

## 한약복용이 간기능에 미치는 영향 : 국내 문헌에 대한 체계적 고찰

하다정, 제유란, 김경림, 박상은  
동의대학교 한의과대학 내과학교실

### The Effect of Herbal Medicine on Liver Function: A Systematic Review of the Korean Literature

Da-jung Ha, Yu-ran Je, Kyong-lim Kim, Sang-eun Park  
Dept. of Oriental Medicine, Dong-Eui University

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to provide a systematic review of the Korean literature on the influence of herbal medicine on liver function. Additionally, we tried to estimate the change in the data on liver function tests (LFTs) and the incidence of liver injury (LI) after taking herbal medicine.

**Methods:** Systematic literature searches were performed on 6 major Korean databases (Research Information Sharing Service (RISS), Korea Institute of Science and Technology information (KISTI), National Assembly Electronic Library, Korean Medical database (KMBASE), Korean Traditional Portal, and Dongui University Electronic Library) from January 2010 to June 2020. No restrictions were placed on the types of publications, which included grey literature.

**Results:** The data indicate that herbal medicine might be a minor cause of LI in Korea. However the results are not supported strongly enough to verify the safety issues because of the limitations of the original studies.

**Conclusions:** Additional well-planned studies are still needed that can overcome the heterogeneity and the considerable methodological flaws in the analyzed studies.

**Key words:** herbal Medicine, Korean medicine, liver function

## 1. 서론

전 세계적으로 약물 사용이 증가하면서 한약으로 유발된 것으로 추정되는 HILI(herb-induced liver injury) 및 일반 약물로 유발된 DILI(drug-induced liver injury) 사례들의 보고가 늘어나고 있다. 한국

은 한의학과 양방의학 두개의 의료체제가 이원화되어 있어 서양보다 한약에 대한 접근성이 용이하고, 한약의 사용이 많아 한약에 의한 간손상의 가능성에 대해 계속 논란이 있어왔다.

특히 한국에서의 HILI 비율은 연구에 따라 상반되는 결과를 보고하는 경우가 있다. 2005년 5월부터 2007년 5월까지 17개 의과대학 병원에서 DILI를 진단받은 371명을 분석했을 시, 371명 중 한약으로 인한 DILI이 102건으로 27.5%를 차지하며 저자들은 한약이 DILI의 주요 원인이라 서술한다<sup>1</sup>.

· 투고일: 2020.09.09, 심사일: 2021.01.07, 게재확정일: 2021.01.08  
· 교신저자: 박상은 부산광역시 부산진구 양정로62  
동의의료원 2층 한방 9내과  
TEL: 051-850-8752 FAX: 051-867-5162  
E-mail: hanseul@demc.or.kr

반면 한의학연구원이 주도하여 시행된 연구로 2013년 4월부터 2016년 1월까지 한국 전역의 10개 3차병원에서 한약 복용 후 LFT를 주기적으로 측정한 1001명의 입원환자를 분석한 연구에서는 6명이 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) score 기준 4-7점으로 HILI에 부합했으며, 간손상과 관련된 임상증상은 보이지 않았다. 이러한 데이터를 근거로 저자들은 한국에서 한약에 의한 HILI의 발생률은 0.6%라 서술한다<sup>2</sup>.

현재까지 한약이 간기능에 미치는 영향에 대한 연구는 충분하다고 할 수 없다. 한약에 대한 연구 대부분이 후향적 보고이고, 간손상에 대한 기준도 이질적이다. 국내 논문 중 한약이 간손상을 유발할 가능성이 있는가에 대한 체계적 고찰이 시도된 적이 있었으나, 2009년 이후에는 미미한 실정이다<sup>3</sup>.

이에 본 논문에서는 2010년 이후로 국내 학회에 서발표된 한약으로 인한 약인성간손상 혹은 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 논문들을 고찰함으로써 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 LFT 수치 변화를 통해 분석하고, 한약 복용 후에 간손상의 발생비율 및 한약재 중 간손상을 유발할 가능성이 있는 상용 약재를 추정해 보고자 했다. 또한 기존 연구들의 제한점과 개선 방안, 추후의 연구 방향과 연구 설계 방법 등에 대해서도 제안하려 한다.

## II. 연구방법

### 1. 문헌 검색

한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 논문들의 동향을 파악하기 위해 국내의학 데이터베이스인 RISS(학술 연구 정보사이트), KISTI(과학기술 학회 마을), 국회전자도서관, KISS(한국 한술 정보), KMBASE(한국 의학 논문 데이터베이스), 한국전통지식포탈, 동의대 전자도서관에서 검색하였다.

### 2. 검색어 선정

검색 시기는 2010년 1월부터 2020년 6월까지로 했고, 검색어는 “간손상”, “간독성”, “간염”, “간기능”, “간부전”, “독성간염”, “약인성”, “안전성”, “한약”으로 했으며, 검색된 문헌의 제목과 요약어를 참고하여 1차 선별 작업을 하였다. 해당 연구 자료가 많지 않아 문헌을 빠짐없이 포함하기 위해 학술지에 게재된 논문 외에도 석박사 논문을 포함 시켰다.

### 3. 분석 대상 논문 범위

한약 복용이 간기능에 미치는 여향에 관한 동향 분석을 하기 위해 1차적으로 논문을 선별한 이후에는 2차적으로 종설 논문, 실험 연구 논문, 중복 논문을 제외하였다. 그 뒤 2차적으로 한약의 안정성에 대해 연구하였으나 간기능에 대한 연구 내용이 빈약한 논문, 증명되지 않은 평가 척도를 사용한 논문, 한약재로 빈용되지 않는 자연식품을 먹은 후 발생한 간독성을 다룬 논문들을 제외시켰다.

이렇게 검색된 연구들을 연구 설계에 따라 4분류로 나누었고, 각 논문은 간독성을 일으킨 경우와 간기능에 유의미한 영향을 미치지 않은 경우로 나누어서 분석하였다.

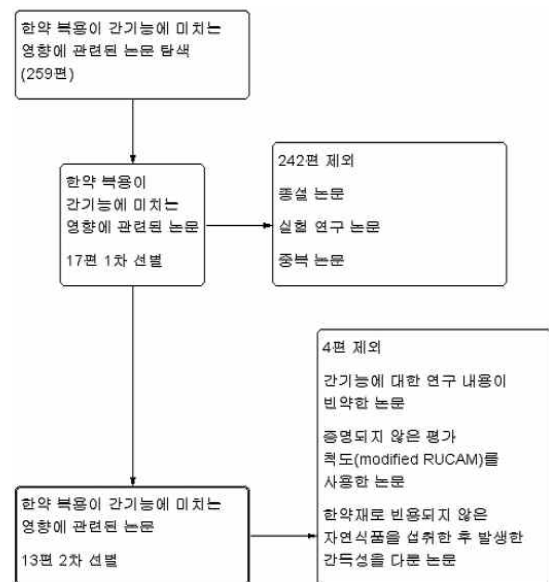


Fig. 1. Prisma flow chart.

### III. 결 과

#### 1. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 논문 분석

2010년 이후에 발행된 국내 논문 중, 한약이 간기능에 미치는 영향에 관련된 논문을 학회지에 발행된 정식 논문을 포함하여 초록 논문, 학위 논문까지 범위를 넓혀 총 259편을 찾았다. 이 중 종설 논문과 실험 연구 논문, 중복되는 논문을 모두 제외시켜 총 17편의 논문을 선별하였다. 2차적으로 한약의 안정성에 대해 연구하였으나 간기능에 대한 연구 내용이 빈약한 논문, 증명되지 않은 평가 척도를 사용한 논문, 한약재로 빈용되지 않는 자연 식품을 먹은 후 발생한 간독성을 다룬 논문 4편을 제외하여, 총 13편의 논문이 선별되었다.

이렇게 선별된 13편의 논문에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 추적하기 위해 연구 설계에 따라 RCT 1편, panel연구 1편, 전향적 연구 3편, 후향적 연구 4편 그리고 증례보고 4편으로 나누었다.

최종적으로 선별된 13편의 논문은 양방에서 2편, 한방에서 11편이 발행되었다. 양방에서 발행된 2편의 논문은 모두 2010년에 발행된 반면, 한방에서는 2010년 1편, 2011년 4편, 2012년 1편, 2013년 1편, 2016년 1편, 2017년 1편, 2018년 1편, 2020년 1편으로 비교적 최근까지 꾸준히 이어져 오고 있어, 한약이 간기능에 미치는 영향에 대하여 한방이 양방보다 적극적으로 연구하고 있는 추세를 알 수 있었다.

국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 연구한 RCT 논문은 AST, ALT를 간기능 평가의

척도로 사용하였다. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 연구한 panel 연구논문은 AST, ALT, r-GTP를 간기능 평가의 척도로 사용하였다. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 연구한 전향적 논문은 중 1편은 RUCAM score, 2편은 AST, ALT를 포함한 LFT 수치를 간기능 평가의 척도로 사용하였다. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 연구한 후향적 논문 중 3편은 RUCAM score, 1편은 AST, ALT에 의거해 간기능을 평가하였다. 한약 복용 이후에 간독성이 발생한 증례를 다룬 논문 중 1편은 RUCAM score를 사용하였으나, 나머지 3편은 AST, ALT를 포함한 LFT 수치에 의거해 간기능을 평가하였다.

#### 2. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향

##### 1) RCT 연구를 통한 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 분석

2010년 이후, 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 RCT 연구는 단 1편으로 한약 복용 후 간기능 평가에 대한 RCT 연구가 매우 미미한 실정임을 알 수 있었다.

최인화의 논문<sup>4</sup>에서는 혈열형으로 변증된 아토피 피부염 환자실험군에게 한국신약에서 만든 시호청간탕Ex.를, 대조군에게는 한국신약에서 만든 소풍산Ex.를 4주간 복용하게 했다. 시호청간탕에는 간독성을 유발할 가능성이 있는 약재로 시호와 황금이 포함되고, 소풍산에는 간독성을 유발할 가능성이 있는 약재로 백강잠이 포함되어 있으나, 양측 모두에서 한약 복용으로 인한 간독성을 의심할 만한 AST, ALT 상승은 없었다.

Table 1. Characteristics of Included Randomized Controlled Trials

Study	Patients	Ivention (sample size)	Pattern identification	Control intervention	Treatment method	Results reported	Treatment duration
Choi 2011	Atopic dermatitis	Treatment invention : Shi Ho Cheong Gan-San (16) Control invention : Sopoongsan (15)	Inflammation of blood symptom (血熱證)	- Sihocheongkantang Powder Hankooksinyak Bupleurum Root (柴胡), Angelica Gigas Root (當歸), Paeonia obovata Max. (白芍藥), Cnidium Rhizome (川芎), Steamed Rehmannia Root (熟地黃), Coptis Rhizome (黃連), Scutellaria Root (黃芩), Phellodendron Bark (黃柏), Gardenia Fruit (梔子), Forsythia Fruit (連翹), Platycodon Root (桔梗), Arctii Semen (牛蒡子), Trichosanthes Root (瓜蒌根), Mentha Herb (薄荷), Glycyrrhiza (甘草) - Sopoongsan Ext. Granule Hankooksinyak White Ginseng (白蔘), Hoelen (茯苓), Bombyis Corpus (白僵蠶), Cnidium Rhizome (川芎), Saposhnikovia Radix (防風), Agastachis Herb (藿香), Cicadidae Periostracum (蟬退), Ostericum Root (羌活), Citrus Unshiu Peel (陳皮), Magnolia Bark (厚朴), Schizonepeta Spike (荊芥), Glycyrrhiza (甘草)	AST, ALT	Non specific	4 Weeks

2) Panel 연구를 통한 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 분석

2010년 이후 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 분석한 Panel 연구 논문은 1편이다.

전병우의 논문<sup>5</sup>에서 부인과 질환자들을 대상으로 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 분석했으며, 질환자는 총 29명으로 Polycystic ovary syndrome 8명, Endometriosis 5명, Adenoma 4명, Uterine myoma 4명, Cystitis 2명, Infertility 2명, Cystic tumor 1명, Premature ovarian failure 1명, Vaginitis

1명, Amenorrhea 1명이다. 29명 모두에게 한약복용으로 인한 간독성을 의심할 만한 AST, ALT, r-GTP의 유의미한 변화는 없었다.

전병우의 논문에는 환자에게 쓴 탕약의 이름 및 구성 약재명, 그리고 빈용 약재 등의 정보가 담겨 있지 않아 통상적으로 간기능의 영향을 준다고 알려진 약재가 함께 사용됐는지 혹은 간독성을 일으키지 않는다고 알려진 약재들만으로 구성된 탕약을 사용했는지는 확인할 수 없었다.

Table 2. Characteristics of Included Panel Study

Study	Patients (sample size)	Ivention	Treatment method	Results eported	Treatment Period
Jeon 2020	Obstetrics and gynecology patients (29)	Herbal medicine	AST, ALT, r-GTP	Non specific	2016.12-2019.06

3) 전향적 연구를 통한 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 분석

국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 분석하기 위해서 한약을 사용한 다음, LFT를 추적 관찰한 전향적 연구 논문을 분석하였다. 국내에서 2010년 이후 한약이 간기능에 미치는 영향을 분석

한 전향적 연구 논문은 총 3편으로, 2010-2013년에 발행되었다. 3편 중 1편은 RUCAM score, 2편은 AST, ALT를 포함한 LFT 수치를 간기능 평가의 척도로 사용하였다.

배수현의 논문<sup>6</sup>, 양지은의 논문<sup>7</sup>, 백상철의 논문<sup>8</sup> 모두에서 약인성 간손상을 의심할 만한 LFT 변화

는 관찰되지 않았다. 3개의 논문에서 진행된 연구 모두 환자마다 다른 처방을 사용했으며, 환자의 질

병과 상태에 따라 양약을 병행했다.

Table 3. Characteristics of Included Prospective Study

Study	Patients (sample size)	Invention	Treatment method	Results reported	Treatment period
Bae 2013	D University hospital inpatients (69)	Herbal medicine + pharmacotherapy	RUCAM	Non specific	2011.12-2012.11
Yang 2012	Psoriasis patients (82 -male 49, female 33)	Herbal medicine	AST, ALT, r-GTP	Non specific	2007.04-2011.06
Baek 2011	Peripheral facial paralysis patients (37)	Herbal medicine	serum TP, Albumin, TB, AST, ALT, ALP, LDH, r-GTP	Non specific	2008.06-2010.11

4) 후향적 연구를 통한 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 분석

2010년 이후 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 분석한 후향적 연구 논문은 4편으로, 2010년에 2편, 2016년에 1편, 2018년에 1편으로 비교적 최근까지 수행되어오고는 있으나, 전체 편수가 많지 않아 연구가 부족한 실정이다. 4편 중 3편

은 Rucam score, 1편은 AST, ALT를 간기능 평가의 척도로 삼았다. 4편의 논문을 한약 복용이 간손상을 일으킨 유무에 따라 2분류로 나누었는데, 한약 복용으로 인한 간손상이 의심되는 경우를 다룬 논문이 1편, 한약 복용 시에 유의미한 간손상의 증거가 나타나지 않는 경우를 다룬 논문이 3편이다.

Table 4. Characteristics of Included Retrospective Study

Study	Patients (sample size)	Invention	Treatment method	Results reported	Treatment period
Lee. 2018	HPV patients (121)	Herbal medicine + pharmacotherapy	RUCAM	Non specific	2015.04.01-2017.09.11
Lee. 2016	Psoriasis patients (107 - male 59, female 48)	Modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 加 黃芪 黃蓮 去 麻黃)	AST ALT	Non specific	2010.07-2014.06
Jung. 2010	Patients suspected of toxic hepatitis after taking Gasplant (28)	Gasplant(白鮮)	RUCAM	RUCAM 9 or more (definitive) : 1 RUCAM 6-8 (probable) : 27	2004.01-2009.07
Kim 2010	Inpatients of Department of Acupuncture & Moxibustion, Kyunghee Oriental Medicine Hospital in Gangnam (101)	Herbal medicine + pharmacotherapy	RUCAM	Non specific	2005.02-2009.03

(1) 후향적 연구를 통한 국내에서 한약 복용으로 인한 간손상이 의심되는 경우 분석

정재훈의 논문<sup>9</sup>에서는 2004년 1월부터 2009년 7월까지 대전지역의 단일 기관에서 백선을 복용한 후 독성 간염 의심 환자를 다루었다. 총 28명의 환자 중, Rucam score 상 9점으로 definitive 판정을 받은 환자가 1명, 6-8점 사이로 probable 판정을 받은 환자가 27명이다.

중국에서 시행한 백선피 제재의 간독성을 다룬 후향적 연구<sup>10</sup>에서는 2008년에서 2016년 동안 백선피 제재에 의한 HILI로 입원치료를 받은 환자 14명과 자발적 보고의 케이스 74건을 분석했다. 이 중 92%는 과용량, 반복용량, 다양한 다른 약제와의 병용 복용에 의한 것으로 일반적인 용량의 독성이 아니었다. 총 88건의 케이스에서 백선피 복용 후 간손상까지의 기간은 1-366일로 평균 18일이고, 간독성 케이스의 백선피 복용량은 0.09-12 g/d이고, 간손상 발생까지 누적 복용량은 1.1-336 g으로 분석되었다. 복용기간 및 용량의 범주가 넓어 시간 및 용량 의존성은 확인되지 않았고 특발성 약인성 간손상이 시사된다.

한 연구<sup>11</sup>에서는 백선피의 수성 추출물(Cortex Dictamni aqueous extract, CDAE)과 에탄올 추출물(CDEE)의 독성과 잠재적 간독성 메커니즘을 조사했다. 이 연구의 결과 CDAE와 CDEE 중 Dictamine, Obakunone, Fraxinellone 이 백선피에서 잠재적으로 독성을 야기하는 성분일 수 있으며, 그 중에서도 dictamine이 가장 뚜렷한 간독성 성분이었다. 그리고 백선피의 간독성 메커니즘은 세포의 세포자멸과 관련될 수 있다. 백선피는 피부질환에 다용되는 약재로 추후 백선피 간독성의 위험인자 및 기전에 대한 추가적인 요구가 요구된다.

(2) 후향적 연구를 통한 국내에서 한약 복용으로 인한 유의미한 간손상의 증거가 확인되지 않는 경우 분석

이은<sup>12</sup>, 이병철<sup>13</sup>, 김동민<sup>14</sup>의 논문 모두에서 약인성 간손상을 의심할 만한 LFT 변화는 관찰되지

않았다. 3개의 논문에서 진행된 연구 모두 환자마다 다른 처방을 사용했으며, 환자의 질병과 상태에 따라 양약을 병행했다는 한계가 있다.

5) 증례 보고를 통한 국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 분석

2010년 이후 국내에서 한약이 간기능에 미치는 영향을 보고한 증례보고 4건을 분석하였다. 결과에 따라 2분류로 나누었는데, 비만환자 10명에게 한약을 썼지만 간기능 손상의 증거를 찾아볼 수 없었다는 논문 1편과, 한약을 사용한 후 간독성을 보인 케이스 3편으로 나누었다.

이지연의 논문<sup>15</sup>에서는 10명의 비만환자에게 의이인, 숙지황, 마황, 황기, 산약, 백출, 백복령, 진피, 갈근, 인진호, 택사, 후박, 산사, 나복자, 감초 등 15종의 약물을 기본으로 증상에 따라 기타 약물을 보조적으로 가미하여 사용하였다. 간기능 평가 척도로 ALT, AST, r-GTP를 사용하였는데, 10례 모두에서 한약 사용으로 인한 약인성 간손상의 증거는 찾아볼 수 없었다. 오히려 10명의 평균적인 간수치는 감소하여, 간수치가 전반적으로 개선되는 모습을 보였다. 해당 연구는 10명의 환자에게 처방된 한약의 구성이 완벽히 동일하지 않은 점, 간기능에 영향을 미칠 수 있는 양약의 추가 복용, 질병 등의 다른 요소들을 완전히 배제하지 못한 점에서 한계가 있다.

10명의 비만환자에게 공통적으로 들어간 15종의 약물 중 약인성 간손상을 일으킨 가능성이 있다고 보고된 약물은 마황이다.

마황의 주요 유효성분인 ephedrine은 미토콘드리아에서 산화스트레스와 탈극화를 유발해 미토콘드리아의 팽창과 자가용해소체(autolysosome)을 발생시킨다. 이는 Mitophagy와 Mitochondrial Biogenesis의 불균형으로 인한 세포 사멸을 초래해 간독성을 일으킨다<sup>16</sup>. 실험실 연구 결과 HepG2에 마황 추출물을 처리했을 시, 5-100 µg/mL의 처리 농도에서 간세포 사멸을 일으킨다. 또한 마황 추출물을 0.1-100 µg/mL의 처리했을 시, IL-8 및 M-CSF와 같은 염

증성 사이토카인의 분비를 촉진시키고, 간세포에 지방을 축적시킴으로써 간세포에 염증을 유발하는 것으로 나타났다. 이러한 형태의 간독성은 세포 사멸과 같은 심각한 독성을 유발하는 농도보다 10-50배 낮은 농도에서 관찰되어 저농도의마황섭취에 의해 간염과 같은 간독성이 유발될 수 있음을 시사하므로 사용에 주의를 요한다<sup>17</sup>.

이기훈의 논문<sup>18</sup>에서 황금을 포함한 윤장탕을 사용했을 때는 ALT, AST가 증가하지만 윤장탕에 황금을 제거하고 사용했을 시에는 간수치에 특별히 문제점이 발견되지 않았다. 해당 논문에서 동일한 처방에서 황금을 가미했을 때와 제거했을 때 간수치를 측정해 얻은 데이터로 황금이 간수치의 이상을 가져올 수 있다는 것을 확인하였다.

황금은 한약재 중에서는 비교적 흔하게 간손상을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>19</sup>. 일본에서 황금이 함유된 한약을 1,547명에게 처방한 후 시행한 간기능평가에서 황금이 함유된 한약과 연관된 간기능 손상의 케이스는 19건으로 약 1.2%로 확인되었다<sup>20</sup>. 또 다른 연구에서 19명의 환자가 1335 mg의 건조황금을 평균 444일 복용하게 한 연구에서 황금을 복용하기 전과 후에 간기능 평가를 시행했을 때, 간기능 지표의 유의한 변화 또는 간기능 이상의 증상 및 증후는 발견되지 않았습니다. 위 연구의 저자는 황금의 장기 사용이 간기능의 손상을 야기하지 않을 것이며, 황금 간손상 보고는 다른 병행약재에 의한 것이라 가설한다. 연구 결과는 장기간 상대적으로 고용량의 황금을 단독 복용해도 임상 및 생화학적인 간기능 이상이 발생하지 않는다는 것을 시사하지만, 해당 가설을 증명하기에 모집단 수가 충분하지 않다는 점에서 한계점이 있다<sup>21</sup>. 이 외에도 황금이 간세포를 보호한다는 사례<sup>22</sup>가 있지만 대부분 황금을 단독으로 사용한 동물실험이 주류이다. 실제 한의학에서는 황금이 다른 약재와 병용해서 많이 사용되므로, 인체내에서 다른 약물과 복합작용을 한 때 황금이 간기능에 주는 영향에 대해서 추가적인 연구가 지속적으로 이루어

질 필요가 있다.

신우재의 논문<sup>23</sup>에서 64세 여환이가미육군자탕과 보허탕가미방을 복용한 뒤 시행한 혈액검사서 간기능 지표가 유의미하게 상승하였다. 육군자탕과 보허탕이 독성 간독성을 일으킨다는 보고가 없고 정확한 감별을 위해 약물을 재투여하는 것은 현실적으로 어렵다. 또한 해당 처방의 구성 약재들은 임상에서 상용하는 약재들로, 독성 간염을 유발한다는 보고가 된 약재는 없으므로 본 증례는 환자 개인의 과민성으로 인한 특발성 간손상으로 사료된다.

배상훈의 증례 보고<sup>24</sup>에서 54세 여환은 RUCAM 10점(definitive)으로 하수오에 의한 독성 간염으로 진단받았다<sup>21</sup>. 하수오에 의한 간손상은 연령이나 성별에 상관없이 발생하며 간담도질환, 당뇨, 고혈압 환자에서 취약성이 더 증가되는 것으로 보고된다.

어떤 연구에서는<sup>25</sup> 하수오의 몇몇 quinones 및 stilbenes 성분, 특히 emodin, physcion, rhein 성분이 간독성을 야기할 수 있다고 보고한다. 하지만 또 다른 연구에서는 하수오섭취시 간독성을 야기시키는 주성분은 tetrahydroxystilbene-O-(galloyl)-hex and emodin-O-hex-sulfate라고 보고한다. 하수오의 간독성은 단일 성분의 작용보다는 활성성분들의 상호작용에 의해 발생할 것으로 예상되며, 자세한 기전에 대한 추가 연구가 필요하다.

현대약리연구에서 하수오의 성분은 포제과정에 따라 증감하여, 생하수오와 제하수오는 다른 화학성분과 약리작용을 나타내는 것으로 확인되었다. 연구에 따르면 하수오를 1회 증속할 때마다 하수오의 주요 활성성분인 trans-THSG(2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-d-Glucoside)가 점차 감소되었으며 9회 증속시 최저에 도달했다. cis-THSG는 4회까지는 증속을 반복할 때 마다 점차 증가하다가 5회 이후부터는 점차 감소되기 시작했으며 9회 증속시 최저에 도달했다. 또한 하수오의 추출용매에 따른 독성차이도 보고되고 있으며 알콜 추출에 의한 간손상이 물 추출물보다 심각하다고 보고된다(probably 70% alcohol > 95% alcohol > 50% alcohol > 30% alcohol > water).

Table 5. Characteristics of Included Case Report

Study	Patient (sample size)	Invention	Treatment method	Results reported	Treatment period		
Lee 2017	Obesity patients (10)	Coix lachryma-jobi L. (薏苡仁) 10 g. Steamed Rehmannia Root (熟地黄) 10 g. Ephedra equisetina Bge. (麻黄) 9 g. Astragali Radix (黄芪) 8 g. Dioscoreae Rhizoma (山藥) 10 g. Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 6 g. Poria (白茯苓) 9 g. Citrus Unshiu Peel (陳皮) 10 g. Puerariae Radix (葛根) 7 g. Artemisiae Capillaris Herba (茵陳蒿) 10 g. Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g. Magnolia Bark (厚朴) 9 g. Crataegii Fructus(山楂) 6 g. Raphani Semen (蘿蔔子) 7 g. Glycyrrhiza (甘草) 10 g etc.	AST, ALT, r-GTP, ALP	Non specific	2014.01.01 -2016.12.31		
Lee 2011	58 years old. Female (1)	Seungmagalgeuntang (升麻葛根湯) : 2008.08.25-2008.09.22 Puerariae Radix (葛根) 10 g. Paeoniae Radix (芍藥) 6 g. Cimicifugae Rhizoma (升麻) 4 g. Glycyrrhiza (甘草) 3 g. Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 1 g → Bangpoongtongsungsan (防風通聖散) : 2008.09.22-2008.11.25 Kaolinum (滑石) 8 g. Glycyrrhiza (甘草) 6 g. Gypsum Fibrosum (石膏), Scutellaria Root (黃芩) 4 g. Platycodon Root (桔梗) 4 g. Saposhnikovia Radix (防風) 4 g. Cnidium Rhizome (川芎) 4 g. Angelica Gigas Root (當歸) 4 g. Paeoniae Radix Rubr (赤芍藥), Rhei Rhizoma (大黃) 4 g. Rhizoma (升麻) 4 g. Mentha Herb (薄荷) 4 g. Forsythia Fruit (連翹) 4 g. Natrii sulfas (芒硝) 4 g. Schizonepetae Spica (荊芥) 2 g. Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 2 g. Gardenia Fruit (梔子) 2 g → modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) : 2008.11.25-2009.01.12, 2009.02.19-2009.03.12 → modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) : 2009.04.07-2009.05.08 Steamed Rehmannia Root (熟地黄) 12 g. Angelica Gigas Root (當歸) 6 g. Poncirus Immature Fruit (枳實) 4 g. Armeniacae Semen (杏仁) 4 g. Magnolia Bark (厚朴) 4 g. Rhei Rhizoma (大黃) 4 g. Persicae Semen (桃仁) 4 g. Gardenia Fruit (梔子) 3 g → YunJang-Tang (潤腸湯) : 2009.05.08-2009.05.26 Steamed Rehmannia Root (熟地黄) 12 g. Angelica Gigas Root (當歸) 6 g. Scutellaria Root (黃芩) 4 g. Poncirus Immature Fruit (枳實) 4 g. Armeniacae Semen (杏仁) 4 g. Magnolia Bark (厚朴) 4 g. Rhei Rhizoma (大黃) 4 g. Persicae Semen (桃仁) 4 g. Gardenia Fruit (梔子) 3 g → modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) : 2009.07.02-2009.09.08	AST, ALT	2008.08.25 - ALT : 16.1 IU/L Bangpoongtongsungsan (防風通聖散) 2008.10.27 - ALT : 65 IU/L 2008.11.25 - ALT : 578 IU/L, AST : 444 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2008.12.19 - ALT : 1060 IU/L 2008.12.22 - ALT : 1118 IU/L, AST : 675 IU/L 2009.01.12 - ALT : 49.3 IU/L, AST : 71.2 IU/L Not taking herbal medicine 2009.02.19 - ALT : 5.3 IU/L, AST : 8.6 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2009.03.12 - ALT : 258 IU/L, AST : 205 IU/L Not taking herbal medicine 2009.04.07 - ALT : 40.7 IU/L, AST : 39.9 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.04.24 - ALT : 29.2 IU/L, AST : 36.9 IU/L 2009.05.08 - ALT : 23.9 IU/L, AST : 32.9 IU/L YunJang-Tang (潤腸湯) 2009.05.26 - ALT : 266 IU/L, AST : 269 IU/L Not taking herbal medicine 2009.07.02 - ALT : 20.9 IU/L, AST : 42.5 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.08.10 - ALT : 61.5 IU/L, AST : 60 IU/L 2009.09.08 - ALT : 44 IU/L, AST : 49.5 IU/L Not taking herbal medicine 2009.10.16 - ALT : 24.9 IU/L, AST : 31.5 IU/L	2008.08.25 - ALT : 16.1 IU/L Bangpoongtongsungsan (防風通聖散) 2008.10.27 - ALT : 65 IU/L 2008.11.25 - ALT : 578 IU/L, AST : 444 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2008.12.19 - ALT : 1060 IU/L 2008.12.22 - ALT : 1118 IU/L, AST : 675 IU/L 2009.01.12 - ALT : 49.3 IU/L, AST : 71.2 IU/L Not taking herbal medicine 2009.02.19 - ALT : 5.3 IU/L, AST : 8.6 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2009.03.12 - ALT : 258 IU/L, AST : 205 IU/L Not taking herbal medicine 2009.04.07 - ALT : 40.7 IU/L, AST : 39.9 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.04.24 - ALT : 29.2 IU/L, AST : 36.9 IU/L 2009.05.08 - ALT : 23.9 IU/L, AST : 32.9 IU/L YunJang-Tang (潤腸湯) 2009.05.26 - ALT : 266 IU/L, AST : 269 IU/L Not taking herbal medicine 2009.07.02 - ALT : 20.9 IU/L, AST : 42.5 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.08.10 - ALT : 61.5 IU/L, AST : 60 IU/L 2009.09.08 - ALT : 44 IU/L, AST : 49.5 IU/L Not taking herbal medicine 2009.10.16 - ALT : 24.9 IU/L, AST : 31.5 IU/L	2008.08.25 - ALT : 16.1 IU/L Bangpoongtongsungsan (防風通聖散) 2008.10.27 - ALT : 65 IU/L 2008.11.25 - ALT : 578 IU/L, AST : 444 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2008.12.19 - ALT : 1060 IU/L 2008.12.22 - ALT : 1118 IU/L, AST : 675 IU/L 2009.01.12 - ALT : 49.3 IU/L, AST : 71.2 IU/L Not taking herbal medicine 2009.02.19 - ALT : 5.3 IU/L, AST : 8.6 IU/L modified Bangpoongtongsungsa (防風通聖散 去 大黃 芒硝) 2009.03.12 - ALT : 258 IU/L, AST : 205 IU/L Not taking herbal medicine 2009.04.07 - ALT : 40.7 IU/L, AST : 39.9 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.04.24 - ALT : 29.2 IU/L, AST : 36.9 IU/L 2009.05.08 - ALT : 23.9 IU/L, AST : 32.9 IU/L YunJang-Tang (潤腸湯) 2009.05.26 - ALT : 266 IU/L, AST : 269 IU/L Not taking herbal medicine 2009.07.02 - ALT : 20.9 IU/L, AST : 42.5 IU/L modified YunJang-Tang (潤腸湯 去 黃芩) 2009.08.10 - ALT : 61.5 IU/L, AST : 60 IU/L 2009.09.08 - ALT : 44 IU/L, AST : 49.5 IU/L Not taking herbal medicine 2009.10.16 - ALT : 24.9 IU/L, AST : 31.5 IU/L	2008.08.25 -2009.09.80



<p>Shin 64 years old. 2011 Female (1)</p>	<p>modified Yukgunjatang (加味六君子湯) : 2010.11.15-2010.12.08                  Cyperi Rhizoma (香附子), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 6 g, Jujubae Fructus (大棗) 6 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 4 g, Poria (白茯苓) 4 g, Citrus Unshiu Peel (陳皮) 4 g, Pinelliae Rhizoma (半夏) 4 g, Ginseng Radix (人蔘) 3 g, Perillae Folium (紫蘇葉) 3 g, Aucklandiae Radix (木香) 2 g, Amomi Fuctus (砂仁) 2 g                  modified Boheotang (加味補虛湯) : 2010.12.13-2010.12.16                  (Astragali Radix (黃芪) 8 g, Dioscoreae Rhizoma (山藥) 8 g, Angelica Gigas Root (當歸) 8 g, Longanae Arillus (元肉) 8 g, Corni Fructu (山茱萸) 4 g, Raphani Semen (蘿蔔子) 4 g, Hoelen cum Pini Radix (白茯苓) 4 g, Alpiniae Fructu (益智仁) 4 g, Asparagi Radix (天門冬) 4 g, Ophiopogonis Radix (麥門冬) 4 g, Polygalae Radix (遠志) 3 g, Scutellaria Root (黃芩) 3 g, Amomi Fuctus (砂仁) 3 g, Cinnamomi Cortex Spissus (肉桂) 3 g, Glycyrrhiza (甘草) 3 g, Gastrodiae Rhizoma (天麻) 2 g, Chrysanthemi Flos (甘菊) 2 g, Mori Ramulus (桑枝) 10 g                  Saenggangeonbitang (生肝健脾湯) : 2010.12.16-2010.12.29                  Artemisiae Capillaris Herba (茵陳) 15 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 8 g, Crataegii Fructus (山楂) 8 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 8 g, Hoelen (茯苓) 8 g, Poria (白茯苓) 4 g, Magnolia Bark (厚朴) 4 g, Pogostemi Herba (藿香) 4 g, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 4 g, Polyporus (豬苓) 4 g, Citrus Unshiu Peel (陳皮) 4 g, Aucklandiae Radix (木香) 4 g, Amomi Fuctus (砂仁) 4 g, Raphani Semen (蘿蔔子) 4 g, Glycyrrhiza (甘草) 4 g, Scirpi Rhizoma (三稜) 4 g, Zedoariae Rhizoma (蓬朮) 4 g, Citrii Unshiu Immaturi Pericarpium (青皮) 4 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 3 g                  Modified Seogyeontang (加味舒經湯) 2010.12.29-2011.01.11                  Cinnamomi Ramulus (桂枝) 12 g, Coix lachryma-jobi L. (薏苡仁) 12 g, Curcumae Longae Rhizoma (薑黃) 8 g, Anelicae Gigantis Radix Palva (當歸尾) 8 g, Erythrinae Cortex (海桐皮) 8 g, Citrus Unshiu Peel (陳皮) 8 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 8 g, Angelicae Pubescentis Radix (獨活) 4 g, Notopterygii Rhizoma (羌活) 4 g, Pinelliae Rhizoma (半夏), Linderae Radix (烏藥) 4 g, Glycyrrhiza (甘草) 4 g, Arisaematis Rhizoma (南星), Olibanum (乳香) 4 g, Myrrha (沒藥) 4 g, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 5 g</p>	<p>AST, ALT, ALP, r-GTP</p>	<p>modified Boheotang (加味補虛湯)                  2010.12.16 : AST 150 IU/L,                  ALT 129 IU/L,                  ALP 261 IU/L,                  γ-GTP 381 IU/L,                  total bilirubin 2.0 IU/L                  Saenggangeonbitang (生肝健脾湯)                  2010.12.18 : AST 197 IU/L,                  ALT 283 IU/L,                  ALP 466 IU/L,                  γ-GTP 761 IU/L,                  total bilirubin 1.9 IU/L                  2010.12.23 : AST 49 IU/L,                  ALT 102 IU/L,                  ALP 336 IU/L,                  γ-GTP 607 IU/L                  2010.12.27 : AST 28 IU/L,                  ALT 52 IU/L,                  ALP 309 IU/L,                  γ-GTP 501 IU/L                  Modified Seogyeontang (加味舒經湯)                  2011.01.06 : AST 27 IU/L,                  ALT 35 IU/L,                  ALP 202 IU/L,                  γ-GTP 246 IU/L                  Not taking herbal medicine                  2011.01.28 : AST 28 IU/L,                  ALT 25 IU/L,                  ALP 178 IU/L,                  γ-GTP 120 IU/L</p>	<p>2007.03.01 -2011.05.30</p>
<p>Bae 54 years old. 2010 female (1)</p>	<p>Cynanchi auriculati Radix (何首烏)</p>	<p>RUCAM</p>	<p>RUCAM 10</p>	<p>54 Days</p>

## IV. 고찰

### 1. 간손상 및 HILI의 정의

최근에는 서구에서도 herb product의 사용이 늘어감에 따라 HILI의 비율이 점차 증가하고 있는 것으로 보인다. 일례로 미국 Drug-Induced Liver Injury Network에서 DILI 중 HILI의 비율은 2004년 기준 7%였으나 2013년에는 20%로 증가했다. 특히 한국은 한의학과 양의학의 의료이원화 체계

로 인해 타국가보다 한약에 대한 접근성이 용이한 편인데, 한약의 안정성에 대해 명확하게 밝혀줄 근거들이 부족한 실정이다. 이에 국내에서 한약복용이 간기능에 미치는 영향을 연구한 논문들의 동향을 파악함과 동시에 앞으로의 연구 방향과 개선점을 제시하고자 한다.

한약을 복용한 후 약인성 간손상을 의심하게 될 경우, 우선 간손상이 전제되어야 하는데 그 '간손상'을 판단하는 기준이 연구 논문들에 따라 조금씩 다르다. 간손상은 간기능평가를 통해 평가되는데,

어떤 논문은 ALT(Alanine transaminase) 수치가 정상 상한치보다 5배 이상 상승하거나, ALP(Alkaline phosphatase)가 정상 상한치보다 2배 이상 상승한 경우를 간손상에 기준으로 삼는가 하면, 어떤 논문은 ALT가 정상치의 3배 이상 상승하고 동시에 bilirubin이 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우를 간손상의 기준으로 삼기도 한다. 논문마다 간손상의 기준이 다르기 때문에 각각의 연구마다 어떤 기준을 약인성 간손상의 기준으로 사용하였는지 항상 확인해 볼 필요가 있다. 각기 다른 기준에 따라 간손상이 진단된 이후, 약인성 간손상의 인과성은 일반적으로 RUCAM score를 사용하여 판단한다. RUCAM은 2015년에 업데이트된 버전이 가장 최신의 버전이며, 한약으로 인한 간손상에도 RUCAM score 사용이 권고된다. RUCAM score의 점수에 따라 인과성을 판별하며, 9점 이상은 highly probable, 6-8점은 probable, 3-5점은 possible, 1-2점은 unlikely 로 분류한다<sup>26</sup>.

간손상은 메커니즘에 따라 특발성(Idiosyncratic type) 과 내인성(intrinsic type)의 경우로 나눌 수 있다<sup>27</sup>.

특발성 간독성은 말 그대로 개체가 가지고 있는 특성이 간손상과 밀접하게 연관되어 있는 경우로 예측이 어려운 한편, 내인성 간독성의 경우 약물 자체가 가지고 있는 특성이 간손상과 밀접하게 연관되어 있는 경우로 독성이 있는 성분이나 약재를 포함하는 한약을 조심하면 되기 때문에 예측이 비교적 용이하다. 실험실 연구 및 임상 연구를 통해 간손상 고위험 약재라 보고된 한약재 및 그 성분은 허수오(*Polygonum multiflorum* Thunb)의 anthraquinones 및 THSG(2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-Glucoside), 애엽(*Artemisia argyi*)의 volatile oils, 피마자(*Ricinus communis*)의 ricin, 창이자의 glycosides(kaurene) 및 diterpenoids, 상산(*Dichroaefrifuga* Lour)의 alkaloids(dichroine), 합환피(*Albizia julibrissin*)의 glycosides(saponine), 황약자(*Melia azedarach*)의 glycosides(tetranortriterpenoids), 뇌공등(*Tripterygium*

wilfordii Gook F)의 glycosides(tripterygium), diterpenoid-lactones, 상륙(*Phytolacca acinosa* Roxb.)의 alkaloids(phytolaccine), 사상자(*Abrus precatorius*)의 abrin 등이 있다. 이런 고위험 약재들이 간손상을 일으키는 기전 및 용량, 포제방법 등에 대한 연구가 추가적으로 이루어져 임상에 활용할 시 주의할 수 있어야 한다<sup>27</sup>.

예측이 어려운 특발성 간독성의 경우 과민감과 대사성으로 다시 분류할 수 있는데, 과민감성은 비교적 단기간인 1-6주 이내에 나타나는 반면, 대사성은 최단 1주에서 최장 52주까지 잠복기가 길어질 수 있다는 점이 차이점이다.

한약으로 인한 간손상과 약인성 간손상은 서로 다른 특성을 가진다<sup>28</sup>. HILI 내에서도 사용된 한약재나 한약의 구성이 다르므로 개별적인 차이가 발생하지만, 보고된 연구들에서 전반적인 경향들도 존재한다. Zhu Y, 2016 그리고 X MA, 2014에 따르면, 그 특징은 첫째, DILI 내에서 HILI의 비율은 문화권, 인구특성, 연구 설계, 간손상 정의 등에 따라 약 4-40% 사이로 다양하다. 둘째, 전반적으로 HILI는 양약에 비해 간손상을 일으킬 비율이 낮다. 셋째, 개체특이적인 경우가 많다. 넷째, 진행이 느린 편이다. 다섯째, 여성이 남성보다 취약하며, 특히 60-65세 연령에서 취약성을 보였다. 이는 성별, 나이에 따라 hepatic microsomal enzyme activity가 달라지기 때문으로 추측된다<sup>29</sup>. 여섯째, 간세포형 손상의 비율이 높다. 일곱째, ALP(Alkaline phosphatase) 수치는 더 낮다. 여덟째, 인과성 평가의 어려움으로 인과성 추정 강도가 더 낮은 경향이 있다. 아홉째, Herb 제품의 성분 문제 외에도 품질 문제, 부적절한 투여기준, 양약과의 상호작용이 주요 이슈이다. 위의 특징들을 참고하여 한국에서의 HILI의 특징을 파악하기 위한 연구를 고민, 설계할 수 있다. HILI가 빈발할 가능성이 있는 약초, 성별, 연령대 그리고 HILI 발생 시 확인이 필요한 수치, 증상 등이 구체화 될수록 임상에서 HILI를 감별해 내고 HILI 발생 시 빠른 조치를 취하는 데 도움이

될 것이다.

## 2. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 해외 사례

한국과 마찬가지로 한약과 양약을 사용하는 인구가 많은 국가 중 하나인 중국에서 한약과 양약의 간 손상 비교 연구를 시행했다<sup>27</sup>. 본 연구에서는 HILI를 DILI이 포괄하는 개념이 1994-2015년에 First German Hospital of TCM에서 수행된 간손상을 일으키는 herbal medicine에 대한 전향적 연구<sup>19</sup>에서는 21,470명 중 26명(0.12%)에서 probable 8명, possible 16명, excluded 2명으로 확인되었으며, 간손상을 일으킨 것으로 의심되는 한약은 시호, 감초, 황금, 백강잠, 백선피, 마황, 천련자, 대황, 보골지, (적)하수오로, 이 중 시호와 황금이 가장 흔하게 간손상을 유발하였다.

반면, 한약이 간염과 간암 환자에게 도움이 된다는 연구도 존재한다. 대만의 코호트 연구<sup>30</sup>에서 만성 B형 간염으로 lamivudine 치료를 받고 있는 1037명의 환자들을 중앙값 5.3년 동안 추적 관찰하였는데, 그 중 49%가 한약을 복용하였고, 복용기간의 중앙값은 2.4년이였다. 해당 연구에서 한약을 사용한 사람들은 사용하지 않은 사람들에 비해 사망률이 유의하게 낮았다(aHR=0.45, 95% CI: 0.27-0.76). 또 다른 코호트 연구<sup>31</sup>에서 새롭게 B형 간염을 진단 받은 후, 간염의 급성 악화와 간경변 및 간세포암으로 진행된 1306례의 case group과 새롭게 B형 간염을 진단 받은 후, 간염의 악화가 없었고, 간경변 및 간세포암이 발생하지 않은 805례의 control group을 성향점수 매칭(propensity score matching)으로 구성하고 분석했다. 해당 연구에서 한약을 복용한 경우와 복용하지 않은 경우를 비교하였을 때 한약을 복용한 군에서 간염의 급성 악화(aOR=0.20, 95% CI: 0.13-0.31) 와 이후 간경변 및 간세포암(aOR=0.29, 95%CI: 0.18-0.49) 위험이 유의하게 낮았다. 중국에서도 간암환자에게 한약복용이 도움이 되었다는 연구<sup>32</sup>가 존재하는데, Beijing Ditan

Hospital of Capital Medical University에서 간세포암증으로 진단된 3483명을 대상으로 한약 복용자 526명과 한약 미복용자 526명을 비교 분석한 결과, 한약 치료는 환자들의 5년 생존에 대한 독립적인 보호인자였다.

## 3. 국내연구의 제한점 및 앞으로의 방향성 제시

2009년 보고된 운영주의 한약 복용이 간기능에 미치는 영향: 국내 문헌에 대한 체계적 고찰에서 1990년 1월부터 2008년 5월까지 국내 저널에 투고된 연구를 대상으로 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 review했다. 40편의 연구 중 8편의 연구에서만 간손상의 발생을 보고했는데, 모두 증상이 가뻐거나 없었으며, 양약을 동시에 복용하고 있어, 간손상의 한약인성여부를 정확히 판단할 수는 없었다. 본 연구는 위의 연구에 이어서 2010년 이후 국내 저널에 투고된 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 연구를 review하고자 한다. 운영주의 논문에서는 질 좋은 전향적 논문의 부족, 연구대상자의 부족, 논문 내 명시적이지 못한 기록 등을 한계점으로 지적하는데, 이러한 한계점이 10년 뒤인 현재까지 여전히 존재한다. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 보다 신뢰도 높은 결과를 확보하기 위해 충분한 연구대상을 확보하고, Bias가 통제된 질 높은 전향적 연구를 위한 시도가 계속되어야 한다.

한국에서 한약 복용과 관련된 안정성 문제에서 고려해야 할 문제 중 하나로 의료기관을 통하지 않은 한약 및 한약재, 건강기능식품의 임의 복용이다. 의료용 약재로 분류되지 않고 식품으로 분류된 약재들은 상대적으로 규제가 약하므로 안전성 문제에서 취약할 수밖에 없을 뿐만 아니라, 검증되지 않은 시설에서 제조된 건강기능식품은 중금속이나 불순물 등의 혼입에도 취약할 가능성이 있다. 또한 의료기관에서 처방받은 한약의 경우 이상징후에 따라 약물 조정이나 중단이 가능한데 반해, 임의로 한약을 복용하는 경우 대처가 늦어서 더 심한 간

손상을 입게 될 가능성이 있다. 한국에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 연구할 때, 위와 같이 임의로 복용하는 한약 및 한약재, 건강기능식품을 한약군에 포함시키거나 포함시키지 않느냐에 따라 한약의 약인성간손상 비율이 달라지기도 하므로 이에 대한 구분이 필요하다.

임상에서 문제가 되는 HILI는 내인성 간손상에 의한 경우보다 예측이 힘든 특발성 간손상에 의한 경우일 가능성이 높다. 특정 한약 및 한약재에 특발성 간손상을 일으키는 환자들을 조기에 스크리닝 할 수 있는 방법에 대한 연구가 필요하다. 또한 환자가 복용하고 있는 약물과 한약의 상호작용도 약인성 간손상에 영향을 미치는 중요한 요인 중 하나이다. 임상적으로 매우 중요한 문제이나 아직까지 연구가 미비하다는 한계가 있다. 실험연구 분야에서 단일약재의 독성 실험뿐만 아니라 약제간의 상호작용에 대한 추가 연구가 필요하다. 마지막으로, 해외에서는 LFT상 이상이 있는 환자 혹은 간 질환자의 한약복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 연구들 중 한약이 간기능에 긍정적인 영향을 미친다는 결론을 내린 연구들이 종종 출간된다. 하지만 전체적인 연구의 수는 부족한 실정이며, 해외에서 뿐만 아니라 국내에서도 간기능을 보호하는 한약 및 한약재에 대한 질 높은 연구 성과들을 축적해나갈 필요가 있다.

## V. 결 론

국내에서 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 대한 논문들의 동향을 파악함으로써 한약 복용이 LFT 수치에 미치는 영향과 한약 복용 후에 간손상의 발생비율 및 한약재 중 간손상을 유발할 가능성이 있는 상용 약재를 추정하여, 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 앞으로의 연구방향과 개선점을 제시하고자 하였다.

RCT, Panel, 전향적, 후향적 연구에서 한약 복용 이후로 AST, ALT, r-GTP가 정상범위를 벗어

나 상승하는 경우가 있었으나, 약인성 간손상을 의심할 수 있을 만한 유의미한 수치 상승은 없었고, 백선을 복용한 후 발생한 독성간염 환자들을 다룬 후향적 연구에서만 백선 복용으로 인한 약인성 간손상을 의심할 수 있었다. 해당 논문은 독성간염이 발생한 환자들을 후향적으로 추적하여 백선을 복용한 과거력을 확인한 연구라는 점에서 한계가 존재한다. 4편의 증례보고에서 황금, 가미육군자탕, 보허탕가미방, 하수오를 복용한 후에 약인성 간손상이 발생했다. 1례의 사례만 보고는 해당 약제들을 복용한 후 발생한 간손상이 특발성인지 내인성인지 구분하기 힘들다. 다만, 황금과 하수오의 경우에는 복용 후 간손상이 발생하는 증례가 지속적으로 보고되고 있으므로, 위 약제들이 인체내에서 간기능에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

요약하자면, 본 논문에서 review 한 논문들 중, 증례 보고를 제외하고는 한약으로 인한 유의미한 약인성 간손상을 의심할 만한 사례는 확인되지 않는다. 이는 Baek, 2011의 논문에서 '국내에서 HILI가 1% 내외로 발생한다'라고 기술한 부분과 맞지 않는다. 상기의 차이는 본 논문에서 다룬 국내 저널에 기재된 한약 복용 후 간손상에 대한 논문의 수가 적어 발생한 한계이다. 현재까지도 한약이 간기능에 미치는 영향에 대한 연구는 충분하다고 할 수 없다. 한약에 대한 연구 대부분이 후향적 보고이고, 간손상에 대한 기준도 이질적이다. 그러므로 한약의 안전성 및 간독성 분야에서 앞으로 충분한 연구 대상이 확보된 질 높은 전향적 연구를 시행하기 위한 노력이 계속되어야 한다. 또한 특발성 간손상이 의심되는 환자를 스크리닝할 수 있는 방법론에 대한 연구, 여러 한약재를 혼합해서 사용하는 한약의 특성상 한약재끼리의 상호작용에 대한 연구, 한약 복용이 간기능에 미치는 긍정적 영향에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1380-7.
2. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, et al. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol* 2017;91(12):4009-15.
3. 윤영주. Is there any possibility that Korean Herbal Medicine induce liver injury? : Systematic review in Korean literature. 박사학위논문 경희대학교, 2009.
4. Choi IH, Kim SH, Kim YC, Yun YH. A Clinical Study of Shi Ho Cheong Gan-San on Blood Heat Pattern Atopic Dermatitis: a randomized, double-blind clinical trial. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermatology* 2011;24(1):96-110.
5. Yang JM, Sung DM, Kim EG, Lee SD. Effects of Long-Term Intake of Korean Medicine on Gynecology Patients' Livers and Kidneys: Panel Study - Focus on Before Intake, After 3, 6 Months -. *Journal of Korean Medicine* 2020;41(1):84-92.
6. Bae SH, Park SE, Kang CW, Hong SH. Safety of Korean Herbal Medicine Used with Western Medicine on Liver Function: Prospective Observational Study. *Journal of Internal Korean Medicine* 2013;34(2):192-203.
7. Yang JI, Lee KH, Kim YS, Shin MK, Yoo JH, Chang GT. A Report on Liver Function Tests of 82 Psoriasis Patients Taking Herbal Medication over 3 Months. *J of Korean Orient Med* 2012;33(3):95-104.
8. Baek SC, Jo EH, Park MC. The Effects of Herbal Medicine on The Liver Function of Inpatient with Facial Palsy. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermatology* 2011;24(3):37-54.
9. Jung JH, Kim SH, Ko KH, Jung KH, Hwang SW, Goh PG, et al. Clinical features of 28 acutely toxic hepatitis patients who ingested *Dictamnus dasycarpus*: A single center clinical experience. *The Korean Journal of Medicine* 2010;78(4):457-65.
10. Ge FI, Niu M, Han ZX, Zhang YF, Wang JB, Xiao XH, et al. Analysis of epidemiological characteristics of drug induced liver injury associated with Baixianpi Preparations. *China Journal of Chinese Materia Medica* 2019;44(5):1048-52.
11. Fan QY, Zhao BS, Wang CG, Zhang JX, Wu JY, Wang T, et al. Subchronic Toxicity Studies of Cortex *Dictamni* Extracts in Mice and Its Potential Hepatotoxicity Mechanisms in Vitro. *Molecules* 2018;23(10):2486.
12. Lee E, Lee KY, Yu BK. Clinical Study of Liver Function Tests (AST/ALT) of 121 HPV Disease Patients taking Herbal Medicine over 6 Months. *JPPKM* 2018;32(5):347-53.
13. Lee BC, Choi EJ. The Safety and Efficacy of Herbal Medicine for 107 Psoriasis Patients : A Retrospective Chart Review. *JKM* 2016;37(1):34-40.
14. Kim DM, Kim HK, Cho SY, Kim YS, Nam SS. Retrospective Observation of Liver Function Parameters for 101 Patients Using Herbal Drugs for One Month. *JKM* 2010;31(2):149-57.
15. Lee JH, Jeon WH. Effects of the Obesity Therapy with Korean Herbal Medicine on Liver Function: Case Series. *Korean Med Obes*

- Res* 2017;17(1):54-60.
16. Lee AY, Jang YJ, Hong SH, Chang SH, Park SJ, Kim SH, et al. Ephedrine-induced mitophagy via oxidative stress in human hepatic stellate cells. *J Toxicol Sci* 2017;42(4):461-73.
  17. Kim IR. In vitro hepatocyte inflammation by Ephedra sinica extracts. *Korean J Food Sci Technol* 2019;51(1):24-8.
  18. Lee KH, Yang JE, Chang GT. A Psoriasis Case Report on Liver Damage Related to Scutellaria Radix. *JKM* 2011;32(4):149-58.
  19. Dieter M, Stefan H, Sabine A, Jingzhang D, Wolfgang W, Rolf T. Herbal Traditional Chinese Medicine and suspected liver injury: A prospective study. *World J Hepatol* 2017; 9(29):1141-57.
  20. Mantani N, Oka H, Watanabe T, Nagasaki N. Incidence of Liver Injury Related to Kampo Medicine Containing Scutellaria Baicalensis at Our Clinic. *Kampo Medicine* 2017;68(4):377-81.
  21. Puri BK, White N, Monro JA. The effect of supplementation with Scutellaria baicalensis on hepatic function. *Med Hypotheses* 2019;133 :109402.
  22. Ha KT, Jeong SS, Kim CH, Choi DY, Kim JK. Study on the Hepatoprotective Effect and Cytochrome P450 Regulation of Scutellaria Radix. *JPPKM* 2008;20(1):155-61.
  23. Shin WJ, Kim TY, Park YJ, Moon JH, Ko H, Kim GT, et al. One Case of Drug-Induced Liver Injury after Taking Gamiyukgunja-tang. *J of Korean Orient Med* 2011;32(3):444-50.
  24. Bae SH, Kim DH, Bae YS, Kwang JL, Kim DW, Yoon JB, et al. Case Reports : Toxic hepatitis associated with Polygoni multiflori. *Clin Mol Hepatol* 2010;16(2):182-6.
  25. Wei Y, Liu M, Liu JG, Li H. Influence Factors on the Hepatotoxicity of PolygoniMultiflori Radix. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019:Article ID 5482896.
  26. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):14.
  27. Jing J, Teschke R. Traditional Chinese Medicine and Herb-induced Liver Injury: Comparison with Drug-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(1):57-68.
  28. Zhu Y, Niu M, Chen J, Zou ZS, Ma ZJ, Liu SH, et al. Specialized Committee for Drug-Induced Liver Diseases, Division of Drug-Induced Diseases, Chinese Pharmacological Society. Hepatobiliary and pancreatic: Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(8):1476-82.
  29. Ma X, HP J, YH Y. Chinese herbal medicine-induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2(3):170-5.
  30. Tsai DS, Huang MH, Chang YS, Li TC, Peng WH. The use of Chinese herbal medicines associated with reduced mortality in chronic hepatitis B patients receiving lamivudine treatment. *J Ethnopharmacol* 2015;174:161-7.
  31. Chen WL, Lin CH, Huang CC, Tsai CI. Chinese herbal medicine reduces acute hepatitis exacerbation in patients with hepatitis B virus infection: A case-control study in Taiwan. *Complement Ther Med* 2019;42:248-54.
  32. Liu XL, Li MG, Wang XH, Dang Z, Yu L, Wang XB, et al. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine* 2019;62:152930.