

독성학적 측면에서의 한약에 의한 간독성 유발과 기전

박영철, 박해모¹, 이선동^{1*}

대구가톨릭대학교 GLP 센터, ¹상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology

Yeong-Chul Park, Hae-Mo Park¹, Sundong Lee¹

GLP Center, Catholic University of Daegu, Hayang, Keongsan, Keongbuk, 712-702

¹Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sangji University,
Woosan-dong, Wonju-si, Kangwon-do, 220-702, Korea

Objectives: There has been a lot of controversy about whether Korean traditional medicines cause drug-induced hepatotoxicity or not. However, this controversy has not been examined from a scientific approach, especially in terms of toxicology. Thus, this article for traditional Korean medicine-induced hepatotoxicity was reviewed on a basis of toxicological assessment.

Methods: Toxicological assessments were carried out in a view of reactive intermediates formation from biotransformation in animals based on cytochrome P450 activity inducing oxidative stress, and case reports in world-wide.

Results and Conclusions: Several herbal materials used for traditional Korean medicines were identified as possible agents causing drug-induced hepatotoxicity. Most of these agents seem to produce toxic reactive intermediates caused by cytochrome P450. Oxidative stress followed by cytochrome P450 activation could also be a reason for herb-induced hepatotoxicity. Plausible prevention of herb-induced hepatotoxicity was suggested.

Key Words : traditional Korean medicines, hepatotoxicity, cytochrome P450, oxidative stress, toxicology.

서론

한약 및 양약을 비롯하여 모든 외인성 화학물질에 의해 유발되는 간손상을 약인성 간독성(drug-induced hepatotoxicity)이라고 한다. 미국의 경우 약물에 의한 부작용이 전체 환자 중 9%에서 유발되는데 이중 약인성 간독성이 가장 많이 발생한다¹⁾. 또한 미국의 국립독성정보서비스의 조사에 따르면 1991-1995년 사이 식물 유래 약물에 의한 부작용

중 785 건이 발생하였으며 대부분의 간독성으로 확인되었다²⁾.

서구에서는 약인성 간독성에 역학적인 특성은 연령 50세 이상에 주로 발생하는 것으로 조사되었다. 특히 1983년 프랑스 조사에서는 약인성 간염(hepatitis)의 환자 980환례 중 63%가 65세 이상의 여성인 것으로 확인되었다³⁾. 덴마크에서의 1968-1978년 기간의 약인성 간염 환자 572명 중 대부분 50세 이상의 여성이었다⁴⁾. 양약은 단일성분으로 복용되는데 신약이

• Received : 18 April 2011

• Revised : 15 June 2011

• Accepted : 17 June 2011

• Correspondence to : 이선동(Sundong Lee)

강원도 원주시 우산동 상지대학교 한의과대학

Tel : +82-33-730-0665, Fax : +82-33-738-7825, E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

개발되어 환자 투여를 통해 간독성은 1/10,000에서 1/100,000의 발생위험률로 추정되고 있다.

한약의 경우에는 다소 논란은 되고 있지만 한약 역시 2005년 정부에서 발표한 약물의 간손상의 314례 중 82례가 한약의 간독성에 사례로 보고되고 있다. 그러나 간독성이 약인성인지에 대한 진단 역시 어렵고 또한 역학적 사례 역시 제한되어 한약에 의한 간독성의 원인적 연관성을 규명하기에는 상당히 어려움이 있다. 또한 오늘날 건강기능성식품과 다른 다양한 약물을 함께 복용하는 경우가 많기 때문에 약인성 간독성을 확인하기에는 더욱 어려운 점이 있다.

일반적으로 약인성 간독성에 있어서 주요 기전은 다양하게 제시되고 있으나 약물적인 측면에서 가장 중요한 요인으로는 원물질(parent compound)의 생체전환(biotransformation)에 의한 활성중간대사체(reactive intermediates) 생성과 산화적 스트레스(oxidative stress) 등 2가지 측면에서 추정된다^{5,6)}. 특히 이들 2가지는 간에서 약물의 생체전환 또는 대사에 있어서 핵심적인 역할을 하는 cytochrome P450 (이하 P450)의 활성화와 밀접한 관계가 있다⁷⁾. 또한 한약의 성분 역시 P450에 의해 생체전환되어 친수성으로 배출되지만 일부는 독성을 유발하는 활성중간대사체를 생성하는 것으로 확인되고 있다^{8,9)}. 본 고찰에서는 약인성 간독성에 대한 기전과 이와 관련

하여 한약 및 성분의 특성을 확인하였다. 특히 한약과의 P450 활성화와 관련하여 간독성에 대한 연구방향에 대한 제시를 통해 끊임없이 논란이 되고 있는 한약의 간독성에 대한 문제의 답을 얻고자 하였다. 또한 본 고찰은 약물의 간독성 발생 양상과 진단 등의 전반적인 고찰을 통해 한약에 의한 간독성의 가능성을 줄이는 목적으로 서술되었다.

본 론

1. 약인성 간독성 형태

일반적으로 약인성 간질환(drug-induced liver disease)은 Fig. 1에서처럼 임상적 및 병리학적 모든 형태의 간손상 및 간질환을 포함하는 것으로 추정되고 있다¹⁰⁾. 약물에 의해 빌리루빈(bilirubin)의 흡수, 배출 그리고 포합반응 등이 방해되어 담즙정체성 손상(cholestatic injury)으로 발전하게 된다. 약물에 의해 세포 손상(cytotoxic injury)은 우선적으로 간실질세포에서 발생한다. 또한 간실질세포 손상은 때로는 담즙정체증(cholestasis)과 더불어 발생하기도 한다. 간지방증(liver steatosis)은 세포독성 손상의 일종이지만 흔히 발생하는 약물에 의한 만성 간손상의 일종이다. 간손상 후 시간이 지남에 따라 발생하는 대결절성 간경변(macronodular cirrhosis)은 급성 간손

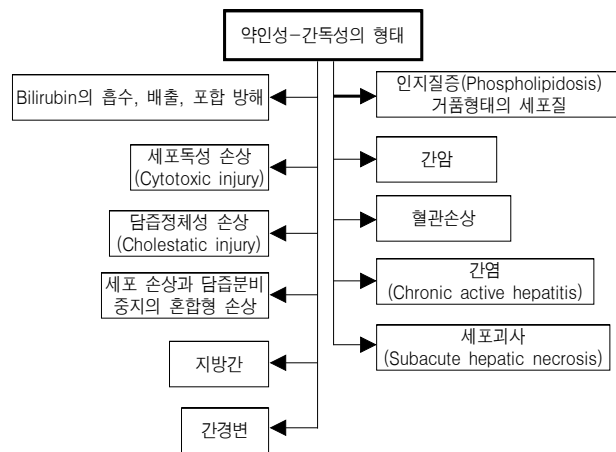


Fig. 1. Various liver injury and diseases in drug-induced hepatotoxicity

상에 의해 발생할 수 있으며 또한 약물에 의한 원발성 담즙성 경화(primary biliary cirrhosis)로부터 유도되기도 하며 세포사멸에 의해 조직이 다소 굳는 간섬유증의 심화에 의해서도 발생한다¹¹⁾. 인지질증은 간세포가 지방으로 포화되어 세포질이 거품으로 나타나는 것을 의미한다. 또한 일부 약물에 의해 또한 간세포의 선종(adenoma) 역시 유발될 수 있다. 혈관 손상은 간세포의 손상에 기인하여 간정맥의 폐색과 혈전을 통해 발생한다. 괴사성 염증진행(necroinflammatory progress)에 기인하는 간염 등이 발생하며 황달과 간경화의 심각한 상태에서 발생하는 간세포의 세포괴사가 또한 약물에 의해 유발된다.

대부분 약물에 의한 이들 손상은 간 또는 간과 관련된 세포 종류인 세포 종류인 간조직을 구성하는 전체 세포의 약 90% 이상으로 간의 주요기능을 수행하는 간실질세포(parenchymal cell 또는 간세포, hepatocyte), 담즙상피세포(cholangiocyte) 간혈관내피세포(liver endothelial cell)와 이토세포(ito cell, 간위성세포 또는 지방저장세포) 등의 상해를 유도된다. Table 1은 간조직과 관련된 세포 종류에 따라 약인성 간독성의 다양한 상해와 기전을 나타낸 것이

다¹²⁾.

2. 한약 또는 약인성-간독성의 기전

이와 같이 약물에 의해 간과 관련된 모든 세포에 영향을 통해 간손상 및 간질환을 유도하는데 한약뿐 아니라 양약 등 대부분의 약인성-간독성은 Fig. 2에 서처럼 일반적으로 활성중간대사체 생성과 산화적 스트레스 등의 2가지에 기인하는 것으로 추정된다^{8,9,11)}. 한약을 포함한 대부분의 약물은 간에서 제1상반응의 P450 효소에 의해 대사되어 제2상반응의 포함반응을 통해 배출된다. 그러나 한약의 특정 성분은 독성을 가진 활성중간대사체로 전환되어 세포내의 4대 거대분자인 DNA, 단백질, 지질과 당과 등 결합을 통해 간독성을 유발한다. 따라서 한약의 성분 중에 활성중간대사체로 전환되는 성분의 유무가 한약에 의한 간독성의 유발하는데 가장 중요한 원인이며 기전이다. 물론 한약의 성분 중 활성중간대사체가 생성되더라도 세포내의 glutathione과 활성중간대사체와의 포함에 의한 친수성대사체로의 전환을 통해 배출될 수 있다.

Table 1. Drug-induced injury and mechanisms by the cells related with liver

세포 종류	간 상해	기전
간세포	급성간염	활성중간대사체-매개 독성 활성중간대사체-매개 면역-매개 또는 자가항체
	만성간염	활성중간대사체-매개 면역반응
	담즙분비증지(cholestasis)	담즙 분비의 저해
	액포성 지방간(steatosis) 및 간경변(cirrhosis)	미토콘드리아에서의 지방산 β -산화 저해 및 지방간의 지속
	세포내 인지질축적 (phospholipidosis)	리소좀(lysosom)의 인지질분해효소(phospholipase) 저해
담즙상피세포	담관염증(cholangitis)	동맥의 상해에 의한 담즙 허혈(ischemia)
	담즙관-소실 증후군(vanishing bile duct syndrome)	담즙관의 손상에 의한 점차적인 담즙관 소실
간혈관내피세포	간정맥폐색성질환 (veno-occlusive disease)	활성중간대사체-매개 상해
이토세포	유동축부 섬유증 (perisinusoidal fibrosis)	이토세포의 활성 증가

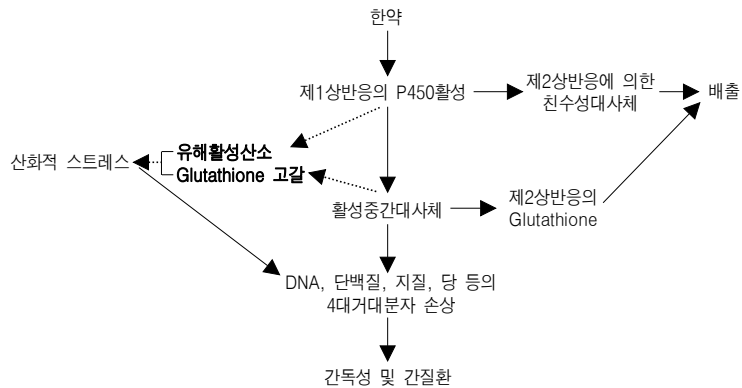


Fig. 2. Proposed mechanisms for Korean traditional medicine-induced hepatotoxicity

이와 같이 glutathione은 모든 외인성물질에서 발생하는 활성중간대사체를 제거하는 유일한 기전이며 간에 가장 많이 포함되어 있기 때문에 간이 독성물질의 해독에 있어서 중추기관이 되는 이유이다. 그러나 과량의 활성중간대사체의 생성은 결국 glutathion의 고갈에 의해 활성중간대사체가 독성을 유발할 뿐 아니라 P450 활성화에 의한 산화적 스트레스가 유발된다. Fig. 3에서처럼 P450 활성화 자체는 다양한 외인성물질의 생체전환 과정에서 유해활성산소(reactive oxygen species, ROS)인 H_2O_2 와 superoxide anion을

발생시킨다¹³⁾. 이러한 ROS는 세포내의 산화물질/환원물질의 비를 높이게 되어 세포의 사멸을 유도하는 산화적 스트레스를 유발하게 된다. P450 활성화에 의한 ROS 생성은 제3장의 P450 촉매반응에서 설명하였듯이 전자의 이동에서 uncoupling reaction(부조화 반응, 또는 비공역반응) 등의 조건하에서 발생된다. 특히 기질의 양과 P450 효소의 양 그리고 반응에 관련된 산소 및 전자 등의 부조화는 ROS 생성이 증가할 수 있다. 이러한 측면에서 다량의 한약 성분의 노출은 한약 복용을 통한 P450의 활성화 증가 및 부조

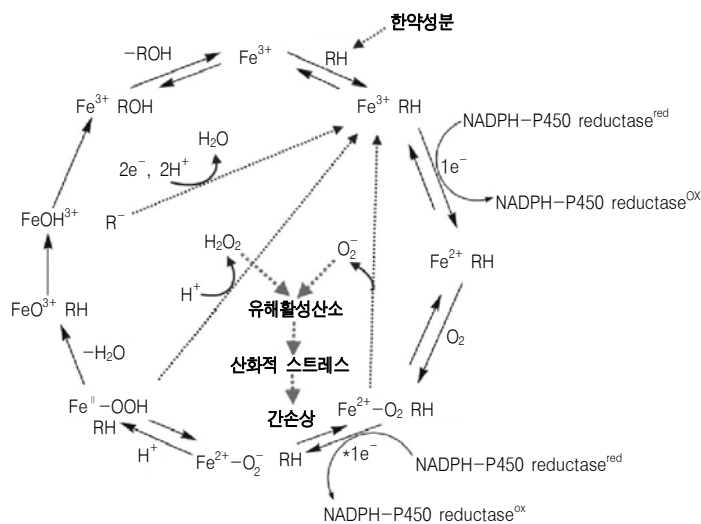


Fig. 3. Proposed mechanisms for P450 activation-induced oxidative stress

화를 통하여 산화적 스트레스 증가를 유도할 수 있는 가능성이 있다. 그러나 대부분의 식물성 추출물이 산화적 스트레스에 대항하는 항산화적 효능을 가지고 있기 때문에 P450 활성화에 의한 간독성 유발에 대한 의문은 있다. 향후 이러한 점을 고려하여 한약 투여에 의한 P450 활성화와 관련하여 조사가 필요하다. 이는 오늘날 한약의 독성에 대해 가장 많이 지적되고 있는 간독성에 대한 답을 얻을 수 있는 가장 중요한 부분이다.

2. 한약 및 약물에 의한 직접독성간염과 면역-매개 간염

사람에 따라 다소 차이가 있지만 P450 활성화와 활성중간대사체 생성에 의한 약인성 간염(drug-induced hepatitis)이 약물에 의한 유발되는 대표적인 간독성의 기전으로 제시되고 있다¹⁴⁻¹⁶. 또한 서 등의 ‘급성 독성간염 48예의 임상 경험’에 따르면 48명의 환자 중 의사의 처방에 의해 조제된 약을 먹고 독성간염이 생긴 경우가 20명(42%), 한의사가 처방한 한약을 먹고 독성간염이 생긴 경우가 17명(35%), 그리고 민간요법에 의한 경우가 11명(23%)인 것으로 확인되었다¹⁷. 약인성 간염이란 약물에 의한 발생하는 간세포의 손상과 염증에 기인하는데 일반적으로 혈청에서 ALT가 정상범위상한치(ULN, upper limit of normal)의 3배 이상, 총빌리루빈(total bilirubin) 농도가 ULN의 2배 이상 상태를 의미한다. 그러나 간염(hepatitis)과 담즙관 손상에 기인하는 담즙정체증(cholestasis)과 복합적으로 발생하기도 하는데 혼동하는 경우가 많다. 담즙정체증은 담관에 존재하는

세포의 손상으로 분비되는 ALP(Alkaline phosphatase)가 혈청에서 증가된다^{18,19}. Fig. 4는 두 증상에 대한 임상생화학적 구분 방법에 대한 기준에 대한 것이다. 간염인 경우에는 정상범위상한치와 ALT가 곱한 수를 정상범위상한치와 ALP를 곱한 수가 5 이상인 경우, 담즙정체증은 2 이하인 경우에 판정된다. 약인성-황달(jaundice)인 경우에는 약 10%가 (ALT × ULN)의 10배 이상과 (총빌리루빈 × ULN)의 3배 이상일 경우에 나타는 것으로 추정되고 있다^{18,19}.

일반적으로 약인성 간염은 독성간염(direct toxic 또는 intrinsic hepatitis, 또는 직접독소간염)과 면역-매개 간염(immune-mediated hepatitis, 또는 면역과민방응 간염, 자가면역 간염, idiosyncrasis)으로 구분된다. 약인성 간염은 약물의 생체전환을 통한 활성중간대사체인 친전자성대사체와 라디칼대사체에 의해 기인한다. Fig. 5는 양약 또는 한약의 성분이 활성중간대사체 전환을 통해 독성간염 또는 면역-매개 간염이 유발되는 기전을 나타낸 것이다. 이들 간염은 한약 또는 약물의 성분 중 생체전환을 통해 생성되는 활성중간대사체인 친전자성대사체 또는 라디칼대사체가 간에서 단백질 및 지질 그리고 당과 DNA 등과의 결합에 의해 유발된다. 활성중간대사체는 세포내의 해독기전에 있어서 중요한 역할을 하는 glutathione의 고갈을 유발하여 특정 효소의 불활성과 세포막의 파괴를 비롯하여 지질과산화 등을 통해 간세포 사멸 등이 세포독성을 유발하는데 이를 독성간염이라고 한다. 반면에 면역-매개 간염은 약물 그 자체 또는 활성중간대사체 전환을 통해 면역학적 이상에 의한 독성을 의미한다.

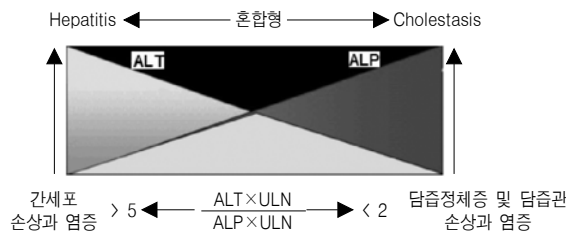


Fig. 4. Diagnostic criteria for hepatitis and cholestasis

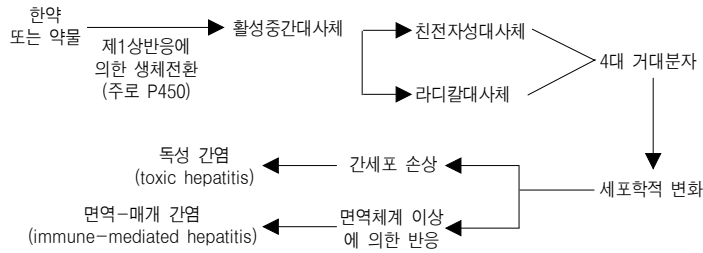


Fig. 5. Proposed mechanisms for drug-induced toxic and immune-mediated hepatitis

면역-매개 간염의 임상적 특성은 고열, 오한, 피부발진, 과호산구증가증(hypereosinophilia)과 면역-매개 혈소판감소증(immuneallergic thrombopenia) 등과 같은 고민감성(hypersensitivity) 반응, 재감작에 의한 지연반응 그리고 자가항체(autoantibodies) 생성 등이 있다^{20,21)}. 자가항체를 생성하는 대표적인 물질은 halothane, tienilic acid, 항아드레날린성 약물인 dihydralazine, 항결련약물(anticonvulsants), 양귀비 씨에 함유되어 있는 papaverine과 항고혈압제인 nitrofurantoin 등이 자가항체를 생성하는 물질 및 약물이다. Fig. 6은 자가항체의 생성기전은 생체전환에 의해 발생하는 활성중간대사체 특히 전자가 부족한 친전자성대사체가 전자가 풍부한 단백질 또는 효소의 친핵성부위와의 공유결합을 통해 생성된 결합체가 항원으로 작용하여 생성된다. 이와 같은 결합체를 신생항원(neoantigen)이라고 하며 면역기전을 통해 원래의 효소 또는 단백질 그리고 결합체를 인식하는 항체를 유도하게 된다. 약물의 지속적인 복용을 통한 재감작은 이러한 신생항원 생성을 증가시키며 결국 항체의 생성은 세포의 사멸을 유도하는 세포분해작용(cytolysis)을 유발하게 된다.

Table 2는 약물에 의한 독성간염과 면역-매개 간염의 특성을 나타낸 것이다. 잠복기는 독성간염인 경우에는 수일의 짧지만 면역-매개 간염은 수일에서 수 개월 정도로 다양한데 이는 개인의 감수성에 있어서 차이가 있다. 즉 독성간염인 경우에는 대부분 활성중간대사체 생성을 담당하는 대사체의 개인차가 작지만 면역의 과민반응은 개인차가 크기 때문이다. 그 외 증상으로는 독성간염인 경우에는 여

러 기관에서 나타나지만 면역-매개 간염이 경우에는 열, 관절통 그리고 발진 등의 전형적인 과민반응의 증상이 나타난다. 또한 독성간염의 경우에는 용량이 많으면 많을수록 간독성 정도가 심화되는 용량-의존성(dose-dependent) 특성이 있다. 그러나 면역-매개 간염인 경우에는 용량과 상관없이 발생하는 용량-비의존성(dose-independent) 특성이 있다.

3. 한약복용에 의한 간독성 연구의 대표적 연구 사례와 잠재적 원인

다음의 사례는 1994년 2월 1일부터 1995년 7월 31일 사이 만성통증증후군에 대한 치료가 필요한 환자 1507명을 대상으로 간독성에 대한 조사이다²²⁾. 독일 Krtzing 시에 있는 병상 76개를 가진 중국전통 의학병원에서 이루어진 연구로 현재까지 한약복용에 의한 간독성 연구에 있어서 가장 잘 이루어진 논문의 하나로 이해되고 있다. 환자들은 서양의학의 과정을 거치고 동시에 중국한의학 과정을 베이징대학 거친 중의사 10명에 의해 진단 및 한약 처방을 받았다. Table 3은 환자의 특성을 나타낸 것인데 환자의 특성 중 일반적으로 약인성 간염의 중요한 환

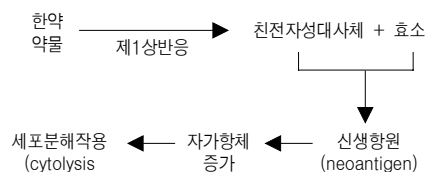


Fig. 6. Proposed mechanisms for immune-mediated hepatitis

Table 2. Various difference of toxic hepatitis and immune-mediated hepatitis

항목	독성간염	면역-매개 간염
잠복기	수 일 정도로 짧음	흔히 수 일에서 수개월 정도의 범위로 다양
개인 감수성	무관	연관
용량	의존성(대개 과량 복용)에 의해 발생	비의존성(작은 양의 양이라도 개체 민감성이 높으면 발생)
재현성	가능	낮음
전신증상	여러 기관에서의 독성 증상	열, 관절통, 발진 등의 알러지 또는 과만반응
간조직 소견	특징적인 조직 소견	다양한 조직소견
대표적인 한약	확연한 구별 어려움	

Table 3. Characteristics of the study sample

환자의 특성	수 또는 비율(%)
환자수	1507
여성	71.7%
평균연령	52.4±14.2
1차진단(ICD-9)* 대분류와 환자비율	
- 암(140-239)	0.4%
- 내분비계, 영양, 대사장애(240-279)	1.1%
- 정신장애(psychiatric disorders 290-316)	2.1%
- 신경질환(neurological disorders, 320-389)	29.7%
- 심혈관질환(390-459)	1.4%
- 호흡기질환(460-519)	8.4%
- 위장관질환(520-579)	6.4%
- 피부질환(680-709)	2.2%
- 근골격계질환(720-739)	25.9%
- 일반 증상(symptoms, 780-784)	18.6%
- 기타	3.8%
소분류 최다 단일진단명	
- 편두통(migraine)	14.4%
- 만성허리통증(chronic low back pain)	10.7%
- 비-편두성 두통/목통증(non-migrainous headaches/neck pain)	8.7%
환자당 2차진단 수	2.61
환자의 입원 평균일수	27.3±4.5

* : ICD-9: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

자의 개인적 특성인 여성의 비율이 71.7%이었으며 연령 또한 50세가 넘는 52세이었다. 한약의 환자 복용에 대한 평균일수는 27일 이었다. 환자 1507명 중

98.2%가 3-15개의 한약제로 배합된 탕제로 처방되었다. 또한 입원 기간 중 305 종류의 한약제가 처방에 이용되었으며 이중 265 종류가 식물, 23 종류가

동물, 16 종류가 미량원소에서 유래한 한약재이었다. 그러나 처방 중 약 50%는 전통적으로 모든 한방처방에 이용되는 한약이였으며 중국으로부터 수입된 것이었다. 모든 한약재료는 중금속, 농약, aflatoxin 그리고 미생물 오염 등을 조사된 것이 이용되었다. 또한 환자들은 중국한약을 복용하면서 대부분 침술을 받았으며 일부는 중국전통수기요법과 명상요법을 병행하였다. 이러한 특성을 가진 모든 환자들의 입원과 퇴원시에 간손상 지표인 AST(aspartate amino transferase), ALT(alanine amino transferase)과 γ -GT(gamma glutamyl transferase) 등이 측정되었다. 각각의 정상범위로 설정된 수치는 AST 22 U/l, ALT 24 U/l, 와 γ -GT 남자 28 U/l, 여자 24 U/l 이었다. 그러나 간손상의 지표 중 ALT가 가장 대표적인 지표이기 때문에 ALT 수치를 중점으로 해석되었다. 혈청 ALT 농도의 정상범위에서 넘는 것을 대상으로 1.25배, 1.26-2배, 2배 이상으로 분류되었다. 특히 2배 이상은 좀 더 세밀하게 조사하여 중국한약의 병인론적 측면에서 분석되었다. Table 4는 입원 시 간지표의 정상적인 수치를 가진 환자들의 퇴원 시 간손상의 지표를 나타낸 것이다. 입원 시 정상적인 ALT 수치를 가진 1,330 명의 환자 중 퇴원 시 93.9%가 정상적인 수치이였으며 3.1%가 1.25배의

상승, 1.26-2배 상승이 2%, 그리고 2배 이상의 ALT 상승 환자가 1% 정도로 확인되었다. Table 5는 입원 시 비정상적으로 높은 간손상의 지표를 가진 환자에 대한 퇴원 시 간손상의 지표를 나타낸 것이다. 입원 시 정상보다 높은 ALT를 가진 120명의 환자 중 퇴원 시 정상수준의 수치를 가진 환자가 74.2%, 1.25배 미만의 증가한 환자가 11.7%, 1.26-2배의 증가된 환자가 13.3%, 2배 이상의 ALT 농도가 증가한 환자가 0.8%이었다. Table 4와 5에서 ALT 2배 이상이 간독성의 가능성으로 분류할 경우, 전체 (1330 + 120) 환자 1,450명 중 14명이 한약복용에 의한 간독성으로 추정되고 있다. 따라서 한약복용에 의한 간독성 가능성이 있는 잠재적 환자는 약 1% 정도로 추정된다. 이는 양약에 의한 간독성 비율인 1/10,000과 비교하여 다소 높을 것으로 추정된다. 그러나 본 연구의 한약에 의한 간독성 발생율은 대부분 입원환자로부터 얻은 자료에 기인하기 때문에 단순한 입원 환자뿐 아니라 비입원 환자와 건강한 사람을 포함을 얻는 양약에 의한 간독성 발생율과의 비교는 다소 무리가 있다.

Table 6은 처방된 한약과 2배 이상 ALT 농도가 증가한 환자 수를 바탕으로 한약에 대한 간독성 상대위험도를 나타낸 것이다. 환자 14명은 115 종류의

Table 4. Discharge transaminase values of patients within normal ranges at admission

간손상 지표 효소	정상	1.25 배 미만	1.26-2배 이하	2배 이상
ALT(n=1330)	1249(93.9%)	42(3.1%)	26(2%)	13(1%)
AST(n=1413)	1392(98.5%)	10(0.7%)	11(0.8%)	0
γ -GT(n=1248)	1210(96.9%)	17(1.4%)	21(1.7%)	0

:AST(aspartate amino transferase), ALT(alanine amino transferase), γ -GT (gamma glutamyl transferase) (참고: Melchart).

Table 5. Discharge transaminase values of patients above normal ranges at admission

간손상 지표 효소	입원 시보다 감소	1.25 배 미만	1.26-2배	2배 이상
ALT(n=120)	89(74.2%)	14(11.7%)	16(13.3%)	1(0.8%)
AST(n=37)	28(75.7%)	4(10.8%)	4(10.8%)	1(2.7%)
γ -GT(n=1248)	168(83.2%)	20(9.9%)	11(5.4%)	3(1.5%)

:AST(aspartate amino transferase), ALT(alanine amino transferase), γ -GT (gamma glutamyl transferase) (참고: Melchart).

Table 6. Most frequency prescribed during the 14 patients with more than 2-fold ALT elevation and their frequency in 293 patients created with Chinese traditional medicine without liver enzyme elevation.

한약 종류	환자 수	대조군*	상대위험도 (95% CI)
당귀	8(57%)	171(58%)	0.98(0.62;1.56)
감초	7(50%)	54(18%)	2.71(1.52;4.83)
작약	7(50%)	183(62%)	0.81(0.48;1.38)
황기	6(43%)	81(28%)	1.55(0.82;2.92)
복령	6(43%)	73(25%)	1.72(0.91;3.25)
황금	5(36%)	76(26%)	1.38(0.66;2.85)
백출	5(36%)	46(16%)	2.27(1.07;4.82)
시호	5(36%)	103(35%)	1.02(0.49;2.09)
세신	5(36%)	132(45%)	0.79(0.39;1.62)

한약처방을 받았다. 이중 가장 많은 처방이 이루어진 한약은 당귀(*Angelicae sinensis radix*)로 14명 중 8명, 작약(*Paeoniae rubrae radix*) 7명, 감초(*Glycyrrhizae radix*) 7명, 황기(*Astragali radix*) 6명, 복령(*Poria*) 6명, 황금(*Scutellariae radix*) 5명, 백출(*Atractylodis macrocephalae rhizoma*) 5명, 세신(*Asari herba*) 5명 그리고 시호(*Bupleuri radix*) 5명 등이었다. 한약에 의한 ALT 상승이 한약에 기인하는 원인적 연관성을 확인하기 위해 14명의 환자와 다른 병원에서 한약이 처방되더라도 불구하고 ALT 증가가 없는 환자 293명과 환자-대조군 분석이 이루어졌다. 환자들에게 사용된 한약의 빈도와 정상적인 간손상 수치와 비교를 통해 간손상의 지표 수치를 증가시키는 상대위험도(relative risk)에 있어서 감초가 가장 높았으며 다음으로 백출, 복령, 황기 그리고 황금 등의 순이었다. 감초가 간독성의 상대위험도에서 가장 높게 나오는 이유로는 환자들에게 처방된 다양한 한약 중 그 빈도가 가장 많은 이용에 기인하는 것으로 추정된다.

본 연구는 결과에 영향을 줄 수 있는 여러 요인을 감안하여 한약 복용에 의한 간독성의 원인적 연관성을 확인 할 수 있는 가장 대표적인 사례라고 할 수 있다. 먼저 독일의 중국한방병원에서 중의사들의 처

방을 통한 결과에 대해 양방의사들의 관찰과 결과를 얻었다는 측면에서 객관성이 높다는 것이 추정된다. 또한 본 연구에 선택된 환자집단이 대부분 입원환자이기 때문에 정상인보다 허약하며 한약의 간독성에 대한 민감도가 그 어느 연구집단과 비교하여 더 높다는 측면에서 결과에 대한 신뢰가 높을 것으로 추정된다. 따라서 본 연구는 한약에 의한 간독성 연구에 대한 접근 방법의 좋은 사례라고 할 수 있다. 결론적으로 평균 27일간의 한약복용을 통해 정상인보다 혈청 ALT가 높은 경우에는 1,450명의 환자 중 132명에서 확인되었다. 그러나 본 연구의 결론은 한약복용에 의한 2배 이하 ALT 상승을 가진 환자들은 제외한 2배 이상 ALT 환자만을 기준으로 할 때 1,450명의 환자 중 14명이므로 약 1% 정도로 한약에 의한 간독성이 유발되는 것으로 추정되고 있다. 비록 한약 복용에 의해 ALT가 2배 이상 증가되어도 퇴원 후 2개월 이내에 정상적으로 되돌아가는 가역적인 현상으로 추정된다. ALT를 증가시키는 간손상의 지표를 통해 처방된 한약 중 감초가 상대위험도(relative risk)가 가장 높았으며 다음으로 백출, 복령, 황기 그리고 황금 등의 순이었다. 특히 환자집단의 특성 중 여성이 71.7%인 점을 감안하더라도 한약 복용에 의한 간독성에 민감한 환자 특성은 14명

중 7명인 50%를 차지하는 50세 이상 여성이었다. 결론적으로 본 연구를 통해 한약에 의한 간독성 유발에 있어서 대한 특성은 다음과 같이 요약된다.

- ① 입원환자의 대상으로 한약 복용에 의한 2배 이상의 ALT 증가는 약 1% 정도로 발생한다.
- ② 한약 복용에 의한 간독성에 가장 민감한 환자군은 50세 이상의 여성으로 추정된다.
- ③ 한약 중 간독성을 유발하는 상대위험도가 가장 높은 한약은 감초로 추정되고 있다.
- ④ 한약에 의한 간독성은 2개월 이내에 정상적으로 회복되는 가역적인 현상이다.

이와 같이 약물에 가장 취약한 환자군을 대상으로 한 연구를 통해 한약 복용에 의한 간독성은 약 1% 정도의 발생율이 확인되었다. 그러나 한약 처방의 특성이 여러 한약재와 각 재료의 다양하고 수많은 성분이 포함되어 있기 때문에 한약에 의한 이러한 간독성에 대한 원인을 파악하는데 거의 불가능하다. 오늘날 한약의 간독성에 대한 지적이 상당히 많이 제기되고 있다. 이러한 지적에 대한 이해를 위한 과학적인 접근의 한 방법이 한약에 의한 P450 활성화와 산화적 스트레스의 관계에 대한 이해인데 다음의 연구 사례는 이러한 접근 방법을 잘 설명해준다²³⁾. Fig. 7은 마우스의 간에서 P450의 특정 유전자를 제거한 후 간독성을 유발하는 thioacetamide를 처리하여 간독성 정도를 확인 한 것이다. 제거된 P450은 CYP2E1이며 thioacetamide의 생체전환을 유도한다.

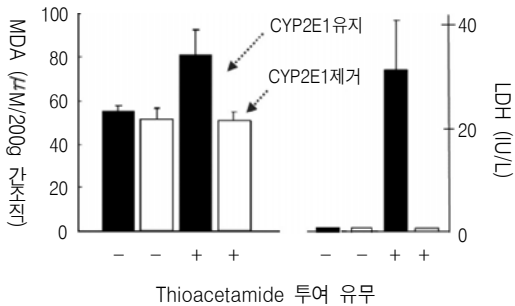


Fig. 7. Oxidative stress caused by P450 activation

CYP2E1이 제거된 간조직에서 산화적 스트레스의 지표인 MDA(malondialdehyde) 농도가 CYP2E1이 제거되지 않은 마우스의 간조직에서 훨씬 적다는 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로 MDA의 농도가 낮은 CYP2E1이 제거된 마우스의 혈액에서 간세포의 사멸지표인 LDH(lactic dehydrogenase) 농도가 훨씬 낮다는 것을 확인할 수 있다. 따라서 CYP2E1이 제거된 마우스에서는 thioacetamide를 처리하여도 CYP2E1의 활성이 없기 때문에 P450 활성화에 의해 발생하는 산화적 스트레스가 감소되며 또는 간독성 역시 감소되는 것으로 추정된다. 따라서 P450의 활성이 증가되면 ROS의 발생으로 산화적 스트레스가 증가하여 간독성을 유발할 수 있다. 한약의 경우, 자체의 독성성분의 유무와 상관없이 P450에 의해 대사되는 기질이 많기 때문에 ROS에 증가에 의한 간독성이 한약 자체에 의해 유발될 수 있다는 것을 의미한다.

이와 같이 P450의 활성화 그 자체에 의해 산화적 스트레스가 유발되는데 한약의 성분은 P450에 의해 대사될 뿐 아니라 활성화 증가와 저해를 유도한다는 것은 앞서 설명하였다. 한약 복용 자체가 P450에 의한 활성이 증가되어 산화적 스트레스를 유발할 가능성 높으며 이는 앞서 예를 들은 한약을 복용에 의해 ALT가 상승한 14명의 환자의 간독성에서 가장 중요한 기전으로 추정된다. 그러나 또 한편으로는 대부분의 한약재는 산화적 스트레스를 감소시키는 항산화물질을 함유하기 때문에 비록 한약 성분에 의한 P450 활성화-유도성 산화적 스트레스에 대하여 상당한 예방이 될 것으로 추정 역시 고려된다.

4. 간독성을 유발하는 한약

1) Pyrrolizidine alkaloid를 함유한 한약 및 식물 대부분은 아니지만 간독성을 유발할 수 있는 한약 및 식물성 생약은 pyrrolizidine alkaloid를 함유하고 있는 특징이 있다. Pyrrolizidine alkaloid는 약 300여종의 식물종에서 약 200여종이 분리되었다^{24,25)}. 독성을 지닌 pyrrolizidine alkaloid를 함유하고 있는 개화식물 중 약 3% 정도로 추정되고 있다. 간독성

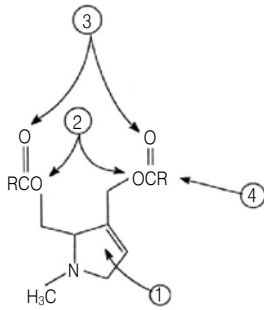


Fig. 8. Basic structure of pyrrolizidine alkaloid

을 유발할 수 있는 pyrrolizidine alkaloid의 주요 구조는 Fig. 8에서처럼 4부위인 ① 불포화 3-pyrroline ring, ② pyrroline ring에 결합되어 있는 1-2개의 수산기, ③ 1-2개의 에스테르기(ester group), ④ 산(acid)의 특성을 가진 잔기 등이 있다.

이러한 3개의 독성을 나타내는 pyrrolizidine alkaloid의 기본 구조를 바탕으로 식물에서 다소 변형되어 확인되고 있다. Fig. 9는 간독성을 유발하는 대표적인 pyrrolizidine alkaloid는 heliotrine, lasiocarpine, monocrotaline 그리고 senecionine 등을 나타낸 것이다²⁶⁾. 기본적으로 단일 질소원자에 의해 2개의 5환

이 결합한 necine과 macrocyclic structure(큰원 구조)를 형성할 수 있는 1-2개의 carboxylic ester arm으로 구성된 necic acid로 구성되어 있다.

Monocrotaline은 식물성 pyrrolizidine alkaloid의 대표적인 물질이며 간독성을 유발하는데 많이 응용되고 있다. 한약 중에 야백합(*Crotalaria linne*)은 전초에 약 0.02%, 종자에 약 0.4%의 monocrotaline이 포함되어 있다. Monocrotaline 역시 P450 효소에 의한 활성중간대사 생성에 의해 기인한다^{13,27)}. Fig. 10에서처럼 monocrotaline은 CYP3A4에 의한 산화 반응과 자연발생적인 수화작용에 의해 dehydromonocrotalin으로 전환을 통해 활성중간대사체인 친전자성대사체가 생성된다. 또 한편으로 monocrotaline은 P450 및 FMO에 의해 monocrotaline-N-oxide으로 전환되어 친수성대사체로 배출된다. 따라서 Monocrotaline의 dehydromonocrotalin은 간독성을 유발하는 핵심대사체이다. 또한 dehydromonocrotaline은 가수분해를 통해 6,7-dihydro-7-hydroxy-1-hydroxymethyl-5H-pyrrolizine (DHP)으로 전환되어 Fig. 9에서처럼 DNA 친핵성부위와 결합하여 돌연변이를 유발할 수 있다. 이러한 monocrotaline의 친전자성대사체는 actin 단백질을 비롯하여 tyrosine, cysteine(또는 actin의 tyrosine 또

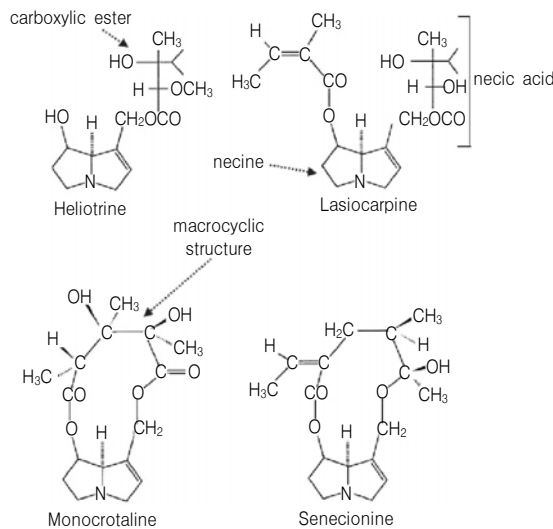


Fig. 9. Various pyrrolizidine alkaloids in plants and korean traditional medicine

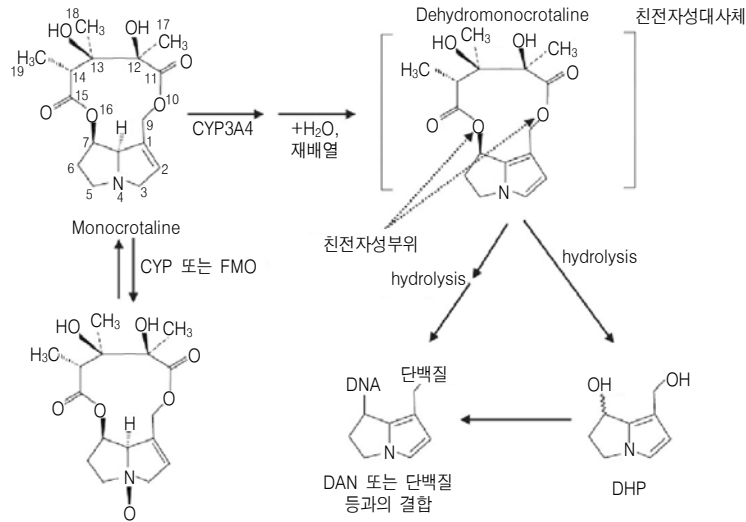


Fig. 10. Reactive intermediates of monocrotaline, dehydromonocrotaline, and its binding to DNA

는 cysteine) 그리고 GSH 등과 경쟁적으로 결합하여 독성을 유발한다.

이와 같이 monocrotaline의 활성중간대사체인 dehydromonocrotaline은 DNA의 돌연변이뿐 아니라 조직 내의 거대분자인 단백질을 비롯하여 거대분자와 결합을 통해 통성을 유발한다. Fig. 11은 랫드에 monocrotaline 65 mg/kg을 투여한 후, 다양한 조직에 결합된 dehydromonocrotaline의 농도를 측정한 것이다²⁸⁾. 간에서 dehydromonocrotaline의 농도가 가장 높고 그 외 신장, 폐, 심장과 뇌에서 확인되었다.

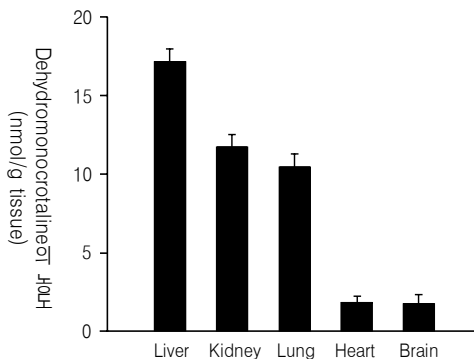


Fig. 11. Concentrations of dehydromonocrotaline in various tissues

이들 독성대사체의 조직에서의 분포는 monocrotaline이 간독성분 아니라 각 조직에서의 P450에 의해 dehydromonocrotaline이 생성되어 다양한 독성을 유발할 수 있는 가능성을 제시해준다.

야백합의 monocrotaline에 의한 간독성의 원인은 간의 정맥폐색성 질환(veno-occlusive disease)으로 설명된다. 간의 정맥폐색성질환은 간에 있는 혈관이 막혀 혈행장애가 발생하는 질환으로 혈관 내벽이 손상을 입어 정맥 굵기가 줄어드는 폐색에 기인한다. Monocrotaline에 의한 간의 정맥폐색성질환은 간의 중간정맥을 비롯하여 간엽의 정맥과 간동양정맥 (hepatic sinusoid) 등에서의 섬유성 폐색(fibrotic occlusion)에 기인한다. 이로 인하여 중심정맥의 내피세포와 간실질세포(hepatic parenchymal cell)와 동양정맥의 내피세포 등이 상해가 유발된다. 따라서 monocrotaline에 의한 간독성은 혈관의 섬유성 손상이 주요 기전으로 이해되고 있다. 간중엽에서의 응고물질인 fibrin 침착 등을 유도하는 응고시스템의 활성화 유도를 통해 간실질세포의 괴사가 확인되었다. 간의 섬유화는 이러한 간 손상에 의해 딱딱하게 굳는 현상을 의미한다. Monocrotaline에 의한 섬유화의 원인은 염증-매개 기전으로 이해되고 있다.

Fig. 12에서처럼 랫드에 300 mg/kg monocrotaline을 투여한 결과, 8시간 이내에 염증을 매개하는 백혈구인 호중성백혈구(neutrophils)가 monocrotaline에 의해 손상된 간의 동양혈관과 간실질세포의 괴사 지역에서 침착되는 것이 확인되었다²⁹⁾. 따라서 monocrotaline의 활성중간대사체는 염증을 유발하여 간섬유화에 의한 정맥폐색성질환을 통해 간독성을 유발하는 것으로 추정된다. 특히 monocrotaline에 의한 염증은 투여 또는 복용 후 4시간 이내에 발생하여 또한 일종의 급성 독성간염도 있을 것으로 추정된다.

이질(dysentery), 부정맥(arrhythmia,) 그리고 당뇨병(diabetes mellitus) 등의 치료에 이용되는 황련(*Rhizoma Coptidis*)과 중국에서 진정과 항경련제로 이용되는 백합(*Lycopodium serratum, Jin-bu-Huan*) berberine 역시 alkaloid의 일종인 levo-alkaloid로 간독성을 유발할 수 있다. 한약 이외에도 pyrrolizidine alkaloid를 포함하고 있는 식물들은 우리나라에 많이 존재한다³⁰⁾. 귀화종을 포함한 한국에 서식하는 식물 중 *Symphytum*속의 컴프리(*Symphytum officinale*), *Senecio*속의 개쑥갓(*S. vulgaris*), 금방망이(*S. nemorensis*), 삼잎방망이(*S. cannabifolius*), 국화과의 관동화(*Tussilago farfara*), 무산곰취(*Ligularia japonica*), 머위(*Petasites japonicus*), 털머위(*Farfugium japonicum*), 불꽃쑥바귀(*Emilia flammaea*), 붉은서나물(*Erechtites*

hieracifolia), 우산나물(*Syneilesis palmata*), 불로화(*Ageratum houstonianum*) 신강자초(*Arnebia euchroma*) 등이 pyrrolizidine alkaloid를 함유하고 있는 식물들이다.

2) 소시호탕 및 그 외 간독성 유발하는 한약

임상적으로 또는 경험적으로 간독성을 유발하는 한약으로는 창이자, 천련자, 황단, 연분, 마황, 반하, 황금, 곡기생, 감초, 백선피, 황금, 현호색과 백굴채 등이 알려지고 있으나 정확한 기전은 명확하지 않다. 당제에 의한 간독성의 대표적인 것은 소시호탕이다. 우리나라에서는 대부분 한약에 의한 간독성은 환자의 발생 자체만 보고가 이루어져 있지만 구체적으로 어떠한 한약 및 당제에 의한 발생과 과정에 대한 상세한 보고가 이루어지지 않는 것이 현실이다. 다음의 환례는 소시호탕 복용에 의한 간독성 유발 후 약 2개월의 입원을 통해 확인 증상이며 구체적인 당제와 진행과정에 있어서 보고의 좋은 예가 될 수 있어 여기에 소개한다³¹⁾. 소시호탕은 시호 12.0g, 반하 12.0g, 황금 6.0g, 대추 6.0g, 인삼 6.0g, 감초 6.0g, 생강 6.0g 등으로 배합되어 호흡기, 갑담도, 위장관 그리고 특히 만성간질환을 가진 환자에게 응용되어 왔다. 그러나 일본에서는 간기능 회복을 위하여 4명의 여성이 소시호탕을 복용한 후 급성간염이 확인되었을 뿐 아니라³¹⁾ 소시호탕을 복용한 대만 여성 역시 급성간염이 발생하였다³²⁾. 특히 대만의 여성인 경우에는 추적조사가 잘되어 환례에 대한 임상적 특성을 잘 파악할 수 있다. 이 여성은 약 4개월 전 담석제거와 급성담낭염(acute cholecystitis) 치료를 위해 복강경 담낭절제술(laparoscopic cholecystectomy)을 받은 경험이 있다. 이와 연관이 있는 것은 불확실하지만 지난 2주 동안의 지속적인 식욕부진, 불안(malaise)과 피로를 호소하는 52세의 대만 여성에게 1개월 반 동안 투약 후, 간염바이러스 감염이 없는 급성간염(acute hepatitis)이 확인되었다. 하루 2회 당제를 복용하면서 어떤 약물이나 알코올 섭취가 없었다. 환자는 외형적으로는 만성간질환의 증상은 없었지만 혈액생화학적 검사를 통해 AST 862 IU/L(정

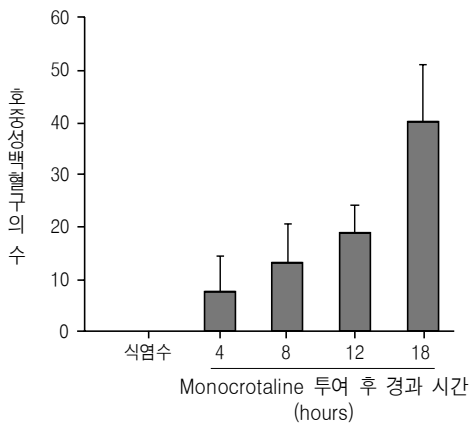


Fig. 12. Neutrophils increase caused by monocrotaline treatment in rat liver.

상수준: 5-45 IU/L), ALT 2,028 IU/L(정상수준: 0-40 U/L), γ -glutamyl transpeptidase 482 IU/L(정상수준: 4-51 IU/L), alkaline phosphatase 213 IU/L(정상수준: 10-100 IU/L), 총빌리루빈 1.9 mg/dL(정상수준: 0.6-1.6 mg/dL), 그리고 직접 빌리루빈 0.7 mg/dL(정상수준: 0-0.3 mg/dL) 등 상당히 간독성이 심한 것으로 확인되었다³²⁾. 반면에 혈구수, 혈청 요소질소(urea nitrogen), creatinine, glucose, 전해질, 총 단백질, 알부민과 세룰로플라스민(ceruloplasmin) 등의 정상범위이었다. 혈액응고 테스트에서 이상이 없으며 또한 어떠한 간염바이러스 감염의 징후가 없었다. Fig. 13의 A)에서처럼 주사기를 이용한 간 조직검사를 통해 호산성체(acidophilic body), 중심소엽괴사(centrilobular necrosis), 반점성괴사(spotty necrosis), 지방증(steatosis) 등이 확인되었다. 호산성 백혈구(eosinophile)가 아닌 단핵구(mononuclear cell)의 염증성 침윤(inflammatory infiltration)이 또한 확인되었다. 특히 간문맥 섬유증(portal fibrosis)이 확인되지 않았는데 이는 전형적으로 나타나는 급성독성간염의 경우에는 나타는 것과는 대조적이다. Fig. 13의 B)에서처럼 소시호탕 복용 중지 2일 후 혈청 ALT와 AST는 각각 425와 112 IU/L로 감소되었으며 지속적인 감소를 통해 입원 약 2개월 후에는 정상화가 되었다.

이와 같이 소시호탕은 약인성 간독성 특히 일본의 사례처럼 여성에게 간독성 유발할 가능성 높다.

이러한 사례로 바탕으로 소시호탕 복용 후 간독성의 유발까지 잠복기는 대략적으로 1.5-3개월로 평균 2개월 정도이다. 소시호탕에 의한 간독성이 긴 잠복기를 가진다는 것은 면역학적인 과민반응(hypersensitivity reaction)에 의한 면역-매개 간염으로 추정된다. 그러나 과민반응일 경우에는 호산성백혈구(eosinophile)의 조직 침윤이 나타나지만 본 환례에서는 단핵구(mononuclear cell)의 염증성 침윤(inflammatory infiltration)이 확인되었다. 따라서 소시호탕에 의한 간독성은 면역-매개 간염 또는 독성간염으로 추정이다 소 애매한 측면이 있다. 소시호탕에 의한 간독성의 조직병리학적 또는 혈액생화학적 증상은 앞서 논한 것과 같은 것으로 확인되었지만 일본 여성의 4명 중 2명에게는 황달 증상이 나타났으며 소시호탕에 의한 간손상의 지표인 초기 ALT 수준이 246 to 1,335 IU/L 정도로 추정되고 있다. 그러나 소시호탕에 의한 간독성은 복용 중단 후 약 3개월이 지나면 어떠한 합병증이 없이 정상으로 돌아오는 것으로 확인되었다. 또한 소시호탕은 이러한 간독성뿐 아니라 면역-매개 기전을 통해 급성 폐손상 및 혈소판감소증(thrombocytopenia)도 유발할 수 있다고 추정하고 있다³³⁾. 소시호탕에 의한 독성감염의 발생은 황금(*Scutellaria baicalensis*)에 기인하는 것으로 추정되고 있다. 황금에 독성간염을 유발은 주요 성분인 skullcap diterpenoid의 CYP3A4에 의한 활성중간대 사체 생성에 기인한다. Skullcap diterpenoid의 활성

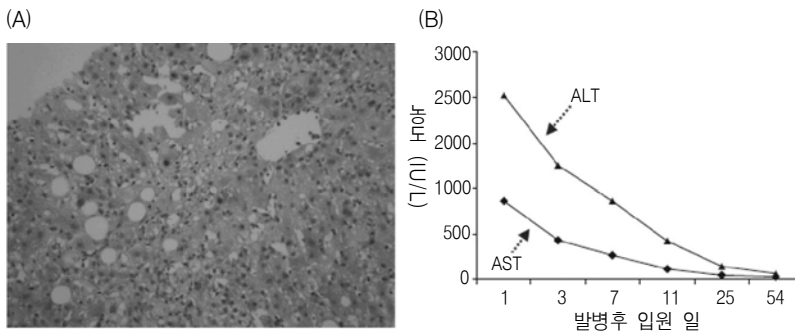


Fig. 13. Histologic lesions of human liver and serum ALT & AST caused by Xiao-Chai-Hu-Tang: Histologic lesions: centrilobular necrosis, spotty necrosis, steatosis, inflammatory infiltration (hematoxylin and eosin, x160)

중간대사체에 대한 정확한 구조는 확인되지 않았지만 Fig. 14의 A)에서 활성중간대사체를 제거하는 유일한 생체기전인 glutathione이 감소되는 것으로 간접적인 추정이 되고 있다. 또한 skullcap diterpenoid의 활성중간대사체 생성에 의한 세포사멸의 지표인 LDH 증가를 통해 Fig. 14의 A)에서처럼 확인되었다. 이러한 사멸은 세포예정사멸(apoptosis)에 기인하는 것으로 Fig 14의 B)와 C)에서 확인되었다. Caspase 3은 세포의 암세포로의 전환과 다른 세포에 대한 영향을 감소시키기 위해 스스로 죽음을 유도하는 세포예정사멸에 있어서 핵심적인 역할을 한다. Caspase 3의 활성화에 의한 세포자살의 중요한 세포병학적 변화의 특징인 핵과 미토콘드리아 등의 세포소기관 응축이 Fig. 14의 C)에서 확인할 수 있다. 따라서 황금은 주요 성분인 skullcap diterpenoid의 CYP3A4에 의한 활성중간대사체 생성을 통해 간세포의 세포자살을 통해 독성간염을 유발하는 것으로 추정된다.

이외 명확한 기전은 밝혀지지 않았지만 한약 또는 생약의 원료로 잠재적 간독성을 유발할 수 있는 Table 7에서처럼 장뇌, 양귀비, 마황, 고련피, 하수오, 그리고 뱀톱과 백굴채(애기똥풀; *Chelidonium majus*) 등의 조합으로 조제되는 Jin-Bu-Huan 등이 있다^{30,35,36,37}. 특히 심장독성을 유발하는 마황 역시 간독성을 유발하는 것으로 알려졌다. 이러한 간독성

은 마황의 한약으로의 복용보다 서구에서 마황추출-유래 제품을 복용한 환자에게 발생의 예가 다수 있다. 이러한 제품을 복용 6주 후 간이식이 필요할 만큼의 간손상으로 전격성 간부전(fulminant hepatic failure)으로 진행되는 것이 확인되었다. 수면제로 이용되는 길초근의 valerian 성분 역시 3주간의 차로 복용한 50세 여성에게 있어서 AST와 ALt 등의 간손상 지표가 증가와 더불어 경증의 간염유증과 간문맥의 염증이 확인되었다.

6. 한약 및 식물-유래 약물에 의한 간독성에 대한 진단

한약에 의한 간독성에 대한 추정과 원인적-연관성에 대한 규명은 상당히 어려운 것이 현실이다. 특히 한약에 의한 간독성 문제는 오랜 기간에 걸쳐 제기되어 왔지만 공식적 환례 보고를 통한 임상적인 자료가 거의 없기 때문에 진단 기준을 마련하는데 거의 불가능하다. 외국에서는 식물성천연추출물 복용에 의한 임상적 소견과 상황을 바탕으로 다양한 요인에 점수를 부과하여 식물천연추출물에 의한 간독성 판정을 기준을 마련하여 응용되고 있다. CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences, 의과학국제기구위원회)는 약인성

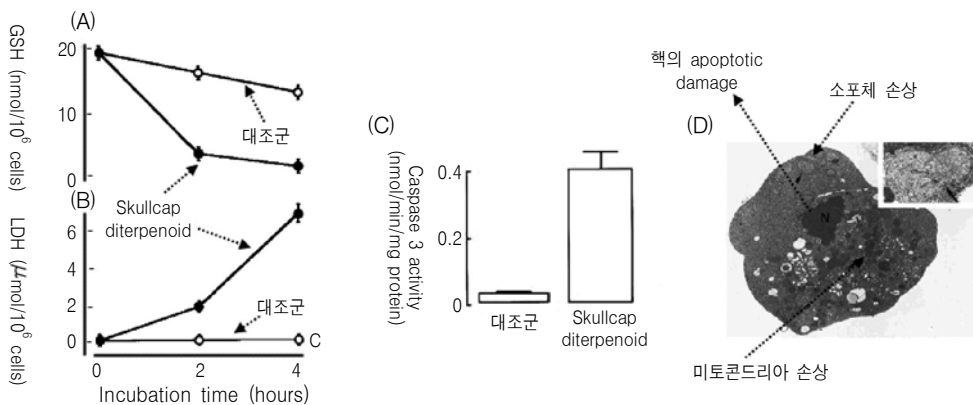


Fig. 14. LDH and GSH levels, caspase 3 activity, damaged hepatocytes caused by skullcap diterpenoid of *Scutellaria baicalensis*

Table 7. Korean traditional medicine potentially inducing hepatotoxicity

한약	임상응용	원인추정물질 및 한약종	간독성 기전	임상적 견해
장뇌(Chaparral)	- 통관규, 꺾란, 각기, 옴 등 삼충 - 항산화, 강장제 등	상록관목(<i>Larrea tridentata</i>)의 nordihydroguaiaretic acid	Cyclooxygenase 와 P450 활성화 저해	담즙정체, 담관염, 만성간염, 간경변
양귀비 또는 황연(Elandine)	소화불량 및 과민성 장 증후군	미확인	특이자가면역	만성간염 및 섬유증
마황(<i>Ephedra sinica</i>)	체중감소	Ephedrin	과민반응	급성간염, 자가면역반응
고련피(Margosa oil)	- 기생충, 배앓이, 옴, 약창 등의 치료의 치 - 강장제, 지통	<i>Azadirachza indica</i>	미토콘드리아 상해	신경계통질환인 Reye syndrome
하수오 (<i>Pleuropterus multiflorus</i>)	만성 학질, 만성 설사, 만성 간염, 옴, 장풍	미확인	미확인	급성간염
길초근(쥐오줌풀, <i>Valeriana fauriei</i> Briq)	정신불안증, 신경쇠약, 수면유도	valerian	미확인	간섬유증 및 간문맥 염증
Jin-Bu-Huan	항진정	뱀톱(<i>Lycopodium serratum</i>)	미확인	독성간염 및 면역알러지성 간염, 혈관지방증

간독성에 대한 재현 가능하고 유효한 원인적 연관성에 대한 범위와 기준을 개발하였다. Table 8은 CIOMS에 제시한 약인성-간독성에 대한 한약과의 원인적 연관성을 측정할 수 있는 항목과 점수표이다³⁸⁾. 각 항목에 대한 점수를 부여한 후 점수가 높을수록 한약복용과 간독성의 원인적 연관성이 높다. Table 9는 Maria와 Victorino 등에 의해 개발된 MV-진단표이다¹⁹⁾. VM 모델을 통해 약 50명의 환자를 이용하여 약인성-간독성의 원인적 연관성 확인을 통해 42 환자인 약 84% 수준으로 에서 원인적 연관성이 확인되었다. 그러나 MV-모델보다 CIOMS 모델이 더 유효한 측정방법으로 선호되고 있다.

요약 및 결론

모든 약물 투여는 정상적인 상황이 아닌 상태에서 이루어지기 때문에 처방 이전에 우선적으로 한약에 의한 간독성 가능성에 대한 위험요인을 고려해야

할 필요성이 있다. 이러한 위험요인은 Fig. 15에서 처럼 한약 측면, 개인의 유전적인 측면 및 환경적인 측면을 고려할 수 있다. 수많은 한약에 대한 체내에서 생체전환에 대한 연구는 현재까지 대단히 미비한 상태로 유효성분을 기준으로 약 1-5% 정도에 불과하다. 따라서 기존에 알려져 있는 활성화중간대사체를 생성하는 한약과 더불어 간독성을 유발하는 한약 및 당제에 대한 고려가 필요하다. 또한 한약의 투여 용량 역시 고려하여야 하는데 이는 개인의 대사능력과 관련한 유전적인 측면과 또한 연관되어 있다. 한약을 비롯한 약물에 대한 대사 능력에 따라 대사-능력 저하인(poor metabolizer), 대사-능력 우월인(extensive metabolizer) 그리고 대사-초능력인(ultra-rapid metabolizer) 등으로 구분되며 일반적인 인구에서 각각 7%, 90% 그리고 3% 정도의 비율로 존재한다. 일반적으로 대사 능력이 왕성한 사람이 일수록 약물에 대한 효능이 약한 반면에 대사-능력 저하인 경우에는 동일한 약물이라도 강하게 작용하는 특성이 있다. 특히 약

Table 8. CIOMS score fro causality assessment in drug-related liver injury

진단 항목	평가 점수 범위
발생시기별 기준	
- 한약 복용부터 간독성 발병까지 소요 시간	+1, +2
- 한약 복용 중단부터 간독성 발병까지 시간	+1, 0
- 한약 복용에 의한 시간별 반응 과정	-2, -1, +1, +2, +3
간독성 위험요인	
- 연령	+1, 0
- 음주	+1, 0
한약 복용과 동시 양약 처방	-3, -2, -1, 0
비약인성 원인의 배제	-3, -2, -1, 0, +1, +2
간독성과 관련된 측정에 대한 참고 자료(AST 및 ALT 등)	0, +1, +2
한약 재투여	-2, -1, 0, +1, +2, +3

Table 9. Maria and Victorino score for causality assessment in drug-related liver injury

진단 항목	평가 점수 범위
발생시기별 기준	
- 한약 복용부터 간독성 발병까지 소요 시간	+1, +2, +3
- 한약 복용 중단부터 간독성 발병까지 시간	-3, -2, -1, 0, +1, +2, +3
- 한약 복용에 의한 시간별 반응 과정	0, +1, +2, +3
간 외의 증상 발현	0, +1, +2, +3
비약인성 원인의 배제	-3, -2, -1, 0, +1, +2, +3
간독성과 관련된 측정에 대한 참고 자료(AST 및 ALT 등)	-3, -2, -1, 0, +1, +2
한약 재투여	-2, -1, 0, +1, +2, +3

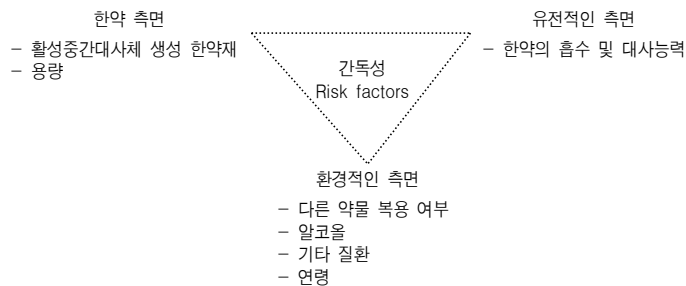


Fig. 15. Risk factors in korean traditional medicine- induced hepatotoxicity.

물의 이러한 다형성과 관련된 가장 중요한 유전적 차이는 P450 효소이며 특히 한약 성분 중 glycoside 대사가 많이 이루어지는 소장에서의 대사 능력 등이

고려의 대상이다. 한약의 간독성 예방을 위해서는 개인의 다른 약물 및 음주와 기타 질환에 고려 역시 중요하다. 이들 약물과 알코올은 P450의 효소 발현

에 중요한 영향을 주는데 특히 알코올은 CYP2E1 및 CYP3A4의 발현을 유도하여 한약의 대사과정에 큰 영향을 준다. 한약 투여와 간독성과 관련하여 가장 취약한 연령층은 어린이와 50세 이상의 여성이다. 특히 50세 이상 여성층은 한약 및 식물성추출물 건강보조식품 복용에 의한 간독성 발병율이 약 50% 차지하기 때문에 특별한 주의가 필요하다.

한약복용에 의해 간독성의 지표인 ALT과 AST 등이 상승하면 즉각적으로 투여를 중단해야 한다. Fig. 16은 약물 복용에 의한 간독성의 중요한 지표인 ALT의 상승과 투약 중지 후의 혈청 농도변화의 일반적인 양상을 나타낸 것이다. 투약을 중단하게 되면 ALT는 약 2주에서 12주 이내 혈청농도가 정상수치로 회복되며 대부분 간독성은 가역적인 현상으로 추정되고 있다.

이와 같은 ALT 변화에 따른 한약의 투약 중지 후 지속적인 간독성에 대한 임상생화학적 및 조직병리학적 관찰이 필요하다. 일반적으로 약물에 의한 간독성이 활성중간대사체 생성과 산화적 스트레스에 의한 glutathione 고갈에 대한 인식을 바탕으로 N-acetylcysteine를 처방하는 경우가 있다. N-acetylcysteine은 강력한 항산화물질이며 산화적 스트레스를 감소시키는데 유효한 영양물질이다. 또한 약물의 투여 전이나 간독성 유발 직후 효능이 있는 것으로 추정되고 있다. 그러나 면역-매개 과민반응의 가능성과 투여의 시기에서 어려움 때문에 실제적으로 적용은 거의 없다. 또한 약물에 의한 간독성을 유발하는 활성중간대사체나 산화적 스트레스는 반감기가 거의

초단위이기 때문에 적절한 처방 시기를 정하기가 어렵다. 따라서 한약에 의한 간독성 예방은 위험요인에 대한 적극적인 반영과 간독성이 의심되는 경우에는 즉각적인 투약 중지가 가장 바람직하다.

이와 같이 독성학적인 측면에서 한약에 의한 간독성 사례와 기전 그리고 예방적인 측면에서 접근할 수 있다. 그러나 한약에 의한 간독성에 대해 확실한 원인적 연관성을 규명하기에는 단순한 환례보고 정도이며 임상적 측면에서 구체적 자료가 부족하여 전반적으로 파악하기에는 어렵다. 특히 이러한 문제는 중국적으로 의료사고와 관련하여 이해되기도 하는 측면과 학문적 접근보다 상호 문제점을 지적하는 자료로 이용될 수 있는 가능성에 기인하기도 한다.

감사의 글

이 논문은 2009년 상지대학교 연구년 결과물제출 목적에 의해서 작성된 것이다.

참고문헌

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. *J Am Med Assoc.* 1998;280:1569-1575.
2. Stricker B. *Drug-induced Hepatic Injury.* 2nd edn. Amsterdam: Elsevier; 1992:25-35.
3. Jean-Pastor MJ, Bilan J. des accidents htpatiques medicamenteux recueillis par la pharmacovigilance française. *Therapie,* 1984;39:493-500.
4. Dossing M, Andreasen BP. Drug-induced liver disease in Denmark. An analysis of 572 cases of hepatotoxicity reported to the Danish board of adverse reaction to drugs. *Stand J Gastroenter.* 1982;17:205511.
5. 식품의약품안전청, 한약 간독성보고서, 2005;20-40.
6. Dominique L, Hepatotoxicity of herbal remedies,

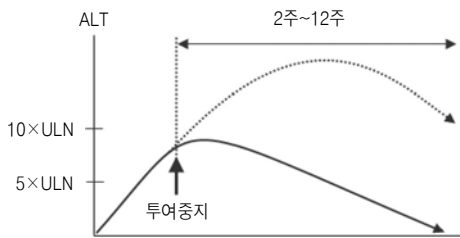


Fig. 16. Changes of ALT pattern either in drug-consecutive treatment or drug-treatment stop after ALT elevation

- Journal of Hepatology. 1997;26(Suppl. 1):47-51.
7. Parola M, Robino G, Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001;35: 297-306.
 8. Fujita K, Kamataki T. Genetically engineered bacterial cells co-expressing human cytochrome P450 with NADPH cytochrome P450 reductase: prediction of metabolism and toxicity of drugs in humans. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2002;17: 1-22.
 9. Lynch T, Price A. "The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects". *American Family Physician*. 2007;76(3):391-6.
 10. Ajay K, Vetel YI, Ashok P, Bhosle P, Ingawale D. Drug Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Review, *The Internet Journal of Pharmacology*. 2010;8(2):313-328.
 11. Tarantino G, Minno D, Capone D. Drug-induced liver injury: Is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol*. 2009;15(23):2817-2833.
 12. Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rod& J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd edn, Vol. 2. Oxford University Press, 1999:1261-315.
 13. 박영철. 독성학의 분자-생화학적 원리. 한국학술정보(주), 2010;40-45.
 14. Beaune PH, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum auto-antibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1987;84:551-5.
 15. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust*. 2002;177:440-443.
 16. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatol*. 2003; 37:924-930.
 17. 서정철, 전원중, 박성순, 김석형, 이기만, 채희복, et al. 급성 독성간염 48예의 임상 경험, *대한간학회지*, 2006;12(1):74-81.
 18. Marti L, Del Olmo JA, Tosca J, Ornia E, Garcia-Torres ML, Serra MA, et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:258-265.
 19. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26: 664-69.
 20. Takahashi Y, Okuda K. Fulminant hepatitis in Japan: etiology and prognostic prediction, *Chin J Gastroenterol*. 1993;10:337-350.
 21. Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, Beaune PH, Pessayre D, Mansuy D. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23:443-51.
 22. Melchart, D, Linde, jS, Hager, zJ, Kaesmayr, TD, Shaw, R, Bauer, W, et al. Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. *JAMA*. 1999; 282:28-29.
 23. Kang JS, Wanibuchi H, Morimura K, Wongpoomchai R, Chusiri Y, Gonzalez F, et al. Role of CYP2E1 in thioacetamide-induced mouse hepatotoxicity, *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;228:295-300.
 24. Fu PP, Xia QS, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine alkaloids-genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab Rev*. 2004;36:1-55.
 25. Mattocks AR. Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids. London Academic Press, 1986.
 26. Prakash S, Pereira T, Paul E. Seawright A. Pyrrolizidine alkaloids in human diet Arungdrum Mutation Research. 1999;443:53-67.
 27. Petry TW, Bowden GT, Huxtable RJ, Sipes IG. Characterization of hepatic DNA damage induced

- in rats by the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline. *Cancer Res.* 1984;44:1505-1509.
28. Yan CC and Huxtable RJ. Effects of Monocrotaline, Pyrrolizidine Alkaloid on Glutathione Metabolism in the Rat, *Biochemical Pharmacology*, 1996; 51:375-379.
 29. Copple B, Ganey P, Liver inflammation during monocrotaline hepatotoxicity *Toxicology*. 2003; 190:155-169.
 30. 안병민, 생약재에 의한 간독성, *대한의사협회지*, 2007;특집:318-324.
 31. 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;40:1845-1848.
 32. Hsu L, Huang Y, Tsay S, Chang F, Lee S. Acute Hepatitis Induced by Chinese Hepatoprotective H Xiao-Chai-Hu-Tangerb, *J Chin Med Assoc.* 2006;69(2):86-88.
 33. Kiguchi T, Kimura F, Niiya K, Katayama Y, Harada M. Acute hrombocytopenic purpura after ingestion of Sho-saiko-to for hepatitis. *Liver.* 2000;20:491.
 34. Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, Robin MA, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocyte. *Hepatology* 2000;32:303-311.
 35. Richard T. Tovar, MD. Herbal Toxicity Disease-a-Month, 2009;55(10):592-641.
 36. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D, Herbal hepatotoxicity. *Journal of Hepatology.* 2005;43: 901-910.
 37. Vassiliadis, T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumpoumaris A, et al. Letters to the Editor: Valeriana hepatotoxicity, *Sleep Medicine.* 2009;10:935-936.
 38. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of druginduced liver disorders. *J Hepatol.* 1990;11:272-276.