

Comfrey 등으로 발생한 독성 간손상 환자의 한방치료 1례

박봉기, 정태영, 조정호, 손창규
대전대학교 한의과대학 간장면역학교실

A Case of Acute Liver Injury Caused by Comfrey and so on with Oriental Medicine

Bong-ky Park, Tae-young Jung, Jung-hyo Cho, Chang-gue Son
Dept. of Liver-Immunity in Oriental Medicine College, Dae-jeon University

ABSTRACT

Currently, drug-induced liver injury (DILI) has been reported to be common cause of acute hepatitis, and oriental medicine and folk remedies are no exception. However, because many studies about DILI have been reported by western medical society, they has taken the initiative of DILI not only for western drugs but also herbs. So, academia of oriental medicine should make an effort to progress herb-related DILI studies.

We describe a patient of acute liver injury which had been caused by comfrey, *albizzia julibrissin*, *ulmus davidiana* var. *japonica*, red ginseng. We hope that this report helps for studying the diagnosis and management of herb-derived DILI, and for establishing a standard of oriental therapy to DILI.

Key words : Drug-induced liver injury, DILI, Herb, Oriental medicine, Folk remedy.

1. 서론

소득 수준 향상 및 평균 수명의 증가로 건강에 대한 관심이 증가하고 있으며, 서구의 대체의학에 대한 관심이 증가됨과 맞물려 한의학, 민간요법 등 전통 치료에 대한 관심도 증가하고 있다. 한 연구에 의하면 주치료로 서양의학을 이용하면서 한약, 민간요법, 건강기능식품을 이용하는 경우가 40% 정도를 차지하고 있다고 보고되었다¹.

한편으로 제도권 내의 한의학뿐만 아니라 민간요법의 이용이 증가함에 따라 이에 따른 부작용, 특히 간독성 가능성에 대한 의문이 증가하고 있

며, 이와 관련된 연구결과도 증가하고 있다². 한국에서 약인성 간손상 환자에 대한 정확한 통계는 없으나 대체로 2,000명 내외의 약인성 간손상 환자가 매년 양방병원에 입원한다고 추정된다^{3,4}. 이들 중 한약물이나 민간약에 의한 간손상의 경우는 연구마다 차이가 있으며 대략 50%~90% 정도로 추정되고 있다³⁻⁶.

국내 병원에 입원하는 전체 급성 간손상 혹은 급성 간염 환자중 약인성 간손상 환자는 보고마다 차이가 있으며 27.8~90 % 정도 발생한다고 한다⁷⁻¹⁰. 외국의 경우, 병원에 입원하는 황달 환자 중 3.5~10 %가 약인성 간손상 환자이며¹¹⁻¹⁴, 혈청 aspartate aminotransferase가 400IU/L 이상 되는 입원 환자의 9%가 약인성 약인성 간손상 환자라고 보고된 것과 비교해 보면^{15,16}, 한국이 외국에 비해

· 교신저자: 손창규 대전시 중구 대흥동 22-5번지
대전대학교 부속한방병원 간장면역학교실
Tel: 042-229-6807 FAX: 042-254-3403,
E-mail: ckson@dju.ac.kr

약인성 간손상의 위험이 더 높다고 볼 수 있다.

이렇게 약인성 간손상이 의학적, 사회적 문제가 됨에 따라 한의학계도 이에 적극적으로 대처할 필요가 있으며, 한의학의 과학화와 세계화를 위해서도 약인성 간손상에 대한 연구와 보편적 치료법 개발이 필요하다고 할 수 있다. 이에 본 연구는 수종의 민간약 복용 후 발생한 급성 간손상 환자를 한방 병원에서 치료한 경과를 보고하여, 향후 약인성 간손상 환자의 진단과 한방 치료에 도움을 주고자 하였다.

II. 증 례

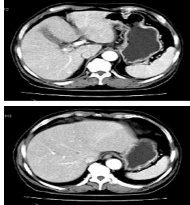
1. 환자 증상 및 진단

2008년 10월 71세 남자 환자가 3일전부터 시작된 전신 황달, 무력감, 콜라색의 소변 및 소변 빈사를 주소로 대전둔산한방병원 한방내과로 내원하였다. 상기 환자는 5년 전부터 Comfrey, 자귀나무 잎, 홍삼, 느릅나무 잎을 혼합하여 차로 끓여 매일 복용하였고 복용량은 일정하지는 않았으나 20~30g 정도였으며, 발병 1달전부터 Comfrey의 용량을 2배 이상 증량하여 복용하였다. 본원 내원 2일전부터 local 신경과에서 처방받아 Alprazolam 250µg/day, Quinupramine 2.5mg/day을 복용하였고 입원 후 투약을 중지하였다. 음주, 흡연력, 특이한 가족력은 없었다. 이학적 검사상 혈압, 맥박, 호흡수, 체온 모두 정상이었고 시진 및 복진 상 전신과 공막의 황달 소견 외에 다른 특이 소견은 보이지 않았다.

혈청 생화학검사에서 TB (total bilirubin) 9.2 mg/ml, AST (aspartate aminotransferase) 863 IU/L, ALT (alanine aminotransferase) 944 IU/L, ALP (alkaline phosphatase) 100 U/L, r-GTP (gamma-glutamyl transpeptidase) 216IU/L, 알부

민 4.0 g/dl, BUN (blood urea nitrogen) 0.9mg/dl, Creatinine 7.9 mg/dl 이었다. 기타 혈구 검사는 정상범위 내였고 소변분석 검사상 urobilinogen이 trace로 나왔고, bilirubin은 2+로 측정되었다. HAV IgM, HBs Ag, Anti-HCV, ANA (antinuclear antibody), AMA (antimitochondria antibody), SMA (smooth muscle antibody)는 모두 음성이었고 HBs Ab는 양성이었다. CEA는 2.4 ng/ml로 정상범위였고 AFP (alphafetoprotein)와 CA19-9는 19 ng/ml와 700 U/ml 로 높게 나타났으나 초음파 및 복부의 컴퓨터 단층 촬영에서 종양이나 폐쇄로 의심될 음영은 없었고 간염과 같은 미만성 간질환에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1).

위 소견을 바탕으로 환자가 복용하였던 수종의 민간약에 의한 간손상일 가능성이 높아 RUCAM (Russel Uclaf Causality Assessment Method) scale 및 M&V (Maria & Victorino) scale을 계산하였다. Comfrey, 느릅나무는 RUCAM scale 6점, M&V scale 8점으로 각각 '가능성 높음'과 '가능성 희박'으로 나타났고, 홍삼, 자귀나무잎은 모두 RUCAM scale 5점, M&V Sscl 6점으로 '가능성 있음'과 '가능성 희박'으로 나타났다. Alprazolam과 Quinupramine은 모두 증상 발생 후 복용하였기 때문에 원인 산정에서 탈락시켰다(Table 1).



test	result
total bilirubin	9.2 mg/ml
direct bilirubin	5.1 mg/ml
AST	863 IU/L
ALT	944 IU/L
ALP	100 U/L
r-GTP	216 IU/L
INR	1.10
HAV IgM	negative
HBs Ag	negative
anti-HCV	negative
ANA	negative
AMA	negative
SMA	negative

Fig. 1. Abdominal CT and laboratory findings.

CT scan showed a pattern of diffuse liver disease with secondary GB wall edema but without visible biliary tree obstruction and mass lesion. Liver function test was abnormal.

Table 1. Results of RUCAM scale and M&V scale about each folk drugs

RUCAM scale	comfrey	느릅 나무잎	자귀 나무잎	홍삼	M&V scale	comfrey	느릅 나무잎	자귀 나무잎	홍삼
증상 발현까지의 시간	+2	+2	+2	+2	약물 투여와 임상양상	+3	+3	+3	+3
약물 종료 후 경과	+2	+2	+2	+2	약물 중단 후 검사 호전	+3	+3	+3	+3
위험 인자의 유무	+1	+1	+1	+1	약물 이외의 원인	0	0	0	0
동반 약물 투여	-1	-1	-1	-1	간의 증상 유무	0	0	0	0
약물 이외의 간손상 원인	+1	+1	+1	+1	재투여시 재현성	0	0	0	0
약물 간독성의 기 정보	+1	+1	0	0	기존의 간손상 보고 유무	+2	+2	0	0
재투여의 반응	0	0	0	0	계	8	8	6	6
계	6	6	5	5	계	8	8	6	6

2. 한양방 치료 및 치료 경과

입원 2일부터 감초와 흑두 각 20g씩 1첩 3포로 전탕하여, 하루 3포 경구 투여하였고, 입원 3일부터 청간플러스 (CGX)를 매일 1포씩 3회 경구 투여하였다. (Table 2). 입원 1일부터 10% 혹은 5% 포도당 주사액 1L에 L-Ornithine-L-Aspartate 10g을 mix한 것과 10% 아미노산 500mL를 정주하였고, 입원 11일부터 3일간 Ursodesoxycholic acid 600mg씩 매일 3회 경구 투여하였다. 환자는 입원 13일 외래 치료로 전환하고 감두당과 청간플러스만 투약하고 양방 치료는 중단하였다. 내원 36일부터는 청간플러스만 투약하였다.

상기 환자 내원 2일부터 입원 치료를 시작하였고, 혈액학적 검사가 안정될 때까지 2~3일 간격으로 일반 화학검사 및 혈액검사를 추적하여 검사하였다. 표에서 알 수 있듯이 입원 치료 이후 AST, ALT, r-GTP는 점차 감소하였으나 TB는 점차 증가하였고 육안적 황달은 점점 심해졌다. 입원 11일 TB가 처음 감소하였고, 입원 13일 혈액학적 검사상 TB, AST, ALT, r-GTP 지속적으로 감소하고 육안으로 황달증상이 감소하고 소변색도 연해지는 등 치료 경과 양호하여 외래치료로 전환하였다. 내원 18일 CA19-9도 290.81 U/ml로 감소하였고 내원 49일 실시한 혈액 검사상 총 빌리루빈은 2.6 mg/dl로 감소하였고, AST, ALT, r-GTP는 모두 정상 범위로 회복되었고, 육안으로 보이는 황달 증상은 거의 소실되었으며, 전신 무력감도 회복하였다(Fig. 2).

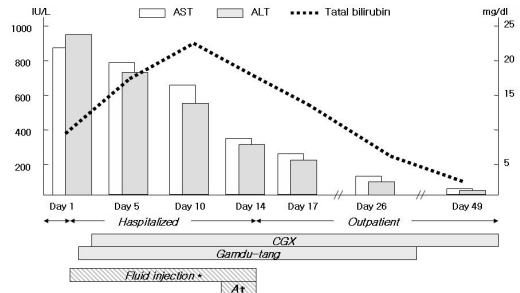


Fig. 2. Treatments and improvement of chemistry value.

*Dextrose water, †Ursodesoxycholic acid

III. 고 찰

약인성 간손상이란, 약물에 의해서 간세포가 파괴되거나 간의 정상적인 기능이 억제되는 것을 말한다¹⁷. 약인성 간손상을 진단할 때에는 문진, 원인 산정법, 혈청학적 검사, 조직소견, 영상 의학적 검사를 통해 원인 산정을 하게 된다¹⁸⁻²⁰. 원인 산정에 가장 중요한 것은 원인 약제와 증상의 시간적 인과 관계로 투약 후 혹은 투약 정지 후 증상 발현, 투약 정지 후 ALT의 감소, 원인 약제의 재 복용시 증상 발현 등 이다. 또, 다른 간질환을 배제하는 것도 중요한데, 바이러스 감염, 자가면역성 감염, 최근 저혈압, 알콜성 간질환, 초음파 검사, 필요시에는 CMV, EBV, HSV 에 대한 검사도 실시한다. 그 밖에 원인 약제가 기존에 간독성이 있거나 보고가

있는지 여부를 파악하는 것도 도움이 된다.

상기 환자는 내원 당시 혈청학적 검사상 AST, ALT, GGT, TB, DB가 상당히 증가된 상태로 문진상 급성 바이러스성 간염을 의심할만한 증상, 음주력, 흡연력, 저혈압과 관련된 증상은 없었다. 증상 발생 1달 내에 처방받아 복용한 양, 한방 약물은 없었고, 다만 5년간 comfrey, 느릅나무잎, 자귀나무, 홍삼을 차처럼 달여서 꾸준히 드셨으며, 증상 발생 1달전부터 comfrey의 용량을 늘렸다고 하였다. 배제 진단을 위해 초음파 검사, 복부 CT, 종양표지자 검사 (AFP, CEA, CA19-9), IgM HAV, HBs Ag, anti-HCV, ANA, SMA, AMA 검사를 시행하여, cancer나 간경화, 담도폐쇄, 바이러스성 간염, 자가면역성 간염을 배제 하였다. 그 중 EBV, HSV, CMV에 대한 검사는 의심될만한 증상이 없어 시행하지 않았고, anti-LKMI Ab는 자가면역성 간염증 빈도가 제일 드물어 시행하지 않았다.

이들 민간약에 의한 간손상을 의심하고 Pubmed, 대한간학회, 대한내과학회, 학술데이터베이스검색 사이트 KISS (Koreanstudies Information Service System), 한국전통저식포탈, 대한한방내과학회, 대한한의학회, 한국의학논문데이터베이스의 논문 검색을 통해서 문헌 검색을 하였다. 자귀나무나 홍삼의 간독성에 대한 연구나 보고는 논문 검색에서 찾지 못하였고, comfrey는 과량 복용할 경우 간독성을 일으킬 수 있다는 문헌보고가 있었으며²¹, 느릅나무는 느릅나무 껍질과 관련된 간손상에 대한 문헌 보고는 있었고 느릅나무 잎에 대한 보고는 찾지 못하였지만, 포괄적으로 느릅나무잎에 대한 문헌 보고로 보았다²². 모든 민간약들이 RUCAM scale 6점 이상 받아 원인 약제의 가능성 있거나 높은 상태였으며, 특히 comfrey와 느릅나무는 7점을 받아 다른 약제에 보다 더 원인 약제의 가능성이 높았다. 물론 RUCAM scale중 간독성 부분과 간독성 문헌보고 부분에 대한 판단은 주관적일 수 있어 평가자마다 1~2점의 오차는 있을 수 있지만 간

손상 가능성 여부에 영향을 줄 정도는 아니었다. 이러한 원인 산정 과정을 거쳐 상기 환자를 민간약에 의한 약인성 간손상으로 진단하였다.

약인성 간손상은 크게 급성 간손상과 만성 간손상으로 분류하는데 급성 간손상은 경과 기간이 3개월 이내일 때로 정의하고, 만성 간손상은 3개월 이상 경과했을 때로 정의한다. 급성 간손상은 간세포성, 담즙 정체성, 혼합성 간손상으로 분류하는데, 상기 환자는 급성 간손상 중에서 ALT/ALP ratio가 9.44로 간세포성 간손상에 해당하였다. 만성 간손상은 실질성 손상, 담즙정체성 손상, 혈관성 손상, 종양 병변 등으로 분류한다^{18,19}.

약인성 간손상이 발생시 일반적인 양방 치료 원칙은 조기 진단과 원인 약제의 중단과 충분한 열량 섭취, 수분 공급 및 전해질 균형유지 등의 보조요법이다. 그 밖에 corticosteroid와 ursodeoxycholate (UDCA) 등이 쓰이지만 명확한 사용지침은 없다²³. 한방 치료의 경우 한약물은 꼭 필요한 약물만을 사용하는 것을 원칙으로 하며, 주로 황달 치료에 준하여 시행하는데 증상에 따라 濕熱, 熱毒, 氣滯虛寒, 氣滯濕阻 4가지로 변증하며, 주로 인진위령탕이나 생간건비탕 등을 가감하여 처방한다²⁴⁻³⁰. 상기 환자는 기본적 수액처치와 함께 상기 질환을 일종의 중독 증상으로 보아 해독제로 주로 사용하는 감두탕과 간보호 효과가 확인된 CGX를 투여하였으며^{31,32}, TB 수치가 최고조에 올랐을 때에는 3일간 Ursodesoxycholic acid를 투여하였다. AST, ALT는 입원 당일을 최고점으로 점차 감소하여 내원 14일 시점에는 절반이하로 감소한 반면, TB는 내원 11일 시점에 최고로 증가하였다가 점차 감소하였다. 이는 일반적인 간염환자의 혈액검사 경과와 비슷하며, 혈청에서 검출되는 알부민 결합형 Bilirubin의 반감기 AST, ALT보다 길기 때문인 것으로 보인다. 이후 환자는 퇴원하였고 내원 49일 시점에는 모든 간기능 검사가 정상으로 회복되었다.

약인성 간손상 환자는 국내에 매년 2,000명 내외

의 환자가 병원에서 입원 치료를 받는 것으로 추정되며, 논란은 있지만 이들 중 상당수가 한약이나 민간요법, 건강기능식품에 의한 것으로 보여 사회적, 의학적으로 문제가 되고 있다. 하지만 그동안 약인성 간손상에 대한 증례 보고 및 연구 결과가 주로 양의학계 위주로 진행되고 있으며, 특히 한약이나 민간약에 의한 간손상에 대한 연구와 같은 한의학계 전문 분야에서도 양의학계에 의해서 주도되면서 몇몇의 연구 결과나 보고에는 여러 논란의 소지를 내포하고 있다³³.

따라서 약인성 간손상에 대한 한의학계의 학문적 연구와 치료법의 연구는 시대적 요구일 뿐만 아니라 한의학의 과학화와 세계화를 위해서 반드시 필요하며, 무엇보다 한약이나 민간약에 대한 보다 전문적 지식을 갖춘 한의학계가 한약이나 민간요법에 의한 약인성 간손상 환자의 진단, 치료 및 통계를 한의학계, 특히 한방 병원이 주도하는 것이 필요하다고 생각한다. 본 연구에서는 임상 증례를 통해 한방병원서의 약인성 간손상에 대한 진단과 치료의 보편적 모델을 소개하였는데 (Fig. 3), 향후 약인성 간손상에 대한 더 많은 연구와 약인성 간손상에 대한 표준적인 한방치료법이 개발되길 기대한다.

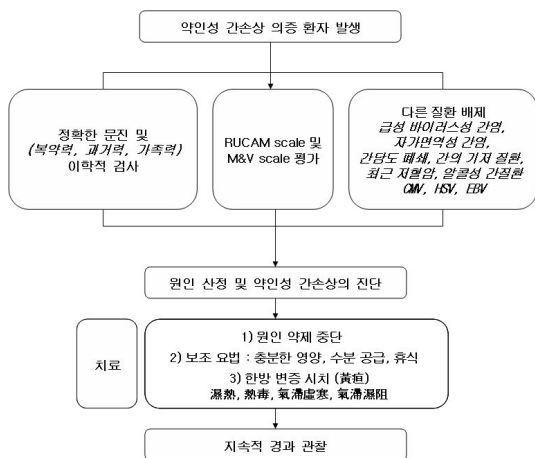


Fig. 3. Algorithm for diagnosis and Oriental treatment of DILI.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (B070043).

참고 문헌

1. 유태우, 김병익, 김진봉, 김동준, 김재우, 백순구 등. 독성 간손상 관련 한국인의 약물복용 실태와 건강비용 조사: 독성 간손상의 진단 및 보고 체계 구축을 위한 다기관 공동연구. 대한간학회지. 2007;13(1):34-43.
2. 박해도, 장인수, 이선동. 국내에 보고된 한약 및 민간요법, 건강식품 관련 약인성 간손상에 대한 체계적 고찰. 대한한의학회지. 2005;26(2):152-65.
3. 김동준, 안병민, 최성규, 손주현, 서정일, 박상훈 등. 독성 간손상에 관한 다기관 예비연구. 대한간학회지. 2004;10(1):80-6.
4. 식품의약품안전청 홈페이지 Available for : <http://www.kfda.go.kr>.
5. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유종선 등. 한약 및 건강식품에 의한 간손상 환자의 임상적 분석. 7차 대한간학회 춘계학술대회 초록집. 2001;7(2S):95.
6. 김진배, 손주현, 이항락, 김종표, 한동수, 함준수 등. 급성 독성 간손상의 임상적 양상. 대한간학회지. 2004;10(2):125-34.
7. 천우정, 윤병구, 김남일, 이구, 양창현, 이창우 등. 경주지역에서 식물체제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 2002;63(2):141-50.
8. 백종태, 김명숙, 강상범, 이숙경, 장영의, 이강문 외13명. 지난 5년간 대전지역의 성인 급성 간염의 원인적 동향. 대한내과학회지. 1999;57(2):352.
9. 백종태, 안병민, 이동수, 남순우, 장성희, 장이선

- 등. 식물제제에 의한 간 손상의 진단 척도의 문 제점.
10. 서정철, 전원중, 박성순, 김석형, 이기만, 채희복 등. 급성 독성 간염 48예의 임상 경험. 대한간 학회지. 2006;12(1):74-81.
 11. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur.J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;19(1):15-20.
 12. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JGC. The causes of obvious jaundice in South west Wales: 2000. *Gut.* 2001;48(3):409-13.
 13. Bjornsson E, Ismael S, Nejdet S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003 ;38(1):86-94.
 14. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of New-Onset Jaundice: How Often Is It Caused by Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in The United States? *Am.J. Gastroenterol.* 2007;102(3):558-62.
 15. Whitehead MW, Hawked ND, Hainsworth I, Kingham JGC. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver orisin. *Gut.* 1999;45:129-33.
 16. Lucena MI, Garcia-Cortes M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2008;22(2):141-58.
 17. Correia MA. 약물의 생체내 변화. *Katzung BG. Katzung 약리학 제9판.* 서울: 한국맥그로 힐; 2006, p. 49-61.
 18. 안병민. 약인성 간손상의 진단과 치료. 대한간 학회지. 2001;7(1s):45-63.
 19. 안병민. 급성 독성 간염: 원인산정법 적용의 실 제에 대하여. 대한간학회지. 2006;12(1):1-4.
 20. 채희복. 약인성 간손상의 임상상 및 진단. 대한 간학회지. 2004;10(1s):7-18.
 21. 이영근. Russian Comfrey의 성분조성에 관한 연구. *Journal of the east asian society of dietary life.* 1995;5(2):11-7.
 22. 윤성민, 이흥기, 천종호, 최인근, 이대호, 한지연 등. 폐암 환자에서 느릅나무 다린 물을 복용후 발생한 급성 독성 간염 및 신부전 2예. 대한내 과학회지. 2003;65(3):S826-31.
 23. 김윤준. 약물 유인성 간염의 진단 및 치료. 대 한소화기학회. 간염. 서울: 군자출판사; 1998, p. 301-20.
 24. 전국한의과대학 간계내과학교수 공저. 간계내 과학 제4판. 서울: 동양의학연구원출판부; 2001, p. 288-90.
 25. 이승희, 이민수, 송미덕. 뇌경색 한방치료중 독 성간염(약물유인성 간염)으로 추정되는 간기능 손상의 1례. 대한한방내과학회지. 2000;21(5): 869-72.
 26. 고흥, 홍석철. 한약과 양약의 장기간 사용에서 발생한 급성약물중독성 간염 치험 1례. 대한한 방내과학회지. 1999;20(2):427-34.
 27. 이은형, 김상현, 박상은, 송수진, 서창운, 이용태 등. 한약과 양약의 병용 치료를 통한 약인성 간 손상 치험례 1례. 동의생리병리학회지. 2007; 21(1):285-90.
 28. 최홍식, 정태영. 생간건비탕을 이용한 급성 약 인성 간손상 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2004;25(4):207-11.
 29. 김용정, 이승연, 윤종민, 박세욱, 이민구, 손지우 등. 독성 간염과 간부전 소견을 보이는 황달환 자 치험례. 동의생리병리학회지. 2005;19(6): 1710-4.
 30. 정우상, 박정미. 만성 활동성 B형 간염에서 생 간건비탕으로 혈청 aminotransferase 수치가 저 하된 1례. 대한한방내과학회지. 2000;21(2): 337-9.

31. 이승무, 안일희, 이연정, 김동균, 김동웅. 급성 부자 초오 중독에서 감두탕과 고삼의 응용. 대한한의학회지. 1993;14(2):399-405.
32. Hu XP, Shin JW, Wang JH, Cho JH, Son JY, Cho CK et al. Antioxidative and hepatoprotective effect of CGX, an herbal medicine, against toxic acute injury in mice. J Ethnopharmacol. 2008;120(1):51-5.
33. 장인수. 국립독성 연구원 보고서 “식이유래 독성 간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”에 대한 분석 및 고찰. 대한한의학회지. 2004;25(2):78-89.