

HPV감염질환으로 6개월 이상 한약을 복용한 환자 121명의 간기능검사(AST/ALT)에 대한 후향적 고찰

이 은* · 이경엽 · 유병국

노들담한의원

Clinical Study of Liver Function Tests (AST/ALT) of 121 HPV Disease Patients taking Herbal Medicine over 6 Months

Eun Lee*, Kyoung Yeob Lee, Byung Kook Yu

Roadledam Korean Medical Clinic

There are some controversies about the safety of herbal medicine. In order to examine the safety of herbal medicine, this study investigated the level of liver function test(AST/ALT) in patients taking herbal medicine for more than 6 months. We checked liver function in 121 patients who took herbal medicine for more than 6 months. AST/ALT were measured before treatment and every 3 months (from 3 month to 9 month). In 121 patients taking herbal medicine for more than 6 months, mean AST level after 6 months was lower than before treatment and mean ALT level after 6 months was lower than before treatment. In 20 patients with abnormal AST/ALT before herbal treatment, 18 patients 's AST/ALT changed to normal after 6 month herbal treatment. 2 patients 's AST/ALT was slightly higher than normal. One woman patient met the criteria for herb-induced liver injury(HILI) with RUCAM scores 4 after taking herbal medicine for 6 months. Although her RUCAM score decreased to zero after taking herbal medicine for 9 months. This study suggests that long-term herbal medicine for 6 months or longer is very unlikely to injury liver function. Individual-specific liver damage may occur, it can be recovered.

keywords : LFT, Long-term herbal medicine, Herb-induced liver injury

서 론

HPV(human papilloma virus)는 직경 55 nm의 DNA 바이러스로 피부와 점막에서 심상성 사마귀, 편평사마귀와 같은 여러 종류의 사마귀, 첨형콘딜로마, 외음부이형성증 및 자궁경부이형성증, 자궁경부암을 비롯한 생식기암을 일으키는 주원인으로 알려져 있다¹⁻³⁾. HPV감염으로 발생하는 질환은 다양한 치료법과 예방 백신이 개발되고 있으나 재발하는 경우가 많기 때문에⁴⁻⁶⁾ 한의학에서 HPV 감염질환 치료시 침구치료와 함께 장기간 한약치료가 필요하다⁷⁾.

그러나 장기간 한약 복용에 대한 불편한 사회적 인식이 있는 것이 사실이다. 양의학계의 약인성 간손상의 주원인이 한약이라는 보고^{8,9)}와 한약을 오래 먹으면 간이 나빠진다는 잘못된 편견이 그 원인이다. 이런 사회적 분위기로 인해 한약의 효능과 안전성에 대한 과학적 검증이 더욱 필요해진다. 따라서 다양한 한약의 안전성에 대한 연구들이 진행되었는데, 그 중 윤¹⁰⁾은 약인성 간손상의 원 인물질에 관하여 보고했고, 양¹¹⁾은 82명을 대상으로 3개월 이상 한

약 치료에서 간의 안전성과 치료 효과를 보고, 정¹²⁾은 313명을 대상으로 전향적 연구에서 한약 단독 투여군에서는 간손상이 발생하지 않았다고 보고 했다. 그리고 최근 2017년 다기관 모집단참여로 1001명의 한약투여 환자에서 한약이 간기능에 미치는 영향을 조¹³⁾가 보고하였는데 한약의 안전성을 확인할 수 있게 잘 계획된 큰 규모의 전향적 연구였다. 그러나 대규모참여 연구에서도 투약기간이 평균 15일로 단기간 연구라는 아쉬움이 있다. 따라서 장기간 한약 투여의 안전성에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

이에 저자는 HPV질환 치료를 위해 한의원에 내원한 환자 중 초진시 간기능검사를 하였고 3개월 간격으로 간기능검사를 하면서 6개월 이상 장기간 한약을 복용한 환자 121명의 간기능수치 변화를 조사하였기에 이를 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

* Corresponding author

Eun Lee, Roadledam Korean Medical Clinic, Yeoksam-dong 831-24, Gangnam-gu, Seoul, South Korea

·E-mail : euni28@hanmail.net ·Tel : +82-2-558-8541

·Received : 2018/03/07 ·Revised : 2018/08/20 ·Accepted : 2018/10/22

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2018.10.32.5.347>Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

연구 대상은 2015년 4월부터 2017년 9월 11일까지 노들담한의원에서 치료받은 HPV질환 환자 1065명으로 이 중에서 24주 이상 한약을 복용하고 3회에 걸쳐(0주차, 12주차, 24주차) 간기능검사를 실시한 121명을 대상으로 하였다. 초진일 1개월 이내 타병원에서 실시한 간기능검사서 정상소견이라고 하였으나 검사결과지를 확인할 수 없었던 환자 79명과 6개월 이내 치료가 종결된 환자 865명은 대상에서 제외되었다. 또한 치료 기간 동안 한약을 2주 이상 연속해서 중단한 경우 연구대상에서 제외하였는데 해당자가 없었다(Fig. 1).

대상자 121명은 본원에서 조제한 한약을 1일 2첩 2회씩 (1회 80cc) 복용하였고, 고혈압약, 항고지혈증약, 혈당강하제, 경구피임약, 우울증약 등 대상자들이 기존에 복용해오던 양약은 한약과 병용을 허용하였고, 치료 중 항히스타민제, 소염진통제를 복용해야할 경우 이들 양약은 한약과 병용을 허용하였으나 감기 질염 등의 증상으로 3-7일 항생제나 항진균제 복용해야 할 경우에는 그 기간 동안 한약을 중단하여 한약과 항생제, 항진균제의 병용을 금지하였다. 또한 건강기능식품은 한약 치료 기간 동안 중단하도록 하였다.

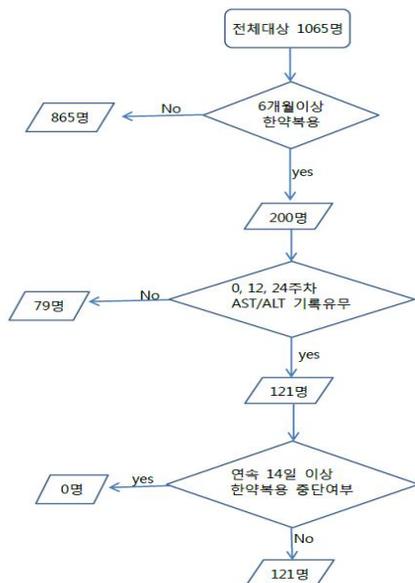


Fig. 1. Flow chat on the selection process of research subjects.

2. 연구방법

1) 초진일(0주차) 이후 12주 간격으로 3회(0주차, 12주차, 24주차) AST, ALT 수치를 검사하고 샘플을 분류하여 빈도분석, 백분율, 평균과 표준편차를 이용하여 통계 분석하였다.

2) 샘플 분류

- (1) 초진시 간기능이 정상보다 높은 군
- (2) 초진시 정상이었으나, 3개월 치료 후 간기능이 정상보다 높은 군
- (3) 초진시검사와 3개월 치료 후 검사에서 모두 정상이었으나 6개월 치료 후 간기능이 정상보다 높은 군
- 3) 간손상기준 CIOMS¹⁴⁾적용하여 RUCAM 점수를 측정하였다. RUCAM 점수는 한방내과 전문가가 환자의 음주력, 내원전 약물 및

건강기능식품 섭취력을 확인하였고, 가임기여성의 경우 임신가능성에 대한 문진도 이루어졌다. 그러나 혈액검사 부분에서 TB, ALP, AST, ALT 4가지 항목에 대한 검사가 필요하였으나 4가지 항목에 대한 혈액검사를 모두 실시하여 못하였고, AST, ALT만을 측정하여 간손상기준을 ALT가 정상보다 두 배 이상인 경우로 한정된 한계가 있다(Table 1).

4) 간기능검사는 Pioneer[®]을 사용하였다.

5) AST/ALT의 정상참고치는 AST 0-40IU/L, ALT 0-40IU/L이다.

3. 환자 동의서 작성

치료 전 환자에게 임상연구를 위한 보고서 작성을 위해 활용될 자료임을 설명하고 동의를 구한 후 치료를 진행하였다.

결 과

1. 연구대상의 일반적인 특성

전체 연구 대상자는 121명으로 남자는 51명(42.1%), 여자는 70명(57.9%)이었고, 평균 연령은 32.12세, 연령 분포는 20세 미만 13명(10.8%), 20대 42명(34.8%), 30대 46명(38%), 40대 이상 20명(16.5%)이었다(Table 2).

Table 2. Characteristics of Patients (n=121)

Variables		Number(%)
sex	M	51(42.1%)
	F	70(57.9%)
age	0~19	13(10.8%)
	20~29	42(34.7%)
	30~39	46(38.0%)
	40~	20(16.5%)
disease	warts	41(33.9%)
	verruca plana	40(33.1%)
	condyloma acuminatum	36(29.8%)
	cevical dysplasia	9(7.4%)

2. 간기능 검사

1) 121명의 평균 간기능수치는 한약 복용 전 평균 AST가 30.9(±18.2)에서 3개월 한약 복용후 26.4(±12.3)으로 낮아졌고, 6개월 한약 복용 후 25.9(±14.1)으로 5정도 낮아졌다. 한약 복용 전 평균 ALT가 28.7(±16.1)에서 3개월 한약 복용후 25.1(±11.3)으로 낮아졌고 6개월 한약 복용 후 25.7(±10.5)으로 수치가 3정도 낮아졌다(Table 3).

Table 3. Comparison of liver function before treatment, after 3months treatment and 6 months treatment (n=121)

	before treatment (mean±SD)	after 3 month (mean±SD)	after 6 month (mean±SD)
AST	30.9(±18.2)	26.4(±12.3)	25.9(±14.1)
ALT	28.7(±16.1)	25.1(±11.3)	25.7(±10.5)

2) 치료 전 간기능검사 수치가 정상보다 높았던 환자는 20명(16.5%)이었으며 이 중 6개월 이상 치료 후 이뤄진 간기능검사에서 18명은 정상으로 개선되었고 2명은 정상보다 높았으나 RUCAM 점수가 0점으로 약인성 간손상에 해당되지 않았다(Table 4).

3) 치료 전 간기능이 정상이었으나 치료 3개월 후 간기능검사 수치가 정상보다 높은 환자는 4명(3.3%)이었고, 이들의 RUCAM 점수는 1점 이하로 치료가 필요할 정도의 간손상은 아니었다. 6개월 치료 후 간기능검사에서 2명은 정상으로 바뀌었고, 2명은 정상 보다 높은 수치였으나 RUCAM 점수는 0점이었다(Table 5). 치료 전 간기능수치가 높았던 20명의 환자군에서 3개월 후 검사에서 17명은 정상으로 바뀌었고, 3명은 정상보다 높았으나 간기능수치가 2배 이상 상승하지는 않았다(Table 4).

Table 4. Patients with Abnormal AST/ALT before Treatment (n=20, 16.5%)

Gender (Age)	Disease	before		after 3 month		after 6-9 month		RUCAM (score) last
		AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	
F(12)	warts	32	66	20	23	22	20	0
F(12)	warts	126	49	78	20	42	22	0
F(15)	warts	32	43	30	20	20	20	0
M(24)	warts	46	20	20	20	20	20	0
M(26)	warts	45	20	20	20	20	43	0
M(26)	warts	54	26	20	20	20	25	0
F(31)	warts	51	27	22	21	20	21	0
M(34)	warts	20	91	20	27	20	24	0
M(36)	warts	59	77	21	35	20	52	0
F(49)	warts	84	20	20	20	31	31	0
F(11)	verruca plana	96	85	41	20	33	20	0
F(26)	verruca plana	54	23	40	40	28	22	0
F(28)	verruca plana	62	49	20	20	23	20	0
F(29)	verruca plana	46	22	44	20	20	20	0
F(34)	verruca plana	41	20	29	47	20	20	0
M(36)	verruca plana	57	52	20	31	20	31	0
M(25)	condyloma acuminatum	94	20	20	20	21	20	0
M(25)	condyloma acuminatum	44	20	26	23	26	23	0
M(26)	condyloma acuminatum	41	20	20	20	20	20	0
F(51)	cevic dysplasia	100	36	25	26	20	31	0

Table 5. Patients with Abnormal AST/ALT after 3 Month Treatment (n=4, 3.3%)

Gender (Age)	Disease	before treatment		after 3 month		after 6 month		after 9 month		RUCAM (score) 3month → last
		AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	
M(37)	warts	20	20	21	67	44	36			1→0
M(29)	verruca plana/warts	36	36	20	43	20	20	20	20	0→0
M(34)	verruca plana	22	22	20	46	20	46			1→0
M(36)	verruca plana	20	20	59	77	20	20	20	20	1→0

4) 치료 전 그리고 3개월 치료 후 간기능검사가 정상이었으나 치료 6개월 후 간기능검사 수치가 정상보다 높은 환자는 6명(5.0%)이었고 1명 여성 환자에서 RUCAM 점수가 4점으로 간손상의 가능성이 있었고 나머지는 RUCAM 점수가 2점 이하로 간손상의 가능성이 희박하였다.

간손상 가능성이 있는 여성 1명의 RUCAM는 투약 후 90일 이상 지나서 간기능수치가 높아짐(1점), 치료 중 알콜 섭취 있었음(1점), 약물 이외의 간손상 원인 조사에서 원인을 찾을 수 없음(2점)으로 총 4점이 산정되었다. 약인성간손상 가능성이 있었지만 한약

치료 중단 없이 총 9개월간 한약을 복용한 후 검사에서 AST 20IU/L, ALT 20IU/L, RUCAM 점수 0점으로 간기능이 회복되었다(Table 6).

치료 전 간기능수치가 높았던 20명의 환자군에서 2명은 6개월 후 검사에서도 정상보다 높았으나 간기능수치가 2배 이상 상승하지는 않았다(Table 4).

Table 6. Patients with Abnormal AST/ALT after 6 Month Treatment (n=6, 5.0%)

Gender (Age)	Disease	before treatment		after 3 month		after 6 month		after 9 month		RUCAM (score) → last
		AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT	
M(25)	warts	20	20	20	20	20	68			1
F(42)	verruca plana	20	20	20	20	102	226	20	20	4→0
F(20)	condyloma acuminatum	23	23	20	20	35	56			1
F(21)	condyloma acuminatum/warts	27	27	20	20	20	43			0
F(23)	condyloma acuminatum	20	20	31	38	141	43			2
M(31)	condyloma acuminatum	20	20	20	20	54	48			1

고 찰

약인성 간손상은 약물에 의해서 발생하는 간손상을 말하며 두 종류로 구분되는데, pyrrolizidine alkaloids 등과 같은 내인성간독소에 기인하는 용량 의존적 간손상과 내인성 간독소에 의한 독성과는 달리 예측할 수 없는 특이성, 즉 체질성 반응에 의한 간손상이 있고¹⁾ 발생 기전은 독성물질 또는 그 대사산물에 의한 산화스트레스에 의한 간세포성 손상이거나 담즙정체에 의한 2가지로 구분된다. 국제적으로 통용되는 간손상 기준은 1989년 CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 채택한 기준으로 임상 증상의 발현이나 조직학적 소견과는 무관하게 생화학적 검사 결과만으로 정의하는데, d-BIL와 ALT중 하나가 정상 상한치의 2배 이상, 또는 t-BIL, AST, ALP 중 하나가 정상 상한치의 2배 이상이면서 다른 검사 항목도 동반 상승될 때를 ‘간손상’으로 보고 RUCAM score에 따라 9점 이상인 경우는 ‘확정적(definitive)’, 6점에서 8점까지는 ‘가능성높음(probable)’, 3에서 5점까지는 ‘가능성있음(possible)’으로 분류한다¹⁴⁾(Table 1).

약용식물 사용이 국내외적으로 증가하면서 한약재를 포함한 생약에 의한 효과와 함께 부작용 보고도 늘고 있으며 특히 한약에 의한 간손상에 대한 관심이 높아지고 있다^{15,16)}. 한약 안전성에 대한 해외 보고에 의하면 독일내 중독전통의학병원에서 치료한 1507명을 대상으로 한 연구¹⁷⁾에서 한약에 의한 간손상은 0.9%가 발생하였고, 국내 한의계 보고에 의하면 한방병원에 입원한 1001명 대상으로 한 전향적 연구¹³⁾에서 한약 복용후 간손상이 0.6%에서 발생하였다. 한약의 안전성 연구와 비교할 만한 서구의 약인성간손상에 대한 연구를 보면, 스위스 병원에 입원한 4209명에 대한 연구¹⁸⁾에서 약인성간손상 발생률이 1.4%였고, 프랑스에서 발표한 전향적 연구¹⁹⁾에서 약인성 간손상이 1.3%이 발생하였다. 위 사례에서 단편적으로 비교하기는 어렵지만, 한약에 의한 간손상은 일반 약물

의한 간손상보다 많지 않고 오히려 적다고 할 수 있다.

미국 간학회지에 발표된 연구²⁰⁾에서 미국내 1198명의 약인성 간손상 환자에서 항생제가 원인약물의 46%를 차지한다고 보고하였고 또 다른 보고²¹⁾에서는 항진균제, 항생제 순으로 약물성간손상이 발생한다고 하였다. 이에 반해 국내 서양의학회에서의 보고는 상이한데, 임⁵⁾은 184명의 유독성 간염보고에서 원인 약물로 한약이 43.5 %, 민간요법이 33.7 %, 양약이 21.7 %라고 하였고, 강⁹⁾은 급성 독성간염 환자 159명의 조사에서 한의사가 처방한 한약이 41.5%, 양약이 23.9 %라고 하였다. 반면 한의학계에서 보고한 대다수 보고에서는 한약이 간손상을 유발하지 않고 안전하며, 오히려 간기능을 개선시킨다고 보고하였다^{11,12,22)}. 이처럼 한약의 안전성에 있어서 서로 상반되는 견해가 있는 것은 연구 설계 단계에서 차이가 나기 때문인데, 한의학계의 논문들은 실제로 한약이 간에 미치는 영향을 측정하기 위해서 한약을 복용하기 전과 복용 후의 간수치를 측정한 반면, 서양의학회계의 논문은 간독성 발생 사례 중심으

로 원인을 추정하는 논문이기 때문이다. 원인추정 보고는 한약 복용전 환자 상태를 알기 어렵다는 점과 한의사가 처방한 한약 외에 민간에서 유통되는 다양한 한약재를 모두 한약이라는 이름으로 지칭하고 있는 점 등에서 편향된 점이 있으며, 이런 보고들이 한약이 간을 나쁘게 한다는 잘못된 인식을 심어줄 수 있고 실제 임상에서 환자들이 한약을 복용을 꺼리는 원인이 되고 있다.

본원에서는 환자들이 한약의 안전성에 대해서 신뢰하고 치료받을 수 있도록 하기 위해서 2015년 4월 1일부터 한약 투약 전 AST와 ALT 검사를 하였고, 이후 3개월마다 주기적으로 검사를 해왔다. 저자는 그간의 데이터를 바탕으로 장기간 한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 평가하기 위해서 본원에서 6개월 이상 한약을 투약한 HPV환자 121명의 간기능검사 결과를 후향적으로 조사하였고 6개월 이상 한약 복용 후 평균 AST와 ALT가 저하되어 장기간 한약 복용이 간손상을 일으키지 않는다는 것을 확인할 수 있었다. 6개월 이상 지속적으로 한약을 복용한 121명의 평균 AST와 ALT는

Table 1. CIOMS score for causality assessment in drug-related liver injury

RUCAM(CIOMS) 척도							
간세포형			담즙정체형과 혼합형		평가		
증상발현까지 시간					점수	증상	
합당치 없음	투여 시작 전 증상발현 중요15일후증상발현 (서서히 대사되는 약제제외)		투여 시작 전 증상발현 중요30일후증상발현 (서서히 대사되는 약제제외)		관련없음		
알 수 없음	증상발현까지의 시간에 대한 정보가 없을 때					불충분함	
투여시작부터의 시간	최초투약	재 투약	최초투약	재투약			
투여시작점	5-90일	1-15일	5-90일	1-90일	+2		
합당함	<5일, >90일	>15일	>5일, >90일	>90일	+1		
투여종료부터의 시간	최초투약	재 투약	최초투약	재투약			
합당함	15일 이하	15일 이하	30일 이하	30일 이하	+1		
경과	ALT최고치와 정상치의 차이(배수)		ALP(TB)최고치와 정상치의 차이(배수)				
약물 투여 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 힘들	정보가 없거나 30일 이후 50% 이상 감소		지속되거나 증가 또는 정보 없음		0		
E. 약재역할에 반함	30일 이후에 50%미만 감소 또는 재 증가		적용사항 없음		-2		
투여 지속시 결정불가	모든 상황					0	
위험인자	알코올(존재, 결여)		알코올 또는 임신(존재, 결여)		+1,0		
	환자나이 55세(이상, 미만)		환자나이 55세(이상, 미만)		+1,0		
동반투여약물							
동반약물에 대한 정보가 없거나 증상발현 시점과 맞지 않는 시간적 간격					0		
동반약물이 있으며 증상발현이 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-1		
간독성이 알려진 동반약물이며 증상과는 시사적이거나 합당한 시간적 간격					-2		
동반약물이 있으며 간독성 역할의 증거가 밝혀짐(양성 재투여반응 및 기타증거)					-3		
약물 이외의 간손상 원인조사							
1군(8대원인)=A형, B형, C형간염, 담도폐쇄, 알코올중독, 최근저혈압 2군=기저질환의 합병증 : CMV, EBV, HSV의 시사조건			1군과 2군을 전부 배제		+2		
			1군의 6대 원인을 배제		+1		
			1군의 4-5 원인을 배제		0		
			1군의 4가지 미만 원인 배제		-2		
			비약물성 원인 강력 의심시		-3		
약물의 간독성에 대해 알려진 가 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		
약물투여에 대한 반응							
양성반응	약제로 ALT가 2배 이상 상승		약제로 ALP(TB)가 2배 이상 상승		+3		
합당한 소견	첫 투약시보다 2배 이상 상승		첫 투약시보다 2배 이상 상승		+1		
음성반응	상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		상승폭이 N이나 일차시 보다 적을 때		-2		
미실시 또는 해석불가	모든 상황					0	
판정:확정적(Definitive)≥9, 가능성높음6-8, 가능성있음3-5, 가능성희박1-2, 진단배제≤0							

낮아졌다. AST는 치료 전 30.9(\pm 18.2)IU/L에서 3개월 한약 복용 후 26.4(\pm 12.3)IU/L으로 낮아졌고, 6개월 이상 한약 복용 후 25.9(\pm 14.1)IU/L으로 수치가 5정도 낮아졌다. 또 ALT는 치료 전 28.7(\pm 16.1)IU/L에서 3개월 한약 복용 후 25.1(\pm 11.3)IU/L으로 낮아졌고, 6개월 복용 후 25.7(\pm 10.5)IU/L으로 수치가 3정도 낮아졌다(Table 3).

AST와 ALT는 모든 조직에 있으며 조직 장애시 혈중으로 유출되는데, ALT는 특히 간에 민감하고, AST는 간세포 이외 근육세포에도 존재하여 임상적으로 간장애가 의심될 때는 AST보다는 ALT를 사용한다²³⁾. 고²⁴⁾에 의하면 대학생 2646명의 무작위 ALT검사에서 8%가 정상보다 높았고, 또 다른 연구⁰에 의하면 한방병원에 내원한 환자 대상 무작위검사에서 ALT초과가 8.5%, 무증상 간기능이상자가 17.1%로 보고되었다. 증상이 AST, ALT 상승시에는 알콜, 약물 및 건강보조식품 복용, 운동, 바이러스성 감염 등에 대한 자세한 문진이 필요하며, 특히 간에 민감한 ALT와 달리 근육에 존재하는 AST가 단독으로 지속적 상승을 보일 때는 근육질환을 의심해볼 수 있다²³⁾.

본 연구에서도 한약 복용 전 간기능이 정상보다 높은 환자는 20명(16.5%)이었는데, 간과 관련한 임상 증상은 발견되지 않았고, 바이러스성 감염 환자는 없었다. 치료 전 문진을 통해서 환자의 음주력 및 현재 복용 중인 약물 및 건강기능식품 섭취력을 확인하였고, 가임기 여성은 임신 가능성에 대해서도 확인하였다. 치료 전 간기능수치가 정상보다 높은 환자 20명(16.5%) 중 2명은 ALT가 정상보다 2배 이상 높아서 약인성 간손상이 의심되었다. 34세 남자 1례는 주 2-3회 정도의 알콜 섭취가 있었고, 11세 여자 1례는 건강기능식품을 복용하고 있었다. 이들에게 간보호 효과가 있는 인진, 오미자 등의 약재를 HPV감염질환치료약에 가감하였고 한약 복용 3개월, 6개월 후 간기능수치는 정상 범위에 들었다. 치료 전 간기능수치가 높았던 환자군 20명 중 간손상이 의심되는 2명을 제외한 나머지 18명에게는 간보호를 위한 약재를 가감하지 않고 HPV감염질환 치료약만을 처방하였다(Table 4).

HPV질환치료 한약에 간보호 효과가 있는 약재를 가감하는 것은 ALT, AST 검사에서 하나라도 정상범위의 2배 이상 상승하였을 때를 기준으로 하였다. AST, ALT 수치가 정상보다 높지만 2배 이하일 경우에는 간보호 효과가 있는 한약재를 가감하지 않고 HPV질환치료약만을 처방하였다. 한약치료를 받는 환자는 치료 기간 동안 알콜과 건강기능식품 섭취를 금하였고 양약을 복용해야할 경우 한의사에게 자신이 복용하는 양약을 모두 고지하도록 하였다.

한약과 양약의 병용에 대해서는 고혈압약, 항고지혈증약, 혈당강화제, 경구피임약, 갑상선호르몬약, 우울증약 등 본원에 내원하기 전부터 환자가 복용해왔던 약은 한약과 병용을 허용하였다. 그리고 한약치료 기간 내에 발생한 근골격계질환이나 알려지 질환으로 소염진통제, 항히스타민제를 복용해야 하는 경우에도 이들 양약은 한약과 병용을 허용하였다. 그러나 감기나 질염, 장염 등으로 항생제나 진균제를 복용해야할 경우에는 한약복용을 중지하도록하여 한약과의 병용을 금지하였다. 이는 항생제와 항진균제에 의한 약인성간손상에 대한 보고^{29,21)}가 많았기 때문에 한약치료 중 간기능손상에 미치는 영향을 최소화하기 위함이었다. 그러나 장기간 한약 복용에

다른 간기능에 미치는 영향에 대한 부분에서는 양약복용을 완전히 제한하지 못하였기 때문에 한계가 있으며, 양약과 한약을 병용한 부분에 대한 추가 분석이 필요하다. 일반적으로 임상 증상 없이 간기능수치가 높을 경우 이를 인지하기 어려운데, 가령 이런 환자가 한약을 복용하고 나서 간손상이 발생한다면 이는 한약에 의한 간손상으로 오인될 소지가 있다. 치료 전 간기능검사를 활용한다면 한약을 안심하고 복용할 수 있을 것이라 생각된다.

치료 전 간기능이 정상이었으나 3개월 한약 복용 후 간기능이 정상보다 높은 환자는 4명(3.3%) 이었는데, CIOMS에 의거한 RUCAM 점수가 1점 이하로 간손상이 희박하거나 없었다. 6개월 한약 복용 후 간기능검사에서 2명은 정상으로 회복되었고 2명은 정상보다 약간 높았는데, 한 명은 AST가 44IU/L, 다른 한 명은 ALT가 46IU/L였다(Table 5). 치료 전 간기능이 높았던 환자 20명 중 17명은 3개월 한약 복용 후 정상범위에 들어왔고 3명은 정상보다 높았으나 AST, ALT 수치가 2배 이상 상승하지 않아서 HPV질환치료약만을 처방하였고 간보호 효과가 있는 약재를 가감하지 않았다.

치료 전과 3개월 치료 후 간기능이 모두 정상이었으나 6개월 한약 복용 후 간기능이 정상보다 높은 환자는 6명(5.0%)이었고 CIOMS 진단에 의한 간손상 가능성이 있는 환자는 1명(0.83%)이었는데, HPV질환 치료를 위해서 9개월까지 한약을 복용을 한 후 간기능은 정상이었다(Table 6).

약인성 간손상의 가능성이 있는 1례는 42세 여자 환자로 얼굴과 목, 가슴, 전신에 발생한 구진으로 피부과에서 편평사마귀 진단을 받고 본원에 내원하였다. 熱毒壅滯 兼 氣血瘀滯型으로 변증하고 HPV질환치료한약을 1일 2회 복용하였다. 초진시 간기능검사(2016.2.26)와 3개월 한약 복용 후 간기능검사(2016.5.21)에서는 정상이었으나 6개월 후 간기능검사(2016.8.20)에서 ALT 226IU/L, AST 102IU/L로 상승하였고 RUCAM 점수가 4으로 간손상의 가능성이 있었다. 이 환자의 경우 AST, ALT가 정상보다 4배 이상 높았음에도 불구하고 간과 관련한 임상증상은 보이지 않았는데, 한²⁵⁾의 보고에도 증상없는 간기능이상자가 17.1%를 차지함을 보고한 바 있다. RUCAM score 기준 '간손상 가능성있음(possible)'에 따라 복약을 중단하고 간기능개선 치료약 生肝健脾湯²⁶⁾을 15일간 복용시켰으며 이후 검사(2016.9.10)에서 ALT 46IU/L, AST 86IU/L로 낮아져 HPV질환치료약에 오미자 6 g과 인진 10 g을 가감하고, 황금을 한약에서 제외하였다. 2주 후 검사(2016.9.24)에서는 AST 20IU/L, ALT 24IU/L로 간기능이 정상으로 회복되었다. 총 9개월 간 HPV질환 치료 한약을 복용한 후 편평사마귀가 완치되었고 간기능검사(2017.2.12)는 AST 20IU/L, ALT 20IU/L로 정상이었다. 본 연구에서 간손상이 발생한 환자의 한약에는 간손상과 관련이 있다고 기존에 보고된 한약재^{27,28)}중 황금, 황련, 백복령 2g, 감초3g 등이 포함되어 있었고 이 중 황금으로 인한 간손상의 가능성을 염두에 두고 황금을 제외한 한약을 처방하였고, 이 후 간기능은 정상으로 회복되었다.

학계에 보고된 한약에 의한 간손상은 개체특이성, 체질성 반응에 의한 것으로 예측이 불가능한데, 정기적인 간기능검사를 통해서 약인성 간손상을 예측하고 질환을 치료한다면 한약의 안전성에 대

한 정확한 평가가 이뤄질 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서 아쉬운 점은 한약만을 단독으로 복용한 것이 아니라 양약을 병용한 부분이 있기 때문에 변수를 제한하지 못한 한계가 있어서 장기간 한약투여가 간기능에 미치는 영향을 온전히 반영하지 못하였다는 점이다. 그러나 모든 양약을 배제하고 한약만 복용하도록 하는 것이 임상에서 현실적으로 어려운 일이기에 임상한 의사는 한약치료 중 환자가 복용하는 모든 양약에 대한 정보를 알고 적절히 대처할 필요가 있다고 생각된다.

또한 본 연구에서 약인성간손상의 기준인 CIOMS에서 요구하는 혈액검사항목을 모두 측정하지 못하고 AST, ALT 항목만을 측정하여 간손상에 대한 기준이 CIOMS¹⁴⁾에 미치지 못한 한계가 분명하다. 앞으로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

2015년 4월 1일부터 2017년 9월 11일까지 노들담한의원에서 초진시 간기능검사와 6개월 이상 HPV감염질환 치료 한약 복용 후 간기능검사를 받은 환자 121명의 간기능수치를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

6개월 이상 한약을 복용한 121명의 평균 AST, ALT는 한약 복용 전보다 낮아졌다.

치료 전 간기능이 높았던 20명(16.5%)은 6개월 이상 한약 복용 후 18명은 간기능이 정상으로 호전되었고 2명은 정상범위를 약간 벗어난 정도로 호전되었다.

6개월간 한약 복용에서 1명(0.8%)의 약인성 간손상이 발생했으나 이후 한약 치료로 간손상이 회복되었고 총 9개월간 한약 복용 후 HPV감염질환이 완치되었고 간기능도 정상이었다.

References

1. The Harrison Institute of Internal Medicine. Harrison's Internal Medicine. Seoul: Jungdam; 1997, p. 80, 1585-9.
2. World Health Organization. Vaccines against human papillomavirus. World Health Organization 2010. Available from : URL:<http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd.shtml/shtml/shtml>
3. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. Acta Dermatovenerol APA. 2011;20(3):145-54.
4. Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Treatment of Verruca Plana by Alexandrite Laser. Korean J dermatol. 2000;38(7):864-7.
5. Mario M, Fabiana G. Treatment of genital lesions with diode laser vaporization. BMC Urology. 2015;15:39-45.
6. Lee JH, Kim CW, Kim SS. Preliminary study of intralesional bleomycin injection for the treatment of genital warts. Ann Dermatol. 2015;27:239-41.
7. Lee KB, Lee E, Cho NK. Medicine Treatment for 326 patients with Genital Warts : Retrospective Chart Review Purpose : To observe effects of Korean Medic. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2015;28(4):196-207.
8. Lim JH, Kim YS, Lee YN, Kim SG, Jeong SW. Gastroenterology ; Clinical Characteristics and Pathological Findings in Patients with Toxic Hepatitis. Korean J Medicine. 2011;81(1):55-63.
9. Kang SH, Kim JI, Jeong KH, Ko KH, Ko PG, Hwang SW, et al. Clinical characteristics of 159 cases of acute toxic hepatitis. Korean J Hepatol. 2008;14(4):483-92.
10. 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 Oriental Med. 2009;30(2):30-45.
11. Yang JI, Lee KH, Kim YS, Shin MK, Yoo JH, Chang GT. A report on liver function tests of 82 psoriasis patients taking herbal medication over 3 months. J Korean Oriental Med. 2012;33(3):95-104.
12. Jeong TY, Park BK, Cho JH, Kim YI, Ahn YC. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. J Ethnopharmacol. 2012;143(3):884-8.
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 Jun 2. doi:10.1007/s00204-017-2007-9.
14. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. J Hepatol. 1990;11:272-6.
15. Park YC, Park HM, Lee SD. Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology. J Korean Oriental Med. 2011;32(4):55-63.
16. WHO Traditional Medicine Strategie 2002-2005. World Health Organization; 2002.
17. Melchart D, Linde K, Hager S, Kaesmayr J, Shaw D, Bauer R, Weidenhammer W. Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. JAMA. 1999;282:28-9.
18. 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;61:135-43.
19. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdigué P, Montastruc JL. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Br J Clin Pharmacol. 2000;50:479-84.

20. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065-76.
21. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, et al, Features and Outcomes of 889 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study, *Gastroenterology*. 2015;148(7):1340-52.
22. Han DJ, Park SM, Kang BG, Lee JW, Na RH, Bang CH, et al. Review on the changes of liver function parameters after administration of herbal medicine. *Korean J Oriental Phygiology & Pathology*. 2008;22(6):1390-6.
23. Kim DY. Interpretation of examinations common to physicians : liver function tests. *Korean Academy of Internal Medicine Spring Academic Congress 2014*;No:5-11. <http://www.riss.kr/link?id=A100053540>
24. Ko H, Kim KT, Shin SM. Prevalence of HBsAg positive and abnormal hepatic enzyme among college students by health examination in a Korean medicine hospital. *J Int Korean Med*. 2015;36(4):470-7.
25. Han CW, Kim SY, Min KS, Lee JH, Lee SH, Youn YS. Incidence of liver function test abnormality among patients hospitalized in an oriental hospital. *J Korean Oriental Med* 2010;31(2):109-13.
26. Ko H, Hong SK. Acute hepatitis after taking herbal medicine with Western drugs-1 case report. *J. Internal Korean Med*. 1999;20(2):711-8.
27. Jang IS, Yang CS, Lee SD, Han CH. A review of herbal medicinal products associated with toxic events in Korea. *J Korean Oriental Med* 2007;28(1):3-7.
28. Pack YC, Park HM, Lee SD. Inducible mechanisms for hepatotoxicity caused by traditional Korean medicines in a view of toxicology. *J Korean Oriental Med* 2011;32(4):55-63.