

한방병원 입원환자의 한·양방 약물 병용에 따른 간 기능 안전성 평가 : 전향적 관찰연구

배수현¹, 박상은², 강창완³, 홍상훈¹

¹동의대학교 부속 동의료원 한방내과, ²동의대학교 부속 울산한방병원 한방내과, ³동의대학교 데이터정보학과

Safety of Korean Herbal Medicine Used with Western Medicine on Liver Function : Prospective Observational Study

Su-hyun Bae¹, Sang-eun Park², Chang-wan Kang³, Sang-hoon Hong¹

¹Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University, Dong-Eui Medial Center

²Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University, Ul-san Hospital

³Dept. of Data Information Science, College of Natural Science, Dong-Eui University

ABSTRACT

Objectives : To investigate the incidence of drug-induced liver injury (DILI) by combined-prescription of Korean herbal medicine (KHM: prescribed herbal medicine by doctors of traditional Korean medicine) and Western medicine on liver function.

Methods : Sixty-nine in-patients who took KHM and Western medicine for various conditions were enrolled for prospective observational study. All subjects were given liver and renal function tests at the start of hospitalization to establish a baseline. After taking KHM and Western medicine, tests were done at approximately 4-week intervals afterwards.

Results : Fifty-three subjects showed normal liver function test (LFT) at baseline. 50 subjects (72.5%) remained within the normal range at the second test, while 3 subjects (4.3%) tests revealed slight increase of LFT. However not a single patient had a high enough raised LFT to indicate liver injury. Sixteen of 69 subjects had abnormal baseline, 11 subjects recovered to normal levels and 5 subjects remained at abnormal level. Among all subjects, there was no statistically significant increase in LFT level between the first and second tests.

Conclusions : This study shows that the combined-prescription of KHM and Western medicine did not cause any DILI. In some cases, combined treatment increased LFT levels but those increases were not high enough to have statistical significance. Additional large scale and systematical studies are required for more conclusive proof and results.

Key words : drug-induced liver injury, herbal medicine, adverse drug reaction, liver function tests

1. 서 론

보완대체의학에 대한 관심이 국내 뿐 아니라 국
외에서도 증가되면서 한약의 복용 및 이와 관련한

· 교신저자: 홍상훈 부산시 부산진구 양정2동 산 45-1
동의대학교 한의과대학 한방내과학교실
TEL: 051-850-8810 FAX: 051-867-5162
E-mail: shhong@deu.ac.kr

연구도 활발히 늘어나고 있다. 그 중에서 한약의
안전성, 특히 한약으로 인한 약인성 간 손상(DILI,
drug-induced liver injury)의 발생이 중요한 문제로
대두되고 있는데 간의 장관의 흡수면에서 나온 정
맥혈을 직접 유입 받고, 문맥혈로 흡수된 모든 섭
취물질에 노출되어 다른 기관들보다도 독성 손상
을 입는 일이 많기 때문이다.

이런 흐름에 따라 세계적으로도 한약으로 인해

발생한 간 손상 사례^{2,3}, 전체 약인성 간 손상에서 한약의 비중^{4,5}, 한약으로 인한 약인성 간 손상의 발생빈도와 예후에 관한 조사⁶⁻⁸ 등 많은 연구가 진행되어 왔다. 하지만 대부분의 연구들이 후향적 설계이고 전향적 설계로 진행된 연구라고 하더라도 한약 단독 투여에 의한 분석이었다. 국내에서 실시한 한 연구에서 한약과 양약 동시 복용군에 대한 전향적 관찰연구⁹가 있었지만 임상증상과 검사 수치 변화에 대해 세밀한 분석이 이루어지지 않았다.

현재 국내의 경우 많은 환자들이 한약과 양약을 동시에 복용하며 병을 치료하고 있다. 따라서 한약과 양약을 동시에 복용했을 때 나타나는 부작용 또는 간 기능 안전성에 관한 연구, 특히 환자가 자각하는 임상증상의 분석을 동반한 전향적 연구가 필요하다.

이에 본 연구에서는, 한약과 양약을 양용하는 경우 간 기능의 안전성을 확인하기 위해 한방병원에 입원하여 4주 이상 치료받은 환자들을 대상으로 복용 중인 한약과 양약, 약 4주 동안의 간 기능 검사와 신장 기능 검사 수치 변화, 그리고 간 손상과 관련된 자각증상 변화를 전향적으로 관찰, 조사하였다. 그 결과를 바탕으로 한·양약 병용 투여가 간 기능 변화와 어떠한 상관성이 있는지 통계적 검정을 통해 분석하였다. 나아가 한약 관련 약인성 간 손상에 관한 기존 연구들의 제한점을 지적하고 개선방안을 제시하여 이후 연구 방향과 연구 설계 방법 등에 대해서도 모색하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 전향적 관찰연구로 설계되었다. 연구를 시행하기 전에 D부속대학 한방병원의 institutional review board(IRB)의 임상시험윤리규정 심의를 통과하여 연구계획서를 승인받았다. D대학교 부속한방병원에서 2011년 12월부터 2012년 11월 사이에 한방치료를 받기 위해 입원하여, 한약과 양약을 동

시에 복용하는 환자에게 연구 취지를 설명하고 서면으로 동의한 환자들을 대상으로 하였다. 환자의 질병명, 혹은 한약을 복용하려는 이유에 대해서는 제한을 두지 않았다. 연구대상 배제기준으로는 liver function tests(LFT)가 정상 상한치의 5배 이상인 자, 관찰기간 중에 LFT가 상승하여 정상치의 5배 이상 되는 자, 신장 또는 간·담도계 질환(간염, 지방간, 간경화, 간암, 담도폐색 등)자, 악성 종양의 기왕력이 있는 자, 임신부나 수유부 및 임신에 대한 계획이 있는 자, 의식 또는 인지 저하로 명확한 의사소통이 어려운 환자, 기타 임상연구 담당자가 적절하지 못하다고 판단한 경우를 기준으로 제외하였다. LFT가 상승했으나, 상승치가 정상 기준의 5배 미만일 경우는 연구에 제외시키지 않았는데, 이는 심각하지 않은 LFT 상승 환자들이 간 기능 개선을 위해서 혹은 다른 이유로 한약을 복용하는 경우가 있고 이 경우의 안전성도 함께 검증하기 위해서였다.

2. 연구방법

1) 혈액채취 및 분석

약물투여가 시작되기 전 1차 정맥채혈을 하고, 약 4주 동안 한약과 양약을 동시에 복용한 후 2차 채혈을 실시하였다. 채혈 및 검사 분석은 대한임상정도관리협회의 정도관리 심의를 통과한 D의료원 내 진단검사실을 이용하였다. 검사 항목은 간 기능은 aspartic aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin(TB), direct bilirubin(DB)이고 신장 기능은 blood urea nitrogen(BUN), creatinine(Crea.), uric acid 등 총 8개 항목을 검사하였다.

2) 설문지 작성

약물 투여 전 1차 설문지를 작성하고 약 4주 동안 한약과 양약을 동시에 복용한 후 다시 2차 설문지를 작성하였다. 1차 설문지에서는 대상자의 기본적인 인구학적 정보 이외에 과거의 양약 복용력, 간 질환 과거력, 가족력, 음주력, 흡연력과 급성 독성

간 손상 환자의 임상적 양상 연구에 근거한 간질환 관련 자각증상¹⁰(8개 항목) 등을 조사하였다 (Table 1).

Table 1. Contents of Questionnaire.

설문 문항		설문 내용
1차 문항	대상자의 과거력	1) 간염/보균자 2) 지방간 3) 간경화 4) 간암 5) 담도계 질환
	가족력	1) 간염 2) 지방간 3) 간경화 4) 간암 5) 고지혈증
	음주상태	1) 마신다 2) 마시다 끊었다 3) 안 마신다 4) 음주 시작 연령
	운동	평소 건강을 위한 운동 여부 및 횟수
흡연상태 및 흡연량		1) 안 피움 2) 피우다 끊음(흡연 년 감/day, 금연 년)
황달		1) 목황 2) 신황 3) 뇨황
피로		
소양감		
1, 2차 공통 문항	소화불량	
	식욕부진	
	오심	1) 0회 2) 5회 미만/일 3) 5회 이상/일 4) 10회 이상/일
	복부팽만감	1) 0회 2) 30분 3) 1시간 4) 2시간
간부압통(타진)		좌측 복부 타진시의 압통 대비 비율(%)
기타		

2차 설문에서는 약물복용 기간 중의 임상증상 변화, 다른 약물이나 건강기능 식품의 복용여부, 약물의 부작용으로 나타난 증상이 있는지 등을 조사하였다. 1, 2차 설문지 모두 미리 정한 항목에 의거하여 정해진 교육을 이수한 한의사가 대상자를 면접하여 조사하였다.

3) 당제의 제조와 처방 기록

한의사의 처방에 따라 한약 전탕기로 약 2시간 동안 달여 당제를 만들고 파우치에 진공 포장한 형태로 대상자에게 1일 2-3회 제공하였다. 대상자가 복용한 처방에 포함된 약재를 모두 기록하였고 약재별 사용빈도, 처방에 포함된 평균 약재의 수를 분석하였다. 기존에 약인성 간 손상이 보고되었던 약재의 종류와 사용 빈도도 조사하였다.

4) 양약 처방 기록

증상 및 질환에 근거하여 필요하다고 판단되어 의사에 의해 처방받은 양약을 제한 없이 복용하였고 이를 모두 기록하였다. 처방에 포함된 약물명, 평균 약물 수, 약물별 사용빈도를 분석하였다.

5) 혈액검사 결과분석

(1) 간 기능검사 결과 평가

'간 손상'의 기준은 1989년 Council for international organizations of medical sciences(CIOMS)에서 채택한 기준¹¹을 참고로 하여 AST, ALT, ALP 수치 중 한 가지 이상의 항목이 정상범위 상한치의 2배 이상 증가한 경우로 하였다. 약인성 간 손상의 인과관계 산정은 RUCAM 척도를 이용하였다.

간 손상의 유형은 간 기능 검사의 이상 형태에 따라 간세포형, 담즙정체형, 혼합형 간 손상으로 다음과 같은 기준으로 구분하였다^{11,12}.

① 간세포형 간 손상

ALT 수치만 정상 상한치의 2배 이상이거나 ALP에 대한 ALT의 활성도(효소 정상 상한치의 배수) 비가 5배 이상일 때

② 담즙정체형 간 손상

ALP 수치만 정상 상한치의 2배 이상이거나 ALP에 대한 ALT의 활성도 비가 2이하일 때

③ 혼합형 간 손상

ALT 수치와 ALP 수치가 모두 정상 상한치의 2배 이상이면서 ALP에 대한 ALT의 활성도 비가 2에서 5사이일 때

조사에 포함된 LFT 각 항목의 정상범위 기준은 다음과 같다.

- AST : 8-35 U/l
- ALT : 8-35 U/l
- ALP : 30-120 U/l
- TB : 0.3-1.3 mg/dl
- DB : 0.1-0.4 mg/dl

(2) 신장 기능 검사 결과 평가

조사에 포함된 RFT 각 항목의 정상범위 기준은 다음과 같다.

- BUN : 8-20 mg/dl
- Crea. : 0.6-1.3 mg/dl
- Uric acid : 2-7 mg/dl

(3) 통계분석

연속변수에 대해서는 평균과 표준편차로, 범주 변수에 대해서는 빈도와 백분율로 데이터를 표시하였다. 간 기능 검사의 정상과 비정상 분포 변화 검정에는 McNemar test 을 사용하였고, 한약 복용 전후의 검사수치 비교에는 대응표본 t 검정 (paired t-test) 및 비모수 검정 (Wilcoxon-signed rank test)을 사용하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 12.0 및 G power 3.1 을 사용하였고, $p < 0.05$ 일 때 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 연구대상자의 특성

본 연구에 등록된 연구 대상자는 69명이었다. 대상자의 평균 연령은 64.01±11.35세 이었고 성별 분포는 여자가 46명(66.7%), 남자가 23명(33.3%) 이었다. 간질환 과거력을 가지고 있는 사람은 연구대상 제외 조건이기 때문에 없었고, 간질환 가족력을 가지고 있는 사람은 1명으로 1.4%이었다.

현재 음주자는 15명(21.7%), 현재 흡연자는 11명(15.9%), 평소 규칙적인 운동을 한 비율은 2명(2.9%)이었다. 최근 90일간의 약물 복용력에서, 단 기간이라도 한약을 복용한 적이 있느냐는 질문에 복용했다고 응답한 대상자는 없었고 양약을 복용한 대상자들은 45명(65.2%)이었다. 대상자들이 한방치료를 위해 한방병원에 입원하게 된 주소증은 신경계 질환이 65명(94.2%)으로 가장 많았고 근골격계 통증 질환과 피부질환이 각각 2명(2.9%)씩의 비율을 차지했다(Table 2).

Table 2. Patient Characteristics. (n=69)

Characteristics		mean±SD or n (%)
Age (yrs)		64.01±11.35
Gender (male : female)		23 (33.3) : 46 (66.7)
Family history of disease		1 (1.4)
Drinker (present)		15 (21.7)
Smoker (present)		11 (15.9)
Exercise		2 (2.9)
Primary diagnosis groups (multiple choice)	Musculoskeletal disorders	2 (2.9)
	Neurological disorders	65 (94.2)
	dermatological disorders	2 (2.9)
Drug medication (during previous 90 days)	nothing	24 (34.8)
	Western drug	45 (65.2)
	KHM and/or FMP	0 (0)
	Western drug plus KHM, FMP	0 (0)
Duration of medication (days)		32.42±6.96

SD : standard deviation, KHM : Korean herbal medicine, FMP : functional medicinal products

2. 1, 2차 혈액검사 분석

69명의 대상자들을 대상으로 한 간 기능 검사 및 신장 기능 검사의 평균과 증감을 분석하였다. AST, ALT, ALP의 평균값은 모두 1차 검사에서보다 2차 검사에서 감소하였다. 전체 69명 중 63명에서 시행한 TB, DB의 평균값 역시 각각 조금씩 감

소하였고 전체 69명 중 66명에서 시행한 BUN의 평균값은 감소, Crea., Uric acid의 평균값은 증가하였다(Table 3). 모든 검사 항목에서 1차와 2차 사이에 약간의 평균값 변화가 있었지만 그 정도가 작고 정상 범위 내에서의 미미한 변화였기 때문에 임상적 차이나 의의를 나타낸다고 할 수 없었다.

Table 3. Comparison of LFT and RFT Value at 1st and 2nd Test.

Parameter	1st LFT	2nd LFT	Mean change	
AST (U/l) (n=69)	24.10±10.53	22.00±6.87	-2.10±9.68	
ALT (U/l) (n=69)	21.87±14.38	20.39±11.45	-1.48±14.12	
ALP (U/l) (n=69)	73.39±29.93	67.06±32.86	-6.33±27.88	
LFT (mean±SD)	TB (mg/dl) (n=63)	0.71±0.33	0.66±0.23	-0.05±0.28
	DB (mg/dl) (n=63)	0.12±0.06	0.11±0.03	-0.01±0.06
	BUN (mg/dl) (n=66)	14.38±5.08	13.86±4.36	-0.51±5.27
	Crea. (mg/dl) (n=66)	0.86±0.23	0.86±0.24	0.01±0.11
	Uric acid (mg/dl) (n=66)	4.67±1.56	5.07±1.82	0.44±1.38
	normal n (%)	57 (82.6)	63 (91.3)	
abnormal n (%)	12 (17.4)	6 (8.3)		

SD : standard deviation, LFT : liver function test, AST : aspartic aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, TB : total bilirubin, DB : direct bilirubin, BUN : blood urea nitrogen, Crea. : creatinine

3. 자각증상 설문 분석

총 8가지의 설문 문항에 대해 응답한 대상자는 전체 69명 중 66명이었다. 피로, 소양감, 소화불량, 식욕부진의 설문은 증상이 없거나 가장 양호한 상태를 0으로, 가장 증상이 악화된 상태를 10으로 가정하고 그 사이를 10등분한 것을 척도로 하여 대상자 스스로 자신의 상태에 해당하는 지점을 가리키

도록 하였다. 황달과 간부압통 항목은 동일한 기준에 입각하여 문진하는 의료진이 망진, 타진을 통해 기록하였고 복부팽만감과 오심은 발생 빈도나 지속시간을 기준으로 측정하였다. 가장 많이 호소한 증상은 피로, 식욕부진, 소화불량 순이었으며 1, 2차 설문 간에 증상의 변화는 미미했다(Table 4).

Table 4. Symptoms and Signs of Liver Injury.

	1st survey			2nd survey		
	mean±SD	n	maximum/minimum	mean±SD	n	maximum/minimum
Jaundice	-	1	eye/-	-	1	eye/-
Fatigue	3.36±1.38	56	8/0	3.05±1.04	55	7/0
Uredo	-	1	1/0	-	1	1/0
Dyspepsia	0.68±1.48	16	6/0	0.45±1.07	14	6/0
Anorexia	1.61±2.13	30	8/0	1.56±2.02	30	6/0
Nausea	-	4	< 5 times/-	-	3	< 5 times/-
Abdominal distension	-	4	2 hours/-	-	3	2 hours/-
Oppressive pain of upper abdomen etc.	-	1	3 times/-	-	1	3 times/-

4. 사용 한약재 분석

대상자 모두가 한약을 복용하였으며, 처방에 포함된 약재를 별도로 제한하지 않았다. 총 177 가지의 약재가 사용되었고 처방 당 평균 약재 수는 25.3±10.1개 이었다. 상위 10개의 다빈도 사용 약재는 감초, 백출, 인삼, 당귀, 생강, 진피, 백복령, 황기, 천궁, 시호 순이었으며 약인성 간 손상의 원인으로 추정되거나 증례 보고가 있었던 한약재(시호, 산약, 갈근, 황금, 마황)는 69명 중 56명(81.2%)의 대상자들에게 사용되었다(Table 5).

5. 사용 양약 성분 분석

대상자 모두가 양약을 복용하였으며, 처방에 포함된 약 성분을 별도로 제한하지는 않았다. 총 332 가지의 약물이 사용되었고, 대상자 한 명 당 평균 약물 수는 10.3±5.5개였다. 약인성 간 손상의 원인으로 추정되거나 증례 보고가 있었던 항생제, 비스테로이드성소염제, 항경련제, 고지혈증 치료제 등^{13,14}도 포함되어 있었고 그 중 상위 다빈도 사용 약재는 제품명으로 plavix와 aspirin이 가장 많았고 Co-Diovan, lipitor, stillen, magmil순 이었다.

Table 5. Korean Herbs Used in the Prescriptions.

Use of KHM	Scientific name	n (% of 69 subjects)
Frequently used herbs	Glycyrrhiza glabra Linne (감초)	62 (89.8)
	Atractylodes japonica koidzumi (백출)	52 (75.4)
	Panax ginseng (인삼)	51 (73.9)
	Angelica gigas (당귀)	47 (68.1)
	Zingiber officinale (생강)	45 (65.2)
	Citrus unshiu Markovich (진피)	44 (63.8)
	Poria cocos Wolf (백복령)	42 (60.9)
	Astragalus membranaceus (황기)	41 (59.4)
	Cnidium officinal (천궁)	38 (55.1)
	Bupleurum falcatum Linne (시호)	36 (52.2)
Herbs with case reports of adverse reaction	Bupleurum falcatum Linne (시호)	36 (52.2)
	Dioscorea batatas Decne (산약)	11 (15.9)
	Pueraria lobata Ohwil (갈근)	9 (13.0)
	Scutellaria baicalensis (황금)	27 (39.1)
	Ephedra sinica Stapf (마황)	6 (8.7)
Overall number of herbs		177
Number of herbs in one prescription (mean±SD)		25.3±10.1

KHM : Korean herbal medicine

6. 1, 2차 검사에서의 정상, 비정상의 변화 양상

1차 검사에서는 69명 중 정상이 53명(76.8%), 비정상이 16명(23.2%) 이었고, 2차 검사에서는 69명 중 61명(88.4%)이 정상, 8명(11.6%)이 비정상이었다. 검사 항목별로 살펴보면, 1차 간 기능 검사에서 AST가 정상인 사람은 61명(88.4%), 비정상인 사람은 8명(11.6%)이었고, ALT가 정상인 사람은 59명(85.5%), 비정상인 사람은 10명(14.5%)이었으며, ALP가 정상인 사람은 65명(94.2%), 비정상인 사람은 4명(5.8%)이었다. 2차 간 기능 검사에서 AST가 정상인 사람은 66명(95.7%), 비정상인 사람은 3명(4.3%)이었고, ALT가 정상인 사람은 63명(91.3%), 비정상인 사람은 6명(8.7%)이었으며, ALP가 정상인 사람은 67명(97.1%), 비정상인 사람은 2명(2.9%)이었다. 1차 검사에서는 정상이었던 53명 중에서 한약 투여 후 계속 정상 범위 내 소견을 보인 사람은 50명, 비정상 수치로 변한 사람은 3명이었으며

이 3명의 LFT 증가 수치는 정상 상한치의 2배 이내($\times 2$ ULN)의 범위에 있었다(Table 7).

반대로 1차 간 기능 검사에서 비정상이던 16명 중 2차 검사에서 정상소견을 보인 대상자는 11명(15.9%), 2차 검사까지 계속 이상소견을 보인 대상자는 5명(7.24%)이었다. 이 5명의 검사 수치 또한 정상 상한치의 2배 이내 이었으며, 임상증상의 악화는 없었다. 자각증상 설문에 응답한 66명의 임상증상 변화에서도 대부분의 경우에서 호전되거나 유지되었고 2명의 대상자에게서만 약간의 증상 악화가 있었지만 LFT의 상승은 동반하지 않아 약물의 유해성과는 관련이 없었다.

1, 2차 검사의 정상, 비정상 변화를 살펴보면, 비정상에서 정상으로 된 사람(11명)이 정상에서 비정상으로 된 사람(3명)보다 많았다. 그러나 McNemar test 상 유의한 의미는 없었다(Table 6).

Table 6. Change of LFT at 1st and 2nd Test.

		2nd LFT n (%)			McNemar test (<i>p</i> -value)	
		normal	Abnormal	total n (%)		
1st LFT n (%)	AST	normal	59	2	61 (88.4)	0.180
		abnormal	7	1	8 (11.6)	
		total n (%)	66 (95.7)	3 (4.3)	69 (100)	
	ALT	normal	56	3	59 (85.5)	0.344
		abnormal	7	3	10 (14.5)	
		total n (%)	63 (91.3)	6 (8.7)	69 (100)	
	ALP	normal	64	1	65 (94.2)	0.625
		abnormal	3	1	4 (5.8)	
		total n (%)	67 (97.1)	2 (2.9)	69 (100)	
	Total LFT	normal	50 (72.5)	3 (4.3)	53 (76.8)	0.057
		abnormal	11 (15.9)	5 (7.3)	16 (23.2)	
		total n (%)	61 (88.4)	8 (11.6)	69 (100)	

LFT : liver function test, AST : aspartic aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase

Table 7. Clinical Data of Abnormalized LFT Event.

subjects gender/age		F/65		M/54		M/79	
		1st check	2nd check	1st check	2nd check	1st check	2nd check
LFT	AST (U/l)	32	37	33	30	33	37
	ALT (U/l)	24	29	25	44	17	56
	ALP (U/l)	107	159	52	56	105	113
	TB (mg/dl)	0.9	0.6	1.0	0.8	1.7	1.0
	DB (mg/dl)	0.2	0.1	0.2	0.1	0.5	0.1
RFT	BUN (mg/dl)	20.0	10.0	13.0	10.0	19.0	15.0
	Crea. (mg/dl)	0.7	0.7	1.1	1.0	1.2	0.9
	Uric acid (mg/dl)	4.2	4.2	5.6	9.5	7.5	6.8
clinical symptoms and signs	jaundice	-	-	-	-	-	-
	fatigue	3	3	3	3	0	0
	uredo	0	0	0	0	0	0
	dyspepsia	5	2	0	0	0	0
	anorexia	4	4	0	0	0	0
	nausea	< 5 times	-	-	-	-	-
	abdominal distension	-	-	-	-	-	-
oppressive pain of upper abdomen	-	-	-	-	-	-	

LFT : liver function test, AST : aspartic aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, TB : total bilirubin, DB : direct bilirubin, BUN : blood urea nitrogen, Crea. : creatinine

IV. 고 찰

의학과 과학기술의 발전에 따라 전 세계적으로 질병의 종류와 이에 처방하는 약물이 늘어나고 약물유해반응(adverse drug reaction)의 발생 또한 비례하게 증가하고 있다. 약물유해반응 중에서도 특히 간 손상 반응은 대상자에게 치명적인 위해를 가져다 줄 수 있어서 더욱 주의를 기울여 관찰하고 관리해야 한다. 그래서 국내외적으로 이러한 약인성 간 손상에 대한 임상 연구, 실험 연구, 설문 조사, 시스템 분석 등이 오래 전부터 시행되어 오고 있지만 연구별로 결과의 편차가 크고²⁻⁸ 전향적 연구가 부족하다는 한계가 있었다.

따라서 본 연구에서는 다양한 증상과 질환으로 한방병원에 입원한 환자들에게 약 4주간 한약과 양약을 병용 투여한 전, 후의 간장, 신장 기능 검사 변화와 자각증상 변화를 전향적으로 관찰하였다. 그리고 그 결과를 토대로 한약과 양약의 병용투여 후 '간 기능 검사 이상' 또는 '간 손상'의 발생비율, 각 경우의 발생원인 판별을 통해 한약의 안전성을 검증하고자 하였다.

본 연구의 대상자들은 성별(여>남), 연령(60세 이상), 한약 1일 섭취량(2첩 3팩으로 3회/일)에서 이전의 대규모 연구¹⁵와 유사한 분포를 보이므로 한국에서의 일반적인 한약 복용 실태를 반영한다고 볼 수 있었다.

혈액검사 결과 상 전체 69명의 1, 2차 검사에서 AST는 평균 24.10에서 22.00로, ALT는 평균 21.87에서 20.39로, ALP는 평균 73.39에서 67.06으로 모두 감소하였다. 하지만 통계적 유의성은 없는 감소로 이는 한약과 양약의 동시 복용은 LFT에 영향을 주지 않음을 보여준다.

LFT 검사 수치를 분석하는 데 있어서 많은 연구들은 한약 복용 전후에서 전체 대상자의 LFT 평균값을 비교하지만 검사 수치가 많이 증가한 사람과 많이 감소한 사람이 비슷한 숫자로 섞여 있을 경우 간 손상이 발생하였더라도 평균에는 별다

른 변화가 없을 수 있다. 따라서 중요한 것은 집단의 평균이 아니라 그 집단 중에서 단 1례라도 간 손상이 발생했는지의 여부¹⁶라는 지적에 따라 검사 수치 이상자에 대해 따로 심도 있는 분석을 시행하였다.

전체 69명 중 1차 검사에서 간 기능 수치가 정상인 사람은 53(76.8%)명, 간 손상을 의심할 만한 사람은 2명(2.9%), 정상 상한치의 2배를 넘지 않아 간 손상이라고는 할 수 없지만 비정상 범주에 들어간 간 기능 검사 이상자는 14명(20.3%)이었다.

4주 동안 한약과 양약을 복용한 뒤에 확인한 2차 간 기능 검사에서 정상인 사람은 61명(88.4%), 이상이 있는 사람은 8명(11.6%)이었으나 간 손상 발생은 없었다(0%). 간 기능 검사 이상을 보인 8명 중 5명은 간질환 관련 과거력이나 자각증상 상 특이사항이 없었고 한약을 복용하기 전인 1차 간 기능 검사에서 이미 이상소견을 보인 상태였으므로 RUCAM 척도에 따라 약인성 부작용을 배제하였다. 나머지 3명 역시 간질환 과거력은 없었고 LFT의 상승 정도가 모두 정상치의 2배 이내($\times 2$ ULN)에 있었으며 임상증상은 오히려 호전되거나 유지되었다. 또한 간 기능 이상을 유발할 가능성이 있는 약물로 알려진 해열·진통·소염제, 고혈압 치료제, 고지혈증 치료제¹⁴를 함께 복용하였기 때문에 한약만으로 인한 약물유해반응으로 볼 수 없었다.

1, 2차 간 기능 검사의 정상과 이상 변화를 살펴 보면, 1차 간 기능 검사에서 정상이던 53명 중 한약과 양약을 복용하면서 약 4주 후 실시한 2차 검사까지 계속 정상소견을 보인 대상자는 50명, 비정상 수치로 변한 사람은 3명이었다. 이와 반대로 1차 간 기능 검사에서 비정상이던 16명 중 2차 검사에서 정상소견을 보인 대상자는 11명, 2차 검사까지 계속 이상소견을 보인 대상자는 5명이었다. 이들 5명의 ALT 평균(SD) 변화를 보면 48.5 ± 15 에서 37.4 ± 12.3 으로 감소하는 경향을 보였다.

자각증상 설문에 대해서는 총 66명의 연구대상이 응답하였다. 1차 설문 시 목황(目黃)이 나타

난 1명을 제외하고는 황달 증상을 보인 사람은 없었고, 1차 설문에서 소양감을 호소한 사람 역시 1명 있었으나 척도값 1정도의 미미한 상태였고 LFT도 정상 범위 내에 있었다. 피로 정도를 묻은 문항에서 평균(SD)은 3.36(1.38)에서 3.05(1.04)로 감소하였고, 최저값은 0, 최고값은 8이었다. 소화불량의 평균(SD)은 0.68(1.48)에서 0.45(1.07)로 감소하였고 최저값은 0, 최고값 6이었으며 식욕부진의 평균(SD)도 1.61(2.13)에서 1.56(2.02)으로 감소하였고 최저값은 0, 최고값 8이었다. 피로, 소화불량, 식욕부진의 세 가지 문항은 다른 문항보다 높은 값이 조사되었다(Table 4). 이것은 평균연령이 높고 한방병원에 4주 이상 입원할 정도의 중증도의 질환을 가지고 있는 상태로 장시간 침상안정을 취하고 활동범위가 많지 않았기 때문인 것으로 추측된다.

전체 연구대상자의 처방 한약재를 파악한 결과 총 177가지의 약재가 사용되었다. 이 중에서 간 기능 검사 결과 상 1차에서 정상이다가 2차에서 비정상으로 바뀐 대상자(3명)들의 다빈도 사용 약재는 감초, 당귀, 백출, 승마, 시호, 인삼, 진피, 황기 순이었다. 이들은 전체 연구대상자에 대한 상위 10개 다빈도 사용 약재에 대부분 포함되어 있고 또 정상에서 정상, 비정상에서 정상으로 바뀐 대상자들에게도 처방되었으므로 간 손상 위험성과의 뚜렷한 관련성은 찾을 수 없었다.

본 연구에서 한약과 양약의 동시 복용 후 약인성 간 손상으로 추정될 수 있는 대상자는 없었고, 간 기능 이상자는 전체 69명 중에서 3명이었다. 하지만 이 3명의 경우 모두 LFT 수치가 정상 상한치의 2배 미만으로 상승하였고 간 기능의 변화를 자각할 만한 임상증상의 악화도 없었다(Table 7). 따라서 전향적 연구가 아니었다면 LFT 상승을 인지하지 못했을 것이다. 본 연구의 연구대상자수가 많지 않고 약인성 간 손상이 드물게 일어나는 사건임을 가정하더라도 한약과 양약, 특히 이미 양약 중에서 간독성이 있다고 밝혀진 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 항경련제, 고혈압제제 등의

양약을 함께 복용하였고 비정상에서 정상으로 회복된 경우도 11례(Table 6) 있는 것을 종합해 볼 때 한약과 양약의 병용 투여가 간 손상을 초래할 확률은 적다고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 한약 복용 시 간 손상 발생률을 0.24-0.9%이라고 보고한 독일, 영국, 일본 등에서 행해진 연구⁵⁻⁷, 대략 0.59-0.76%의 약인성 간 손상 발생률이 나타났다고 한 국내 연구의 체계적 고찰¹⁶, 213명 중 약인성 간 손상으로 추정되는 사례 1명(0.42%), 간 기능 이상자 4명(1.9%)으로 보고한 대규모 연구¹⁷와 비교해보아도 기존의 연구결과에서 크게 벗어나지 않는 것을 알 수 있다. 그러므로 한약과 양약의 병용치료로 간 기능 수치가 정상 범위 이상 상승할 경우 꼼꼼히 원인을 분석해야 하며, 무조건 한약으로 인한 약인성 간 손상을 의심하는 것은 합리적인 접근이 아니다.

본 연구와 같이 한약과 양약을 동시에 투여했을 때의 간 기능 변화를 조사한 연구에서 보고한 간 손상 발생은 256명 중 6명, 892명 중 5명으로 그 비율은 각각 2.3%, 0.56%^{9,18}이었다. 모두 본 연구에서 보다 높은 간 손상 발생률을 보였는데 연구과정에서 크게 두 가지 차이점이 있었다. 하나는 LFT 재검사까지의 기간이 각각 14일, 7일로 본 연구보다 짧았고 다른 하나는 간 손상을 규정하는 기준에서도 AST, ALT, ALP 뿐만 아니라 TB와 DB까지 포함시켰다는 점이 있다. 따라서 LFT가 상승했다가 금방 회복되는 경우도 놓치지 않고 발견할 수 있었고, 간 손상을 진단할 수 있는 항목도 더욱 다양해서 더 많은 간 손상 사례가 나타났던 것으로 보인다.

본 연구는 다양한 질환으로 한방병원에 입원하여 한약과 양약을 동시에 복용한 환자들을 대상으로 한 전향적 연구로 설계되었고, 연구 참여 환자의 동의서(Informed Consent)를 작성하였다. 또한 복용 전후의 설문 조사를 통해 약인성 간 손상 판정과 관련된 병력이나 동시 복용 약물, 자각증상 등을 파악하고 각각의 복용 약제 목록과 사용량을

조사하는 등 여러 가지 면에서 기존 연구들의 부족한 점을 개선하고자 하였다. 하지만 몇 가지 연구의 아쉬운 점이 있었다. 첫째는 대상자를 모집한 결과 대부분 신경계 질환이어서, 질환에 관계없이 이번 연구 결과를 보편화하기에 무리가 있다는 것이다. 둘째는 모집된 연구대상자 수가 부족했다는 점이다. 셋째는, 이번 연구에서는 모든 대상자에게 한약과 양약을 병용 투여한 후 각자의 LFT의 변화를 전향적으로 관찰하였는데 한약과 양약을 각각 단독으로 투여한 집단과의 비교가 동시에 이루어지지 않았다는 한계가 있었다. 이는 애초부터 실제 대상자들의 치료 상황과 유사하게 설계하였고 병원에 입원한 환자 치료의 특성상 치료 효과의 극대화를 위해서는 필요에 따라 병용 투여가 원활해야 하기 때문에 불가피한 상황이었지만 간 손상이 발생하였을 경우 다른 원인에 의한 간 손상인지, 한약으로 인한 것인지 혹은 양약으로 인한 간 손상인지를 정확히 판정하기 어려운 문제가 발생할 수 있었다는 한계가 있다.

본 연구를 계기로 향후 더 다양한 질환군의 대상자와 대규모의 표본 집단을 대상으로 한약과 양약 각각을 단독 투여한 그룹, 한약·양약을 병용 투여한 세 그룹의 동시 연구가 필요할 것이다. 그 과정에서 좀 더 체계적인 기록과 조사를 통해 과거 약물의 복용력이나 복용 약물의 성분과 복용 기간, 투여 중단과 재 투여 여부 및 그 때의 간 기능 검사 수치 변화 조사도 필요할 것이다. 나아가 3개월 이상의 장기간 추적조사 및 한약, 양약의 투여 방법에 따른 간 기능 검사 변화를 파악하는 연구도 시행되어야 할 것이다. 이 연구결과들을 토대로 약제의 종류별, 효과별 간 손상 발생을 분석한다면 더 명확하게 한약의 간 기능 안전성에 대한 근거를 확보할 수 있을 것이다.

V. 결 론

이전까지 한방병원 입원 환자를 대상으로 한약

의 효과와 안전성을 조사한 연구는 대부분 후향적 연구였다. 본 연구는 전향적인 방법으로, 간 기능 검사와 임상증상의 종합적인 평가를 2011년 12월부터 2012년 11월 사이에 D대학교 부속한방병원에서 69명을 대상으로 시행하였다. 한약과 양약의 동시 복용 후에 약인성 간 손상이 발생한 경우는 없었고 LFT가 간 손상 기준 미만으로 증가한 경우는 중 3명 있었으며 LFT가 오히려 호전된 경우는 11명 있었다. 이상이 발생한 3명에 대해 다른 대상자들과 달리 특별히 다용된 한약재는 없었고 임상증상의 악화도 없었다.

본 연구결과는 한약과 양약의 동시 복용이 일반적인 부작용이나 간 손상의 발생 위험 모두에서 비교적 안전하고, 대상자에 따라 비정상이던 LFT도 정상으로 회복되는 경우가 있을 수 있음을 보여주고 있다.

본 연구를 계기로 대규모의 약인성 간 손상 발생률 연구, 양약과 한약 동시 투여군과 개별 투여군의 비교, 간 손상 위험 약제의 정확한 분석, 과거력·가족력·흡연·음주 등 개인특이성에 따른 한약인성 간 손상의 취약성 분석, LFT 변화에 따른 임상증상 변화관계 파악 등을 명확히 밝히기 위한 연구의 시행이 필요할 것이라고 사료된다.

참고문헌

1. Cullen JM. Mechanistic classification of liver injury. *Toxicol Pathol* 2005;33(1):6-8.
2. Nadir A, Agrawai S, King PK, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1436-8.
3. 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.
4. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX.

- Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):628-32.
5. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver Injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007;27(4):465-74.
 6. Melchart D, Linde K, Hager S, Kaesmayr J, Shaw D, Bauer R, et al. Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. *Complement Ther Med* 1999;7:208-16.
 7. Al-Khafaji M. Monitoring of liver enzymes in patients on Chinese Medicine. *J Chinese Med* 2000;62:6-10.
 8. Mantani M, 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.
 9. Jeong TY, Park BK, Cho JH, Kim YI, Ahn YC, Son CG. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. *Journal of Ethnopharmacology* 2012;143(3):884-8.
 10. 김진배, 손주현, 이향락, 김종표, 한동수, 함준수, 등. 급성 독성 간 손상의 임상적 양상. 대한간학회지 2004;10(2):125-34.
 11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders : Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
 12. Bussieres JF, Habra M. Application of International Consensus Meeting : Criteria for classifying drug-induced liver disorders. *Ann Pharmacother* 1995;29:875-8.
 13. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced Liver injury: an analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *J Clin Gastroenterol* 2005;129(2):512-21.
 14. Reuben A, Koch DG, Lee WM: Acute Liver Failure Study Group. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-76.
 15. 이종태. 한국인의 한약재 복용실태 조사 연구. 식품의약품안전청 연구결과보고서. 2006.
 16. 윤영주. 한약이 간 손상을 유발할 가능성이 있는가: 한약 관련 간 손상에 관한 국내 연구의 체계적 고찰. 학위논문(박사). 경희대학교 동서의학대학원; 2009.
 17. 윤영주, 박재현, 백은경, 박재형, 정슬기, 박해모, 등. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 전향적 다기관 예비연구. 동의생리병리학회지 2009;23(3):715-22.
 18. Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park JM, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: A retrospective study. *Phytomedicine* 2011;18:1208-13.