

약물역학분야의 한약연구동향

우연주*

부산대학교 한의과학연구소

Current Research Trend of Herbal Medicine in Pharmacoepidemiology

Yeonju Woo*

Institute of Korean Medical Science, Pusan National University

Abstract

Objectives : The aim of this study is to investigate the current research trend of herbal medicine based on the published articles in pharmacoepidemiologic journals.

Methods : A total of 3 electronic journals, Pharmacoepidemiology and Drug Safety(PDS), Drug Safety and Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management(JPERM) from January 2013 to August 2018 were used for searching articles about herbal medicine. Selected articles were reviewed and classified under 5 categories—collection of adverse events in herbal medicine, statistical modeling and methodology, pharmaco-epidemiologic outcome study, drug utilization review(DUR), risk management system and regulation.

Results : A total of 8 articles were finally included for analysis. 2 articles were categorized in collection of adverse events in herbal medicine, 1 was statistical modeling and methodology, 2 were pharmacoepidemiologic outcome study and 3 were risk management system and regulation. There was no article in DUR. And then pharmacoepidemiologic research trends of herbal medicine were summarized in classification of 5 categories.

Conclusions : To sum up with these 8 articles of herbal medicine in pharmacoepidemiologic journals, herbal medicine was of interesting concern among researchers. The need for research on safety and risk management of herbal medicine is steadily increasing, pharmacoepidemiologic research about herbal medicine must be activated in Korea.

Key words : Herbal Medicine, Pharmacoepidemiology, Pharmacovigilance, Risk Management

I. 서론

약물역학(pharmacoepidemiology, PE)이란 대규모의 인구집단에서 약물의 사용으로 인한 효과와 위해의

빈도를 파악하고, 특정한 약물사용과 질병발생 간의 관련성을 분석, 평가하는 데 역학적인 지식과 연구방법론을 적용하는 학문이다¹⁾. 따라서 약물역학은 약리학과 역학의 가교역할을 하면서, 약리학의 지식과 역학의 방법론을 접목된 학문분야임과 동시에 약물감시(phar-

• 접수 : 2018년 10월 22일 • 수정접수 : 2018년 12월 8일 • 채택 : 2018년 12월 11일

*교신저자 : 우연주(Yeonju Woo), Institute of Korean Medical Science, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Korea

전화 : +82-51-510-8449, 팩스 : +82-51-510-8450, 전자우편 : 10days@hanmail.net

macovigilance, PV)라는 새로운 분야를 포함한다²⁾. 약물감시는 시판 후 실제 환자들이 사용하는 단계에서의 약물의 이상반응 혹은 약물과 관련된 문제 등을 탐지, 평가, 해석, 예방하기 위한 과학적 활동으로 정의되며³⁾, 약물역학과 밀접한 관계를 가지게 된다.

또한 약물역학의 연구범위는 약물역학, 약물감시와 함께 약물사용평가, 비교효과연구, 위해관리, 의약품 품질관련 이슈, 이익위해평가, 의약품규제 등과 관련한 폭넓은 영역을 포괄하며, 최근에는 한약에 대한 관심이 많아지고 연구가 활성화되면서 국제약물감시학회(International Society of Pharmacovigilance, ISoP)는 2017년 한약(herbal medicine)과 전통약(traditional medicine)의 안전성과 약물감시에 대한 특수연구회(Herbal and traditional medicine special interest group, H&TM SIG)를 발족하였다^{4,5)}.

이에 저자는 약물역학분야의 다양한 영역에서 한약과 관련한 연구가 어떻게 이루어지고 있는지를 유관 전문학회의 논문들을 토대로 소개하고, 한약의 약물역학 연구 활성화를 제안하고자 한다.

II. 연구방법

1. 자료원

약물역학분야에서 가장 역사가 깊고 권위있는 전문학회는 국제약물역학회(International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE)와 국제약물감시학회로서 각각 국제약물역학회지(Pharmacoepidemiology and Drug Safety, PDS)와 국제약물감시학회지(Drug Safety)라는 학술저널을 발간하여 약물역학 및 약물감

시와 관련된 연구논문들을 게재하고 있다. 국내에서 약물역학분야의 전문학회는 대한약물역학위해관리학회(Korea Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management, KoPERM)가 유일하며, 대한약물역학위해관리학회지(Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management, JPERM)를 발간하고 있다. 본 연구에서는 국내·외의 약물역학 유관 전문학회를 대표하는 학회로써 전술한 3곳의 학회를 선정하여, 학술저널에 게재된 한약에 대한 논문들을 검색하였다(Table 1).

2. 논문 선정기준 및 방법

각 학술저널별 전자저널(e-journal)을 통해 2013년부터 2018년 8월까지 최근 5년간 게재된 모든 논문을 검색하여 한약에 대한 연구논문을 선별하였고, 그에 따른 한약의 연구현황을 정리하였다. 제목을 전수 확인하여 herbal, traditional, indigenous, botanical, natural, folk 등 한약과 연관될 수 있는 용어가 포함되었는지 확인하였으며, 이후 초록을 검토하여 ayurvedic 등 한약에 대한 내용이 아닌 경우는 제외하였다. 또한 학술대회 포스터 등 초록만 존재하고 본문이 없는 경우 역시 제외하였다.

3. 선정논문 분류 및 요약

대한약물역학위해관리학회에서 제시한 약물역학의 활동수행 영역은 약물부작용 신고 활성화 및 신고사례 평가체계 개발, 시판후조사제도의 실질적 운영 방안 개발, 약물사용평가의 조기정착 및 활용방안 개발, 성과

Table 1. Status of Pharmacoepidemiologic Journals

Society*	Journal	Publish the 1st issue	Publication period(current)	Impact Factor
ISPE	Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PDS)	1992	Monthly	2.314
ISoP	Drug Safety	1986	Monthly	3.585
KoPERM	Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management (JPERM)	2008	Annually	N/A

* ISPE: International Society for Pharmacoepidemiology, ISoP: International Society of Pharmacovigilance, KoPERM: Korea Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management, N/A: Not Applicable

† Source: ISPE(<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10991557>), ISoP(<https://link.springer.com/journal/40264>), KoPERM(<http://koperm.org/>)

연구의 방법론 및 활용방안 개발, 약물 부작용 조기발견과 인과성평가를 위한 통계모델 및 연구방법론 개발, 약물위해관리체계 구축을 위한 효과적인 제도 및 정책 개발영역으로 구분되며⁶⁾, 저자는 이를 참고하여 선정된 논문들을 내용에 따라 한약이상사례 수집, 통계모델 및 연구방법론, 약물역학 성과연구, 약물사용평가, 한약위해관리체계 제도 및 정책의 5종류로 분류하였고, 논문에서 제시된 주요내용들을 요약정리하였다(Figure 1) (Figure 2).

III. 연구결과

1. 논문선정 및 분류결과

2013년 1월부터 2018년 8월까지 게재된 논문 수는 국제약물역학회지 1,019편, 국제약물감시학회지 626편, 대한약물역학위해관리학회지 37편으로 총 1,682편이었으며, 그 중 한약의 연구논문은 모두 8편이었다. 학술저널별로는 국제약물역학회지 4편, 국제약물감시학회

지 3편, 대한약물역학위해관리학회지 1편이었이였으며, 카테고리별로 논문을 분류하면 한약이상사례 수집 2편, 통계모델 및 연구방법론 1편, 약물역학 성과연구 2편, 한약위해관리체계 제도 및 정책 3편이었으며 약물사용평가로 분류된 논문은 없었다(Table 2) (Figure 3).

2. 한약이상사례 수집

한약이상사례 수집에 해당하는 논문은 모두 2편으로 한약의 안전성정보를 효과적으로 획득하는 방법에 대한 연구들이 진행되었다. Rodrigues(2013)는 한약의 안전성정보를 수집하기 위한 서베이양식을 제안하였다. 2004년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 의해 한약의 약물감시에 대한 가이드라인이 발표되었으나, 여전히 한약의 특성을 반영한 약물감시는 많은 어려움을 가지고 있다. 약물감시는 이상사례를 효과적으로 수집하는 것에서 출발하며, 서베이자료는 약물이상사례를 수집하는 자료원이 될 수 있다. 그에 따라 한약의 이상사례를 수집하고 데이터베이스화할 수 있도록 한의약전문가를 대상으로 한 서베이양식이

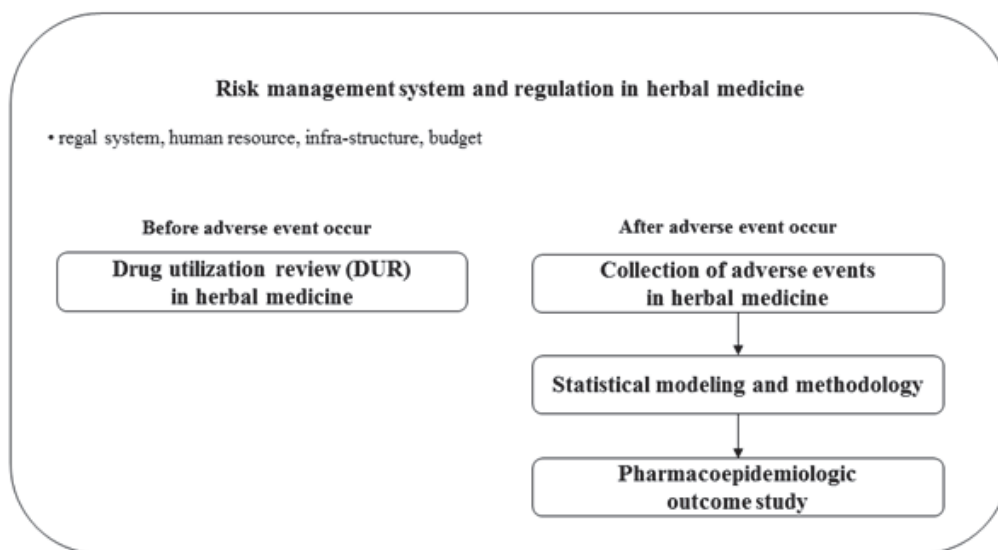


Figure 1. Organization of surveillance system in herbal medicine

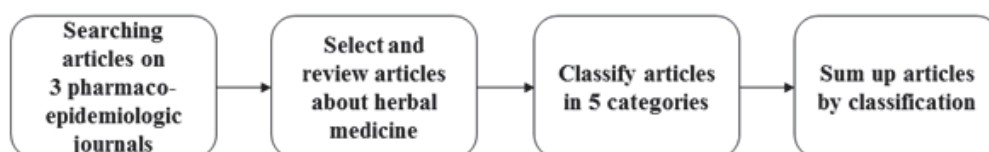


Figure 2. Flow chart of study

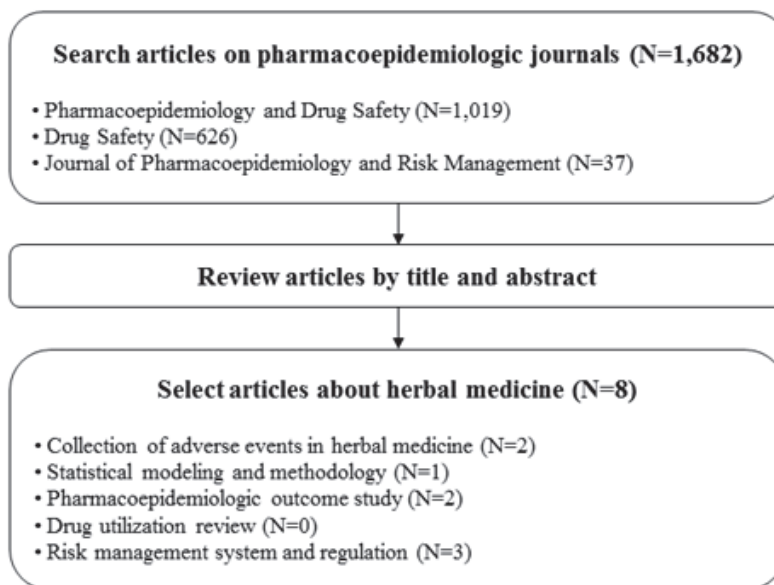


Figure 3. Selection of articles

Table 2. Articles about Herbal Medicine on Pharmacoepidemiologic Journals (2013.1~2018.8)

No	Author	Title	Literature reference
Collection of adverse events in herbal medicine			
1-1	Rodrigues E	Pharmacovigilance of Herbal Medicines	Drug Saf 2013;36:1-12
1-2	Park JH	Development of an adverse events reporting form for Korean folk medicine	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26:498-508
Statistical modeling and methodology			
2-1	Yang HC	An automated technique to identify potential inappropriate traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:422-430
Pharmacoepidemiologic outcome study			
3-1	Lind JN	Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:783-793
3-2	Vega M	The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware	Drug Saf 2017;40:783-793
Drug utilization review (none)			
Risk management system and regulation			
5-1	Liu SH	Safety Surveillance of Traditional Chinese Medicine: Current and Future	Drug Saf 2015;38:117-128
5-2	Yuan P	Herbal medicine: abuse and risk in China	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:606
5-3	Choi HJ	The Internal Current Status and Prospect of Reports of Adverse Drug Reactions of Herbal Medicine: The Necessity of Report of Adverse Drug Reactions of Herbal Medicine and Henceforth Task	JPERM 2018;10:1-8

개발되었다. 서베이는 한약명 및 처방구성, 사용목적, 수치 및 저장형태, 투여경로, 제형, 용량 및 투여기간, 이상사례/약물반응 외에도 설문대상자의 지식에 의해 제공가능한 주의 및 금기정보, 음식 및 성생활에 대한 주의 등이 포함되었다⁷⁾.

Park(2017)은 민간요법에 사용되는 약물(folk medicine)의 이상사례 보고서식을 개발하였다. 한국을 비롯한 많은 국가들은 자발적으로 약물이상사례를 보고할 수 있는 제도를 운영하고 있으며, 보고서식을 규정하고 있다. 하지만 이는 시판되는 의약품에 대상으로 하기 때문에 민간요법에 사용되는 약물의 이상사례 보고가 용이하지 않다. 그에 따라 우리나라의 보고서식, 국제 의학 단체 협의회(Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS)의 약물이상사례 보고서식, 세계보건기구의 약물이상사례 보고서식, 홍콩의 약물이상사례 보고서식을 참고하여 민간요법에 사용되는 약물의 이상사례 보고서식이 제안되었다. 제안된 양식은 9명의 한의사, 3명의 약물감시 전문가의 자문에 의해 수정, 보완을 거쳐 완성되었다. 기존 국내 보고서식과 비교하여 민간요법에 사용되는 약물의 특성을 기술할 수 있는 약재의 사용부위, 수확시기, 저장형태, 수치 등의 항목들이 추가되었다⁸⁾.

3. 통계모델 및 연구방법론

통계모델 및 연구방법론에 해당하는 논문은 1편으로 데이터마이닝을 이용한 한약의 안전성정보 분석방법에 대한 연구가 진행되었다. 의료현장에서 부적절한 처방은 중대한 약물이상사례를 유발할 수 있으며, 임상 의사 결정지원시스템(Clinical Decision Support System, CDSS)을 통해 약물사용오류(medication error)를 줄이는 연구들이 활발하게 이루어지고 있으나 대부분의 연구는 서양의학에 맞춰져 있다. Yang(2016)은 대만의 건강보험연구데이터(National Health Insurance Research Database, NHRID)를 이용하여 데이터마이닝 기법을 통해 한약의 처방적합성(Appropriateness of Prescription, AOP)을 확인하는 방법론을 연구하였다. 건강보험연구데이터에서 질병-한약 조합(Co-occurrences of disease-herbal medicine)과 한약-한약 조합(Co-occurrences of herbal medicine-herbal medicine)을 추출하여 Q값을 산출한 후 Q값의 임계치에 따라 한약 처방을 적절한 처방과 부적절한

처방으로 분류한다. 이후 임상전문가의 검토를 통해 AOP 모델의 성능을 평가하였으며, 민감도분석을 통해 밸리데이션을 진행하였다. 2000~2011년까지 100만명의 대만 건강보험연구데이터로부터 14,500,953건의 한약처방전이 확인되었으며, 390,154개의 질병-한약 조합, 197,251개의 한약-한약 조합이 추출되었다. Q값의 기준을 1.0으로 설정하고 100,000건의 처방을 임의추출하여 AOP모델에 적용한 결과, 96.8%는 적절한 처방, 3.2%는 부적절한 처방으로 분류되었다. AOP모델에서 분류한 640건의 처방(320건의 적절한 처방과 320건의 부적절한 처방)을 3명의 한의사들이 독립적으로 검토한 결과, 총 1,920건의 처방을 1,705건의 적절한 처방과 215건의 부적절한 처방으로 분류하여 민감도 54.7%, 특이도 87.0%, 양성예측도 97.1%, 음성예측도 19.5%로 나타났으며, Q값을 0.4에서 1.8까지 변경하며 민감도분석을 한 결과 음성예측도는 Q값을 0.4로 설정하였을 때 27.5%까지 향상되었다⁹⁾.

4. 약물역학 성과연구

약물역학 성과연구에 해당하는 논문은 모두 2편으로 한약의 안전성정보를 분석하여 결과치를 도출하는 연구들이 진행되었다. Lind(2013)는 임신 중 한약복용과 선천적 기형과의 관련성에 대한 환자대조군연구를 수행하였다. 요도하열(hypospadias)은 출생시 남아에서 가장 흔한 선천적 기형 중 하나이며, 미국의 질병통제 센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 구축한 미국출생기형연구(National Birth Defects Prevention Study, NBDPS)의 1997~2007년 자료를 바탕으로 요도하열을 가지고 출생한 1,537명의 남아와 정상 출생한 4,314명의 남아를 대상으로 64개의 의약품성분과 24개의 한약에 대해 산모의 나이, 인종, 학력, 임신전 체질량지수, 출산력, 수정능력 저하, 연구지역과 연도를 혼란변수로 통제한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 이부프로펜(ibuprofen), 벤라팍신(venlafaxine), 구연산클로미펜(clomiphene citrate), 여포자극호르몬+인간 융모성 생식선 자극호르몬+류프롤리드+프로게스테론 복합제(FSH+HCG+LEU+PRO)의 4개 의약품성분은 임신 초기의 약물복용과 출생시 요도하열의 관련성을 배제할 수 없는 것으로 나타났으며, 한약은 모두 관련성을 보이지 않았다¹⁰⁾.

약물로 인한 이상반응 중 약물유발성 간손상(drug-

induced liver injury, DILI)은 잘 알려져 있으나 인구 집단에서의 발생률은 알려져 있지 않다. Vega(2017)는 미국에서 2014년 한 해 동안 한약, 식이보조제를 포함한 약물유발성 간손상의 발생률을 추정하였으며, 연간 성인 100,000명당 발생률은 2.7례 (95%신뢰구간 1.5~3.9)로 조사되었다. 약물유발성 간손상 환자 중 57%는 양약에 의한 경우였으며, 43%는 한약과 식이보조제를 복용한 경우였다¹¹⁾.

5. 약물사용평가

선정된 논문 중 약물사용평가에 해당하는 논문은 없었다.

6. 한약위해관리체계 제도 및 정책

한약위해관리체계 제도 및 정책에 해당하는 논문은 모두 3편으로 한약위해관리체계의 필요성과 제도 및 정책적 실행에 대한 연구들이 진행되었다. Liu(2015)는 한약의 위해관리체계 구축을 위해 고려해야 하는 요소와 추진방향을 제시하였다. 한약의 안전성에 영향을 주는 요소는 한약재의 고유독성 외에 대기오염, 토양오염, 중금속과 같은 환경오염 문제, 살충제, 미생물, 내독소 등과 같은 재배상의 문제, 저장, 가공, 불순물 등과 같은 제조상의 문제, 기타 장기적인 독성, 용량반응 독성, 다른 양약이나 한약과의 상호작용 등이 있다. 마황(*Ephedra sinica*)은 간, 신장, 심장에 독성이 있을 수 있으며, 부자(*Aconitum*)는 심장, 신경계, 소화기에 독성이 있을 수 있다. 또한 세신(*Asarum*)은 신장에 독성을 가질 수 있으면서 발암성의 약재이다. 중금속은 인체에 많은 영향을 미칠 수 있기 때문에 미국이나 중국 등 많은 국가들에서 한약의 비소, 납, 카드뮴, 수은 등 중금속의 잔류량을 규제하고 있으며, 기준치는 국가별로 조금씩 상이하다. 제조와 품질관리 역시 국가의 규제를 받고 있으며, 각국의 약전에는 미생물과 아플라톡신의 허용치가 명시되어 있다. 약물의 상호작용은 다약제 복용에 있어 중요한 안전성 문제를 야기할 수 있으며 양약간의 상호작용에 비해 양약-한약 상호작용, 한약-한약 상호작용은 연구가 부족한 실정이다. 한약의 안전성 문제에 대해서는 약재의 생산부터 한약의 투여까지를 모두 추적, 관리할 수 있는 위해관리체계의 구축이 필요하다. 특히 약재의 생산단계에서 품질관리

의 선진화된 기법 도입, 약재의 투여와 관련한 근거 기반의학(Evidence Based Medicine, EBM)이 확립되어야 한다¹²⁾.

한약의 사용이 늘어남에 따라 남용의 문제 역시 간과할 수 없다. Yuan(2016)에 의하면 중국에서는 2015년 부자의 남용으로 56명 이상이 입원하였고, 6명이 사망하였다. 환자의 입장에서는 한약의 독성에 대한 지식이 부족하며, 일부 의사들의 무분별한 처방도 남용의 문제를 야기할 수 있기 때문에 한약의 약물감시 시스템의 작동이 매우 중요하다¹³⁾.

우리나라에서는 Choi(2018)가 한약의 약물감시를 위한 한약 이상사례 보고체계의 확립을 제안하였다. 아직까지 한약의 이상사례는 인과성 평가에 필요한 정보의 부족, 복합적인 약물성분 구성과 관련한 데이터베이스의 부재 등으로 체계적인 연구가 어려운 상황이다. 과거 우리나라의 의약품 이상사례 보고체계가 대학병원을 중심으로 한 지역의약품안전센터의 운영으로부터 활성화되었음을 미루어볼 때, 한약 역시 대학병원급의 한방병원에서부터 이상사례 보고체계를 갖춰나가는 것이 필요하다. 아울러 이상사례 보고에 대한 한의사들의 부정적인 인식이 개선되어야 하며, 이상사례에 대한 임상정보의 전파체계를 갖춰나가야 한다¹⁴⁾.

IV. 고찰 및 결론

한약의 안전성연구는 간독성 등 일부 주제를 제외하면 부족한 실정으로 약물역학분야에서도 한약에 대한 관심이 높아지고 있음을 고려하여, 본 연구에서는 현재까지 약물역학분야에서의 한약연구동향을 파악하고 향후 한약의 약물역학연구의 활성화를 도모하고자 하였다. 이를 위해 최근 5년간 국제약물역학회지, 국제약물감시학회지, 대한약물역학위해관리학회지에 게재된 한약관련 논문을 검토하고 한약이상사례 수집, 통계모델 및 연구방법론, 성과연구, 약물사용평가, 한약위해관리체계 제도 및 정책의 5가지 카테고리로 분류하여 정리하였다.

한약이상사례 수집과 관련하여 약물의 이상사례 수집에 있어 가장 좋은 자료원은 자발적 이상사례 보고이지만, 보고의 활성화를 위해 서베이자료를 활용하여 이상사례 보고자료를 수집할 수 있다¹⁵⁾. 아직까지 한약의 경우 이상사례 보고가 활성화되어 있지 않기 때문에 서

베이를 적극 활용할 수 있으며, 서베이문항을 작성할 때 기존의 양약에는 없는 한약의 고유한 특성을 고려한 문항이 고려되어야 하는데, Rodrigues(2013)⁷⁾의 연구에서는 수치나 저장방법과 함께 음식이나 성생활에 대한 주의 등 양생과 관련한 문항도 함께 개발되었다. 현재의 약물이상사례 보고서식은 국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)의 개별 이상사례 전자보고양식을 전세계 표준으로 하여 각국의 환경에 맞게 추가항목을 적용하고 있다¹⁶⁾. 우리나라의 약물이상사례 보고서식도 국제의약품규제조화위원회의 개별 이상사례 전자보고양식을 기본으로 재심사보고 등 우리나라 고유의 항목을 추가하였다. 마찬가지로 한약 이상사례 보고를 위하여 한약의 특성을 고려한 항목을 추가하여 보고서식에 반영되어야 한다.

최근의 약물역학 연구는 새로운 통계모델 및 연구방법론들이 개발되고 있으며, 활용가능한 자료원이 많아지고 규모가 커짐에 따라 대규모의 자료에서 데이터마이닝을 통해 관련성이나 인과성을 도출하는 방법들이 제시되고 있다. Yang(2016)⁹⁾의 연구는 대규모의 보험 청구자료를 대상으로 데이터마이닝 기법을 활용하여 적절한 한약처방과 부적절한 한약처방을 분류하였으며, 이 모델의 음성예측도는 19.5%로 평가되었다. 데이터마이닝으로 구축된 모델은 예측이나 분류의 성능에 대한 밸리데이션이 반드시 필요하다¹⁷⁾. 양약의 부적절한 처방분류에 대한 선행연구의 음성예측도가 43.1%로 측정된 것에 비하면 한약의 부적절한 처방분류에 대한 연구의 음성예측도는 낮은 수치에 해당한다¹⁸⁾. 복합처방으로서의 한약구성의 복잡성, 현재 질병분류체계와 한약의 투여목적이나 적응증이 반드시 매칭되지 않는 점 등이 요인으로 판단되며, 실제로 임상현장에 적용될 수 있는 분류모델을 만들기 위해서는 오분류의 패턴을 확인하고 이를 수정한 모델의 설정이 필요하다.

약물역학 성과연구와 관련하여 초기 약물역학을 발전시킨 중대한 약물이상반응은 임신 중 약물사용에 의한 선천적 기형 초래였으며, 약물역학연구를 통하여 탈리도마이드(thalidomide)에 의한 사지결손, 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol)에 의한 출생여아의 질선암 발생을 밝혀낸 것이 대표적이다^{19,20)}. Lind(2013)¹⁰⁾의 연구 역시 임신 중 약물복용과 선천적 기형에 대한 내용이며, 임신 중 한약복용이 출생남아의 요도하열 발

생과 관련성이 없다는 것이 확인되었다. 임신 중 한약복용에 대해 아직까지 산모들의 불안감이 완전히 해소되지 못한 현실을 고려할 때, 지속적인 임상연구가 이루어지고 안전성에 대한 근거가 마련되어야 한다. Vega(2017)¹¹⁾의 연구에서는 약물유발성 간손상 환자에서 한약이나 식이보조제가 원인으로 지목된 사례가 43%로 높게 조사되었다. 하지만 이 연구에서는 조사된 환자수가 20명으로 매우 적었으며, 전체사례 중 항생제가 원인으로 지목된 사례가 36%로 항생제를 제외한 기타 약 21%를 압도하여 연구대상자의 대표성에 의문이 생길 수 밖에 없다. 따라서 훨씬 더 많은 환자를 대상으로 한 결과가 제시되어야 한다.

한약위해관리체계 제도 및 정책과 관련하여 Liu(2015)¹²⁾는 한약의 독성, 오염, 상호작용 등 안전성에 영향을 줄 수 있는 요소의 관리를 위하여 한약의 위해관리체계 구축과 근거중심의학의 확립을 주장하였다. 한약의 이상사례를 분석하는 것은 양약의 분석보다 훨씬 복잡하다. 양약은 성분 단위로 분류가 가능한데 비해, 한약은 수백 종의 천연성분을 함유하고 있으며, 또한 한약은 전탕이라는 과정을 거치면서 다양한 중합반응이 일어나므로 한약의 효과를 각각의 한약재들이 가지는 효과로 분절하여 평가할 수 없다²¹⁾. 마황, 부자, 세신은 개별적으로 보면 효능용량이 독성용량과 근접하여 극도의 주의가 필요한 한약재이고, 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 수 있는 한약재이지만²²⁾, 마황부자세신탕은 서맥환자에 응용되며, 수치와 배합을 통해 독성의 완화와 효능의 증강작용이 일어날 수 있기 때문에 개별 한약재가 아닌 복합제로서의 안전성 평가 및 안전성정보 도출 방안에 대한 연구가 이루어져야 한다.

한편 1개 대학한방병원의 전자의무기록을 통해 실제 환자에게 투여된 한약의 이상사례 보고를 분석한 결과 33개월 동안 101건의 한약 이상사례가 보고되었으며, 설사, 소화불량, 가려움증 등이 다빈도로 보고되었으나, 간효소증가, 근긴장항진, 부정맥, 호흡곤란 등의 이상사례도 보고되었으며, 보고사례의 92.1%는 상당히 확실하거나 가능성이 있는 인과관계로 평가되어, 한약의 사용단계에서 꾸준히 이상사례를 수집하여 새로운 안전성정보의 개발이 필요함을 확인하였다²³⁾. 따라서 대학 한방병원을 중심으로 한약의 지역의약품안전센터를 설립, 운영해야 한다는 Choi(2018)¹⁴⁾의 주장은 매우 타당하다.

한약의 약물사용평가는 약물역학 유관 전문학회의 학술저널에 게재된 논문이 없어 본 연구에서 다루지 못하였다. 약물사용평가는 약물요법의 적절성을 위하여 약물사용의 기준을 설정하고 평가하는 구조체계이며, 약물사용의 질관리, 질보증 그리고 질향상을 도모한다²⁴⁾. 우리나라는 한국의약품안전관리원과 건강보험심사평가원을 통해 DUR정보의 개발, 전파가 각 의료기관에 신속하게 이루어지는 체계를 이미 갖추고 있으나, 아직까지 한약에 대한 DUR정보는 마련되어 있지 않다. 한약과 양약을 동시에 복용하는 우리나라의 의료 환경에 비추어볼 때, 앞으로 한약 DUR의 개발과 전파는 필수적이다.

본 연구는 가장 역사가 깊고 권위있는 약물역학 유관 전문학회와 우리나라의 유일한 약물역학 유관 전문학회의 학술저널에 최근 5년간 게재된 논문을 전수 확인하여 한약에 대한 연구논문을 선정하여 요약정리하였기 때문에 가장 최신의 연구동향을 파악할 수 있는 강점을 가지고 있다. 또한 약물역학의 분야를 5개의 카테고리로 분류한 후 해당분류에 맞춰 논문들을 제시하였기 때문에 논문과 분류를 연결지을 수 있어 연구내용의 이해도를 높일 수 있다. 하지만 약물역학분야의 학술저널에 한정하였기 때문에 한약의 약물역학연구에 해당하는 논문이라 할지라도 타저널에 게재된 논문은 본 연구대상에서 제외되었다. 약물역학은 역학이나 약리학에 비해 상대적으로 생소한 분야이며, 또한 약물역학연구가 임상과의 연계가 많은 점들을 고려하면 한약의 약물역학연구가 역학, 약리학, 임상각과의 전문분과 학회지에 게재되었을 가능성이 높다. 유럽이나 미국 등 서구에서는 한의학을 비롯한 보완대체의학의 요구가 높아지고 있으며²⁵⁾. 특히 만성질환 환자의 보완대체의학 요구도는 매우 높다²⁶⁾. 이에 서구에서는 보완대체의학의 근거수준을 높이고 질을 개선하여 서양의학과 통합적인 임상서비스를 적용하며, 또한 안전성정보를 모니터링할 것이 제안되었다²⁷⁾. 한약의 사용확대와 함께 안전성에 대한 문제제기는 지속적으로 이루어질 것이며, 한약의 전문가들은 이에 대한 답을 해주어야 한다. 이를 위해 앞서 주장한 바와 같이 한약의 약물역학연구가 더욱 활성화되어야 할 것이다. 본 연구를 통하여 약물역학분야를 알리고 약물역학 유관 전문학회에 보다 많은 한의약전문가들이 활동하고 최신의 연구결과들을 전파하기를 기대한다.

참고문헌

- 1) Park B, Pharmacoepidemiology 2nd ed, Seoul National University Press, 2012.
- 2) Strom B, Pharmacoepidemiology 4th ed, John Wiley, 2005.
- 3) WHO, The Importance of Pharmacovigilance—Safety Monitoring of Medicinal Products, World Health Organization, 2002.
- 4) ISPE, Available from: <http://www.pharmacoepi.org>.
- 5) ISoP, Available from: <http://www.isoponline.org>.
- 6) KoPERM, Available from: <http://www.koperm.org>.
- 7) Rodrigues E, Barnes J, Pharmacovigilance of herbal medicines: the potential contributions of ethnobotanical and ethnopharmacological studies. Drug safety, 2013;36(1):1–12.
- 8) Park JH, Choi SM, Moon S, Kim S, Kim B, Kim MK, et al., Development of an adverse events reporting form for Korean folk medicine. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2017; 26(5):498–508.
- 9) Yang HC, Iqbal U, Nguyen PA, Lin SH, Huang CW, Jian WS, et al., An automated technique to identify potential inappropriate traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2016;25 (4):422–30.
- 10) Lind JN, Tinker SC, Broussard CS, Reefhuis J, Carmichael SL, Honein MA, et al., Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2013;22(7): 783–93.
- 11) Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al., The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from

- Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug safety*, 2017;40(9):783-7.
- 12) Liu SH, Chuang WC, Lam W, Jiang Z, Cheng YC, Safety surveillance of traditional Chinese medicine: current and future. *Drug safety*, 2015;38(2):117-28.
 - 13) Yuan P, Zhu H, Wang L, Herbal medicine: abuse and risk in China. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2016;25(5):606.
 - 14) Choi H, The Internal Current Status and Prospect of Reports of Adverse Drug Reactions of Herbal Medicine: The Necessity of Report of Adverse Drug Reactions of Herbal Medicine and Henceforth Task. *JPERM*, 2018;10:1-8.
 - 15) CIOMS, Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Council for International Organization of Medical Sciences. 2010.
 - 16) ICH, Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2016.
 - 17) Shmueli G, Patel N, Bruce PC, *Datamining for Business Intelligence* 2nd ed. John Wiley. 2010.
 - 18) Nguyen PA, Syed-Abdul S, Iqbal U, Hsu MH, Huang CL, Li HC, et al., A probabilistic model for reducing medication errors. *PloS one*, 2013;8(12):e82401.
 - 19) McBride WG, Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1961;2(1358):90927-8.
 - 20) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *The New England journal of medicine*, 1971;284(15):878-81.
 - 21) Satoh H, Pharmacological characteristics of Kampo medicine as a mixture of constituents and ingredients. *Journal of integrative medicine*, 2013;11(1):11-6.
 - 22) Lee S, Park Y, Toxicology for herbal medicine I. *Korean Studies Information*. 2012.
 - 23) Kim M, Han CH, Analysis of herbal-drug-associated adverse drug reactions using data from spontaneous reporting system in electronic medical records. *Journal of Korean Medicine*, 2015;36(1):45-60.
 - 24) Park B, Drug utilization review. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag*, 2008;1:13-9.
 - 25) Harris PE, Cooper KL, Relton C, Thomas KJ, Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: a systematic review and update. *International journal of clinical practice*, 2012;66(10):924-39.
 - 26) Heiligers PJ, de Groot J, Koster D, van Dulmen S, Diagnoses and visit length in complementary and mainstream medicine. *BMC complementary and alternative medicine*, 2010;10:3.
 - 27) Baars E. Complementary and Alternative Medicine – Innovation and Added Value for European Healthcare. in *Complementary and Alternative Medicine and Chronic Disease Management*. European Parliament Conference. 2012. Brussels.