한방병원 입원 환자에서 약인성 간 손상 발생율과 약인성 간 손상 환자 치험례

김근엽, 정누리, 최유진, 신선미, 김기태, 고 흥
세명대학교 부속 제천한방병원 한방내과학교실

A Study on the Change of Liver Function Level in Patients Admitted to Korean Medicine Hospital: A Case of One Drug-induced Liver Injury Patient

Geun-yeob Kim, Nu-ri Jung, Yu-jin Choi, Seon-mi Shin, Ki-tae Kim, Heung Ko
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Se-Myung University

ABSTRACT

From January 2014 to December 2016, 38 out of 153 inpatients admitted to the Korean Medicine Hospital for more than one month underwent follow-up blood tests to evaluate their liver function levels, and one drug-induced liver injury (DILI) patient was observed.

1. At the time of admission, six (15.8%) of the 38 patients had abnormal alanine aminotransferase (ALT) levels and five of them recovered after hospitalization.
2. At follow-up, two (5.3%) patients had a Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS)-based liver injury. One was identified as a liver injury accompanied by pneumonia, and one was judged as a liver injury caused by the drug.
3. The patient had a suspected DILI and completely recovered after 13 days while discontinuing the herbal medication and by using *Sanggangunbi-tang* (生肝健脾湯).

Key words: drug-induced liver injury (DILI), herb, alanine aminotransferase (ALT), CIOMS, traditional Korean medicine (TKM)

1. 서 론

약인성 간 손상(Drug-Induced Liver Injury, DILI)이란 약물에 의해 간세포가 파괴되거나 간의 정상적인 기능에 제약을 받는 경우를 말한다¹. 약물은 체내에 흡수되어 대사과정을 거쳐 치료 작용이 나

타나게 되는데, 이러한 대사과정은 소화관, 폐, 피부, 신장 등 인체의 모든 조직에 영향을 주지만 대부분은 간에서 이루어지며 일련의 대사 과정을 거쳐 소변이나 담즙으로 배설된다. 따라서 약물의 대사과정 중 여러 가지 형태로 간 손상을 일으킬 수 있고 심할 경우 급성 간부전을 일으켜 사망에 이를 수 있다¹⁻³.

한방병원에 입원한 환자의 입원 시 검사에서 간 기능 이상이 17.1%라는 보고가 있으며⁴, 2646명의 대학 신입생 건강검진 검사에서도 Alanine aminotransferase (ALT) 비정상이 8%로 나타났다는 보고도 있다⁵.

· 투고일: 2020.04.10, 심사일: 2020.05.28, 게재확정일: 2020.05.28
· 교신저자: 고 흥 충청북도 제천시 세명로 66
세명대학교 부속 한방병원
TEL: 043-649-1813
E-mail: yurie99@naver.com

즉, 무작위로 간 기능 검사를 할 때 간 기능 이상은 높게 나타날 수 있을 것으로 사료된다. 한방병원에 입원 중인 환자는 한약과 양약을 같이 복용하는 경우가 많아 약인성 간 손상의 가능성이 높을 것으로 보이지만, 동일 대학병원 한방에 입원한 300명과 양방에 입원한 300명을 대상으로 조사한 경우 한방에서 ALT 이상은 5명이었고 양방에서는 43명으로 나타나 양방에 입원한 환자에서 비정상 ALT가 더 높게 나타나는 것으로 보고되었다⁶. 후향적 또는 전향적 조사에서 한방병원 입원 환자의 약인성 간 손상은 0.4-0.6% 정도 발생 하는 것으로 보고되었다⁷⁻¹⁰.

본 조사는 2014년 1월부터 2016년 12월까지 1개월 이상 입원한 153명 중 초진과 추적 혈액검사를 시행한 38명에서 간 기능 이상 발생을 조사하였으며, 추적 기간 동안 발생한 1명의 약인성 간 손상 환자의 치험례를 보고하고자 한다.

II. 조사대상 및 방법

1. 조사대상

2014년 1월부터 2016년 12월까지 세명대학교 한방병원 내과에 1개월 이상 입원한 153명(남자 69명, 여자 84명) 중 혈액검사를 추적 검사한 38명(남자 17명, 여자 21명)을 조사하였다.

2. 연구방법

대상 환자의 입원 시 혈액검사와 추적 혈액검사에서 간 기능 이상 유무를 확인하였다. Aspartate aminotransferase(AST), ALT, Alkaline phosphatase (ALP), Total bilirubin(TB)가 비정상이지만, Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS)¹¹ 기준에 미치지 못하여 간 손상의 기준에 들어가지 못하는 경우를 간 기능 이상으로 하였다. CIOMS 기준은 임상 증상의 발현과는 무관하게 생화학적 검사 결과로만 간 손상을 정의하는데, ALT와 Direct Bilirubin은 한 가지만 2N(정상

수치의 2배) 이상이라도 간 손상으로 판정하며, AST, ALP, TB은 각각 한 가지가 2N 이상이면서 나머지 항목이 동반 상승되어야 간 손상으로 본다. 약인성 간 손상은 약물 투여 후 3개월 이내에 약물로 인한 간 손상이 생화학적으로 증명되어야 하며, 합당한 임상 증상을 수반하고 간질환에 대한 다른 원인이 배제되어야 한다¹².

3. 대상 환자의 성별과 연령

대상 환자는 38명 중 남자는 17명(44.7%), 여자는 21명(55.3%)이며, 평균나이는 68.6±13.8세였다.

4. 대상 환자의 질환

대상 환자 38명 중 뇌혈관 질환이 31명(81.6%)으로 가장 많았다. 진단명별로 뇌경색증 21명(55.3%), 뇌내출혈 후유증 5명(13.2%), 뇌경색 후유증 4명(10.5%), 일과성대뇌허혈발작 1명(2.6%), 양성 발작 현기증 3명(7.9%), 기관지염 2명(5.3%), 악성 신생물 1명(2.6%), 간질 1명(2.6%)이었다.

5. 대상 환자가 복용한 양약의 종류

대상 환자 38명 중 한약과 양약을 겸복한 사람은 31명(81.6%)이었으며 양약 미복약자는 7명(18.4%)이었다. 양약은 혈압약 25명(65.8%), 항혈전제 20명(52.6%), 소화제 20명(52.6%), 뇌순환개선제 14명(36.8%), 고지혈증약 12명(31.6%), 정신신경용제 10명(26.3%), 당뇨약 9명(23.7%), 소염진통제 9명(23.7%), 심혈관계약 5명(13.2%)이 있었으며, 그 외에 항경련제, 근이완제, 진해거담제 등이 사용되었다. 양약을 복용한 31명은 평균 4.6 종류의 양약을 복용하고 있었다. 환자들이 복용한 양약을 종류별로 분류해보면 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Type of Western Medicine

Type	Count (% of 38 patients)
Antihypertensive drugs	25 (65.8)
Antiplatelet agent	20 (52.6)
Digestant	20 (52.6)
Improvement agent for brain	14 (36.8)
Anti-dyslipidemia agent	12 (31.6)
Psychotropic agent	10 (26.3)
Diabetes medication	9 (23.7)
Antiphlogistic drugs	9 (23.7)
Cardiovascular system drugs	5 (13.2)

6. 검사방법

혈액검사는 ○○○한방병원 임상병리실에서 시행하였다. Hitachi 7020 검사기에서 Roche 시약을 사용하다가, 조사기간 중 BECKMAN COULTER AU480 검사기와 BECKMAN COULTER 시약으로 바뀌었다. 생화학 측정기기와 시약의 변동으로 정상치 범위가 달라져 해당 항목마다 정상 수치를 기입하였다.

7. IRB 승인

본 조사는 후향 조사로 IRB 승인을 받았으며 승인번호는 SMJOH-EX-2020-05이다.

III. 결 과

1. 간 기능 검사 항목의 변화

1) ALT

입원 혈액검사에서 38명 중 6명(A, B, C, D, E, F)에서 정상보다 높은 ALT를 나타내어 15.8%에서 간 기능 이상이 나타났다(2명은 ALT>2N, 4명은 ALT<2N). ALT>2N이었던 환자 2명은 추적 검사에서 정상으로 회복되었고, ALT<2N로 높았던 4명 중 1명만 ALT<2N에서 수치가 회복되지 않았고 3명은 정상으로 회복되었다. A는 항고혈압약(아모잘탄정 5/50 mg), 항혈전제(아스피린장용정 100 mg),

B는 항고혈압약(아달라트오로스정 30 mg), 항혈전제(아스피린장용정 100 mg, 플래리스정), 소화제(위드캡슐), 뇌기능개선제(카니틴산), 신경정신용제(졸피드정, 리페리돈정 1 mg), 심혈관계약(엔지비드서방정 40 mg, 중외시그마트정 5 mg, 타나칸정), 진통제(타세놀이알서방정), C는 항고혈압약(노바스크정), 항혈전제(아스피린프로텍트정 100 mg, 플라비톨정 75 mg), 소화제(스티렌정), 뇌기능개선제(알포아티린연질캡슐), 심혈관계약(타나민정 80 mg, 엔테론정), D는 신경정신용제(스틸녹스CR정), 항전간제(리보트릴정), E는 항고혈압약(노바스크정 10 mg), 항혈전제(아스피린장용정 100 mg, 플라비톨정 75 mg), 고지혈증약(리피토정 40 mg), F는 항고혈압약(노발탄정 5/160 mg), 항혈전제(아스트릭스캡슐 100 mg, 플라비톨정), 당뇨약(구루메포민정 500 mg, 트라젠타정)을 복용하고 있었다(Table 2).

추적 혈액검사에서 ALT가 비정상인 환자는 38명 중 4명(F, G, H, I)으로 10.5%에서 간 기능 이상이 나타났다(2명은 ALT>2N, 2명은 ALT<2N). 입원 시 ALT 수치가 높았던 1명(F)이 추적검사에서 높았으며, 입원 시는 정상이었다가 추적검사에서 높은 경우는 3명(G, H, I)이었다. F는 항고혈압약(노발탄정 5/160 mg), 항혈전제(아스트릭스캡슐 100 mg, 플라비톨정), 당뇨약(구루메포민정 500 mg, 트라젠타정), G는 항고혈압약(아서틸정 4 mg, 라식스정, 알닥톤필름코티정 25 mg), 항혈전제(와파린나트륨 5 mg), 심혈관계약(콩코르정 2.5 mg, 디고신정), H는 항고혈압제(엑스포지정 5 mg/160 mg), 소화제(가나톤정 50 mg), 뇌기능개선제(아리셉트정 10 mg, 글리아티린연질캡슐), 심혈관계약(콩코르정 5 mg), 항전간제(케프라액), 근이완제(아노렉스캡셀 25 mg, 프렉스정 5 mg), I는 항고혈압제(노바스크정 5 mg), 항혈전제(플라비톨정 75 mg), 소화제(큐란정, 그랜드파제정), 순환개선제(기넥신에프정)를 복용하고 있었다(Table 3).

대상 환자 38명 중 입원 혈액검사에서 ALT가 CIOMS 기준에 부합하는 간 손상 환자는 2명(D,

E)이었으며, 추적 혈액검사에서 ALT가 CIOMS 기준에 부합하는 간 손상 환자도 2명(H, I)이었다 (Table 2, 3).

Table 2. The Patients Who Have Abnormal ALT at Admission

	Sex/age	Disease	Admission	Follow up	Western medicine
A	F/77	Cerebral infarction	46* (4~44)	21 (4~44)	H, P
B	F/81	Cerebral infarction	52* (0~35)	10 (0~35)	H, P, D, B, S, C, N
C	M/78	Cerebral infarction	68* (4~44)	31 (4~44)	H, P, D, B, C
D	F/49	Benign paroxysmal positional vertigo	107* (4~44)	39 (4~44)	S, E
E	M/48	Cerebral infarction	143* (4~44)	25 (4~44)	H, P, L
F	M/64	Cerebral infarction	71* (0~50)	93* (0~50)	H, P, G

H : antihypertensive drugs, P : antiplatelet agent, D : digestant, B : improvement agent for brain, S : psychotropic agent, G : hypoglycemic agent, C : cardiovascular system drugs, L : anti-dyslipidemia agent, N : analgesic, E : antiepileptic

* : exceeding the normal reference value

() : normal range

Table 3. The Patients Who Have Abnormal ALT at Follow up

	Sex/age	Disease	Admission	Follow up	Western medicine
F	M/64	Cerebral infarction	71* (0~50)	93* (0~50)	H, P, G
G	F/87	Cerebral infarction	23 (4~44)	52* (4~44)	H, P, C
H	F/48	Cerebral hemorrhage	18 (4~44)	116* (4~44)	H, D, B, C, E, R
I	M/62	Cerebral infarction	14 (4~44)	354* (4~44)	H, P, D, C

H : antihypertensive drugs, P : antiplatelet agent, D : digestant, B : improvement agent for brain, G : hypoglycemic agent, C : cardiovascular system drugs, E : antiepileptic, R : muscle relaxants

* : exceeding the normal reference value

() : normal range

2) AST, ALP, TB

입원 시 비정상 AST는 38명 중 6명(15.8%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 AST 환자는 3명(7.9%)이었다. 입원 시 비정상 ALP 환자는 7명(18.4%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 ALP 환자는 5명(13.2%)이었다. 입원 시 비정상 Total Bilirubin 환자는 1명(2.6%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 Total Bilirubin 환자는 1명(2.6%)이었다. 그러나 입원 시와 추적 검사에서 AST, ALP, TB가 CIOMS에 부합하는 간 손상 환자는 없었다(Table 4).

Table 4. The Patients Who Have Normal or Abnormal AST, ALP and TB at Admission and Follow up

	Admission		Follow up	
	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
AST	32	6	35	3
ALP	31	7	33	5
TB	37	1	37	1

2. 조사기간 중 발생한 약인성 간 손상 1례

입원 후 추적 혈액검사에서 2례(H, I)의 간 손상이 발견되었으며, 그 중 1례(H)는 폐렴 의증으로 발열로 인한 일시적인 간수치 상승으로 판단되었고, 나머지 1례(I)는 약인성 간 손상으로 판단되

었다. 약인성 간 손상 환자(I)는 간 질환 과거력이 없는 환자로 2011년 6월경 발생한 뇌경색 후유증으로 2013년 12월 17일 본원에 입원하였다. 체질 처방으로 소양인 형방지황탕(荊防地黃湯)에 加味하여 구성한 가소양인보가미(加少陽人補加味)를 주로 사용하면서, 상기도 감염이 있을 때는 소청룡탕(小青龍湯), 연교패독산(連翹敗毒散), 가미형개연교탕(加味荊芥蓮翹湯)을 함께 사용하였다. 양약으로 혈압약(노바스크), 항혈전, 혈소판응집억제제(플라비들), 순환개선제(키넥신에프정), 제산제(큐란정, 그랜드파제)를 복용하였다(Table 5). 이후 보호자가 외부 한약업자에게 받은 뇌혈관후유증에 사용하는 천마탕합보해탕(天麻湯合保解湯, Table 6)을 복용시키기 위하여, 처방내역을 확인하고 2014년 10월 27일부터 천마탕합보해탕 1일 2회(아침, 점심), 가미형개연교탕 1일 1회(저녁)로 복용하던 중 2014년 11월 7일 소변색이 짙어지면서 소변량이 감소하고 결막에 황달이 발생하여 2014년 11월 8일 혈액검사를 시행하였다. 환자의 입원 시 간수치는 정상 범위였으나 추적 혈액검사 결과 AST 240 IU/L(8~38),

ALT 354 IU/L(4~44), r-GTP 638 IU/L(16~73), ALP 540 IU/L(104~338), Total Bilirubin 1.6 mg/dl(0.2~1.2)로 간수치 상승을 보였다. 전자의무기록에 근거하여 추정된 RUCAM¹³ 점수는 6점으로 간세포성 약인성 간 손상의 가능성이 높았다. 2014년 11월 8일부터 양약은 그대로 사용하면서 천마탕합보해탕 및 가미형개연교탕 복용 중지하였다. 7일 뒤인 2014년 11월 15일 AST 21 IU/L(8~38), ALT 56 IU/L(4~44), r-GTP 245 IU/L(16~73), ALP 235 IU/L(104~338), Total Bilirubin 0.5 mg/dl(0.2~1.1)로 간수치가 완화되었다. 9일 뒤인 2014년 11월 17일부터는 생간건비탕(生肝健脾湯)을 투여하였고, 2014년 11월 21일 시행한 추적 검사에서 AST 31 IU/L(8~38), ALT 15 IU/L(4~44), r-GTP 21 IU/L(16~73), ALP 93 IU/L(104~338), Total Bilirubin 0.4 mg/dl(0.2~1.2)로 제반 간수치가 안정화되었다(Table 7, Fig. 1). 환자는 2014년 11월 8일 이전과 2014년 11월 29일 이후 2017년 3월 20일 퇴원 시까지 추적 검사에서 간수치가 상승된 경우는 없었다.

Table 5. Herb Medication and Western Medication

Date	Herb medication	Western medication
2014-06-18	加少陽人補加味 3 times	
2014-08-14	加少陽人補加味 3 times, 小青龍湯 1 time	
2014-10-20	加少陽人補加味 3 times, 連翹敗毒散 1 time	
2014-10-24	加少陽人補加味 3 times, 加味荊芥蓮翹湯 1 time	Novasc Tab.,
2014-10-27	天麻湯合保解湯 2 times, 加味荊芥蓮翹湯 1 time	Plavitor Tab.,
2014-11-08	herb medication hold (occurring of DILI)	Ginexin-F Tab.,
2014-11-17	生肝健脾湯 3 times	Curan Tab.,
2014-11-21	加少陽人補加味 3 times (recovery of DILI)	Grandpaze Tab.
2014-12-01	柴梗半夏湯 3 times	
2014-12-05	加少陽人補加味 3 times	

DILI : drug-induced liver injury

Table 6. Prescription of Herb Medication (天麻湯合保解湯)

Herb	Botanical name	Dose (g)
桑白皮	<i>Mori Radicis Cortex</i>	16
天 麻	<i>Gastrodiae Rhizoma</i>	10
香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	10
陳 皮	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	6
酸棗仁	<i>Zizyphi Semen</i>	6
夏枯草	<i>Prunellae Spica</i>	6
蓮子肉	<i>Nelumbinis Semen</i>	6
紫蘇葉	<i>Perillae Folium</i>	6
葛 根	<i>Pueraria lobata</i>	4
小茴香	<i>Foeniculum vulgare</i>	4
牛 膝	<i>Achyranthes japonica Nakai</i>	4
茯 苓	<i>Poria cocos</i>	4
烏 藥	<i>Lindera strichnifolia Fernandez-Villar</i>	4
遠 志	<i>Polygalae Radix</i>	4
茯 神	<i>Hoelen Cum Radix</i>	4
當 歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	4
玄胡索	<i>Corydalis remota</i>	3.2
紅 花	<i>Carthami Flos</i>	3.2
何首烏	<i>Polygoni Multiflori Radix</i>	8
五加皮	<i>Acanthopanax sessiliflorum Seeman</i>	4
石菖蒲	<i>Acorus gramineus SOLAND</i>	4
天 麻	<i>Gastrodia elata BLUME</i>	4
枸杞子	<i>Lycium chinense Miller</i>	4
川 芎	<i>Cnidium officinale Makino</i>	4
秦 芫	<i>Aconitum pseudolaevae Nakai</i>	4
巴 戟	<i>Morinda officinalis</i>	4
羌 活	<i>Angelica koreana L.</i>	3.2
白僵蠶	<i>Batryticatus Bombyx</i>	3.2
天南星	<i>Arisaema amurense Maximowicz var. serratum Nakai</i>	3.2
威靈仙	<i>Clematis chinensis Osbeck</i>	3.2
防 風	<i>Saposhnikoviae Radix</i>	3.2

Table 7. Changes of AST, ALT, rGTP, ALP, and TB by Date

Liver function test	Date							
	10.13	11.08	11.10	11.12	11.15	11.21	11.25	11.29
AST (8~38)	21	240*	49*	58*	21	31	24	16
ALT (4~44)	24	354*	157*	126*	56*	15	16	16
rGTP (16~73)	28	638*	463*	355*	245*	21	105*	84*
ALP (104~338)	150	540*	309	309	235	93	162	169
TB (0.2~1.2)	0.5	1.6*	0.6	0.6	0.5	0.4	0.6	-

* : exceeding the normal reference value

() : normal range

Fig. 1. Change of liver function test.

IV. 고 찰

본 조사는 2014년 1월부터 2016년 12월까지 한방 병원에 한 달 이상 입원한 153명 중 추적혈액검사가 시행된 38명 환자에서 약인성 간 손상 발생 비율을 확인하고 약인성 간 손상이 발생한 1례 환자의 발생과 경과를 조사하였다.

본 연구의 조사대상 38명에서 입원 시 ALT 비정상 환자는 6명(15.8%)이었고, 그 중 5명은 추적 검사에서 정상으로 판정되었으며 나머지 1명은 계속 비정상 수치가 유지되었다. 반면 추적 검사에서 ALT 비정상 환자는 4명(10.5%)이었고, 그 중 입원 시 정상 간 수치였던 환자는 3명이었으며 나머지 1명은 입원 시 비정상 수치였던 1명이었다. 입원 시 ALT 비정상 환자 6명 중 CIOMS 기준으로 2명이 간 손상 환자였으며, 추적 혈액검사에서 ALT 비정상 환자 4명 중 CIOMS 기준으로 2명이 간 손상 환자였다. 입원 시 ALT 비정상 6명 중 5명이 고혈압 치료제와 항혈전제를 복용하였고, 6명 중 2명이 소화제, 뇌기능개선제, 신경정신용제 및 심혈관계약을 복용하고 있었으며, 이 외에 당뇨약, 고지혈증 치료제, 항경련제, 진통제를 복용하기도 하였다. 약인성 간 손상의 원인 약물로는 항결핵제, 항생제, 비스테로이드성항염증제/소염제, 항진균제 순으로 많이 보고되었으며, 본 조사의 환자들이 많이 복용한 항응고제/항혈전제, 위궤양치료제, 항경련

제, 혈압강하제, 수면제, 항불안제, 혈당강하제 뿐만 아니라 항갑상선제, 마취제, 진해거담제, 마약성 진통제, 면역억제제, 항히스타민제, 호르몬제, 항말라리아제, 항암제, 체중감소제, 피부과 약물에서도 간 손상이 발생하는 것으로 보고되었다¹⁴.

또한 38명 중 입원 시 비정상 AST는 6명(15.8%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 AST 환자는 3명(7.9%)이었다. 입원 시 비정상 ALP 환자는 7명(18.4%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 ALP 환자는 5명(13.2%)이었다. 입원 시 비정상 Total Bilirubin 환자는 1명(2.6%)이었으며, 추적 검사에서 비정상 Total Bilirubin 환자는 1명(2.6%)이었다. 따라서 추적 검사에서 AST, ALT 또는 ALP 비정상 수치를 보인 환자 수가 입원 시 대비 각각 감소하였고, Total Bilirubin 비정상 수치를 보인 환자 수는 입원 시와 추적 검사에서 각각 1명으로 유지되었다. 이와 같은 결과는 양약과 한약을 동시에 투여한 경우에서 간 손상이 도리어 호전되는 것으로 볼 수 있다.

입원 시 비정상 ALP 환자는 38명 중 7명(18.4%)으로 높은 비율이었으며, 추적 검사에서도 38명 중 5명(13.2%)으로 높은 비율을 유지했다. ALP는 간 질환이나 담도 질환이외에 골, 소장, 태반에서도 검출¹⁵되므로 임상증상이 없는 경우에서 ALP가 높은 것이 간 손상과 연관된 것으로 추정되지는 않는다.

약인성 간 손상을 진단하는 특이 검사는 없으며, 재투여 시 재발 또는 악화가 가장 유력한 진단의 근거로 사용될 수 있으나 이는 윤리적으로 허용되지 않는다. 약인성 간 손상의 진단지표로는 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), M&V scale (Maria & Victorino) 척도가 있지만¹⁶, 생약이나 한약에서 발생하는 약인성 간 손상 지표로 적합하지 않은 것으로 보고되고 있다¹⁷. 1990년부터 약인성 간 손상 지표로 CIOMS도 많이 사용되는 원인산정법 중의 하나이다¹⁸. CIOMS 기준은 임상 증상의 발현과는 무관하게 생화학적 검사결과로만

간 손상을 정의하는데, ALT와 Direct Bilirubin은 한 가지만 정상 수치의 2배 이상이라도 간 손상으로 판정하며, AST, ALP, Total Bilirubin은 간 손상 외의 다른 원인으로 상승하는 경우도 많이 있기 때문에 한 가지가 2배 이상 이면서 나머지 항목이 동반 상승 되어야 간 손상으로 본다¹¹.

한방병원에서는 한약과 양약이 동시 투여되는 경우가 많아, 약인성 간 손상 비율이 높을 것으로 생각할 수 있다. 하지만 한방병원 입원환자를 대상으로 하여 보고한 것을 보면 약인성 간 손상 비율은 낮다. 후향 조사로 우⁷는 단일 기관에 입원한 1169명을 조사하여 11명(0.94%)에서 약인성 간 손상이 발생하였으며, 이중 5명은 양약(0.43%), 5명은 한약(0.43%), 1명은 양약과 한약의 동시복용(0.09%)에서 발생한 것으로 보고하였다. 본 조사에서는 단일 기관에 입원한 38명을 조사하여 1명(2.6%)에서 약인성 간 손상이 발생하였으며, 한약과 양약을 동시복용하고 있었다. 김⁸은 한약과 양약을 동시복용하며 14일 이상 입원한 환자 892명 중 약인성 간 손상 5명(0.56%)이 발생하였다고 보고하였다. 또 전향 조사로 조⁹는 2013년에서 2016년 동안 다기관에서 한약을 복용한 1001명의 입원환자를 대상으로 조사한 결과 0.6%에서 약인성 간 손상이 발생하였다고 하였다. 배¹⁰는 한약과 양약을 동시 복용한 69명의 환자를 4주 단위로 조사하여 간 손상 발생은 없었다고 보고하였다. 이와 같이 한방병원에서 조사한 약인성 간 손상 발생률은 아예 없거나 0.43-0.6%에서 발생하는 것으로 보고되었다⁷⁻¹⁰. 본 조사에서는 입원환자 38명 중 1명으로 2.6%에서 발생하였는데, 이는 3년의 조사기간이지만 대상환자 수가 적은 것이 원인으로 사료된다. 약인성 간 손상 발생률은 논문의 연구기간, 연구자나 연구기관에 따라 차이가 생길 뿐만 아니라 연구 대상을 어디에서 선택했는가, 연구대상의 포함기준을 어떻게 설정하는가에 따라서도 선택적 bias가 생길 수 있다¹⁴.

김⁸은 한약과 양약을 동시 복용하며 14일 이상

입원한 환자 892명 중 입원 시 간 손상은 34명(3.81%)이었고 퇴원 시에는 21명(2.35%)으로 감소하였다고 보고하였다. 배¹⁰는 한약과 양약을 동시 복용한 69명의 환자를 4주 간격으로 전향 조사하여 입원 시 정상이었던 53명 중 간 기능 이상 3명(5.7%)이 발생하였으나, 간 손상 발생은 없었으며, 입원 시 간 기능 이상이었던 16명 중 간 기능이 도리어 정상으로 호전된 경우는 11명(68.8%)으로 보고하였다. 한편 한⁶이 동일 병원에서 동일한 환자수를 기준으로 하여 30일 이상 입원한 환자를 대상으로 비정상 ALT 발생률을 확인한 경우 300명 중 한방에 입원한 환자에서는 5명(0.02%), 양방에 입원한 환자에서는 42명(14%)이 발생하여 한방에서 비정상 ALT 환자가 적었다고 보고하였다. 본 조사에서는 한약과 양약을 동시복용하거나 한약만 복용하며 30일 이상 입원한 환자 38명 중 입원 시와 퇴원 시 간 손상 환자가 5.3%로 유지되었다. 입원 시 정상 ALT이었던 32명 중 비정상 ALT이 3명(9.4%)이었고, 입원 시 비정상 ALT이었던 6명 중 5명(83.3%)은 도리어 정상으로 호전되었다. 또한 본 조사에서 ALT 비정상자는 입원 시 6명(15.8%)에서 추적검사 시 4명(10.5%)으로 줄어들었다. 이와 같이 한약과 양약을 동시 복용하는 경우 도리어 간 기능 이상이 감소되는 경향이 있다. 따라서 한약과 양약의 동시 투여에서 부작용으로 간 기능 이상이 발생하기보다는 동시 투여해도 ALT에 영향을 미치지 않는 것으로 생각되며 도리어 ALT 수치가 안정되는 것으로 볼 수도 있다^{7,8,10,19}.

본 조사에서 초진 시 간 수치 비정상은 38명 중 14명(36.8%)으로 이는 한⁴이 보고한 17.1%보다 높았는데, 이는 본원에 입원한 환자가 뇌혈관질환 후유증이 많아 고혈압, 항혈전제, 신경정신용제, 고지혈증약, 당뇨약을 겸용하는 경우가 많은 것이 원인으로 사료된다.

본 조사기간에서 발생한 약인성 간 손상 환자는 2011년 6월경 뇌경색(Pons & midbrain infarction Rt. CR & temporoccipital lobe & Insula & both

nidial thalimi infarction) 진단을 받고 본원에서 2013년 12월경부터 입원해오던 환자로 Mental stupor 상태로 자신의 의사표현을 하지 못하는 환자였다. 주기적인 추적 검사에서 간 기능 이상이 발견되지 않았으나, 2014년 10월 27일 보호자가 뇌경색후유증에 사용하는 외부 한약사의 처방을 사용해보고 싶다고 하여, 처방을 공개 받고 사용 허락한 과정에서 약인성 간 손상이 발생하였다. 천마탕합보해탕을 사용하기 전에는 체질 처방으로 소양인 형방지황탕에 加味하여 구성한 가소양인보가미를 주로 사용하였다. 환자가 상기도 감염이 있을 때는 소청룡탕, 연교패독산, 가미형개연교탕을 함께 사용하였다. 고혈압, 항혈전, 혈소판응집억제제, 순환개신제, 제산제는 지속적으로 복용하면서, 감염성 질환에서는 항생제(트리악손)과 해열제(아미세타)가 사용되었다. 외부 한약 천마탕합보해탕 사용 12일째인 2014년 11월 7일에 소변색이 짙어지면서 소변량이 감소하고 결막에 미약한 황달이 발생하였다. 천마탕합보해탕을 중단하고 2일후 ALT가 첫 번째 추적 검사 수치 대비 50% 정도로 급격하게 감소된 것을 볼 때 천마탕합보해탕이 간 손상을 유발시킨 원인으로 추정된다. 천마탕합보해탕 구성 약물 중 하수오는 간 손상을 유발시킬 수 있는 것으로 보고된 약물이다²⁰. 하수오에서 발생한 간 손상은 황달, 소변색 변화, 오심, 구토, 피로, 허약, 위통, 복통, 식욕감퇴이며 약물을 중단한 모든 사례에서 정상으로 회복²⁰된 것으로 보고되었다. 그러나 처방 중 간 손상을 유발하는 약물로 보고된 것은 하수오이지만, 하수오 사용량이 과다투여되지 않았으며 처방의 구성약물이 31개이므로 하수오 한 가지 약물의 부작용으로 추정하기는 어렵다고 생각된다. 따라서 약물에 의한 직접적인 간 손상이기 보다는 면역매개반응을 통한 간접적인 비특이적인 반응으로 간 손상이 발생한 것으로 추정된다. 환자에게 지속적으로 사용된 가소양인보가미 원인으로 의심될 수도 있지만, 천마탕합보해탕을 사용하기 전 추적 검사에서는 간수치가 정상이었

으며, 천마탕합보해탕 복용으로 유발된 약인성 간 손상 이후 재 투여에서도 간수치가 상승되는 현상은 없었다(Table 5). 2014년 11월 08일에 혈액 검사 후 복용 한약을 모두 중단하였으며, 수액처치하면서 경과를 관찰하였다. 9일 뒤인 2014년 11월 17일부터 생간건비탕(生肝健脾湯)을 투여하였고, 13일 뒤인 2014년 11월 21일 시행한 추적 검사에서 AST, ALT, r-GTP, ALP, Total Bilirubin 모두 안정화 되었다. 생간건비탕은 임상에서 간질환에 보편적으로 사용되는 처방으로,脾胃 기능을 도와 利尿, 健脾, 安胃, 利膽을 통해 간의 생리 기능을 바로 잡는 효능으로 각종 간질환을 치료한다²¹. 고 등²²⁻²⁵은 증례보고를 통해 생간건비탕이 약물 중독성 간염에 유용하게 사용될 수 있을 것이라 보고하였다.

본 조사에서 입원 당시에 비해 추적 검사에서 간 기능 이상 발생률은 감소하였다. 약인성 간손상으로 진단 된 환자는 13일 후 간 기능이 정상으로 완화되었다. 한약에 의한 간 손상은 한 가지 약물의 직접적인 간 손상이라기보다는 복합약물에 의한 면역매개반응을 통한 간 손상으로 추정되며, 주기적인 검진을 통해 간 기능 손상 가능성을 확인할 필요가 있는 것으로 사료된다. 또한 간질환을 의심할 수 있는 임상증상이 있을 때에는, 약인성 간 손상에 근거하여 간 기능 검사와 치료가 필요한 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 2014년 1월부터 2016년 12월까지 ○○○한방병원 내과에 30일 이상 입원 치료한 153명의 환자 중 추적 혈액검사를 시행한 38명을 대상으로 조사하였으며, 38명 중 1명(2.6%)에서 약인성 간 손상이 발생하였다.

1. 입원 시 비정상 ALT를 가진 환자는 38명 중 6명(15.8%)이었고, 그 중 5명은 추적 검사에서 정상으로 회복되었다.

2. 입원 시 CIOMS 기준 간 손상 환자는 2명(5.3%)이었으며 추적 검사에서 모두 정상으로 회복되었다.
3. 추적 검사에서 비정상 ALT를 가진 환자는 38명 중 4명(10.5%)이었다.
4. 추적 검사에서 CIOMS 기준 간 손상 환자는 2명(5.3%)이었으며, 1명은 폐렴의증에서 나타나는 간 손상으로 파악되었고, 1명은 약물에 의한 간 손상으로 판단하였다.
5. 약인성 간 손상 환자는 소변색과 소변량이 변하는 간질환 의심 증상과 간 기능 검사를 통해 약인성 간 손상으로 진단하였으며, 원인 약물 복용 중단 후 생간건비탕 사용 후에 간 손상 발생 13일 후 증상과 혈액 검사 수치 모두 호전되었다.

참고문헌

1. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: Current problem, possible solution. *Toxicol Pathol* 2005;33(1):155-64.
2. 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.
3. Park YC, Park HM, Lee SD. Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology. *JKM* 2011; 32(4):48-67.
4. Han CW, Kim SY, Min KS, Lee JH, Lee SH, Yoon YS. Incidence of Liver Function Test Abnormality among Patients Hospitalized in an Oriental Hospital. *JKM* 2010;31(2):109-13.
5. Ko H, Kim KT, Shin SM. Prevalence of HBsAg Positive and Abnormal Hepatic Enzyme among College Students by Health Examination in a Korean Medicine Hospita. *Korean J Orient Int Med* 2015;36(4):470-7.
6. Han CW. Comparison of Incidence of Abnormal Liver Function Test between Inpatients Who Take Traditional Korean versus Conventional Medicine. *Korean J Orient Int Med* 2010;31(1):79-83.
7. Woo HJ, Kim HY, Choi ES, Cho YH, Kim YC, Lee JH, et al. Drug-induced liver injury: A 2-year retrospective study of 1169 hospitalized patients in a single medical center. *Phytomedicine* 2015;22(13):1201-5.
8. Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park MR, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: A retrospective study. *Phytomedicine* 2011;18(14):1208-13.
9. 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. *Archiv fur Toxikologie* 2017;91(12):4009-15.
10. Bae SH, Park SE, Kang CW, Hong SH. Safety of Korean Herbal Medicine Used with Western Medicine on Liver Function : Prospective Observational Study. *Korean J Orient Int Med* 2013;34(2):192-203.
11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders-Report of in International liver disorders-Report of Meeting. *J Hepatol* 1990; 11(2):272-6.
12. Chae HB. Diagnosis and treatment of DILI. *Clin Mol Hepatol* 2004;10(1):7-16.
13. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *International journal of molecular sciences* 2016;17(1):14.
14. 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. *JKM* 2009;03(2):30-45.
15. Ahn SH. Guide to test values used for treatment.

- Seoul: Korean Medicine; 2015, p. 156-57.
16. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: applications to drug induced liver injuries. *J Clinical Epidemiology* 1993;46(11): 1323-30.
17. Yun YJ, Shin BC, Shin WJ, Jang IS, Suggestion of Herbal Medicine-Induced Liver Injury Investigation Forms for Improving the Research Quality of Herbal Safety. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(1):181-90.
18. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26(3):664-9.
19. 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.
20. Jogunjeo, Yeobjogwang. Chinese medicine toxicity theory. Beijing: In-minwi-saengchul-pan-sa; 2012, p. 617-75.
21. Gangyenaegwahaggyosil. Gangyenaegwahag, Sixth edition. Seoul: Nado; 2015, p. 926.
22. Ko H, Hong SC. Acute hepatitis after taking herbal medicine with Western drugs - 1 case report. *KIMS* 1999;20(2):427-34.
23. Yoon YK, Sun TC, Jang HJ, Song WS. A Clinical Case of Liver Injury Induced by Chungsim Yeonja-tang. *Korean J Orient Int Med* 2004;25(3):539-44.
24. Lee E, Ko H. Saenggangeonbi-tang's Effect on Alcoholic Liver Cirrhosis - 1 Case. *JKM* 2003; 21(3):213-9.
25. Yi SR, Noh HI, Yoon DR, Lee IH, Ryu JH. A Case Report of Korean Medicine Treatment for Drug-induced Liver Injury by Antiepileptics. *Korean J Orient Int Med* 2013;fal:285-9.