

원 저

## 국립독성연구원 보고서 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”에 대한 분석 및 고찰

장인수

우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

### A Review on the Report about Drug-induced Hepatitis published by the National Institute of Toxicological Research

Jang Insoo

Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

**Background :** A report published by the National Institute of Toxicological Research (NITR) in January 2004 about toxic hepatitis in Korea contained the result of analysis on 55 cases of severe toxic hepatitis from 7 university hospitals for 8 months. NITR claimed that the extrapolated annual frequency of severe toxic hepatitis in Korea was 1904 cases per year. They also claimed that the most frequent etiology of severe toxic hepatitis were herbal medications and similar plant preparations (61.7%), contrasted with traditional therapeutic preparations and healthy foods (29.1%). I have investigated that report to be certain of the result because it is a very important subject for public health and society in Korea.

**Results :** The NITR report has too many problems to have faith in its results. They include the following:

1. The report uses only 55 cases to estimate annual prevalence rate of severe toxic hepatitis in Korea.
2. There was a large regional preponderancy in the NITR report (2 cases in Seoul from a population of 10.17 million, 19 cases in Gwangju from a population of 1.4 million)
3. There was another preponderancy that selected much fewer cases caused by western medication (9.1%) than other reasons.
4. The NITR report used a modified scale than that officially recognized to diagnose toxic hepatitis.
5. There was a mistake using the scale to adapt the right indications.
6. They collected cases before beginning the study, although it was a prospective study. There was also not any questionnaire or other materials concerned with alcohol, drugs, or history of past liver disease.

**Conclusions :** NITR is one of the important official arms of the government of Korea. Nevertheless, there is a severe problem in validity because of selection bias, uncertain accuracy, and insufficiency of raw materials in the report. Therefore it seems incorrect to generalize the results of the report and there is a lack of confidence in it as a national study publishing by the NITR.

**Key Words:** toxic hepatitis, hepatotoxicity, drug-induced liver injury, herbal medicine

## 서 론

· 접수 : 2004년 7월 5일 · 논문심사 : 2004년 8월 2일  
· 채택 : 2004년 8월 14일  
· 교신저자 : 장인수, 전북 전주시 완산구 중화산동 2가 5번지  
우석대학부속전주한방병원 한방 2내과  
(Tel. 063-220-8608, Fax. 063-220-8616, E-mail:  
kmdjang@mail.woosuk.ac.kr)

식품의약품안전청 국립독성연구원은 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구(이하 국립독성연구원 독성간염 연구)”라는 제

목의 연구 보고서를 2004년 1월 28일 보도자료를 통하여 식품의약품안전청 홈페이지에 게시하였다<sup>2)</sup>. 이 연구보고서는 식품의약품안전청 국립독성연구원이 2003년 독성물질국가관리사업의 외부용역연구과제로 수행한 것으로, 한림대학교 의과대학 김동준교수(내과학)가 연구책임자로 작성하여 2003년 12월 20일자로 국립독성연구원에 제출되었다. 식품의약품안전청은 보도자료를 통해, 전국 7개 대학부속병원을 중심으로 독성간염 증례를 수집한 결과, “한국에서 입원이 필요한 위중한 독성간염의 발생빈도는 연간 1,904명으로 추정되고, 독성간염의 원인으로는 한약과 한약재(61.7%), 민간요법과 건강식품(29.1%), 일반의약품(7.3%)순으로 발생하고 있다”고 하였다. 아울러 “독성간염발생 중 대부분이 한약, 한약재, 민간요법, 기능성식품 섭취로 인해 발생(90.8%)되어 이들에 대한 안전성평가가 매우 시급한 실정”이라고 밝혔다. 이 같은 내용은 한겨레신문(2004.1.29) 등 여러 국내 일간지를 통해 언론에 보도되었다.

독성간염이란 독성물질에 의해서 간염이 발생하는 경우를 말하며, 일반적으로 AST, ALT, CB(conjugated bilirubin), AP(alkaline phosphatase), TB(total bilirubin)중의 어느 한 가지가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우를 말한다<sup>3,4)</sup>. 약으로 인한 독성간염은 약물간염, 약인성 간염 등의 명칭이 사용되고 있으나, 일반적으로 약인성 간손상(drug-induced liver injury)이 보다 보편적인 표현으로 사용되고 있다<sup>4)</sup>. 국립독성연구원 독성간염 연구보고서에 따르면, 한국에서 발생하는 독성간염의 원인은 한약(61.7%)과 민간요법 및 건강식품(29.1%)이 대부분(90.8%)이며, 양약에 의한 경우(7.3%)는 낮은 것으로 보고하여<sup>5)</sup>, 보건의료계는 물론 사회적으로도 큰 파장을 일으켰다.

저자는 대한한의사협회의 도움을 얻어 식품의약품안전청에 정보공개 요청 절차를 거쳐, 국립독성연구원에서 제출한 해당 보고서 원문을 입수하여 이를 검토한 결과, 보고서에 여러 가지 문제점이 있다고 판단되어 이를 분석 고찰한 결과를 다음과 같이 보고하는 바이다.

## 본 론

### 1. 보고서 개요

한림대학교 의과대학 김동준 교수(내과학)는 2003년 12월 20일 식품의약품안전청 국립독성연구원에 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구”라는 제목의 연구 용역 결과물을 제출하였다. 제출된 자료는 2004년 1월 28일 보도자료를 통하여 식품의약품안전청 홈페이지 ‘보도/해명자료’에 게시되었다.

이 보고서에서 김은 “한국에서 한약재가 공식적으로 사용되고 있으며, 민간요법, 대체보완요법제 및 건강식품 등이 범람하고 있다”고 진제하고, “한약 등 식물제제, 민간요법, 기능성식품 들은 거의 대부분 안전성에 관한 자료가 없어 이들로 인한 부작용이 나타날 개연성은 매우 높다”고 주장하였다. 김은 이를 위해서 “각종 식물제제나 건강식품류에 의한 독성간염의 진단 및 보고체계를 구축하기 위한 전향적인 다기관 예비연구(A pilot, prospective, multi-center study)”를 수행하였다고 주장하였다.

이를 수행하기 위하여 김은 “2003년 7월부터 2003년 11월까지 전국 7개 대학병원에서 독성간염 증례를 전향적으로 수집”하고 이를 분석한 결과를 보고하였다. 조사결과 총 55예의 증례가 수집되었으며, 이를 토대로 추산한 결과 “우리나라에서 종합병원에 입원하는 위중한 독성 간질환 환자 수는 연간 1904명으로 추정”된다고 하였다. 또한 “독성 간염의 발생빈도는 지역에 따라 뚜렷한 차이를 보였는데 서울과 경기 지방에 비해 충청, 전라, 경상, 강원 지역이 뚜렷하게 높았다”고 하였으며, “원인 물질로는 한약과 한약재가 가장 많았으며(61.7%), 민간요법과 건강식품도 많았으며(29.1%), 이 두 가지가 전체 원인의 대부분을 차지”한다고 하였다.

이 연구 결과를 토대로 김은 “우리나라에서는 국민건강수호와 의료자원의 적정배분 측면”에서 실태 파악과 보고체계구축이 매우 시급하다고 주장하였다. 김이 제출한 보고서의 ‘요약문’은 Table 1과 같다.

Table 1. Abstract of the Toxic Hepatitis Report (Quoted from the Report of National Institute of Toxicological Research)	
연구과제명	식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구
중심단어	간독성, 독성간염, 한약, 민간요법, 기능성식품
주관연구기관	한림대학교 <span style="float: right;">주관연구책임자 김 동 준</span>
연구기간	2003. 7. 1 - 2003. 11. 30
<p><b>연구 배경 및 목적 :</b> 한국에서는 상용의약품 뿐아니라 각종 한약재가 공식적으로 사용되어 왔으며, 그 외에도 다양한 민간요법, 대체보완요법제 및 건강식품 등이 범람하고 있는 실태이다. 한편 상용의약품과 달리 한약 등 식물체제, 민간요법, 기능성식품 들은 거의 대부분 안전성에 관한 자료가 없어 이들로 인한 부작용이 나타날 개연성은 매우 높다. 그런데 대부분의 생리활성 물질이 간에서 대사되고 해독되는 과정을 거치므로 이들에 의한 간독성의 문제는 반드시 검토되어야 할 부작용이다. 그러나 현재 한국에서는 이들로 인한 간독성의 발생빈도, 임상경과, 의료사회적 비용 등에 관한 기본적인 자료가 매우 부족한 실정이다. 본 연구의 목적은 각종 식물체제나 건강식품류에 의한 독성간염의 진단 및 보고체계를 구축하기 위한 전향적인 다기관 예비연구이다.</p> <p><b>연구 내용 및 방법 :</b> 2003년 7월부터 2003년 11월까지 전국 7개 대학병원에서 수정된 원인산정법(modified RUCAM score)에 의해 독성간염 증례를 전향적으로 수집하였다. 간손상의 정의는 ALT, AST, total bilirubin, alkaline phosphatase 중 어느 한 가지가 2N (N; 정상 상한치) 이상 증가했을 때이며, 간손상은 간세포성, 담즙정체성, 그리고 두 가지가 혼합된 혼합성의 3가지 임상형으로 나누어 분류하였고, 향후 한국인에서 SNP(single nucleotide polymorphism) 차이에 따라 약제에 대한 대사성 특이반응에 차이가 나는지의 여부에 대한 후속 연구와 proteomics study를 위한 시료도 확보하였다.</p> <p><b>연구 결과 :</b> 1. 독성 간염의 발생 빈도 2003년 3월부터 2003년 10월까지의 8개월의 조사기간 동안에 진단된 독성간염의 증례수는 총 55례였으며, 우리나라에서는 종합병원에 입원하는 위중한 독성 간질환 환자 수는 연간 1904명으로 추정되었다. 한편 독성 간염의 발생 빈도는 지역에 따라 뚜렷한 차이를 보였는데 서울과 경기 지방에 비해 충청, 전라, 경상, 강원 지역이 뚜렷하게 높았다(5.2% vs. 18.4-36.0%).</p> <p>2. 독성 간염의 임상적 특성 남자는 19명(34.5%), 여자는 36명(65.5%)이었으며, 나이는 55.6±12.8세였다. 원인 물질로는 한약과 한약재가 가장 많았으며(61.7%), 민간요법과 건강식품도 많아(29.1%) 이 두 가지가 전체 원인의 대부분을 차지하였다. 전체 55례 중 사망자는 2례(만성 B형 간질환에서의 한약 추가 복용 1례, 결핵약제에 의한 독성간염 상태에서의 한약 추가 복용 1례)가 있었다.</p> <p><b>결론 :</b> 1. 한국에서 입원이 필요한 위중한 독성 간염의 발생빈도는 연간 1904명으로 추정되었다. 2. 위중한 독성 간염의 발생 빈도는 서울과 경기 지역(5.2/1000 종합병원 병상)에 비해 충청, 전라, 경상, 강원 지역이 뚜렷하게 높았다(27.1/1000 종합병원 병상). 3. 위중한 독성 간염의 원인으로는 한약과 한약재가 가장 많았으며(61.7%), 민간요법과 건강식품이 그 다음(29.1%)이었고, 일반 의약품에 의한 독성 간염의 빈도는 낮았다(7.3%). 4. 위중한 독성 간염 환자 중 사망한 예들은(3.6%) 기왕에 간질환을 가진 환자에서 독성 간염이 중복 발생하는 경우였다. 5. 우리나라에서는 국민건강수호와 의료자원의 적정배분 측면에서 독성간염에 대한 전국적인 규모의 실태파악과 보고체계구축이 매우 시급한 문제임을 알게 하였다.</p>	

## 2. 보고서 분석 및 문제점

국립독성연구원의 독성간염 연구 보고서는 아직까지 식품의약품안전청의 2003년 공식 보고서로 간행되지는 않았으나 2004년 1월 28일 식품의약품안전청의 홈페이지<sup>2)</sup>에 게시되었고, 언론사에 보도자료 형태로 배포되었다. 이 보고서는 국가기관의 보고서로서 공신력을 지니고 있으며, 향후 지속적으로 다른 문헌에 재인용될 가능성이 크다. 그리고 향후 보건의료에 관련된 국가정책에도 영향을 미칠 것으로 보인다. 또한 국립독성연구원의 보고서는 2004년 3월에 개최된 대한간학회 심포지움에서도 발표<sup>3)</sup>되어, 많은

의사들에게도 영향을 주고 있다. 따라서 이 보고서에 대한 올바른 평가와 분석이 절실하다고 판단된다. 저자는 국립독성연구원의 연구 보고서를 평가한 결과 보고서에 여러 가지 문제가 있음을 발견하였다. 이에 저자가 제기하는 문제점은 다음과 같다.

### (1) 증례의 부족

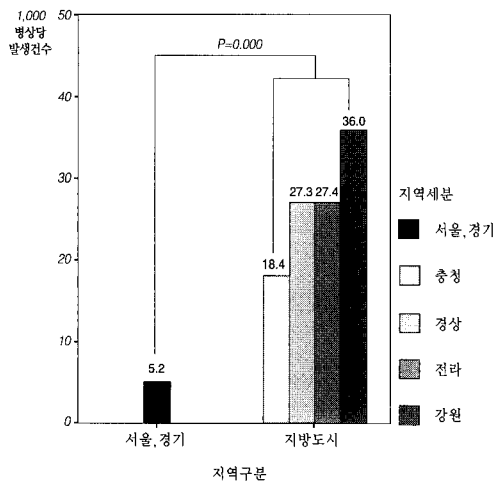
국립독성연구원의 보고서에 따르면 2003년 7월부터 11월까지 전국 7개 대학부속병원(한림대강동성심병원, 한양대구리병원, 한림대안양성심병원, 한림대춘천성심병원, 가톨릭대대전성모병원, 전남대부속병원, 동국대경주병원)에서 입원한 독성간염의 증례를 55

**Table 2. Reported Cases of Toxic Hepatitis (Quoted from the report of National Institute of Toxicological Research)**

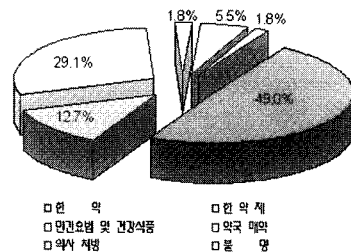
병원소재	병원명(병상수/적용률)	조사기간 증례수	연간추정 증례수	1000병상당 연간추정 증례수
서울	한림대 강동(750/0.69)	2	3	4
경기	한양대 구리(454/2.50)	2	3	6.6
경기	한림대 평촌(829/4.57)	3	4.5	5.4
대전(총청)	가톨릭대 성모(570/5.15)	7	10.5	18.4
광주(전라)	전남대(1,040/8.18)	19	28.5	27.4
경북(경상)	동국대 경주(550/1.90)	10	15	27.3
강원	한림대 춘천(500/9.09)	12	18	36
계	4693/4.34	55	82.5	17.6

조사기간: 2003. 3-2003. 10

적용률(coverage rate, %) = (조사참여기관 병상수/해당 지역의 총병상수) × 100



**Fig 1. Regional Difference of Toxic Hepatitis Incidence (Quoted from the report of National Institute of Toxicological Research)**



**Fig 2. Causes of Toxic Hepatitis (Quoted from the report of National Institute of Toxicological Research)**

**Table 3. Clinical Characteristics of Toxic Hepatitis (Quoted from the report of National Institute of Toxicological Research)**

Age	(세, mean ± 2SD, [range])	55.6 ± 12.8 [29-81]
Sex	(men / women (%))	19(34.5) / 36(65.5)
원인분류(%)	한약	27 (49.0)
	한약제	7 (12.7)
	민간요법, 건강식품	16 (29.1)
	약국 매약	1 (1.8)
	의사 처방	3 (5.5)
	불명	1 (1.8)
복용기간	(일, mean ± 2SD, [range])	48.0 ± 44.0 [2-163]
입원기간	(일, mean ± 2SD, [range])	19.0 ± 14.6 [3-67]
검사소견	AST(IU/L, mean ± 2SD, [range])	1006 ± 1131 [98-6320]
	ALT(IU/L, mean ± 2SD, [range])	1095 ± 1257 [34-6060]
	ALP(IU/L, mean ± 2SD, [range])	320 ± 337 [71-1845]
	TB(mg/dl, mean ± 2SD, [range])	9.9 ± 9.6 [0.6-41.0]
	RUCAM Score	(점, mean ± 2SD, [range])
	확정적(%)	6(10.9)
	가능성 높음(%)	35(63.6)
	가능성 있음(%)	14(25.5)

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, TB: total bilirubin

한약: 한의사 제조한약, 한약제: 한의사가 제조하지 않은 한약, 민간요법·건강식품: 자가제조 또는 구매한 민간요법과 건강식품, 약국매약: 약국판매약, 의사처방: 병의원 처방약

에 수집하였다고 하였다(Table 2). 55예의 환자를 토대로 국내 독성간염 실태를 분석하고, 연간 독성간염 환자수를 추정하기에는 많은 무리가 있으며 증례의 수가 지나치게 작다.

(2) 증례의 지역적 편중성

특정 질환의 유행률을 조사한다는 것은 어려운 일이며, 특히 다기관연구(multicenter trial)의 경우 각 연구기관의 참여도에 따라서 결과가 달라지게 된다. 따라서 각 연구기관에 대한 참여 정도를 충분히 통제하며 진행해야 한다. 그러나 국립독성연구원의 보고서 연구 결과를 살펴보면 서울(한림대 강동성심병원)에서 2예의 환자가 발생하고, 광주직할시(전남대병원)에서 19예, 경상북도(동국대 경주병원)에서 10예, 강원도(한림대 춘천성심병원)에서 12예 등이 발생한 것으로 나와있다(Table 2). 통계청 자료<sup>9)</sup>에 따르면, 2003년 12월 기준으로 서울의 인구는 약 1천17만명, 광주직할시는 약 140만명이다. 1천17만명이 살고있는 서울지역에서 2예의 환자가 발생하고, 인구 140만명이 살고있는 광주직할시의 경우 19예가 발생한 셈이다. 이는 서울 인구의 13.7%인 광주직할시에서 10배나 많은 환자 발생하였다는 결과로, 인구비례로 따졌을 때 광주시에서 서울시보다 69.3배 환자가 많이

발생하였다는 결론을 내릴 수 있다. 조사기관인 7개 병원 중에 전남대병원, 동국대경주병원, 한림대 춘천성심병원의 3개 병원에서 모아진 증례는 41예로 74.5%를 차지한다. 특히 전체 증례의 34.5%, 즉 1/3이 넘는 증례가 전남대병원 1군데에서 모아졌다. 이 경우 가장 먼저 의심해야 할 일은 증례의 수집이 편중되어 발생한 비뚤림(bias)이 있는지를 고려해야 한다. 그러나 보고서에서는 이같은 고려나 언급이 없고, “지역적인 발생빈도가 확연하게 차이를 보이며, 서울과 경기 지방에 비해 충청, 전라, 경상, 강원 지역이 뚜렷하게 높았다”고 결론을 내리고 있다. 이는 변수간에 인과성(causality)에 대한 충분한 고려가 없었던 것으로 생각된다. 따라서 이 연구 결과는 증례가 인구비례에서 대표성을 지니지 못하므로, 데이터에 심각한 선택비뚤림(selection bias)이 발생한 것으로 보인다. 그러므로 이 결과는 심각한 내적 타당도(internal validity)의 문제점이 있어 일반화하기에는 어려울 것으로 생각된다.

(3) 발생원인의 편중성

본 연구의 전체 55예 중에서 한약 및 건강기능식품, 민간요법으로 인한 독성간염의 증례는 50예로 90.9%를 차지한다. 그러나 양약으로 인한 독성간염

은 단지 4예(병의원 3예, 약국 1예)만이 발생한 것으로 보고되었다. 대학병원급 종합병원 7 곳(총 4,693병상)에서 8개월동안 양약으로 인한 독성간염 증례가 4예만 발생하였다는 것은 대단히 낮은 결과이다. 또한 이 결과는 최소한 3개 이상의 대학병원에서 양약으로 인한 독성간염이 단 한 명도 발생하지 않았다는 것을 말한다. 이는 약물오남용이 OECD 국가중에서 최고 수준인 국내 여건을 감안할 때 한약이나 민간요법으로 발생한 것으로 보이는 간염의 증례를 위주로 수집을 하였거나, 양약으로 인한 간염의 증례가 제대로 수집되지 않았을 가능성이 크다고 판단된다. 또한 이 결과는 Estes(미국 2003) 등의 보고<sup>7)</sup>나 Ibanez L(Spain 2002)의 보고<sup>8)</sup>와도 큰 차이를 보이고 있으며, 기존에 국내에서 보고된 주<sup>9)</sup>의 보고나 천<sup>10)</sup>, 백<sup>11)</sup>, 안<sup>12)</sup>, 서<sup>13)</sup>의 보고와도 매우 큰 차이를 보이고 있어서 결과에 대한 신뢰성에 의문이 제기된다.

#### (4) 평가방법의 신뢰성 부족

독성간염을 평가하기 위해서 공정하고 객관적인 평가 척도의 사용이 필수적이다. 약인성 독성간염을 평가하기 위하여 사용되는 공인된 국제적인 척도로서는 프랑스, 독일, 미국, 영국, 이태리, 덴마크의 6개국에서 전문가 집단에 의해 만들어진 “RUCAM scale(1993)”과 “M&V scale(1997)”이 있다<sup>3,4,14-18)</sup>. 그러나 국립독성연구원의 연구에서 저자는 독성간염의 원인 산정을 위해서 독성 간염을 판정하는 공인된 척도인 “RUCAM 척도(Table 5)”를 변경한 “modified RUCAM 척도”<sup>14,18)</sup>를 사용하였다(Table 4). “modified RUCAM 척도”는 원본 “RUCAM 척도”에서 2개 항목을 변형시키고, 1개 항목을 추가하여 만든 것으로 공인된 척도가 아니다. 뿐만 아니라, 변경된 3개 항목은 결과에 커다란 영향을 주는 항목으로 평가방법의 객관성과 신뢰성에 문제가 있다.

원본 “RUCAM 척도”는 모두 7개의 물음항목으로 이루어져 있으며, 3-5점이면 약인성 독성간염의 가능성이 있으며(possible), 6-8점이면 가능성이 높고(probable), 8점보다 높으면 확정적(high probable)으로 판정하게 되어 있다. 독성연구원에서 사용한 “modified RUCAM 척도”에서는 원본 “RUCAM 척

도”에서 1번 항목과 6번 항목을 변형시켰고, 8번 항목을 추가한 다음 평가 점수를 모두 1점씩 올렸다. 각 항목별로 세부적으로 살펴보면 다음과 같다.

#### 1) “modified RUCAM 척도” 1번 항목에 대하여

원본 RUCAM 척도의 1번 항목은 증상발현까지의 시간을 분류하여 간독성 여부를 판정하는 항목으로, “간세포형의 경우에는 투여 종료 15일 후, 담즙정체형과 혼합형의 경우 투여 종료후 30일 후” 증상이 발현되면 복용 약물과의 연관성이 희박한 것으로 보고 있다. 이에 비해서 변경된 ‘modified RUCAM score’에서는 1번 항목의 배제기준에서 “투여 시작으로부터 증상발현까지의 시간이 90일 이상이며 투여종료로부터 증상발현까지의 시간은 30일 이후”인 경우로 변경하였다. 즉 한약을 복용하고 90일이 지났고 나서 복용을 중단한 다음에 30일이 지나서 독성간염의 증후를 보인 경우만 한약이 원인이 아니라고 판정한다는 것이다. 이같은 기준은 원본 RUCAM 척도의 기준에 비해서 배제조건이 매우 느슨한 것으로, 원본 RUCAM 척도를 사용했을 경우, 탈락되어야 할 적지 않은 수의 환자들이 포함될 수 있다. 예를 들어 한약을 복용하고 나서 40일이 지난 다음에 독성간염의 소견을 보인 환자가 있다면, 원본 RUCAM 척도에서는 당연히 배제되지만, 변경된 척도에서는 포함되게 된다.

국립독성연구원의 보고서에서 “대부분의 환자들이 식물체제의 복용 시기에 대한 정확한 기억이 없다는 점” 때문에 추정값을 사용하였다고 하였다. 그러나 약물의 복용시기는 독성간염의 원인을 판정하는데 가장 중요한 변수이다. RUCAM 척도를 만든 저자 Danan 등(1993) 등은 정확한 시간을 알 수 없다면 척도를 사용할 수 없다고 언급하고 있다<sup>1)</sup>. 정확한

각주1) “시간적인 기준은 부작용모니터링(pharmacovigilance)에서 대단히 중요한 정보를 제공하기 때문에 …… 급성 간손상과 같은 반응의 경우, 시간 간격을 알 수 없다면 그 증례보고는 어떠한 원인추정 척도에 적용하기에도 불충분한 것으로 간주된다.(Since chronological criteria provide crucial information in pharmacovigilance, …… 중략… The role of the drug, as in many methods, must be ruled out by an incompatible time to onset. For some reactions, e.g. acute liver injury, when the time interval is unknown, the case report can be considered as ‘insufficiently documented’ to allow any causality assessment.)” Danan G, Benichou C. 1993 J Clin Epidemiol 46:1323-1330.

**Table 4.** Scale of that Report "Modified RUCAM Score" (Quoted from the Report of National Institute of Toxicological Research)

1.증상발현까지 시간	간세포형		담즙정체형과 혼합형		평가		
	점수	증례			점수	증례	
합당치 없음	투여시작 전에 증상발현		투여시작 전에 증상발현		탈락		
	투여 시작으로부터 증상발현까지의 시간이 90일 이상이며 투여종료로부터 증상발현까지의 시간은 30일 이후인 때						
알수없음	증상발현까지의 시간에 대한 정보가 없을 때						
투여시작부터의 시간	최초투여	재투여	최초투여	재투여			
a. 시사적임	5-90일	1-15일	5-90일	1-90일	+2		
b. 합당함	<5일, >90일	>15일	<5일, >90일	>90일	+1		
투여종료로부터 시간	최초투여	재투여	최초투여	재투여			
a. 합당함	15일 이하	15일 이하	30일 이하	30일 이하	+1		
2.경과	ALT최고치와 ULN과의 차이		AP(TB)최고치와 ULN과 차이				
제제투여 종료 후							
a. 대단히 시사적임	8일 이내에 50% 이상 감소		적용사항 없음		+3		
b. 시사적임	30일 이내에 50% 이상 감소		180일 이내에 50%이상 감소		+2		
c. 합당함	적용사항 없음		180일 이내에 50%미만 감소		+1		
d. 결정하기 어려움	정보가 없거나 30일 이후 50% 이상 감소		지속되거나 증가 또는 정보 없음		0		
e. 원인과대치된 소견	30일 이후에 50%미만 감소 또는 재 증가		적용사항 없음		-2		
투여 지속시 결정불가	모든 상황		모든 상황		0		
3.위험인자	알코올(존재, 결여)		알코올 또는 임신(존재, 결여)		+1, 0		
	환자나이 55세(이상, 미만)		환자나이 55세(이상, 미만)		+1, 0		
4.동반투여제제							
동반제제에 대한 정보가 없거나 증상발현 시점과 맞지 않는 시간적 간격						0	
동반제제가 있으며 증상발현과 시사적이거나 합당한 시간적 간격						-1	
간독성이 알려진 동반제제이며 증상과는 시사적이거나 합당한 시간적 간격						-2	
동반제제가 있으며 간독성 역할의 증거가 밝혀짐(양성 재 투여반응 및 기타증거)						-3	
5. 제제 이외의 간 손상 원인조사			1군과 2군을 전부 배제		+2		
1군(6대원인)=IgM anti HAV, IgM anti HBc Ab, anti HCV Ab, 담도폐쇄, 알코올리즘, 최근저혈압			1군의 6대 원인을 배제		+1		
2군=기저질환의 합병증;CMV,EBV,HSV의 시사소견			1군의 4-5 원인을 배제		0		
			1군의 4가지 미만의 원인 배제		-2		
			비약물성 원인의 강력 의심시		-3		
6.투여된 제제의 간독성에 대해 알려진 기 정보(원인 식물(들)이 모두 동정되었는가?)							
예, 그중 간 독성이 보고된 식물(들)이 있습니다						+2	
아니오.(다종이거나 동정되지 않았습니다.)						+1	
예, 그러나 동정된 식물들은 간 독성에 대한 문헌보고가 없습니다.						0	
7.재투여에 대한 반응							
양성반응	약제로 ALT가 2배이상 상승		약제로 AP(TB)가 2배이상 상승		+3		
합당한 소견	첫 투약시 보다 2배이상 상승		첫 투약시 보다 2배이상 상승		+1		
음성반응	상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		-2		
미실시 또는 해석불가	모든 상황		모든 상황		0		
8. 조직학적 소견							
합당한 소견; 급성 간 손상의 명백한 조직학적 증거가 나타날 때						+1	
음성 소견; 식물제제의 투여기간이나 시기에 맞지 않는 소견이나 다른 원인이 의심될 때						-1	
결정불가; 검사를 실시하지 않았거나 결정할 수 없을 때						0	
#판정; 확정적(definitive) ≥10, 가능성높음 7-9, 가능성있음 4-6, 가능성 희박 1-3, 진단배제 ≤0							

**Table 5. Assesment Scale of Original "RUCAM Score(CIOMS)" (Quoted from the Report of National Institute of Toxicological Research)**

간세포형		담즙정체형과 혼합형		평가	
1.증상발현까지 시간					
합당치 없음	투여시작전 증상발현		투여시작전 증상발현		
	종료 15일후 증상발현 (서서히 대사되는약제 제외)		종료 30일 후 증상발현 (서서히 대사되는 약제제외)		
알수없음	증상발현 까지의 시간에 대한 정보가 없을 때				
투여시작부터 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약	
a. 시사적임	5-90일	1-15일	5-90일	1-90일	+2
b. 합당함	<5일, >90일	>15일	<5일, >90일	>90일	+1
투여종료부터 시간	최초투약	재투약	최초투약	재투약	
a. 합당함	15일 이하	15일 이하	30일 이하	30일 이하	+1
2.경과	ALT최고치와 ULN과의 차이		AP(TB)최고치와 ULN과 차이		
약물투여 종료후					
a. 대단히 시사적임	8일 이내에 50% 이상 감소		적용사항 없음		+3
b. 시사적임	30일 이내에 50% 이상 감소		180일 이내에 50%이상 감소		+2
c. 합당함	적용사항 없음		180일 이내에 50%미만 감소		+1
d. 결정하기 힘들	정보가 없거나 30일 이후 50% 이상감소		지속되거나 증가 또는 정보없음		0
e.약제역할에 반함	30일 이후에 50%미만 감소 또는 재증가		적용사항 없음		-2
투여지속시 결정불가	모든상황		모든상황		0
3.위험인자	알코올(존재, 결여)		알코올 또는 임신(존재, 결여)		+1, 0
	환자나이 55세(이상, 미만)		환자나이 55세(이상, 미만)		+1, 0
4.동반투여약물					
동반약물에 대한 정보가 없거나 증상발현 시점과 맞지 않는 시간적 간격					0
동반약물이 있으며 증상발현과 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-1
간독성이 알려진 동반약물이며 증상과는 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-2
동반약물이 있으며 간독성 역할의 증거가 밝혀짐(양성 재 투여반응 및 기타증거)					-3
5. 약물 이외의 간손상 원인조사					
1군(6대원인)=IgM anti HAV, IgM anti HBc Ab, anti HCV Ab, 담도폐쇄, 알콜리증, 최근저혈압		1군과 2군을 전부 배제		+2	
2군=기저질환의 합병증:CMV,EBV,HSV의 시사소견		1군의 6대원인을 배제		+1	
		1군의 4-5원인을 배제		0	
		1군의 4가지 미만의 원인 배제		-2	
		비약물성 원인의 강력 의심시		-3	
6.약물의 간독성에 대해 알려진 기 정보					
제품에 간독성에 대한 경고가 표시되어 있을 때					+2
간독성에 대한 문헌보고는 있으나 제품에 표시되지 않았을 때					+1
간독성에 대해 알려진 바가 없을 때					0
7.재투여에 대한 반응					
양성반응	약제로 ALT가 2배이상 상승		약제로 AP(TB)가 2배이상 상승		+3
합당한 소견	첫 투약시 보다 2배이상 상승		첫 투약시 보다 2배이상 상승		+1
음성반응	상승폭이 N이나 일차시보다 적을 때		상승폭이 N이나 일차시보다 적을 때		-2
미실시되는 해석불가	모든상황		모든상황		0
# 판정: 확정적(definitive) ≥ 9, 가능성높음 6-8, 가능성있음 3-5, 가능성 희박 1-2, 진단배제 ≤ 0					



복용 시기를 알 수 없다면 자료에서 배제해야 한다. 또한 보고서에 첨부된 기초자료에 보면, 환자의 약물 복용일 자체가 아예 없는 증례가 많은데 (전체 증례 55예 중에서 17예에 달한다), 어떻게 복용일을 계산해서 RUCAM 척도에 대입했는지 의문이다.

2) “modified RUCAM 척도” 6번 항목에 대하여

원본 RUCAM 척도의 6번 항목은 약물 제제가 간독성에 대해서 알려진 약물인 경우 그 정도에 대해서 간독성이 명확히 규명된 경우(“제품에 간독성에 대한 경고가 표시되어 있을 때”) +2점, 간독성에 대한 문헌보고가 있는 경우(“간독성에 대한 문헌보고는 있으나 제품에 표시되지 않았을 때”) +1점, 독성이 알려지지 않은 경우 0점을 부여하게 되어 있다 (Table 5). 그러나 변경된 modified RUCAM 척도에서 한약 제제중에서 간독성이 보고된 식물이 있는 경우 +2점, 없는 경우 +1점, 포함된 식물은 모두 확인되었으나 간독성에 대한 문헌보고는 없는 경우 0점을 부여하게 되어 있다(Table 4).

이를 살펴보면 이상한 점이 발견된다. 바로 간독성이 알려진 원인 식물이 “동정되지 않은 경우” +1점을 부여한다는 점이다. 원인물질이 동정(同定 : 생물의 분류학상의 소속을 정하는 일)되면 점수를 부여하고, 원인물질이 확인되지 않은 경우 점수를 부여하지 않는 것이 상식적인 일이다. 그러나 이 척도에서는 복용한 원인물질이 확인되지 않은 경우 오히려 점수를 부여하는 이상한 방식을 취하고 있다. modified RUCAM 척도 자체가 +4점이 넘지만 하면 “간독성의 가능성이 있음”으로 판정하게 되어있음을 고려할 때, 이 항목은 간독성으로 판정되기 쉬운 경향성을 강하게 만든다. 이는 연구 결과에 중대한 영향을 미치게 된다.

3) “modified RUCAM 척도” 8번 항목에 대하여

원본 RUCAM 척도는 7번 항목까지밖에 없으며, 판정 기준도 ‘3점이상은 가능성 있음’, ‘9점이상은 확정적인 간독성’으로 판정하게 되어 있다. 그러나 modified RUCAM 척도에서는 조직학적 소견을 8번 항목을 추가하였다. 세부사항을 살펴보면 급성 간손상의 조직학적 소견이 발견될 때 +1점, 급성 간손상

의 소견이 없을 때에 -1점을 부여하고, 검사를 실시하지 않았거나 결정할 수 없을 때 0점을 부여하도록 하고 있다. 이는 조직학적 소견을 추가하여 진단의 정확성을 좀더 높인 것처럼 보인다. 그러나 실제로는 모순이 있다. 독성 간손상을 특이적(specific)으로 진단하는 병리학적 진단소견은 현재까지 없다<sup>19,22)</sup>. 그런데 RUCAM 척도는 급성 간손상의 원인을 판정하기 위한 진단 척도이기 때문에, 그 대상 환자들은 모두 이미 조직학적으로 급성 간손상이 발생한 환자들이다. 그러므로 변경된 척도를 이용하면 모든 환자들은 +1점을 받을 수밖에 없다. 따라서, 간손상의 조직학적 소견을 보이면 무조건 점수를 얻게 되는 8번 항목은 객관적이지 못한 것으로 판단된다.

(5) 평가방법의 잘못된 적용

국립독성연구원의 연구는 원본 “RUCAM 척도”를 변형시킨 “modified RUCAM 척도”를 사용하였으며, 그 이유로 RUCAM 척도는 “일반 상용약제(양약)에 대한” 척도이므로, “식물제제에 맞게 수정”한 “modified RUCAM 척도”를 사용하였다고 밝혔다. 그러나 결과에서 한약과 민간약으로 인한 독성간염은 90.8%이고 일반의약품(양약)으로 인한 독성간염은 7.2%라고 보고하였다. 즉, 상용약제(양약)가 포함되어 있는 것이다. 상용약제는 “modified RUCAM 척도”를 써서는 안되며, 당연히 “RUCAM 척도”를 사용해야 한다. 그러나 논문 어디에도 상용약제는 별도로 “RUCAM 척도”를 사용했다는 설명이 없다. 설령 상용약제(양약)는 “modified RUCAM 척도” 대신에 원본 “RUCAM 척도”를 사용했다고 하더라도 역시 문제가 있다. 한약제제와 양약 제제에 각각 다른 척도를 사용해서 평가하였다면, 척도가 다르기 때문에 양약과 한약의 독성간염 발생율을 비교할 수도 없는 것이다.

(6) 연구시작 이전의 증례 수집

국립독성원의 보고서의 서론에서 “전향적인 다기관 예비연구”를 수행하였다고 하였으며, 요약문에서도 “A pilot, prospective, multi-center study”라고 표기하여 본 연구의 성격이 “전향적 조사”임을 명확하게 밝히고 있다. 김이 국립독성연구원에 제출한 용역연

구개발사업 계획서는 2003년 6월 25일자로 제출되었으며, 계획서에서도 2003년 7월부터 11월까지 연구를 수행할 계획임을 밝히고 있다. 그러나 보고서의 연구 결과에서는 증례를 수집한 기간이 2003년 3월부터 10월까지로 서술하고 있다. 연구기간은 2003년 7월부터인데, 연구 시작 이전인 3월부터의 증례를 모았다면, 이는 “전향적 조사”라고 볼 수 없다. 연구 시작 이전의 환자 증례를 사용했다면, 환자를 대상으로 하는 설문조사나 문진을 제대로 실시하기란 어렵다. RUCAM 척도는 원인 추정 물질의 복용 기간에 대한 정보가 중요한데, 과거에 퇴원한 환자를 대상으로 어떻게 이를 조사했는지에 대한 설명이 필요할 것으로 생각된다.

#### (7) 기초자료의 부족

국립독성원의 보고서에서 ‘내용 및 방법’에서 “환자에게 입원 당시에 알코올, 상용약제, 식물제제, 대안요법제, 건강식품 등의 섭취여부에 대해서 철저히 문진했다”고 언급하고 있다. 그러나, 보고서에는 환자의 음주습관이나 음주량, 발병 전후의 알코올 섭취 여부 등 음주에 대한 기초자료도 없고, 기타 병용하는 약물치료 여부 등에 대해서 아무런 자료도 없다. 또한 환자의 기왕력, 특히 간 관련 질환의 유무에 대한 병력 자료도 없다. 평소 과다한 음주를 하고 있거나 간질환을 앓고 있는 경우, 또한 지속적인 약물 치료를 받고 있는 경우, 교란변수로 작용하여 연구결과에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 이에 대한 조사도 이루어져야 하고, 그 결과가 첨부되어야 한다. 국립독성연구원의 보고서는 국가 기관에서 발행하는 공식 보고서이며, 국가정책에 커다란 영향을 미칠 수 있으므로 기초자료(raw data)를 제시해야 한다.

#### (8) 설문지의 생략

이 같은 임상연구는 같은 질문이라고 하더라도 질문자가 어떠한 내용을 어떻게 물었는지에 따라서 결과에 영향을 미치게 된다. 따라서 설문지를 이용한 조사가 필수적이며, 보고서에 세부적인 설문 항목과 내용을 공개하는 것이 옳다. 그러나 이 연구에서는 설문지를 첨부하지 않아, 실제로 설문지를 사용했는지, 환자에게 어떠한 질문을 했는지 알 수 없다.

#### (9) 제목 선정의 오류

본 연구 제목에서 ‘식이유래 독성간염(toxic hepatitis induced by various plant preparations and healthy foods)’이라고 하였으나, 연구 결과에는 상용약제(양약)와 한약, 민간요법을 포괄하고 있다. 상용약제는 물론이고, 한약은 약사법(약사법 제1장 2조 5항)에서 규정하고 있는 의약품이다. 의약품으로 인한 간염은 ‘약물간염(drug-induced hepatitis)’로서 ‘식이유래 독성간염’과는 엄연하게 구별된다. 이같은 잘못된 제목을 설정한 것은 본 연구과제의 내용과 결과에 오해를 줄 수 있다. 이밖에도 국립독성연구원의 보고서는 허술한 부분이 많다. 앞에서 언급했듯이, 연구 기간이 뚜렷하지 않고 불명확하다. 또한, 독성간염 환자의 지역별 발생빈도를 비교하면서, *p-value*를 언급하였으나 구체적인 통계방법도 제시하지 않았다. 또한 상용약제라는 용어와 함께 일반의약품이라는 용어를 사용하여 용어의 사용에 혼란스러운 부분도 있다.

어떤 형태의 연구든 연구가 완료된 다음, 연구자는 수집 관찰된 연구결과로부터 ‘연구가설에서 제시한 변수간에 인과성(causality)이 있다고 볼 수 있는가?’를 평가해야 한다. 인과성의 추정(causality assessment)은 과학적이고 체계적인 절차(systematic procedure)에 의해서 이루어져야 하며, 다양한 교란변수의 영향이나 측정상의 오류 및 비뚤림(bias) 등을 철저히 배제할 수 있어야 한다. 아울러 연구 결과의 인과성을 저해하는 내적 타당도(internal validity)의 문제나, 일반화에 지장을 주는 외적 타당도(external validity)의 문제를 모두 배제시킬 수 있어야 비로소 과학문헌(scientific literature)으로 가치를 인정받게 된다. 그러나 국립독성연구원의 보고서는 과학적인 결론을 도출하기에 여러 오류를 범하고 있어서 신뢰성에 많은 문제점이 있다고 판단된다.

## 결론

이상과 같이 식품의약품안전청 국립독성연구원이 2004년 1월 28일 발표한 “식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구(이하 국

립독성연구원 독성간염 연구”를 살펴보았다. 그 결과 본 연구는 연구방법의 설계에서부터 문제가 있으며, 수집한 증례가 결론을 도출하기에 너무 적고 편향되어 있고, 증례의 수집에 심각한 선택비탈림(selection bias)이 있으며, 평가 척도의 신뢰도와 척도의 사용 방법에도 문제가 있고, 증례의 수집 방법이나 절차에도 부적절한 부분이 많은 것으로 보인다. 따라서 본 논문은 타당도(validity)를 저해하는 여러 요인들이 존재하므로, 연구 결과 자체를 신뢰하기 어렵고, 이 결과를 일반화하기에 심각한 문제점이 있는 것으로 판단된다. 그러므로 이 연구 결과를 바탕으로 국가 정책 결정에 이용하기에는 부적절할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 국립독성연구원. 2003.12.20.
2. 식품의약품안전청 홈페이지 <http://www.kfda.go.kr> (자료인용일 2004년 07월 01일)
3. 채희복. 약인성 간손상의 임상상과 진단. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):7-18.
4. 안병민. 약인성 간 손상의 원인 산정. 녹십자의보 (Medical Postgraduate). 2002;30(3):139-44.
5. 김동준, 안병민, 최성규, 손주현, 서정일, 박상훈, 남순우, 이지영, 이진봉, 오승민. 독성 간손상에 관한 다기관 예비연구. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):80-6.
6. 통계청 홈페이지 <http://www.nso.go.kr> (자료인용일 2004년 07월 01일)
7. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, Orloff SL. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 2003 Aug;138(8):852-8.
8. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d' Estudi Multicentric d' Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious

liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002 Nov;37(5):592-600.

9. 주명선, 권계숙, 이돈행, 최원, 조현근, 김범수, 신용운. 약인성 간염 환자에 대한 임상적 고찰. 인하의대학술지. 1999;6(1):1-6.
10. 천우정, 윤병구, 김남일, 이구, 양창현, 이창우, 서정일. 경주지역에서 식물제제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 2002;63(2):141-50.
11. 백종태, 안병민, 이동수, 남순우, 장성희, 장이선, 이영석, 정규원. 식물제제에 의한 간 손상의 진단척도의 문제점. 2003년 제9차 대한간학회 춘계학술대회초록집. 2003:s13.
12. 안병민, 이영중, 이강문, 이동수, 양진모, 박영민, 이영석, 정규원, 선희식, 박두호. 식물에 의한 급성 간손상의 빈도. 대한간학회지. 2001;7(suppl2):s67.
13. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유종선, 김세종. 한약 및 건강식품에 의한 간손상의 임상적 분석. 대한간학회지. 2001;7(Suppl2):s95.
14. Report of an international consensus meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol.* 1990; 11:272-6.
15. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-30.
16. Danan G. Consensus meeting on: causality assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 1988;7:132-6.
17. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.
18. 안병민. 일부 건강식품에 의한 간 손상; 원인산정법 적용상의 문제점. 2003년 대한소화기학회춘계학술대회논문집. 2003:15-21.
19. 강대경. 독성 및 약인성 간손상-병리 소견-. 대한간학회지. 2004;10(suppl 1):19-29.

20. 약인성 간손상의 병리학적 특성. 김용일. 대한소화기학회 추계학술대회. 1974:85-6.
21. 약인성 간손상의 병리학적 특성. 김용일. 대한소화기학회지. 1975;7(1):81-5.
22. 조민선, 박영년, 김명진, 채광조, 박찬일. 간침생검 조직에서 간세포성 담즙정체를 보인 62예에 대한 병리학적 분석: 약물과 독소에 의한 간손상. 대한병리학회지. 2001;35:123-8.