

Original article

1개월 이상 한약을 복용한 101명의 간기능 검사에 대한 후향적 관찰

김동민¹, 김희권², 조성연³, 김용석¹, 남상수¹

¹경희대학교 한의과대학 침구학교실, ²가평군 보건소, ³경희대학교 강남경희한방병원 침구과

Retrospective Observation of Liver Function Parameters for 101 Patients Using Herbal Drugs for One Month

Dong-Min Kim¹, Hye-Kwon Kim², Seong-Yeun Cho³, Yong-Suk Kim¹, Sang-Soo Nam¹

¹Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

²Gapyeong Public Health Center

³Dept. of Acupuncture & Moxibustion, Kangnam KyungHee Korean Hospital, Kyung Hee University

Objective: The purpose of this study was to investigate the level of safety on liver functions when Korean herbal medicine was taken internally.

Method: 101 inpatients who took Korean herbal medicine were enrolled and liver function test (aspartic aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, gamma glutamyltranspeptidase, albumin, lactate dehydrogenase) was performed on admission and 1 month later.

Results: In 101 patients, alkaline phosphatase and gamma glutamyltranspeptidase decreased significantly compared with the value taken on admission ($p < 0.05$) but aspartic aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, albumin, and lactate dehydrogenase were not significantly changed ($p > 0.05$). In the patients who took *Scutellaria baicalensis* ($n=34$), alkaline phosphatase decreased and albumin increased significantly ($p < 0.05$). Among the patients who took *Atractylodes macrocephala* ($n=29$), alkaline phosphatase decreased significantly ($p < 0.05$). In the patients who took *Glycyrrhiza uralensis* or *Paeonia lactiflora*, liver function parameters were not significantly changed ($p > 0.05$). On admission 11 patients had abnormal liver function and 2 patients had liver injury while 7 patients had abnormal liver function and 2 patients showed liver injury 1 month later.

Conclusions: This study suggests that prescribed Korean herbal medicine does not injure liver function.

Key Words : Korean herbal medicine, liver function, drug-induced liver injury.

서론

국내외적으로 약용식물제제의 사용이 크게 증가하고 있으며 한의학에서 침과 더불어 주된 치료 방법으로 사용하고 있는 한약도 전 세계적인 이용의

증가에 따라서 그 효능과 안정성에 대한 과학적인 검증에 대한 요구가 점점 증가하고 있다^{1,2)}. 따라서 한약의 독성 및 안전성에 대한 연구와 보고가 점차 많이 발표는 되고 있으나 의약품도상 양한방이 이원화 되어 있고, 한의사에 의한 진단과정을 거친 한

• Received : 18 January 2010

• Revised : 3 March 2010

• Accepted : 3 March 2010

• Correspondence to : 남상수(Sang-Soo Nam)

서울특별시 강남구 대치동 994-5번지 경희대학교 강남경희한방병원

Tel : +82-2-3457-9010, Fax : +82-2-3457-9100, E-mail : dangun66@yahoo.co.kr

약 투약이외에도 자가 구입, 건강기능식품 등으로 민간에서 한약재가 오, 남용되고 있는 국내 현실상 연구 기관이나 연구 방식에 따라서 상반되는 결론을 보고하는 경우가 반복되고 있으며 논란이 지속되고 있는 실정이다^{3,4)}. 또한, 한약이 간기능에 안전하다고 보고한 연구들은 그 연구대상이 적거나 연구대상이 명확하지 않은 경우가 많고 간손상 발생에 대한 명확한 언급이 없거나, 언급을 하더라도 그 범위를 밝히지 않은 경우가 많았으며 간손상이 발생한 경우 다른 원인을 충분히 배제하기 위한 심층 조사가 필요한 경우가 많이 있었다⁵⁾.

이에 저자는 1달간 지속적인 한약을 복용하고 간담도 질환의 과거력이 없는 입원환자를 대상으로 한약이 간기능에 미치는 영향에 대하여 알아보고, 간손상의 발생 여부와 한약과의 연관성을 살펴보고, 단편적인 간손상 보고가 있는 약제에 대해서 실제 약제가 포함된 한약 처방을 복용이 간기능에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구의 대상은 2005년 2월부터 2009년 3월까지 강남경희한방병원 침과에 1달 이상 입원한 환자 중 1달 동안 지속적으로 1일 2첩 3회씩(1회 120cc) 한의사에 의해 처방된 한약을 복용하고 입원 당시와 1달 후 혈액검사를 실시한 환자들의 의무기록을 후향적 방법을 통하여 조사하였다. 입원 당시 급, 만성 간염, 간경변증, 약인성 간손상등의 간담도 질환의 과거력이 있거나 입원 당시 또는 한 달 후 혈액검사가 이루어지지 않았거나 Aspartic aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), Total bilirubin (t-Bil), Gamma glutamyltranspeptidase (r-GT), Albumin, Lactate dehydrogenase (LD)의 검사가 혈액검사에서 누락된 환자는 연구에서 제외하였다.

2. 연구방법

입원 당시와 1달 후에 간기능과 밀접한 AST, ALT, ALP, t-Bil, r-GT, Albumin, LD의 검사 수치를 비교하였다. 또한, 간손상의 기준은 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 채택한 기준⁶⁾을 적용하였다. CIOMS 기준은 d-Bil>N 이거나 ALT>N 또는 t-Bil, AST, ALT 중 하나가 >N 이면서 다른 검사항목도 동반 상승될 때를 ‘간기능 검사 이상’으로 정의하고 d-Bil>2N 이거나 ALT>2N 또는 t-Bil, AST, ALT 중 하나가 >2N 이면서 다른 검사 항목도 동반 상승될 때를 ‘간손상’ 상태로 정의하고 있으나, 본 연구에서는 d-Bil 검사가 이루어지지 않아서 d-Bil 검사를 제외한 나머지 척도를 적용하여 한약 복용 전과 복용 후에 각각 ‘정상’, ‘간기능 검사 이상’, ‘간손상’으로 분류 하였다. 또한 환자가 1달간 복용한 한약 처방 중 가장 장기간 복용한 처방을 기준으로 구성 약제를 각각 조사하여 이전에 간손상과 연관이 있다는 보고가 있었던 약제가 포함된 한약을 복용한 환자의 간기능 수치 변화를 분석하였다. 처방의 투여 횟수에 대한 조사는 경희한방처방집⁷⁾에 수록된 처방을 기준으로 한 처방에 본초의 가감이 이루어진 경우 한 처방이 투여된 것으로 분석하였다.

3. 통계 처리

통계는 SPSS 12.0K for Windows를 사용하였으며 각각의 수치의 전후 비교를 위해서 paired t-test 를 이용하였다.

결 과

1. 연구대상의 일반적인 특성

총 연구 대상자 101명 중 남자는 29명 (28.71%), 여자는 72명 (71.29%)이었고, 나이의 중간값은 68 세이었다. 진단명은 뇌경색증이 40명 (39.60%)으로 가장 많았으며, 뇌내출혈이 14명 (13.86%), 중풍후 유증이 8명 (7.92%), 압박골절, 요추추간판탈출증이

Table 1. Frequently Used Herbs in the Prescriptions and Korean Herbal Medicine

Herbs in Prescription			Korean Herbal Medicine	
Scientific name	Daily dose(g)	N(%)	Name	N(%)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	4-10	59(58.42)	補中益氣湯	10(9.90)
<i>Angelica gigas</i>	4-18	51(50.50)	四物湯加味	7(6.93)
<i>Citrus unshiu</i>	4-8	43(42.57)	淸肺瀉肝湯	7(6.93)
<i>Poria cocos</i>	6-16	38(37.62)	四六湯加味	7(6.93)
<i>Paeonia lactiflora</i>	4-16	37(36.63)	導痰湯	6(5.94)
<i>Cnidium officinale</i>	4-10	34(33.66)	六味地黃湯	5(4.95)
<i>Scutellaria baicalensis</i>	6-16	34(33.66)	淸心蓮子飲	4(3.96)
<i>Atractylodes macrocephala</i>	4-12	29(28.71)	防風通聖散	4(3.96)
<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	4-12	27(26.73)		
<i>Rehmannia glutinosa</i>	8-32	26(25.74)		

각각 6명 (5.94%)등의 순이었다.

되었다.(Table 1)

2. 사용약제와 처방 분석

1달의 기간 중 환자에게 투여된 처방의 약제를 기준으로 분석한 결과 가장 많이 사용된 약제는 감초였으며, 이어서 당귀, 진피, 백복령, 작약 등의 순서였다. 이 외에도 이전에 간손상과 관련이 있다는 보고가 있었던 약제 중 시호가 17명 (16.83%), 마황이 10명 (9.90%), 황련, 하수오 각각 1명 (0.99%)에게 복용되었다. 또한, 가장 많이 투여된 처방은 보중익기탕 또는 그 가감방이 10명 (9.90%)으로 가장 많았으며, 사물탕가미, 청폐사간탕, 사육탕가미가 각각 7명(6.93%), 도담탕이 6명 (5.94%)등의 순서로 투여

3. 1, 2차 간기능 검사 평균 비교

입원 당시와 1달간 한약을 복용한 후의 검사 수치를 비교하면 ALP는 156.89±48.03에서 150.28±45.71로, t-Bil는 0.61±0.28에서 0.57±0.22로 유의하게 감소하였으며 (p<0.05), albumin은 3.80±0.38에서 3.87±0.38로 유의하게 증가하였다 (p<0.05). 또한, AST는 21.35±8.83에서 20.98±9.50로 ALT는 20.75±12.88에서 19.91±13.22로 r-GT는 31.26±25.84에서 30.56±21.64로 LD는 343.34±74.39에서 331.87±71.10로 각각 감소하였다.(Table 2)

또한, 한약 복용 전에는 간기능 검사 이상 11명

Table 2. Comparison of LFT Value at 1st and 2nd Test

	Reference values ²⁷⁾	1st(mean±SD)	2nd(mean±SD)	Mean Change	p-value
AST	<40	21.35±8.83	20.98±9.50	0.37±7.22	0.611
ALT	<40	20.75±12.88	19.91±13.22	0.84±12.87	0.512
ALP	30-115	156.89±48.03	150.28±45.71	6.61±31.31	0.036*
r-GT	11-63(M) 8-35(F)	31.26±25.84	30.56±21.64	0.69±23.59	0.768
t-Bil	0.2-1.2	0.61±0.28	0.57±0.22	0.04±0.21	0.033*
LD	100-225	343.34±74.39	331.87±71.10	11.47±65.91	0.084
Albumin	3.3-5.2	3.80±0.38	3.87±0.38	-0.07±0.33	0.028*

SD:Standard deviation, AST:Aspartic aminotransferase, ALT:Alanine aminotransferase, ALP:Alkaline phosphatase, t-Bil:Total bilirubin, r-GT:Gamma glutamyltranspeptidase, LD:Lactate dehydrogenase. *:p<0.05

(10.89%), 간손상 2명 (1.98%)으로 한약 복용 후에는 간기능 검사 이상 7명 (6.93%), 간손상 2명 (1.98%)으로 분류되었다. 입원 당시부터 간기능 검사 이상으로 분류되었던 11명중 1달 후에도 간기능 검사

이상으로 분류된 환자는 2명이었으며 9명은 정상으로 분류되었으며 간손상으로 분류되었던 2명중 1명도 정상으로 분류 되었다. 반면, 정상에서 1달 후 간기능 검사 이상으로 새롭게 분류된 환자 5명, 간손

Table 3. 13 Cases with Abnormal Liver Function on Admission

Gender (Age)	Diagnosis/Finding at admission	t-Bil		ALP		AST		ALT		Korean herbal medicine	Conventional medicine
		1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd		
F(64)*	Cerebral infarction, Hypertension, Diabete Mellitus	0.3	0.4	273	237	53	70	35	87	加味逍遙散	Glimepiride, Aspirin, Losartan potassium, Amitriptyline HCl, Rebamipide, Clopidogrel, Carbamazepine.
M(20)*	Sequelae of transport accidents, Basal skull fracture, Facial palsy	1.3	0.7	257	207	24	16	33	11	補益湯加味	Topiramate, Cytochrome-C, Oxiracetam, Artemisiae Argyi Folium 95% Ethanol Soft Ext.
M(71)	Cerebral infarction, Benign prostate hypertrophy	0.4	0.5	182	170	54	25	65	30	防風通聖散	Acetyl-L-Carnitine HCl, Asprin, Saccharomyces Cerevisiae Hansen , Rebamipide, Clopidogrel, Clonazepam, Nicergoline, Acetaminophen.
F(75)	Cerebral infarction, Diabete Mellitus	0.9	0.7	175	155	44	37	24	18	小續命湯加減	Glimepiride, Donepezil HCl, Aspirin, Acarbose, Triazolam, Diltiazem HCl, Potassium Chloride, Clopidogrel, Zolpidem Tartrate.
F(72)	Sub-Arachnoid Hemorrhage, Hydrocephalus, Hypercholesterolemia, Hypertension.	0.6	0.6	194	174	22	15	51	21	補中益氣湯	Donepezil HCl, Venlafaxine HCl, Choline Alfoscerate, Carduus Marianus Ext, Atorvastatin Calcium, Sodium Alendronate, Cephradine, Magnesium oxide, Methylphenidate HCl, Ginkgo Leaf Ext, Ulcermin.
F(60)	Sequelae of cerebral infarction, Hypertension, Parkinson's disease, Glaucoma.	1.3	1.0	209	216	43	69	70	50	四物湯加減	Arginine Thiazolidine Carboxylate, Aspirin, Olmesartan Medoxomil.
M(43)	Cerebral infarction, Hypertension, Diabete Mellitus	1.1	0.7	112	104	24	22	45	37	越婢加朮湯	Glimepiride, Asprin, Baclofen, Losartan potassium, Piracetam, Amlodipine Besylate, Amantadine Sulfate, Atenolol.
F(53)	Sequelae of transport accidents, Fracture of ribs,	1.5	0.6	149	179	14	29	18	36	當歸鬚散	None
M(57)	Cerebral infarction, Hypertension.	0.7	0.8	230	181	32	22	72	34	導痰湯	Asprin
F(72)	Sequelae of cerebral infarction, Cataract, Urgeincontinence.	1.8	1.3	140	146	17	18	20	24	六味地黃湯加減	Desmopressin Acetate, Tamsulosin HCl, Ginkgo Leaf Ext, Clopidogrel
M(68)	Intra-Cerebral Hemorrhage	0.6	0.6	137	130	43	38	33	36	防風通聖散	Sodium Valproate
F(73)	Cerebral infarction, Hypertension, Depressive disorder.	0.8	0.7	147	138	15	29	51	31	導痰湯	Hydrochlorothiazide, Ramipril, Carvedilol, Aspirin, Clopidogrel, Mirtazapine, Itopride HCl.
M(47)	Somatoform disorder	0.7	0.7	158	131	31	23	42	33	香附子八物湯	None

*:Patient with Liver injury

상으로 새롭게 분류된 환자 1명도 있었으나, 간손상으로 새롭게 분류된 1명은 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)⁸⁾ Score 1로 한약으로 인한 간손상의 확률이 희박했다.(Table 3, 4)

4. 감초, 작약, 황금, 백출을 투여한 환자에서의 간기능 검사의 변화

입원 환자에게 가장 많이 투여된 10가지 약제 중 기존 연구에서 간손상과 연관성이 보고되었던 감초^{9,10)}, 작약¹⁰⁾, 황금¹¹⁾, 백출⁹⁾이 포함된 처방을 복용한 환자의 한약 복용 전, 후의 간수치 변화를 비교한 결과 황금을 복용한 환자에서는 ALP수치가 유의하

게 감소하고 (p<0.05), albumin수치가 유의하게 증가하였으며 (p<0.05), 백출을 복용한 환자에서는 ALP수치가 유의하게 감소하였고 (p<0.05), 작약을 복용한 환자에서는 AST, r-GT가 다소 상승하였으나 유의하지 않았고, 이외의 수치는 유의하지는 않았으나 모두 간기능이 호전되는 양상을 나타내었다.

고찰

국내외적으로 약용식물제제의 사용이 크게 증가하고 있고, 이에 따라 한약, 생약에 의한 부작용 보고도 점차 늘어가고 있으며 특히 한약재로 인한 간

Table 4. 9 Cases with Abnormal Liver Function 1 Month Later

Gender(Age)	Diagnosis/Finding at admission	t-Bil		ALP		AST		ALT		Korean herbal medicine	Conventional medicine
		1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd		
F(64) ^{***}	Cerebral infarction, Hypertension, Diabete Mellitus	0.3	0.4	273	237	53	70	35	87	加味逍遙散	Glimepiride, Aspirin, Losartan potassium, Amitriptyline HCl, Rebamipide, Clopidogrel, Carbamazepine.
M(82) [*]	Cerebral infarction, Hypertension, Diabete Mellitus	0.3	0.3	146	281	28	42	30	58	理氣祛風散加味	Acetaminophen, Amlodipine Besylate, Digoxin, Furosemide, Ramipril, Gatifloxacin, Glimepiride, Warfarin Sodium, Acarbose.
F(76)	Cerebral infarction, Hypertension, Aneurism	0.9	1.3	172	169	20	20	7	6	加味溫膽湯	Atenolol, Amlodipine Besylate.
F(74)	Cerebral infarction, Hypertension	0.4	0.4	102	97	24	27	26	41	補血安神湯	Valsartan, Sertraline HCl, Atenolol, Itopride HCl, Cilostazol.
M(37)	Fracture of L-spine, Sequelae of transport accidents.	0.7	0.5	142	164	10	15	16	65	六味地黃湯加	None
F(60) ^{**}	Sequelae of cerebral infarction, Hypertension, Parkinson's disease, Glaucoma.	1.3	1.0	209	216	43	69	70	50	四物湯加減	Arginine Thiazolidine Carboxylate, Aspirin, Olmesartan Medoxomil.
M(48)	Herniated of Nucleus Pulposus of L-spine	1.1	0.5	152	131	26	22	40	61	六味地黃湯加	None
F(72) ^{**}	Sequelae of cerebral infarction, Cataract, Urgeincontinence.	1.8	1.3	140	146	17	18	20	24	六味地黃湯加減	Desmopressin Acetate, Tamsulosin HCl, Ginkgo Leaf Ext, Clopidogrel.
M(63)	Cerebral infarction	1.2	1.3	194	146	23	14	15	8	防風通聖散	Aspirin, Tamsulosin HCl, Clopidogrel, Artemisiae Argyi Folium 95% Ethanol Soft Ext.

*:Patient with liver injury, **:Patient with abnormal liver function on admission

손상은 가장 큰 논란의 대상이 되고 있다. 서양의학계의 보고에서는 악인성 간손상의 원인물질에서 한약이 상당히 높은 비율을 차지한다는 연구들이 있어 왔으며 김동준³⁾의 보고서에 의하면 한약과 한약제로 인한 간손상이 독성간염 원인의 대부분을 차지한다고 하였으며, 천¹²⁾등의 연구에서도 한약제가 양약보다는 적지만 간손상 원인의 29.5%를 차지한다고 하였다. 또한, 감초^{9,10)}, 작약¹⁰⁾, 황금¹¹⁾, 백출⁹⁾과 하수오^{13,14)}, 황련¹⁵⁾, 백선^{16,17)}, 마황¹⁸⁾, 시호¹⁹⁾ 등이 간손상과 관련이 있다는 보고가 있어왔다. 이러한 연구들은 증례의 수가 적고, 증례의 수집에 어느 정도의 선택비뚤림이 있으며, 평가적도의 신뢰도와 사용방법에 여러 문제가 있다 라는 점 등이 지적되었으나⁴⁾, 이러한 보고들로 인해 사회적으로 한약이 간기능에 부정적인 영향을 미칠 것으로 우려하는 경우가 늘고 있다.

하지만, 한약이 간손상을 일으키는 경우가 드물고, 오히려 간기능을 개선시키는 경향이 있다는 연구들도 많으며²⁰⁻²²⁾, 독일, 영국, 일본 등에서 행해진 해외 연구와 국내 문헌 고찰 등에서는 한약 복용 후의 간손상 발생률은 1% 미만으로 보고하고 있다^{5,9,19,23)}. 또한, 간손상과 관련이 있다고 보고된 시호, 황금, 마황을 포함한 처방을 복용한 환자들이 특별히 간기능에 이상을 나타내지 않았으며²⁴⁾ 부자를 포함한 처방을 복용한 환자에서도 간효소치에 영향을 미치지 않았다는 보고가 있었지만²⁵⁾ 증례가 부족하거나 간손상과 연관된 보고가 있었던 많은 약제에 대해서는 아직도 연구가 이루어지지 않은 실정이다.

이렇게 논란이 많은 한약이 간기능에 미치는 영향을 알아보기 위해서 입원당시와 1달간 지속적으로 한약을 복용하고 난 이후 AST, ALT, ALP, r-GT, t-Bil, LD, albumin을 비교하여 한약이 간기능에 미치는 영향을 조사하고 또한, 각각의 처방 구성 약제를 분석하여 이전에 간손상과 관련이 있다고 보고된 약제들이 포함된 한약을 복용한 경우 간기능에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

총 101명의 환자를 대상으로 조사하였으며 나이의 중간값은 68세이고 20세에서 91세의 범위에 있

었다. 진단명은 뇌경색증이 가장 많았으며, 뇌내출혈, 중풍후유증, 압박골절, 요추추간판탈출증 등의 순이었고, 환자들이 복용한 한약에 가장 많이 처방된 약제는 감초로 59명(58.42%)이 감초가 포함된 처방을 복용하였으며, 당귀 51명(50.50%), 진피 43명(42.57%), 백복령 38명(37.62%), 작약 37명(36.63%), 천궁, 황금 각각 34명(33.66%), 백출 29명(28.71%), 승마 27명(26.73%), 숙지황 26명(25.74%)이 복용하였으며, 이중, 이전에 간독성과 연관이 있다는 보고가 있었던 약제는 감초, 작약, 황금, 백출이었고 하루에 16g까지 처방되었다. 가장 많이 투여된 처방은 보중익기탕 또는 그 가감방이었고, 사물탕가미, 청폐사간탕, 사육탕가미, 도담탕 등의 순서로 투여되었다.

전체 101명 환자의 입원당시와 1달 후 간기능 검사를 비교해 보면 ALP는 156.89±48.03에서 150.28±45.71로, t-Bil는 0.61±0.28에서 0.57±0.22로 유의하게 감소하였으며, albumin은 3.80±0.38에서 3.87±0.38로 유의하게 증가하였다. 하지만, paired t-test를 이용한 분석에서 p-value가 0.05보다 작아서 통계적으로 유의하였지만, 평균값의 변화가 미미하고 표준편차가 커서 명확한 변화가 있었다고 말하기는 어렵다. 또한, AST는 21.35±8.83에서 20.98±9.50로 ALT는 20.75±12.88에서 19.91±13.22로 r-GT는 31.26±25.84에서 30.56±21.64로 LD는 343.34±74.39에서 331.87±71.10로 각각 감소하였다.

감초가 포함된 처방을 복용한 59명은 AST, ALT, ALP, r-GT, t-Bil, LD 모두 감소하였으며, albumin 수치는 변화가 없었다. 작약을 복용한 37명은 AST가 22.76±11.10에서 23.05±13.47로 r-GT는 31.24±21.41에서 31.49±24.47로 다소 상승하였으나 유의하지 않았고, 이외에 ALT, ALP, t-Bil, LD, albumin 수치는 유의하지는 않았으나 모두 간기능이 호전되는 양상을 나타내었다. 황금은 furano diterpenoid 성분이 과도할 경우 간손상을 일으킨다는 연구가 있지만²⁶⁾ 하루에 최대 16g의 황금이 포함된 처방을 복용한 34명을 조사한 결과 ALP가 153.74±48.42에서 140.06±39.30로 유의하게 감소하였으며, albumin이

3.76±0.43에서 3.90±0.37로 유의하게 증가하였으며, 이 외에 AST, ALT, r-GT, t-Bil, LD 모두 감소하여서 간기능이 호전되는 양상을 나타내었다. 백출을 복용한 29명의 환자에서도 albumin이 3.77±0.35에서 3.76±0.39로 다소 감소하였으나, ALP가 159.03±54.66에서 148.28±49.15로 유의하게 감소하였고 AST, ALT, r-GT, t-Bil, LD 모두 감소하였다.

CIOMS의 기준을 적용해 분류해 본 결과 한약 복용 전에는 정상 88명 (87.13%), 간기능 검사 이상 11명 (10.89%), 간손상 2명 (1.98%)으로 한약 복용 후에는 정상 92명 (91.09%), 간기능 검사 이상 7명 (6.93%), 간손상 2명 (1.98%)으로 분류되어 한약 복용 후 정상으로 분류된 환자가 증가하였으며, 한약 복용 후 간손상으로 분류된 2명중 1명은 한약 복용 전에도 간손상으로 분류된 환자였으며, AST, ALT, ALP 등의 상승을 수반하는 간장애를 나타낼 수 있는 양약을 병행해서 복용 중이었고, 간손상이 새롭게 생긴 1명의 경우 하루에 강황, 독활, 정피, 진피, 지각, 길경, 천남성, 반하, 오약, 천마, 천궁, 백지, 방풍, 형개, 백작약, 감초 각 6g씩 복용하였으나 동시에 acetaminophen, amlodipine, ramipril, glimepiride, warfarin, acarbose를 복용하여 간손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려진 양약을 병행 투여하였으며, AST, ALT의 수치 상승보다 ALP의 수치 상승이 뚜렷하였으나, ALP는 노화로 인해서도 높게 측정될 수 있으며, RUCAM Score가 1로 측정되어 한약으로 인한 간손상의 확률이 희박한 것으로 분석되었으며, 입원 당시에는 정상이었다가 간기능 검사 이상으로 새롭게 분류된 5명중 4명은 ALP 수치가 정상치보다 높았으나 이는 노화나 폐경 후의 골흡수 증가, 골질환 등에 의해서 상승될 수 있었을 것으로 판단되고, 이중 3명은 입원 당시 보다는 감소하였다. ALP가 정상범위에 있던 1명도 ALT 수치가 41로 약간 상승하였을 뿐 나머지 수치는 정상범위였다. 또한, 입원 당시와 1달 후 모두 간기능 검사 이상으로 분류된 2명 중 1명의 ALT수치는 오히려 감소하였고, 1명은 AST, ALT 모두 정상범위에 있었다. 하지만, 육미지황탕에 당귀, 모과, 속단을 가한 처방을

복용한 환자 2명에게서 ALT의 상승이 나타나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

하지만, 본 연구의 경우 모든 환자에게 d-Bil 수치를 검사하지 않았고 노인 환자가 많아서 ALP수치가 높게 측정되어 CIOMS 기준에 따른 간손상 분류에 한계가 있었으며, 입원환자의 특성상 대부분 한약과 양약이 동시에 투여되고 한약 단독 투여군이 11명(10.89%)으로 매우 적어서 한약 단독 투여가 간기능에 미치는 영향을 분석하는데 부족하였으며, 한약이 단일 본초가 아닌 처방으로 환자에게 투여되어서 한약이 간기능에 미치는 영향을 분석할 때도 본초 상호간의 작용을 고려하는 것이 중요하지만 후향적 방법으로 이루어진 본 연구에서는 처방이 변경된 경우나 가감된 경우가 많아서 처방 구성 위주의 분석에 한계가 있어 체계적인 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또, 감초, 작약, 황금, 백출 이외에 간손상과 연관이 있다는 보고가 있었던 시호, 마황, 황련, 하수오 등의 경우 복용한 환자의 수가 많지 않아서 복용 전, 후의 간기능을 따로 구분하여 분석을 하지 않았으며, 그 외에 다른 약제에 대해서도 추가적인 연구도 필요할 것이며 한약의 효과에 대한 연구와 동시에 안전성에 대한 연구를 반드시 병행해야 한다고 생각된다.

결론

2005년 2월부터 2009년 3월까지 강남경희한방병원 침구과에 한달 이상 입원한 환자 101명을 대상으로 입원 당시와 1달 후 간기능 검사 수치를 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 1달간 한약을 복용한 후 AST, ALT, ALP, r-GT, t-Bil, LD수치가 모두 증가하지 않았다.
2. 1달간의 한약 복용 후 간기능 정상으로 분류된 환자가 증가하고 간기능 검사 이상으로 분류된 환자는 감소하였다.
3. 황금, 백출, 감초, 작약이 포함된 한약을 복용한 환자에서도 AST, ALT, ALP, r-GT, t-Bil, LD수치가 모두 증가하지 않았다.

감사의 글

본 연구는 경희대학교 대학원의 2008학년도 1차 우수연구논문 장학금으로 지원 받아 연구되었음.

참고문헌

1. WHO Traditional Medicine Strategy 2002 – 2005. World Health Organization; 2002.
2. Anonymous program profile : International liaison brings global vision to OAM. Complementary and alternative medicine at the NIH. 1996;3:3.
3. 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 국립독성연구원. 2003:8.
4. Soo JI. A review on the report about drug induced hepatitis published by the national institute of toxicological research. J Korean Oriental Med. 2004;25(3):78-89.
5. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Shin WJ, Park HJ, Lee HJ. Korean herbal medicine on liver function : A systematic review in korean literature. Korean J Orient Int Med. 2009;30(1): 153-72.
6. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders - Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11:272-6.
7. 경희의료원. 경희한방처방집. 서울:경희대학교 한의과대학 부속한방병원. 2007.
8. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reaction to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings ; applications to drug induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993;46:1323-30.
9. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Hager S, Shaw D, Bauer R. Liver enzyme elevation in patients treated with traditional Chinese medicine. JAMA. 1999;282:28-9.
10. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(10):1549-55.
11. Itoh S, Marutani K, Nishijima T, Matsuo S, Itabashi M. Liver injuries induced by herbal medicine, Syo-Saiko-To (Xiao-Chai-Hu-Tang). Dig Dis Sci. 1995;40(8):1845-8.
12. Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee Goo, Yang CH, Lee CW, et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area. Korean J medicine. 2002;63(2):141-50.
13. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from Polygonum multiflorum. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16:115-7.
14. 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.
15. Young CY. Neonatal hyperbilirubinemia in chinese. Trop Geogr Med. 1973;25:151.
16. McRae CA, Agarwal K, Mutimer D, Baseendine HF. Hepatitis associated with chinese herbs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:559-62.
17. Lee JH, Lee HY, Koh KC. Drug induced liver disease caused by ingestion of Dictamnus dasycarpus. Korean J Gastroenterol. 1998;31: 251-7.
18. Nadir A, Agrawal S, King PD. Acute hepatitis associated with the use of a chinese product, Ma-Huang. Am J Gastroenterol 1996;91:1436-1438.
19. Mantani N, Kogure T, Sakai S, Goto H, Shibahara N, Kita T, et al. Incidence and clinical features of liver injury related to kampo (Japanese herbal)medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: Problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. Phytomedicine. 2002;9:280-7.

20. Lee HU, Baek HK, Baek KM, Kim JH, Kim JW, Shim JC, et al. Comparison of liver function and kidney function test score by administration period of herbal medication. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27:1-10.
21. Lee SW, Park SW, Lee HC, Ko CN, Yun SW, Han JY. The effects of constant use of herbal medicine with western medicine on liver and kidney functions. *Korean J Orient Int Med.* 2003;24:531-42.
22. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, et al. Effect of Sho-Saiko-To, A japanese herbal medicine on hepatic fibrosis in rat. *Hepatology.* 1999;29:149-60.
23. Al-Khafji M. Monitoring of liver enzymes in patients on chinese medicine. *J Chinese Med.* 2000;62:6-10.
24. Yun YJ, Park HJ, Paek EK, Park JH, Jeong SK, Park HM, et al. Safety of prescribed korean herbal medicine on liver function : Prospective multi-center pilot Study. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2009;23(3):715-22.
25. Koo BS, Kim TK, Han JA, Moon SK, Kim YS. The pilot study of the hepatotoxicity of Aconiti Radix Lateralis Preparata contained herbal medicine in 6 cases. *J Korean Oriental Med.* 2002;23(1):177-82.
26. Lekehal M, Pessayre D, Lereau JM, Moulis C, Fouraste I, Fau D. Hepatotoxicity of the herbal medicine germander : Metabolic activation of its furano diterpenoids by cytochrome P450 3A Depletes cytoskeleton-associated protein thiols and forms plasma membrane blebs in rat hepatocytes. *Hepatology.* 1996;24(1):212-8.
27. 의학교육연수원. 가정의학. 서울:서울대학교출판부. 2003:1324.