

섬수약침 국소시술 이후 발생한 단순 피부 발진: 3 이상사례 보고

윤상훈* · 조희근* · 송민영⁺ · 서형식[†]

청연의학연구소*, 장수군보건의료원[†], 부산대학교한방병원 한방안이비인후피부과[‡]

Three Adverse Events Reports of Simple Exanthematous Eruption after Sumsu (Bufonis Venenum) Pharmacopuncture Topical Treatment

Sang-Hoon Yoon, K.M.D.* , Hee-Geun Jo, K.M.D.* , Min-Yeong Song, K.M.D.⁺ ,
Hyung-Sik Seo, K.M.D.[†]

Chung Yeon Medical Institute*, Jangsu-gun Health Center and County Hospital[†], Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, Pusan National University Korean Medicine Hospital[‡]

본 연구는 청연의학연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

RECEIVED June 11, 2018
REVISED July 10, 2018
ACCEPTED July 11, 2018

CORRESPONDING TO

Hee-Geun Jo, Chung Yeon Medical Institute, 64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju 61949, Korea

TEL (062) 371-1075
FAX (062) 371-1074
E-mail jho3366@hanmail.net

Copyright © 2018 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Three cases of simple exanthematous eruption were suspected during Sumsu (Bufonis Venenum) pharmacopuncture (SP) topical anesthesia for acupotomy. Patients had skin rash with pruritus on both ankle, posterior neck, and left shoulder after 11, 12, and 7 times of SP treatment, respectively. There were no cases of systemic manifestations or changes in vital signs. As a result of using the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality assessment, all the cases were evaluated as 'unlikely'. However, the results of using the Korean algorithm for assessing the causality of drug adverse reactions version 2.0 were evaluated as 'possible'. This report is the first case report on adverse events suspected of occurring after SP treatment. Although the causal relationship between suspected intervention and the adverse event is not clear, there was a difficulty in completely excluding the possibility. Additional safety studies will be required to make SP more widely available. (**J Korean Med Rehabil 2018;28(3):119-124**)

Key words Bufonis Venenum, Pharmacopuncture, Injection site reaction, Drug eruptions

서론»»»»»

약침(pharmacopuncture)은 한약의 성분을 침을 이용하여 특정 경혈점에 직접 주입하는 치료이다¹⁾. 기존의 중재들과 비교할 때, 약침은 신체에 소화관을 거치지 않고 한 약물을 직접 투여할 수 있다는 점에서 효율적인 치료로 인식되는 경향이 있다. 이런 장점 때문에 한의 임상에서는 수백 종 이상의 약침이 조제, 투약되고 있을 뿐 아니라, 자동차 보험에 의한 일부 보장이 이루어질 정도로 널리 활용되고 있다²⁾. 다만, 침과 약물의 특성을 동시에 갖춘 치료

라는 점은 각각의 중재와 관련한 안전성 문제 또한 동시에 고려할 필요도 있음을 시사한다. 2016년 발표된 근골격계 환자군에 대한 대규모 관찰연구 등의 선행보고를 통하여 약침과 침의 안전성에 대한 일반적인 수준의 해명은 이루어진 바 있다³⁾. 그러나 침이나 약침에 대한 개별 이상사례 보고들 역시 지속적으로 이루어지고 있기 때문에, 다양한 약침의 안전시술을 위한 약물감시(pharmacovigilance)가 적극적으로 시행될 필요가 있다.

섬수(Bufonis Venenum)는 심혈관계, 호흡기계 및 신경계를 포괄하는 넓은 범위의 약리활성을 갖춘 동물성 한

약으로, 외용 시에는 국소마취 작용을 유발하는 특성이 있다⁴⁾. 최근 국내에서는 점수의 이 같은 약리활성을 응용한 점수약침(Sumsu pharmacopuncture, SP)에 대한 선행 연구들이 이루어지고 있다⁵⁾. 저자들은 근골격계 질환 환자에 대한 도침 시술 시의 순응도 향상을 위해 SP 국소마취를 시행해오던 중 시술 이후 발생한 것으로 의심되는 단순 피부 발진(simple exanthematous eruption) 3예를 관찰하였기에, 관련 이상사례(adverse event)에 대한 논의를 위하여 하단과 같이 증례를 보고하는 바이다.

증례보고»»»»

1. 연구대상

2017년 11월부터 2018년 1월까지 청연한방병원에서 근골격계 질환으로 입원 진료 및 도침 시술을 받은 환자 중 SP 국소마취 후 피부발진 및 소양감 등의 이상사례가 나타난 3명의 환자를 대상으로 하였다. 이후 본 보고를 수행하는 2018년 7월에 이르기까지 SP와 관련된 추가적인 이상사례는 보고되지 않았다. 연구에 사용된 SP는 대한약침제형연구회에 조제를 의뢰하였으며, 약침 조제에 점수 이외 기타 약제는 포함되지 않았다. 본 보고에서의 이상사례들은 연구와 관련 없는 원내 의무기록 담당자를 통하여 개인정보를 삭제한 의무기록 자료를 받아 연구를 진행하였기에 해당 환자들에게 직접 동의서를 받을 수 없었다.

2. 증례기술

1) 증례 1

50세 여성이 2017년 11월 4일 right(Rt.) side total hip arthroplasty를 시행한 후 잔여통증과 양측 엄지발가락 배측 부위의 감각저하를 주소로 본원에 내원하였다. 현병력과 관련하여 magnesium hydroxide, pregabalin, aceclofenac, tramadol HCl, acetaminophen, prednisolone을 복용하였고, 본원 진료 중에도 광항정기산과 병용투약하였다. 환자의 allergy 관련 기왕력은 없었다.

SP 시술은 한의사 면허 취득 후 8년의 임상경력을 갖춘 한의사가 11월 28일부터 12월 13일까지 11회 시행하



Fig. 1. Skin rash with pruritus on the ankle area after Sumsu pharmacopuncture treatment.

였으며, 1회 시술 시 총 주입량은 1 mL로, 0.5 mL씩 신체 양측 혈위에 각각 주입하였다. 주소증인 엄지발가락 배측 감각저하 및 입원 중 부가호소인 편두통 대한 도침 치료를 위해 양측 발등의 해계혈(ST41)과 건갑대의 견정혈(GB21) 부위에 대하여 SP를 자입깊이 1 cm 이내로 피하 및 근육 내에 주입하였다. 이후 발등부위에는 도침 치료를 시행하였으나 환자의 순응도 문제로 건갑대 부위의 도침치료는 시행하지 못하였다. 12월 13일 11회째 치료에서 양측 해계혈 SP 시술 후 시술 부위에 소양감을 동반하는 피부발진을 시술 후 이상사례로 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

이상사례의 발생부위는 SP를 시술한 해계혈 부위로 양측 발목에 모두 발생하였으며, 소양감을 동반한 피부발진 이외 부종, 발열, 통증, 화농 및 전신증상, 생체징후(vital sign)의 변화 등 소견은 추가로 관찰되지 않았다. 발진은 발생 후 약 12시간 지속되었으며 ice pack 처치에 따라 호전 경과를 보이다가 12월 15일 동일한 처치 시행 후 소실되었다. 15일 시행한 혈액검사상 white blood cell (WBC) 4.8 K/ μ L, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 10 mm/hr, C-reactive protein (CRP) negative로 소견을 확인하여 급성 감염질환을 배제진단하였다. 이후 SP 시술을 중단하고 5일간 추가로 경과 관찰한 결과 관련 소견의 재발은 확인되지 않았다.

2) 증례 2

53세 여성이 2017년 11월 5일 C5-6 herniated nucleus pulposus (HNP)로 타 병원에서의 magnetic resonance imaging (MRI) 촬영 및 스테로이드 주사치료를 받았으나 Rt. side upper limb paresthesia가 지속되어 본원에 내원



Fig. 2. Skin rash with pruritus on the posterior neck area after Sumsu pharmacopuncture treatment.

하였다. 현병력과 관련하여 tramadol HCl, acetaminophen, naproxen, esomeprazole, eperisone HCl을 복용하고 있었으며, 본원 진료 중에도 광항정기산과 병용투약하였다. 2016년에 nephrectomy 수술과거력이 있었으며, allergy 관련 기왕력은 없었다.

SP 시술은 한의사 면허 취득 후 8년의 임상경력을 갖춘 한의사가 12월 13일부터 1월 2일까지 총 12회 시행하였다. 경추부 후관절 압통점을 표시한 후 자입깊이 1 cm 이내로 피하 및 근육 내에 각 0.5 mL씩 총 1 mL 주입하였다. 12월 13일에 1회 치료 후 부작용이 나타난 1월 2일까지 총 12회 치료를 받았다. 시술 이후 발생한 피부발진 이상사례는 1월 3일 오전 의료진에 의하여 관찰되었으며, 환자는 1월 2일부터 증상이 발생되었다고 진술하였다. 주요 소견은 SP 시술 부위의 소양감을 동반하는 피부 발진이었으며, 별도로 부종, 발열, 통증, 화농, 진신증상, 생체징후(vital sign)의 변화 등 소견은 추가로 관찰되지 않았다(Fig. 2).

해당 부위에 ice pack 처치를 처방하였으며, 당일 오후 5시 이상사례 관련 주요 소견이 소실되었음을 확인하였다. 이상사례 발생 익일인 1월 4일 실시한 혈액검사 결과 상 WBC 8.5 K/ μ L, ESR 8.0 mm/hr, CRP negative로 나타나 급성 감염질환을 배제진단하였다. 이후 21일간 추가 입원진료 기간 동안 소견의 재발은 확인되지 않았다.

3) 증례 3

50세 남성이 MRI상 rotator cuff partial tear (left) 진단 이후 본원에 내원하였다. 현병력과 관련된 복용은 없었으며, allergy 관련 기왕력도 확인되지 않았다. SP 시술은 한의사 면허 취득 후 8년의 임상경력을 갖춘 한의사가



Fig. 3. Skin rash with pruritus and localized swelling with warmth on the left shoulder area after Sumsu pharmacopuncture treatment (Existing scar of the patient).

2018년 1월 2일 입원 이후 어깨 통증 부위에 15일간 총 7회 시행하였으며, 매번 어깨의 아시혈에 자입깊이 1 cm 이내로 피하와 근육 내에 각 0.5 mL씩 총 1 mL를 주입하였다. 7회차 시술 이후 1월 15일 저녁부터 피부발진과 이에 동반되는 환부의 열감, 소양감 및 국소부종 등이 발생하였으나 생체징후(vital sign) 변화는 없었다(Fig. 3).

16일 혈액검사상 WBC 11.5 K/ μ L, ESR 7 mm/hr, CRP negative로 약간의 WBC 상승소견을 확인하였다. 이후 환부의 povidone-iodine 소독 후 도침 절개로 배액하고 화농 및 기타 염증성 삼출물이 없음을 확인한 후 ice pack 처치를 시행하였다. 치료 1시간 후 피부발진은 잔류하였으나 소양감은 소실되었다. 뚜렷한 급성감염소견이 확인되지 않으므로 ice pack 처치를 동반한 경과관찰을 24시간 지속하여 호전이 이루어지지 않을 경우 본원 가정의학과 협진을 통하여 antibiotics 투여를 검토하기로 하였다. 익일인 17일 오전에 환부의 소양감만 남아있어 ice pack 처치를 유지하였으며, 당일 오후 모든 증상이 소실된 것을 확인하였다. 이후 9일 후 입원진료 종료 시까지 증상은 다시 발현되지 않았다.

고찰»»»»

이상의 증례들은 SP 시술 이후 발생한 이상사례와 관련된 첫 증례보고라는 점에서 그 의미를 갖는다. 해당 증례들은 5~7회 이상의 특정 부위에 대한 SP 시술 후 피부발진이 발생하였다는 점에서 공통점을 보였다. 저자들은 본 증례에서 보고하는 이상사례에 대하여 SP 시술과의

인과관계 성립 여부, 관련 추정진단의 과정, 관련성이 있는 선행보고 등을 중심으로 하단과 같이 검토하였다.

먼저, 본 증례의 증재와 이상사례 사이의 인과관계를 평가하였다. 약물 관련 이상사례의 인과관계를 평가하기 위한 1차적인 도구로는 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 인과성 평가 지표가 흔히 사용된다⁶⁾. 이 지표는 약물 이상사례의 인과성을 평가하는 도구이지만 침의 이상사례 증례보고에 대한 최근의 가이드라인에서는 WHO-UMC 지표를 약간 변형하여 사용할 것을 제안하고 있다⁷⁾. 이에 따라 본 증례에서도 이를 활용하여 인과관계를 1차적으로 평가하였다. 증례 1과 2의 경우 SP 시술과의 시간적 선후관계는 존재하였다. 그러나 해당 증례는 다수의 병용약품을 투약 중이었는데, 해당 복용내역에 포함된 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)나 acetaminophen의 경우 약물발진(drug eruption)을 유발할 수 있음이 보고되어 있다⁸⁾. 또한 의심 증재의 중단이나 지속에 따른 정보도 불명확하다는 점을 고려하여 '가능성 적음(unlikely)'으로 판단하였다. 증례 3의 경우 별도의 투여 의약품은 없었다. 그러나 해당 증례는 침과 도침의 지속적인 시술을 통하여 상당량의 피부 자극이 지속되었으며, 이러한 증재에 의한 피부 allergy가 발생할 수 있다는 점도 알려져 있으므로 타당한 설명이 가능한 기타 원인이 존재한다고 볼 수 있다⁹⁾. 또한 상단의 두 증례와 유사하게 일시적인 소견에 그쳤기 때문에 역시 '가능성 적음(unlikely)'으로 볼 수 있었다.

저자들은 SP 관련 이상사례에 대한 선행 증례가 없다는 점을 고려하여, 약물유해반응 인과성 평가를 위한 한국형 알고리즘 버전 2.0 (Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Anyang, Korea)을 사용하여 보다 상세한 인과성 평가를 추가로 시행하였다¹⁰⁾. 증례 1, 2는 선후관계가 합당(+3)하며 중단 후 임상적 호전이 관찰(+3)되었으나 과거 동일 약물에 의한 이상사례 과거력은 없으며(0), 복용 중인 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 있고(-3) 비약물요인으로도 이상사례를 설명할 수 있어(-1) 최종합산점수 2점으로 '가능성 있음(possible)'으로 평가되었다. 증례 3의 경우에는 선후관계(+3) 및 임상적 호전(+3)은 상단의 증례와 동일하였으나, 병용약물은 없고(0) 비약물요인으로 이상사례가 설명(-1)되므로 최종합산 5점으로 역시 '가능성 있음(possible)'으로 평가할 수 있었다. 저자들은 이상의 과정을 바탕으로 본 증례의 의

심증재인 SP 국소마취와 이상사례의 인과관계가 성립할 가능성은 낮지만, 완전히 배제하기 어려워 향후에도 지속적인 관찰이 필요할 것으로 판단하였다.

본 증례의 이상사례는 단순 발진(simple exanthematous eruption)에 해당하는 것으로 진단하였다. 먼저, 이상사례의 증상을 WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)에 따라 분류하여 보고하였다¹¹⁾. 본 증례의 소견은 신체 기관계분류(System-Organ Classes, SOC)상 피부와 부속 기관장애(skin and appendages disorders, SOC 0100)에 속하는 발진(rash)에 해당하였다. 이와 관련하여 항생제 및 NSAIDs를 포함하는 다수 약물이 이상사례로서 약인성 발진(drug-induced rash) 소견을 유발할 수 있는데, 이들 중에는 중증이거나 진행성으로서 생명을 위협하는 질환이 포함된다¹²⁾. 다만, 본 증례의 경우 피부 발진의 red flag sign에 해당되는, 신속하게 진행되고 넓어지는 발진, 전신 소견, 피부 전층의 수포 및 자반 등의 증상은 관찰되지 않았다. 또한 생체징후(vital sign)의 변화 및 동반되는 별도의 피부 이상, 혈액검사상의 감염소견 등이 없었고, 별도의 의학적 개입 없이 자연소실되었을 뿐만 아니라 증상의 반복 발생도 일어나지 않았다⁸⁾. 이에 따라 저자들은 본 증례의 이상사례에 대하여 혈관부종(angioedema), 전신증상을 동반한 약물반응(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 및 고정약물발진(fixed drug eruption)을 순차적으로 배제하여 단순 발진으로 진단하였다. 실제로 선행연구에 따르면 약물 관련 피부반응의 95% 이상이 단순 발진에 해당되며, 발열이나 장기 관련 증상을 보이는 경우는 드물다고 보고된 바 있어, 본 증례에서의 소견과 부합됨을 알 수 있다¹³⁾.

상기 진단과 관련하여 침 및 약침과 관련된 이상사례 관련 선행보고에서는 발진이나 자반 및 기타 allergy 등 피부 문제와 관련 소견이 종종 보고되고 있다. 최근 해외의 약침(chinese herbal injection) 관련 이상사례 증례에 대한 분석연구에서는 분석대상 증례 47건 중 절반을 넘는 28건(59.57%)이 피부의 발진, 자반 및 염증 등임을 보고하였다¹⁴⁾. 해당 연구에서는 전반적으로 약침에 의한 이상사례는 약인성 allergy (drug-induced allergy)와 관련된 것으로 보이기 때문에, 진료 한의사가 약침진료 이전 allergy 관련 기왕력을 확인하지 않는 경우 이상사례의 발생률(incidence)은 의심의 여지없이 상승할 것이라는 견해를 제시하였다. 한편, 침의 이상사례에 대한 근래의 체

계적 문헌고찰에서는 침 자극에 의한 신체손상 이외에 피부를 통한 감염소견 및 피부의 국소 allergy 반응, 접촉성 피부염 등이 다수 언급되고 있다⁹⁾. 본 증례에서의 이상사례의 경우 국소적 피부 소견 이외에 별도의 증상이 없었고 관련 기왕력도 없음을 확인하였으므로 allergy 반응이나 별도의 감염소견과 관련되었다고 보기는 어렵다. 그러나 약침의 품목이나 침과 관련된 개별 이상사례 보고의 다수가 피부 증상이라는 점은 향후 약침의 안전시술을 위한 약물감시 과정에서 중점을 두어 참고할 사항으로 여겨진다.

약물 독성의 관점에서 살펴볼 때, SP의 소재 한약인 섬수는 주요성분인 bufalin의 경우 LD50이 생쥐에 대한 복강내주사를 기준으로 2.2 mg/kg에 달하며, 섬수를 외용으로 사용할 경우에도 농도가 지나치게 높은 경우 피부에 포진, 수포 및 기타 국소자극 증상이 발생한다는 선행보고가 존재한다^{15,16)}. 다만, 본 증례에서 SP는 매 진료 시 미량 주입하였을 뿐만 아니라, 섬수의 주요 유효성분인 bufadienolide나 bufalin 등의 약침 내 농도가 규정되어 있지 않아 이상사례와의 구체적인 관련성을 검토하기는 곤란하다. 따라서 독성 관련 데이터가 존재하는 한약을 사용한 약침 처방의 경우 적정용량 도출 및 이상사례 발생 시의 표준적 지지요법(supportive care) 제안을 위한 연구는 현재보다 더 필요할 것으로 생각된다. 또한 다양한 약리활성물질이 포함된 약침을 체내에 투약함으로써 발생할 수 있는 특이체질 독성(idiosyncratic toxicity)의 발현여지에 대해서도 주의관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 개별적 증례보고에 불과하므로 결론을 일반화시킬 수 없다는 한계점을 갖는다. 또한 후향적 고찰의 한계로 인하여 증례 관련 데이터가 충분히 수집되지 못하였을 뿐 아니라, 사용 중재에 대한 사전정보 또한 미흡하여 이상사례의 인과성에 대한 분명한 결론을 이끌어 낼 수는 없었다. 향후 본 연구에서 다룬 의심중재에 대하여 개별 증례보고가 갖는 한계점을 보완한 관찰연구나 임상시험을 수행하여 구체적인 안전성 정보를 확보할 필요가 있을 것으로 여겨진다.

결론»»»»

본 증례는 침수약침 시술 이후 발생한 것으로 의심되는 피부 발진에 대한 첫 이상사례 보고이다. 본 보고만으

로 중재와 이상사례 간의 인과관계 여부를 뚜렷하게 확인할 수는 없었다. 향후 침수약침이 보다 널리 활용되기 위해서는 안전성 확보와 관련된 연구를 추가로 시행할 필요가 있을 것으로 보인다.

References»»»»

1. Park J, Lee H, Shin BC, Lee MS, Kim B, Kim JI. Pharmacopuncture in Korea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:4683121.
2. Ministry of Health and Welfare. A survey on the use of traditional Korean Medicine 2008. 1st ed. Sejong:Ministry of Health and Welfare, 2009.
3. Kim MR, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Ahn YJ, Park KB, Lee HD, Lee Y, Kim SG, Ha IH. Safety of acupuncture and pharmacopuncture in 80,523 musculoskeletal disorder patients: a retrospective review of internal safety inspection and electronic medical records. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3635.
4. Lee DJ, Kwon K, Seo HS. A case of epidermal cyst using surgical method after bufonis venenum pharmacopuncture anesthesia. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2017;30(2):165-9.
5. Choi MJ, Kim KN, Lee JE, Suh JW, Kim SC, Kwon KR, Cho SH. Effects of Sumsu (Bufonis venenum) pharmacopuncture treatment on depression in mice. *J Pharmacopuncture*. 2014;17(2):27-33.
6. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet] 2018 Apr 6 [cited 2018 May 6]. Available from: URL: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
7. Peuker E, Filler T. Guidelines for case reports of adverse events related to acupuncture. *Acupunct Med*. 2004;22(1):29-33.
8. Wick JY. Drug-induced rash: nuisance or threat? *Consult Pharm*. 2013;28(3):160-6.
9. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of acupuncture: overview of systematic reviews. *Sci Rep*. 2017;7(1):3369.
10. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Adverse drug reactions assessment report, 1st ed. Vol. 1. Anyang:Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, 2013:60-3.
11. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Terminology guide for reporting adverse drug reactions. 1st ed. Anyang:Korea Institute of Drug Safety and Risk

- Management, 2014.
12. Ferner RE. Adverse drug reactions in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):105-9; quiz 109-10.
 13. Bircher AJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:79-97.
 14. Zhang X, Sang D, Zhang Z, Kong S. Analysis and study on 47 cases of adverse reactions of Chinese medicine injection. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2014; 11(2):363-4. eCollection 2014.
 15. Chen YL, Hao YY, Guo FJ, Bian XL, Wu YC, Li YM. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of bufonis venenum. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2017;48(12):2579-88.
 16. Lee SH, Choi DY, Baek YH, Lee JD. A bibliographic studies on the bufonis venenum for clinical treatment: important to toxicity and processing. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2009; 26(1):121-33.