

가미육군자탕 투여 후 발생한 급성 약인성 간손상 1례

신우재, 김태연, 박유진, 문주호, 고 흥, 김기태, 신선미
세명대학교 한의과대학부속 제천병원 내과학교실

One Case of Drug-Induced Liver Injury after Taking *Gamiyukgunja-tang*

Woo-jae Shin, Tae-yeon Kim, Yu-jin Park, Ju-ho Moon, Heung Ko, Gi-tae Kim, Sun-mi Sin
Dept. of Internal Medicine, Oriental Medical Hospital of Se-Myung University

ABSTRACT

Recently, acute toxic liver injury has been reported to be the most common cause of acute hepatitis. We witnessed one case of hepatic injury which suggested drug-induced hepatitis by herbal medication (*Gamiyukgunja-tang*). This patient, diagnosed cerebral infarction, was treated with herbal medication and physical therapy for improvement of right hemiparesis. In the course of treatment, this patient showed elevation of serum transaminase (ALT 129 IU/L, AST 150 IU/L), alkaline phosphatase (ALP 261 IU/L), and total bilirubin (2.0 IU/L), so we supposed toxic hepatitis by herbal medication. *Saenggangeonbi-tang* was administered for 8 days, ALT, AST, ALP, total bilirubin decreased within normal limits.

Key words : drug-induced liver injury, *Gamiyukgunja-tang* (*Jiaweiliujunzi-tang*), *Saenggangeonbi-tang*

1. 서론

간은 궁극적으로 모든 약제와 외부물질의 생체 내 변화에 중심 역할을 하기 때문에, 약물의 대사 과정에서 발생하는 독성 대사산물의 가장 흔한 표적이 되며¹, 약물로 인한 간 손상은 거의 모든 약제에 의하여 발생할 수 있다².

약물 부작용이란 약물을 질환의 예방, 진단, 치료의 목적으로 사람에게 통상의 용량으로 사용하였을 때 나타나는 의도하지 않은 유해한 반응으로 정의되는데³, 독성학이 상당히 발전하였음에도 불구하고 약물의 독성 여부를 정확히 예측하지 못하

고 있다².

최근 수년간 양약 처방 및 복용의 증가와 한약이나 민간약물, 각종 건강식품 복용의 증가로 약제에 인한 독성 간손상의 임상예 및 연구 결과가 많이 발표되고 있는 추세이며⁴⁻⁶, 대전지역에서는 급성 간염의 원인을 조사한 결과, 60% 이상을 차지했던 B형 간염은 30% 수준으로 감소하고 약제를 비롯한 식물이나 여러 가지 화학물질 및 중금속 등에 의한 약제성 및 독성 간염의 예가 병원에 급성 간염으로 입원한 성인에서 20% 이상을 차지한다는 보고⁷도 있다.

현재 한약에 의한 간손상의 임상보고 및 통계가 주로 양의계에서 보고되고 있는 탓에 건강식품 및 한의사의 처방 없이 복용한 약물도 한약에 포함시키는 경우가 많고, 한의사 처방 한약을 따로 명시하거나 한약에 대한 정의를 뚜렷이 한 연구는 드

· 교신저자: 고 흥 충북 제천시 신월동 산 21-11
세명대학교 부속 제천 한방병원
TEL: 043-649-1815 FAX: 043-645-1382
E-mail: yurie99@hanmail.net

물다^{4,6}. 따라서 한의사 처방 한약에 의한 간손상 통계는 매우 부족한 실정이며 한의계에서 발표되는 증례가 대부분이다⁸⁻¹⁰. 한약의 안전성 연구 및 간손상 유발 가능성에 대한 대처를 위해서는 이러한 증례의 수집과 축적이 필요하며 이에 저자는 加味六君子湯을 투여한 환자에게서 약제 유인성으로 추정되는 간손상을 경험하였기에 보고한다.

II. 증례

1. 이 름 : 고○○(여/64세)
2. 주소증 : 우반신부전마비, 어둔
3. 발병일 : 2010년 7월 29일
4. 입원기간 : 2010년 11월 15일 ~ 2011년 1월 11일
5. 진단명 : Sequelae of CVA (Lt. striato-capsular infarction)
6. 과거력 : 없음
7. 가족력 : 없음
8. 현병력
2010년 7월 29일 타병원에서 뇌경색 진단 후 6일간 입원 치료 후 본원에서 2010년 8월 5일부터 10월 2일까지 입원치료 받음. 10월 2일 발생한 극심한 현훈으로 원주기독병원으로 전원하여 BPPV 진단받고 4일간 입원 치료 후 자택에서 생활하던 중 11월 15일 한방 재활 치료 받기 위해 본원 입원함.
9. 입원시 검사소견
 - 1) 혈액검사 : WBC $3.9(10^3/ml)$, RBC $4.01(10^6/ml)$, Hgb 13.3(g/dl), Hct 38.5(%), PLT $147(10^3/ml)$
 - 2) 생화학검사 : AST 45(IU/L), ALT 49(IU/L), ALP 196(IU/L), γ -GTP 174(IU/L), total bilirubin 1.2(IU/L), total protein 7.3(g/dl)
 - 3) 신장/체중 및 생체활력징후 : 신장 160 cm, 체중 72 kg, BMI 28.1, 혈압 110/70, 체온 36.6℃, 혈당 194(PM 3:30 check)
10. 치료경과
 - 1) 2010년 11월 15일 ~ 2010년 12월 15일

- (1) 우반신부전마비와 어둔 증상의 호전을 위해 동방침구침 일회용 호침(No. 263)으로 百會, 曲鬢, 肩井, 風市, 足三里, 懸鍾, 曲池의 中風七處穴을 위주로 刺針하였고 1일 2회 20분간 留針하였다. 온습포(hot pack), 간섭파치료를 1일 1회 씩 시행하였고, cycle exercise 등의 자가운동을 시행하였다. 한약은 1일 3회 식후 투여하였고 입원일부터 12월 8일까지는 加味六君子湯, 12월 13일부터 16일까지는 補虛湯加味方을 투여하였다.
 - (2) <加味六君子湯> : 香附子, 生薑, 大棗 6 g, 白朮, 白茯苓, 陳皮, 半夏 各 4 g, 人蔘, 紫蘇葉 3 g, 木香, 砂仁 各 2 g
 - (3) <補虛湯加味方> : 黃芪, 山藥, 當歸, 元肉 各 8g, 山茱萸, 蘿菥子, 白茯苓, 益智仁, 天門冬, 麥門冬 各 4 g, 遠志, 黃芩, 砂仁, 肉桂, 甘草 各 3g, 天麻, 甘菊 各 2g, 桑枝 10 g
 - (4) 우반신부전마비로 인해 수저질 불가능하고, 바잡고 계단 보행 하던 상태에서 수저질 가능하며 바잡지 않고 계단 오르내리기 가능한 상태로 호전됨.
- 2) 2010년 12월 16일 ~ 2010년 12월 29일
- (1) 12월 16일 생화학 검사상 AST 150(IU/L), ALT 129(IU/L), ALP 261(IU/L), γ -GTP 381(IU/L), total bilirubin 2.0(IU/L), total cholesterol 247(mg/dl) 확인되었다. 요화학적 검사에서 특이사항은 없었다. 환자가 피로감 및 소화장애를 동반하지 않는 식욕부진을 주로 호소하였고, 少氣, 脈弱의 징후를 바탕으로 勞倦傷으로 변증하였고, 생화학적 검사 결과를 바탕으로 약제성 급성 간세포 손상형 간염으로 판단하여 간세포 회복 및 동반증상의 호전을 목적으로 生肝健脾湯을 투약하였다. 침치료 및 물리치료는 동일하게 시행하였고, 자가운동 시간 및 부하를 줄여서 하도록 하였다.
 - (2) <生肝健脾湯> : 茵陳 15 g, 澤瀉, 山查, 白朮,

- 茯苓 各 8 g, 白茯苓, 厚朴, 藿香, 生薑, 豬苓, 陳皮, 木香, 砂仁, 蘿藦子, 甘草, 三稜, 蓬朮, 靑皮 各 4g, 枳實 3 g
- (3) 12월 18일 생화학검사상 AST 197(IU/L), ALT 283(IU/L), ALP 466(IU/L), γ -GTP 761(IU/L), total bilirubin 1.9(IU/L), total cholesterol 265(mg/dl) 였다. 한약은 生肝健脾湯을 계속해서 투여하였다.
- (4) 12월 23일 생화학검사상 AST 49(IU/L), ALT 102(IU/L), ALP 336(IU/L), γ -GTP 607(IU/L), total bilirubin 1.4(IU/L), total cholesterol 236(mg/dl) 였다.
- (5) 12월 27일 생화학검사상 AST 28(IU/L), ALT 52(IU/L), ALP 3.9(IU/L), γ -GTP 501(IU/L), total bilirubin 1.3(IU/L), total cholesterol 225(mg/dl) 였다.
- 3) 2010년 12월 29일 ~ 2011년 1월 11일(퇴원)
- (1) 한약을 生肝健脾湯에서 加味舒經湯으로 바꾸었으며 우반신부전마비는 지속적으로 호전되어 혼자서 일상생활 가능할 정도로 회복되었으며 2011년 1월 6일 실시한 생화학 검사상 AST 27(IU/L), ALT 35(IU/L), ALP 202(IU/L), γ -GTP 246(IU/L), total bilirubin 1.4(IU/L), total cholesterol 234(mg/dl)로 γ -GTP외에는 정상범위로 회복되었다. 퇴원 시 生肝健脾湯 20첩을 추가로 처방하였다. 침치료 및 물리치료, 자가운동은 동일하게 시행하였다.
- (2) <加味舒經湯> : 桂枝, 薏苡仁 各 12 g, 薑黃, 當歸尾, 海桐皮, 陳皮, 白朮 各 8g, 獨活, 羌活, 半夏, 烏藥, 甘草, 南星(炮), 乳香, 沒藥 各 4g, 生薑 5 g
- 4) 퇴원 후 외래
퇴원 후 2011년 1월 28일 외래에서 실시한 생화학검사상 AST 28(IU/L), ALT 25(IU/L), ALP 178(IU/L), γ -GTP 120(IU/L), total bilirubin 1.1(IU/L), total cholesterol 239(mg/dl)로 호전된 것을 확인할 수 있었다.
- 5) 입원 기간 중 생체활력징후 변화
체중은 72 kg으로 입원시와 동일하게 유지되었고, 혈압은 수축기 110~130, 이완기 70~80 mmHg으로 정상 범위 내에서 유지되었다. 체온의 이상 변화 또한 나타나지 않았으며, 혈당은 입원 이후 추가적인 측정은 시행되지 않았다.

Table 1. The Changes of Liver Functional Test (LFT)

	2010/ 11/15	12/8	12/13	12/16	12/18	12/23	12/27	2011/ 1/6	1/28
AST (8-38 IU/L)	45			150	197	49	28	27	28
ALT (4-44 IU/L)	49			129	283	102	52	35	25
ALP (104-338 IU/L)	196			261	466	336	309	202	178
γ -GTP (16-73 IU/L)	174			381	761	607	501	246	120
Herbal medication	加味六君子湯		補虛湯 加味方	生肝健脾湯					

III. 고 찰

간은 외부로부터 유입되는 약물을 대사하는 중

요한 역할을 한다. 대부분의 약물은 간손상을 일으키지 않고 대사되어 소변이나 담즙으로 배설되지만, 드물게 여러 가지 형태의 급성 및 만성 간질환

을 일으킬 수 있고 심지어 급성 간부전을 야기하여 생명까지 위협하기도 한다¹⁴.

간손상이란 조직학적 소견 없이, 생화학적 이상만으로 진단하는 경우를 말한다. ALT나 포합빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승한 경우나 AST, ALT, 총빌리루빈이 함께 상승하면서 이중 적어도 한 개가 상한치의 2배 이상이면 간손상으로 정의하며, 또한 급성 간손상은 경과기간이 3개월 이내일 때로 정의한다¹⁵.

또한 급성 간손상은 ALT, ALP, ALT/ALP ratio에 기초하여 세 군으로 분류하며 이러한 분류는 임상 경과와 함께 예후를 예측하는데 도움을 준다. ALT치가 정상상한의 2배 이상 혹은 ALT/ALP ratio가 5이상일 때는 급성 간세포 손상으로 정의하며¹⁵ 약인성 간손상 중 가장 흔한 형태로 복용을 중단하면 1~3개월 이내에 완전히 회복되고¹⁶ 임상증상은 이피로감, 식욕부진, 구역 황달 등의 급성 바이러스성 간염과 유사한 비특이적인 증세들이다¹⁷. ALP가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하거나 ALT/ALP ratio가 2이하인 경우는 급성 담즙정체성 간손상으로, ALT치와 ALP치가 모두 2배 이상이면서 ALT/ALP ratio가 2~5배 사이인 경우는 혼합성 간손상으로 분류한다¹⁵.

한편 간손상은 약물의 직접장애 또는 약물대사 이상에 의한 중독성 간손상과 과민반응으로 인한 간손상으로 나눌 수 있는데, 과민반응으로 인한 간손상은 약물을 복용한 사람 중 소수의 감수성을 가진 사람만이 간손상이 일어나는 것으로 그 주된 기전은 담즙울체, 빌리루빈 대사이상, 간세포 기능장애 및 괴사, 면역학적 요인으로 나눌 수 있다¹⁵.

현재 약인성 간손상을 진단할 수 있는 gold standard가 될 만한 혈청학적 검사는 없으며, 진단은 자세한 문진, 혈청학적 소견, 조직소견을 종합하여 내려질 수 있다. 현재까지 원인 약제를 단정할 수 있는 가장 좋은 방법은 재투여이지만 인체에 유해할 위험이 있는 행위를 고의로 할 수는 없으며¹⁸, 또한 바이러스 등 다른 원인이 같이 있는

경우나 약제의 인과관계가 명확하지 않은 경우, 독성 간손상의 전례가 없는 약물의 경우 진단이 쉽지 않다¹⁹.

따라서 현재는 원인 산정을 위한 가장 객관적인 방법으로 정해진 평가표에 따라 점수를 매겨 산정하는 진단 점수표를 주로 사용한다. 1989년 제시된 CIOMS 기준¹⁵과 1997년 Maria와 Victorino가 제시한 기준²⁰이 독성 간손상의 원인 산정에 사용되고 있으며, RUCAM(CIOMS) 척도는 증상발현까지의 시간, 약물투여 종료 후 생화학적 검사, 동반투여 약물, 약물이외의 간손상 원인 조사 등을 고려하여 진단한다.

본 환자를 RUCAM 척도의 평가항목을 바탕으로 조사해보면 생화학적 검사상 이상이 발견되기까지 총 한약 투여기간은 30일이었고, 발견되기 3일전 처방이 한차례 변경 되었다. 음주는 하지 않고, IgM anti HAV, IgM anti HBc Ab, anti HCV, HCV PCR 정량검사 등에서도 모두 음성으로 확인되어 바이러스성 간염에 대한 가능성도 배제할 수 있었다. 또한 동반투여약물도 없었으므로 입원 중 복용한 한약으로 인한 독성 간손상으로 진단하였다.

ALT 129 IU/L, ALP 261 IU/L로 급성 간세포 손상형으로 분류할 수 있다. 한약에 의한 간손상은 주로 간세포 손상형인 것으로 알려져 있는데, 최근 독성 간염 159예를 대상으로 한 조사에서 간세포형이 60.4%, 담즙정체형이 6.9%, 혼합형이 32.7%로 나타났으며⁴, 다른 보고에서도 독성 간손상에서 간세포형이 가장 빈도가 높고, 상용 처방 약제군에 비해 한약제군에서 간세포형 간손상이 많았고 담즙정체형 간손상은 상대적으로 적은 것으로 보고되었다¹⁹.

간기능검사상 수치 이상이 발견되기 전 加味六君子湯과 補虛湯加味方이 투약되었으나 補虛湯加味方은 투약 일수가 3일에 불과하며 임상에서 상용되고 강력한 독성 약물로 분류된 처방이 아니므로 독성 간손상의 원인 약물로 추정하긴 어렵다. 본 환자는 본원에 중풍 후유증 치료를 위해 2010년

8월 5일 입원하였을 때부터 양약은 동맥경화용제 외에는 모두 복용을 중지한 상태였으며, 2010년 9월 10일 실시한 혈액검사서 혈소판 수치가 75,000/ml로 측정되어 이후부터 동맥경화용제 또한 복용을 중단한 상태였다. 또한 BPPV로 타병원에서 4일간 입원치료를 받고 난 이후에는 양약을 복용하지 않았으므로 2010년 10월 6일부터 11월 15일 본원 입원 전까지 복용한 양약은 없었고, 입원 중에도 양약을 복용하지 않았다. 加味六君子湯 또한 독성 간손상에 대한 증례보고가 되어있지 않고 정확한 감별을 위한 재투여는 실질적으로 어렵지만 다른 약물은 복용하지 않았으므로 본 증례의 원인 약물로 추정된다. 한편 입원 당시 이미 ALT가 정상 상한을 벗어나 있고, γ -GTP는 정상 상한의 2배를 넘었으며, 이런 상황은 대개 비알콜성 지방간염이나 약물에 의한 경우가 많다. 비알콜성 지방간염은 대개 무증상이며 희미한 허약, 무력감을 호소하고, 비만, 2형 당뇨, 특정한 약물과 관련되어 발생하며, 생화학적 검사상 간효소수치의 정도의 상승과 고지혈증 등을 특징으로 한다²¹. 본 환자는 BMI 28.1 및 고지혈증이 측정되어 입원당시 자각증상 없는 비만에 의한 비알콜성 지방간염이 진행 중이었던 것으로 판단된다. 비알콜성 지방간염의 치료는 식이 조절 및 운동, 체중감소 및 ursodiol 등의 약물 치료를 하며²¹, 본 환자는 生肝健脾湯 및 식이 조절과 운동요법을 통해 간효소수치 및 피로감 등의 자각 증상이 개선되었으며, 향후 지속적인 체중 조절 및 고지혈증 관리가 필요하다.

한편 약인성 간손상은 대사성 특이반응에 의한 것이 많으므로 발생을 예측하기 어렵다는 특징이 있다¹⁸. 加味六君子湯이 임상에서 상용되는 처방이며, 구성약물 중 독성 간염을 유발하는 보고가 된 약물은 없었으므로, 본 증례 또한 환자 개인의 과민반응으로 인한 간손상으로 사료된다. 하지만 이를 뒷받침하기 위해서는 향후 구성 약물의 개별 및 상호 배합되었을 때의 작용과 독성에 대한 연구가 필요하다.

한의학에서는 한약의 독성에 대하여 《黃帝內經素問·五常政大論》에서는 약물을 大毒, 常毒, 小毒으로 구분하였으며²², 《神農本草經》에서는 약물을 上品, 中品, 下品으로 구분하고 下品은 “독이 많으며 장기간 복용하지 못한다”라고 하여 약물 독성과 작용, 장기간 복용여부가 가능한지를 구분하였다. 최근에는 중국에서 대량으로 장기간 복용하여 중독성 간염을 유발할 수 있는 약물로 애엽, 창이자, 목통, 세신, 창출, 적작약, 백작약, 차전자, 상산, 정향, 옹황, 주사 등과 간세포 손상을 주는 한약으로 천화분, 상기생, 반하 등에 대한 보고가 있다^{23,24}. 국내에서는 太陰調胃湯, 加味五積散, 六味地黃湯, 獨活地黃湯, 白鮮皮, 補骨脂, 何首烏의 독성 간손상 보고가 있다^{8-10,25-28}.

한의학에서 간염이라고 지칭된 경우는 없으나 肝熱, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛 등으로 간염의 의미와 일부 부합하거나 간염의 증후군내에 포함될 수 있는 증상 위주로 언급되어 왔으며¹¹ 본 증례에서는 환자가 주로 피로감 및 식욕부진을 호소하였고, 脈弱, 少氣 등의 징후를 바탕으로 勞倦傷으로 변증하였다. 生肝健脾湯은 김¹²이 창방한 처방으로 만성간염과 손상된 간세포 회복에 효과가 있다는 보고와 다양한 증례 보고^{8,13}가 있어, 약제성 급성 간세포 손상형 간염으로 판단하고, 간세포 회복 및 동반증상의 호전을 목적으로 투약하였다. 복용 후 간기능 검사상 수치의 호전이 확인되었고, 환자가 호소한 피로감 역시 개선되어 퇴원 당시에는 뇌경색으로 인한 운동장애 외의 자각적인 불편감은 호소하지 않았다.

본 증례에서 AST, ALT, ALP 수치가 정상 범위로 회복되는데 8일이 소요되었는데 이는 최 등⁸이 生肝健脾湯을 이용한 급성 약인성 간손상 치험례에서 15일만에 회복되었다는 보고와 함께 급성 독성 간손상의 생화학 검사상 평균 회복기간이 32일인 점¹⁹에 비하면 매우 빠른 변화였으나, 이는 최⁸와 김¹⁹의 연구에 비해 간수치의 상승이 경미하여 호전이 비교적 빨랐던 것으로 보인다.

한편 生肝健脾湯의 투여 일수 산정에 있어서 기준이 필요할 것으로 사료된다. 이 등²⁵은 生肝健脾湯 투여 2일 후에 ALP가 120에서 189 IU/L로, GGT가 100 IU/L에서 108 IU/L로 상승하여 한약 투여를 중단한 사례가 있다. 본 증례에서도 生肝健脾湯 투여 2일 후 AST 150→190 IU/L, ALT 129→283 IU/L, ALP 261→466 IU/L, γ -GTP 381→761 IU/L로 악화되었으나 5일 후에는 AST 49 IU/L, ALT 102 IU/L, ALP 336 IU/L, γ -GTP 607 IU/L로 급격히 호전되었으므로 향후 生肝健脾湯의 투약 기간 중 간기능효소 수치 변화에 대한 추가적인 연구를 통해 유효 투약 일수에 대한 논의가 필요할 것으로 사료된다.

한편 RUCAM 척도와 M&V척도는 일반약제에 의한 약인성 간손상을 평가하기 위해 고안된 방법으로, 한약제나 건강식품에 의한 간손상을 평가하는데 있어서는 유용성이 알려져 있지 않다. 또한 한약제 및 건강식품에 의한 급성 간손상으로 입원한 99명의 환자를 대상으로 후향적으로 적용하여 평가한 후 두 척도를 사용하여 얻어진 각 등급 간의 일치도를 조사한 결과 다른 원인에 의한 간손상과 약인성 간손상을 구별하는데 한계가 있고 두 척도간의 일치도가 낮아 한약 및 건강식품 등을 포함하는 약인성 간손상 평가에 유용한 새로운 척도개발이 필요하다는 보고가 있다²⁹. 이에 한약인성 간손상 조사표를 새롭게 제안한 발표도 있지만³⁰ 아직 임상에서 적용, 연구한 발표는 없는 실정으로 향후 임상에서 적극적으로 도입하고, 충분한 검토와 임상 및 연구 보고의 축적으로 한약에 의한 간손상의 체계적인 연구와 대책이 필요할 것으로 사료된다.

또한 약인성 간손상은 상당한 경우에 환자 본인이 불편함을 호소하지 않고 전혀 증상이 없이 간기능검사 상에만 이상이 발견되는 경우도 있고³⁰, 임상에서 흔히 사용하는 상용처방을 투여하는 경우라도 특이 반응으로 인한 간손상이 있을 수 있으므로 환자 상태에 대한 세심한 관찰 및 정기적

인 생화학적 검사가 행해져야 할 것이다.

IV. 결론

입원치료 중 加味六君子湯으로 인한 약인성 간손상으로 추정되는 환자에 生肝健脾湯을 투여하여 치료하였다. 생화학 검사상의 간기능수치의 이상은 5일 후에 거의 정상화되었다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부의 지역혁신센터사업으로 수행되었습니다 (RIC-07-06-01).

참고문헌

1. Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 2):26-36.
2. Lumley CE. Clinical toxicity: Could it have been predicted? Pre-marketing experience. In: Lumley CE, Walker SR, ed. *Animal Toxicity Studies. Their Relevance to Man*. Lancaster: Quay Publishing; 1990, p. 49-57.
3. Anonymous. International drug monitoring. The role of the hospital. *World Health Organization Tech Rep Ser* 1969;425:5-24.
4. 강선형, 김정일, 정경혜, 고광훈, 고평근, 황세웅, 등. 급성 독성간염 159예의 임상적 고찰. *대한간학회지* 2008;14:483-92.
5. 김동준. 독성 간손상의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 공동연구. *독성물질국가관리사업연구보고서* 2006;5:402-5.
6. 김진동, 양진모, 백창렬, 장우임, 정우철, 이강문, 등. 단일 기관에 입원한 급성 간손상 환자의 원인분석. *대한간학회지* 2007;13(3s):s235.

7. 백종태, 김명숙, 강상범. 지난 5년간 대전지역의 성인 급성 간염의 원인적 동향. *대한내과학회지* 1999;57(2):352.
8. 최홍식, 정태영. 생간건비탕을 이용한 급성 약인성 간손상 치험 1례. *대한한방내과학회지* 2004;25(4):207-11.
9. 양재훈, 이지영, 김관식, 정용준, 김형균, 이언정, 등. 한약 투여 후 발생한 급성담즙정체성(약제유인성) 간염 치험 1례. *대한한방내과학회지* 2001;22(2):251-6.
10. 김미량, 이은숙, 정병무, 윤철호, 서운교. 육미지황탕 투여 후 발생한 간독성 간염 1예. *대한한방내과학회지* 2002;23(4):716-21.
11. 織田敏次. 간장병의 진단학. 광주: 瑞光醫學書林; 1991, p. 367-9.
12. 김병운. 만성간염 3,136예에 대한 임상분석과 생간건비탕의 치료효과. *대한한의학회지* 1993;14(1):216-23.
13. 고흥, 홍석철. 한약과 양약의 장기간 사용에서 발생한 급성약물중독성 간염 치험 1례. *대한한방내과학회지* 1999;20(2):427-34.
14. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003;23(3):217-26.
15. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
16. Stricker BHCH. Drug-induced Hepatic injury. In: *Epidemiology of drug-induced hepatic injury*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992, p. 15-21.
17. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR, et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69:289-302.
18. 채희복. 약인성 간손상의 임상상 및 진단. *대한간학회지* 2004;10(1):7-18.
19. 김진배, 손주현, 이향락, 김종표, 한동수, 함준수, 등. 급성 독성 간손상의 임상적 양상. *대한간학회지* 2004;10(2):125-34.
20. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
21. 가톨릭의과대학 내과학교실. *Current Principles and Clinical Practice of Internal Medicine*. 2nd ed. 서울; 군자출판사: 2008, p. 520-2.
22. 홍원식. *정교황제내경소문*. 서울; 동의학연구소: 1981, p. 258.
23. 楊倉良 外. *毒劇中藥古今用*. 서울; 의성당: 1994, p. 1-6.
24. 황가화. *실용중의간병학*. 상해; 상해중의학원출판사: 1993, p. 777-8. 812-3.
25. 이승희, 이민수, 송미덕. 뇌경색 한방치료 중 독성간염(약물유인성 간염)으로 추정되는 간기능손상의 1례. *대한한방내과학회지* 2000;21(5):869-72.
26. 한창우, 송현석, 류광열, 김영철, 이장훈, 우홍정. 백선피(*Dyctamnus dasycarpus*)에 의한 약물 유발성 간염 1예. *대한한방내과학회지* 2003;24(2):374-9.
27. 황성하, 박진아, 장이선, 이강문, 이동수, 안병민 등. 개암풀(補骨脂; *Psoralea corylifolia*)에 의한 급성 간염 1예. *대한간학회지* 2001;7(3):341-4.
28. 조재철, 이현경, 최재원, 이영상, 정영화, 서동진. 한약 하수오(Ho-Shou-Wo) 복용 후 발생한 급성 간염 1예. *대한내과학회지* 1999;56(6):753-6.
29. 이수정, 이승환, 박창환, 이완식, 주영은, 최성규, 등. 한약재 및 건강식품에 의한 약인성 간손상의 두가지 원인산정 척도의 적용. *대한간학회지* 2003;9(3):71.
30. 윤영주, 신병철, 신우진, 장인수. 간손상 관련 한약 안전성 연구의 개선을 위한 한약인성 간손상 조사표 제안. *대한한방내과학회지* 2009;30(1):181-90.