

원 저

慢性 肝疾患者 57例에 대한 臨床報告

조정효, 이용연, 서상훈, 유화승, 최우진, 이연월, 손창규, 조종관
대전대학교 한의과대학 간계내과학교실

A Clinical Report about 57 Patients with Chronic Liver Disease

Jung-Hyo Cho, Yong-Yeon Lee, Sang-Hoon Seo, Hwa-Seung Yoo, Woo-Jin Choi,
Yeon-Weol Lee, Chang-Kyu Son, Chong-Kwan Cho

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Taejon University

Objectives : The purpose of this study was to examine the efficacy of *Gamichunggan-tang*(*Jiaweiqinggan-tang*) on 57 patients who have suffered from chronic liver disease.

Methods : *Gamichunggan-tang*(*Jiaweiqinggan-tang*) was administered to patients for over 2 months continuously. We checked improvement of clinical symptoms, changes of Hepatitis B markers and lymphocyte count.

Results : *Gamichunggan-tang*(*Jiaweiqinggan-tang*) has significant effect on the improvement of clinical symptoms. And the ratio of seroconversion from HBeAg positive to HBeAg negative was 42.9%. Lymphocyte increased in 83.3% of patients converted to HBeAg negative.

Conclusions : It is suggested that *Gamichunggan-tang*(*Jiaweiqinggan-tang*) has significant effects on the recovery of weakened liver function and immune modulation. This treatment could be recommended as a prescription for Chronic liver disease. (*J Korean Oriental Med* 2000;21(4):112-121)

Key Words: Chronic liver disease, *Gamichunggan-tang*(*Jiaweiqinggan-tang*), HBeAg

서론

간염이 만성화되는 경우 간경변증이나 간암으로 진행하는데 이러한 각종 간질환은 우리나라 40-50대 사망률을 높이는 주요한 원인이 되고 있다. 80년대 이후 B형 간염 바이러스 백신의 사용으로 예전보다

는 감염률이 현저히 낮아졌음에도 불구하고 B형 간염 바이러스 보유율이 성인의 약 6-7%에 이르며, 1996년 통계청 자료에 의하면 만성 간질환으로 인한 입원율이 1981년에 비해 남녀 공히 3배정도 증가하였고, 사망률에 있어서도 전체 사인 중 5위를 차지할 정도로 높게 나타났다¹⁾.

만성 간염, 간경변증 등의 만성 간질환의 원인 인자로는 약물, 간염 바이러스, 알코올 등이 널리 알려져 있는데, 이중 바이러스성 간염은 낮은 치료율과 높은 이환율로 인해 국민보건을 위협하는 사회적 문

· 접수 : 2000년 10월 20일 · 채택 : 12월 8일
· 교신저자 : 손창규, 대전시 중구 대흥동 대전대 부속 한방병원
간계내과
(Tel.042-229-6804, 6723 E-mail: ckson@dragon.ac.kr)

제로 인식되고 있으며, 또한 1995년 현재 국내 성인 남자의 83.0%, 여자의 44.6%가 술을 마시며 사회가 음주를 관대하게 보는 음주문화로 인해 야기되는 알코올성 간질환도 간과할 수 없는 중요한 인자 중의 하나이다³⁾.

이러한 만성 간질환의 치료에는 금주, 바이러스 감염의 예방, 바이러스 감염시 만성화의 방지, 만성 간염의 경우 간경변증 혹은 간세포암으로의 진행을 지체시키기 위한 치료, 기타 합병증들에 대한 치료 등을 포함하는데 현재까지 알려진 서양의학적인 치료법에는 항바이러스제, 면역조절제, 그리고 간기능을 도와주는 보조적인 치료등이 있으나 간염자체의 진행을 막는 만족스런 치료방법은 제시되지 못하고 있는 실정이다²⁾.

한의학에서는 肝熱, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 臌脹, 山查肉, 山查肉이라 하여 여러 肝疾患의 의미와 부합하거나 증후군내에 포함될 수 있는 증상 위주로 언급되어 왔으며⁴⁾, 현대에 이르러 서양의학적인 개념이 도입됨으로써 만성 간질환에 대한 새로운 인식과 실험적 연구가 진행되어 朴⁵⁾, 李⁶⁾, 禹⁷⁾, 郭⁸⁾ 등에 의해 다방면으로 보고되었고, 임상적으로는 禹⁹⁾, 郭⁹⁾ 등에 의해 보고되고 있다.

이에 저자는 면역학적 내성과 면역력의 저하로 야기되는 만성 간질환에 대해 한약을 통한 면역의 조절과 인체 면역력의 회복에 의한 자연치유력의 효과를 알아보기 위해 1999년 3월 1일부터 2000년 9월 1일까지 대전대학교 부속 한방병원 간계내과에 내원하여 加味清肝湯으로 2개월이상(평균 5.1±0.4개월) 치료한 慢性 肝疾患 57명 중 혈액 및 생화학적 재검사가 가능했던 57명을 대상으로 임상적 관찰 및 성적을 분석하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 관찰대상

1999년 3월 1일부터 2000년 9월 1일까지 대전대학교 부속 한방병원 간계내과에 내원하여 加味清肝湯으로 2개월이상(평균 5.1±0.4개월) 치료한 만성 간질환자 중 재검사가 가능했던 57명을 관찰대상으로 하였다.

2. 약제

加味清肝湯의 1첩의 내용과 분량은 본원 처방집¹⁰⁾에 준하였고, 투여는 2첩을 1일분으로 하여 1일 3회

加味清肝湯

韓藥名	學名	用 量(g)
鼈甲	(<i>Trionycis Carapax</i>)/ <i>Trionyx Sinensis</i> WIEGMANN	8
牛角	(<i>Rhinocari Cornu</i>)/ <i>Rhinocari Bicornis</i> L.	8
茵陳	(<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>)/ <i>Artemisiae Capillaris</i> THUNB	8
澤瀉	(<i>Alismatic Rhizoma</i>)/ <i>Alisma Plantago-aquatica</i> Var. <i>Orientalis</i> SAMUELS	4
白朮炒	(<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>)/ <i>Atractylodes Macrocephala</i> KOIDZ	4
山查肉	(<i>Crataegii Fructus</i>)/ <i>Crataegus Pinnatifida</i> BGE	4
麥芽炒	(<i>Hordei Fructus Germinatus</i>)/ <i>Hordeum Vulgare</i> Var. <i>Hexastichon</i> ASCHERS	4
白茯苓	(<i>Poria</i>)/ <i>Poria Cocos</i> SCHW. WOLF	4
厚朴	(<i>Magnoliae Cortex</i>)/ <i>Magnolia Officinalis</i> REHD. Et WILS.	4
藿香	(<i>Pogostemonis Herba</i>)/ <i>Pogostemon Cablin</i> BENTH.	4
豬苓	(<i>Polyporus</i>)/ <i>Polyporus Umbellatus</i> FRIES	4
木香	(<i>Aucklandiae Radix</i>)/ <i>Aucklandia Lappa</i> DECNE	4
貢砂仁	(<i>Amomi Fructus</i>)/ <i>Amomum Villosum</i> LOUR	3
青皮	(<i>Citri Reticulatae Viride Pericarpium</i>)/ <i>Citrus Unshiu</i> MARKOVICH.	3
枳實	(<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>)/ <i>Poncirus Trifoliata</i> RAFIN.	3
生薑	(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>)/ <i>Zingiber Officinale</i> Rosc.	12
甘草	(<i>Glycyrrhizae Radix</i>)/ <i>Glycyrrhiza Uralensis</i> FISCH	3
Total amount		84

식후 1시간에 복용하도록 하였다.

3. 연구방법

각종 임상소견 및 간기능 검사상 이상소견을 나타낸 환자 57명을 대상으로 다음과 같이 분석관찰하여 도표화하였다. 자료의 결과는 평균과 표준오차로 표시하였고 분석은 Paired T-test검증을 이용하였으며, P값이 0.05이하일때 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

- 1) 성별 및 연령별 분포
- 2) 병명별 분포
- 3) 임상증상 호전도
- 4) 혈액학적 상태분석 및 효과
- 5) 질환별 분석
- 6) Lymphocyte 변화분석

성적 및 결과

1. 남녀성별 및 연령별 분포

加味淸肝湯으로 2개월 이상(평균 5.1±0.4개월, 2개월-17개월) 치료한 慢性 肝患者 57명 중 남녀성별 분포에서는 남자 50명, 여자 7명으로 남자가 많았고, 연령별 분포에서는 41세-50세군이 17예(29.8%)로 가장 많았고, 31세-40세군은 15예(26.3%), 51세-60세군은 14예(24.6%), 21세-30세군은 7예(12.3%), 61세-70세군, 71세-80세군은 각각 2예(3.5%)의 순으로 나타났다(Table 1).

2. 병명별 분포

총 57명 중 만성 B형간염이 22예(38.6%)로 가장

많았고, 만성 C형간염 2예(3.5%), 알코올성 간질환 15예(26.3%), 간경화 7예(12.3%), 간암 11예(19.3%)로 나타났다(Table 2).

3. 임상증상 호전도

내원당시 주요 임상소견으로는 易疲勞 38예(66.7%)로 가장 많았고, 黃疸 20예(35.1%), 齒齦出血 12예(21.1%), 食難化 10예(17.5%), 右脇下痛 10예(17.5%), 全身瘙癢 7예(12.3%), 衄血 6예(10.5%), 食慾不振 6예(10.5%), 全身浮腫 5예(8.8%), 腹水 5예(8.8%), 腹痛 4예(7%), 肢節癱痺 3예(5.3%)의 순으로 나타났다.

증상 호전율에 있어서는 치료전 무증상 6예를 제외한 51예 중 호전된 환자는 24예(47%)이며, 별무변화가 22예(43%)이고, 증상악화가 3예(5.9%)로 나타났다(Fig. 1).

4. 혈액학적 상태분석 및 효과

초진시 생화학적 간기능검사와 일반 혈액검사에서의 이상 소견을 보인 환자중 γ -Glutamyltranspeptidase(γ -GTP)가 42예(73.7%)로 가장 높았으며, 다음으로 Aspartate Aminotransferase(AST) 38예(66.7%), Alkaline Phosphatase(ALP) 34예(59.6%), Alanine aminotransferase(ALT) 33예 (57.9%), Total Bilirubin(TB) 20예(35.1%), Platelet 18例(31.6%), Alpha-fetoprotein(AFP) 15例 (26.3%), Direct Bilirubin(DB) 11예(19.3%), Leukocyte(WBC) 11예(19.3%), Cholesterol 7예(12.3%)의 순이었다. 이외에 Partial Thromboplastin Time(PTT) 6예(10.5%), Erythrocyte(RBC) 5예(8.8%), Albumin 3예(5.3%),

Table 1. Distribution of Age

Age	Case(n)	Percent(%)
21-30	7	12.3
31-40	15	26.3
41-50	17	29.8
51-60	14	24.6
61-70	2	3.5
71-80	2	3.5
Total	57	100.0

Table 2. Clinico-Pathologic Distribution

Chronic Liver Disease	Case(n)	Percent(%)
Chronic Hepatitis B	22	38.6
Chronic Hepatitis C	2	3.5
Alcoholic Liver Disease	15	26.3
Liver Cirrhosis	7	12.3
Hepatocellular Carcinoma	11	19.3
Total	57	100

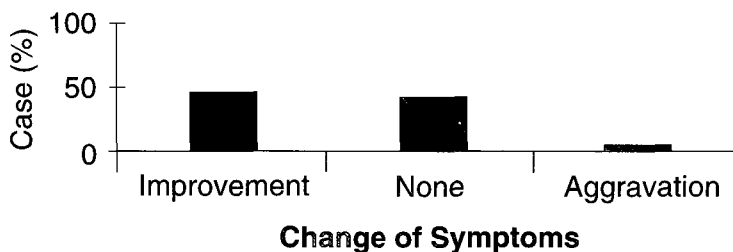


Fig. 1. Improvement of clinical symptoms.

Table 3. Changes of Blood Chemistry Findings in Patients Treated with *Gamichunggan-tang*

Test	pre-Treatment	post-Treatment	p value	No. of Imp. * Cases(n)
AST (<34IU/L)	121.5 ± 14.4 [†]	72.6 ± 13.5	<0.05	28/38
ALT (<38IU/L)	144.9 ± 23.1	61.4 ± 7.3	<0.01	29/33
γ-GTP (<50IU/L)	289.8 ± 74.1	159.2 ± 38.6	<0.01	30/42
ALP (<300IU/L)	268.2 ± 18.7	246.5 ± 19.5	NS [†]	22/34
TB (<1.2mg/dl)	2.5 ± 0.5	1.5 ± 0.2	<0.05	15/20
DB (<0.5mg/dl)	2.2 ± 0.7	0.9 ± 0.2	<0.05	9/11
Cholesterol (130-220mg/dl)	106.1 ± 8.2	133.9 ± 13.4	<0.05	6/7
AFP (<7.22IU/ml)	196.9 ± 51.6	181.7 ± 53.2	NS	6/15
WBC (45-110 10 ³ /μl)	37.8 ± 1.6	44.1 ± 2.7	<0.05	10/11
Platelet (15-45 10 ³ /μl)	9.6 ± 0.8	12.2 ± 1.0	<0.01	15/18

* Imp.: Improvement

[†] Values are represented as Mean ± SE(Standard Error)

[†] NS: Not Significant

Hemoglobin(Hb) 3예(5.3%), Prothrombin Time(PT) 2예(3.5%) 등은 케이스 수가 적어 분석대상에서 제외시켰다.

이중 γ-GTP는 증가된 환자 42예 중 30명(71.4%)이 감소되었으며, AST 38예 중 28명(73.7%), ALP 34예 중 22명(64.7%), ALT 33예 중 29명(87.9%), TB 20예 중 15명(75%), AFP 15예 중 6명(40%), DB 11예 중 9명(81.8%)이 감소되었고, Platelet이 저하된 환자 18예 중 15명(83.3%), WBC 저하 11예 중 10명(90.9%), Cholesterol 저하 7예 중 6명(85.7%)이 각각 증가되었다. 평균 호전율은 75.4 ± 4.7%(P<0.05)로 나타났다(Table 3).

5. 질환별 분석

1) 만성 간염

전례 57예 중 B형 만성 간염환자는 22예(38.6%), C형 만성 간염환자는 2예(3.5%)였으며, B형 만성 간

염환자 중 초진시 HBeAg이 양성인 환자는 17명으로 B형 22예 중 77.3%를 차지하였다. 이 중 치료후 HBeAg이 소실된 환자는 미확인된 환자 3명을 제외한 14예 중 6명으로 42.9%의 소실율을 나타냈으며, 소실되기까지 기간은 평균 3.7 ± 0.9개월(2개월-8개월)이었다. 소실된 환자중 HBeAb가 생성된 환자는 1예에서 관찰되어졌다(Fig. 2).

혈청 AST, ALT의 치료효과에 대한 판정기준은 AST, ALT치가 2개월에 걸쳐 2회 이상 지속적으로 정상상을 유지하는 경우를 "현효"(Response), AST, ALT치가 전체적으로 하강선을 나타내나 정상범위에 이르지 못하는 경우는 "유효"(Partial Response), AST, ALT치가 유의한 반응이 없거나 초진시 이상소견이 없었던 경우는 "별무변화"(No Response), AST, ALT치가 오히려 상승하는 경우는 "악화"(Aggravation)로 판정하였다⁹⁾. 전례 24예 중 현효는 8명(33.3%), 유효 4명(16.7%), 별무변화 9명(37.5%), 악

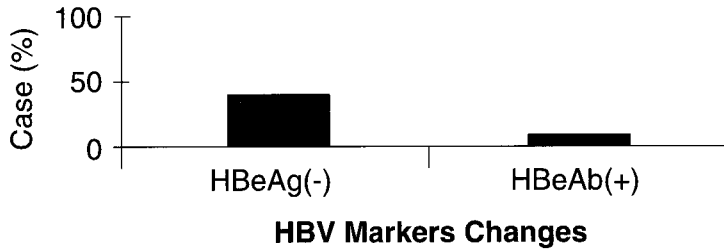


Fig. 2. Changes of HBV markers in patients treated with Gamichunggan-tang.

Table 4. Changes of AST, ALT in Patients Treated with Gamichunggan-tang

Result	Test	pre-Treatment	post-Treatment	p value	Case(n)
Response	AST(IU/L)	174.4±40.1 *	32.3±2.6	<0.01	8/24
	ALT(IU/L)	262.6±66.3	28.9±4.1	<0.01	
Partial Response	AST(IU/L)	118.0±24.6	69.8±13.7	<0.05	4/24
	ALT(IU/L)	154.0±24.3	95.3±15.8	<0.01	
No Response	AST(IU/L)	28.7±2.1	31.1±3.9	NS [†]	9/24
	ALT(IU/L)	38.1±5.5	38.7±4.0	NS	
Aggravation	AST(IU/L)	70	106	NS	1/24
	ALT(IU/L)	128	187	NS	

* Values are represented as Mean±SE(Standard Error)

[†]NS: Not Significant

Table 5. Changes of γ-GTP in Patients Treated with Gamichunggan-tang

Test	pre-Treatment	post-Treatment	p value	No. of Imp. * Cases(n)
γ-GTP(IU/L)	452.9±173.5 [†]	191.7±89.0	<0.01	13/15

* Imp.: Improvement, [†]Values are represented as Mean±SE(Standard Error)

화 1명(4.2%), 미확인 2명(8.3%)으로 나타났다 (Table 4).

2) 알코올성 간질환

전례 57예 중 알코올성 간질환은 모두 15명으로 이 중 알코올성 간염이 12명(80%), 지방간이 3명(20%)으로 나타났다. 초진시 γ-GTP의 상승이 15예 전례에서 볼 수 있었고, 이 중 γ-GTP의 호전은 13명(86.7%), 별무변화는 2예(13.3%)로 나타났다(Table 5).

3) 간경화 및 간암

전례 57예 중 간경화는 7예(12.3%)이고, 간암환자는 11예(19.3%)로 나타났다. 이 중 초진시 Platelet이 저하된 환자는 18예 중 10예로서 이 중 호전된 환자가 7예(70%)이고, 별무변화가 1예(10%), 악화가 2예(20%)이며, AFP은 치료전 상승이 9예로서 호전이 2예(22.2%), 별무변화 3예(33.3%), 악화가 4예(44.4%)

로 나타났다(Table 6).

6. Lymphocyte 변화분석

전례 57예에서 Lymphocyte count의 재검사가 가능했던 환자 43예중 상승이 22예(51.2%), 별무변화 2예(4.6%), 하강 19예(44.2%)로 나타났다. 이를 질환별로 분류하면 만성간염 환자는 상승 9예(47.4%) 별무변화가 1예(5.3%) 하강 9예(47.4%)이며, 알코올성 간질환 환자는 상승이 4예(66.7%), 하강 2예(33.3%)이고, 간경화 및 간암 환자는 상승 6예(37.5%), 하강이 10예(62.5%)로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table7).

이중 HBeAg이 음전된 환자 6예에서 평균 21.5±2.6(102/μ)에서 28.2±4.1(102/μ)로 1예를 제외한 5예(83.3%) 전부에서 유의하게 Lymphocyte의 상승이

Table 6. Changes of Platelet, AFP in Patients Treated with *Gamichunggan-tang*

Test	pre-Treatment	post-Treatment	p value	No. of Imp. * Cases(n)
Platelet(104/ μ l)	9.72 \pm 1.2 [†]	12.1 \pm 1.6	<0.05	7/10
AFP(IL/ml)	253.6 \pm 67.7	286.2 \pm 69.1	NS [†]	2/9

* Imp.: Improvement [†]Values are represented as Mean \pm SE(Standard Error) [†]NS: Not Significant

Table 7. Changes of Lymphocyte in Patients Treated with *Gamichunggan-tang*

Test	Pathology	pre-Treatment	post-Treatment	p value	No. of Imp. * Cases(n)
Lymphocyte (102/ μ l)	Chronic Hepatitis	27.5 \pm 2.0 [†]	29.5 \pm 2.0	NS [†]	9/19
	Alcoholic Liver Disease	23.7 \pm 5.4	28.3 \pm 5.0	NS	4/6
	Liver Cirrhosis	28.2 \pm 4.2	27.2 \pm 5.6	NS	2/6
	Hepatocellular Carcinoma	20.1 \pm 2.5	19.4 \pm 3.5	NS	4/10
Total		24.9 \pm 1.5	26.3 \pm 1.6	NS	22/43

* Imp.: Improvement [†]Values are represented as Mean \pm SE(Standard Error) [†]NS: Not Significant

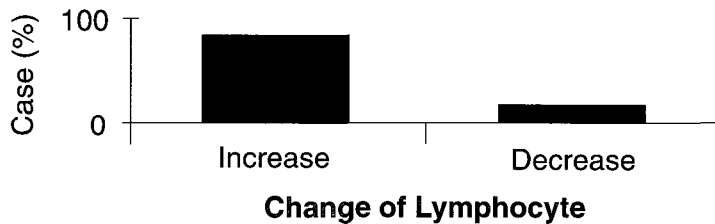


Fig. 3. Changes of lymphocyte in patients converted to HBeAg negative .

있었고(P<0.05), HBeAg이 음전됨과 동시에 다시 정상으로 회복되었다(Fig.3).

고 찰

만성 바이러스성 간염이 장기간 지속되면 중국에는 비대상성 간경변증으로 진행되거나 원발성 간암의 주된 원인이 되고, 우리나라의 경우 특히 B형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환의 이환율이 세계적으로 높은 편이며 높은 사망률로 인해 개인은 물론 국가적으로도 중요한 문제가 되고 있다²⁾.

만성 B형 간염의 발병기전은 상세하게 밝혀져 있지 않으나 대부분 주산기 감염으로 이루어지며 바이러스에 노출된 감염기간이 길어 HBV DNA가 숙주세포의 DNA로 유입되거나 재감염이 가능하고, 주

산기 감염시 얻어진 면역학적 내성으로 소량으로 존재하는 바이러스를 효과적으로 제거하지 못하여 일어나는데, 이와 같은 이론적 배경하에 만성 B형 간염의 치료를 위하여 면역능을 강화시키는 약제와 바이러스의 증식을 직접 억제시키는 항바이러스제의 도입과 개발에 많은 연구가 집중되어 왔다¹⁾.

현재까지 만성 B형 간염환자의 치료제로 인터페론이 가장 유효하다고 인정되고 있으며, 최근에 개발된 경구용 뉴클레오사이드 유도체인 lamivudine은 HBV의 역전사 효소를 경쟁적으로 억제함으로써 바이러스의 증식을 억제한다고 알려져 있다. 그러나, 인터페론의 치료시 나타나는 많은 부작용과 우리나라처럼 수직감염이 많은 지역에서의 낮은 HBeAg 음전율 및 lamivudine 사용시 저항성을 갖는 변이형 바이러스의 출현과 치료를 중단했을때의 높은 재발률 등

의 많은 문제점들도 안고 있는 실정이다¹²⁾.

또한, 잘못된 음주문화로 인해 야기되는 알코올성 간질환이 만성 간질환으로 이행되는 중요한 원인인자 중의 하나로서 만성적인 과음은 체액성 면역능력을 감소시켜 B형 간염 예방접종에 대한 항체형성을 떨어뜨리며 Cytotoxic T Lymphocyte(CTL)의 활성화도와 T-cell의 증식 그리고 cytokine 분비능력을 감소시켜 세포성 면역능력도 약화시키며 만성 음주자는 사회 경제적인 수준이 낮아 간염 바이러스에 대한 감염의 위험성이 상대적으로 높아 HBsAg의 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다³⁾.

이러한 만성 간질환의 간세포 손상에 대한 최근의 서양의학적인 관점은 인체 면역응답의 결과로 보고 있으며, 치료에 있어서도 항바이러스제와 아울러 면역조절제가 추가 된다. 韓醫學에서도 肝은 疏泄과 藏血을 주하며 濕熱, 寒濕, 瘀血 등의 原因에 의해 疏泄과 藏血의 肝機能에 障碍를 초래함으로써 여러 病態 반응을 나타내게 되는데 이에 대한 치료로 쓰이는 韓藥物의 약리기전에 대해 禹¹³⁾는 바이러스를 직접 공격하는 항바이러스작용을 한다기 보다는 간세포 보호와 간기능 회복을 통해 개체가 가진 면역반응이 활성화되면서 치료효과가 이루어진다고 설명하고 있다.

현재 대전대학교 부속 한방병원 간계내과에서 慢性 肝患者를 대상으로 간기능 회복을 통한 면역의 조절과 활성화 목적으로 사용중인 加味清肝湯은 2000년 전부터 黃疸의 治療에 사용되어온 대표적 處方인 茵蔯五苓散과 生肝健脾湯의 加味方이다¹⁴⁾. 그 구성으로는 金¹³⁾이 창방한 生肝健脾湯 중 三稜¹⁴⁾, 蓬朮¹⁴⁾을 除하고 清熱涼血 作用이 있는 牛角¹⁴⁾, 鱉甲¹⁴⁾을 加한 처방으로 清熱利濕, 退黃疸시키는 茵蔯¹⁴⁾과 함께 君藥으로 하였다. 이중 鱉甲¹⁴⁾은 滋陰清熱, 軟堅散結 작용으로 陰虛로 인한 火旺 증상이 있을 때 養陰退熱의 목적으로 사용하는 약물로 肝脾腫大에 일정한 효과가 있으며, 清熱涼血, 瀉火止血的 목적으로 犀角의 대용으로 일반적으로 사용되고 있는 牛角은 고열과 제반 출혈성 질환에 사용되고 또, 실험적으로 말초혈액중의 림프구를 증가시킨다는 보고가 있다¹⁴⁾. 이외에 利水滲濕 作用이 있는 澤瀉¹⁴⁾, 豬苓¹⁴⁾과 健脾

化濕 作用이 있는 山查肉¹⁴⁾, 白朮¹⁴⁾, 白茯苓¹⁴⁾, 厚朴¹⁴⁾, 藿香¹⁴⁾, 木香¹⁴⁾, 砂仁¹⁴⁾, 甘草¹⁴⁾, 枳實¹⁴⁾, 青皮¹⁴⁾, 生薑¹⁴⁾ 등으로 구성되어 있는데, 이에 저자는 1999년 3월 1일부터 2000년 9월 1일까지 대전대학교 부속 한방병원 간계내과에 내원하여 加味清肝湯으로 2개월이상(평균 5.1개월) 치료한 慢性 肝患者 중 재검사가 가능했던 57명을 관찰대상으로 임상적 성적을 분석하면 다음과 같다.

내원 당시 주요 임상소견으로는 易疲勞 38예(66.7%)가 가장 많았고, 증상 호전율에 있어서는 치료전 무증상 6예를 제외한 51예 중 호전된 환자는 24예(47%)이며, 별무변화가 22예(43%)이고, 증상 악화가 3예(5.9%)로 나타났다. 이외에 비대상성 간부전환자로 인해 黃疸, 腹水, 全身浮腫 등의 증상도 소수의 예에서 볼 수 있었다.

간질환을 인지하는 데 있어 방사선검사와 더불어 혈청검사가 널리 쓰이는데, 그중 ALT, AST는 간조직의 손상을 예측하는 좋은 지표가 된다. Amino-transferase는 어떤 조직에도 존재하는 효소로 세포내 활성치는 혈청내 효소 활성치보다 크다. 따라서 조직에 장애가 생기면 혈중으로 효소가 유출하여 혈청 효소활성은 증가하는데, 간에는 효소함량이 많을 뿐만 아니라 해부학적으로도 효소의 혈중 유출이 용이하기 때문에 혈청 AST, 특히 ALT는 간장애의 예민한 검사라 할 수 있다. 또한 Cholesterol은 인지질과 함께 세포막의 성분으로 각종 Steroid Hormone이나 담즙산의 전구체로 중요한 지질로 대부분은 간에서 합성되어 담즙산이나 담즙으로 배설되는데, 간실질 장애가 심하게 되면 Cholesterol농도가 저하되고 담관폐색이나 담즙울체시에 농도가 증가하게 된다. Prothrombin은 간세포에서 합성되는 지혈단백질 중 하나로서 비타민 K가 결핍되면 합성장애가 일어나게 되는데 PT가 현저하게 연장되는 경우는 비타민 K결핍과 아울러 간염이나 간경변증에서 간세포의 심한 손상을 나타내는 지표가 된다¹⁵⁾.

또한, γ -GTP는 γ -Glutamylpeptide의 γ -Glutamyl기를 다른 Amino산 또는 Peptide로 전이시키는 효소로 알코올성 간염, 간내 및 간의 담즙울체, 활동형 만성

간염, 간경변증, 지방간, 간암 등의 각종 간담도 질환에 증가하게 되는데 특히, Alcohol에 의해 간 Microsome 효소가 유도되는 특성으로 알코올성 간 질환과 관련성이 높다. 이외에 ALP, DB등도 담관계의 병변을 추정할 수 있다¹⁵⁾.

이러한 간세포의 손상과 담관계의 병변을 추정할 수 있는 생화학적 간기능 검사와 일반 혈액검사를 통하여 그 결과를 분석하면, AST는 121.5 ± 14.4 에서 72.6 ± 13.5 (IU/L)로, ALT는 144.9 ± 23.1 에서 61.4 ± 7.3 (IU/L), γ -GTP는 289.8 ± 74.1 에서 159.2 ± 38.6 (IU/L), TB는 2.5 ± 0.5 에서 1.5 ± 0.2 (mg/dl), DB는 2.2 ± 0.7 에서 0.9 ± 0.2 (mg/dl)로 유의성있게 감소하였고, Cholesterol은 저하된 환자 7예에서 106.1 ± 8.2 에서 133.9 ± 13.4 (mg/dl), WBC는 37.8 ± 1.6 에서 44.1 ± 2.7 ($10^3/\mu$ l), Platelet은 9.6 ± 0.8 에서 12.2 ± 1.0 ($10^3/\mu$ l)으로 유의성있게 증가하였으며, 평균 호전율은 $75.4 \pm 4.7\%$ ($P < 0.05$)로 높게 나타났다. ALP는 268.2 ± 18.7 에서 246.5 ± 19.5 (IU/L)로, AFP는 196.9 ± 51.6 에서 181.7 ± 53.2 로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

질환별 분석에서 만성 간염환자는 24명이었고, 이 중 Hepatitis C Virus 항체검사(anti-HCV test)상 양성인 C형 간염환자는 2명으로 케이스가 적고, HCV-RNA의 재검사가 이루어지지 않아 분석결과에서는 제외시켰으며 향후에 많은 연구가 이루어져야 한다고 사료된다. 만성 B형 간염에서는 일차적인 치료의 중요한 목표는 Hepatitis B Virus(HBV)의 완전한 제거이나, 현실적인 치료의 어려움으로 임상적으로는 증상의 개선과 함께 간기능을 정상화시키고, HBeAg의 음전과 HBV-DNA의 감소를 치료의 목표로 하고 있다. 간기능의 정상화에 대한 객관적인 지표로 AST 및 ALT활성도의 안정이 중요하며, 禹¹⁶⁾가 제시한 판정기준에 따라 혈청 AST와 ALT의 치료효과를 분석하면 현효는 8명(33.3%)로 AST는 174.4 ± 40.1 에서 32.3 ± 2.6 (IU/L), ALT는 262.6 ± 66.3 에서 28.9 ± 4.1 (IU/L)로, 유효는 4명(16.7%)로 AST는 118.0 ± 24.6 에서 69.8 ± 13.7 (IU/L)로, ALT는 154.0 ± 24.3 에서 95.3 ± 15.8 (IU/L)로 모두 유의성있게($P < 0.05$) 감소

하였다. 별무변화는 9명(37.5%), 악화는 1명(4.2%)에서 관찰되어졌다. HBV DNA는 재검사가 이루어지지 않아 분석대상에서 제외시켰고, HBeAg의 소실률에 있어서는 초진시 HBeAg 양성인 환자 중 재검사가 가능했던 14예에서 6명(42.9%)이 소실하였다. 이는 HBeAg의 자연 소실률 10-20%와 비교했을때¹⁷⁾, 높은 소실률로 분명히 치료효과를 인정할 수 있는 데이터지만, 케이스수가 적은 문제점과 HBeAg의 소실이 대부분 최근 2개월내에 이루어져 HBeAb가 양전된 환자가 1예에 불과한 문제점등으로 인해 향후에 계속적인 추적, 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

만성 음주는 지방산의 합성항진과 산화의 감소, 식이성 지방의 간내 지방으로의 취입증가등의 비정상적인 대사로 인한 지방간의 발생과 간세포괴사 및 담즙울체, 황달등의 중증 알코올성 간장애를 유발한다. γ -GTP는 이러한 알코올성 간질환에 민감한 지표로 유용하게 활용된다. 본원에 내원한 알코올성 간질환 환자 15명중 초진시 γ -GTP의 상승이 15예 전례에서 볼 수 있었고, 이중 γ -GTP의 호전은 13명(86.7%)으로 452.9 ± 173.5 에서 191.7 ± 89.0 (IU/L)으로 유의성 있게($P < 0.01$) 감소하였다.

간암과 간경변 간에는 밀접한 관계가 있는데 간경변의 50%이상에서 간암이 나타난다. 간경변이란 정상적인 간구조에 미만성 변화가 간 전체에 생기는 만성질환으로 간세포괴사가 진행되고 그 자리에 반흔 조직으로 치환되며, 결합조직으로 둘러싸인 가운데에 잔존한 간세포로부터 발육된 재생결절이 존재하는 것을 특징으로 한다¹⁸⁾. 이들 재생결절은 혈관과 담관의 관계에 이상을 보여 혈류나 간세포 기능에도 이상을 초래하게 되는데, 이러한 혈류나 간세포 기능의 장애유무를 보기위한 검사법으로는 Albumin, Cholesterol, PT, Platelet 등이 있다. Albumin, Cholesterol, PT는 간경화 및 간암환자 18예 중 재검사된 환자의 케이스가 적어 분석대상에서 제외시켰다. Platelet은 간기능 장애와 비장종대로 인한 혈류정체로 파괴항진 및 생산감소를 야기함으로써 간장애의 간접적인 지표가 되고, AFP은 만성 간질환, 특히 간경변 증례에 합병하는 원발성 간세포암과 태아성

암의 진단과 병상 경과에 중요한 지표가 된다¹⁵⁾. Platelet이 저하된 환자 10예 중 7명(70%)이 9.72 ± 1.2 에서 $12.1 \pm 1.6(10^4/\mu)$ 으로 유의성있게 증가하였고, AFP은 상승된 환자 9예 중 2예(22.2%)가 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

인체가 HBV에 감염되면 체내에서 이에 대한 면역 반응이 일어나는데, HBV의 표지자들에 대한 항체발현은 체액성 면역반응에 의해 이루어지고, HBV에 대한 감염시 림프구에 의한 인터페론의 생산으로 면역조절작용 및 바이러스 감염에 대항해서 세포를 보호하며 세포독성 T세포를 활성화시켜 강력한 면역반응을 유도하기도 한다. 즉 바이러스에 감염된 간세포가 항원을 제시하면 T세포와 Natural Killer세포가 공격하거나 보체계의 활성화 등으로 세포가 제거되는데, 이러한 Apoptosis가 간세포손상의 주요기전으로서 주목받고 있다²⁾.

인터페론은 RNA바이러스인 HCV 뿐만 아니라 레트로바이러스처럼 복제하는 DNA바이러스인 HBV에도 단백질 합성을 선택적으로 방해하는 당단백질 군으로 바이러스 감염으로부터 세포를 직접 보호하는 것이 아니라 세포내의 대사를 바꾸어 세포가 바이러스 복제를 위한 숙주로서 적당하지 않는 항바이러스작용을 한다. 이러한 항바이러스작용을 하는 인터페론은 α 인터페론이며 γ 인터페론은 면역조절에 작용해서 바이러스를 왕성하게 생산하는 간세포의 파괴를 촉진시켜 바이러스를 감소시키는 간접적인 작용을 하는데 인위적인 투여로 인한 치료효과는 α 인터페론에 비해 떨어진다고 한다⁶⁾. 또, 간경변이 진행성인 이유는 처음 손상을 야기시킨 요인의 지속적인 활동과 손상된 간세포에서 유리되는 단백질에 대한 세포독성 면역반응때문으로 간세포파괴에 의한 감염의 악화에 있다. 이에 대한 치료목표는 면역의 활성화가 아닌, 오히려 면역억제를 통한 간기능 보호작용과 간세포의 재생능력을 회복시키는데에 있다⁶⁾.

말초혈액에서의 Lymphocyte Count는 B Lymphocyte가 10-20%에 불과하고 3-4일 정도의 짧은 수명으로 인해 T Lymphocyte가 대부분을 차지하며 이를 통해 세포성면역의 활성도를 추정할 수 있다고 사료

된다¹⁷⁾. 그러므로 加味淸肝湯을 투여후 Lymphocyte의 변화를 분석하면 재검사가 가능했던 만성 간염환자 19예 중 상승이 9예(47.4%), 별무변화 1예(5.3%), 하강 9예(47.4%)로 27.5 ± 2.0 에서 $29.5 \pm 2.0(10^3/\mu)$ 로 약간 상승하였으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 특이한 점은 HBeAg이 소실된 환자 6예에서 5명(83.3%) 전부가 투약후 평균 2개월만에 상승하기 시작하여 HBeAg이 소실된 후 정상으로 회복하였다. 이는 세포성 면역기능 활성화의 결과로 사료된다. 알코올성 간질환은 총 6예 중 상승이 4예(66.7%), 하강 2예(33.3%)로 23.7 ± 5.4 에서 $28.3 \pm 5.0(10^3/\mu)$ 로 높게 상승하였으며, 치료전후의 백혈구수는 모두 정상범위를 유지하였다. 이는 알코올성 간염의 특징적인 소견중의 하나인 백혈구 증다증과 구별하기 위해서이며, 상승한 높은 γ -GTP의 치료율과 함께 만성 음주로 유발된 면역기능의 활성화로 인한 면역억제의 향상을 기대할 수 있다.

간경화와 간염환자에서의 Lymphocyte Count는 총 16예 중 상승이 6예(37.5%), 하강이 10예(62.5%)로 28.2 ± 4.2 에서 $27.2 \pm 5.6(10^3/\mu)$ 로, 20.1 ± 2.5 에서 $19.4 \pm 3.5(10^3/\mu)$ 로 하강하였으나, 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 간염과 알코올성 간질환에서 상승했던 경우와 비교해서 하강이 된 것은 간세포의 파괴와 재생이 되풀이되는 가운데 계속되는 감염의 역제가 치료에서 중요한 역할을 차지한다고 보면, 간세포 보호부분에서 비교적 유의성 있는 결과라고 볼 수 있다.

이상의 결과를 종합하여 加味淸肝湯의 慢性 肝疾患患者에 대한 치료효과를 판단할 때, 증상 호전율에 있어서 호전이 47%인데 비해 악화는 5.9%에 불과하였고, 각종 간기능 검사상 75.4%의 높은 호전율을 보였다. HBeAg의 소실률에 있어서도 14예 중 6명으로 42.9%의 유의성 있는 결과가 나왔고, 또 HBeAg이 소실된 환자 6예중 5명이 Lymphocyte가 증가되었으며, 오히려 초진시 증가된 간경변에서의 Lymphocyte를 억제함으로써 간세포 보호와 간기능 회복을 통한 개체 스스로의 면역반응조절로 볼 수 있고, 향후에 이러한 결과가 치료효과로 작용하는

것인지 아니면 면역억제된 환자들에서의 치료 무반응으로 보아야할 지에 대한 지속적인 추적, 관찰과 함께 사용약물이 T 및 B cell을 포함한 인체 면역체에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 실험적 연구도 필요하리라 사료된다.

결론

1999년 3월 1일부터 2000년 9월 1일까지 대전대학교 부속 한방병원 간계내과에 내원하여 加味淸肝湯으로 2개월이상(평균 5.1±0.4개월) 치료한 慢性 肝疾患 者 중 재검사가 가능했던 57명을 관찰대상으로 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 내원당시 주요 임상소견으로는 易疲勞 38예(66.7%)가 가장 많았고, 黃疸, 腹水, 全身浮腫 등의 증상도 소수의 예에서 볼 수 있었다. 증상은 47%에서 호전되었고 악화는 5.9%이었다.
2. 혈액학적 상태분석 및 효과에서는 평균 호전을 75.4%로 나타냈다.
3. 만성 간염에서 혈청 AST, ALT에 대한 치료효과는 현효 33.3%, 유효 16.7%, 별무변화 37.5%, 악화 4.2%, 미확인 8.3%로 나타났다.
4. 만성 B형간염에서 HBeAg 소실률은 42.9%로 나타났으며 소실되기까지 치료기간은 평균 3.7개월이었다.
5. 알코올성 간질환에서 γ -GTP 호전율은 86.7%이고, 간경화 및 간암에서 Platelet 호전율은 70%로 나타났다.
6. HBeAg이 소실된 환자 83.3%에서 Lymphocyte의 상승을 볼 수 있었다.

이상에서 加味淸肝湯은 간세포 보호와 간기능 회복을 통한 면역의 조절로 만성 간질환의 치료제로서 광범위하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 통계청. 96년도 사망원인통계결과. 서울. 1997;20-40.

2. 이지현, 이장훈, 우홍정. 인진분획물이 인체간세포의 TGF β 1-induced apoptosis에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2000;21:53-61.
3. 권상욱, 백순구. 만성 간질환에서 간염바이러스와 음주의 역할. 대한간학회지. 1999;5:83-88.
4. 광경규, 김연진, 조종관. 생간건비탕을 이용한 만성 간염 35례에 대한 임상분석. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997;6:313-318.
5. 박용진, 김영철, 이장훈, 우홍정. 인진청간탕가미방이 간세포의 증식능력에 미치는 영향. 동서의학연구소 논문집. 1998;149-168.
6. 이용운, 김희철, 김정성. 중만분소환이 생쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1999;20:18-26.
7. 우홍정, 이장훈, 김영철. 인진청간탕의 항암효과에 관한 영향. 대한한의학회지. 1999;20:94-104.
8. 광미애, 이장훈, 우홍정. 청간해주탕이 알코올대사 및 손상간에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2000;21:68-76.
9. 우홍정. 만성 B형간염에 대한 인진청간탕의 효과. 제2회 한·중 학술대회참가(간장병)논문집. 1995;18-53.
10. 대전대학교한방병원. 한방병원처방집. 대전: 한국출판사. 1997:48.
11. 연종은, 서연석, 김윤홍, 박상훈, 권오상, 변관수, 이창홍. 만성 B형 간염환자에서 인터페론 치료후 장기적 관찰. 대한간학회지. 1999;5:12-21.
12. 서동진, 정영화, 이영상, 이민호, 한광협. 만성 B형 간염환자에서 lamivudine 12주 치료의 효과와 안전성. 대한간학회지. 1999;5:89-96.
13. 김병운, 우홍정, 김덕호, 강병기, 임재훈, 강윤호, 조종관, 최서형, 장문석. 간계내과학. 서울:동양의학연구원출판부. 1989:647.
14. 이상인, 안덕균, 신민교, 노승현, 이영종, 김선희. 한약 임상응용. 서울:성보사. 1998:47,104,151-156,205,214-233,289-323,382,485,491.
15. 이귀녕, 이종순. 임상병리과일. 서울:의학문화사. 1996:122,229,256,278,620,741,767,860,1127.
16. 고상균, 김성준, 김종봉, 김형배, 문혜연, 박영순, 박용근, 양재명, 윤경하, 이연태, 이형환, 정상호, 조명환. 유전자의 분자생물학. 서울:탐구당. 1995:1137-1152.
17. 권현영, 김영주, 노명희, 문홍만, 송재웅, 오현숙, 정소웅, 조경진. 혈액학. 서울:고려의학. 1993:166-177.