

한·양방 입원 환자의 비정상 간기능 검사 발생률 비교

한창우
자생한방병원 한방내과

Comparison of Incidence of Abnormal Liver Function Test between Inpatients Who Take Traditional Korean versus Conventional Medicine

Chang-woo Han
Dept. of Oriental Internal Medicine, Jaseng Hospital of Oriental Medicine

ABSTRACT

Herbal hepatotoxicity is one of the most often encountered controversial issues in medical society. Some believe herbs are totally safe while others regard treatment with herbs as a very common cause of hepatotoxicity. But there are no comparative clinical hepatotoxicity studies between herbal and conventional medicines. We investigated incidence of patients with abnormal liver function who were treated with herbal or conventional medicine at Dongguk University International Hospital. Each group consisted of 300 patients, who were admitted for longer than 30 days during the year 2008. We compared albumin, total bilirubin, AST (aspartate aminotransferase), and ALT (alanine aminotransferase) levels, and excluded patients who had abnormal liver function test or liver-related disease when admitted. As a result, incidence of total bilirubin, AST, and ALT elevation in the CT (conventional treatment) group was more frequent than in the TKM (traditional Korean medicine) group ($p < 0.05$) during admission. Albumin level also decreased more frequently in the CT group than in the TKM group ($p < 0.05$). According to these results, herbal medicine is not more hepatotoxic than conventional medicine, and not a main cause of liver injury in inpatients.

Key words : Herbal medicine, Liver function test, Drug-induced liver injury

1. 서론

현대 사회에는 한약을 바라보는 매우 상반된 두 가지 시각이 있다. 하나는, 한약은 천연물이며 오랜 사용 경험을 통해 검증된 매우 안전한 치료 수단이라는 믿음이며, 또, 하나는 독성 간염을 일으키는 주범이라는 생각이다.

간손상을 유발하는 약물은 크게 간손상을 예측할

수 있는 내인성 간독성 약물(intrinsic hepatotoxin)과 간손상을 예측하기 어려운 특이반응 약물(idiosyncratic hepatotoxin)로 분류된다. 내인성 간독성 약물(intrinsic hepatotoxin)은 실험동물에서도 간독성을 쉽게 유발할 수 있고, 투여 용량에 따라 간독성이 증가하는데 비하여, 특이반응 약물(idiosyncratic hepatotoxin)에 의한 간손상은 실험동물에서의 재현성이 없고, 용량과의 상관관계가 없으며, 발생 빈도가 낮고, 잠복기가 일정하지 않은 특징이 있다¹.

일반적으로 한약은 단일제제로 추출되어 사용되는 양약에 비하여 주로 복합 처방으로 사용되는 특징이 있고, 또한 몇 가지 품종의 식물이 하나의

· 교신저자: 한창우 서울특별시 강남구 신사동 635
자생한방병원
TEL: 02-1577-0006 FAX: 02-3445-6644
E-mail: yeast10@hanmail.net

약제 명으로 사용되기도 하여 개별 약제의 안전성 연구를 진행하는데 어려움이 있다. 더구나 한약의 생산지역, 한약의 관리에 따른 오염도 등의 약제 이외의 다양한 요인도 한약의 안전성에 대한 연구를 어렵게 하고 있으며, 또한 간헐적으로 보고되는 한약으로 인한 간손상 증례의 경우 대부분이 특이 반응에 의한 경우가 많다²⁻⁶. 이러한 한약의 특성과 관리 상의 문제들은 조사자의 편견과 함께 위험성의 과장으로 이어질 수 있는데, 기존의 약인성 간손상의 원인에 대한 조사들 사이에서 한약에 의한 발생률에 차이가 많은 것은 그러한 이유 때문인 것으로 생각된다⁷.

이에 저자는 기존 발표된 한약 안전성 연구들을 보완하고, 실제로 한약이 일부 연구에서 나타난 것처럼 약인성 간손상의 주요 원인으로 양약에 비해 약인성 간손상을 많이 일으키고 있는지 확인해보기 위해, 한방 치료를 받은 입원환자들과 양방 치료를 받은 입원 환자들의 간기능 검사를 비교해보으로써 양약에 대한 한약의 상대 위험도를 측정해보기로 하였다.

II. 대상 및 방법

대상은 2008년 1월부터 12월까지 동국대학교일산병원에서 입원 치료를 받았던 적이 있는 환자들 중 한방병동에서 입원 치료를 받았던 환자 300명과 양방병동에서 입원 치료를 받았던 환자 300명을 '환자번호' 순서에 따라 무작위로 추출하여 조사하였다. 일반적으로 약물에 의한 간손상이 시간에 비례하여 발생빈도가 증가하는 것을 고려하여 입원 기간이 30일 이상인 환자만을 선택하였다.

한방병동 환자의 경우 특별한 이상이 없는 경우 입원 당시 일반적으로 시행되는 검사의 항목이 매우 제한되어 있는 점을 고려하여 비교 대상 항목을 albumin(이하 Alb), total bilirubin(이하 TB), aspartate aminotransferase(이하 AST), alanine aminotransferase(이하 ALT)으로 한정하였다. 간

질환 과거력이 있거나, 간질환으로 진단되어 입원한 환자 그리고 입원 당시 시행된 간기능 검사 상 각 항목이 정상 범위를 벗어난 경우(Alb <3.4 g/dL, TB >1.3 mg/dL, prothrombin time (INR) >1.3, AST >37 IU/L, ALT >41 IU/L)는 선행하는 간손상이 있었던 것으로 판단하여 모두 제외하였다.

입원 시작 시의 간기능 검사 수치와 입원 기간 중 측정된 간기능 검사 수치를 비교 조사하였다. 재원 기간 중 여러 차례 간기능 검사가 시행된 경우는 그 최대값으로 비교하였으며, Albumin의 경우는 그 최소값을 조사하였다. 질병의 중등도에 따른 차이를 비교하기 위해 American Society of Anesthesiologists(이하 ASA) physical status classification 척도⁸를 측정하여 두 그룹 사이에서 질병의 중증도를 비교 조사하였다. 두 그룹 간에 입원 시작 시 각 항목의 동질성 비교와 입원 기간 중 측정된 각 검사 항목의 비교에는 student t test를, 간기능 검사 상 이상의 발생 빈도와 위험도는 chi-square test, relative risk를 사용하여 통계 처리하였으며, 사용한 통계 프로그램은 SPSS 12 한글버전을 사용하였다.

III. 결 과

두 그룹의 환자 수는 각각 300명이었다. 두 그룹의 연령, 성비, TB, AST, ALT, 질병의 중증도를 나타내는 ASA 분류의 분포는 통계학적으로 차이가 없었으며, 재원일수는 한방병동 환자 집단에서 통계적으로 유의하게 길게 나타났다(Table 1, Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of two groups

	TKM* group	CT** group
Age, years	57.8±16.9	58.1±14.7
Gender		
Men	155	139
Women	145	161
Period, days	75.2±26.2	58.6±21.7
ASA class [†]		
I	0	0
II	72	103
III	216	173
IV	11	24
V	0	0

TKM*;*Traditional Korean medicine*, CT**;*Conventional treatment*.

ASA class definitions[†]: I, healthy patients undergoing surgery; II, mild systemic disease; III, severe systemic disease; IV, severe systemic disease that is a constant threat to life; V, moribund patients not expected to survive 24 hours with or without surgery.

Table 2. The results of liver function test before treatment

	TKM* group	CT** group	P-value
Alb [‡]	3.82±0.23	3.81±0.30	NS
TB [†]	0.53±0.17	0.54±0.21	NS
AST [‡]	18.4±6.2	20.7±7.5	NS
ALT [§]	17.4±8.4	17.6±9.7	NS

TKM*;*Traditional Korean medicine*, CT**;*Conventional treatment*, Alb[‡]:*albumin*, TB[†]:*total bilirubin*, AST[‡]:*aspartate aminotransferase*, ALT[§]:*alanine aminotransferase*.

재원 기간 중 측정된 간기능 검사에서 TB, AST, ALT 모두 양방병동에 입원한 환자 집단에서 높게 나타나는 경향을 보였으나, 간손상이 발생한 일부 환자의 검사 결과가 정상 범위를 지나치게 초과하였으며, 이로 인해 표준편차가 너무 커짐으로써 통계적으로 유의성이 나타나지는 않았다 (Table 3). 그러나 간 기능 검사 이상의 발생 빈도는 양방 병동 환자 집단에서 통계적으로 의미 있게 높게 나타났다. TB, AST, ALT의 상승 빈도가 양방 병동 환자 집단에서 뚜렷하게 높았으며 ($p<0.05$), TB의 상대위험도는 9.000, AST의 상대위험도는 5.556, ALT의 상대위험도는 8.600이었다. Alb의 하강 빈도 역시 양방 병동 환자 집단에서 뚜렷하게 높았으며 ($p<0.05$), 상대위험도는 4.958이었다 (Table 4).

Table 3. The results of liver function test after admission

	TKM* group	CT** group	P-value
Alb [‡]	3.78±0.33	3.24±0.52	$p<0.05$ (0.000)
TB [†]	0.62±0.19	0.79±1.23	NS
AST [‡]	20.5±6.9	69.1±152.8	NS
ALT [§]	21.0±10.3	53.2±134.0	NS

TKM*;*Traditional Korean medicine*, CT**;*Conventional treatment*, Alb[‡]:*albumin*, TB[†]:*total bilirubin*, AST[‡]:*aspartate aminotransferase*, ALT[§]:*alanine aminotransferase*.

Table 4. Abnormality rate comparison between two group

	TKM* group	CT** group	P-value	Relative risk (95% confidence interval)	
Alb [‡]	24	119	$p<0.05$ (0.000)	4.958	(3.296-7.459)
TB [†]	2	18	$p<0.05$ (0.000)	9.000	(2.107-38.448)
AST [‡]	9	50	$p<0.05$ (0.000)	5.556	(2.783-11.092)
ALT [§]	5	43	$p<0.05$ (0.000)	8.600	(3.454-21.411)

TKM*;*Traditional Korean medicine*, CT**;*Conventional treatment*, Alb[‡]:*albumin*, TB[†]:*total bilirubin*, AST[‡]:*aspartate aminotransferase*, ALT[§]:*alanine aminotransferase*.

IV. 고찰 및 결론

동양에서 한약은 치료 목적뿐만 아니라 보양 등의 다양한 목적으로 매우 오랜 기간 사용되어져 왔다. 한약은 많은 시간을 거치며 검증되어져왔고 천연물이므로 매우 안전 할 것이라는 생각이 있는 반면 일부에서는 독성간염의 주요 원인으로 사용에 주의해야 한다고 주장하기도 한다⁹. 한약 복용과 간손상에 대한 연구는 증례보고, 한약 복용 전후의 간기능 검사 결과 비교 연구, 약인성 간손상의 원인물질 연구 등의 방식으로 수행되어왔다. 한방의료기관에서의 여러 임상 연구는 한약 복용 전후의 간기능 검사 결과를 비교한 후 한약이 간손상을 일으키는 경우는 드물다고 보고하고 있으며^{10,11}, 국외 연구에서도 일반적인 한약 복용이 간기능에 영향을 미치지 않는다는 견해가 많은 반면¹², 양의학계에서는 약인성 간손상의 원인물질에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들이 많이 있다^{13,14}.

한약은 단일제제로 추출되어 사용되는 양약에 비하여 주로 복합 처방으로 사용되고, 몇 가지 품종이 하나의 약제 명으로 함께 사용되기도 하며, 같은 질병에 대해서도 변증 패턴에 따라 다양한 약제가 처방되고 있어 안전성 검증에 다소의 어려움이 따른다. 한약재의 생산지역, 한약재의 관리에 따른 오염도 등의 약제 이외의 다양한 요인도 한약의 안전성에 대한 연구를 어렵게 하고 있으며, 또한 간헐적으로 보고되는 한약으로 인한 간손상 증례의 경우 대부분이 특이반응(idiosyncratic)에 의한 경우가 많다²⁻⁶. 한편, 연구의 방법론적인 문제로 그 위험성이 과장되기도 하는데, 국내에서 약인성 간손상의 원인을 조사한 일부 논문들은 한의사 처방 한약과 기타 당제원이나 해외구입 한약재, 민간요법 등을 구분하지 않고 한약, 식물제제 등으로 함께 묶어 표현하여 양약에 비해 그 비율이 높다는 것을 강조하는 식으로 조사를 진행하였으며, 연구자의 선입견과 모호한 판단 기준 등으로 인해

실제 국내 조사에서 양약을 제외한 한약, 생약재, 건강기능식품 등이 약인성 간손상의 원인에서 차지하는 비율은 16.7-84.2%로 연구마다 매우 큰 편차를 보인다⁷.

이에 저자는 보다 객관적인 방법으로 한약의 안전성을 평가하기 위해, 양약에 대한 한약의 상대 위험도를 측정해보았다. 한약을 복용한 그룹과 양약을 복용한 그룹을 비교하기 위하여, 입원 전 간기능 검사가 정상이었던 한방 병동 입원환자들과 양방 병동 입원 환자들을 무작위 추출하여 입원 후 간기능 검사 변화를 비교해보았으며, 그 결과 간기능 검사 이상의 발생 빈도가 양방 병동 환자에서 오히려 높게 나타남을 확인하였다. TB의 경우 9배, AST의 경우 5배 이상, ALT의 경우 8배 이상, Alb의 경우 4배 이상으로 검사 이상 발생 위험이 높았으며, 이러한 관련성은 통계적으로도 유의하였다.

질병 중증도를 평가하는 ASA 척도 상 두 그룹 간의 차이가 없었고, 간질환 환자가 배제되었음에도 불구하고 양방병동 환자 그룹에서 간기능 검사 이상의 발생 빈도가 높았던 것은, 양방 병동의 경우 보다 적극적 처치를 필요로 하는 급성기 환자가 더 많은 현실을 고려할 때 일부의 응급 상황이 검사 이상의 직접적 요인이 되었거나, 마취나 감염 치료 등에서 사용된 몇몇 약물이 검사 이상을 야기한 것으로 추정되며, albumin 수치가 낮게 측정된 빈도가 지나치게 높은 것은 정맥주사에 의한 혈액 희석 때문이거나 수술 등의 과정에서 경구 영양이 불충분했기 때문일 것으로 추정된다. 물론 이 결과만을 놓고 볼 때, 상용 양약의 사용이 독성간염의 주된 요인이라는 판단을 하는 것은 무리가 있을 것으로 생각되나, 상용 양약에 비해 한약이 간손상을 일으킬 위험이 크지 않고, 한약이 입원 환자에 있어서 약인성 간손상을 일으키는 주된 요인은 아님을 알 수 있다. 또한, 향후 보다 큰 규모의 전향적 조사가 양·한의학 공동으로 이루어진다면 한약의 안전성에 대한 보다 정확한 정보를

얻을 수 있을 것이며 한약의 안전성에 대한 신뢰를 확보하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17th edition. USA: McGraw-Hill; 2008, p. 1949-55.
2. Jang IS, Yang CS, Lee SD, Han CH. A review on herbal medicinal products associated with toxic events in Korea: mistake and true. Korean J Orient Int Med. 2007;28(spr):67-75.
3. Lee E, Park BW, Hea GJ, Ko H. A study on the side effects and toxicity of herbal medicine. Korean J Orient Int Med. 2002;23(2):222-7.
4. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. J Hepatol. 1997;26(Suppl 1):47-51.
5. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. Life Sci. 2006;78(18):2146-57.
6. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007;11(3):577-96.
7. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Park JH, Lee HJ. Systemic review of the cause of drug-induced liver injuries in Korean literature. J Korean Oriental Med. 2009;30(2):30-45.
8. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. Anesthesiology. 1999;90:42-53.
9. Kang SH, Kim JL, Jeong KH, Ko KH, Ko PG, Hwang SW, et al. Clinical characteristics of 159 cases of acute toxic hepatitis. Korean J Hepatol. 2008;14(4):483-92.
10. Rhee SH, Park JS, Yeo HS, Choi YK, Jun CY, Park CH, et al. Relationship between herb-medicine and liver damage. Korean J Orient Int Med. 2006;27(3):572-8.
11. Paek EK, Park JH, Yoon JY, Jeong SK, Lee HJ, Lim JS, et al. Influence of taking medicine for a period of time on the liver function and improvement of the developmental disordered children. Korean J Orient Physiol Pathol. 2006;20(2):494-7.
12. Pittler MH, Ernst E. Systemic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(5):451-71.
13. Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee G, Yang CH, Lee CW, et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area. Korean J Med. 2002;63(2):141-50.
14. Ahn BM. Herbal preparation-induced liver injury. Korean J Gastroenterol. 2004;44(3):113-25.