 않음) 관련없음 / 탈락

\* H ; 간세포성(hepatocellular) 손상

\*\* C ; 담즙정체성(Cholestatic) 손상