

인진오령산 투여가 상승된 간화학 수치에 미치는 영향 : 후향적 차트 리뷰

추홍민^{1,2}, 신혜령², 문연주², 김철현^{1,2}, 김광호^{1,2}, 이영웅^{1,2}, 류호선³, 성강정^{1,4}, 이상관^{1,2}
¹원광대학교 한의과대학 순환신경내과학교실, ²원광대학교 광주한방병원 한방내과
³강남자생한방병원 한방재활의학과, ⁴원광대학교 장흥 통합의료한방병원

Effect of *Injinyung-san* Administration on the Elevated Hepatic Function Test Level: Retrospective Chart Review

Hongmin Chu^{1,2}, Hyeryung Shin², Yeon-ju Moon², Cheol-hyun Kim^{1,2}, Kwang-ho Kim^{1,2},
Young-ung Lee^{1,2}, Ho-sun Ryu³, Kang-keyng Sung^{1,4}, Sang-kwan Lee^{1,2}

¹Dept. of Internal Medicine and Neuroscience, College of Korean Medicine, Wonkwang University

²Dept. of Korean Internal Medicine, Wonkwang University Gwangju Medical Center

³Dept. of Korean Rehabilitation Medicine, Jaseng Hospital of Korean Medicine

⁴Wonkwang University Jangheung Integrated Medical Center

ABSTRACT

Purpose: This work is a retrospective clinical case study evaluating the efficacy of *Injinyung-san* granule administration to patients who showed an abnormal hepatic function test level.

Methods: We analyzed the chart records of seven patients with elevated levels of the hepatic function test treated with *Injinyung-san* granules.

Results: The patients who were treated with *Injinyung-san* showed a significant improvement in their elevated hepatic function test levels.

Conclusion: In patients with elevated hepatic function test levels, *Injinyung-san* granules can improve the hepatic level without adverse effects or changes in existing drugs.

Key words: liver function test, hepatic fuction test, *Injinyung-san*, retrospective chart review

1. 서 론

최근 다약제 복용에 의한 장기기능 부전 및 부작용에 대한 문제가 대두되고 있다. 특히 고령환자¹

혹은 뇌졸중과 같은 중증 질환에 대한 기왕력이 있는 환자들은 기저질환 및 이차 발병 예방을 위해 건강한 사람에 비해 다량의 약을 투약 받고 있으며², 이러한 경우에서 간수치 이상이 자주 보고되고 있다¹.

간의 상태를 평가하기 위해 시행하는 간화학검사(hepatic function test)는 간기능검사(liver function test, LFT) 라고도 불려왔는데, 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라

· 투고일: 2019.06.08, 심사일: 2019.07.04, 게재확정일: 2019.07.04

· 교신저자: 이상관 광주광역시 남구 회재로 1140-23

원광대학교 광주한방병원

TEL: 062-670-6407

E-mail: sklee@wku.ac.kr

닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 알카리성 포스파타제(alkaline phosphatase, ALP), 감마 글루타밀 펩티드 전이효소(Gamma glutamyl transpeptidase, r-GTP), 총단백 및 알부민, 빌리루빈을 포함하고 있다.

간기능 검사는 간담도계 질환의 기본적인 감별과 진단, 치료 및 치료반응을 평가하는데 유용하게 사용되고 있으며³ 증상이 없는 환자에서도 간기능 검사의 이상수치는 간질환 및 심장, 근육 등의 이상에 대한 가능성을 제시 할 수도 있기에 추후 간의 이상을 예측하게 하는 지표 등으로 활용 되고 있다.

한의학에서도 간의 질환이나 간기능을 개선시키기 위한 다양한 치료법이 시도되어 왔는데⁴, 생간건비탕⁵, 가감생간탕⁶ 가미청간산⁷, 인진호탕과 한인진호탕⁸ 등이 급성 약인성 간손상⁵, 급성 c형 바이러스 간염⁹, 알콜성 간질환⁷ 등에 유의한 효과를 낸 증례가 보고된 바 있으며 그 중, 인진오령산은 국내에서는 황달¹⁰, 간암환자의 부종 및 황달의 개선¹¹, 알콜올성 간경변¹², 등에 대한 증례가 보고되었다. 국외에서도 고지혈증¹³, 만성 전립선염¹⁴ 등에 유효한 처방으로 임상 보고가 있으며, 동물실험 상에서 죽상동맥경화증¹⁵ 혹은 알콜올성 간손상¹⁶을 개선한 연구도 있다.

본원 한방내과에서는 간수치의 이상을 보인 환자들의 간수치 개선을 위해 인진오령산 탕약제제를 투여하여 효과적으로 단기간에 간수치를 개선시킨 증례를 보고한 바 있으나¹⁷ 탕약제제는 즉각적인 투여가 어렵고, 기존 탕약처방을 중단해야 하는 점 등의 단점이 있어, 기존 약물들의 중단 없이 시중에서 판매되고 있는 1종의 인진오령산 산제 병용 투약을 통해 간기능이 개선되는지 확인하고자 했다. 이에 본 연구진은 2018년 03월부터 2019년 06월까지 1년 3개월 동안 본원에서 인진오령산을 투약받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하여 인진오령산 산제를 통해서도 간수치에 유의한 변화가 관찰됨을 확인하였기에 이에 보고하고자 한다.

II. 후향적 의무기록 분석에 따른 증례 보고

1. 연구 대상

본 연구는 단일기관, 후향적, 차트리뷰 연구로 2018년 03월 01일 부터 2019년 06월 06일까지 ○○대학교 ○○한방병원 한방내과에서 입원 및 통원 치료를 받은 환자 가운데 다음과 같은 기준에 부합하는 자의 의무기록을 대상으로 시행되었다. 본 연구는 후향적 차트 리뷰로서 ○○대학교 ○○한방병원 기관생명윤리위원회(IRB)에서 심의면제(WKIRB 2019-10) 승인을 받았다.

1) 선정기준

- (1) 성별 제한이 없으며 만 19세 이상의 환자
- (2) 2018년03월 이후 ○○대학교 ○○한방병원 한방내과에 내원한 환자 중 간수치 개선을 목적으로 인진오령산(Plus Granule, Hanpoong Pharm, Jeonju City, Korea)(Table 1)을 처방받은 기왕력 있는 자

Table 1. Composition of *Injinoryung-san* Granule

Constitute herbs	Dose
Artemisia capillaris (茵陳蒿) / Scoparone (Dimethyl aesculetin)	1.33 g/1.3 mg
<i>Hyangsapyeongwi-san</i> soft extract (香砂平胃散 Soft Ext.)	1.83 g
Polyporus umbellatus (猪苓)	1.5 g
Cinnamomum cassia (桂枝) / cinnamic acid	1.0 g/0.3 mg
Alisma orientale (澤瀉)	2.0 g
Poria cocos (茯苓)	1.5 g
Atractylodes japonica (白朮)	1.5 g
Total	8.33 g

- (3) 인진오령산 투약 전 간화학검사(Hepatic Function Test, LFT) 항목인 Aspartate transaminase (AST)와 alanine transaminase(ALT), Bilirubin, Gamma glutamyl transpeptidase(GGT), Alkaline Phosphatase(ALP) 중 하나라도 이상 수치가 보고된 자

(4) 인진오령산 투약 이후 간기능 검사를 follow up 한 환자

2) 제외기준

(1) 인진오령산(Plus Granule, Hanpoong Pharm, Jeonju City, Korea) 투약 중, 인진오령산 탕약을 병용한 자

(2) 간수치 개선을 목적으로 인진오령산이 투여 되었으나 간화학 검사를 시행하지 않은 자

(3) 간수치 개선이 목적이 아닌, 숙취 후 구토, 설사, 습진 혹은 전신소양감 개선 등 다른 목적으로 인진오령산을 처방 받은 자

(4) 과거 초음파 등을 통해 간경화, 종양, 압 등 간의 비가역적이고 기질적인 병변이 확인되었거나 혹은 진단받은 자

(5) 간화학수치 이상 보고 이후 인진오령산 과립제 및 간기능을 개선시키기 위한 약물을 제외하고 약물 및 식이 변경이 없었던 자

2. 조사 항목

1) 일반적 특성 및 병력, 환자의 나이와 성별, 복용중인 약물과 현재 주소로 치료받고 있는 진단 명에 대한 병력, 과거력과 간기능 수치 상승 관찰 전후 복약 및 식이 변화 사항을 조사하였다. 차트에 기록되어 있는 음주력 등을 조사하였다.

2) 간기능검사

입원 혹은 통원치료 중 본원에서 시행한 간기능 검사 수치 중 AST, ALT, GGT, ALP 항목을 조사

하였고 투약 후 추적관찰 한 간기능 검사 수치를 수집하여 분석하였다.

3) 이상반응조사

인진오령산 투여 이후 중대한 이상 반응 혹은 환자가 호소한 부작용이 있었는지 경과기록지를 통해 확인하였다.

III. 연구 결과

2018년 03월 01일 부터 2019년 06월 06일까지 ○○대학교 ○○한방병원 한방내과에서 입원 및 통원 치료 시 인진오령산을 처방 받은 환자는 17명이였다. 선정기준에는 해당되었으나, 인진오령산 탕약을 병용한 환자 1명, 인진오령산을 간기능 개선 목적으로 지속 투약 받았으나 투약 전후로 간기능 검사를 추적관찰 하지 않은 환자 7명, 전신소양감 개선을 위해 인진오령산을 투약 받은 환자 2명을 제외한 7명의 환자를 대상으로 후향적 차트 리뷰를 진행하였다(Fig. 1).

연구대상에 해당되는 환자 7명은 남성 4명, 여성 3명으로 구성되고 치료 당시의 평균 연령은 62.29±10.13세로 환자의 나이는 49세에서 78세 까지 넓게 분포했으며 40대 이상의 환자로 구성되었다. 본 연구진은 대상 환자의 진단 명 및 주소증과 같은 환자 기본정보를 수집하였으며(Table 2) 환자가 복용하고 있는 약물에 대해서도 조사하였다(Table 3). 환자에게 투약된 한약의 조성은 Table 4에 표시하였다.

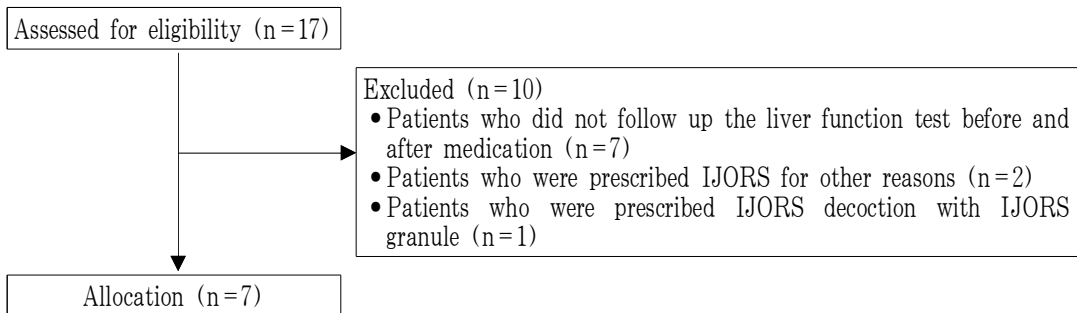


Fig. 1. Flow chart of this study.

Table 2. Clinical Characteristics of Patients (n=7)

		Number of patient
Impression	Intracranial Hemorrhage	2
	Cerebral Infarction	3
	Parkinson's disease	1
	Autonomic dysfunction	1
Chief complain	Hemiparesis	5
	Dysarthria	5
	Tremor	1
	Dizziness	1
	Paresthesia	1
	Hypertension	5
Baseline disease	Diabetes mellitus	1
	Hyperlipidemia	3

Table 3. Composition of Per Os Medication

Patient	Product name (ingredients label)	Herbal Med
Case 1 (F/52)	Keppra XR Tab. 500 mg (Levetiracetam)	<i>Ganghwal-yupung-tang</i>
	Ultracet Semi Tab. (Tramadol & acetaminophen)	
	Magmil Tab. 500 mg (Magnesium hydroxide)	
	Mucosta Tab. 100 mg (Rebamipide)	
Case 2 (M/79)	Aspirin Protect Tab. 100 mg (Aspirin)	<i>Banhabaekchulcheonma-tang</i>
	Dilatrend Tab. 12.5 mg (carvedilol)	
	Perkin Tab. 25-250 mg (levodopa & carbidopa)	
	Vastinan MR Tab. (Trimetazidine)	
	Remide Tab. (Rebamipide)	
	Duowell Tab. 80/10 mg (Rosuvastatin Calcium & Telmisartan)	
	Bonaling-A Tab. (Dimenhydrinate)	
Nigentin Tab. (Acetyl-L-Carnitine HCl)		
Case 3 (M/58)	Aspirin Protect Tab. 100 mg (Aspirin)	<i>Sosokmyeong-tang</i>
	Pletaal Tab. 50 mg (Cilostazol)	
	Neustatin R 10 mg Tab. (Rosuvastatin Ca)	
	Diamicron MR Tab. 30 mg (Gliclazide)	
	Trajenta Tab. (linagliptin)	
	Atorva Tab. 20 mg (Atorvastatin Calcium)	
	Lipidil supra Tab. (fenofibrate)	
	Olmotec Tab. 20 mg (Olmesartan Medoxomil)	
	Keppra XR Tab. 500 mg (Levetiracetam)	
	Rivotril Tab. (Clonazepam)	
	Aricept Eves Tab. (Donepezil HCl)	
	Lexapro Tab. 10 mg (Escitalopram Oxalate)	
	Glupa Tab. 500 mg (Metformin HCl)	
	Buspar Tab. (Buspirone HCl)	
	SANDOZ ESCITALOPRAM TAB 10 mg (Escitalopram Oxalate)	
Risperdal Tab. 1 mg (Risperidone)		
Gliatirin Soft Cap. (Choline alfoscerate)		
Nexillen S Tab. (Artemisia herb soft extract)		
Stogar Tab. 10 mg (Lafutidine)		
Renexin Tab. (Cilostazol & ginkgo leaf extract)		

Case 4 (F/63)	Aspirin Protect Tab. 100 mg (Aspirin) Platless Tab. (Clopidogrel Sulfate) Olmetec Tab. 20 mg (Olmesartan Medoxomil) Crestor Tab. 20 mg (Rosuvastatin Calcium) Mucosta Tab. 100 mg (Rebamipide)	<i>Gamijihwangeumja</i>
Case 5 (M/48)	Sevikar HCT Tab. 5/20/12.5 mg (Amlodipine Besylate & Olmesartan Medoxomil & Hydrochlorothiazide) Dilatrend SR Cap. 8 mg (Carvedilol) Nafurol Tab. (Nafronyl oxalate) Stogar Tab. 10 mg (Lafutidine) Neuropia Tab. (Oxiracetam) Centirex Silver Advance Tab. (Vitamin supplements)	<i>Hwanggigyejiomul-tang</i>
Case 6 (F/69)	Norvasc Tab. 5 mg (Amlodipine Besylate) Health functional food : magnesium	
Case 7 (M/67)	Astrix Cap. 100 mg (Aspirin) Plavix Tab. 75 mg (Clopidogrel Sulfate) Lipitor Tab. 20 mg (Atorvastatin Calcium Trihydrate) Baclaphon Tab. 10 mg (Baclofen) Cholian Soft Cap. (Choline alfoscerate) Prozac Cap. 20 mg (Fluoxetine) Silenor Tab. 3 mg (Doxepin HCl) Alpram Tab. 0.25 mg (Alprazolam)	<i>Ganghwal-yupung-tang</i>

*Tab : tablet, Cap : capsule

Table 4. Composition of Herbal Medication

Patient	Prescription name	Pharmacognostic name	Dose (g) per 1 time
Case 1 (F/52)	<i>Ganghwal-yupung-tang</i>	Rhizome of <i>Atractylodes lancea</i> (蒼朮)	2.4
		Gypsum Fibrosum (石膏)	2.4
		Root of <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃)	2.4
		Root of <i>Angelica koreana</i> L. (羌活)	1.6
		Root of <i>Ledebouriella seseloides</i> (防風)	1.6
		Root of <i>Angelica sinensis</i> (當歸)	1.6
		Fruit of <i>Viticis Fructus</i> (蔓荊子)	1.6
		Root of <i>Cnidium officinale</i> (川芎)	1.6
		Root of <i>Asiasarum heterotropoides</i> (細辛)	1.6
		Root of <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪)	1.6
		Fruit of <i>Citrus aurantium</i> (枳殼)	1.6
		Root of <i>Panax ginseng</i> (人蔘)	1.6
		Root of <i>Ephedra sinica</i> (麻黃)	1.6
		Root of <i>Angelica dahurica</i> (白芷)	1.6
		Flower of <i>Chrysanthemum indicum</i> (甘菊)	1.6
		leaf of <i>Mentha arvensis</i> (薄荷)	1.6
		Fruit of <i>Lycium chinense</i> (枸杞子)	1.6
		Root of <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡)	1.6
		Rhizome of <i>Anemarrhena asphodeloides</i> (知母)	1.6
		Rhizodermis of <i>Lycium chinense</i> (地骨皮)	1.6
		Root or tuber of <i>Saposhnikovia divaricata</i> (獨活)	1.6
		Cortex of <i>Eucommia ulmoides</i> (杜仲)	1.6
		Root of <i>Gentiana macrophylla</i> (秦艽)	1.6
		Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩)	1.6
		Root of <i>Paeonia lactiflora</i> (芍藥)	1.6
		Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)	1.6
Cortex of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂)	0.8		

Case 2 (M/79)	<i>Banhabaekchul-cheonma-tang</i>	Tuber of <i>Pinellia ternata</i> Breitenbach (半夏)	4
		Pericarp of <i>Citrus unshiu</i> (陳皮)	4
		Fruit of <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽)	4
		Rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> (白朮)	4
		Massa Medicata Fermentata (神麴)	4
		Rhizome of <i>Atractylodes</i> (蒼朮)	2
		Tuber of <i>Gastrodia elata</i> (天麻)	2
		Root of <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪)	2
		Root of <i>Panax ginseng</i> (人蔘)	2
		Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (白茯苓)	2
		Rhizome of <i>Alisma canaliculatum</i> (澤瀉)	2
Cortex of <i>Phellodendron amurense</i> (黃白)	1		
Rhizome of <i>Zingiberis officinale</i> (乾薑)	1		
Case 3 (M/58)	<i>Sosokmyeong-tang</i>	Root of <i>Ledebouriella seseloides</i> (防風)	8
		Rhizome of <i>Sinomenium acutum</i> (防己)	2.6
		Cortex of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂)	2.6
		Seed of <i>Prunus armeniaca</i> (杏仁)	2.6
		Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩)	2.6
		Root of <i>Paeonia lactiflora</i> (芍藥)	2.6
		Root of <i>Panax ginseng</i> (人蔘)	2.6
		Root of <i>Cnidium officinale</i> (川芎)	2.6
		Root of <i>Ephedra sinica</i> (麻黃)	2.6
		Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)	2.6
Root of <i>Aconitum carmichaeli</i> (附子)	1.6		
Case 4 (F/63)	<i>Jihwangeumja</i>	Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (熟地黃)	4
		Root of <i>Morinda officinalis</i> (巴戟天)	4
		Fruit of <i>Cornus officinalis</i> (山茱萸)	4
		Stem of <i>Cistanche deserticola</i> (肉蓯蓉)	4
		Stem of <i>Dendrobium moniliforme</i> (石斛)	4
		Root of <i>Polygala tenuifolia</i> (遠志)	4
		Fruit of <i>Schisandra chinensis</i> (五味子)	4
		Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (白茯苓)	4
		Tuber of <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬)	4
		Root of <i>Aconitum carmichaeli</i> (附子)	1
		Cortex of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂)	2
		Rhizoma of <i>Acorus gramineus</i> (石菖蒲)	2
		Fruit of <i>Zizyphus jujuba</i> (大棗)	3
		Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (生薑)	3
leaf of <i>Mentha arvensis</i> (薄荷)	0.5		
Case 5 (M/48)	<i>Hwanggigyejiomul-tang</i>	Root of <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪)	6.5
		Cortex of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂)	3.3
		Root of <i>Paeonia lactiflora</i> (芍藥)	3.3
		Fruit of <i>Zizyphus jujuba</i> (大棗)	2
		Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (生薑)	3.3
Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)	1.3		
Case 6 (F/69)	None	None	None
Case 7 (M/67)	<i>Ganghwal-yupung-tang</i>	Same as Case 1	Same as Case 1

*Tab : tablet, Cap : capsule

1. 증례보고

1) 증례 1

환자는 52세 여자 환자로, 2018년 06월 23일 발생한 뇌출혈로 상급종합병원에서 치료 후, 본원에 뇌출혈 후유증 개선 위해 입원한 자로 입원 시 검사에서 특이적인 간수치 이상 소견은 보이지 않았다. 2018년 08월 18일 정기 검사 상 ALT 48.0로 상승 소견이 관찰 되었는데 환자 복용 약물에 특이 변동 사항은 없었으며 환자 진술 상 기존과 다른 약물을 투여 받은 적도 없었다. 08월 22일부터 간수치 개선 위해 인진오령산을 투여하였고 7일 동안 1일 3회 인진오령산투여 후 29일 재검사 시행하였으며 ALT 33.0으로 간수치 개선을 확인하였다.

2) 증례 2

환자는 79세 남자 환자로, 2018년 2월경 상급종합병원에서 파킨슨병 진단 후 Lt. side tremor 증상 개선을 위해 본원에 입원한 자로 입원 검사 상 ALT 52.0로 상승 소견이 관찰되었다. 환자의 약물력 조사 결과 간수치 상승을 일으킬 수 있는 딜라트렌 등의 약물(Table 3)이 포함되어 있었으나 파킨슨 증상 및 고혈압 기왕력 등으로 인해 투약 약물을 변경하기는 어려워 2018년 10월 08일부터 간수치 개선 위해 인진오령산을 투여하였고 5일 동안 1일 3회 인진오령산을 투여하였다. 13일부터 20일까지는 환자가 외래를 방문하지 않아 추가 투약을 시행하지 못하였고, 외래 재방문일인 10월 20일 시행한 재검사에서 ALT 27.0으로 간수치 개선을 확인하였다. 10월 13일부터 10월 20일까지 환자가 추가적으로 투여받은 약은 없었다.

3) 증례 3

환자는 58세 남자 환자로, 2019년 04월 10일 발생한 중대뇌동맥 경색으로 상급종합병원에서 치료 후, 2019년 04월 15일 본원에 뇌경색 후유증 개선을 위해 입원한 자로 입원 시 검사 상 AST 44.0으로 간수치 상승 소견이 관찰 되었다. 환자 문진상 과거 간질환 관련 진단을 받은 적은 없다고 하나, 자가약 중 간수치 상승을 일으킬 수 있다고 보고

된 Atorvastatin 제제¹⁸를 투약 받고 있었다. 04월 16일부터 간수치 개선 위해 인진오령산을 투여하였고 14일 동안 1일 3회 인진오령산 산제를 병용투여 후 05월 01일 재검사 시행하였으며 AST 27.0 간수치 개선을 확인했다.

4) 증례 4

환자는 63세 여자 환자로, 2019년 03월 19일 발생한 좌측 기저핵부위의 뇌경색으로 상급종합병원에서 치료 후 2019년 03월 22일 본원에 뇌경색 후유증 개선위한 재활치료를 입원한 자로 입원 시 검사에서 특이적인 간수치 이상 소견은 보이지 않았다. 복용하는 약의 특별한 변경 없이 2019년 04월 23일 정기 검사상 AST 40.0, ALT 51.0으로 상승 소견이 관찰 되었는데 04월 24일부터 간수치 개선 위해 25일 동안 1일 3회 인진오령산 투여 후 05월 09일 재검사 시행하였으며 AST 37.0, ALT 49.0으로 간수치의 변화를 확인했다.

5) 증례 5

환자는 48세 남자 환자로 2018년 08월 25일 뇌교부위 뇌출혈 후 발생한 복시, 좌측 편마비를 주소로 2018년 09월 27일 본원에 재활치료 위해 입원하였다. 상기환자 본원 입원 시에도 ALT 68.0로 단독 상승이 관찰된바 있으며, 별다른 처치 없이 11월 10일 경 f/u 결과 수치의 자연 호전이 관찰되었다. 이후 환자 상지부 감각이상 관련하여 황기계 지오물탕을 지속 처방하였고 12월 12일 정기 검사 상 다시 간기능 검사상 상승이 관찰되어 12월 13일부터 인진오령산을 투약 하였고 12월 20일 추적관찰 했으나 ALT 수치에 약간의 변화는 관찰되었음에도 ALP가 큰 폭으로 증가한 것이 확인되었다. 환자가 당시 호소한 특이적인 증상은 없었으나 단 시간내에 ALP가 지속 상승되고 있는 관계로 담낭 결석 등 담도계, 근골격계 골절 등 질환 유무 감별을 위해 본원에서 복부 초음파를 시행하려 했으나 연고지 병원으로 전원 원하여 환자 퇴원 하였고 원인 질환을 추적관찰 하지 못하였다.

6) 증례 6

환자는 69세 여자 환자로 본원에 하지부 감각이상 및 불면, 두통으로 동원치료 진행한 자로 첫 내원 시 항고혈압제 외에 특이적인 복용력은 없었으나 건강기능식품을 3종류 복용하고 있었다. 환자는 과거 간에 대한 특이적인 기질적 병변은 확인된 적 없으나 간기능에 대해 문의하여 본원에서 2018년 10월 12일 간기능검사를 시행하였으며 간수치가 ALT 94, AST 84, GGT 93, ALP 461로 높은 것으로 확인되었다. 이에 건강기능식품을 중단을 지시 하였으나 12월 07일에도 추적관찰 결과 여전히 ALT 60, AST 63, GGT 73으로 간수치가 높은 것으로 확인되었다. 간수치를 상승시킨 원인으로 추정된 건강기능 식품을 중단지시 하였음에도 여전히 간수치가 정상 범위를 넘은 상태였기에 본 의료진은 약물 투여가 필요할 것으로 판단하여 2019년 01월 25일 인진오령산을 처방 받아 15일 투여 후 2019년 02월 15일 추적관찰 한 결과 ALT 47, AST 40, GGT 57, 간수치의 개선이 확인 되었다.

7) 증례 7

환자는 67세 남자 환자로 과거 매일 소주 1병 정도의 음주를 했다고 보고한 자로 2018년 05월경 발생한 연수부위의 뇌경색 후유증 개선을 위한 재활치료 위해 본원에 2018년 12월 04일 입원하였다.

환자 입원 시 시행한 간기능 검사 상 AST 50, ALT124, GGT55의 간수치 상승이 관찰되었다. 환자에게 12월18일부터 1일 3회 인진오령산을 투여하였고, 12월 27일 추적관찰 결과 AST41, ALT89, GGT 56으로 간수치의 개선이 확인되었으나 여전히 수치 상승 관찰되어 01월 01일부터 본원 재활의학과에서 간보호제(Table 3)를 병용 투여하였으며 01월 08일 AST29, ALT41, GGT52의 정상 수치로 변화된 것을 확인하였다.

2. 간기능 검사 수치의 변화

대상 환자들은 평균적으로 간기능 검사 수치 상승 확인 후 9.7±18.00일부터 인진오령산을 복용하기 시작했으며 10.43±3.78일 동안 인진오령산을 복용하고 다시 간기능검사를 시행하여 개선여부를 비교하였다. 대상 환자 중, AST, ALT, GGT, ALP 중 한 개 수치만이 높게 나타난 환자는 AST 1명, ALT 2명 이었으며, 두 개의 수치가 높게 나타난 환자는 AST와 ALT가 동시에 높았던 환자 1명, 세 개 이상의 수치가 높게 나타난 환자는 AST, ALT, GGT가 동시에 높았던 환자 3명 이었다. 인진오령산 복용 후 대상 환자들의 간기능 검사 수치 변화는 Fig. 2와 Table 5에 표시하였다.

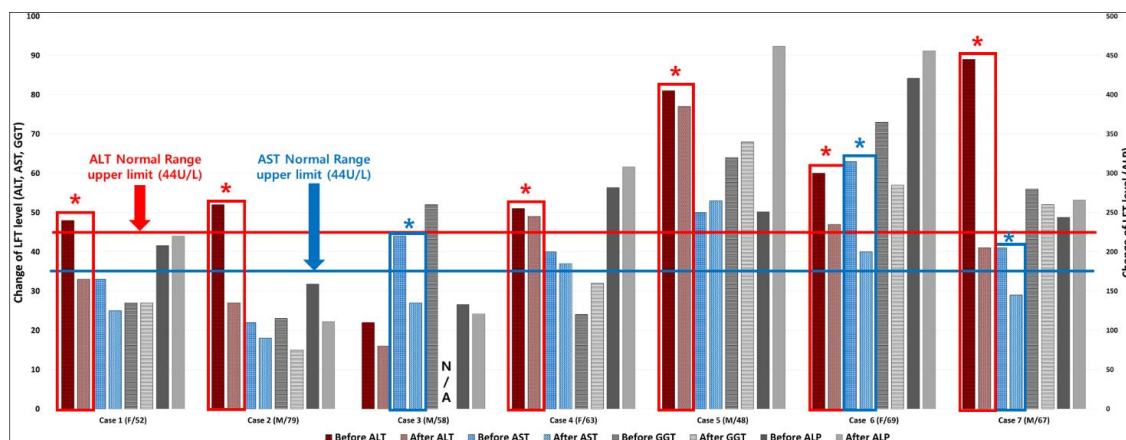


Fig. 2. Change of LFT level of all patients.

Table 5. Result of LFT Level during Administration on IJORS

		ALT	AST	GGT	ALP	AST/ALT ratio	Administration duration
Case 1 (F/52)	Before	48	33	27	208	0.69	11 day
	After	33	25	27	220	0.76	
Case 2 (M/79)	Before	52	22	23	159	0.42	5 day
	After	27	18	15	111	0.67	
Case 3 (M/58)	Before	22	44	52	133	2	14 day
	After	16	27	N/A	121	1.68	
Case 4 (F/63)	Before	51	40	24	282	0.78	16 day
	After	49	37	32	308	0.76	
Case 5 (M/49)	Before	81	50	64	251	0.61	7 day
	After	77	53	68	462	0.68	
Case 6 (F/69)	Before	60	63	73	421	1.05	14 day
	After	47	40	57	456	0.85	
Case 7 (M/67)	Before	124	70	55	246	0.56	21 day
	1 st f/u	89	41	56	244	0.46	
	After	41	29	52	266	0.70	

F/U : follow up, N/A : not assessment

*normal range of laboratory test : ALT (4-44U/L), AST (0-38U/L), GGT (9-35U/L), ALP (104-388U/L)

3. 이상반응

7명 환자의 의무 기록상 인진오령산 투여 이후 중대한 이상 반응 혹은 증상 변화는 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 상기와 같이 평균 10일 정도의 인진오령산 투여를 통해 간수치의 유의한 변화가 관찰된 사례를 후향적 의무기록 분석을 통해 확인하였다. 간수치의 증가가 환자 스스로 체감할 수 있는 증상을 일으키지는 않을 수도 있다는 점에서 상기 증례는 병력 청취, 증상 확인 보다는 혈액검사 상 간수치가 증가한 환자를 대상으로 간수치의 개선을 목적으로 환자에게 투여하였고 변화를 확인하였다는 점에서 의미가 있다. 즉, 본 연구에서 대상이 된 환자들은 변증과는 상관없이 검사 수치의 개선을 위해 약물을 투약 받은 것이다.

다만 본 연구는 전향적 설계가 된 연구는 아니므로, 환자의 당시 상황이나 통원 날짜 등에 따라서 환자가 투약을 개시하게 된 시점이나 투약을 유지한 시점이 다르다. 이러한 점이 본 연구의 명확한 한계점이긴 하나, 추후 전향적 연구 설계에 있어서 처방 선정의 근거 자료로 활용할 수 있다는 의의가 있다. 또한 국내 연구 중에서 인진오령산 탕약이 아닌 시판되는 약재를 통해서 기존 약물의 변화가 없이 추가 투여만으로 간수치의 변화를 확인한 연구는 없었다는 점에서 본 연구가 향후 추가적인 연구의 방향을 제시한다는 가치를 가지는 것으로 생각한다.

본 연구진이 확인한 의무기록에는 본 연구의 대상이 된 환자들은 간기능 이상이 주소증이 아닌, 뇌경색 혹은 뇌출혈 등의 질환이 주소증이였다. 때문에 본 연구진은 주소증에 대한 치료와 병행할 수 있는, 환자의 간수치를 관리할 수 있는 수단으로서 인진오령산 투여에 대해 파악했기에 본 연구

에서 확인한 환자들의 의무기록 상으로는 환자의 간수치 상승이 어떤 원인으로 인한 것이었는지 탐색하기 어려운 한계점이 있다.

다만, 간질환 자체만으로 확인했을 때, 국내 한 의계에서도 간질환을 개선시킬 수 있는 방안이 지속적으로 연구되어 왔는데, 국내에서는 생간건비당을 이용하여 급성 약인성 간손상을 치험한 증례⁵가 있으며 생간건비탕에 저령, 지유초, 형개초를 가감한 가감생간탕을 투여하여 급성 c형 바이러스 간염으로 진단 받은 환자와 약물 유발성 간장애로 추정되는 환자의 간기능 수치 개선, 피로감, 황달 등의 호전된 증례⁶가 있었다. 알코올성 간질환 환자에게 가미청간산을 투여하여 간 기능장애와 면역 조절을 회복시키는데 유의한 효과를 낸 증례⁷뿐만 아니라, 동물실험에서 인진호탕과 한인진을 사용한 한인진호탕이 장기적인 알코올 투여로 유발된 흰 쥐의 고지혈증과 간손상의 예방에 효과가 있는 것으로 보고된 바도 있다⁸. 국외에서는 동물실험에서 쥐의 DMN(dimethylnitrosamine) 유발성 간경화와 섬유증에 인진호탕이 유의한 효과가 있다고 보고된 사례¹⁸가 있었다.

이처럼 간수치가 상승되는 간질환에 있어서 한약 투여에 대한 유의한 사례는 지속적으로 보고되었으며 특히, 본 연구의 대상이 된 인진오령산은 국내에서 습열황달 환자에 투여 후 bilirubin, AST, ALT의 감소 및 전신소양감, 식욕부진 등의 증상을 호전시킨 증례¹⁰가 있으며 황달, 복수, 부종을 주소로 하는 간암 환자에 인진오령산가미를 투여하여 유효한 치료경과를 보인 증례¹¹, 알코올성 간경변 환자에게 인진오령산 투여 후 복통, 황달, 복수 등의 임상증상이 호전된 사례¹² 또한 보고된 바 있었다. 국외에서도 인진오령산에 대한 임상보고로는 Yu R 등의 고지단백혈증을 가진 60 예에 대해 인진오령산을 사용하여 치료한 증례¹³가 있으며 배뇨 불편감, 방사성 통증, 성기능장애 등의 증상을 가진 만성 전립선염 23례에 대해 인진오령산 투여로 증상 경감 및 소실을 보인 바 있었다¹⁴. 동물실험에

서는 WANG등이 동맥 경화증 쥐 70마리를 대상으로 한 연구에서 인진오령산은 총 콜레스테롤, 중성 지방 및 저밀도 지단백 콜레스테롤을 감소시키며 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 증가시켜 동맥 경화증에 유의한 영향이 있다고 보고되었고¹⁵ ZHOU 등은 알코올성 간 손상이 있는 쥐에 인진오령산을 투여하였을 때 ALT, AST 수치가 유의하게 낮았으며 이로 인해 쥐의 알코올성 간 손상을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있음을 보고한 바가 있다¹⁶.

기존 간기능 개선제들의 작용기전과 인진오령산의 실험적 연구를 비교해 보았을 때, 인진오령산의 구성 약재인 인진²⁰과 복령²¹에서 보고된 간조직의 염증완화, 간세포 보호 효과 등을 통해서 상승된 혈청트랜스아미나제의 정상화를 일으킨다고 추정된다.

본 연구는 여러 한계점을 갖는다. 본 연구는 1개 병원에서 시중에 시판되는 인진오령산 산제를 투약 받았으며 선정기준 및 제외기준에 따라 연구 대상에 포함된 7명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석한 보고에 불과하므로 진단 및 중재의 효과에 대해 명확히 결론내릴 수 없다. 두 번째로, 본 연구의 특성 상 전향적으로 프로토콜을 설계하여 수치 상승이 확인된 후 특정 시간 후, 일정한 기간 동안 투여하고, 규칙적으로 간수치를 추적 관찰 한 것이 아니라, 개별 환자와 의료진의 당시 상황에 따라 변칙적으로 투여하였고, 환자의 입원 주소증 개선을 위해 다수의 중재가 투여되고 있던 상황을 통제하지 못한 점이 본 후향적 의무기록 분석이라는 본 증례의 본질적인 한계점이다. 또한 간수치 상승이 확인 되었으나 약인성으로 인한 것인지 비알코올성 지방간, 알코올성 간질환 혹은 간염에 의한 것인지 확인이 불가하며, 환자의 음주력 및 가족력등이 전체적으로는 파악되지 않은 것 또한 본 연구의 한계점이다.

개별 증례에서도 한계점이 존재한다. 예를 들어 증례 4의 경우 21일간 인진오령산을 투여하였고 ALT 및 AST의 변화가 크지 않았다는 한계가 있

다. 환자가 복용해왔던 동맥경화용제인 클로피도그렐에 부작용으로 간수치 상승에 대한 증례보고²² 등이 있으나, 환자가 뇌경색 발병 이후 해당 약물을 지속 복용해왔음에도 입원 시에는 별다른 혈액 검사상의 이상반응이 없었던 점을 고려했을 때, 특정 약물로 인한 간수치 상승이라고 보기에는 어려우나 본 연구진은 원인 불명으로 간수치가 상승하고 있는 상황에서 인진오령산 투여를 통해 간수치의 하강이 나타났다고 판단하였다. 또한 증례 4에 해당하는 환자는 본 연구진이 설정한 대상자 선정에 대한 포함기준을 만족하고 제외기준에는 해당 사유가 없어 분석 대상에 포함시켰으며 수치상의 큰 개선은 나타나지는 않았으나 원인 불명의 수치 상승이 인진오령산 투여 후 하강 되었다는 점에서 유의미한 증례라고 판단하고 있다.

증례 5의 경우, 단기간에 ALP의 상승이 관찰되었으나 입원 기간 관계로 추후 전원 할 병원에서 복부초음파를 촬영 할 것을 소견서를 통해 의뢰하였으나 전원한 병원에서 별다른 검사를 진행하지 않아 원인 파악이 불명확하였다.

증례 7의 경우, 인진오령산 투여 13일 후 환자가 추가 투약을 위하여 간기능개선제인 레가론, 고덱스를 추가 투여하였고 인진오령산 투여 21일 후, 간기능개선제 투여 7일 후 f/u한 결과 정상 수치로 변화한 것을 확인하였으나 인진오령산 단독 투여로 인한 개선으로 보기는 어렵다는 점에 한계점이 있다. 다만 증례 7의 경우 기존 임상시험 논문에서 기존 간기능개선제인 biphenyl dimethyl dicarboxylate의 투여 시 간수치가 호전되는 속도였던 4-8주²³ 비해 인진오령산 투여 후 정상수치로 3주만에 변화를 보인 점과, 간기능개선제는 7일 투여 되었다는 점에서 인진오령산이 간수치 개선에 유의하게 작용했을 것이라고 판단하고 있다.

본 연구 결과의 특이점으로 7명 증례의 환자 중, 5명의 환자에게서 ALP 수치의 증가가 확인 되었다. 증례 1, 증례 4, 증례 7의 경우 정상수치내의 변화였으며, 증례 5의 경우 ALP상승이 현저하여

담낭 등에 다른 원인이 있을 것으로 파악하고 초음파 시행을 의뢰한 환자였다. 증례 6의 경우 추적 관찰에서 ALT, AST, GGT의 감소는 관찰되었으나 ALP는 상승이 관찰 되었다. 다만 ALP가 대부분 정상 범위내에서의 변화였으며, ALT와 AST의 반감기가 2-3일 이내 인 것에 비해 반감기가 1주일 이상으로 길어 뒤늦게 상승이 관찰 되는 현상²³과 연관 이 있을 것으로 생각한다.

본 연구 결과, 간수치가 상승된 환자들에서 기존 약물의 변경 또는 중단 없이, 인진오령산 산제 병용 투약을 통해 별다른 부작용을 동반하지 않고 간수치의 유의한 개선을 보일 수 있음을 확인할 수 있었다. 실제로 본 연구에 포함된 7 Case 중 ALP가 단기간내에 상승한 증례 6을 제외하고 전부 ALT와 AST 같은 간세포내 혈청효소수치는 투약 전에 비해 투약 후 감소를 보였다. 이러한 이유로 향후 동일 주제에 대해 더 큰 규모의 후속 연구가 필요할 것으로 생각되며, 전향적으로 환자에게서 간수치 상승이 발견 되었을 때 담당 의료진이 동일하게 대처하고, 활용할 수 있도록 프로토콜 제작 또한 필요할 것으로 사료된다. 추후 이러한 문제점을 보완하게 된다면 향후 연구에서는 보다 구체적이고 명확한 결론을 도출 할 수 있을 것으로 기대 된다.

V. 결 론

인진오령산에 대한 본 후향적 의무기록 분석 연구는 여러 한계점에도 불구하고 간수치 상승이 보고된 환자에게 기존 약물의 중단 없이 인진오령산을 1달 이내로 병용 투여하고 간수치 개선의 가능성과 경과를 보고한 점에서 의의가 있다. 다만, 본 연구는 후향적 의무기록 분석에 불과하므로 추후 더 큰 규모의 전향적인 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

This study was supported by a grant from the Clinical Trial Center of Wonkwang University Gwangju Hospital funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) (HI14C0665).

참고문헌

1. Abe J, Umetsu R, Uranishi H, Suzuki H, Nishibata Y, Kato Y, et al. Analysis of polypharmacy effects in older patients using Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One* 2017 Dec 21;12(12):e0190102.
2. Gallacher KI, Batty GD, McLean G, Mercer SW, Guthrie B, May CR, et al. Stroke, multimorbidity and polypharmacy in a nationally representative sample of 1,424,378 patients in Scotland: implications for treatment burden. *BMC Med* 2014;12:151.
3. Kim KA. Understanding and application of liver function tests. *The Korean Journal of Medicine* 2009;76(2):163-8.
4. Zhao CQ, Zhou Y, Ping J, Xu LM. Traditional Chinese medicine for treatment of liver diseases: progress, challenges and opportunities. *J Integr Med* 2014 Sep;12(5):401-8.
5. Choi HS, Jung TY. One case of drug induced liver injury treated with Saenggangeonbi-tang. *J Int Korean Med* 2004;25(4):207-11.
6. Seung HS, Park SM, Han CW, Kim YC, Lee JH, Woo HJ. Two Cases of Hepatitis Treated with Gagamsaenggan-tang. *J Int Korean Med* 2002;23(2):229-37.
7. Lee YY, Song KC, Choi BL, Seo SH, Yoo HS, Choi WJ, et al. The clinical report about patients with alcoholic liver disease given Gamichunggan-san. *J Int Korean Med* 2001;22(4):414-9.
8. Kim YC, Kim SM, Choi HS, Park JH, Seo BI. Preventive effects of Injinho-tang and Haninjinho-tang on hyperlipidemia and Liver damage induced by alcohol. *The Korea journal of herbology* 2006; 21(3):47-54.
9. Deng G, Kurtz RC, Vickers A, Lau N, Yeung KS, Shia J, et al. A single arm phase II study of a Far-Eastern traditional herbal formulation (sho-sai-ko-to or xiao-chai-hu-tang) in chronic hepatitis C patients. *J Ethnopharmacol* 2011; 136(1):83-7.
10. Ryu HC, Kim IG, Seo CH, Choi CW, Lee YS, Kim HC, et al. Two Clinical Report of Jaundice from Damp-Heat Treated with Injinolyungsangami. *Journal of physiology & pathology in Korean Medicine* 2005;19(3):815-20.
11. Park SW, Kim DJ, Kwak MA, Byun JS, Lee JY. The Case Report about The Effect of Injinolyungsangami on the Jaundice, Ascites and Edema in Liver Cancer Patient. *The journal of Jehan Oriental Medical Academy* 2014;12(1):17-26.
12. Kang KW, Lee JH. A Case of Alcoholic Liver Cirrhosis Treated with Injinoryeong-san. *J Int Korean Med* 2016;37(1):135-42.
13. Yu R, Wang DS, Zhou, H. Clinical and experimental study on effects of yinchen wuling powder in preventing and treating hyperlipoproteinemia. *Chinese journal of integrated traditional and Western medicine* 2006;16(8):470-3.
14. Ban GG. Treatment of 23 Cases of Chronic Prostatitis with Yinchen Wuling Powder. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine* 2011; 30(4):237-8.

15. Wang DS, Tang FQ, Xiao CJ, Chen FP, Yuan ZK, Huang XP, et al. Effect and Mechanism of Yincheng Wuling Powder on Atherosclerosis Rats. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;1:67-9.
16. Zhou H, Cai JH, Chen SL. Study of Yincheng-Wuling powder on preventive and therapeutic effect of alcoholic liver injury in rats. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2006;8:1005-6.
17. Chu H, Park C, Kim C, Sung KK, Lee S. Effectiveness and safety of Injinoryung-San-Gagambang (Yincheng Wuling powder) decoction on stroke patients with elevated serum liver enzymes: Three case reports. *Medicine(Baltimore)* 2018;97(51):e13577.
18. Thotakura S, Singh A, Khera K, Chauhan S, Devasia T. Atorvastatin-Induced Hepatotoxicity. Increased by Clopidogrel Stresson CYP450 Enzyme: Understanding the Mechanism through a Case. *J App Pharm Sci* 2018;8(4):168-70.
19. Liu C, Sun M, Wang L, Wang G, Chen G, Liu C, et al. Effects of Yinchenghao Tang and related decoctions on DMN-induced cirrhosis/fibrosis in rats. *Chin Med* 2008;3(1):1-9.
20. Jang EG, Kim BJ, Lee KT, Inn KS, Lee JH. A survey of therapeutic effects of *Artemisia capillaris* in liver diseases. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:1-10.
21. Wu K, Fan J, Huang X, Wu X, Guo C. Hepatoprotective effects exerted by Poria Cocos polysaccharides against acetaminophen-induced liver injury in mice. *Int J Biol Macromol* 2018;114:137-42.
22. Keshmiri H, Behal A, Shroff S, Berkelhammer C. Clopidogrel-Induced Severe Hepatitis: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Hepatology* 2016;2016:8068276.
23. Kim HJ, Lee JS, Lee HW, Kim MY, Nam SW, Sohn JH, et al. The PERFECT Study (PEnnel Real liFe Efficacy Clinical Trial), a double-blind, randomized, multicenter trial examining the efficacy of biphenyl dimethyl dicarboxylate combined with garlic oil in patients with transaminase elevated chronic liver disease. *Korean J Med* 2014;86(2):179-89.
24. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3):367-79.