

한약 복용 후 발생한 유해사례에 대한 연구 - 소아·청소년을 중심으로

이지홍·유선애·이승연

동의대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

A Study of Adverse Events that Occurred after Taking Herbal Medicine - Focused on Children and Adolescents

Lee Ji Hong · Yu Sun Ae · Lee Seung Yeon

Dept. of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongeui University

Objectives

The purpose of this study is to investigate the incidence and clinical features of adverse events associated with herbal medicine, and to analyze their causality and severity.

Methods

This study was carried out from 159 children and adolescents who took herbal medicine in the Department of Pediatrics, OO Korean Medical Hospital from december, 2013 to april, 2014. The data was collected by survey in person or telephone. The World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Center (UMC) criteria was used to analyze causality for each adverse events.

Results

1. 207 cases were surveyed from 159 children and adolescents who took one or more kinds of herbal medicine.
2. A total of 12 general adverse events (5.8%) were reported from the study. Among these adverse events, 8 cases (3.9%) were associated with herbal medicine.
3. Gastro-intestinal system disorders were most frequently reported (70%) as adverse events, which is followed by psychiatric disorders (15%), skin and appendages disorders (10%), urinary system disorders (5%).
4. The most common clinical symptom was abdominal pain (20%), followed by diarrhea (15%), loose stools (10%), vomiting (10%) and borborygmus (10%).
5. The severity of adverse drug reactions was mostly mild (87.5%), and moderate (12.5%). There was no severe case.

Conclusions

The adverse events from herbal medicine on children and adolescents were mostly minor, most of them could continue herbal medicines.

Key words : Adverse event, Adverse drug reaction, Children, Adolescents, Herbal medicine

I. Introduction

한약은 한국 및 중국을 비롯한 아시아에서 수천 년 동안 임상적으로 응용되었고, 천연의 원료를 사용하기 때문에 양약에 비해 상대적으로 안전하고 부작용이 적은 치료법으로 인식되었다¹⁾. 그러나 치료효과를 만들어 낼 수 있는 어떠한 물질도 원치 않는 유해한 반응을 초래할 수 있으며²⁾ 한약 역시 부작용을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 최근 매스미디어에서 한약의 독성 및 부작용에 대해 여러 차례 보도하고 있고, 한약의 안전성에 대한 국민들의 관심 역시 높아지고 있어, 객관적이고 신뢰성이 높은 자료가 요구되는 실정이다³⁾.

단일성분인 양약의 경우 약의 작용 기전에 대하여 비교적 정확하게 설명이 가능하고, 임상응용 전에 거의 모든 약물에 대해 독성시험이 법적으로 시행되고 있으며¹⁾, 시판되는 약물에 대해 의무적으로 유해사례를 보고하도록 규정하고 있다⁴⁾. 반면, 한약은 다양한 성분이 포함되어 있고 성분들 간의 상호작용 문제로 정확하게 기전을 설명하기에 큰 어려움이 있다. 한약에 대한 독성시험은 상대적으로 미약한 편이고, 부작용 여부나 장기간 사용의 적절성은 경험에 의해 평가되어왔다¹⁾.

소아는 성인에 비하여 약물에 대한 반응이 민감하고 즉각적이지만 스스로 표현하기 어렵기 때문에 대개는 보호자의 관찰에 의해 보고된다. 또한 성인에 비하여 복약기간이 짧고 정기적인 내원횟수가 적으며, 부작용 발생 시 임의로 약물을 중단하기 때문에 부작용을 확인하기가 쉽지 않다⁵⁾.

현재까지 한약을 복용한 소아를 대상으로 유해사례를 조사한 연구⁶⁾는 많지 않다. 설문조사를 통한 정⁵⁾의 연구는 조사를 시행한 시기가 한약 복용 후 2-10개월이 지난 시점이었으므로 약 복용 중 나타났던 증상에 대해 정확히 기억하지 못한다는 한계가 있었다. 또한 일주일 이상 탕약을 복용한 경우만을 조사하였기 때문에 일주일 미만의 탕약 및 한약제제를 복용한 경우에 대한 조사는 이루어지지 않았다.

이에 저자는 선행연구의 한계점으로 지적되는 연구 방법을 수정하여, 한약 복용 후 소아·청소년에게 발생한 유해사례를 조사하고 한약과의 인과관계를 평가하여 의미 있는 지견을 득하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. Materials and methods

1. 연구대상

2013년 12월 13일부터 2014년 4월 19일까지 ○○대학교한방병원 한방소아과에 내원한 만 20세 미만의 소아·청소년 환자 중에 탕약 및 제제약을 처방받아 복용한 환자와 그 보호자를 대상으로 하였다. 전화 설문에서 18명이 탈락되어 총 159명이 선정되었다.

본 연구는 ○○대학교한방병원 임상시험심의위원회의 심의를 통과하였으며, 모든 연구대상 소아·청소년의 보호자에게 연구에 대해 충분히 설명하였고, 서면 동의서를 통해 연구 참여에 대한 동의를 받았다.

2. 연구방법

- (1) 한약 복용을 시작하고 7-14일 사이에 환자와 보호자가 다시 내원한 경우 준비된 설문지를 배포하여 조사하였고, 상기 기간에 내원하지 않은 경우 전화 설문조사를 시행하였다.
- (2) 환자가 한 가지 한약을 처방받고, 이후에 다른 종류의 한약을 처방받은 경우, 각각의 한약에 대하여 개별적으로 조사를 시행하였다.
- (3) 설문 대상은 환자 보호자로 하였다.
- (4) 조사를 통하여 유해하고 의도되지 않은 반응이 파악된 경우 이를 '유해사례'로 간주하고 진료부 기록을 확인하였다.
- (5) 조사된 유해사례는 의약품 유해반응 용어 국제표준 분류체계인 World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)의 system-organ class (SOC)로 구분하였다 (Table 1)⁴⁾.
- (6) 조사된 유해사례의 인과성을 평가하는 방법으로 WHO-Uppsala Monitoring Center (UMC) 지표를 사용하였다. 이는 약물 부작용의 시간적 인과관계, 다른 원인들과의 개연성 비교, 약물 투여 중단 및 재투여에 대한 반응 등을 평가하여 확실함 (certain), 가능성 높음 (probable), 가능성 있음 (possible), 가능성 희박 (unlikely), 평가 곤란 (conditional/unclassified), 평가불가 (unassessable/unclassifiable)로 분류한다 (Table 2). 이 중 확실함, 가능성 높음, 가능성 있음의 3항목에 해당되는 경우만을 한약에 의한 약물유해반응 (adverse drug reactions associated with herbal medicine, 이하 '한약 ADR')으로 분류하였다⁴⁾.
- (7) 한약 ADR의 중증도 평가는 WHO에서 제시한 바에

Table 1. World Health Organization—Adverse Reaction Terminology—System of Organ Class

System-organ classes	Organs
100	skin and appendages disorders
200	musculo-skeletal system disorders
300	collagen disorders
410	central and peripheral nervous system disorders
420	autonomic nervous system disorders
431	vision disorders
432	hearing and vestibular disorders
433	special senses other, disorders
500	psychiatric disorders
600	gastro-intestinal system disorders
700	liver and biliary system disorders
800	metabolic and nutritional disorders
900	endocrine disorders
1010	cardiovascular disorders, general
1020	myo-, endo-, pericardial and valve disorders
1030	heart rate and rhythm disorders
1040	vascular (extracardiac) disorders
1100	respiratory system disorders
1210	red blood cell disorders
1220	white cell and reticuloendothelial system disorders
1230	platelet, bleeding and clotting disorders
1300	urinary system disorders
1410	reproductive disorders, male
1420	reproductive disorders, female
1500	foetal disorders
1600	neonatal and infancy disorders
1700	neoplasms
1810	body as a whole-general disorders
1820	application site disorders
1830	resistance mechanism disorders
2000	secondary terms - events
2100	poison specific terms

Table 2. World Health Organization—Uppsala Monitoring Center Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none"> - Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake - Cannot be explained by disease or other drugs - Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) - Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) - Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely	<ul style="list-style-type: none"> - Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Unlikely to be attributed to disease or other drugs - Response to withdrawal clinically reasonable - Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> - Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Could also be explained by disease or other drugs - Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> - Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) - Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> - Event or laboratory test abnormality - More data for proper assessment needed, or - Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> - Report suggesting an adverse reaction - Cannot be judged because information is insufficient or contradictory - Data cannot be supplemented or verified

*All points should be reasonably complied with

Table 3. Classification of Severity

Severity	Level
Mild	bothersome but requires no change in therapy
Moderate	requires change in therapy, additional treatment, hospitalization
Severe	disabling or life-threatening

Table 4. General Characteristics

		Number	%
Gender	Male	95	59.7
	Female	64	40.3
Age	Neonatal period	0	0
	Infancy	2	1.2
	Preschool period	83	52.2
	Prepuberal period	48	30.2
	Puberty	26	16.4
Total		159	100

Table 5. Types of Herbal Medicine

Type of Herbal Medicine	Number	%
1	125	78.61
2	26	16.35
3	4	2.52
4	2	1.26
5	2	1.26
Total	159	100

Table 6. Ratio of Adverse Events of Herbal Medicine

		Number	%
Gender	Male	4	33.3
	Female	8	66.7
Age	Neonatal period	0	0
	Infancy	1	8.3
	Preschool period	8	66.7
	Prepuberal period	1	8.3
	Puberty	2	16.7
Total		12	100

따라 경증 (mild), 중등증 (moderate), 중증 (severe)으로 분류하였다⁴⁾ (Table 3).

3. 설문지 작성

한약 복용 후 유해사례에 대한 설문지는 정⁵⁾의 연구에 첨부된 설문지, 한국의약품안전관리원⁷⁾의 의약품 유해사례 보고서의 내용을 참조하여 만들었다. 유해 반응의 종류는 복수 응답이 가능하도록 하였고, 설문 내용은 별첨1과 같다.

총 159명 중 남자는 95명 (59.7%), 여자는 64명 (40.3%)이었다. 연령 분포는 신생아가 0명, 영아가 2명, 유아기가 83명, 학동기가 48명, 사춘기가 26명이었다 (Table 4).

2. 환아가 처방받은 한약의 종류

대상자 중 조사 기간 내에 처방받은 한약의 종류가 1가지인 경우는 125명, 2종류는 26명, 3종류는 4명, 4종류는 2명, 5종류가 2명이었다 (Table 5). 대상자 159명에 투여된 한 가지 이상의 한약에 대해 조사한 총 숫자는 207건이었다.

III. Results

1. 환아의 일반적 특성

3. 유해사례의 발생률

조사된 207건 중 12건에서 ‘한약 복용 후 기대하는

Table 7. Description of Adverse Events

Organs	Clinical symptoms	Number of Case	%
Gastro-intestinal system disorders	Abdominal pain	4	20
	Diarrhea	3	15
	Loose stools	2	10
	Vomiting	2	10
	Borborygmus	2	10
	Tympanites	1	5
	Total	14	70
Psychiatric disorders	Headache	1	5
	Insomnia initial	1	5
	Sleep disturbed	1	5
	Total	3	15
Skin and appendages disorders	Urticaria	1	5
	Skin dryness	1	5
	Total	2	10
Urinary system disorders	Urinary frequency	1	5
	Total	1	5
Total		20	100

Table 9. Summary of the Progress of Adverse Events

Case	Time of occurrence (after taking medicine)	Duration of adverse events	Withdrawal/ Rechallenge	Progress of adverse events	Change of chief complaints
1	5-6 hours	1 day	continuation of taking medicine	spontaneous regression	no change
2	2 days	a few minutes	continuation of taking medicine	spontaneous regression	slight improvement
3	1-2 hours	hours	continuation of taking medicine	spontaneous regression	no change
4	1 day	more than 7 days	continuation of taking medicine	continuation	no change
5	5 days	12 hours	continuation of taking medicine	spontaneous regression	no change
6	1-2 days	more than 7 days	continuation of taking medicine	continuation	no change
7	2 days	more than 7 days	withdrawal, no rechallenge	continuation	no change
8	1 day	more than 7 days	continuation of taking medicine	continuation	slight improvement
9	1 day	7 days	withdrawal and rechallenge	regression after withdrawal, no recurrence after rechallenge	no change
10	3-5 minutes	more than 7 days	continuation of taking medicine	continuation	no change
11	3 days	4 hours	withdrawal and rechallenge	regression after withdrawal, no recurrence after rechallenge	no change
12	4 days	1 day	withdrawal, no rechallenge	regression after withdrawal	slight improvement

효과 이외의 유해하고 의도되지 않은 반응이 나타났습니까?’라는 질문에 ‘예’라고 답변하였다. 이 중 남이는 4명, 여이는 8명이었다. 영아기는 1명, 유아기는 8명, 학동기가 1명, 사춘기가 2명이었다 (Table 6).

4. 유해사례의 종류

유해하고 의도되지 않은 반응에 대하여 복수응답이 가능하도록 하였는데, 복통 4건, 설사 3건, 무른 변 2건, 구토 2건, 복명 2건, 가스참 1건, 두통 1건, 잠들기 어려움 1건, 수면 장애 1건, 두드러기 1건, 피부 건조 1건, 빈뇨 1건이었다.

신체기관 (organ)별로는 위장관계가 14건으로 가장 많았고, 정신계가 3건, 피부 및 부속기관이 2건, 비뇨기

계가 1건이었다 (Table 7).

5. 유해사례가 발생한 환아가 복용한 한약

유해사례를 보고한 환아가 복용한 한약은 모두 탕약이었고, 종류는 保肺養營煎 3건, 補中益氣湯 加味 2건, 順氣活血湯 2건, 香砂六君子湯 1건, 白朮散 加味 1건, 補兒湯 1건, 藿香正氣散 加味 1건, 荊芥連翹湯 加味 1건이었다. 처방 구성은 Table 8과 같다.

6. 유해사례의 발현 시작일

유해사례의 발현 시작일은 한약 복용 3일 이내가 10건, 4-7일 이내가 2건이었다 (Table 9).

Table 8. Prescription of Herbal Medicine that Caused Adverse Events

C*	Herbal medicine	Composition of Herbal medicine
1	Bopyeongyangjeon (保肺養營煎) (A)	Paeonia albiflora (白芍藥), Rehmannia glutinosa (乾地黃), Adenophora triphylla var. japonica (沙蔘) 6g, Poria cocos (白茯苓), Angelica gigas (當歸), Platycodon grandiflorum (桔梗), Citrus reticulata (橘皮), Liriope platyphylla (麥門冬), Liriope platyphylla (貝母) 4g, Schisandra chinensis (五味子) 3g, Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草) 2g, Panax ginseng (人蔘), Alpinia katsumadai (草豆蔻) 6g, Cinnamomum cassia (肉桂), Perilla frutescens (紫蘇葉), Pinellia ternata (半夏) 4g
2	Bojungikgitang gami (補中益氣湯 加味) (A)	Astragalus membranaceus (黃芪) 6g, Artractylodes japonica (白朮), Saposhnikovia divaricata (防風), Mentha arvensis (薄荷), Cnidium officinale (川芎), Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草), Nepeta japonica (荊芥), Panax ginseng (人蔘), Perilla frutescens (紫蘇葉) 4g, Angelica gigas (當歸身), Citrus reticulata (陳皮), Cimicifuga heracleifolia (升麻)(酒洗), Bupleurum falcatum (柴胡)(酒洗) 2g, Ulmus macrocarpa (榆根白皮), Lycium chinense Mill (枸杞子) 8g, Cinnamomum cassia (肉桂), Cervus nippon (鹿茸) 4g
3	Hyangsa-yukgunjatang (香砂六君子湯)	Poria cocos (白茯苓), Artractylodes japonica (白朮), Amomum cardamomum (白豆蔻), Pinellia ternata (半夏), Cyperus rotundus (香附子), Magnolia officinalis (厚朴), Citrus reticulata (陳皮) 4g, Amomum xanthioides (砂仁), Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草), Saussurea lappa (木香), Alpinia oxyphylla (益智仁), Panax ginseng (人蔘) 2g, Paeonia albiflora (白芍藥) 6g, Cinnamomum cassia (肉桂), Agastache rugosa (藿香) 4g, Poncirus trifoliata (枳實), Coptis japonica (黃連) 2g
4	Baekchulsan gami (白朮散 加味)	Pueraria lobata (葛根) 6g, Panax ginseng (人蔘), Artractylodes japonica (白朮), Poria cocos (白茯苓), Citrus reticulata (橘皮) 4g, Acorus gramineus (石菖蒲) 6g, Cinnamomum cassia (肉桂), Pinellia ternata (半夏), Citrus reticulata (陳皮), Cervus nippon (鹿茸) 4g, Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草) 2g
5	Boatang (補兒湯)	Astragalus membranaceus (黃芪) 6g, Poria cocos (白茯苓), Artractylodes japonica (白朮), Paeonia albiflora (白芍藥), Cnidium officinale (川芎), Angelica gigas (當歸身), Lycium chinense (枸杞子), Citrus reticulata (陳皮), Dimocarpus longan (元肉), Dioscorea batatas (山藥) 4g, Amomum cardamomum (白豆蔻) 3g, Amomum xanthioides (砂仁), Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草), Saussurea lappa (木香), Alpinia oxyphylla (益智仁) 2g, Panax ginseng (人蔘), Cinnamomum cassia (肉桂), Agastache rugosa (藿香) 4g
6	Sungihwalhyeoltang (順氣活血湯) (A)	Cyperus rotundus (香附子) 8g, Citrus reticulata (橘皮), Linderia strichnifolia (烏藥) 6g, Pinellia ternata (半夏)(薑製), Artractylodes lancea (蒼朮), Cnidium officinale (川芎), Angelica gigas (當歸), Platycodon grandiflorum (桔梗), Paeonia lbouata (赤芍藥), Poria cocos (赤茯苓) 4g, Angelica dahurica (白芷), Saussurea lappa (木香) 3g, Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草) 2g, Cinnamomum cassia (肉桂), Angelica koreana (羌活), Acanthopanax sessiliflorum (五加皮) 4g, Acorus gramineus (石菖蒲) 6g
7	Gwakhyang-jeonggisang gami (藿香正氣散 加味)	Agastache rugosa (藿香) 6g, Perilla frutescens (紫蘇葉) 4g, Poria cocos (白茯苓) 2g, Artractylodes japonica (白朮) 4g, Angelica dahurica (白芷) 2g, Pinellia ternata (半夏)(薑製) 4g, Areca catechu (大腹皮), Platycodon grandiflorum (桔梗), Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草)(炙), Magnolia officinalis (厚朴), Citrus reticulata (陳皮) 2g, Pueraria lobata (葛根), Astragalus membranaceus (黃芪) 4g, Coix lacryma-jobi (薏苡仁) 12g, Cimicifuga heracleifolia (升麻) 3g, Nepeta japonica (荊芥), Mentha arvensis (薄荷) 2g
8	Sungihwalhyeoltang (B)	Sungihwalhyeoltang (A) + Perilla frutescens (紫蘇葉) 4g - Angelica koreana, Acanthopanax sessiliflorum 4g
9	Bopyeongyangjeon (B)	Bopyeongyangjeon (A) + Nepeta japonica (荊芥), Mentha arvensis (薄荷) 2g, Cervus nippon (鹿茸) 4g
10	Hyeonggaeyeongyotang gami (荊芥連翹湯 加味)	Lonicera japonica (金銀花) 12g, Ledebouriella seseloides (防風), Paeonia albiflora (白芍藥), Angelica dahurica (白芷) 4g, Gardenia jasminoides (梔子)(炒) 2g, Cnidium officinale (川芎), Angelica gigas (當歸), Platycodon grandiflorum (桔梗) 4g, Nepeta japonica (荊芥) 2g, Scutellaria baicalensis (黃芩)(炒), Citrus aurantium (枳殼), Forsythia viridissima (連翹), Bupleurum falcatum (柴胡) 4g, Glycyrrhiza uralensis Fisch (甘草) 2g, Ulmus macrocarpa (榆根白皮) 8g, Cinnamomum cassia (肉桂), Agastache rugosa (藿香), Perilla frutescens (紫蘇葉) 4g, Asiasarum heterotropoides (細辛), Magnolia denudata (辛夷) 2g
11	Bojungikgitang gami (B)	Bojungikgitang gami (A) + Liriope platyphylla (麥門冬) 4g - Cervus nippon 4g
12	Bopyeongyangjeon (A)	same as case 1

*C = Case

7. 유해사례 지속시간

유해사례의 지속시간은 7일 이상이 6건, 수 시간 이내가 4건, 1일이 2건이었다 (Table 9).

8. 한약 복용 중단과 재복용 여부

유해사례 발생 이후 한약 복용을 지속한 경우가 8건, 중단하였다가 재복용한 경우가 2건, 중단 후 재복용하지 않은 경우가 2건이었다 (Table 9).

9. 유해사례 경과

유해사례의 경과는 자연소실이 4건, 분복 또는 감량으로 소실이 0건, 투여 중단 후 소실이 3건, 증상 지속이 5건이었다 (Table 9).

10. 주소증의 변화

유해사례 발생한 후 주소증의 변화는 크게 호전이 0건, 보통으로 호전이 3건, 증상 변화 없음이 9건, 증상 악화가 0건이었다 (Table 9).

Table 10. Co-administration of Herbal Medicine with Other Medicine

	Number
herbal medicine only	8
herbal medicine + cold medicine (western medicine)	1
herbal medicine + lactobacillus preparations (health functional food)	2
herbal medicine + multivitamins (health functional food)	1
Total	12

Table 11. Causality of Adverse Events Assessed by World Health Organization-Uppsala Monitoring Center Scale

Causality	Number	%
Certain	0	0
Probable	2	16.7
Possible	6	50
Unlikely	4	33.3
Conditional/unclassified	0	0
Unassessable/unclassifiable	0	0
Total	12	100

Table 12. General Characteristics of Adverse Drug Reactions Associated with Herbal Medicine

Gender	Age	Types of herbal medicine	Herbal medicine	Clinical symptoms	Severity	Causality	
1	F	27 month	compound herbal decoction	Bopyeongyangeongjeon(A)	loose stools	mild	possible
2	F	9	compound herbal decoction	Hyangsayukgunjatang	tympanites, borborygmus	mild	possible
3	F	11 month	compound herbal decoction	Baekchulsan gami	loose stools	mild	possible
4	F	13	compound herbal decoction	Sungihwalhyeoltang(A)	diarrhea, tympanites, skin dryness	mild	possible
5	M	5	compound herbal decoction	Gwakhyangjeonggisang gami	urticaria	moderate	probable
6	F	3	compound herbal decoction	Sungihwalhyeoltang(B)	urinary frequency	mild	possible
7	F	18 month	compound herbal decoction	Bopyeongyangeongjeon(B)	insomnia initial, sleep disturbed	mild	probable
8	F	4	compound herbal decoction	Hyeonggaeyeongyotang gami	abdominal pain, vomiting	mild	possible

11. 병용 투약 여부

한약 복용 중 병용 투약한 다른 약이 없는 경우가 8명이었고, 양약으로 감기약을 복용한 경우가 1명, 건강기능식품으로 유산균제제를 복용한 경우가 2명, 종합비타민제를 복용한 경우가 1명이었다 (Table 10).

13. 한약 ADR의 중증도에 따른 빈도

경증 (mild)이 7건이었고, 중등증 (moderate)은 1건, 중증 (severe)은 0건이었다 (Table 13).

12. WHO-UMC 지표를 활용한 인과성 분석

WHO-UMC 지표로 인과성을 평가한 결과, 확실함 (certain)은 0건, 가능성 높음 (probable)은 2건, 가능성 있음 (possible)은 6건, 가능성 희박 (unlikely)은 4건, 자료보완/자료보류 (conditional/unclassified)은 0건, 평가/분류불가 (unassessable/unclassifiable)는 0건으로 나타났다 (Table 11).

이 중 확실함, 가능성 높음, 가능성 있음으로 분류된 3항목은 총 8건으로 전체의 66.7%에 해당되었고, 이를 '한약 ADR'로 명명하였다. 한약 ADR의 일반적 특징은 다음과 같다 (Table 12).

IV. Discussion

약물 복용 후 의도한 효과 이외에 기대하지 않은 해로운 반응이 발생한 경우, 이를 약물유해반응, 유해사례, 부작용 등과 같은 용어로 지칭한다. 약물유해반응 (adverse drug reaction, ADR)은 의약품 등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 유해사례 (adverse event)란 의약품 등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후, 증상 또는 질병을 말하며, 당해 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 부작용

Table 13. Distribution of Adverse Drug Reactions Associated with Herbal Medicine According to Severity

	Severity		
	Mild	Moderate	Severe
Number (%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0
Male	0	1	0
Female	7	0	0

(side effect)이란 의약품 등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과를 포함한다⁸⁾. 과거 널리 사용되었던 부작용이라는 용어는 치료의 주목적은 아니지만 발생하는 유의한 효과를 포함하므로 용어의 정의가 애매모호하여 더 이상 사용하지 않도록 권고되고 있다^{2,9)}.

ADR의 개념에서 증상의 경미한 정도와 관계없이 모든 유해한 반응을 포함시키는가에 대한 논란의 여지가 있다. 일부 국외의 문헌에서는 ADR에서 중요하지 않은 유해 반응 (예를 들면 입의 경미한 건조함)은 배제하고, '눈에 띄게 해롭거나 불편한 반응으로 미래 투여로 인한 위험이 예측되고, 구체적 치료, 복용법의 변화, 제품 사용 중단이 필요한 경우로 한정하여 정의하기도 한다²⁾. 그러나 본 연구는 국내에서 공식적으로 사용되는 식품의약품안전처의 정의를 기준으로 하여 진행되었다⁸⁾.

ADR은 임상적으로 중증도가 가벼운 증상부터 생명을 위협하는 단계까지 다양하게 나타날 수 있고, 신체 부위도 피부, 위장관계, 호흡기, 전신증상 등 모든 장기에서 나타날 수 있다¹⁰⁾. ADR은 환자의 사망과 질병의 주요한 원인이 되어, 환자와 가족들에게 정신적, 육체적, 경제적 부담을 증가시킨다. 미국의 경우 ADR이 전체 사망의 4.6번째 원인이며, 2000년 한 해 동안 이로 인한 사망자 수가 약 7,000명이 넘는 것으로 보고되었다¹¹⁾.

이러한 ADR의 심각성 때문에 사회적인 관심이 증가하고 있고, 국내에서도 관련 정책이 시행되고 여러 연구가 진행되고 있다. 2006년 3개의 지역약물감시센터 지정을 시작으로, 약물유해반응 감시체계를 정비하고 있고, 최근에는 한국의약품안전관리원 홈페이지를 통하여 소비자, 보건의료인, 제약회사 등으로부터 자발적인 약물유해반응 보고를 받고 있다. 또한 전자의 무기록 (electronic medical record, EMR)이 도입된 병원에서는 전산을 통해 자발적 보고체계를 갖추고, 보고된 사례에 대하여 활발히 연구를 진행하고 있다^{4,10-13)}.

한국과 같이 전통의약 사용 인구가 많은 홍콩, 인도와 같은 국가에서는 전통의약 유해사례 보고 체계를 개별적으로 운영하고 있어 그 결과에 대해 파악이 용이하다^{3,14)}. 중국의 경우 한약에 대한 독립적이고 전문적인 약물감시체계는 없지만, 2010년 한 해에 접수된 총 95,620건의 ADR 중 13,420건이 한약 관련 ADR로 보고되었다. 한국의 경우 식품의약품안전처에 1999년 -2010년 사이 보고된 전체 ADR 95,449건 중 한약에 대한 보고는 8건에 불과한 반면, 한국소비자보호원에 접수된 한약 관련 불만 건수는 매해 증가하고 있어 한약 ADR에 관한 체계적인 수집 및 보고가 필요한 실정이다¹⁴⁾.

또한 국외에서는 한약의 ADR에 관한 연구들^{15,16)}이 다수 보고되고 있으나, 국내의 경우 한약의 약인성 간손상에 국한된 연구¹⁷⁻¹⁹⁾가 많고, 문헌고찰 연구^{20,21)}가 있으나, 유해사례를 수집하여 분석한 연구^{4,5,22)}는 많지 않아 한약의 안전성에 대한 체계적인 연구가 필요하다.

한약 부작용 사례를 조사한 정³⁾의 연구는 한약을 복용한 소아를 대상으로 직접 설문지 배포 혹은 전화설문으로 조사하여 자발적 보고시스템보다 보고율을 높일 수 있다는 장점이 있었으나, 설문 기간이 한약 복용 후 길게는 10개월이 지난 시점이라 부작용에 대한 기억이 왜곡되었을 가능성이 있었다. 또한 탕약을 일주일 이상 복용한 경우만 조사하였기 때문에 일주일 미만의 탕약 혹은 한약제제의 유해반응 여부는 확인할 수 없었다. 이에 저자는 설문조사 기간을 한약 복용 후 7-14일이 지난 시점으로 수정하고, 탕약 및 한약제제를 복용한 경우를 모두 포함하여 유해사례를 조사하였고, 공인된 평가지표에 따라 한약과 유해사례 간의 인과성을 평가하였다.

연구의 대상자는 총 159명으로 이 중 남자는 95명 (59.7%), 여자는 64명 (40.3%)이었다. 연령분포는 신생아기 (0~4주)가 0명, 영아기 (1개월~1세)가 2명, 유아기 (2~5세)가 83명, 학동기 (6~10세)가 48명, 사춘기 (11~20세)가 26명이었다. 대상자의 남녀비율은 정³⁾의 보고와 유사하였고, 남아가 여아보다 많았다.

대상자가 연구 기간 동안 한 가지 한약을 처방받고, 이후에 다른 종류의 한약을 처방받은 경우, 각각 한약에 대하여 개별적으로 조사를 하였고, 대상자에게 처방한 한 가지 이상의 한약에 대하여 조사한 숫자는 총 207건이었다. 환아가 조사 기간 내에 처방받은 한약의 종류는 1종류가 125명, 2종류가 26명, 3종류가 4명, 4종류가 2명, 5종류가 2명이었다. 환아가 한 차례 내원하거나, 한 종류의 한약으로 처방 변경 없이 2회 이상 재처방하는 경우가 있는 반면, 기간 중 증상이 변하였거나 다른 주소증으로 내원한 경우에는 처방을 변경하여 다른 종류의 처방을 하기도 하였다.

유해사례의 발생률은 응답자 207건 중 12건에서 보고되어 5.8%로 나타났다. 이는 대상자의 연령대나 남녀비율이 유사하였던 정⁵⁾의 연구에서 발생률을 4.2%로 보고한 것에 비하여 좀 더 높게 나타난 수치였다. 정⁵⁾의 연구는 한약 복용 후 2-10개월 경과한 시점에서 조사한 반면, 본 연구는 한약 복용 후 7-14일 경과한 시점에서 조사하였기 때문에 보호자가 좀 더 정확하게 기억하였을 가능성이 높고, 이러한 점에서 좀 더 현실에 부합할 것이라고 판단된다. 그 외에 소아를 대상으로 한 한약 부작용 연구^{23,24)}에서 발생률은 3.85-4.5%로 나타났다. 성인을 대상으로 한 경우는 한약 뿐 아니라 침, 뜸과 같은 한의학적 치료방법을 모두 포함하여 조사하거나²⁵⁾, 한약에 대한 유해사례만을 조사하였다더라도 전산을 통하여 한의사, 한약사, 간호사의 자발적 보고로 이루어진 것⁴⁾으로서, 방법의 차이 때문에 소아의 경우와 비교하기 어려웠다.

유해사례가 발생한 환자 중 남자는 4명 (33.3%), 여자는 8명 (66.7%)이었다. 남녀별 유해사례 발생 비율은 조사된 전체 남녀 비율이 남아 57.49%, 여아 42.51%로 남아가 좀 더 많았던 것과 상반되는 결과였다. 정⁵⁾의 연구에서 부작용 발생과 전체 대상자의 남녀 비율이 유사하게 나타난 것과는 차이가 있었다. 성인을 포함한 전 연령대를 대상으로 한 여러 연구^{4,13,26,27)}에서는 여성이 남성에 비해 ADR이 더 많이 발생하는 것으로 보고되나, 소아를 대상으로 한 국외 연구^{28,29)}에서는 남아가 51.7-56.4%, 여아가 43.6-48.3%로 남아에게 ADR이 좀 더 많이 발생하는 것으로 보고되었다. 이와 관련하여 향후 대상자수를 확대한 추가연구가 필요하다.

유해하고 의도되지 않은 반응에 대하여 복수응답이 가능하도록 하였는데, 복통 4건, 설사 3건, 무른 변, 구토, 복명 각 2건, 가스참, 두통, 잠들기 어려움, 수면 장애, 두드러기, 피부 건조, 빈뇨 각 1건이었다.

WHO-ART의 기관별 분류로는 32항목 중 4항목에 해당되었는데, 위장관계 증상이 14건 (70%)이었고, 정신계 증상은 3건 (15%), 피부 증상 2건 (10%), 비뇨기계 증상 1건 (5%)이었다. 이는 권의 연구⁴⁾에서 위장관계, 신경정신계, 피부 및 부속기관의 순서로 나타난 결과와 유사하였고, 특수한 기관의 심각한 유해반응 보다는 약물의 사용에 의한 일반적인 부작용들이었다. 경구를 통해 들어오는 한약을 비롯한 영양물질은 위장관계를 통해 체내로 흡수되므로, 가장 먼저 영향을 받는 위장관계의 증상이 가장 많이 나타난 것으로 생각된다.

총 207건 중 탕약을 복용한 경우는 157건 (75.8%)이었고, 한약제제를 복용한 경우는 50건 (24.2%)이었는데 이 중 유해사례를 보고한 12건은 모두 탕약을 복용한 경우였다. 한약제제는 ‘한약을 한방원리에 따라 배합하여 제조한 의약품’으로 정의되는데³⁰⁾, 본 연구에서 처방된 한약제제는 보험 급여 혼합 엑스산제 및 비급여 과립제였다. 엑스산제와 과립제는 부형제로 성형하는 과정을 거쳐 고형제로 제제화되어 탕약에 비하여 장기간 보관이 가능하다³¹⁾. 반면 처방 후 바로 전당하여 복용하는 탕약은 보관기간이 짧으므로 약제 중 필수 휘발성 성분의 손실이 상대적으로 적고, 첨가된 부형제가 없으므로 약리작용이 더욱 강렬하여 이상 반응을 일으킬 가능성이 높았을 것으로 추정된다.

보고된 유해사례 중 保肺養營煎을 복용한 경우는 case 1과 case 9, case 12였고 모두 3건으로 가장 많았는데, 이는 기간 중 保肺養營煎을 복용한 환아가 가장 많았던 것 (38건, 18.4%)과 관련이 있을 것으로 생각된다. case 1의 환이는 한약 복용 시작 4일 전 콧물, 가래 등 감기 증상으로 양약을 처방받았고, 한약 복용기간 중 병용하여 복용하였다고 하였다. 한약 복용을 시작하고 5-6시간 후 무른 변을 보았으며, 한약 복용 지속 중에 유해반응이 자연 소실되었다고 하였다. 소이는 脾常不足하여 감기에 걸렸을 때 運化기능에 영향을 받아 구토, 설사 등의 위장증상을 동반하기 쉬우므로³²⁾ 무른 변 증상이 감기로 인해 생겼을 가능성과 양약에 의한 영향 역시 배제할 수 없었기 때문에 한약과의 인과관계는 ‘가능성 있음’으로 평가되었다. case 9는 한약 복용 1일 후, 잠들기 어려움, 수면 장애의 증상이 발생하였는데, 한약 복용 중단 후 상기 증상 소실되었고, 1일 뒤 재복용하였을 때 증상 재발이 없다고 하였다. 이 경우 한약 복용 중에 다른 질병이나 약물 복용에 대한 사항이 없었기 때문에 ‘가능성 높음’으로 평가되었다. case 12는 내원 2주 전 감기로 인해 양약을 복용하였고,

이 때 무른 변을 보는 증상이 시작되었는데 이후에도 과자, 과일, 우유 등을 섭취하는 등 식이조절을 하지 않았다고 하였다. 한약 복용 시작 후에도 과자, 젤리 등 인스턴트 음식을 과식하던 중, 설사 및 복통 증상 발생하였고, 이때부터 한약 복용을 중단하고 죽으로 식사하며 원인으로 추정되는 인스턴트 음식을 중단하였다. 다음날 복통은 없고 정상 형태의 약간 무른 대변으로 유해 반응 호전 양상 보였는데, 1일 후 중이염으로 양약 복용을 시작하여 한약을 재복용하지는 못했다고 하였다. 이 경우 한약 복용 전부터 무른 변을 보면서 식사 조절을 하지 않았던 점, 감기나 중이염과 같은 질환 및 양약 복용 등 한약 외에도 설사, 복통과 같은 위장관 증상에 영향을 줄 다른 조건들이 있었기 때문에 한약과의 인과성은 '가능성 희박'으로 평가하였다.

補中益氣湯 加味를 복용한 이후 발생한 유해사례는 모두 2건이고 case 2와 case 11의 경우였는데, 한약과의 인과성은 모두 '가능성 희박'으로 평가되었다. case 2는 한약 복용 이틀 뒤 복통 및 두통증상이 수 분간 있었다가 자연 소실되었다고 하였는데, 보호자는 평상시보다 식사를 과식한 후에 발생한 것으로 추정된다고 하였다. case 11은 한약 1팩 복용 후 이상 반응이 없었는데, 이후 이틀간 치은염으로 항생제 복용하면서 한약 복용을 중단하였다. 치은염 증상 소실 후 한약을 3일간 복용하다가 설사 증상으로 한약 복용 중단하였고, 이후 재복용 시 증상 재발이 없었다고 하였기에, 유해반응과 한약과의 인과성이 낮다고 판단되었다.

順氣活血湯을 복용한 후 발생한 유해사례는 모두 2건으로 case 6과 case 8의 경우이고, 모두 인과성 평가상 '가능성 있음'으로 판단되었다. case 6의 경우 한약 복용 1-2일 후 설사와 가스참 발생하였다가 소실되었고, 이후 피부건조 증상이 발생하였는데, 한약 복용을 지속하면서 피부건조가 지속되었다고 하였다. 환이는 과거력으로 아토피성 피부염이 있었고 본래 피부건조가 있어서 증상 악화를 막기 위해 밀가루 음식 섭취를 자제하고 있었다고 하였다. 그러나 한약 복용 시작 시점에 평상시와 달리 밀가루 음식을 섭취하였고 이러한 점이 기존 피부건조 증상의 악화에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한 順氣活血湯 처방 구성 중 香附子, 橘皮, 烏藥, 木香과 같은 약제는 理氣藥에 속하여 脾胃氣滯를 疏散하는 작용이 있으므로³³⁾ 위장관 증상에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. case 8은 한약 복용 당일부터 빈뇨 발생하여 지속되었다고 하였는데, 한약 복용으로 평상시보다 수분 섭취량이 증가하여 배뇨 횟수가

증가한 것으로 추정된다.

香砂六君子湯을 복용한 후 유해사례가 발생한 경우는 1건으로 case 3의 경우였는데, '가능성 있음'으로 평가되었다. 한약 복용 1-2시간 후 복명, 가스참 증상이 수 시간 있다가 자연 소실되었다. 환이는 본래 식욕부진을 주소로 내원하였고 편식이 심하고 자주 복통을 호소한다고 하였다. 식욕부진은 飮食不節制나 영양의 부적절함이 주요 원인이 되는 경우가 많고, 편식이나 식습관 불규칙 등으로 脾胃가 적응하지 못해 발생하게 된다³²⁾. 환이의 脾失健運한 상태를 개선하기 위하여 香砂六君子湯을 처방하였고, 처방 구성 중 白豆蔻, 香附子, 厚朴, 陳皮, 砂仁, 木香과 같은 약제는 理氣藥으로 脾胃氣滯를 치료하며, 枳實은 破氣藥에 속하여 食積停滯, 便秘를 치료하는데³³⁾, 이 과정에서 일시적으로 복명과 가스참이 발생하였다가 소실되었을 가능성을 생각해볼 수 있다.

白朮散 加味 복용 후 발생한 유해사례는 1건으로 case 4의 경우였고, '가능성 있음'으로 평가되었다. 한약 복용 1일 후 무른 변을 보기 시작하여 약 복용 중 지속되었다고 하였는데, 한약 복용 시작 시점에 모유를 중단하고 식사 및 간식 종류를 변화시키며 식사량을 늘려간 점도 대변 성상의 변화에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

補兒湯을 복용한 후 발생한 유해사례는 1건으로 case 5의 경우였고, '가능성 희박'으로 평가되었다. 한약 복용 5일 후 복통, 구토 발생하였고, 한약 복용 지속 중 자연 소실되었다고 하였다. 보호자는 환이가 이전부터 한약 특유의 맛과 향 때문에 복약을 꺼려하였고, 이를 보호자가 강제로 복용시켰던 점이 스트레스가 되어 복통과 구토가 발생했을 것으로 생각하였다. 이러한 점과 유해반응 발생시점으로 미루어보아 환이에게 발생한 복통과 구토는 한약이 가진 약리작용으로 인한 것이라기보다는 약의 氣味에 대한 심리적 거부감으로 인해 발생하였을 가능성이 있다.

藿香正氣散 加味를 복용한 후 발생한 유해사례는 1건으로 case 7의 경우였고, '가능성 높음'으로 평가되었다. 한약 복용 이틀 후 두드러기가 발생하였고 이후 복용을 중단하였으나 5일 이상 증상이 호전되지 않았다고 하였다. 한약과 함께 병용 투여한 다른 약은 없었고, 식사나 생활환경의 변화사항이 없다고 하였다. 환이는 상기 한약 복용 2주 전 藿香正氣散 原方을 20첩 복용하면서 별다른 이상 반응 없었는데, 藿香正氣散 加 薏苡仁, 升麻, 荊芥, 薄荷의 처방에 대하여 두드러기가

발생한 것이었다. 加味된 4가지 약재 중 유발 요인이 있을 가능성이 있으므로 추후 한약 복용 시 유의하도록 보호자에게 주지시킬 필요성이 있었다. 이후 환아에게 지속되는 유해반응에 대한 치료를 위하여 처방을 교체하였으므로 중증도 평가 상 '중등증'으로 판단되었다.

荊芥連翹湯 加味를 복용한 후 발생한 유해사례는 1건으로 case 10의 경우였고, '가능성 있음'으로 평가되었다. 한약 복용 3-5분 후에 복통을 호소하면서 구토하였는데 상기 증상이 한약복용 중 2일 1회 간격으로 지속되었다고 하였다. 환아는 평상시 소화불량과 구토가 잦았다고 했으며, 荊芥連翹湯 加味에 포함된 梔子, 黃芩 등 苦寒한 氣味の 약재가 淸熱瀉火하는 과정에서 구토, 복통과 같은 위장관 증상이 유발되었을 가능성이 있다. 또한 荊芥連翹湯은 이³⁴⁾의 연구에서 소아가 복용하기 힘들어하는 탕약 중 하나로 조사된 바 있는데, 한약에 대한 거부감이 있는 상태에서 약을 복용하다가 구토와 복통이 발생하였을 가능성도 있다.

유해사례의 발현 시작일은 한약 복용 후 3일 이내가 10건으로 대부분이었고, 4-7일 이내가 2건이었다. 유해사례의 지속기간은 7일 이상이 6건, 수 시간 이내가 4건, 1일이 2건이었다. 또한 한약 복용 중단과 재복용 여부는 유해사례 발생 이후 한약 복용을 지속한 경우가 8건, 중단하였다가 재복용한 경우가 2건, 중단 후 재복용하지 않은 경우가 2건이었다. 유해사례의 경과를 증상 지속이 5건, 자연소실이 4건, 투여 중단 후 소실이 3건, 분복 또는 감량으로 소실이 0건이었다. 즉 유해사례 발생 시 한약 복용 후 3일 내에 대부분 발생하고, 발생하더라도 복용을 중단하지 않는 경우가 많으며, 유해사례는 1일 이내 소실되거나 7일 이상 지속된다는 것을 알 수 있었다.

World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) 지표는 약물과 유해사례 간의 인과관계를 밝히는 데 객관성을 확보하기 위하여 평가의 기준으로 사용되는 지표 중의 하나이다. 이는 약물 투여와 유해반응 발현 간의 시간적 인과관계가 타당한지 여부, 약물 이외의 다른 원인이 있을 개연성, 약물의 투여 중단 및 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응 등을 평가하고 있으며^{2,35)}, 한국 식품의약품안전처에서 약물유해반응 인과관계 평가지표로 지정되어 사용되고 있다^{4,35)}.

WHO-UMC 지표를 활용하여 인과성을 평가한 결과로서, 확실함 (certain)은 0건, 가능성 높음 (probable)은 2건 (16.7%), 가능성 있음 (possible)은 6건 (50%)으

로 이 3항목에 해당되는 8건을 '한약 ADR'로 분류하였고, 발생률은 3.9%였다. 그 외에 가능성 희박 (unlikely)은 4건, 자료보완/자료보류 (conditional/unclassified)는 0건, 평가/분류불가 (unassessable/unclassifiable)는 0건으로 나타났다. 권⁴⁾의 연구에서 한약 ADR의 인과성 평가결과 가능성 있음 (possible)이 46.4%로 가장 높은 비율을 차지한 것과 유사한 결과였다. 본 연구에서는 유해반응의 중증도가 경미하여 환아가 약물을 중단하지 않고 복용을 지속하는 경우가 많았다. 그러므로 '약물 중단'에 대한 정보가 필요한 가능성 높음 (probable)보다는 가능성 있음 (possible)에 적용되는 경우가 많았다. 또한 본 연구에서 확실함 (certain)으로 평가된 경우는 없었는데, 한약은 여러 종류의 약재 및 수천 가지의 식물성 화학물질이 포함되어있어⁴⁾ 약학 및 병리학적 기전을 명확히 밝히기 어렵고, 그로 인해 한약으로 인한 ADR이 확실함 (certain)에 적용되기 힘들다고 판단된다¹⁾. 한약 ADR을 중증도에 대해 분석한 결과 경증 (mild)이 7건 (87.5%), 중등증 (moderate)이 1건 (12.5%)이었고, 중증 (severe)의 경우는 없었다. 이는 권⁴⁾의 한약 ADR 연구에서 경증이 89.9%, 중등증이 10.2%, 중증 0%로 나타난 것과 유사하였다. 양약 ADR 연구에서 경증의 비율은 약 70-80% 정도로 나타나^{13,26)} 한약 ADR 연구와 비슷한 반면, 중증은 연구에 따라 1-8%로 보고되었다^{12,13,26)}. 그동안의 한약 ADR 연구^{4,5)}는 양약에 비해 대상자수가 매우 적기 때문에 한약의 안전성으로 인하여 경미한 ADR만 발생했던 것인지, 아니면 대상자수가 적으므로 심각하고 치명적인 사례가 나타나지 않았던 것인지 명확하지 않은 면이 있으므로, 추후 이에 대한 연구를 위해 대상자수를 보다 확대하여 조사할 필요성이 있다.

본 연구에서는 ADR을 명현반응과 감별하고자 주소증의 변화 여부를 조사하였다. 명현반응은 임상에서 광범위하게 사용되는 용어로, ADR과 혼동되기 쉽기 때문에 구분이 필요하다. 명현반응의 정의는 문헌에 따라 차이가 있지만, '진단과 치료방법이 합당하다는 전제하에 비교적 치료 초기에 일반적 치료과정을 벗어난 다양한 반응이 갑작스럽고 극렬하게 발생하지만, 이런 반응이 점차 소실되면서 병증이 호전되는 것'으로 여겨진다^{5,36)}. 본 연구에서 ADR 발생 후 주소증에 변화가 없는 경우가 7건 (87.5%)으로 대부분이었다. 또한 주소증이 보통으로 호전된 1건의 경우에도, 유해반응으로 나타난 빈뇨 증상은 탕약 복용으로 평상시보다 수분 섭취량이 증가하여 발생한 것으로 추정되고, '예

상치 못한 극렬한 반응 이후 주소증이 크게 호전되는 명현 반응에 해당되지는 않았다.

본 연구는 한약 복용 시작 후 7-14일 경과한 시점에서 조사를 시행하였기 때문에 환아가 경험하는 한약 복용 후의 증상에 대해서 보호자가 비교적 정확하게 기억하고 설명할 수 있었다. 또한 직접 설문지 배포 혹은 전화설문을 통한 조사였기 때문에 유해사례의 양상, 유해사례 발생 시점의 상황, 보호자의 약물 중단 여부 등에 대해 자세히 확인할 수 있었다. 또한 한약 처방 시의 주소증 외에 다른 질환에 새로이 이환되거나 양약을 병용하여 복용한 경우, 식사내용의 변화나 생활환경의 변화가 있었던 경우 등에 대해 파악하여 이를 한약과의 인과성 평가에 고려하였다.

본 연구에서 한약을 복용한 소아·청소년에게 발생한 유해사례를 조사·분석한 결과, 전체 조사된 207건 중 8건이 한약과 연관된 ADR로 판단되었고, 발생률은 3.9%였다. 발생한 유해반응은 대부분 경미하였고, 중증이거나 치명적인 경우는 없었다. 설문에 답변한 보호자들은 해로운 반응이라고 생각하지 않아 복용을 지속시키는 경우가 많았고, 복용을 중단한 경우에는 대부분 증상이 소실되었다. 이를 통하여 현재 한방소아과에서 임상적으로 사용하고 있는 한약 치료는 비교적 안전하다는 것을 확인할 수 있었고, 이러한 연구 결과를 복약지도 시 한약의 안전성에 대한 근거자료로서 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

다만 표본수가 많지 않았기 때문에 보고된 유해사례 건수가 적었고, 연령에 따른 유해사례의 임상적 경향성을 파악할 수 없었다는 한계가 있다. 따라서 향후 전국의 한방의료기관에서 유해사례를 수집하는 공통의 체계가 갖춰지고, 의료인 교육을 통하여 유해사례 발생 시 적극적인 보고가 이루어진다면, 충분한 사례가 수집되고 체계적인 연구가 가능하여, 한약의 안전성을 보다 객관적으로 검증할 수 있을 것으로 생각된다.

V. Conclusion

한약을 복용한 소아·청소년과 그 보호자를 대상으로 유해사례를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 조사된 207건 중 남아 4건, 여아 8건, 총 12건의 유해사례가 보고되어, 발생률은 5.8%였다. 이 중 8건

의 유해사례가 한약과 관련이 있는 약물유해반응으로 평가되었고, 발생률은 3.9%였다.

2. 신계기관별로 위장관계 증상이 14건으로 가장 많았고, 정신계 3건, 피부 및 부속기관 2건, 비뇨기계 1건의 순서였다.
3. 유해사례 중 가장 흔한 임상증상은 복통으로 4건이었고, 설사 3건, 무른 변 2건, 구토 2건, 복명 2건 등의 순서였다.
4. 유해사례는 대부분 한약 복용 후 3일 내에 발생하였고, 발생하더라도 복용을 지속하는 경우가 많았으며, 복용을 중단한 경우에는 대체로 유해반응이 소실되었다.
5. 한약으로 인한 약물유해반응의 중증도는 경증이 7건, 중등증 1건이었고, 중증은 없었다.

VI. Acknowledgement

이 논문은 2014년 동의대학교 교비 지원 (2014AA079)에 의해 연구되었습니다.

References

1. Lee SD, Park YC. Toxicology for herbal medicine I. Paju: Korean Studies Information. 2012;42-5.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reaction: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
3. Lee SD. The study for activation and development of herbal adverse reaction reporting system. *Ministry Food Drug Saf*. 2007.
4. Kwon YJ, Cho WK, Han CH. Status of herbal-drug-associated adverse drug reactions voluntarily reported by EMR. *Korean J Orient Int Med*. 2012;33(4):485-97.
5. Jung SK, Gok SY, Yu SA, Lee SY. A study of side effects from korean herb medicine on children. *J Pediatr Korean Med*. 2010;24(3):33-42.
6. You HJ, Lee JY, Kim DG. A survey on parent's recognition and retrospective study on effect of herbal medication. *J Pediatr Korean Med*. 2005;19(2):243-53.

7. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Available from: <https://www.drugsafe.or.kr/>
8. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Available from: https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/bbs/EgovBbs.do?bbsId=BBSMSTR_00000000041&nttId=273&pageIndex=1&searchCnd=&searchWrd=
9. Chee DH, Kim HK, Bae JW, Sohn DR, Kim IB, Chun YK, Park HY. Guidelines on adverse drug reaction reporting. *Kor J Clin Pharmacol Ther.* 1998;6(2):109-18.
10. Rhew KY, Lee SH. Analysis of the korea food and drug administration adverse drug reaction reports. *Kor J Clin Pharm.* 2011;21(2):138-44.
11. Kyung EJ, Rew JH, Oh MN, Kim EK. A survey on attitude and awareness of health-care professionals regarding pharmacovigilance system and experience for Adverse Drug Reaction (ADR) from a single university hospital. *Kor J Clin Pharm.* 2013;23(3):256-7.
12. Kim MH, Jung HY, Sohn MK, Kim SE, Lee YW, Park JW, Hong CS. Clinical features of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in korea. *Kor J Asthma Allergy Clin Immunol.* 2008;28(1):35-9.
13. Kim MG, Kang HR, Kim JH, Ju YS, Park SH, Hwang YI, Jang SH, Kim DG, Jung KS. Analysis of adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single hospital. *Kor J Med.* 2009;77(5):601-9.
14. Shin HK, Jeong SJ, Lee MS, Ernst E. Adverse events attributed to traditional korean medical practices: 1999-2010. *Bull World Health Organ.* 2013;91:569-75.
15. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines : a UK perspectives. *Drug Saf.* 2003;26(12):829-51.
16. Firenzuoli F, Gori L, Menniti-Ippolito F. Symposium on pharmacovigilance of herbal medicines. London, March 28, 2006. *eCAM.* 2008;5(1):117-8.
17. 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.
18. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Park JH, Lee HJ. Systematic review of the cause of drug-induced liver injuries in korean literature. *J Korean Orient Med.* 2009;30(2):30-45.
19. Jung JM, Son CG. Consideration of adverse effects of herbal drug : focussing on hepatic damage. *J Daejeon Orient Med.* 2008;17(1):53-7.
20. Ko SG, Jang BE, Choi JS. ADR of herbal medicines. *Kor J Orient Physiol Pathol.* 2004;18(4):957-64.
21. Kang HJ, Kim HD, Park HJ, Lee BK, Park SH, Lee JC. Analysis study of articles about 'side effect' published in the japanese journal of oriental medicine. *Kor J Orient Med.* 2011;17(2):47-56.
22. 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.
23. Kim MK, Jung JH, Ahn JS, Yim JH, Lee HJ, Park EJ. A study on the state of health functional foods & herbal medicine consumed by elementary school students. *J Pediatr Korean Med.* 2009;23(3):143-53.
24. Ahn YJ. A study of elementary school pupils using traditional herbal medicines. *Korean J Pediatr.* 2007;50(4):381-5.
25. Ministry of Health & Welfare. A survey of the medical use of korean medicine and the consumption of herbal medicine. December 2011:143-62.
26. Choi YH, Sohn UD. The surveillance of Adverse Drug Reaction(ADR) reported. *Kor J Clin Pharm.* 2003;13(2):72-81.
27. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EC. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009;84(6):333-9.
28. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):481-91.
29. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, Lee K, Hon KE, Ong J, Ghaleb M, Chua SS, Hui TM, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in children - international surveillance and evaluation (ADVISE), a multicentre cohort study. *Drug Saf.* 2012;35(6):481-94.
30. The pharmaceutical affairs law, section 2, subsection 5. Available form : <http://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%EC%95%BD%EC%82%AC%EB%B2%95>
31. Kim YK. The standardization of herbal medicine preparations in Korea. *KFDA.* January 2012.

32. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Baek JH, Min SY, Park EJ, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Chae JW, Jang GT, Han YJ, Han JK. Hanbangsoacheongson-yeonuihak. Seoul: Ui Seoung Dang Publishing Co. 2010: 347, 449-54.
33. Shin MK. Clinical Traditional Herbology. Seoul: Yeong Lim's Publisher. 2002:457, 464, 466, 469, 477.
34. Lee SJ, Lee SY, Yu SA. A Survey of actual guides for children to take the oriental medicine in the oriental clinics & the oriental hospitals. J Pediatr Korean Med. 2013;27(3):12-9.
35. Son MK, Lee YW, Jung HY, Yi SW, Lee KH, Kim SU, Jeong JH, Park JJ, Park JW, Hong CS. Comparison of the naranjo and WHO-uppsala monitoring centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Kor J Med. 2008;74(2):181-7.
36. Yoon CH. A study of reports about dizziness reaction - focus on the china academic journal -. J Korean Orient Med. 2009;30(5):635-49.

5. 한약 복용 중단과 재복용 여부

- | | | |
|----------------------------|-----|----------------------------|
| 1) 부작용 때문에 한약 복용을 중단하셨나요? | ① 예 | ② 아니오 ('예'를 선택한 경우 2)번 응답) |
| 2) 복용을 중단한 후 증상이 호전되었나요? | ① 예 | ② 아니오 ('예'를 선택한 경우 3)번 응답) |
| 3) 복용을 중단한 후 다시 복용하셨나요? | ① 예 | ② 아니오 ('예'를 선택한 경우 4)번 응답) |
| 4) 다시 복용했을 때 증상이 다시 발생했나요? | ① 예 | ② 아니오 |

6. 부작용의 결과는 어떠하였습니까?

- ① 복용법대로 복용 중 자연 소실
- ② 약의 분복 또는 감량으로 호전
- ③ 부작용이 지속되어 다른 처치가 필요하였음 (예. 병원 내원 등)
- ④ 기타

7. 부작용 증상이 나타난 후 주소증은 어떻게 변화하였습니까?

- ① 크게 호전
- ② 보통으로 호전
- ③ 증상 변화 없음
- ④ 증상 악화

8. 부작용 발생 당시 한약과 함께 복용한 다른 제품이 있었습니까? (구체적인 제품명을 아시면 적어주세요)

- ① 없음
- ② 양약 ()
- ③ 건강기능식품 ()
- ④ 기타 ()

9. 한약 복용 시 복용법의 변화, 생활수칙의 변화, 환경의 변화 등 부작용의 생길 원인이 될 요인이 있었다면 적어주세요.