

한약복용이 한방병원 입원환자의 간 기능에 미치는 영향에 대한 후향적 관찰

서형범, 서희정, 심소현, 이 찬, 조임학, 한창우, 김소연, 최준용, 박성하, 윤영주, 홍진우, 권정남, 이 인
부산대학교 한의학전문대학원 내과학교실

Effect of Herbal Medicine on Liver Function in Korean Medical Hospital Inpatients: A Retrospective Chart Review

Hyung-bum Seo, Hee-jeong Seo, So-hyun Shim, Chan Lee, Im-hak Cho, Chang-woo Han,
So-yeon Kim, Jun-yong Choi, Seong-ha Park, Young-ju Yun, Jin-woo Hong, Jung-nam Kwon, In Lee
Dept. of Korean Internal Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to investigate liver function test results in admitted patients before and after herbal treatment.

Methods: 54 subjects admitted to hospital had liver function tests (aspartate aminotransferase, alanine amino transferase, alkaline phosphatase, total bilirubin) before and after herbal treatment from 1 March 2017 to 30 June 2019.

Results: Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and alkaline phosphatase were not significantly changed ($p>0.05$). On admission, 11 patients had abnormal liver function, while seven patients had abnormal results in alkaline phosphatase upon discharge. Three of the seven were normal when they were hospitalized.

Conclusions: This study suggests that herbal treatment may have no effect on liver injury.

Key words: herbal medicine, liver function, drug-induced liver injury

1. 서론

‘약인성간손상(Drug induced liver injury, DILI)’이란 외부 약물에 포함된 독성 물질에 의해 간세포가 손상되거나 독성 물질이 간의 기능에 영향을 주는 경우를 의미한다. 독성물질이 간에 유입되면 간세포 내 대사 과정을 거쳐 소변 또는 담도를 통

해 간세포 밖으로 유출된다. 이 과정에서 발생하는 다양한 화학적 작용은 여러 가지 형태의 간 손상을 유발할 수 있다¹⁾.

한약으로 인한 약인성 간손상이 발생하는 이유에 대해 인과관계를 규명하는 것은 어려움이 따른다. 한의사로부터 처방 받은 한약 이외의 건강기능식품이나 상용 약약을 함께 복용하는 경우 한약이 간손상을 유발하는 유일한 변인인지를 구별하는데 어려움이 있다. 또한 한약의 약인성 간손상에 관한 연구가 기관이나 연구 방식에 따라 상반된 결과를 보고하고 있는 상황 역시 유의한 결론을 내리는데

· 투고일: 2019.11.29, 심사일: 2019.12.27, 게재확정일: 2019.12.27
· 교신저자: 이 인 경상남도 양산시 물금읍 부산대로 49
부산대학교 한의학전문대학원
TEL: 055-360-5956 FAX: 055-360-5956
E-mail: leein21@hanmail.net

어려움을 초래한다². 독성 간염 원인 약제 중 한약의 비율이 43.5%라고 보고한 연구와 간 독성으로 입원한 환자의 27.5%는 한약이 원인이라고 보고한 연구가 있다^{3,4}. 그러나 한의학계의 전향적 연구에서는 이와 다른 결과를 도출하고 있다. 다기관 한의과대학병원에서 1001명을 대상으로 한 한약과 간 손상에 대한 연구에서 6(0.6%)명의 약인성 간 손상만을 보고했다⁵.

이에 저자는 상기 연구들의 한약 투여와 간 기능 손상에 대한 상반된 결과를 토대로 부산대학교 한방병원에서 처방되고 있는 한약과 간 기능 손상의 연관성을 확인해 보고자 하였다. 본 연구는

2017년 3월부터 2019년 6월까지 부산대학교 한방병원에 입원한 환자를 대상으로 입원 시 수행한 간 기능 검사 결과와 퇴원 시 수행한 간 기능 검사 결과를 비교 분석한 것이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구의 대상은 2017년 3월 1일부터 2019년 6월 30일까지 부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터에 입원한 환자 536명 중에서 입원 3일 전과 퇴원 후 3일 이내 간기능 검사를 시행한 54명의 환자이다.

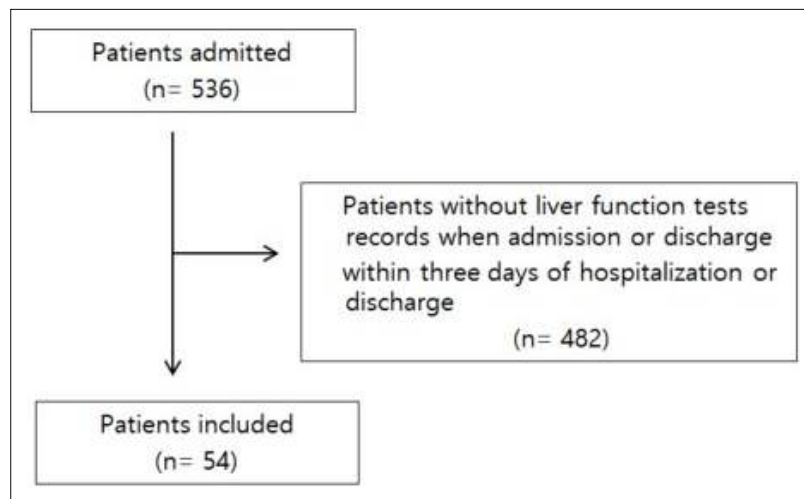


Fig. 1. Flow chart illustrating patient selection.

2. 연구방법

1) 본 연구는 부산대학교 한방병원의 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board)를 통해 심의면제를 받았다(IRB No. E2019012). 전자의무 기록을 통한 후향적 연구로 환자들의 수, 성별, 입원 일수, 진단명, 복용약물의 빈도분석, 양약복용 유무, 혈액 검사 등을 파악하였다. 나이와 입원일수의 평균값 분석하였고 혈액검사는 입원과 퇴원 시 당약복용 전과 후의 간기능 검사 Aspartic aminotransferase

(AST), Alanine amino transferase(ALT), Alkaline phosphatase(ALP), Total bilirubin(T.Bili)의 평균값과 표준편차, 간손상 및 간기능검사 이상의 유병률을 비교 분석하였다. 검사결과는 부산대학교병원 임상병리과의 정상범위를 참고하였다(Table 1).

Table 1. Normal Range of Liver Function Test

Test	Normal values
AST (IU/L)	0-50
ALT (IU/L)	0-50
ALP (U/L)	30-120
T.Bili (mg/dL)	0.3-1.2

AST : aspartic amino transferase, ALT : alanine amino transferase, ALP : alkaline phosphatase, T-Bili : total bilirubin

2) 간손상의 진단도구는 RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 진단척도를 적용하여 ALT가 정상 상한치에 5배 초과 이거나 ALP가 정상 상한치에 2배 초과 될 때 '간손상'으로 분류하였다. 간손상은 ALT/ALP 비(Ratio: R)에 따라서 간세포성($R \geq 5$), 담즙성($R \leq 2$), 혼합형($2 < R < 5$)로 분류하였다⁶. 검사 항목 중 정상범위를 초과하고 간손상 분류에 해당되지 않는 경우는 '간기능검사

이상'으로 정의하였다.

3) 연구 결과 분석은 SPSS Statistics 21을 사용하였으며, 각각 수치의 전후 비교를 위해 Paired T-test를 이용하였다.

III. 결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

총 연구 대상자 54명 중 남자는 22명(40.7%), 여자는 32명(49.3%)이었다. 평균연령은 66세이며 평균 입원기간은 52일이었다. 한약복용기간과 입원기간과 동일하였으며 모든 대상자는 한약과 양약을 병용투여 하였다. 대상자들의 진단명은 뇌경색증이 12명(22.2%), 뇌내출혈이 8명(14.8%), 지주막하 출혈이 7명(12.9%)으로 순으로 많았다(Table 2).

Table 2. Patients Characteristics

Patients	Male/Female	Total
Number (%)	22 (40.7)/32 (49.3)	54 (100)
Mean age	61/70	66
Mean duration of hospitalization	56/50	52
Herbal and conventional drug (%)	22 (100)/32 (100)	54 (100)
Diagnosis	Number (%)	
Cerebral infarction	12 (22.2)	
Intracerebral hemorrhage	8 (14.8)	
Subarachnoid hemorrhage	7 (12.9)	
Intracranial hemorrhage	4 (7.4)	
Olivopontocerebellar atrophy	3 (5.5)	
Guillain-Barre syndrome	2 (3.7)	
Intraventricular hemorrhage	2 (3.7)	
Moyamoya disease	2 (3.7)	
Others	14 (25.9)	

2. 사용된 처방 분석

가장 많이 투여된 처방은 삼령백출산변방으로 9명(16.6%)에게 처방되었다. 십전대보탕과 신비탕

이 각각 5명(9.2%), 보신익뇌탕가미방 및 청리자감탕이 4명(7.4%)의 비율로 처방되었다(Table 3).

Table 3. Frequency of Prescribed Herbal Medicine

Name	Normal (%)
參苓白朮散	9(16.6)
十全大補湯	5(9.2)
神祕湯	5(9.2)
補腎益腦湯加味	4(7.4)
清離滋坎湯	4(7.4)
清心蓮子湯	3(5.5)
六味地黃湯	3(5.5)
四物安神湯加味	2(3.7)
五苓散	2(3.7)
生肝健脾湯	2(3.7)

3. 입원과 퇴원 시 간기능 검사 비교

AST, ALT, ALP의 평균값은 입원 시와 비해 퇴원 시에 감소치를 보였으나 통계적으로 유의한 변화는 없었다($p>0.05$). T.Bili의 평균값은 입원 시에 비해 퇴원 시에 0.50 ± 0.22 에서 0.60 ± 0.23 으로 통계적으로 유의하게 증가($p<0.05$)하였다(Table 4).

입원과 퇴원 시 간 손상으로 진단받은 대상자는 없었다. 입원 시 간기능 검사 이상 대상자는 11명이었으며 퇴원 시에는 7명 이었다(Table 5). 퇴원 시 간기능 검사 이상 대상자 7명의 ALP의 결과에서만 정상 범위를 초과하였으며 그 중 3명의 대상자는 입원 시 간기능 검사 결과는 정상이었다(Table 6).

Table 4. Comparisons of LFT between Admission And Discharge

	Admission	Discharge	P-value*
AST (IU/L)	25.72±8.48	23.65±6.83	0.090
ALT (IU/L)	22.78±16.06	21.13±11.33	0.466
ALP (U/L)	98.44±32.59	92.185±22.93	0.050
T-bili (mg/dL)	0.50±0.22	0.60±0.23	0.002*

LFT : liver function test, AST : aspartic amino transferase, ALT : alanine amino transferase, ALP : alkaline phosphatase, T-Bili : total bilirubin

Table 5. Distribution of Diagnosis between Admission And Discharge

Diagnosis	Admission	Discharge
Normal	43	47
Abnormal liver function	11	7
Liver injury	0	0
Total	54	54

Table 6. Cases with Abnormal Liver Function upon Discharge

Gender (age)	ALP	
	Admission	Discharge
F (63)*	110	132
F (83)*	95	126
M (40)*	118	125
M (73)	179	127
M (57)	160	146
F (17)	151	136
M (34)	187	151

* Normal liver function on admission

IV. 고찰

외부약물에 의해 간세포가 손상되거나 간의 기능에 영향을 주는 경우를 ‘약인성간손상’이라고 한다. 약인성간손상을 독성학적인 측면에서 접근하려는 시도는 있으나 한약의 간독성에 대한 확실한 원인적 연관성을 규명하기에는 구체적 자료가 부족하여 전반적으로 파악하기에는 어려움이 있다⁷. 가장 자주 사용되는 방법으로 7가지 항목(증상발현까지 시간, 경과, 위험인자, 동반투여약물, 약물 이외의 간손상 원인조사, 약물의 간독성에 대해 알려진 기 정보, 재투여에 대한 반응)을 점수표로 환산하여 확률적인 판정을 내리는 방법인 RUCAM score가 있다⁶.

서양의학계의 연구에서 약인성간손상의 상당한 원인으로 한약복용이 간기능 검사 수치를 상승시킨다는 보고가 있다. 후향적 연구에서 급성 간손상으로 입원한 환자 중 한약 원인 비율이 39.7%라고

보고 하였고 전향적 연구에서는 위중한 독성 간염의 원인으로는 한약과 한약재가 57.9%라고 보고하였다^{8,9}.

반면 한의학계의 보고에서는 간손상을 일으키는 경우가 드물거나 오히려 상승된 간기능 검사 수치를 감소시키는 효과가 있다고 보고하고 있다. 한약만 복용한 57명의 환자에서는 간 기능 이상이 관찰되지 않았고 양약을 병행한 환자 256명중 6명에서는 간기능 이상이 관찰되었다고 보고하였으며 다른 후향적 연구에서는 8년 동안 6894명을 대상으로 입원 시 간손상 판정을 받은 환자가 총 354명에서 한방치료를 받은 후 퇴원하는 환자의 간 손상 판정을 받은 환자는 129명으로 감소했다고 보고하였다^{10,11}. 이처럼 상반된 연구결과는 한약 이외의 다른 약물 및 건강보조식품을 복용하는 경우 등 복잡한 인과관계를 구분하기 어려운 점이 있다³.

본 연구는 한약투여와 간기능 손상에 연관성을 확인하고자 하는 후향적 관찰연구이다. 2017년 3월 1일부터 2019년 6월 30일까지 부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터에 입원한 환자 536명 중 입원 전 3일 이내 및 퇴원 후 3일 이내 간기능 검사를 시행한 54명의 환자들을 대상으로 연구하였다. 한약투여와 간기능에 연관성 이외의 다른 영향을 배제하고자 기간을 3일로 한정하였다. 간기능 검사를 비교해 본 결과 AST는 25.72±8.48에서 23.65±6.83으로, ALT는 22.78±16.06에서 21.13±11.33으로, ALP는 98.44±32.59에서 92.185±22.93으로 변화하였다. AST, ALT, ALP의 평균값은 입원 시에 비해 퇴원 시에 다소 감소하였으나 모두 통계적으로 유의한 변화는 없었다 ($p>0.05$). T-Bili의 평균값은 입원 시에 비해 퇴원 시에 0.50±0.22에서 0.60±0.23으로 통계적으로 유의하게 증가($p<0.05$)하였다. 그러나 T.Bili의 증가 역시 손상의 의미로 해석할 수 없는 이유는 다른 검사 항목의 유의한 변화가 없었고 정상범주 안에서의 변화로 관찰되기 때문이다. 입원 시 간기능 검사 이상이 11명, 퇴원 시 간기능 검사 이상이 7명으로 분류되었고 ALP 결과만 정상 범위를 초과하

였으며 그 중 3명의 입원 시 간기능 검사 수치는 정상이었다.

본 연구에서도 입원 시 간기능검사이상 판정을 받은 11명 중 AST 결과가 52 IU/L인 1명과, ALT 결과가 50~100 IU/L인 3명은 퇴원 시 정상범주로 감소하였으며 통계적으로 유의한 변화는 아니었으나 AST, ALT, ALT 평균값의 감소를 확인할 수 있었다. 최근 Paeoniflorin에 관한 연구에서도 한약 투여가 RIP140, TLR4, p-NF-kBp65, p-IkBa 단백질의 발현을 억제하였고 IL-1b, IL-6, TNF-a의 염증성 사이토카인의 발현을 현저하게 감소시며 AST, ALT의 수치 낮추었다고 보고하였다¹².

본 연구에서 ALP 결과가 높은 대상자의 경우 한약투여에 따른 변동 폭이 크지 않았다. ALP는 세포막을 통한 대사물의 운송에 관여하는 효소로서 간의 담관 상피세포의 표면에 존재할 뿐만 아니라, 뼈 등에도 분포한다. ALP 상승의 가장 흔한 병적 원인은 담즙정체와 골 질환이다. 담즙 정체가 되면 담관 세포에서 ALP의 합성과 분비가 증가하고, 담즙산의 축적은 ALP의 분비를 촉진하는 요인이 된다¹³. 퇴원 시 간기능검사이상 대상자 7명은 AST와 ALT의 동반 상승이 나타나지 않으므로 간손상에 의한 ALP 상승이라고 판단하기 어렵다.

퇴원 시 새롭게 간기능검사이상으로 분류된 40세 남자환자의 경우 anoxic brain damage로 38일 동안 본원에 입원하여 사물안신탕가미를 복용하였다. 퇴원 하루 전 39도 이상의 고열로 ibuprofen 복용을 시작하였고, subarachnoid hemorrhage로 본원에서 21일 동안 입원한 83세 여자환자의 경우도 퇴원 4일전부터 소변 이상으로 banan을 처방 받아 복용하였다. RUCAM score에서 약인성간손상으로 분류되지 않으나 약물유해반응의 인과관계를 밝히는 여러 지표 중 하나인 Naranjo¹⁴에서 각각 모두 '관련이 있을 가능성이 있음(possible)'으로 평가되었다.

결론적으로 모든 연구 대상자들은 해당 기간 동안 한약 투여로 인한 약인성 간손상이 발생하지

않았다. 또한 입원 시 AST와 ALT의 상승은 퇴원 시 정상범위로 감소하였으며 전체 대상자의 AST, ALT, ALP 결과도 통계적으로 유의미 하지 않았으나 감소한 것을 확인할 수 있다. 하지만 입퇴원 전 후에 실시된 두 차례의 검사만으로는 한약투여와 간기능의 연관성을 규명해내기는 어렵다.

따라서 후속 연구에서는 한약 투여에 따른 간기능 검사 이상의 인과관계를 밝히기 위해 입퇴원 전후를 포함해 입원 기간 전반에 걸친 주기적인 검사 실시가 요구된다. 그 과정에서 유의미한 변화 값이 보고될 경우, 투여된 한약 뿐만 아니라 환자의 병력이나 상용약과 같은 요인이 미치는 영향을 정밀하게 분석할 필요가 있다. 또한 통계적, 임상적으로 유의미한 결과값이 측정될 경우, 해당 사례를 보고하고 공유함으로써 보다 안전한 한약 처방의 근거 자료로 활용될 수 있을 것이다.

V. 결론

본 연구는 2017년부터 2019년까지 부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터 입원 환자 54명을 대상으로 한약 투여와 약인성 간손상을 연관성을 알아보고자 간기능 검사를 분석한 결과이다. 검사 결과상의 약인성 간손상 환자가 발생하지는 않았으나 대상자의 수가 적고 한약의 종류도 제한적이라는 본 연구의 한계점을 보완하기 위한 연구가 요구된다.

참고문헌

- Chae HB. Clinical features and diagnosis of drug-induced liver injury. *Korean J Hepatol* 2004;10(Suppl1):7-18.
- Lim JH, Kim YS, Lee YN, Kim SG, Jeong SW, Jang JY, et al. Clinical Characteristics and Pathological Findings in Patients with Toxic Hepatitis. *Korean J Med* 2011;81(1):53-63.
- Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Shin WJ, Park HJ, et al. Korean Herbal Medicine on Liver Function : A Systematic Review in Korean Literature. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(1):153-72.
- Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1380-7.
- 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;91(12):4009-15.
- Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015;24:17(1):pii: E14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Park YC, Park HM, Lee SD. Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology. *The Journal of Korean Medicine* 2011;32(4):48-67.
- Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee G, Yang CH, Lee CW, et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area. *Korean Journal of Medicine* 2002;63(2):141-50.
- 김동준. 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 서울: 국립독성연구원; 2003.
- Jeong TY, Park BK, Cho JH, Kim YI, Ahn YC, Son CG. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. *Journal of Ethnopharmacology* 2012;143(3):884-8.
- Lee JH, Shin JS, Kim MR, Byun JH, Lee SY, Shin YS, et al. Liver enzyme abnormalities in taking traditional herbal medicine in Korea: A

- retrospective large sample cohort study of musculoskeletal disorder patients. *Journal of Ethnopharmacology* 2015;169:407-12.
12. Xie, C, Wu B, Xi J, Wang R, Zhang C, Li Y, et al. Paeoniflorin ameliorates liver injury of MRL/lpr mice through inhibition of NF- κ B pathway. *Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2017;33(11):1467-71.
13. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2): 239-45.