대한한방내과학회지 제44권 4호(2023년 9월)
J. Int. Korean Med. 2023;44(4):635-644
http://dx.doi.org/10.22246/jikm.2023.44.4.635

기능성 소화불량 환자의 간 기능에 대한 한약 투여의 안전성 : 단일 센터 후향적 연구

한아람[1], 금창열[1], 윤채림[1,2], 최수현[1,2], 정다희[1,2], 정나현[1,2], 정해인[1,2], 하나연[1], 김진성[2,3]
[1]경희대학교 한방병원 위장소화내과, [2]경희대학교 대학원 한의과대학 임상한의학
[3]경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Safety of Herbal Medicines on Liver Function in Functional Dyspepsia Patients: A Single-Center Retrospective Study

Aram Han[1], Chang-Yul Keum[1], Chae-Rim Yoon[1,2], Su-Hyun Choi[1,2], Dahee Jeong[1,2], Nahyun Jeong[1,2], Hae-in Jeong[1,2], Na-Yeon Ha[1], Jinsung Kim[2,3]
[1]Dept. of Digestive Diseases, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital
[2]Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University
[3]Dept. of Gastroenterology, Kyung Hee University College of Korean Medicine

ABSTRACT

Objectives: This study analyzed laboratory serum data results before and after patients took herbal medicine to confirm the clinical safety of herbal medicine. In addition, in the event of liver damage, the case was analyzed to confirm the characteristics of liver damage and the possibility of liver damage caused by herbal medicine.

Methods: A retrospective chart review of the effects of herbal medicine on liver function in patients diagnosed with functional dyspepsia was conducted. The electronic medical records of 128 patients in a single hospital were reviewed.

Results: The statistical analysis revealed a statistically significant decrease in liver function-related laboratory serum data after taking herbal medicine ($p<0.05$). In addition, among 128 patients, there were two cases of drug-induced liver injury (DILI) (1.56%).

Conclusion: Taking herbal medicine prescribed by experts does not significantly affect liver function in patients with functional dyspepsia. Rather, the liver levels of the subjects showed a significant decrease after taking herbal medicine. To support these results, further large-scale multicenter prospective studies are necessary.

Key words: functional dyspepsia, liver function, drug-induced liver injury, herbal medicine, Korean medical treatment

Ⅰ. 서 론

기능성 소화불량(Functional dyspepsia, FD)은 기질적인 원인 없이 지속적이거나 반복되는 상복부의 소화기 증상을 호소하는 임상 증후군으로, 그 양상이 복통이나 복부 불쾌감, 식후 포만감, 조기 만복감, 복부 팽만감, 식욕부진, 오심, 구토, 트림, 쓰림, 역류 등으로 매우 다양하게 나타난다[1]. 기능성 소화불량의 병태생리학적 기전은 위 운동성 및 순응성의 문제나 내장 감각 과민, H. pylori 감염, 장내 세균총의 변화, 십이지장의 염증, 심리 사회적 기능 이상과 같이 몇 가지 가능성 있는 기전이

· 투고일: 2023.08.22, 심사일: 2023.09.27, 게재확정일: 2023.09.27
· 교신저자: 김진성 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교 한방병원 위장소화내과
TEL: 02-958-8895
E-mail: oridoc@khu.ac.kr

존재한다. 하지만 다양한 병태생리 기전으로 인하여 적합한 치료를 선택하기가 어려워 한의학적 치료에 대한 관심이 높아지는 추세이다[2]. 한의학적 치료 방법 중 한약 치료는 기능성 소화불량의 주요 치료방법 가운데 하나로, 현대에는 탕제, 환제, 산제뿐만 아니라 과립, 캡슐, 증류 한약 등 다양한 제형으로 사용되고 있다. 기능성 소화불량의 한약 치료는 한의학적 이론을 바탕으로 환자 개인의 체질이나 증후에 맞는 한약을 처방하며, 비위의 기능을 중심으로 전신기능을 조절하는 보기건비(補氣健脾) 약제를 위주로 기체(氣滯), 식적(食積), 담음(痰飮) 등의 병인을 고려하여 가감하게 된다. 이와 같이 소화불량에 대한 보완 대체의학에 대한 관심이 증가하는 추세에 따라 한약의 안전성에 대한 연구의 필요성이 대두된다[3].

약인성 간 손상(Drug-Induced Liver Injury, DILI)이란 약물에 의해 간세포가 파괴되거나 간의 정상적인 기능에 제약을 받는 경우를 말한다[4]. 약물은 체내로 흡수되어 대사과정을 거치면서 치료 효과를 보이는데, 이러한 대사 과정의 대부분은 간에서 이루어지며 일련의 대사과정을 거쳐 소변이나 담즙으로 배설된다. 따라서 약물의 대사과정 중 여러 가지 형태로 간 손상을 일으킬 수 있다[5]. 최근 수년간 양약 처방 및 복용의 증가와 한약이나 각종 건강식품 복용의 증가로 약제로 인한 간독성 연구가 많이 발표되는 추세이나, 한약에 의한 간 손상 연구는 양의계에서 주로 보고되고 있다. 이로 인해 한의사의 처방 없이 복용한 약물이나 건강식품 또한 한약에 포함시키는 경우가 많으며[6-8], 한의사 처방 한약에 의한 간 손상 통계는 매우 부족한 실정이다. 또한 앞서 언급한 바와 같이, 기능성 소화불량에 한약 치료의 비중이 높아지는 추세에 소화불량 환자에게 있어 한약재 사용의 안전성이 확인될 필요가 있다. 이에 저자는 단일 질환에 상용되는 처방을 대상으로 한약의 장기 투여가 간 기능에 미치는 영향을 분석하기 위해 경희대학교 한방병원에 입원한 환자들을 대상으로 일정 기간 지속적인 한약 복용 후 간 기능 검사 수치 변화를 분석하여 그 결과를 보고하는 바이다.

Ⅱ. 방 법

1. 연구 설계 및 대상 모집

본 연구는 2020년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희의료원 한방병원 위장소화내과에 입원한 기능성 소화불량 환자 128명(남자 22명, 여자 106명)을 대상으로 하였으며, 연구 대상자는 다음과 같다.

1) 연구대상 기준

(1) 입원 기간≥14일

(2) 나이≥19세

(3) 입원 기간 동안 한약 복용

(4) 시행한 위내시경 상 위염, 위식도역류질환 외 별무 진단(한국 질병 코드 K30, K31.88)

(5) 기능성소화불량의 Rome Ⅲ criteria 진단기준에 근거하여 소화불량이 주소증으로 발병이 6개월 이전이며, 3개월 이상 지속적, 재발성인 경우

(6) 입원 기간 동안 2회 이상의 실험실 검사 시행

2) 배제 기준

(1) 입원 이전부터 간 관련 질환 병력 있는 환자

(2) 최근 시행한 위내시경(Esophagogastroduodenoscopy, EGD) 및 일반적인 검사(혈액검사, 영상의학적 검사 등)상 현재의 임상 증상인 소화불량증을 설명할만한 적절한 기질적 질환(erosive esophagitis, peptic ulcer, lymphoid tissue lymphoma, esophageal cancer, gastric cancer 및 담도 췌장 질환 등)이 존재하는 경우

(3) 과민성 대장 증후군(Irritable bowel syndrome, IBS)의 뚜렷한 임상 증상이 있는 경우

(4) 다음의 Alarm symptom이 존재하는 경우(e.g. 최근 1년 이내 10%의 체중감소, 흑색 변(black or tar stool), 연하장애, 반복적인 구토)

(5) 심각한 구조적 질환(예, 심장, 폐, 간, 신장 질환) 혹은 정신과적 질환이 존재하는 경우

(6) 소화관 질환으로 수술을 시행한 경우, 단 충

수 절제술의 경우 지난 6개월 이내에만 시술하지 않은 경우

위와 같은 연구 기준을 만족한 환자들에 대하여 경희대학교 한방병원 생명윤리위원회(IRB)(KOMCIRB-2023-06-006-002)로부터 본 연구에 대한 승인을 받은 후, 전자 의무 기록(Electronic medical records, EMR)을 후향적으로 검토하였다. 수집한 자료는 다음과 같다: 나이, 성별, 소화기 질환 관련 주진단명, 입원 기간, 기저 질환, 간 기능 검사 결과(Total bilirubin(TB), Aspartate transaminase(AST), Alanine transaminase(ALT), Alkaline phosphatase(ALP) 포함).

2. 연구 대상 평가

약인성 간손상의 원인 산정 방법으로는 CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)가 RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도(=CIOMS 척도)[9]의 각 항목에 점수를 매기는 방식으로 수정한 RUCAM 척도가 전 세계적으로 가장 많이 사용되며, 현실적으로 아직까지는 RUCAM이 최선의 방법으로 평가되므로[10], 본 연구에서도 RUCAM 척도의 기준을 따라 간 손상을 평가하였다.

RUCAM 기준은 임상 증상의 발현과는 무관하게 생화학적 검사결과로만 간 손상을 정의하는데, 우선 ALT와 DB는 한 가지만 정상 수치의 2배 이상이라도 간 손상으로 판정하며, AST, ALP, TB는 각각 간 손상 외의 다른 원인으로 상승하는 경우도 많이 있기 때문에 한 가지가 정상 수치의 2배 이상이면서 나머지 항목이 동반 상승되어야 간 손상으로 정의한다. 이후, R-ratio=(ALT 값/ALT 기준값)/(ALP 값/ALP 기준값)에 따라 환자군을 분류한다: R-ratio≥5: 간세포형, 5>R-ratio>2: 혼합형, R-ratio≤2: 담즙정체형. 마지막으로, RUCAM 척도를 사용하여 평가하여 가능성이 높음(>8), 가능성이 있음(6-8), 가능(3-5), 가능성이 낮음(1-2) 또는 제외됨(0)으로 분류하였으며, RUCAM 점수가 3≤ 환자는 약물 유발 간 손상(DILI)으로 분류하지 않았다.

3. 통계 분석

본 연구에서는 자료 분석을 위하여 PASW statistics 25.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 수집된 모든 자료는 Mean±Standard deviation(S.D.) 또는 Number(%)로 표시하였다. 한약 복용 전과 후의 간기능 검사 수치(AST, ALT, ALP) 비교를 위해 Wilcoxon signed rank test를 실시하였으며, 간 손상군과 정상군의 평균 입원 기간 및 연령은 Mann Whitney test를 이용하여 분석하였다. 통계적 검정의 유의 수준은 p-value<0.05로 보았다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구 대상의 특성

위 선정 기준을 충족시킨 128명의 환자가 의무기록 분석 대상에 포함되었다. 총 128명 중 남자는 22명(17.2%), 여자는 106명(82.8%)으로 여성의 비율이 높았으며 평균 연령은 56±16세, 평균 입원 일수는 31±20일이었다. 내시경 검사 상 위염, 역류성 식도염을 진단받은 대상자는 각 22명(17.2%), 19명(14.8%)이었으며, 동반 기저 질환은 고지혈증(37명(28.9%)), 고혈압(27명(21.1%)), 당뇨(13명(10.2%)) 순으로 많았고, 정신질환을 동반한 대상자는 16명(12.5%)이었다(Table 1). 또한, 한약을 복용하기 전과 후의 환자들의 간 수치를 비교한 결과, 정규분포를 나타내는 변수는 없었으며(P<0.05), Wilcoxon signed rank test를 시행한 결과, 한약을 복용한 후 AST, ALT, ALP값은 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table 2).

본 연구 대상들을 대상으로 처방된 한약을 분석해 본 결과, 가장 많은 빈도로 사용된 처방은 평영탕(*Pyeongyoung-tang*)이었으며, 그 외에 사용된 처방은 보익양위탕(*Boikyangwi-tang*), 반하사심탕(*Banhasasim-tang*), 내소화중탕(*Naesowhajung-tang*),

육군자탕(*Yukgunja-tang*), 평진건비탕(*Pyungjingunbi-tang*), 단삼보혈탕(*Dansambohyul-tang*), 대건중탕(*Daegunjoong-tang*), 하출보심탕(*Hachulbosim-tang*), 반하백출천마탕(*Banhabaekchulchonma-tang*), 온중탕(*Onjoong-tang*), 청심연자음(*Cheongsimyeonja-eum*), 지출환(*Jichul-hwan*), 소요산(*Soyo-san*), 보중익기탕(*Bojungikgi-tang*), 견통도담탕(*Gyuntongdodam-tang*)이었다. 이 중 DILI 사례에서 투여된 한약물은 P1의 경우는 보익양위탕, P2의 경우는 평영탕이었다(Table 3).

Table 1. Characteristics of Clinical Patients

Characteristics	Total		Non-liver injury group		Liver injury group		P-value *
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Number of patients	128	(100)	126	(98.4)	2	(1.6)	
Male	22	(17.2)	21	(16.7)	1	(50)	
Female	106	(82.8)	105	(83.3)	1	(50)	
Age (years; M±SD)	56±16		57±16		44±3		0.148
Duration of hospitalization (days; M±SD)	31±20		30±20		42±20		0.284
EGD result							
Gastritis	22	(17.2)	22	(17.5)	0	(0)	
GERD	19	(14.8)	21	(15.8)	0	(0)	
Accompanying disease							
Dyslipidemia	37	(28.9)	37	(29.4)	0	(0)	
Hypertension	27	(21.1)	27	(21.4)	0	(0)	
Diabetes mellitus	13	(10.2)	13	(10.3)	0	(0)	
Mental disorders	16	(12.5)	15	(11.9)	1	(50)	

N : number of subjects, M : mean, SD : standard deviation, EGD : esophagogastroduodenoscopy, GERD : gastroesophageal reflux disease

* : Statistically significant difference ($p<0.05$)

Table 2. Laboratory Serum Data Before and After Taking Herbal Medicine

Laboratory test items	Mean before	Mean after	Change of data	p-value (paired t test)	p-value (Wilcoxon signed rank test)
AST	24.24±7.80	22.95±13.96	-1.30±13.94	0.295	<0.001 *
ALT	19.27±11.01	18.73±18.16	-0.54±15.98	0.703	0.003 *
ALP	67.55±21.86	58.13±18.78	-9.43±12.35	<0.001 *	<0.001 *

* : Statistically significant difference ($p<0.05$)

Table 3. Frequency of Herbal Medicine Prescriptions

Herbal medicine	Prescribed number (%)	Number of liver injury (%)
Pyeongyoung-tang	84 (65.6)	1 (1.2)
Boikyangwi-tang	10 (7.8)	1 (10)
Banhasasim-tang	6 (4.7)	0 (0)
Naesowhajung-tang	5 (3.9)	0 (0)
Yukgunja-tang	5 (3.9)	0 (0)
Pyungjingunbi-tang	3 (2.3)	0 (0)
Dansambohyul-tang	2 (1.6)	0 (0)
Daegunjoong-tang	2 (1.6)	0 (0)
Hachulbosim-tang	2 (1.6)	0 (0)
Banhabaekchulchonma-tang	2 (1.6)	0 (0)
Onjoong-tang	2 (1.6)	0 (0)
Cheongsimyeonja-eum	1 (0.8)	0 (0)
Jichul-hwan	1 (0.8)	0 (0)
Soyo-san	1 (0.8)	0 (0)
Bojungikgi-tang	1 (0.8)	0 (0)
Gyuntongdodam-tang	1 (0.8)	0 (0)

2. 약인성 간손상 환자 분석

연구 대상 중 간 수치의 상승을 보인 환자는 총 8명이었다. 이들 중 RUCAM 점수가 2점 미만이었던 3명의 환자와 입원 시부터 높은 간 수치를 보였던 3명의 환자를 제외하여 2명의 대상자가 약인성 간손상 분석 대상으로 선택되었다. 2명의 약인성 간손상 환자 중 여자, 남자는 각 1명이었으며, 평균 나이는 44±3세, 평균 입원 일수는 42±20일이었다. 간손상군과 정상군에서 평균 연령($p=0.148$) 및 평균 입원 일수(0.284)에 유의한 차이는 없었다.

1) 간손상군 Patient 1(P1)

DILI 유형을 R-ratio에 따라 분류하였을 때, P1은 R-ratio 3.82로 혼합형이었으며, RUCAM 점수에 따르면 4점으로 "possible" DILI로 분류되었다. 입원 이후 ALT 수치가 상승한 P1은 위내시경에서 진단 소견이 없었던 환자이며, 기저 질환 또한 없어 한약(보익양위탕)으로만 치료를 받은 환자였다. 이 환자는 한약 투여 1주일 이상 경과한 뒤 ALT 수치가 정상치의 2~3배로 상승하였으며, 원인 약물치료는 중단되었다(Table 4). 하지만, 약물 치료 중단 10일 이후 퇴원하여 추적검사가 불가능하였다.

2) 간손상군 Patient 2(P2)

DILI 유형을 R-ratio에 따라 분류하였을 때, P2는 R-ratio 8.01로 간세포형이었으며, RUCAM 점수에 따르면 6점으로 "probable" DILI로 분류되었다. 입원 이후 ALT 수치가 상승한 P2는 위내시경에서는 진단 소견이 없는 환자였으나, 한약(평영탕) 외에 간손상의 사례가 보고되었던 diazepam tablet 2 mg 및 etalop tablet 5 mg을 복용 중에 있었다. (Table 4) 본 환자의 경우 불안 장애 및 강박적 사고로 인하여 입원 시 상기 용량의 약을 복용 중이었으나, 환자의 희망으로 입원 기간 중 정신건강의학과 협진 하에 etalop tablet의 경우 용량 조절이 지속적으로 이루어진 환자이다. ALT 수치의 최고치가 기록된 날짜에는 etalop tablet 복용량이 15 mg까지 증가되어 있었다. 이에 원인 약물을 식별하기에 어려움이 있었지만, ALT 수치가 상승한 이후 한약의 치료 중단 및 양약의 용량 조절을 시행하였으며, 19일 후 정상 범위로 회복한 것을 확인할 수 있었다.

Table 4. Characteristics of Liver Injury Cases

Patients (sex/age)	Hospitalization period (days)	Impression	Time to Injury (days)	Type of Injury	Peak value of laboratory test				ALT Increasement	RACUM Category (score)
					AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	TB (mg/dL)		
P1 (F/42)	28	Functional dyspepsia	23	Mixed	68	88	79	0.59	2-3 fold	Possible (4)
P2 (M/48)	56	Functional dyspepsia	55	Hepato-cellular	63	177	53	0.99	>3 fold	Probable (6)

AST : aspartate transaminase, ALT : alanine transaminase, ALP : alkaline phosphatase, TB : total bilirubin, RACUM : Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Ⅳ. 고 찰

간손상이란 임상 증상이나 조직학적 소견과 무관하게 실험실적 검사상 이상소견이 나타나는 경우로 정의하며, 약인성이란 원인산정법을 적용하였을 때 간손상의 다른 원인이 배제되고, 복용한 약물이 원인일 가능성이 있을 때 사용되는 표현이다. 해외의 연구에서는 한약이 상대적으로 안전하며, 전문가에 의해 처방된 한약 복용이 간손상을 일으키지 않는다는 견해가 대부분이나[11], 국내에서는 현대의학계의 연구와 한의학계의 연구가 서로 결론을 달리하고 있어 한약의 안전성에 관련하여 혼란을 주고 있는 실정이다. 윤 등의 연구[12]에 따르면, 원인물질 전체에서 한약이 차지하는 비율은 연구 대상 설정과 배제 기준에 따라서도 많은 차이가 나타남을 알 수 있다. 국내 연구에 관하여 체계적 고찰을 한 결과[12], 기존 간 질환자들을 연구 대상에서 제외한 경우에는 원인물질로 양약의 비율이 현저하게 높게 나타나나, 기존 간 질환자들을 포함한 연구에서는 그렇지 않았다. 이는 만성 간질환의 병력이 있는 환자가 악화되어 내원한 경우, 한약이나 민간요법 사용 등을 일단 의심하여 조사하는 관행이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다는 주장이다. 이처럼 한국은 한방과 양방의 이원화된 의료 체계로 인해, 양약과 한약 그리고 건강기능식품을 동시에 복용하는 일이 빈번하기 때문에 한약의 안전성을 평가하는 일이 더욱 어렵다. 또한 한의사가 처방하는 한약과 건강기능식품이나 민간요법에서 사용되는 약재가 유사한 경우가 많아 앞선 연구에서는 이를 한약(herb), 식물 제제(botanical remedy) 등으로 통칭하고, 민간요법과 건강식품을 한약 전체로 확대하여 인식하는 경우가 많았다. 그러나 한의사에 의해 처방된 한약과 약국 및 한약방에서 구입한 한약, 그리고 한약 건재상이나 시장에서 구입한 한약, 일반인이 직접 채취한 한약 등은 엄밀히 구별해야 할 필요가 있다. 이는 전문가에 의해 진단, 처방된 경우와 그렇지 않은 경우가 구별되어야 하며, 허가된 의료기관에 공급하는 한약과 약국, 한약방에 공급되는 한약, 그리고 식품으로 유통되는 한약의 품질에 큰 차이가 있기 때문에 이를 통칭하여 인식해서는 안 된다는 뜻이다.

최근 10개의 한의과대학 부속 한방병원이 전국 규모로 한방병원 입원환자 1001명을 대상으로 한약 복용에 따른 간 손상 정도를 관찰한 결과, 간손상 발생률은 0.6%에 불과한 것으로 밝혀낸 전향적 연구가 보고된 바 있다[13]. 또한 외래 환자를 대상으로 한 연구에서도 6개월간 동일 한약의 장기투여 이후 간수치는 유의한 하락을 보였다는 등의 결과를 발표하였다[14]. 하지만 이와 같은 연구 결과들에도 불구하고 국내에서 한약 관련 간 손상에 대한 논란은 여전히 가라앉지 않고 있다. 본 연구는 기능성 소화불량으로 진단된 환자에게 한의사가 처방한 한약이 간기능에 미치는 영향에 대한 후향적 차트 리뷰로, 연구의 주요 목적은 한약 복용 전

후 혈액 검사 결과를 분석하여 한약 복용의 임상적 안전성을 확인하는 것이었다. 그 외에도 간손상이 발생한 경우, 그 사례를 분석하여 한약 투여 후 간손상을 보인 경우의 특성과 한약 유발 간손상의 가능성을 확인하고자 하였다.

통계적 분석을 한 결과, 한약 복용 후 간 기능 관련 수치는 통계적으로 유의한 감소가 있었다 ($p<0.05$). 따라서 한약 복용이 소화불량 환자의 간 기능에 임상적으로 유해한 변화를 나타내지 않을 것으로 보인다. DILI에 대한 평가 및 인과관계 분석은 CIMS 기준과 RUCAM 점수를 기반으로 하였으며, 본 연구에 참여한 128명의 대상자 중 RUCAM 점수≥3점의 DILI 사례는 2건 확인되었다. 이 중 P1의 경우 R-ratio 3.82로 혼합형 간손상이자 RUCAM 점수 4점으로 "possible" DILI로 진단되었으며, P2의 경우 R-ratio 8.01로 간세포형 간손상이자 RUCAM 점수 6점으로 "probable" DILI로 분류되었으며, 이는 앞선 연구들과 비슷한 비율로 확인된다[13-16]. 하지만 스위스의 한 연구에서[17] DILI는 증상이 경미하며 주로 정기적인 혈청검사를 통해 감지되므로, 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 DILI의 발생률이 외래 환자들 대상으로 한 연구보다 높다고 보고된 것을 보면 다른 연구들보다 DILI의 검출 빈도가 높게 나왔을 가능성이 있다.

본 연구에서 밝혀진 DILI 사례는 2건에 불과하였으며 DILI를 유발할 수 있다는 보고가 있는 양약도 함께 복용하였기 때문에 DILI를 유발한 특정 약물을 식별하기는 어려웠다. 2건의 DILI 사례 중 P1은 양약 처치 없이 한약(*Pyeongyoung-tang*) 치료만 받은 자였으며, P2는 한약(*Boikyangwi-tang*) 외에 diazepam tablet 2 mg 및 etalop tablet 5 mg (escitalopram 5 mg)를 복용 중에 있었다.

보익양위탕은 健脾養胃, 運化飮食의 효능을 가지는 補中益氣湯과 胃寒으로 발생한 飮食不思, 痞悶不舒를 치료하는 香砂養胃湯을 合方한 것에 益胃升陽의 효능을 가지는 黃芪와 健胃消食의 효능을 가지는 鷄內金을 加味한 처방[18]으로 임상적으로 脾虛濕盛의 辨證에 해당하는 소화불량증에 경험적으로 응용되는 처방이다. 본 한약의 안전성과 관련하여서는 저신장증 환자에게 6개월간 장기 투여한 사례[19], 만성 설사 환자에게 48일간 장기 투여한 사례[20] 등이 보고되어 있다. 또한, 기능성 소화불량증에 대한 보익양위탕의 효과를 밝히기 위해 시행된 임상 연구에서 한약의 안전성 점검을 위해 간기능 검사와 신장기능 검사를 시행한 결과, 모두 정상 범위로 한약에 대한 안전성은 유효했다고 밝혀진 바 있다[21]. 따라서, 2명의 환자에게 간손상을 일으킨 원인이 한약이라고 단정 짓기는 어렵다.

평영탕은 평위산과 영계출감탕의 합방으로, 종양, 염증, 간 기능 질환 치료에 사용되는 것으로 알려져 있는 한약이며, 간독성과 간기능의 개선 효과를 밝혀낸 바 있다[22]. 영계출감탕은 ≪金匱要略≫에서 처음 소개되었으며 化陽하고 健脾利濕하여 위장의 수축력 저하로 인해 위장 내에 정체된 胃內停飮을 제거하는 처방으로 사용된다[23]. 또한 영계출감탕은 비위허약으로 인한 비위의 운화 기능 저하로 유발될 수 있는 水飮留腸으로 인한 久瀉을 치료하는 것으로 알려져 있다[24]. 박 등[25]은 장음 분석을 통해 영계출감탕의 위 수축력 촉진 효과에 대해 보고한 바 있으며, 정 등의 연구[26]에서도 실험동물 연구를 통해 영계출감탕의 위 수축력 강화 효과를 확인하였다. 평위산은 창출(蒼朮), 진피(陳皮), 후박(厚朴), 감초(甘草), 생강(生薑), 대조(大棗)로 이루어진 처방이며 위전도 power ratio 및 빈맥과의 상관성이 성립됨에 따라 소화기 평활근의 교감신경에 관여하고 있음이 시사되었고[27], 동시에 실험동물에서 위산분비억제 효과가 확인된 한약으로 소화기 관련 질환을 개선하는 기전을 가지고 있다[28].

Escitalopram과 diazepam은 모두 간손상의 사례가 보고된 바 있는 약물이다. Escitalopram을 복용한 이후 ALP가 정상 수치의 10배~18배, GGT가 정상 수치의 15~30배 증가되었다가, escitalopram 중단 이후 ALP의 수치가 눈에 띄게 감소한 사례들[29,30]과 diazepam 투약으로 ALP가 3배 이상 증가

하였다가 복용 중단 이후 정상화된 사례들[31-33]이 보고되었다. 하지만 P2는 양약과 한약이 병용 투여된 경우로, 한약의 인과성을 배제할 수는 없으며 DILI를 유발한 원인 약물을 식별하기 어려운 점이 있다.

또한 앞선 연구에서는 한약과 양약을 동시에 복용할 경우, 양약만을 사용하는 것과 유사한 빈도로 DILI가 발생한다고 밝힌 바 있으나[34], 현재까지 진행된 연구들은 참여자 수가 적었기 때문에 추가적인 대규모 코호트 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구는 이전의 연구들과 달리 기능성 소화불량으로 진단된 환자를 대상으로 분석하였으며, Wilcoxon signed rank test와 Mann Whitney test의 통계 방법을 사용하여 분석하여 통계적으로 임상적으로 의미를 확인하였다는 의의가 있다. 하지만, 후향적인 연구로서, 혈액검사 결과의 부재로 확인되지 않은 사례가 있을 수 있다는 가능성을 배제하기 어렵다는 한계가 있으며, RUCAM 척도가 너무 복잡하여 임상 현장에 쉽게 적용하기 어려워 후향적인 조사로는 원인산정법에 의한 산정에 오류가 있을 수 있다. 또한, 앞서 언급했듯 간손상을 보인 사례가 적기에 인과 관계에 관한 결정적인 결론을 도출하기 어려웠다는 점도 한계점으로 볼 수 있다. 향후에도 간손상의 원인이 되는 한약과 양약에 대한 추가 연구는 임상적으로 중요한 정보가 될 것으로 생각된다. 이에 더해 양의계와 한의계가 공동으로 참여하는 다기관 연구, 전향적 연구를 설계한다면 약인성 간손상에 관한 국내 연구들의 한계를 보완할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):132-40.
2. Lee KJ. Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. *Korean J Neurogastro enterol Motil* 2003;9(2):85-91.
3. The society of Internal Korean Medicine. Functional dyspepsia Korean medicine clinical practice guideline. Seoul: NIKOM; 2021, p. 30, 60-141.
4. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: Current problem, possible solution. *Toxicol Pathol* 2005;33(1):155-64.
5. Lee WJ, Kim HW, Lee HY, Son CG. Systematic review on herb-induced liver injury in Korea. *Food and chemical toxicology* 2015;84:47-54.
6. Kang SH, Kim JI, Jeong KH, Ko KH, Ko PG, Hwang SW, et al. Clinical characteristics of 159 cases of acute toxic hepatitis. *The Korean Journal of Hepatology* 2008;14(4):483-92.
7. Kim JD, Yang JM, Baek CL, Jang WI, Jeong WC, Lee GM, et al. Etiology of Acute Hepatic Injury: An Analysis of a Single Center Experience. *Clinical and Molecular Hepatology* 2007;13(3S):235.
8. Yoo TW, Kim BI, Kim JB, Kim DJ, Kim JW, Baik SK, et al. The Survey for the Actual Condition of Drug Medication and Development of Health Care Cost Associated with Toxic Liver Injury in Korean: A Multicenter Study for the Detection and the Development of Nationwide Reporting System of Toxic Liver Injury. *The Korean Journal of Hepatology* 2007;13(1):34-43.
9. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - . A novel method I based on the conclusions of international consensus meetings; applications to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46(11):1323-30.
10. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22(2):141-58.

11. Pittler MH, Ernst E. Systematic Review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(5):451-71.
12. 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 Med* 2009;30(2):30-45.
13. 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.
14. Kang MH, Sul MC, Moon JY, Lee SH. The clinical study of LFT levels in 117 out-patients while taking herbal medicine for 6 months. *J Korean Med* 2007;106-12.
15. Lee J, Shin JS, Kim MR, Byun JH, Lee SY, Shin YS, et al. Liver enzyme abnormalities in taking traditional herbal medicine in Korea: A retrospective large sample cohort study of musculoskeletal disorder patients. *J Ethnopharmacol* 2015;169:407-12.
16. Lee SH, Kim SY, Yang SB, Jin C, Kwon S, Cho SY, et al. Safety of co-administration of herbal and conventional medicines on liver and kidney function in stroke patients: A single-center retrospective study. *Phytomedicine* 2021;81:153435.
17. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(2):135-43.
18. Heo J. 東醫寶鑑. Seoul: Namsandang; 1991.
19. Lee SY, Cheong JO, Yang TK, Koo BH. Two Cases of Short Stature Treated with Boikyangwitang-gamibang during 6 months. *J Int Korean Med* 2000;21(4):693-6.
20. Seo YJ, Park SW, Choi HJ, Lew JH. A Case Report of Antibiotic-associated Diarrhea Treated with Traditional Korean Medicine. *J Int Korean Med* 2017;38(2):172-9.
21. Yoon SW, Park JW. The Effect of Boikyangwi-tang on Functional Dyspepsia Using Water Load Test; a Pilot Study. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2006;fal:1-8.
22. Kim TH, Yang KS, Park SA. Effects of Youngkaechulgamtang on Hepatotoxicity. *Korean Journal of Pharmacognosy* 1999;30(1):12-7.
23. Rho EJ, Kang HE. Gobangyuchwi. Seoul: Bokchiuihakoe Publish; 2009.
24. Committee of Digestive Diseases NKMC. Gastroenterology. Paju: Koonja publisher; 2016.
25. Park YS. Effect of Bojoongikki-tang, Sipjeondaebo-tang, Youngkaechulgam-tang on Gastric Contractility Estimated by Bowel Sound in Rats. *J Int Korean Med* 2010;31(2):212-23.
26. Jung YJ, Yoon SH. Effect of Youngkaechulgam-tang and Bojoongikki-tang on Gastric Contractility, Body Weight, and Gastric Morphology in Rats with Non-obstructive Antral Dilation. *J Int Korean Med* 2010;31(4):857-69.
27. Heo SY. Co-relation between questionnaire for pyongwisan and physical signals. *Graduate School of Kyung Hee University* 2009;67.
28. Park SH. A study on the effects of pyungweesan and compounding of medicine in pyungweesan on the movement of gastrointestinal smooth muscle, anticatharsis, and central nervous system. *Graduate School of Kyung Hee University* 2000;57.
29. Anonymous. Escitalopram: Drug-induced liver injury: case report. *Reactions Weekly* 2018(1694):196.
30. Ng QX, Yong CSK, Loke W, Yeo WS, Soh AYS. Escitalopram-induced liver injury: A

case report and review of literature. *World J Hepatol* 2019;11(10):719-24.
31. Carvalhana S, Oliveira A, Ferreira P, Resende M, Perdigoto R, Barroso E. Acute Liver Failure due to Trazodone and Diazepam. *Portuguese Journal of Gastroenterology* 2017;24(1):40-2.
32. Anonymous. Diazepam/paracetamol: Acute liver failure following overdose and withdrawal symptoms: case report. *Reactions Weekly* 2020(1835):139.
33. Anonymous. Diazepam/enoxaparin sodium/hydromorphone Liver dysfunction: case report. *Reactions Weekly* 2020(1822):116.
34. Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park JM, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: A retrospective study. *Phytomedicine* 2011;18(14):1208-13.