

한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 국내 문헌에 대한 체계적 고찰

윤영주¹, 신병철², 이명수³, 조성일⁴, 신우진⁵, 박히준⁶, 이해정⁶

¹경희대학교 동서의학대학원 동서의학과, ²부산대학교 한의학전문대학원 한방재활의학과,

³한국한의학연구원 의료연구부, ⁴서울대학교 보건대학원 및 보건환경연구소,

⁵삼세한방병원 내과, ⁶경희대학교 한의과대학 경혈학교실 및 침구경락과학연구소

Korean Herbal Medicine on Liver Function : A Systematic Review in Korean Literature

Young-ju Yun¹, Byung-cheul Shin², Myeong-soo Lee³, Sung-il Cho⁴, Woo-jin Shin⁵, Hi-joon Park⁶, Hye-jung Lee⁶

¹Dept. of East-West Medicine, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung-hee University

²Dept. of Oriental Rehabilitation Medicine, School of Oriental Medicine, Pu-san National University

³Dept. of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine

⁴Seoul National University School of Public Health and Institute for Health and Environment

⁵Sam-se Traditional Korean Hospital

⁶Dept. of Meridian & Acupoints and Acupuncture & Meridian Science Research Center,
College of Oriental Medicine, Kyung-hee University

ABSTRACT

Background : The safety of Korean herbal Medicine (KHM: prescribed herbal medicine by doctors of traditional Korean medicine) is an important issue in Korea. Although both fields, western medicine and traditional Korean medicine, have been studied on the safety of herbs and KHM, their results were not concordance with each other.

Objectives : This study aims to review the influence of KHM on liver function in Korean literature systematically. Additionally, we tried to estimate the change of data of liver function test (LFT) and the incidence of liver injury (LI) after the use of KHM.

Methods : Systematic literature searches were performed on 4 major databases of Korea from their inception to May 2008. Screening and selection of the studies and the extraction of data were performed independently by two authors. There were no restrictions on the types of publication including grey literatures.

Results : Forty studies were included. Only sixteen studies were performed prospectively and fifteen studies collected data from outpatients. Only 8 studies reported the occurrence of LI after the use of KHM. Nineteen cases of LI showed no or mild symptoms and the elevation of LFT was not high. All of LI patients used conventional western drug and KHM concomitantly, and causality of LI was not assessed properly. The incidence of LI related to the use of KHM was estimated as 0.59%–0.76% from all data of these studies. The conflicting results were shown on the change of alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TB) after the use of KHM.

Conclusions : KHM might be a minor cause of LI in Korea. However the results are not strongly supported as enough to make the safety issue clear because of the limitations of original studies. More rigorous studies are required for answering the safety issue of KHM with the cooperative investigation of both fields of Korean traditional medicine and western medicine.

Key words : Korean herbal medicine, herbs, liver function, liver injury, systematic review

교신저자: 이해정 서울 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 침구경락과학연구소
TEL: 02-961-0975 FAX: 02-963-2175
E-mail : hjlee@khu.ac.kr

I. 서론

약물 사용이 증가하면서 약물유해반응(ADR :

adverse drug reaction)의 발생이 전 세계적으로 기하급수적으로 늘어나고 있으며, 약물유해반응으로 인한 경제 손실도 매우 큰 것으로 알려져 있다¹. 한국에서도 식품의약품안전청에 보고된 약 부작용 보고건수가 미국이나 일본보다는 적지만 매년 40%이상 늘고 있어 최근 약물 부작용 신고를 활성화하고, 약물위해관리 시스템을 구축하기 위한 방안들이 모색되고 있다².

한약, 생약에 의한 부작용 보고도 점차 늘어나고 있으며, 약물유해반응 중에서도 특히 한약재로 인한 간손상은 가장 큰 논란의 대상이 되고 있다. 그동안 한약 복용과 간손상에 대한 연구는 증례보고, 한약 복용 전후의 간기능검사 결과 비교 연구, 약인성 간손상의 원인물질 연구 등의 방식으로 수행되어 왔는데, 의료제도상 양한방이 이원화되어 있는 국내 현실상 의학계의 연구와 한의학계의 연구는 서로 연구방식과 결론을 달리하면서 상반되는 보고를 계속하고 있다.

서양의학계의 보고에서는 약인성 간손상의 원인 물질에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로써 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들이 많이 있으나^{3,4} 한방 의료기관에서의 여러 임상연구는 한약이 간손상을 일으키는 경우가 드물다고 보고하고 있으며, 한약이 오히려 간질환 치료에 효과가 있다는 증례보고들도 많다^{5,6}. 국외의 연구 역시 일반적인 한약 복용이 간기능에 악영향을 끼치지 않는다는 견해가 대부분이다.

상반된 연구결과들에 대해 유의한 결론을 내리기 힘든 것은, 약인성 간손상의 판정 자체가 매우 복잡하고 어려운 과정일 뿐 아니라, 질 높은 연구를 제약하는 한국의 특수한 의료현실 때문이기도 하다. 한의사에 의해 처방된 한약의 복용 이외에도 민간요법에 따른 자가 복용의 경우가 많고, 한약과 동시에 다른 상용양약이나 건강기능식품을 함께 복용하는 경우가 많기 때문에, 한약 복용중에 간손상이 발생하더라도, 간손상의 원인을 밝히기는 쉽지 않다. 또 약인성 간손상의 진단은 기본적으로

간손상의 다른 원인들을 배제해 나가는 배제진단으로 간담도 질환과 관련된 여러 가지 검사가 필요한데, 한방 병의원의 경우 배제진단을 위한 충분한 검사를 시행할 수 없다는 한계도 가지고 있다.

한방 의료기관에서 주로 입원 환자들을 대상으로 한약 복용 전후의 간기능검사 결과를 비교하여, 검사수치에 큰 변화가 없고, 한약이 간손상을 일으키지 않았다고 보고한 연구들이 다수 발표되었으나 연구대상 숫자가 적기 때문에, 드물게 발생하는 약인성 간손상의 특성상 안전성에 관한 결론을 내리기에는 미흡한 점도 많았다. 또한 후향적 연구들이 다수이기 때문에 연구의 질이 높지 못하다는 한계점도 많이 지적되어 왔다.

이에 본 논문에서는 기존에 국내에서 발표된 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 연구들을 체계적으로 고찰함으로써 한약 복용이 간기능검사 수치에 어떤 영향을 미치는지 분석하고, 한약 복용과 관련된 간손상의 발생비율을 추정해 보고자 하였다. 또한 기존 연구들의 제한점과 개선 방안, 이후 연구 방향과 연구 설계 방법 등에 대해서도 제시하려 하였다.

II. 연구방법

체계적 문헌 검색을 위해서 한국학술문헌데이터베이스(<http://kmbase.medic.or.kr>), 의학학술지 종합정보시스템 (MEDLIS, <http://medlis.riss4u.net>), 국회도서관 사이트(<http://www.nanet.go.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>)등의 검색엔진을 이용하여 검색하였다. 국내 의학DB가 미비하고 검색이 부정확한 것이 많기 때문에, 그 외에 한의학회, 한방내과학회 등의 학회지들은 해당 사이트에서 별도로 수기 검색하였다.

검색 시기는 1990년 1월부터 2008년 5월까지로 했고, 검색어는 “간손상”, “간독성”, “간염”, “간기능”, “약인성”, “안전성”, “한약”, “생약”, “식물제제”로 했으며, 검색된 문헌의 제목과 요약을 확인

하여 해당되는 논문을 선별했다. 그 외에 1차 검색된 논문의 참고문헌 목록을 수작업으로 확인하고 연구과정을 분석하고자 저자 및 참여한 연구자들과 가급적 면담도 진행하였다. 해당 연구 자료가 많지 않았고, 문헌을 빠짐없이 포함하기 위해서 학술지에 게재된 논문 이외에도 석박사 논문, 미발표 자료도 모두 포함시켰다.

‘한방 병의원에서 한의사에 의해 처방, 투여된 한약제제’(이후 한약으로 표시) 복용과 관련된 논문만을 연구대상에 포함시켰고, 개별적인 한약재 구입 복용이나 한약재를 원료로 한 건강기능식품 복용과 관련된 연구는 제외시켰다. 한약 복용과 간

기능에 관련된 논문이라도 종설논문이나 개별 사례에 대한 증례보고는 제외했고, 한약을 복용하는 환자 집단에 대한 연구로서 간손상의 발생유무에 대한 기술이 있거나, 한약 복용 전후의 간기능 검사 수치에 관한 데이터를 포함한 임상연구 논문만을 선택했다. 또 간기능 검사 수치가 있더라도 간 질환에 대한 한약치료 논문은 제외하고, 다른 질환에 대한 한약치료 논문으로 한정했다. 그 결과 총 45편의 논문이 검색되었다. 연구기관이 동일하고 연구기간이 중복되는 연구 5편을 제외하여, 최종적으로 총 40편의 논문⁷⁻⁴⁶ (석사논문 1편, 미발표 논문 2편 포함)이 선택되었다(Fig.1).

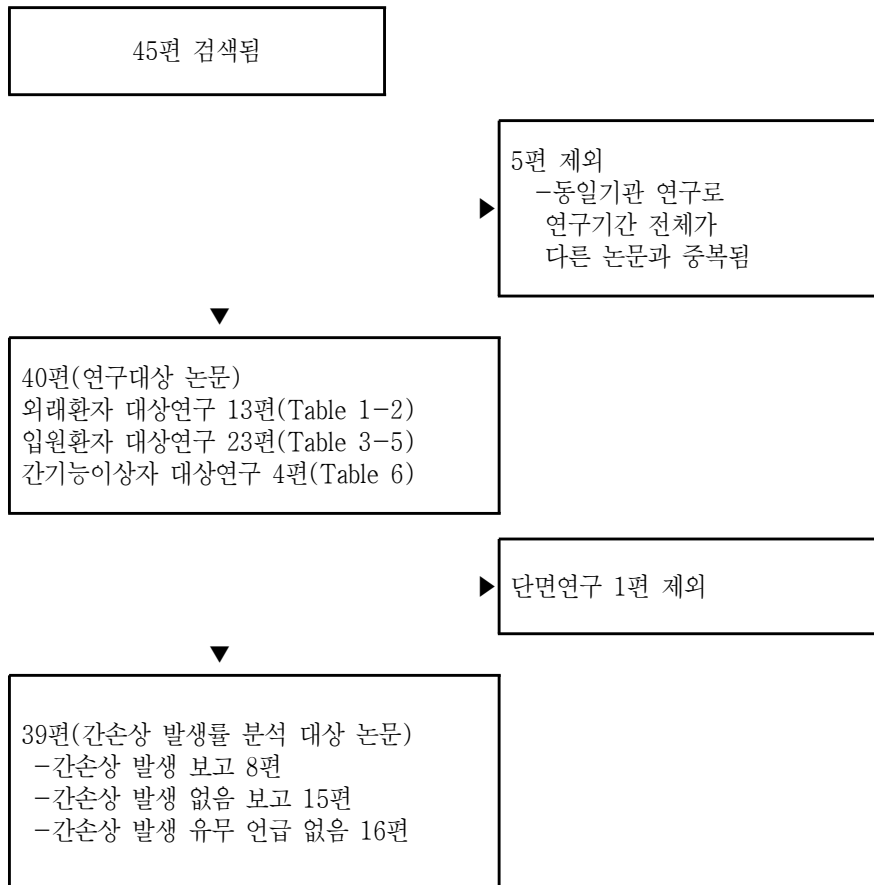


Fig. 1. Procedure of study selection and analysis on the incidence of liver injury after use of Korean herbal medicine

Table 1. LFT Follow-up for Outpatients Taking Single Herb or Single Prescription (8 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male)age	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시
7	UH 2004.6-2004.10	Controlled Trial (4 arm) Pros Efficacy & Safety	96 (49) NR	Hypertension	In(+) Ex(+) PLD excluded	인삼(홍삼, 한국산 백삼, PLD), 캐나다산 서양삼 4주	CoM(+) NR	before, after (4주 투여후) 평균비교	AST ALT (NR)	NA R
8	LH 2004.12-2005.5	Controlled Trial(3 arm) Pros Efficacy & Safety	44 female (0) NR	Obesity	In(+) Ex(+) PLD excluded	마황, 오수유 8주	NA	before, after (8주 투여후) 평균비교	AST ALT (NR)	NA R
9	UH 2002.1.28-2003.2.28	Controlled Trial Pros Efficacy & Safety	49 (21) 59.6 ± 8.7	Hyperlipidemia	In(+) Ex(+) PLD excluded	청혈단 8주	CoM(+) NR	before, after (8주 투여후) 평균비교	AST ALT (NR)	0 NR
10	UH 2005.1.1-2005.5.1	controlled Pros Efficacy & Safety	42 (8) 57.5±6.6	Degenerative Knee Arthritis	In(+) Ex(+) PLD excluded	제통단 8주	CoM(+) NR	before, after (8주 투여후) 평균비교	AST ALT (NR)	NA R
11	UH NR	case series Pros Efficacy & Safety	38 female (0) 31.6± 6.1	Obesity	In(+) Ex(+) PLD excluded	슬림다이어 트 (15개 한약제로 구성) 6주	NA	before, after (6주 투여후) 평균비교	AST ALT GGT (NR)	NA R
12	UH NR	case series Pros Efficacy & Safety	14 children (9) 11.0±2.6	Obesity	In(+) Ex(+) PLD excluded	태음비만탕 (사상) (9개 한약제로 구성) 30일	NA	before, after (30일 투여후) 평균비교	AST ALT ALP TB DB (NR)	NA R
13	LH 2006.11.20-2007.3.22	case series Pros Safety	117 (49) 34.4	Low back pain	In(+) Ex(+) PLD included	청파진 24주	NA	before, after 12주, 24주 정상/비정상분포 평균비교	AST ALT ALP TB GGT prot alb(R)	NA R
14	UH 2002.4.19-?	case series Pros Safety	27 (11) 50.7±11.8	Bronchial Asthma	In(+) Ex(-)	소청룡탕 8주	NA	before, after 4주, 8주 평균비교	AST ALT GGT (NR)	NA R

UH:university hospital, LH: local hospital, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease, NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

Table 2. LFT Follow-up for Outpatients Taking Unrestricted Prescription (5 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male)age	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시
15	LH 1999.2-2000.1	case series Pros Efficacy & Safety	143 children (87) NR	small height	In(+) (not clear) Ex(-)	5 Prescriptions 6months	CoM(+) NR	before, after (6개월후) 평균비교	AST ALT ALP (NR)	NA NR

16	12 LC 2006.2 -2006.7	case series Pros Safety	237 (78) 41.0±17.3	Mixed disorder	In(+) Ex(+) PLD included	231 herbs used 21.4±10days	CoM(+) (90)	before, after (한재 복용후) 정상 /비정상분포 평균비교 (R)	AST ALT ALP TB DB GGT prot alb (R)	1 (0.42%) R
17	LC 2004.1 1-2007.11	case series Pros Safety	523 children (397) 6.3±2.9	Psychiatric disorder (mental retardation, autism)	In(+) Ex(-) PLD	137 hebs used 122.3±60.7da ys	CoM(+) (143)	before, 3개월 정상 /비정상분포 평균비교 (R)	AST ALT ALP TB DB GGT LDH (R)	1 (0.19%) NR
18	UH 2005.7 -2005.9	case series Retro Efficacy & Safety	39 children (18) 7.7±2.2	Atopic Dermatitis	In(+) Ex(+) PLD excluded	NR NR	CoM(+) NR	before, after (6개월후) 정상범위 이상 상승자 조사	AST ALT (NR)	0 R
19	LC 2002.9 -2005.8	cross -sectional (4 group)	497 NR NR	Dermatologic disorder	In(+) Ex(+) PLD excluded	155 herbs used NR	CoM(+) (157)	before 4군의 평균 비교 정상 /비정상분포 (R)	AST ALT ALP TB GGT prot alb LDH (R)	NA R

UH:university hospital, LH: local hospital, LC:local clinic, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease,
 NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

Table 3. LFT Follow-up for Inpatients Taking Single Prescriptions (8 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male)age	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시	
20	UH 1999.8.1 -2000.5.31	case series Pros Efficacy & Safety	70 (39) 63.7±9.6	Stroke PLD excluded	In(+) Ex(+) PLD excluded	청폐사간탕 (사상) 2weeks	CoM(+) NR	입원, 2주 평균비교	AST ALT (ALT만 R) R	NA R
21	UH 2001.8. 1-2002.5.31	case series Pros Efficacy & Safety	73 (33) 62.0±9.7	Stroke PLD excluded	In(+) Ex(+) PLD excluded	양격산화탕 (사상) 2weeks	CoM(+) NR	입원, 2주 평균비교	AST ALT (ALT만 R) R	NA R
22	LH NR	case series Pros (not clear) Efficacy & Safety	15 (4)1 57.8±10.4	Cerebral Infarctio Headach e	In(+) Ex(-)	과색활혈탕 2weeks	NA	before, 1주, 2주 평균비교	AST ALT (ALT만 R) R	NA NR
23	UH 1998.10.1 -1998.12.31	case series Retro (not clear) Efficacy & Safety	14 (10) NR	Stroke with Pneumo nia	In(+) Ex(-)	폐렴방 (가감허용) 17.4days	CoM(+) NR	befor, after 정상/비정상 분포	AST ALT (NR)	NA R

24	UH 1994.6 -1997.2	case series Retro Safety	13 (8) 65.2±15.7	Stroke	In(+) Ex(-)	우황청심원 21.1±3.0days	NA	입원, 1주, 2주, 3주, 4주 평균비교	AST ALT ALP (NR)	NA NR
25	LH 1999.6 -2002.9	case series Retro Safety	24 (8) 64.0±14.2	Stroke	In(+) Ex(+) PLD excluded	청심연자탕 (사상) 3weeks	CoM(+) NR	입원, 3주 평균비교	AST ALT ALP GGT (R)	0 R
26	LH 2004.7.1 -2007.10.15	case series Retro Safety	25 (10) 64.3±8.3	Stroke	In(+) Ex(-)	열다한소탕 (사상) 36.1±32.9days	CoM(+) (23)	befor, after 평균비교 정상범위 이상 상승자 조사	AST ALT ALP GGT TB (R)	0 NR
27	UH 2001.2.8 -2002.12.31	case series Retro Safety	80명 (outpatient 포함) NR NR	Mixed disorder	In(+) Ex(-)	청혈단 129.3±121.9days	NA	befor, after 정상범위 이상 상승자 조사	AST ALT (NR)	0 NR

UH:university hospital, LH: local hospital, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease, NA: not addressed, NR:not reported,, R:reported, In; Inclusion Criteria, Ex; Exclusion Criteria, CoM; Co-medication with western drug

Table 4. LFT Follow-up for Inpatients Taking Restricted Prescriptions (7 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male) age	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시
28	UH 2000.9.1 -2001.8.31	Controlled Trial Pros Efficacy & Safety	19 (7) 63.0±11.0	stroke with mild hypertension	In(+) Ex(+) PLD excluded	기존 복용한약 +삼황사심탕 2주	Co-Med(+) (NR)	before, 1주, 2주 정상범위 이상 상승자 조사	AST ALT (NR)	0 R
29	UH 1998.9.1 -1999.4.30	Controlled Trial (4 arm) Pros Efficacy & Safety	48 (24) 52.6	Lumbar HIVD (herniation of intervertebral disc)	In(+) Ex(-) PLD included	우슬탕 ± NSAID 3주	A,B Co-Med(+) (26)	입원, 1주, 2주, 3주 4군에서 각각 평균비교	AST ALT ALP GGT (NR)	NA R
30	UH 1998.3 -2001.7.28	case series Retro Efficacy & Safety	34 NR NR	acute low back pain	In(+) Ex(+) PLD excluded	활락탕 (가감 허용) 필요시 다른 처방 NR	Co-Med(+) (NR)	입원, 1주, 퇴원 평균 비교 입원기간별 로 2군 비교 분석	AST ALT ALP (NR)	0 NR
31	UH 1998.5.1 -1999.9.1	case series Retro (outpatient 포함) Safety	201 (outpatient 포함) NR NR	cancer	In(+) Ex(-) PLD included	항양단 +다른 처방 (136명) 3개월 이상	A,B Co-Med(+) (NR)	before, after 정상범위 이상 상승자 조사	AST ALT (NR)	5 (2.49%) NR

32	LH	case series	33	Stroke	In(+)	사상처방	Co-Med(+)	입원,	AST ALT	0
	2003.7	Retro	(15)		Ex(+)	11개	(33)	2주, 4주	TB GGT	NR
	-2004.2	Safety	64.25		PLD	4주		평균비교	(NR)	
					excluded					
33	UH	case series	6명	low back	In(+)	부자포함	Co-Med(+)	2-4회 검사	AST ALT	0
	1999.8	Retro	(0)	pain stroke	not clear	처방	(1)	개인별	GGT	NR
	-1999.10	Safety	67±12.3		Ex(-)	(1일평균12.8±7.3g)		전후비교	(NR)	
						6.2±3.4일				
34	UH	case series	105	Stroke	In(+)	부자,	Co-Med(+)	입원, 퇴원	AST ALT	0
	2005.1.1	Retro	(51)	other	Ex(-)	친오포함	(126)	정상/비정상	ALP TB	NR
	.-2007.6.1	Safety	64.4±15.9	disorder	PLD	처방		분포	prot alb	
					included	(1일평균12.5±2.4g)		평균비교	(R)	
						137 herbs used				
						71.9±49.1일				

UH:university hospital, LH: local hospital, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease, NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

Table 5. LFT Follow-up for Inpatients Taking Unrestricted Prescriptions (8 Studies)

Reference number	Research Institution	Study design	Study Population (number of male)	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시
35	UH	case series	52	Stroke	In(+)	40	Co-Med(+)	입원,	AST ALT	2
	1992.3	Retro	(26)		Ex(+)	Prescriptions	(NR)	1주, 2주, 3주, 4주	ALP	(3.85%)
	-1992.8	Safety	64.8±9.8		PLD	4주		평균 비교	(NR)	NR
					excluded			수치상승군 별도분석		
36	UH	case series	312	Stroke	In(+)	NR	Co-Med(+)	입원, 퇴원	AST ALT	5*
	1998.1.4	Retro	(161)		Ex(-)	38±26.7days	(119)	정상/비정상분포	ALP TB	(1.6%)
	-1998.10.1	Safety	61.5±10.3					평균비교	DB prot alb	NR
	0							입원기간별/양	(AST ALT	
								약병행군 비교	ALP만 표시	
								나머지	(NR)	
37	LH	case series	54	Stroke	In(+)	13	Co-Med(+)	입원, 퇴원	AST ALT	NA
	1999.6	Retro	(22)	other	not clear	Prescriptions	(NR)	평균비교	(R)	NR
	-2001.9	Safety	67.0±17.8	disorder	Ex(-)	44.3±6.7days		입원기간별로		
								2군 비교		
								간염환원양성자		
								5명별도분석		
38	UH	case series	85	Stroke	In(+)	25	Co-Med(+)	입원,	AST ALT	1
	2001.3	Retro	(36)		Ex(-)	Prescriptions	(77)	30일,60일,90일,	(R)	(1.18%)
	-2002.7	Safety	NR/증례 표			NR	동시 복용 기준 명시	정상/비정상분포		NR
								평균비교		

39	UH 2000.1 -2002.10	case series Retro Safety	160 (57) 67.3±11.0	Stroke other disorder	In(+) Ex(+) PLD excluded	NR 70.5±43.3days	Co-Med(+) (NR)	입원, 퇴원 평균비교	AST ALT ALP prot alb (NR)	1* (0.63%) R
40	UH 2003.5. 1-2005.7.1 8	case series Retro Safety	275 (126) 63.2±13.7	Stroke other disorder	In(+) Ex(-) PLD included	NR 37.0±44.2days	Co-Med(+) (241)	입원, 퇴원 평균비교 입원기간별로 4군별도분석	AST ALT ALP GGT (NR)	3 (1.09%) NR
41	UH 2005.3 -2006.2	case series Retro Safety	58 (31) 65.6±15.8	Stroke other disorder	In(+) Ex(-) PLD included	5 Prescriptions 53.0±92.1days	Co-Med(+) (49)	입원, 퇴원 정상/비정상분포 평균비교	AST ALT ALP TB DB GGT prot alb LDH(NR)	0 NR
42	UH 2005.3.1 -2006.6.30	case series Retro Safety	152 (79) 66.1±12.1	Stroke	In(+) Ex(-)	NR 66.8±46.0days	Co-Med(+) (NR)	입원, 30일,60일,90일, 퇴원 입퇴원시평균비교 입원기간별로 5군별도분석 3-4개월 입원자 30명 분석	AST ALT ALP GGT (NR)	0 NR

UH:university hospital, LH: local hospital, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease, NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

*different from original report (modified by the definition of liver injury)

Table 6. LFT Follow-up for Patients Showed Base-line Abnormal LFT (4 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male) age	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	간손상 증례수 (발생률) Drop-out 표시
43	LH 2004.9.1 -2005.6.30	case series Retro Safety	7 outpatients (7) NR/증례표	mixed disorder 초진시 간기능수치 높았던 환자	In(+) Ex(-)	소시호탕 합 육미지황탕 10days	Co-Med(+) (2)	before, 10일 후 전후비교	AST ALT ALP GGT 간초음파 (R)	0 NR
44	LH 2000.4 -2000.11	case series Retro Safety	11 outpatients (5) NR/증례표	obesity 비만과 간기능검사 이상을 동반한 환자	In(+) Ex(-)	5 Prescriptions (사상) 59.5days	NA	before, after 전후비교	AST ALT ALP TB GGT prot alb LDH (R)	0 NR
45	UH 1998.6 -1999.6	case series Retro Safety	21 inpatients (14) 63.7±8.4	stroke arthritis B형간염 항원 양성, 효소치는 정상인자	In(+) Ex(-)	15 Prescriptions 14.2±2.3days	NA	입원, 1주, 2주 평균 비교 비정상상승 군 5예 별도분석	AST ALT ALP (NR)	NA NR

46	UH case	12	stroke	In(+)	16 Prescriptions	NA	before, after	AST ALT	0
	1999.12 series inpatients		입원시	Ex(-)	22.5±29.8days		전후비교	ALP GGT	NR
	-2000.8 Retro	(5)	간기능					LDH	
	Safety NR/중례표		이상이					(R)	
			발견된자						

UH:university hospital, LH: local hospital, Pros:prospective, Retro:retrospective, NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

최종 선택된 논문들에 대해서는 일반적인 서지 사항과 연구방식을 분석했고, 논문의 질 평가를 시도하였는데, 주된 평가 항목은 다음과 같다. 1.Study design(연구의 성격에 맞는 연구 설계였는가 - 전향적 연구인가 후향적 연구인가), 2.Study populations(연구 대상 기술, 대상수는 적절한가 - 한약 치료 환자 전체를 대상으로 했는가, 환자의 탈락 과정을 명시했는가), 3.Comparability of subjects(배제 포함기준 여부와 일관된 적용 - 연구 대상에서 기존의 간질환자 배제나 포함 여부를 정확히 표시했는가), 4.Exposure or Intervention(노출에 대한 명확한 정의, 평가 방법의 기준, 타당도, 신뢰도 - 사용한 한약 처방을 제한하거나, 제한하지 않았을 경우 상세히 기술했는가, 병용한 양약에 대해 정확히 파악했는가), 5.Outcome measurement(결과의 명확한 정의와 결과 측정의 타당도, 신뢰도 - 간손상 판정에 필요한 검사 항목을 모두 측정했는가, 원인산정법을 적용하여 약인성 간손상을 판정했는가)

약물의 안전성 연구에 대한 정립된 평가기준이 아직 존재하지 않기 때문에, 평가 항목과 각 항목의 세부 내용 설정은 일반적인 관찰연구(Observational Study)에 대한 질 평가기준인 STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) Statement⁴⁷와 미국 AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) 보고서⁴⁸중의 관찰연구에 대한 평가 영역을 참고하여 4명의 저자(윤영주, 신병철, 이명수, 조성일)가 토의하여 만들었고, 본 논문의 연구 목적에 맞게 평가기준을 구체화해서 평가를 시도하였다. 2명의 저자(윤영주,

신병철)가 각각 논문의 질 평가를 수행했으며, 이견이 있는 경우 토론을 통해 합의하는 과정을 거쳤다.

III. 결 과

최종적으로 선택된 총 40편의 논문은 학회지(peer reviewed journal) 발표 논문 35편, 대학 학술지 수록 논문 2편, 석사논문 1편, 학술지 출판 과정 중에 있는 미발표 논문 2편이었다.

발표시기는 1993년 1편, 1998년 1편, 1999년에 2편, 2000년 3편, 2001년 3편, 2002년 6편, 2003년 5편, 2004년 4편, 2005년 5편, 2006년 4편, 2007년 3편, 2008년 3편으로 1998년 이후 매해 꾸준히 연구 결과가 발표되고 있다.

연구기관은 다기관 연구는 1편(12개 한의원 참여)뿐이었으며, 나머지 39편은 모두 단일기관 연구였다. 한의원에서 수행된 연구가 2편이고, 한방병원에서의 연구가 37편으로 한의대 부속 한방병원에서의 연구가 27편이고, 민간 한방병원에서의 연구가 10편이었다.

연구내용은 한약 복용의 효과와 안전성을 동시에 연구한 것이 15편, 한약 복용의 안전성만을 연구한 것이 25편이었다. 연구방식은 단면연구 1편, 전향적 연구 16편(대조군 연구 6편, case series 연구 10편), 후향적 연구(의무기록 분석) 23편(모두 case series 연구)으로 효과와 안전성을 동시에 연구한 논문들에는 전향적 연구가 많았지만, 안전성만을 연구한 논문들은 후향적 case series 연구가 대부분이었다.

연구대상은 외래환자를 대상으로 한 것이 15편,

입원환자를 대상으로 한 것이 23편, 외래환자와 입원환자를 대상에 모두 포함시킨 것이 2편이었으며, 환자들의 주 질환은 뇌혈관질환(뇌출혈, 뇌경색 등) 17편, 요통/요추디스크 4편, 비만치료 4편, 고혈압 2편, 피부질환 2편, 슬관절염 1편, 고지혈증 1편, 천식 1편, 발달장애 1편, 성장치료 1편, 암 치료 1편, 다양한 질환의 환자가 포함된 연구가 5편이었다. 한약 복용 전부터 간기능수치가 비정상이거나 간염 항원 양성이었던 환자를 대상으로 한 연구가 4편 있으나 연구 대상 수는 총 51명으로 크지 않았다.

40편 연구의 총 환자 수는 3,729명이며, 논문 별 연구대상의 숫자는 최소 6명, 최대 523명이었고, 10명 이내의 연구가 2편, 11명-100명 사이의 연구가 27편, 100명 이상의 연구가 11편이었다. 대부분 남녀 모두를 포함했으나, 여성만을 대상으로 한 연구가 3편, 남성만을 대상으로 한 연구가 1편 있었다. 전체 환자들의 연령분포를 표시 혹은 비교군별로 나이를 표시하거나 나이에 대한 보고가 없는 8편을 제외한 32편은 연구 대상의 평균 나이를 기술했는데, 대부분의 연구에서 환자들의 평균 나이는 50-60대였으며, 소아환자만을 대상으로 한 연구가 4편(719명, 전체 연구 대상의 19.3%) 있었다.

연구대상자의 대상자 확정과정(전향적 연구인 경우 연구에서 탈락한 환자의 숫자와 이유, 후향적 연구일 경우 의무기록에서의 대상자 추출과정 등)을 보고한 논문이 17편, 보고하지 않은 것이 23편이었다. 연구대상자 선정기준을 표시한 논문이 37편으로 대부분이었으나, 대상자 선정기준이 불명확한 논문도 3편 있었다. 연구대상 배제 기준을 명확히 밝힌 논문이 18편, 배제기준에 대한 언급이 없는 것이 22편이었다. 특히 간질환자(이후의 본문과 표에서 모두 무증상의 간기능이상자나 간염항원 양성자를 포함한 개념으로 사용하였음)를 연구에 포함시켰는지 여부에 관해서는 포함시킨 것이 11편, 제외된 것이 16편이며, 이에 대한 언급이 없고, 연구 결과 기술에서도 포함여부를 추정할 수 없는 논문이 13편이었다. 또 간기능 검사 수치에 영향을

줄 수 있는 환자의 병력이나 음주력 등을 조사했다고 기술한 논문이 11편이었고, 이에 대해 언급하지 않은 논문이 29편이었다.

환자들이 복용했던 한약 처방은 단일약물 혹은 단일처방을 사용한 것이 17편이고 그 중에서 5편은 사상처방이었다. 처방의 종류를 일정한 방식으로 제한한 것이 8편이며, 2편의 연구는 사상의학 계열의 처방들만을 사용하였다. 사용 처방에 특별한 제한을 두지 않은 것이 15편(사용처방 기술 7편, 사용약재 기술 3편, 처방이나 약재를 모두 기술하지 않은 것 5편)이었다. 연구 대상 환자들의 한약 복용 평균일수를 기술하거나 연구 데이터에서 계산할 수 있는 것은 35편이었고, 나머지 5편에서는 한약 복용일수에 대한 기술이 없었다. 환자들이 양약과 한약을 동시에 복용한 것에 대해 기술했거나 동시복용으로 추정되는 연구가 29편이었고, 관련된 기술이 없어 동시복용 여부에 대해 판단할 수 없었던 논문이 11편이었다.

간기능 검사항목 중에서 aspartic aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)는 모든 연구에서 검사항목에 포함 되었으며, 두 항목만 검사한 논문도 14편이었다. 두 항목 이외에 alkaline phosphatase (ALP)가 포함된 논문이 21편이었으며, gamma glutamyltranspeptidase (GGT)는 17편, total bilirubin (TB)는 12편, direct bilirubin (DB)는 4편의 연구에서 측정했다. 또 protein과 albumin을 측정한 논문이 8편 있었고, lactate dehydrogenase (LDH)는 5편에서 측정했으며, 간초음파를 실시한 논문⁴³도 1편 있었다. 각 검사항목의 정상범위와 검사기기까지 명시한 것은 2편에 불과했고, 정상범위만 표시한 것이 14편이었는데 그중 4편은 일부 항목만을 표시했다. 나머지 24편은 모두 검사항목의 정상범위 표시가 누락되어 있었다.

단면연구 1편은 한약 복용 전에 한번만 간기능 검사를 시행했고, 나머지 39편의 연구에서 검사를 시행한 시기는 매우 다양했다. 모든 논문이 한약 복용 전(혹은 입원시)에 base line수치를 측정했고,

추적검사에서는 기간을 따로 정하지 않고, 퇴원 시 검사한 것이 7편, 치료 후가 6편, 수시로 2-4회 검사한 것이 1편이었다. 측정기간을 명시한 것은 25편인데, 측정 횟수는 연구에 따라 다르지만, 1개월 내에서 추적 검사를 시행한 것이 14편이고, 1개월 이상 3개월까지 검사한 것이 8편, 6개월 후까지 추적한 것이 3편이었다.

간기능 검사 수치를 분석하는 데 있어서 34편에서 검사시기별 전체 환자 수치의 평균을 비교하거나 증례별로 전후 수치를 비교하는 방식을 취했다. 정상범위 이상으로 상승한 환자수만을 조사한 연구가 4편이었고, 1편은 정상/비정상 수치를 보인 환자 분포의 변화만을 조사하였고, 1편은 단면연구였다. 평균비교에 추가하여 각 측정시기별로 정상/비정상 수치를 보인 환자의 분포를 조사한 것이 8편 있었고, 환자군 간을 비교하거나(복용기간별 비교, 대조군과의 비교, 복용약물별 비교) 별도로 분석한 것이 9편이었다.

단면연구 1편을 제외한 39편의 연구 중에서 간손상 발생을 보고한 논문은 모두 8편이었고, 주로 뇌혈관질환으로 한약-양약을 동시 복용하는 입원 환자를 대상으로 한 연구들에서 보고되었다. 간손상 발생을 보고한 논문은 8편에서의 간손상 증례수는 모두 19명(1/237, 1/523, 5/201, 2/52, 5/312, 1/85, 1/160, 3/275)이었고, 각 연구에서의 발생률은 최소 0.19%에서 최대 3.85%였다. 간손상 발생이 없었다고 보고한 논문이 15편이고, 나머지 16편은 간손상 발생 유무에 대한 명확한 언급이 없었다. 또 간손상 이외의 기타 부작용을 면담 혹은 설문 방식으로 조사한 연구가 9편 있었지만 2편은 조사 결과를 표시하지 않았다.

보고된 간손상 증례 19명은 모두 양약을 동시에 복용하고 있었고, 대부분 증상이 없거나 경미한 증상을 보이는 경도의 간효소 수치 상승이었으며 사망이나 심각한 후유증을 남긴 증례는 없었다. 또한 대부분 환자의 병력, 음주력, 기저질환 등에 대한 다른 정보가 부족하므로 약인성 간손상 여부가 정

확히 판단되지 않았고, 약인성 간손상으로 의심된다 해도 원인물질이 한약, 양약, 한약-양약 복합 작용 중 어느 것에 의한 것인지는 분명치 않았다.

한약 복용 후 발생한 간손상의 발생률은 단면연구를 제외한 39편 연구의 전체 연구대상자 수를 분모로 하여 계산하면 0.59%(19/3232)이고, 간손상의 발생유무에 대한 언급이 없는 연구 16편을 제외한 23편의 연구대상자 수를 분모로 하여 계산하면 0.76%(19/2499)였다.

IV. 고 찰

1. 한약으로 인한 약인성 간손상 발생률의 국내외 연구 비교

한약 안전성에 관련된 국외에서의 연구들을 살펴보면 한약의 단일약재나 단일제제와 관련된 일반적인 약물유해반응 보고 혹은 중설논문 내에서의 언급은 다수 존재하나^{49,50}, 전통적인 의미의 복합 한약처방을 복용하는 환자 집단에서의 간기능의 변화나 간손상 발생률을 보고한 연구는 많지 않은 편이다⁵¹⁻⁵⁸(Table 7).

그 중 비교적 대규모의 입원환자를 대상으로 한 후향적 연구는 3편이 있다. 독일 Kotzting TCM 병원에서 한약을 복용한 입원 환자 1,450명을 대상으로 한 연구⁵¹에서는 50.6%가 양약을 동시에 복용했으며 자체 판정기준에 따른 약인성 간손상(ALT 2N 이상 상승)이 14명(0.97%) 발생했으나 예후는 모두 양호했다. 일본 도야마병원에서 한약을 복용한 입원 환자 2,496명을 분석한 연구⁵⁵에서는 최종적으로 15증례(0.6%)가 약인성간손상으로 추정되었으며 3주-10주 사이에 모두 회복되었다. 일본 이주카병원에서의 다른 연구⁵⁶는 입원환자 3102명 중에서 22명의 약인성 간손상을 보고하고 있는데, 양약으로 인한 것이 15명이었고, 한약으로 인한 것은 7명(0.23%)에 불과했다. 영국, 일본에서의 외래환자를 대상으로 한 4편의 연구들^{52-54,57}에서도 한약 복용 중의 약인성 간손상 발생은 0%-0.33% 정도로 보고되었다.

Table 7. LFT Follow-up for Patients Taking Chinese-herb Medicine in Other Countries (8 Studies)

Reference number	Research Institution Study period	Study design	Study Population (number of male)age	Patients' Disease	Inclusion & Exclusion Criteria	Prescription medication period	Co-medication (Patients Number)	LFT 측정시기 분석방법	검사항목 (정상범위 표시)	약인성 간손상 증례수 (발생률) 관점도구
Melchart D 1999	독일 TCM 병원 1994.2.1-1995.7.31	case series Retro Safety	1450 inpatients (28.3%) 52.4±14.2	Mixed	In(+) Ex(-)	305 herbs used 27.3±4.5일	Co-Med(+) (50.6%)	입원, 퇴원 정상/비정상 분포	AST ALT GGT (R)	14 (0.97%) 자체관정 기준 3단계
Sheehan MP 1992 a)	영국 왕립병원 NR	Controlled Trial Pros Efficacy & Safety	31 outpatients NR 30.8	atopic dermatitis	In(+) Ex(+) PLD excluded	single Prescription (10 herbs included) 4주	Co-Med(-)	before, after 정상 범위이상 상승자 조사	AST ALP albumine	TB LFT 상승자 없음
Sheehan MP 1992 b)	영국 런던 소아병원 NR	Controlled Trial Pros Efficacy & Safety	37 children outpatients (22) 9.1	atopic dermatitis	In(+) Ex(+) PLD excluded	single Prescription (10 herbs included) 4주	Co-Med(-)	before, after 정상 범위이상 상승자 조사	NR	0 LFT 상승자 없음
Al-Khafaji 2000	영국 피부과 클리닉 1996.10-1999.8	case series Pros Safety	1265 outpatients (444) 37.3	Dermatologic disorder	In(+) Ex(-)	NR NR	Co-Med(+) (NR)	before, 3, 13, 23주, 정상/비정상 분포	ALT (R)	3 (0.24%) NR
Mantani N 2002	일본 도야마병원 1979-1999	case series Retro Safety	2496 inpatients NR NR	Mixed	In(+) Ex(-)	NR NR	NA	NR 간손상 증례만 분석	NR	15 (0.6%) Haller & Benowitz 6단계 기준
Mitsuma T 2002	일본 이주카병원 1995.4-1999.3	case series Retro Safety	3102 inpatients NR NR	Mixed	In(+) Ex(-)	NR NR	NA	NR	AST ALT GGT (NR)	7 (0.23%) 자체관정 기준
Nakazawa 2006	일본 아키바병원 1993-1996	case series Retro Safety	305 outpatients (106) 52	Mixed	In(+) Ex(-)	11 Prescriptions 7개월	NA	before, after 정상 범위이상 상승자 조사	ALT (NR)	1 (0.33%) DDW-J 2002
Li J 2004	북경 302병원 NR	Controlled Trial Pros Efficacy & Safety	24 inpatients (14) NR	SARS	In(+) Ex(+) PLD excluded	5 Prescriptions 24일	Co-Med(+) (24)	1일, 7일, 14일, 24일 정상/비정상 분포 평균비교 (ALT만)	AST ALT TB (R)	0 간손상을 치료한 연구임

UH:university hospital, LH: local hospital, LC:local clinic, Pros:prospective, Retro:retrospective, PLD: Patients with Liver Disease,

NA: not addressed, NR:not reported, R:reported, In: Inclusion Criteria, Ex: Exclusion Criteria, CoM: Co-medication with western drug

본 연구의 분석대상에 포함된 국내 연구 39편 (40편 중에서 단면연구 1편 제외) 중 8편에서 모두 19례의 간손상을 보고했는데, 한약 복용 후 발생한 간손상의 발생률을 39편 연구의 전체 연구대상자 수를 분모로 하여 계산하면 0.59% (19/3,232)이고, 간손상의 발생유무에 대해 분명하게 언급하고 있는 연구 23편의 연구대상자 수를 분모로 하여 계산하면 0.76% (19/2,499)로 추정된다. 국내연구에서는 대부분의 증례에서 환자정보의 부족으로 간손상이 한약 복용으로 인한 약인성 간손상인지를 판단하기 어렵기 때문에 단순 비교를 하는 것은 적절하지 않지만, 이러한 간손상 발생률 수치는 대규모 환자를 대상으로 한 해외 연구들과 유사한 결과를 나타냈다.

2. 한약 복용이 간기능 변화에 미치는 영향 분석

한약 복용이 간기능에 미치는 영향을 평가함에 있어서, 대부분의 연구들은 한약 복용 전과 복용 후 일정 시점에서의 집단의 간기능 검사 평균을 비교하는 방식을 채택했다. 모든 연구에서 검사항목에 포함되었던 AST, ALT는 대부분 복용 후 감소 경향을 보이거나 유의한 변화가 없는 것으로 나타났다.

입원환자를 대상으로 한 연구에서는 다수의 연구가 ALT의 유의한 감소를 보고하고 있으며, 외래 환자를 대상으로 한 연구에서는 3편의 연구에서 ALT가 유의하게 감소했다. 두 편의 연구는 비만환자들을 치료하기 위한 단일 처방을 6주¹¹ 혹은 30일¹²복용한 후에 측정된 것이었고, 한 편의 연구는 요통환자들이 단일 처방을 6개월간 복용한 후 측정된 것이었다¹³.

반면에 여성 비만환자들에게 오수유를 8주 투여한 연구⁸와 뇌졸중으로 입원한 환자들에게 청폐사간탕을 2주 투여한 연구²⁰에서는 정상범위 내이기는 하지만, ALT가 유의하게 상승했다.

한약 복용 후 ALT를 단기간 추적 검사한 연구들의 결론도 상반된다. 두통 증상이 있는 15명의

뇌경색 환자에게 단일처방을 2주간 투여하고 1주, 2주 후에 간기능 검사를 측정한 연구²²와, 52명의 뇌졸중 환자에게 4주간 여러 가지 처방을 교환 투여하면서 1주 간격으로 간기능 검사를 측정한 연구³⁵에서는, ALT가 1주 후에 유의하게 상승했다가 2주 후에는 다시 유의하게 저하한다는 동일한 결과를 보고하고 있다. B형 간염 표면항원 양성이지만, 간기능은 정상이었던 21명 환자에게 2주간 다양한 처방을 투여한 연구⁴⁵에서도 한약 투여 후 ALT AST가 정상 범위 이상으로 상승했었던 5예에서는 마찬가지로 1주 후 상승, 2주 후 하강하는 양상을 보였다.

반면에 입원환자를 대상으로 한 2편의 연구^{29,30}에서도 한약 복용 1주 후의 ALT 평균 수치를 보고하고 있는데, 감소하거나 큰 변화가 없는 것으로 나타났다. 이렇듯 연구결과가 상반되고 연구들의 연구 대상수가 적기 때문에 결론을 내리기는 힘들지만, 한약의 약물대사 효소 활성화 기전과 관련하여, 한약을 장기간 복용한 후의 추적 검사만이 아니라, 복용 후 단기간 동안의 검사도 필요함을 시사해준다고 할 수 있다.

서양의학계에서 수행된 연구들 중에는 간기능에 장애가 있을 경우 한약 복용이 간손상을 일으킬 위험이 더 높다는 결론을 내리고 있는 것들이 많으나^{3,4}, 본 논문의 분석결과는 다른 양상을 보여주고 있었다. 간질환자를 연구대상에서 제외된 것이 16편이었지만, 포함시킨 연구도 11편이었고, 그 중 4편은 간기능이상자만을 대상으로 한 연구였다. 간질환자를 연구대상에 포함시킨 연구 11편 중에서 간손상 발생을 보고한 연구는 3편 뿐이었고, 간기능 이상자만을 대상으로 한 4편의 연구⁴³⁻⁴⁶에서는 보고된 증례가 없다.

오히려 초진시 간기능검사 수치가 비정상이었던 외래 환자를 대상으로 한 2편의 연구^{43,44}에서는 모든 증례에서 ALT와 GGT가 감소했음을 보고하고 있다. 또 입원시 ALT가 200 IU/L 이상으로 고도 상승되어 있던 뇌졸중 환자들이 한약 복용 후

ALT 수치가 정상화된 4명의 증례를 보고한 연구⁴⁶도 있다.

국외 연구에서는 SARS로 진단된 47명을 양약치료군(23명)과 양약 중약 병행 치료군(24명)으로 나누어 치료효과와 안전성을 비교한 중국의 연구⁵⁸가 있다. SARS 환자들은 대부분 발병 초기부터 간기능장애가 관찰되는데, 양약과 중약을 병행한 치료군에서 AST, ALT, TB가 정상화되는 비율이 양약 치료군에 비해 높았다.

이상의 국내외 연구들을 볼 때, 간질환의 치료 자체를 목적으로 한약을 복용하는 경우가 아니라도, 환자들이 여러 가지 원인으로 인해 간기능검사 이상을 나타낼 때 한약 사용이 오히려 간기능을 개선시킬 수 있는 가능성도 있음을 알 수 있다.

한편 한약 복용 후 TB의 변화에 있어서도 여러 연구들이 상반된 결과를 보고하고 있다.

입원환자를 대상으로 한 2편의 연구에서는 한약 복용 후 TB 평균이 유의하게 감소함을 보고하고 있는데, 환자들의 평균 한약 복용일수는 각각 36.1 ± 32.9 일²⁶과 38.0 ± 26.7 일³⁶이었다.

유의하지는 않지만 TB의 감소 경향을 보고한 논문도 3편 있었고, 환자들의 평균 한약 복용일수는 각각 30일¹², 4주³², 71.9 ± 49.1 일³⁴이었다.

반면에 외래 환자를 대상으로 한 2편의 연구에서는 정상범위 내에서의 미미한 상승이기는 하지만 한약 복용 후 TB가 유의하게 상승했음을 보고하고 있다. 환자들의 평균 한약 복용일수는 각각 21.4 ± 10.0 일¹⁶과 122.3 ± 60.7 일¹⁷이었다. 또 24주간 한약을 복용한 외래환자들에 대한 연구¹³와 평균 53.0 ± 92.1 일을 복용한 입원환자들에 대한 연구⁴¹에서는 유의하지는 않지만 TB의 증가경향을 보고하고 있다.

한약 복용 후 TB의 유의한 감소 혹은 증가를 보고한 4편의 논문 중에서 1편을 제외하고는 모두 연구 대상 수가 200명 이상인 연구로 연구대상수가 많았기 때문에 변동 수치와는 무관하게 통계적 유의성을 보인 것으로 해석해 볼 수도 있으나, 한약

복용 후의 TB의 시간에 따른 변동에 대해서도 한약의 약물대사 과정과 연관하여 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3. 국내 연구들의 제한점과 개선방안

1990년대 후반부터 한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 한의학계의 연구들이 발표되기 시작했고, 2000년도 이후에는 연구 숫자가 더욱 증가하여 그동안 양적으로 적지 않은 연구가 이루어졌으나 국내에서의 한약 관련 간손상에 대한 논란은 여전히 가라앉지 않고 있다.

한양방 갈등 상황 속에서 서양의학계의 편향된 시각에 입각한 연구와 '한약은 간에 위험하다'는 근거 없는 주장들이 계속되고 있는 것이 근본적인 원인이지만 한의학계에서 객관적인 연구 결과로서 한약의 안전성에 대한 근거를 제시하고 논리적으로 반박하지 못한 것도 중요한 문제였다고 생각된다. 이에 기존의 한의학계의 연구들을 체계적으로 고찰함으로써 얻어진 연구들의 제한점과 개선방안을 논하고자 한다.

한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관해 국내에서 1990년 이후 행해진 40편의 연구들을 체계적으로 고찰해 본 결과, 뇌졸중으로 한방병원에 입원한 환자를 대상으로 한 후향적 연구가 가장 많으나, 점차 다양한 질환의 환자와 외래환자를 대상으로 한 전향적 연구가 많아지고 있는 추세이다. 안전성에 관한 연구는 연구의 성격상 정확한 결과를 얻기 위해서는 반드시 후향적 연구가 아니라 전향적 연구로 설계되어야 한다. 따라서 앞으로는 입원 중의 의무기록을 후향적으로 검토하는 식의 연구가 아니라 한약의 효과를 평가하는 임상연구에서 안전성에 관한 연구를 기본적으로 병행할 필요가 있다.

기본 연구 설계 외에도 연구의 질을 높이기 위한 다양한 노력이 필요하다. 40편의 연구 중에서 기관연구심의위원회(IRB)를 통과했음을 명시한 것이 3편, 환자로부터 연구 동의서를 받았던 연구

가 7편에 불과했다. 또한 연구대상의 숫자가 10명 이내인 것이 2편, 11명-100명 사이의 연구가 27편으로 개별 연구의 연구대상 수는 충분한 검증력을 가지기에 부족한 경우가 대부분이었다.

연구대상 숫자가 적은 것 보다 더욱 결정적인 문제는 연구대상의 대표성(Selection bias) 문제이다. 한약관련 간손상이 발생한 경우, 발생하지 않은 연구에 비해 출판되지 않을 확률이 높다는 출판 편향(Publication bias) 문제 외에도, 간손상이 발생한 환자가 보고에서 누락되었을 가능성이 없음을 연구 방법과 기술에서 보여주지 못한 연구가 많기 때문이다. 연구대상자의 대상자 확정과정(전향적 연구인 경우 연구에서 탈락한 환자의 숫자와 이유, 후향적 연구일 경우 의무기록에서의 대상자 추출과정 등)을 보고한 논문이 40편중에 17편에 불과했고, 17편도 탈락이유가 간손상과는 무관한지, 연구기간 동안 연구대상 선정 기준에 해당되는 환자들 전체를 조사한 것인지에 대한 기술이 충분하지 않은 경우가 많았다.

또한 연구의 핵심사항인 연구대상 선정기준, 배제기준 등의 기술이 누락되거나 불명료한 경우가 많았고, 검사항목의 정상치 범위, p-value 등 기본적인 사항의 표시를 누락한 연구들이 많았다. 표와 본문의 데이터 숫자가 다르던지, p-value 해석에 오류가 있는 경우조차 있었다. 특히 간담도질환의 과거력이 있거나 현재 간기능검사상 이상이 있는 환자를 연구 대상에 포함시키거나 배제하는가에 따라서 연구 결과와 그 해석이 매우 달라질 수 있기 때문에 연구 배제기준을 명확히 설정하고 적용해야만 한다.

한약 안전성 문제에서 한약으로 인한 약인성 간손상이 가장 중요한 쟁점이므로, 이후 연구에서는 연구 결과의 기술이나 보고형식도 바뀌어야 하겠다. 간기능 검사 수치를 분석하는 데 있어서 대부분의 연구들은 한약 복용 전후의 전체 환자 집단의 간기능 검사수치의 평균을 비교하는 방식을 취했다. 그러나 중요한 것은 집단의 평균이 아니라

그 집단 중에서 단 1예라도 간손상이 발생했는지의 여부이다. 검사수치가 많이 상승한 사람과 많이 저하한 사람이 비슷한 숫자로 섞여 있을 경우에는 간손상이 발생했더라도 평균에는 별 변화가 없을 수 있기 때문이다.

단면연구 1편을 제외한 환자 추적연구 39편중 8편이 간손상 발생을 보고 했고, 간손상 발생이 없었다고 보고한 논문이 15편이었으며 나머지 16편은 간손상 발생 유무에 대한 명확한 언급이 없었다. 16편의 연구들도 대부분 간손상 발생이 없었던 것으로 추정되지만 그 점을 명시적으로 기록하지 않았기 때문에 간손상 발생률을 계산하는 근거로 사용되기는 힘든 한계점을 가지고 있었다. 간손상 발생이 없었다고 보고한 논문들도 상당수는 간손상의 기준을 어떻게 정의하여 판정했는지에 대한 명확한 기술을 하지 않고 있다.

현재 국제적으로 통용되는 간손상 기준은 1989 ICC (International consensus criteria meeting) 과 리회의에서 정한 CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)기준이다⁵⁹. CIOMS 기준은 임상 증상의 발현과는 무관하게 생화학적 검사결과로만 간손상을 정의하는데, ALT와 DB는 한 가지만 2N(정상 수치의 2배) 이상이라도 간손상으로 판정하며, AST, ALP, TB는 (간손상외의 다른 원인으로 상승하는 경우도 많이 있기 때문에) 한 가지가 2N이상이면서 나머지 항목이 동반상승 되어야 간손상으로 본다. 그러나 본 연구의 대상 논문 중에서 이 기준을 사용했다고 기술한 경우에도 5가지 검사항목(AST, ALT, ALP, TB, DB)을 모두 검사한 연구는 5편뿐이었다.

또 LFT 수치가 정상범위 이상으로 상승한 환자 수만을 조사한 연구가 4편이었고, 정상/비정상 수치를 보인 환자 분포의 변화만을 조사한 연구가 1편, 평균비교에 추가하여 정상/비정상 수치를 보인 환자의 분포 변화를 조사한 것이 8편이었다. 그러나 정확한 수치를 명시하지 않고, '정상 범위 이상으로 상승' 혹은 '간기능 악화'라는 표현을 사용하

여 기술함으로써 '2N이상 상승'이라는 간손상 기준에 부합한지 판단하기 힘든 경우가 있었고, 분포 변화를 조사한 경우에도 비정상수치가 N(정상수치)-2N 사이인지, 2N이상의 상승인지 구분하지 않은 것이 대부분이었다.

한약 복용 중이거나 혹은 복용 후에 간손상이 발생했다 하더라도 그것이 다른 원인에 의한 간손상인지, 한약으로 인한 약인성 간손상인지를 정확히 판정해야만 한다. 약인성 간손상의 판정 방법에 대해서는 1987년 프랑스의 Roussel Uclaf 사에 의해 원인 산정 방법이 제시된 후 여러 가지가 제안되었는데, RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도⁶⁰와 M&V (Maria & Victorino) 척도⁶¹가 대표적인 방법이다. M&V 척도는 면역적 특이반응에 의한 간손상에 점수를 많이 주는 구조이므로 그렇지 않은 경우에는 적합하지 않기 때문에, CIOMS가 이후 몇 차례 회의를 거쳐 RUCAM 척도의 각 항목에 점수를 매기는 방식으로 수정한 RUCAM 척도 혹은 CIMOS 척도가 현재 전 세계적으로 가장 많이 사용되는 원인산정법이다.

간손상을 보고한 국내 연구 8편 중에서 약인성 간손상 판정 기준으로 RUCAM을 명시하여 약인성 여부를 판정하려고 시도한 연구는 3편^{16,17,38}뿐이고 나머지 연구들은 약인성 간손상 판정 기준을 적용하지 않거나, 어떤 기준을 사용했는지 기술하지 않고 있다.

RUCAM 척도는 가장 많이 사용되기는 하지만, 너무 복잡해서 임상 현장에 쉽게 적용되기 힘든 점이 있고, 의무기록을 통한 후향적인 조사로 원인산정을 위한 점수 평가가 사실상 불가능하다⁶². 따라서 약인성 간손상의 판정기준으로 RUCAM 척도를 사용하려면, 반드시 전향적 연구로 설계되어야 할 뿐 아니라, 판정에 필요한 항목을 모두 조사할 수 있도록 설계되어야 한다.

한약 복용 전의 사전 조사에는 간담도 질환의 과거력과 현재 병력, 음주력, 현재 복용하고 있는

약물과 건강기능식품이 정확히 기록되어야 한다. 또 TB, DB를 포함하여 약인성 간손상 판정에 필요한 검사항목들의 base line 간기능 검사를 측정해야 하는데, 여기에서 비정상 수치이면서 원인불명일 경우는 추가 조사나 검사를 해야 하며, 서양 의학계와의 공동연구가 필요할 수 있다. 한약 복용 중 혹은 복용후의 follow up 간기능 검사를 측정하는 시기는 보통의 임상연구일 경우 4주 혹은 8주후일 경우가 많은데, 가능하다면 1주 후에도 측정하여 단기적인 간기능 검사 변화도 조사할 수 있다면 좋을 것이다.

복용이 종료된 시점에서는 그동안 한약과 동시에 복용한 상용 약물이나 건강기능식품을 반드시 파악해야 하고, 간손상의 임상증상과 관련된 항목 외에도, 일반적으로 나타날 가능성이 있는 약물유해반응에 대해서도 설문 조사를 하는 것이 좋다. 또 간손상이 상당한 시일 경과 후에 나타나는 경우도 있기 때문에 복용 3개월 후에는 전화 등을 이용한 추적 조사가 필요하다. 이상의 내용들이 동일한 보고양식으로 작성되어 한약 임상연구에 기본적으로 병행된다면, 많은 수의 질 높은 데이터를 보다 빠른 시일 안에 확보할 수 있을 것이다.

연구 과정 중에 간손상이 발생한 경우 다른 원인을 충분히 배제하기 위한 심층 조사가 필요하다. 추가 검사결과와 환자의 경과를 포함하여 발생 증례를 꼼꼼히 기록하고 원인산정척도에 따라 인과성판단을 해야 한다. 한약으로 인한 약인성 간손상으로 판정되었다 하더라도, 향후 약인성 간손상 발생을 예방하기 위해서는 그 원인이 어떤 약제 혹은 처방인지를 분석하는 것이 필요하므로, 환자가 복용한 한약의 처방명 뿐 아니라 실제 사용된 약제의 용량까지 모두 파악되어야 한다. 특정 한약제들을 한약으로 인한 약인성 간손상의 원인 물질로 추정하는 연구들도 있으나 한의학 이론에 의거하여 볼 때 잘못된 한의학적 변증과 처방이 간손상을 유발할 가능성이 높기 때문에, 환자에 대한 변증진단도 기록해야만 한다.

한약복용이 간기능에 미치는 영향에 관한 그동안의 한의학계의 연구는 ‘한약 복용으로 인한 간손상이 많이 발생한다’는 서양의학계의 연구에 대해 반박하고자 하는 의도, 방어적인 자세로 수행된 경우가 많다. 간손상의 발생을 포함하여 약물 부작용 전체를 놓고 볼 때, 상용 양약에 비해 한약은 상대적으로 안전하고 부작용이 적은 것이 분명하나 연구결과로 그것을 아직 분명하게 입증하지 못했음은 사실이다. 연구결과로 입증할 수 있다면 안전성 문제는 오히려 양약에 대한 한약의 비교우위의 중요한 부분을 차지할 수 있다는 적극적인 태도로 전환하여 앞으로 질 높은 연구 성과들을 축적해 나갈 필요가 있다고 생각된다.

V. 결 론

한약 복용이 간기능에 미치는 영향에 관해 국내에서 1990년대 이후 행해진 40편의 연구들을 체계적으로 고찰해 본 결과, 뇌졸중으로 한방병원에 입원한 환자(10명-100명 사이)를 대상으로 한 후향적 case series 연구의 비율이 가장 높으나, 점차 다양한 질환의 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 많아지고 있는 추세이다.

8편의 연구에서만 간손상의 발생을 보고 했는데, 19명의 간손상 증례는 대부분 경도의 간효소 수치 상승이었고, 무증상이거나 가벼운 증상이었으며 모두 양약을 동시에 복용하고 있었고, 간손상의 ‘약인성’ 여부를 정확히 판단할 수는 없었다. 한국에서의 한약 복용 후의 간손상 발생률은 대략 0.59%에서 0.76%로 추정되어 대규모 환자를 대상으로 한 해외 연구들과 유사한 결과를 나타냈다.

한약 복용으로 인한 약인성 간손상 발생을 정확히 파악하고 예방을 위한 대책을 수립하기 위해서는 전향적인 연구 설계로 약인성 여부 판정에 필요한 항목을 빠짐없이 조사하고 보고할 필요가 있으며, 서양의학계와의 공동 연구도 필요하다. 또한 충분한 검증력을 가지는 연구 대상 수의 확보, 연

구 대상 포함기준과 배제기준의 정확한 설정, 중도 탈락 환자에 대한 기술 등 연구의 질을 더욱 높이기 위한 노력이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients : A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. 1998;279:1200-5.
2. 이선동. 한약·생약, 한약제제 및 생약제제 부작용에 관한 보고체계 마련 및 활성화 연구. 식품의약품안전청 연구보고서. 2007
3. 김동준. 독성 간손상의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 공동연구. 독성물질국가관리사업연구보고서. 2006;5:402-5.
4. 천우정, 윤병구, 김남일, 이구, 양창현, 이창우 등. 경주지역에서 식물제제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 2002; 63(2):141-50.
5. 김병운, 만성간염 3,136례에 대한 임상분석과 생간건비탕의 치료효과. 대한한의학회지. 1993;14(1) :216-23.
6. 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 유화승, 최우진 등. 가미청간산을 투여한 알콜성 간질환 환자 25예에 대한 임상보고. 대한한방내과학회지. 2001; 22(4):613-9.
7. 이차로, 이상호, 이준우, 나병조, 김태훈, 정우상 등. 한국삼, 중국삼, 서양삼이 고혈압 환자의 혈압에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2005;26(3): 228-38
8. 박정미, 김호준, 김진아, 김수진, 고병표. 오수유와 마황이 저열량식이요법을 병행한 비만여성환자의 체구성성분 및 휴식 대사량에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2005;26(3):249-62
9. 김태경, 정우상, 박성욱, 조기호, 김영석. 고지혈증에 대한 칭혈단과 Atrovastatin의 지질강하 효

- 과와 안전성에 대한 비교연구. 대한한방내과학회지. 2003;24(4):837-45.
10. 서병관, 류성룡, 강중원, 안경애, 이상훈, 최도영 등. 퇴행성 슬관절염에 대한 제통단의 안전성과 효능 임상연구. 대한한의학회지. 2005;26(2):231-40.
 11. 송미연, 정원석, 신현대. 비만환자의 체중감량에 있어 슬립다이어트 처방의 유용성 평가를 위한 임상시험. 대한한방비만학회지. 2003;3(1):1-6.
 12. 이의주, 곽창규, 손은혜, 유정희, 고병희, 송일병. 복합한약물(가칭; 태음비만탕)을 이용한 비만치료약물 개발을 위한 연구. 동의생리병리학회지. 2005;19(2):530-5.
 13. 강만호, 설무창, 문자영, 이상호. 6개월간 동일 한약을 복용한 외래환자 117례의 간기능 비교 분석. 대한한방내과학회지. 2007;fal(1):106-12.
 14. 황우석, 주창엽, 이재성, 정희재, 이형구, 정승기. 기관지천식환자에 대한 소청룡탕의 부작용에 대한 평가. 대한한방내과학회지. 2002;fal:49-55
 15. 이세연, 정정옥, 양태규, 구분홍. 성장치료를 위한 한약투여의 임상적 효과 및 안전성 평가. 대한한방내과학회지. 2001;22(4):513-7.
 16. 윤영주, 박재현, 백은경, 박재형, 정슬기, 박해모 등. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향: 전향적 다기관 예비연구. 2008.(미출간)
 17. 박재형, 백은경, 박재현, 윤영주, 정슬기, 문진수 등. 낮은 지능 아동의 한약 및 한약-의약품 복합투여 후 간기능 변화. 2008.(미출간)
 18. 고덕재, 유한정, 이진용, 김덕곤. 아토피 피부염에 대한 한약치료의 효과, 안전성 및 유용성에 대한 임상 평가. 대한한방소아과학회지. 2006;20(2):129-37.
 19. 박해모, 신현대, 이선동. 한약약 복용이 간기능 이상에 미치는 영향에 대한 연구. 대한예방한의학회지. 2007;11(2):23-39.
 20. 최동준, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 급성기 중풍 환자에 대한 청폐사간탕의 임상적 효능. 대한한의학회지. 2002;23(4):9-14.
 21. 최동준, 류순현, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석 등. 급성기 중풍 환자에 대한 양격산화탕의 임상적 효능. 대한한의학회지. 2004;25(1):111-6.
 22. 성기원, 심윤섭. 급성기 뇌경색 환자의 두통에 대한 파색활혈탕의 임상적 효능. 대한한방내과학회지. 2004;25(4):318-23.
 23. 한동하, 정희재, 정승기, 이형구. 뇌졸중에 병발된 폐렴환자의 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2000;21(5):723-8.
 24. 김동용. 우황침심원의 장기투여가 혈중 수은 농도와 혈구 및 간, 신기능에 미치는 영향. 한국전통의학지. 1998;8(1):37-42.
 25. 윤여광, 손덕칭, 주입산, 정대영. 청심연자탕으로 인한 간손상 유발 가능성에 대한 임상연구. 대한한방내과학회. 2003;24(4):792-5.
 26. 김태환, 홍솔이, 한다남, 임은철. 열다한소탕이 간기능에 미치는 영향. 사상체질의학회지. 2007;19(3):217-26.
 27. 조기호, 정우상, 박성옥, 문상관, 김영석, 배형섭. 청혈단의 임상적인 부작용에 대한 연구. 대한한의학회지. 2003;24(3):45-50.
 28. 정기현, 노진환, 김이동, 정우상, 문상관, 고창남 등. 삼황사심탕이 중풍환자의 경증고혈압에 미치는 영향. 대한한방성인병학회지. 2002;8(1):35-40
 29. 박용현, 김중길, 송봉근, 권영달. 요추 추간판 탈출증의 보존적 치료로서 한양약 병행 투여가 간기능에 미치는 영향. 한방재활의과학회지. 2000;10(2):53-8.
 30. 임정은, 송호섭, 권순정, 이성노, 강미숙, 변임정 등. 침구 치료와 활락탕 투여가 급성요통 및 간기능에 미치는 영향에 관한 임상적 고찰. 대한침구학회지. 2001;18(5):43-9.
 31. 조정효, 유화승, 이연월, 손장규, 조종관. 항암단을 투여한 각종 암환자 320례에 대한 고찰. 대

- 전대학교 한의학연구소 논문집. 2004;12(2):157-75.
32. 김태수, 김창연, 민지연, 최영규, 강대회. 사상방과 양약의 병용투여가 간장, 신장에 미치는 영향. 사상체질의학회지. 2004;16(3):70-5.
 33. 구본수, 김태경, 한진안, 문상관, 김영석. 부자를 포함한 한약처방이 간효소치에 미치는 영향, 대한한의학회지. 2002;23(1):177-82.
 34. 송수진. 부자 혹은 천오가 구성된 처방이 간기능 지표에 미치는 영향. 동의대학교 석사학위논문. 2008.
 35. 김동웅, 이연정, 안일희, 반지숙, 류창렬, 김승모 등. 상용 처방의 장기간 교환투여가 간기능에 미치는 영향에 대한 고찰. 대한한의학회지. 1993;14(2):245-53.
 36. 김영석, 노진환, 문상관, 조기호, 배형섭, 이경섭. 한약의 장기 투여가 간손상에 미치는 영향. 경희의학. 1999;15(1):71-7.
 37. 윤여광, 유재연, 한성수, 구본수, 주입산. 장기간의 한약 투여가 간기능에 미치는 영향에 대한 임상적 고찰. 대한한방성인병학회지. 2002;8(1):30-4.
 38. 이대용, 이성근, 이기상, 양명복. 장기입원환자의 한약투여후 AST, ALT 변화. 대한한방내과학회지. 2002;fal:142-8.
 39. 이상욱, 박성욱, 이형철, 고창남, 윤성우, 한지영. 뇌졸중환자에서 한약과 양약의 병용투여가 간장 및 신장에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2003;24(1):68-74.
 40. 김정철, 박해모, 조현석, 박정환, 이재은, 송창훈 등. 한약투여기간에 따른 간기능의 변화비교. 대한한방내과학회지. 2005;fal:37-45.
 41. 이시형, 박정섭, 여현수, 최유경, 전찬용, 박종형 등. 입원환자 한약투여와 약인성 간손상과의 관계. 대한한방내과학회지. 2006;27(3):572-8.
 42. 이현의, 백혜기, 백경민, 김정현, 김종원, 심재철 등. 입원환자에게 투여한 한약이 간기능 및 신기능에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;fal:1-10.
 43. 장혜진, 김원찬, 이지영, 김진아. 소시호합육미지황탕이 간의 생화학적 이상에 미치는 영향에 대한 임상보고. 대한한방내과학회지. 2006;27(4):999-1006.
 44. 윤보현, 임춘우, 김경훈, 박영주, 박주한. 비만증과 간기능 이상을 동반한 환자 11례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2001;22(4):547-55.
 45. 김동웅, 김관식. 장기간 한약 투여가 B형 바이러스 간염 표면항원 양성자의 간기능에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 1999;13(2):128-33.
 46. 김태식, 정한수, 정희. 증례를 통해 본 한약투여가 간질환 환자의 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2000;21(2):349-54.
 47. STROBE checklist, version 4 (as published in Oct / Nov 2007) <http://www.strobe-statement.org/Checklist.html>
 48. Evidence Report No. 47. Systems to rate the strength of scientific evidence <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1>
 49. Pittler MH, Ernst E. Systematic Review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:451-71.
 50. Schiano RD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. Clin Liver Dis. 2003;7:453-73.
 51. Melchart D, Linde K, Hager S, Kaesmayr J, Shaw D, Bauer R et al. Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. Complement Therap Med. 1999;7:208-16.
 52. Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ, Buckley C, Harris DW, Brostoff J et al. Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. Lancet. 1992

- a);340(8810):13-7.
53. Sheehan MP, Atherton DJ. A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1992 b);126(2):179-84.
54. Al-Khafaji M. Monitoring of liver enzymes in patients on Chinese Medicine. *J Chinese Med.* 2000;62:6-10.
55. Mantani N, Kogure T, Sakai S, Goto H, Shibahara N, Kita T et al., Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: Problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. *Phytomedicine.* 2002;9:280-7.
56. Mitsuma T. Adverse reactions encountered during treatment with Japanese oriental (Kampo) medicines. *Korean J Oriental Int Med.* 2002; aut(2):9-14.
57. 中沢有紀子, 鈴木重紀, 根岸悦子, 中崎允人, 上野光一, 秋葉哲生. あきば病院における漢方製剤服用患者のALT変動要因の検討 *医療薬学.* 2006;32(6):504-10.
58. Li J, Li S, Du N, Dong Y, Xiao X, Yang Y et al.. Effects of applying integrated therapy with traditional Chinese medicine and western medicine on liver and kidney functions in patients with SARS(Report 6). Clinical trials on treatment using a combination of traditional Chinese medicine and western medicine. WHO report. 2004; 98-110.
59. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders-Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
60. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; applications to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-30.
61. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997; 26:664-9.
62. 안병민. 급성 독성 간염: 원인 산정법 적용의 실제에 대하여. *대한간학회지.* 2006;12(1):1-4.