

간손상 관련 한약 안전성 연구의 개선을 위한 한약인성 간손상 조사표 제안

윤영주¹, 신병철², 신우진³, 장인수⁴

¹경희대학교 동서의학대학원 동서의학과, ²부산대학교 한의학전문대학원 한방재활의학과,
³삼세한방병원 한방내과, ⁴우석대학교 한의과대학 한방내과

Suggestion of Herbal Medicine-Induced Liver Injury Investigation Forms for Improving the Research Quality of Herbal Safety

Young-ju Yun¹, Byung-cheul Shin², Woo-jin Shin³, In-soo Jang⁴

¹Dept. of East-West Medicine, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung-hee University

²Dept. of Oriental Rehabilitation Medicine, School of Oriental Medicine, Pu-san National University

³Dept. of Internal Medicine, Sam-se Traditional Korean Hospital

⁴Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woo-suk University

ABSTRACT

It is important to establish the safety of herbal medicine because of its frequent and widespread use in Korea. Several studies on the safety of herbal medicine have been performed and there have been rare serious adverse drug reactions from those reports in Korea. However, the results are not strongly supported because of not adopting appropriate enough research methodology as to make the safety issue clear.

For improving the quality of the safety research on herbal medicine, including investigations of drug induced liver injury (DILI), the aim of this study was to suggest herbal medicine-induced liver injury investigation forms for performing reasonable safety research.

After a systematic review of the preceding studies regarding herbal safety in Korea was performed in 2008, we assessed the quality and the limitations of the primary studies. Two investigation forms for herbal safety research were made as a following step, one a basic investigation form for herbal safety research and the other an advanced investigation form for suspected DILI cases. Those forms include the essential informations and data needed to make an appropriate assessment of whether DILI occurred during or after the use of herbal medicine. Guidelines for using those forms and other recommendations were also suggested.

More rigorous studies are required for answering the safety issue of herbal medicine as well as the efficacy issue. We hope for wide use and improvement of those investigation forms in the study of herbal safety by many researchers for establishing better evidences in Korea.

Key words : herbal medicine, drug induced liver injury, investigation form, causality assessment, safety, adverse drug reaction

1. 서론

· 교신저자: 장인수 전북 전주시 완산구 중화산동 2가 5번지
우석대부속한방병원
TEL: 063-220-8608 FAX: 063-220-8616
E-mail: mackayj@naver.com

모든 약물 사용에 동반될 가능성이 있는 약물유
해반응(ADR : adverse drug reaction)을 감시하고,

관리하는 것은 약물의 안전한 사용에 매우 중요한 일이다. 한약(herbal medicine)은 상용양약에 비해서 상대적으로 안전하다고 알려져 있으나¹ 한약 복용과 관련된 부작용 보고도 점차 늘어나고 있다.² 그 중에서도 약인성 간손상은 때로 심각한 결과를 초래할 수도 있는 약물유해반응이지만 대사성 특이반응에 의한 것이 많으므로 발생을 예측하기 어렵고, 원인물질 판정도 쉽지 않다.³

그 동안 국내 의학계에서는 한약 혹은 민간요법 복용으로 인한 것으로 추정되는 간손상 증례 보고들이 있어왔고, 전체 약인성 간손상의 원인물질에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로써 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들도 많았다.⁴ 이러한 연구들을 체계적으로 고찰해 본 결과 연구의 상당수가 초록으로만 발표되었고, 후향적인 의무기록 분석이라는 본질적 제한점을 가지며, 원인물질의 분류나 원인산정법 적용이 정확하지 못했음이 지적되기도 했다.⁴

한의학계에서는 1990년대 후반부터 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 연구들이 발표되기 시작했고, 2000년도 이후에는 연구 숫자가 더욱 증가하여 그 동안 양적으로 적지 않은 연구가 이루어졌다. 대부분의 연구에서 간손상 발생이 없었고, 1% 이내에서 무증상의 경도의 간효소 수치 상승을 포함한 간손상이 발생했으나 예후는 양호했다.⁵ 그러나 이들 연구 또한 핵심적인 사항이 누락되거나 연구의 질이 떨어짐으로써 한약의 안전성에 대한 객관적인 근거를 제시하여 한약의 위해성 주장을 증식시키기에는 부족한 점이 많았다.⁵

또한 그 동안의 한의학계의 연구는 ‘한약 복용으로 인한 간손상이 많이 발생한다’는 의학계의 연구에 대해 반박하고자 하는 방어적인 입장에서 수행된 경우가 많았다. 간손상의 발생을 포함하여 약물 부작용 전체를 놓고 볼 때, 상용 양약에 비해 한약이 상대적으로 안전하고 부작용이 적은 것을 연구 결과로 입증할 수 있다면 안전성 문제는 한약이 상용 양약에 대해 비교우위를 가질 수 있는 부분

이기도 하다. 한약 관련 부작용 보고 체계 수립과 더불어 한약 안전성 문제에 대해 적극적인 태도로 전환하여 질 높은 연구 성과들을 축적해 나가는 것이 절실하게 요구된다.

이에 본 연구에서는 기존의 한의학계의 연구들을 체계적으로 고찰한 결과를 토대로 연구들의 제한점을 극복하기 위한 연구의 개선 방향을 생각해 보고, 한약 안전성에 관한 임상연구를 활성화하기 위한 한약인성 간손상 조사표를 전문가 합의에 의해 만들고 한약 안전성 연구에 적극적으로 활용되길 바라며 제안하고자 하였다.

II. 연구방법

본 연구는 저자들에 의해 2008년 수행된 선행 연구의 후속 연구로써, 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관해 국내에서 1990년 이후 행해진 40편의 연구들을 체계적으로 고찰하고 연구의 질 평가를 시도한 논문⁵을 토대로, 기존 연구들의 문제점을 정리한 후에 개선할 수 있는 구체적 방안을 저자들이 함께 토의하였다. 이를 토대로 한약 효과를 평가하는 임상연구에 병행해서 사용할 수 있는 “한약 안전성연구 기본 조사표”(Table 1)와 연구도중 간손상 발생시 약인성 간손상 여부를 판정하기 위해 필요한 “한약 투여 중 간손상 발생시 심층 조사표”(Table 2) 양식과 “조사표 사용지침과 기타 권고 사항”(Table 3)을 만들었다. 약인성 간손상 판정기준은 Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) 기준^{6,7}과 미국의 Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) 연구 기준⁸을 참고하여 조사가 필요한 항목과 조사방법을 결정하였다. 선행연구⁵에 참여한 저자들 중 한의사로서 한의약 임상에 종사하고 있는 3인(윤영주, 신병철, 신우진)과 그간 한약 안전성 관련 연구 논문을 다수 발표한 1인(장인수)이 조사표 작성과 토의에 참여하였고, 별도로 면담, 전화, 메일 등의 방식으로 전문가 의견을 청취하였다. 2008년 10월-12월에

저자 회의를 3회 진행했으며, 부족한 부분은 주로 메일을 통한 저자들 간의 의견교환에 의하여 토론, 합의하였다.

III. 결 과

1. 한약 안전성연구 기본 조사표

한약의 안전성연구를 위한 기본 조사표는 환자의 기본적 인적사항과 향후 차트나 추적관찰을 하기 위한 의무기록관련 자료, 한약복용의 상태와 병용 약물력, 기존 간질환 유무와 상태, 간손상과 관련될 수 있는 음주력, 적절한 한방-양방 진단력, 약물유해반응(ADR) 발생여부, LFT (Liver Function Test)와 추적검사(follow-up) 등으로 구성되어 있다 (Table 1). 본 조사표의 목적은 한약 복용에 의한 기본적 안전성연구 자료를 확보하기 위한 것이다.

2. 한약 투여 중 간손상 발생시 심층조사표

한약 투여 중 간손상 발생시 심층조사표는 간손상 발생되었을 경우 이를 정확히 파악하기 위한 심층조사를 위함이다. 본 심층조사표의 내용은 기본적 인적사항과 증상과 관련된 내용, 병용투여 약물력, 약물 이외의 간손상 원인조사, 치료와 회복경과, RUCAM 점수, 추정되는 원인물질의 조사로 구성되어 있으며 국제적 규격을 갖춘 간손상의 원인파악을 위한 심층조사표이다(Table 2).

3. 조사표 사용지침과 기타 권고 사항

본 권고사항은 연구자가 흔히 빠트리기 쉬운 항목이나, 원칙적으로 지켜져야 할 내용으로 구성되어 있다. 주 항목은 기록자의 조건, Table 1의 사용안내지침, Table 2의 사용안내지침, 기타 전문적 조사위원회의 필요성, 식품의약품안전청 보고의무 준수 등의 내용으로 구성되어 있다(Table 3).

Table 1. 한약 안전성연구 기본 조사표 (Investigation Form for Herbal Safety Research-Basic)

항 목			
1-1. 한약 복용전 조사 내용			
■ 의무기록 번호	■ 연구 고유번호	출생년도	
■ 환자 성명	■ 성별	()년도	
■ 키(cm)	■ 체중(kg)	kg	■ BMI(kg/(cm) ²
■ 주소증(한약 복용의 이유)			임신여부 (+ / -)
■ 한방상병명	■ 양방상병명		
1-2. 간담도질환 관련 조사			
■ 간담도질환 병력			
<input type="checkbox"/> 과거에 간담도 질환을 앓은 적이 없다	<input type="checkbox"/> 담석증	■ 있었다면 현재는?	<input type="checkbox"/> 현재 완치되었다.
<input type="checkbox"/> 있다(해당 질환 표기)	<input type="checkbox"/> 지방간		<input type="checkbox"/> 아직도 질환을 가진 상태이다
	<input type="checkbox"/> 간염		
	<input type="checkbox"/> 알콜성 간질환		
	<input type="checkbox"/> 황달		
	<input type="checkbox"/> 간경변		
	<input type="checkbox"/> 기타 ()		
■ 음주력	<input type="checkbox"/> 현재 술을 전혀 마시지 않는다	■ 1회 평균 음주량은?	<input type="checkbox"/> 한번 마실 때 (소주, 맥주)로 ()잔 (혹은 ()병)
	<input type="checkbox"/> 1주일에 평균 ()회 마신다		
	<input type="checkbox"/> 1달에 1-3회 이내로 마신다.		
		1일 평균 알코올 섭취량	g
■ 약물복용력			
Q1. 과거에 양약 혹은 한약 복용으로 인한 부작용을 경험한 적이 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다	■ 있었다면 부작용 경험은 어떤 것인가?	<input type="checkbox"/> 간효소치 상승 <input type="checkbox"/> 피부 발진
	<input type="checkbox"/> 있다		

간손상 관련 한약 안전성 연구의 개선을 위한 한약인성 간손상 조사표 제안

			<input type="checkbox"/> 두드러기 <input type="checkbox"/> 피부 가려움증 <input type="checkbox"/> 설사 <input type="checkbox"/> 소화불량 <input type="checkbox"/> 기타()
	<input type="checkbox"/> 있었다면 그 때 복용한 약물의 종류	가능한 자세히 기록해 주세요 ()	
Q2. 계속(3개월 전부터 현재까지) 복용하는 약이 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	<input type="checkbox"/> 있다면? (가능한 자세히 기록해 주세요)	약물종류 ()
Q3. 계속(3개월 전부터 현재까지) 복용하는 건강기능식품 또는 영양제가 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	<input type="checkbox"/> 있다면? (가능한 자세히 기록해 주세요)	종류 ()
Q4. 최근(1주일 이내) 새로 복용한 약 혹은 건강기능식품이 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	<input type="checkbox"/> 있다면? (가능한 자세히 기록해 주세요)	종류 ()

1-3. 변증과 처방 기록

<input type="checkbox"/> 환자의 한의학적 변증	<input type="checkbox"/> 체질 진단	<input type="checkbox"/> 태음인 <input type="checkbox"/> 소음인 <input type="checkbox"/> 소양인 <input type="checkbox"/> 태양인
<input type="checkbox"/> 처방명 (처방 변화시 처방 모두 기록)	<input type="checkbox"/> 처방 포함 약재(모두 기록) <input type="checkbox"/> 약재별 1일 복용량	예) 복령 4g/첩*2첩/일 <input type="checkbox"/> 복용 시작일 <input type="checkbox"/> 복용 종료일 <input type="checkbox"/> 복용일수 ()일

1-4. LFT 와 약물유해반응 조사

<input type="checkbox"/> LFT검사결과 (추적검사는 ① 1주 후(가능할 때), ② 4주, 8주 혹은 한약 복용 종료 시점 등을 표기)	<input type="checkbox"/> ALT(단위) <input type="checkbox"/> AST(단위) <input type="checkbox"/> TB(단위) <input type="checkbox"/> ALP(단위) <input type="checkbox"/> GGT(단위)	정상범위 (참고치) 최초검사치 (Baseline) 추적검사(F/U) (시기:)	
<input type="checkbox"/> LFT시행기관	<input type="checkbox"/> LFT시행기기		
Q1. LFT 추적검사시 한약과 동시 복용한 약물/건강기능식품이 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	<input type="checkbox"/> 있다면? (가능한 자세히 기록해 주세요)	종류 () 복용기간 ()
Q2. LFT 추적검사시 기타 부작용 조사	<input type="checkbox"/> 피부 증상(발진, 가려움증) <input type="checkbox"/> 두드러기 <input type="checkbox"/> 간손상 발생 유무 <input type="checkbox"/> 기타 부작용	<input type="checkbox"/> 설사 <input type="checkbox"/> 소화불량 <input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 연락 안 됨 (이사, 연락처변경)	<input type="checkbox"/> 오심구토 <input type="checkbox"/> 기타() <input type="checkbox"/> 있다 <input type="checkbox"/> 있다 () <input type="checkbox"/> 기타()
<input type="checkbox"/> 복용 종료 30일 후 전화조사 <input type="checkbox"/> 추적검사나 전화 조사시 drop-out 되었을 경우 그 이유	<input type="checkbox"/> 부작용 발생으로 복용중단 <input type="checkbox"/> 환자거부		

■ 최종 판정 - 간손상 발생 있었다 없었다

BMI: Body mass index, LFT: Liver function test, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartic aminotransferase, TB: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma glutamyltranspeptidase

Table 2. 한약 투여 중 간손상 발생시 심층조사표(Advanced Investigation Form for Herbal Safety Research-Suspected Drug Induced Liver Injury)

항 목			
1-1. 환자 관련 조사 내용			
■ 의무기록 번호	■ 연구 고유번호	■ 환자 성명	
■ 내원 일시	■ 내원하게 된 증상은 무엇인가?		
■ 증상발현 일시			
1-2. 병용 약물 조사			
Q. 동시 복용한 약물/건강식 품이 있는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	<input type="checkbox"/> 양약 <input type="checkbox"/> 한약 <input type="checkbox"/> 건강기능식품	■ 있었다면 자세한 종류는? ■ 간독성 관련 정보
1-3. 약물 이외의 간손상 원인조사			
■ 수행한 검사 결과 (<input type="checkbox"/> 수행 여부 체크)	검사 결과	■ 수행한 검사 결과 (<input type="checkbox"/> 수행 여부 체크)	검사 결과
<input type="checkbox"/> HAV <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> EBV <input type="checkbox"/> HSV <input type="checkbox"/> 담도폐쇄 <input type="checkbox"/> 알콜성 간질환 <input type="checkbox"/> 최근 저혈압 <input type="checkbox"/> 기저질환의 합병증 <input type="checkbox"/> 간초음파 혹은 복부 CT 결과		<input type="checkbox"/> 자가면역성 간질환 (γ globulin, ANA, SMA) 기타질환 <input type="checkbox"/> HEV <input type="checkbox"/> VZV <input type="checkbox"/> 비알코올성 지방간 <input type="checkbox"/> 윌슨병	
1-4. 치료와 회복경과			
■ LFT검사결과 (추적검사는 간손상 기준 이 내로 회복될 때까지 실시한 결과를 모두 기록한다.)	<input type="checkbox"/> ALT(단위) <input type="checkbox"/> AST(단위) <input type="checkbox"/> TB(단위) <input type="checkbox"/> ALP(단위) <input type="checkbox"/> GGT(단위)	정상범위 추적검사(F/U) 추적검사(F/U) (참고치) (시기:) (시기:)	
■ LFT시행기관 Q1. 증상의 호전은 있었는가?	<input type="checkbox"/> 없다 <input type="checkbox"/> 있다	■ LFT시행기기 ■ 있었다면? (가능한 자세히 기록해 주세요)	
1-5. RUCAM과 원인물질 판정			
■ RUCAM 점수 총합 ()점		■ 판정	<input type="checkbox"/> 확정적 <input type="checkbox"/> 가능성 높음 <input type="checkbox"/> 가능성 있음 <input type="checkbox"/> 가능성 희박 <input type="checkbox"/> 진단배제

■ 추정되는 원인물질

■ 추정되는 원인물질의 보
관여부 보관함 보관안함

1-6. 식품의약품안전청 신고여부

■ 식품의약품 안전청 신고 신고함 신고안함

주)식품의약품안전청 신고는 www.kfda.go.kr에서 가능합니다.

HAV: Hepatitis A Virus, HBV: Hepatitis B Virus, HCV: Hepatitis C Virus, CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein Barr Virus, HSV: Herpes simplex virus, ANA: antinuclear antibody, SMA: smooth muscle antibody, HEV: Hepatitis E Virus, VZV: Varicella zoster Virus, LFT: Liver function test, RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Table 3. 조사표 사용지침과 기타 권고 사항(Guideline for Using Investigation Forms and Other Recommendations)

항 목	내 용
R1	환자 자가 기입 보다는 교육을 수료한 조사자가 면접, 기록하는 것을 원칙으로 한다.
R2	Table 1은 한약 효과를 평가하는 임상연구에 병행해서 사용할 수 있으며, 한방 의료기관에서 장기적으로 안전성 연구를 시행할 때도 사용할 수 있도록 작성되었다.
R3	Table 2는 Table 1 이 기록되어 있는 환자에게 사용하는 것을 전제로 작성된 표이다. 전향적인 안전성 연구 대상자가 아닌 상태에서 간손상이 발생한 환자의 경우, 간손상 발생시점에서 후향적으로 조사할 수 있는 Table 1의 모든 항목을 최대한 자세히 파악하는 것이 필요하다.
R4	Table 1의 핵심은 간손상의 발생 여부이며, Table 2의 핵심은 발생한 간손상이 약인성 간손상인지 다른 원인에 의한 간손상인지를 판정하고, 원인물질을 추정하는 것이므로, 최종 판정까지 확실하게 기록해야 한다.
R5	약인성 간손상으로 판정된 증례는 한의학회 혹은 한방내과학회 산하에 조사 위원회를 두어 별도로 보고, 수집, 분석한다.
R6	한약인성 간손상이 발생될 경우 식품의약품안전청 홈페이지(www.kfda.go.kr)를 통한 약물유해반응 보고의무를 준수한다.

IV. 고찰 및 결론

한약 복용 환자에게 복용 전후에 간기능 검사를 시행하면서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관해 모니터링하는 연구는 의학계에서 수행된 것은 없었고, 모두 한의학계에서만 수행되었다^{4,5}. 1990년 이후 발표된 연구들은 뇌졸중으로 한방병원에 입원한 환자를 대상으로 한 후향적 연구들이 가장 많으나, 점차 다양한 질환의 환자와 외래환자를 대상으로 한 전향적 연구가 많아지고 있는 추세이다⁵.

안전성에 관한 연구는 연구의 성격상 정확한 결과를 얻기 위해서는 후향적 의무기록 검토가 아니

라 반드시 전향적 연구로 설계되어야 한다⁹. 또한 약인성 간손상은 드물게 발생하기 때문에 연구대상 수가 충분히 많아야 의미 있는 결과를 얻을 수 있다. 따라서 충분한 연구대상 수를 확보하기 위해서는 다기관연구(multi-center trial)를 고려해야 하며, 한약의 효과를 평가하는 임상연구에서 안전성에 관한 연구를 기본적으로 병행하는 것이 현실적인 방안이 될 수 있다. 통일된 조사표 양식을 사용하면 빠른 시일 안에 효율적으로 높은 질의 데이터를 확보할 수 있을 것이다.

연구의 질을 높이기 위해서는 기관연구심의위원회(IRB)의 연구 승인과 환자로부터 연구 동의를 받는 것이 필수적이다. 연구대상자의 선정기준,

배제기준도 정확하게 표시해야 하는데, 특히 현재 간염, 알콜성 간질환 등 간질환을 가지고 있는 환자나 baseline LFT 검사에서 비정상 수치를 나타낸 환자를 연구에 포함시켰는지, 그렇지 않은지를 명확히 밝혀야 한다. 한약의 효과(efficacy) 연구와 안전성(safety) 연구가 병행될 경우에는 효과 연구의 대상자 선정기준, 배제기준에 따를 수밖에 없으나, 안전성만을 연구할 경우에는 간질환 환자나 간기능 검사 이상자도 포함시킬 것을 권장한다. 또 연구 대상자 확정과정(연구에서 탈락한 환자의 숫자와 이유를 표시한 flow chart)도 반드시 표시해야 하며, 간손상을 포함한 약물유해반응 발생으로 연구에서 탈락한 환자의 유무도 보고되어야 한다.

현재 국제적으로 통용되는 간손상 기준은 1989 ICC (International consensus criteria meeting) 파리회의에서 정한 CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)기준이다⁶. CIOMS 기준은 임상 증상의 발현과는 무관하게 생화학적 검사결과로만 간손상을 정의하는데, alanine aminotransferase (ALT)와 direct bilirubin (DB)는 한 가지만 2N(정상 수치의 2배) 이상이라도 간손상으로 판정하며, aspartic aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB)는 각각 간손상 외의 다른 원인으로 상승하는 경우도 많이 있기 때문에, 한 가지가 2N 이상이면서 나머지 항목이 동반상승 되어야 간손상으로 본다. 그러나 ALT, AST는 2N 이상 상승되더라도 5N 이내일 경우 증상을 나타내지 않는 경우가 많으며, 저절로 다시 정상범위로 저하하기도 한다. 또 DB는 의료기관에 따라서 TB 이상이 있을 때만 시행하는 경우도 있기 때문에, 이 기준은 실제 임상에서 약인성 간손상을 발견, 판정하는 과정과 부합하지 않는 측면이 있다.

미국의 DILIN 이 수행한 약인성 간손상 연구에서의 대상자 선정기준⁸은 CIOMS 기준에 비해 좀 더 현실적이라고 판단된다. 여기서는 2번 측정했을

때 $AST > 5N$ 또는 $ALT > 5N$ 또는 $ALP > 2N$ (baseline 수치가 비정상이었을 경우, 그 수치의 5배, 혹은 2배), AST 또는 ALT 또는 ALP의 상승과 함께 $TB > 2.5 \text{ mg/dL}$, AST 또는 ALT 또는 ALP의 상승과 함께 prothrombin time (PT) international normalized ratio (INR) > 1.5 세 가지 경우 중에 한 가지에 해당되는 환자만을 약인성 간손상 연구에 포함시켰다.

본 연구에서는 monitoring과 선별 검사로 혈액 응고 시간을 측정하는 것이 한국 의료 실정에 맞지 않다고 판단하여, 미국 DILIN 기준에서 PT를 제외한 AST, ALT, ALP, TB를 필수적으로 측정하고, 알콜성 간질환이나 장기적인 약물 복용의 지표가 될 수 있는 gamma glutamyltranspeptidase (GGT)를 검사항목에 추가할 것을 권유했다. 모든 검사항목에는 정상치 범위를 표시해야 하며, 검사 방식이나 검사 기계 등의 정보도 기록하는 것이 좋다. 한약 복용 중 혹은 복용후의 follow up 간기능 검사를 측정하는 시기는 보통의 임상연구일 경우 4주 혹은 8주 후일 경우가 많은데, 가능하다면 1주 후에도 측정하여 단기적인 간기능 검사 변화도 조사할 수 있다면 좋을 것이다.

간기능 검사와 간손상의 임상증상과 관련된 항목 외에도, 일반적으로 나타날 가능성이 있는 약물유해반응에 대해서도 설문 조사를 하는 것이 좋다. 한약이 상용 양약에 비해 약물유해반응 빈도가 현저히 낮고 증상도 가볍다면, 약물유해반응 발생에 대한 연구 결과는 한약의 비용 대비 효과 분석에 중요한 의미를 가지기 때문이다. 또 간손상이 상당한 시일이 경과한 후에 나타나는 경우도 있기 때문에 복용 종료 30일 이후에 전화 등을 이용한 간단한 추적 조사가 이루어지는 것이 바람직하다.

간기능 검사 수치를 분석하는데 있어서 가장 중요한 것은 연구 집단 중에서 단 1예라도 약인성 간손상이 발생했는가이므로 발생여부를 명시해야 한다. 따라서 간기능 검사수치의 평균 보다는 한약 복용 전후의 간기능 검사의 분포 변화를 표시하는

것이 필요하다. 구간은 정상범위 이내/정상범위 이상-간손상 기준이내/간손상 기준 이상으로 나누어 복용 전후 각 구간에 속하는 환자수를 비교하여 표시하는 것이 바람직하다. 또한 '간기능 검사 수치가 증가하지 않았다'는 식의 표현이 아니라, '약인성 간손상이 발생하지 않았다' 혹은 '()명의 환자 중에서 ()명의 약인성 간손상이 발생했다'고 명확하게 표현해야 할 것이다.

약인성 간손상의 원인 산정 방법으로는 CIOMS가 RUCAM 척도의 각 항목에 점수를 매기는 방식으로 수정한 RUCAM 척도(=CIOMS 척도)가 전 세계적으로 가장 많이 사용되며 여러 단계로 나누어 척도를 보다 정교하게 적용하려는 시도도 있다¹⁰. 전문가들이 RUCAM척도를 사용하여 동일한 약인성 간손상 증례를 재판정했을 때 두 판정사이에, 또 전문가들 사이의 차이가 상당히 커서 RUCAM의 타당도가 떨어지므로 향후에는 보다 적절한 판정 방법이 개발되어야 한다는 주장이 최근 제기 되었으나¹¹ 현실적으로 아직까지는 RUCAM이 최선의 방법으로 평가되므로¹², 본 연구에서도 약인성 간손상 판정기준을 RUCAM으로 선택하였다.

약인성 간손상의 판정은 기본적으로 다른 원인을 충분히 배제하는 배제진단 과정이므로 Table 2의 필요한 항목을 빠짐없이 조사하기 위해서는 의학적외의 공동조사 연구도 필요할 수 있다. 배제진단에서 모든 간염 바이러스를 한꺼번에 조사할 필요는 없으며, 1차로 A형 간염(HAV), B형 간염(HBV), C형 간염(HCV)을 먼저 조사하고, 1차 검사에서 음성이면 2차로 거대세포 바이러스(CMV), 엡스타인 바이러스(EBV), 단순수포 바이러스(HSV) 감염을 조사한다. 알콜성 간질환은 병력, 음주력으로 판정할 수 있으며, 담도폐쇄는 반드시 영상검사로 확인해야 한다.

약인성 간손상의 판정뿐만 아니라, 약인성 간손상의 위험인자를 찾아내고 예방하기 위해서도 한약 복용 전의 사전 조사가 매우 중요하다. 비만과

비알콜성 지방간 질환은 약인성 간손상의 위험을 높인다는 연구 결과¹³가 있으므로 RUCAM 척도에 포함되어 있지는 않지만, 환자의 키와 체중을 측정하고, BMI(Body Mass Index)를 계산해서 기록하도록 하였다.

음주력에 대한 조사는 1일 음주량을 정확하게 계산하는 것을 목표로 해야 한다. 환자로부터 평균 음주회수와 음주량을 조사하고, 연구자가 주종에 따른 알코올 농도를 사용하여 1일 섭취 음주량을 g 단위로 계산해서 기록해 둔다. 어느 정도의 알코올 섭취가 간에 유해한가에 대해서는 다양한 연구가 있었으나, 최근에는 주당 210g 이상의 알코올 섭취 시 간질환 발생의 위험이 증가한다는 연구¹⁴ 결과에 따라 1일 30g 이상을 간질환에 유의한 음주 기준으로 보는 연구들이 많다. 여성의 경우 호르몬의 영향 때문에 더 적은 양의 음주로도 간손상이 올 수 있으므로 1일 15g을 간질환에 유의한 음주 기준으로 한다.

또한 최근 3개월 이내에 복용한 약물과 건강기능식품을 정확히 파악해야 한다. 국내에서는 한약과 양약을 동시 복용하는 일이 매우 흔하며, 근래에는 다양한 건강기능식품의 소비도 급증하고 있다. 미국의 약인성 간손상 연구에서도 건강기능식품 혹은 식이보조제(dietary supplements)로 인한 것이 전체 약인성 간손상의 9%를 차지한다는 최근의 보고가 있었다¹⁵. 간기능 검사를 시행하는 때 시점에서 그 동안 한약과 동시에 복용한 상용 약물이나 건강기능식품을 반드시 파악해야 하는 것도 마찬가지 이유이다.

한방 병원에서 한약을 복용한 환자가 아닐 경우에는 복용한 한약의 출처도 조사되어야 한다. 약인성 간손상에 대한 서양의학계의 연구에서는 한약, 민간요법, 건강기능식품 등을 별도로 구분하지 않고, 한약, 생약 혹은 식물제제 등으로 표현한 연구들이 많았다. 이에 대한 비판과 문제제기가 이루어지자¹⁶, 한의사 처방 한약, 한약재, 민간요법과 건강식품으로 분류한 연구¹⁷에 이어, 한의사 처방 한

약, 한약사 판매 한약, 건강식품, 민간요법, 생약으로 더욱 세분한 연구¹⁸도 발표되었다. 이후의 연구들에서는 대부분 한의사 처방 한약을 별도로 구분하여 원인을 조사하고 있는데, 한 연구에서는 약인성 간손상의 원인으로 한의사 처방 한약 41.5%, 처방이 없는 민간약제 34%, 의사처방약 24.5%로 보고하고 있으나¹⁹, 환자의 진술 이외의 별도의 확인이 없기 때문에 부정확할 가능성이 존재한다. 최근의 또 다른 연구에서는 원인물질을 한약으로 분류한 증례 중에서 한의사 처방 5례, 약사 2례, 약재상 4례, 건강원 4례로 보고하고 있는데²⁰, 세밀하게 조사할 경우 한의사 처방이 아닌 한약의 비율이 높음을 보여주고 있다.

다른 원인이 모두 배제되어 한약으로 인한 약인성 간손상으로 판정되었다 하더라도, 향후 약인성 간손상 발생을 예방하기 위해서는 원인 약재 혹은 처방을 파악하는 것과 함께 환자의 임상적, 유전적, 환경적, 면역학적 위험요인들을 최대한 상세히 조사하는 것이 바람직하다. 한약에 대해서는 복용한 한약의 처방명 뿐 아니라 실제 1일 복용한 약재의 용량까지 모두 파악되어야 한다. 특정 한약재들을 한약으로 인한 약인성 간손상의 원인 물질로 추정하는 연구들도 있으나 한의학 이론에 의거하여 볼 때 잘못된 한의학적 변증과 처방이 간손상을 유발할 가능성이 높기 때문에, 환자에 대한 체질진단, 변증진단도 기록해야만 한다. 약인성 간손상은 예측할 수 없는 특이적 면역반응에 의한 것이 많기 때문에 최근에는 환자의 위험요인 중 특히 약물대사 유전자에 대한 연구가 활발해지고 있으며²¹, 국내의 연구에서도 약인성 간손상 환자의 혈액검체를 확보하여 유전자 다형성에 대한 분석을 시도하기도 했다¹⁸. 환자측 소인에 관한 체계적인 연구는 양약에 비해 잘 알려지지 않은 한약의 체내 대사 과정을 규명하고, 한약-양약 동시 복용시 생길 수 있는 약물 상호작용에 대해 체계적으로 연구하기 위해서도 중요한 부분이라 할 수 있다.

한약의 안전성은 '한약은 자연이다' 라는 감성적

구호나 '수천 년의 임상을 통한 검증'이라는 논리가 아니라 객관적인 연구 결과로 검증, 확인을 요구받고 있으며, 한의학계가 관심과 노력을 기울이면 충분히 검증할 수 있는 영역이기도 하다. 한약의 효과에 대한 연구에 더불어, 모든 연구와 임상 현장에서 한약의 안전성에 대해서도 반드시 조사해야만 한다. 한약의 또 하나의 강점인 안전성을 주장하기 위해서는 조사해서 기록하고, 논문으로 보고하는 풍토가 한의학계에 뿌리내려야 할 것이라고 사료된다.

감사의 글

논문을 검토해 주시고, 귀중한 조언을 주신 충북대학교 의과대학 내과의 채희복 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. Clin Liver Dis. 2003;7(2):453-73.
2. Pittler MH, Ernst E. Systematic Review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(5):451-71.
3. 채희복. 약인성 간손상의 임상상 및 진단. 대한간학회지. 2004;10(1s):7-18.
4. 윤영주, 신병철, 이명수, 조성일, 박재현, 이혜정. 약인성 간손상의 원인물질에 관한 국내연구의 체계적 고찰. 대한한의학회지. 2009;30(2):30-45
5. 윤영주, 신병철, 이명수, 조성일, 신우진, 박희준 등. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 국내 문헌에 대한 체계적 고찰. 대한내과학회지. 2009. (심사중)
6. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting.

- J Hepatol. 1990;11(2):272-6.
7. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: applications to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323-30.
 8. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study: Rationale, Design and Conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55-68.
 9. 안병민. 급성 독성 간염: 원인 산정법 적용의 실제에 대하여. *대한간학회지.* 2006;12(1):1-4.
 10. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Causality assessment in hepatotoxicity by drugs and dietary supplements. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(6):758-66.
 11. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(4):1175-83.
 12. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):141-58.
 13. Tarantino G, Conca P, Basile V, Gentile A, Capone D, Polichetti G et al. Prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2007;37(6):410-5.
 14. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli G, Manenti F, Sodde M et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut.* 1997;41:845-50.
 15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924-34.
 16. 장인수. 국립독성연구원보고서 “식이유래 독성 간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”에 대한 분석 및 고찰. *대한한의학회지.* 2004;25(3):78-89.
 17. 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구. *식약청 용역연구 개발사업 최종보고서.* 2003:1-26.
 18. 김동준. 독성 간손상의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 공동연구. *독성물질국가관리사업연구보고서.* 2006:5:402-5.
 19. 강선형, 김정일, 정경혜, 고광훈, 고평근, 황세웅 등. 급성 독성간염 159예의 임상적 고찰. *대한간학회지.* 2008;14(4):483-92.
 20. 강구흠, 강영우, 김선문, 이태희, 임의혁, 최용우 등. 독성 및 약인성 간손상의 병리조직학적 소견. *대한간학회지.* 2008;14(3s):s233.
 21. Pachkoria K, Lucena MI, Molokhia M, Cueto R, Carballo AS, Carvajal A et al. Genetic and molecular factors in drug-induced liver injury: a review. *Curr Drug Saf.* 2007;2(2):97-112.