

약인성 간손상의 원인물질에 관한 국내연구의 체계적 고찰

윤영주¹, 신병철², 이명수³, 조성일⁴, 박재현⁵, 이해정⁶

¹경희대학교 동서의학대학원 동서의학과, ²부산대학교 한의학전문대학원 한방재활의학과,

³한국한의학연구원 의료연구부, ⁴서울대학교 보건대학원 및 보건환경연구소,

⁵원광대학교 한의과대학 한방신경정신과, ⁶경희대학교 한의과대학 침구경락과학연구소

Systematic Review of the Cause of Drug-Induced Liver Injuries in Korean Literature

Young-Ju Yun¹, Byung-Cheul Shin², Myeong-Soo Lee³, Sung-Il Cho⁴, Jae-Hyeon Park⁵, Hye-Jung Lee⁶

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

²Dept. of Oriental Rehabilitation Medicine, School of Oriental Medicine, Pusan National University

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

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

⁵Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

⁶Acupuncture & Meridian Science Research Center, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

Background: The safety of herbal products is an important issue in Korea. It is more complicated because of the concomitant use of conventional western drugs and herbal medicine, including prescribed medicine, folk herbs and food supplements. Although both western and traditional Korean medical doctors have studied on the safety of HMP, their results did not show relevant or consistent conclusions because of the poor quality of studies, including bias.

Objectives: The aim of this study was to review the studies in Korea related to drug induced liver injury (DILI) systematically. We tried to estimate the proportion of causative materials of DILI and evaluate the clinical difference of DILIs from different materials.

Methods: Systematic searches were performed on MedRIC and MEDLIS in Korea. The extraction of data as well as selective screening of the studies was carried out independently by two of the authors. There were no restrictions on the types of publication, including grey literature.

Results: Twenty-one articles were included. Of them only 7 adapted prospective design and only 6 were published in peer-reviewed journals. The proportion of conventional drugs associated with hepatotoxic injuries in all DILI ranged from 15.8% to 83.3% and that of herbal medicine was from 28.9% to 44.7%. However, the criteria for herbal medicine were not clearly defined and concomitant medications were not fully investigated in most studies. There were limited objective data in the clinical differences of liver injuries from different materials and their results were conflicting.

Conclusions: The causality assessments regarding DILI of herbal medicine were not performed properly and causative materials were misclassified in most of the studies published in Korea. These make the safety issue still ambiguous because of the limitations and lack of objectivity of the studies. More rigorous studies are required for clearly addressing these conflicting issues with cooperative investigation between traditional Korean and western medicine.

Key Words : drug-induced liver injury, hepatotoxicity, herbal medicine, causality assessment, systematic review

• 접수 : 2008년 9월 17일

• 채택 : 2009년 1월 2일

• 교신저자 : 이해정(Hye-Jung Lee)

(130-701) 서울 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 침구경락과학연구소

Tel : +82-2-961-0975, Fax : +82-2-963-2175, E-mail : hjlee@khu.ac.kr

서론

수천 년간 전통 한의서에 근거하여 활용된 한의 약 치료기술의 안전성과 효과성에 대해 보다 체계적인 검증이 요구되고 있다. 의료제도상 양·한방이 이원화되어 있고, 한약의 사용이 많은 한국의 특징 때문에, 한약 복용시의 부작용(약물이상반응) 특히 간손상 문제에 대해서는 계속 논란이 있다. 한약은 진단과정을 거친 한방의료행위 외에도 식품 등으로 민간에서 오, 남용되기도 하며, 이로 인한 부작용의 보고도 늘어나는 추세이다.

한약 복용과 간손상에 대한 연구는 증례보고, 한약 복용 전후의 간기능검사 결과 비교 연구, 약인성 간손상의 원인물질 연구 등의 방식으로 수행되어 왔다. 한방의료기관에서의 여러 임상연구는 한약 복용 전후의 간기능검사 결과를 비교한 후 한약이 간손상을 일으키는 경우는 드물다고 보고하고 있으며^{1,2)} 한약이 간질환 치료에 효과가 있다는 증례보고들도 많이 있다. 국외의 연구에서도 일반적인 한약 복용이 간기능에 악영향을 끼치지 않는다는 견해가 대부분이다³⁾. 이에 반해, 양의학계에서는 약인성 간손상의 원인물질에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로써 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들이 많이 있다⁴⁻²⁴⁾.

약인성 간손상의 진단은 기본적으로 간손상의 다른 원인들을 배제해 나가는 방법을 쓰는데, 원인약물과 간손상의 인과관계 판단 또한 쉽지 않다. 인과관계 산정에는 RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도²⁵⁾와 M&V (Maria & Victorino) 척도²⁶⁾의 두 가지가 주로 사용되고 있다. 그러나 이 두 척도로 평가한 결과의 일치율이 높지 않고 두 척도 모두 상용양약을 대상으로 한 척도이므로 한약에 적용하기 어렵다는 이유로 modified RUCAM 방법이 제안되기도 한다²⁷⁾. Modified RUCAM 방법을 사용한 연구에 대해서는 객관성과 신뢰도의 문제점을 가지고 있다는 지적이 이루어졌고²⁸⁾, 최근 연구에서는 주로 RUCAM 척도가 사용되고 있다. 국내의 한약 및 민간요법, 건강식품과 관

련된 약인성간손상에 대해 의학계에 의해 보고된 논문들을 고찰한 연구²⁹⁾가 있으나, 증례보고 위주로 정리되었고, 약인성 간손상에 대한 최근 모든 임상 연구들이 모두 포함되어 있지 못하다.

이에 본 논문에서는 기존에 국내에서 발표된 급성 간손상(담즙정체성 간염, 전격성 간부전 포함)의 원인분포에 관한 연구자료를 체계적으로 고찰하여 한국에서 발생한 약인성 간손상의 원인 물질 분포, 상용약과 그 외 물질로 인한 간손상의 임상상 차이를 파악하였다. 또 약인성 간손상에 관한 국내 연구들의 제한점과 개선 방안, 이후 연구 방향과 연구설계 방법 등에 대해서도 제시하였다.

연구방법

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

검색 시기는 1990년 1월부터 2008년 5월까지로 했고, 검색어는 “간손상”, “독성”, “간염”, “간기능”, “간부전”, “한약”, “생약”, “식물제제”로 했으며, 검색된 문헌의 제목과 요약을 확인하여 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 초록, 연구 보고서, 석박사 논문, 미발표자료도 모두 포함시켰다.

약인성 간손상에 관련된 논문이라도 종설논문이나 증례보고는 제외했고, 원인 산정 기준, 원인 물질의 분포(빈도)에 관한 데이터를 포함한 임상연구 논

문만을 선택한 결과 총 27편의 논문(초록 12편, 보고서 4편, 석사논문 2편, 학술지 발표 논문 9편)이 검색되었다. 연구자, 연구기간, 연구대상, 데이터가 동일한 연구 6편(초록 발표 후 논문 발표 3편, 보고서 발간후 초록 발표 2편, 석사논문 후 논문발표 1편)을 제외하여, 최종적으로 총 21편의 논문(초록 7편, 보고서 4편, 석사논문 1편, 학술지 발표 논문 9편)이 선택되었다(Fig. 1).

최종 선택된 논문들에 대해서는 일반적인 서지사항과 연구방식을 분석했고, 다음과 같은 항목으로 논문의 질 평가를 시도하였다.

1. Study design: 연구의 성격에 맞는 연구 설계였는가? - 전향적 연구인가? 후향적 연구인가?
2. Study populations: 연구 대상 기술, 대상수는 적절한가? - 전체 간손상 환자를 대상으로 했는가?, 약물 이외의 원인도 파악하였는가?
3. Comparability of subjects: 배제 포함기준 여부와 일관된 적용 - 연구 대상에서 기존의 간질환자 배

제여부를 정확히 표시했는가?

4. Exposure or Intervention: 노출에 대한 명확한 정의, 평가 방법의 기준, 타당도, 신뢰도 - 한약과 민간요법 등을 구별하여 파악했는가?, 한약과 양약의 병용을 정의하고, 파악했는가?, 양약이나 건강기능식품의 종류는 명시했는가?

5. Outcome measurement: 결과의 명확한 정의와 결과 측정의 타당도, 신뢰도 - 약인성 간손상 등을 정확하게 정의했는가?, 원인산정법 적용에 오류는 없는가?, 간손상 판정에 필요한 항목을 모두 검사했는가?

평가 항목과 각 항목의 세부 내용 설정은 미국 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality) 보고서³⁰⁾ 중의 관찰연구(Observational Study)에 대한 평가 영역을 참고하여 4명의 저자가 토의하여 만들었고, 본 논문의 연구 목적에 맞게 평가기준을 구체화해서 평가를 시도했다. 2명의 저자가 각각 독립적으로 논문의 질 평가를 수행했으며, 이견이 있는

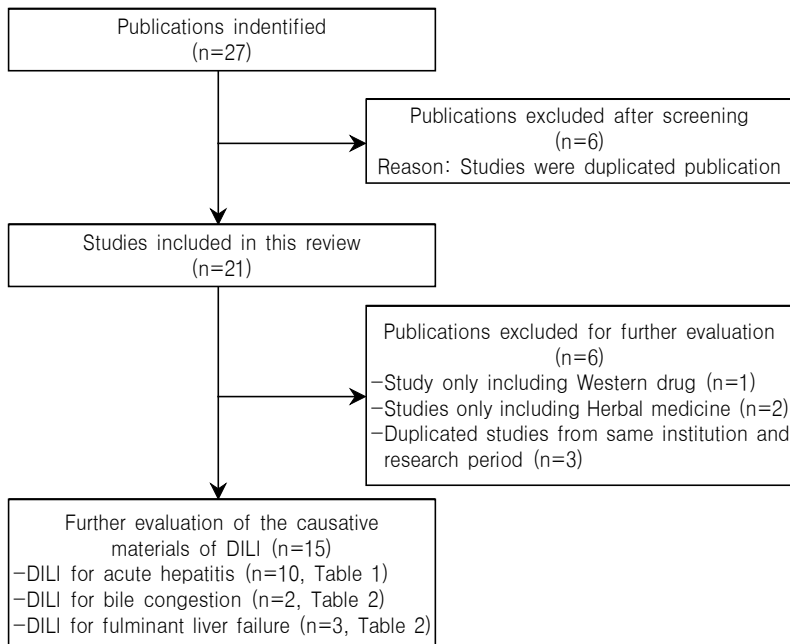


Fig. 1. Flow Chart of Selection Process of Studies
DILI; Drug Induced Liver Injury

경우 토론을 통해 합의하는 과정을 거쳤다.

결 과

최종적으로 선택된 총 21편의 논문은 초록 7편, 보고서 4편, 석사논문 1편, 학술지 발표 논문 9편의 분포를 보였다(Table 1-3). 회색문헌(grey literature)이 12편, 정식논문이 9편이었으나, 논문 중에서도 3편은 대학학술지 등에 실린 것으로, 학회지(peer reviewed journal)에 발표된 것은 단지 6편뿐이었다.

발표 시기는 1999년에 1편, 2001년 3편, 2002년 3편, 2003년 2편, 2004년 2편, 2005년 4편, 2006년 3편, 2007년 3편으로 1999년 이전에는 임상연구 논문이 전혀 없었음에 비해 2001년부터 매해 꾸준한 연구자료가 발표되고 있고, 점차 증가하는 추세였다.

연구기관은 모두 3차병원 이상으로 단일 대학병원에서 수행된 것이 18편, 다기관연구가 3편이었다. 다기관연구 3편은 모두 정부용역 과제 보고서였고, 그 중 두 편은 이후에 초록으로 발표되었으나 정식 논문으로 출판되지는 않았다. 대학병원은 가톨릭대

Table 1. Drug induced Liver Injury for Acute Hepatitis

First author (year) Reference	Publication	Research Institution (number involved)	Observation period (month)	Patients Number of DILI	Cause of DILI n (%)			Study design	Target population (n)	Exclusion criteria specified	Assessment method of cause of DILI	Standard of DILI
					Western Drugs	Herbal Medicine	nutritional supplement or folk medicine(including herbal medicine)					
Joo (1999) 4)	Journal of university	UH (single)	1989.01-1996.04 (88)	99	68 (68.7%) (DD)	not classified	31 (31.3%)	Retro	hepatitis patients (2,149)	HD excuded Patients use above 2 drugs excluded	Self established standard	None
Chun (2002) 5)	Paper in journal	UH (single)	1997.04-2001.03 (48)	78	39 (50.0%) (DD)	23 (29.5%)	39 (50%) (KS)	Retro	acute liver injury (150)	previous HD patients excluded	RUCAM (compare with M&V)	RUCAM 3 items (ALT,ALP, TB)
Ahn (2002) 6)	government report	UH (single)	1998.03-2002.10 (56)	209	111 (53.1%)	not classified	98 (46.9%) (specified in some cases)	Pros	acute liver injury (751)	patients with HD included	modified RUCAM	RUCAM 3 items
Kim (2003) 7)	government report	UH (7)	2003.03-2003.10 (8)	76	12 (15.8%) (DNS)	34 (44.7%)	63 (82.9%) (KS) (unknown : 1)	Pros	toxic hepatitis (76)	not report	modified RUCAM	RUCAM 5 items (ALT, AST, ALP, TB, DB) (no DB data)
Kim (2004) 8)	Paper in journal paper	UH (single)	1996.01.01-2002.12.31 (84)	68	36 (55%) (DNS)	not classified	27 (42%) (KS) (complex use: 5 (3%))	Retro	acute toxic liver injury (68)	Patients with chronic HD, alcoholic hepatitis excluded	RUCAM	self established standard
Lee (2005) 9)	abstract only	UH (single)	2002.01-2005.03 (39)	99	16 (16.2%) (DD)	43 (43.4%)	79 (79.8%) (KS) (complex use: 4 (4%))	Retro	drug induced hepatitis (99)	not report	modified RUCAM	None
Seo (2006) 10)	Paper in journal	UH (single)	1998.3-2004.3 (61)	48	20 (42%) (DNS)	17 (35%)	28 (58%) (KS)	Retro	toxic hepatitis (48)	not report	RUCAM (above 4 points)	None
Kim (2006) 11)	government report	UH (17)	2005.05-2006.09 (17)	314	88 (28.0%)	92 (29.3%)	192 (61.2%) (complex use: 26, other: 8)	Pros	toxic hepatitis (314)	not report	RUCAM	RUCAM 5 items (no DB data)
Shin (2007) 12)	Master dissertation	UH (single)	1995.01-2005.12 (132)	109	26 (23.9%) (DNS)	41 (37.6%)	78 (71.6%) (KS) (complex use: 3, other: 2)	Retro	toxic hepatitis-in patients only (628)	patients with HD included	M&V	RUCAM 3 items
Lee (2007) 13)	abstract only	UH (single)	1997.01-2006.12 (120)	163	33 (20.2%)	66 (40.5%)	130 (79.8%)	Retro	DILI (163)	not report	Self established standard	None

UH: University Hospital; DILI: Drug Induced Liver Injury; DNS: drugs and numbers specified; DD: Drugs described; KS: kinds specified; HD: Hepatic Disease; RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method; Retro: retrospective; Pros: prospective

대전 성모병원 2편, 전남대병원 4편, 동국대 경주병원 2편, 연대 세브란스 병원 2편, 서울 아산병원 3편, 인하대, 한양대, 전북대, 충북대, 경상대병원 각 1편으로 이 주제에 관심을 가진 연구자가 존재하는 몇 개 병원에서 많은 편수의 논문이 나왔음을 알 수 있다.

연구방식은 전향적 연구가 7편, 후향적 연구(의무 기록 분석)가 14편이었다. 연구범위는 모두 입원 환자를 대상으로 했는데, 약인성 간손상만을 대상으로 한 것이 13편, 그 외가 8편(급성 간손상 3편, 담즙정체성 간염 2편, 전격성 간부전 3편)인데, 여기에는 약인성 외의 다른 원인 비율도 표시되어 있다.

연구대상에서 기존 간질환자 등을 배제한 것을 명백히 밝힌 것은 6편이었고, 연구 내용 기술에서 기존 간질환자 등이 포함되었음을 알 수 있는 것이

7편이었다. 나머지 8편은 배제기준에 대한 명백한 언급이나 간질환자 포함여부를 알 수 있는 기술이 없었다.

전격성 간부전을 대상으로 한 3편을 제외한 18편의 논문중에서 간손상 기준으로 1989년 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) 기준 = ICC(International consensus criteria meeting) 기준³¹⁾ 중 5가지 검사항목(AST, ALT, ALP, TB, DB)을 사용한 것이 5편, 3항목(ALT, ALP, TB)을 사용한 것이 4편, 독자적 기준을 정한 것이 2편, 기준을 명시하지 않은 것이 7편이다.

약물과 간손상(간염 혹은 간부전) 사이의 인과성 판정기준으로 RUCAM을 사용한 것이 4편(그 중 1편은 시기기준만 채택), M&V를 채택한 것이 2편, RUCAM과 M&V를 함께 적용하여 결과를 비교한

Table 2. Drug induced Liver Injury for Bile Congestion Liver Injury and Fulminant Liver Failure

First author (year) Reference	Publication	Research Institution (number involved)	Observation period (month)	Patients Number of DILI	Cause of DILI n (%)			Study design	Target population (n)	Exclusion criteria specified	Assessment method of cause of DILI	Standard of BCLI, FLF
					Western Drugs	Herbal Medicine	nutritional supplement or folk medicine(including herbal medicine)					
Cho (2001) 14)	Paper in journal	UH (single)	1990-1997 (84)	52	33 (63.5%) (DNS)	15 (28.9%)	19 (36.5%) (KS)	Retro	Liver cell BCLI diagnosed by biopsy (62)	HD included	Self established standard	Standard of liver cell BCLI (histological diagnosis)
Shin (2002) 15)	Abstract only	UH (single)	1999.11-2002.02 (27)	24	20 (83.3%) (DNS)	not classified	4 (16.7%)	Pros	BCLI without bile duct obstruction (31)	Viral HD, drinker, bile problem excluded	Self established standard	non
Shin (2004) 16)	Paper in journal	UH (single)	1992.01-2003.06 (138)	25	13 (52%) (DD)	not classified	12 (48%)	Retro	FLF (60)	HD history excluded	Drug use before DILI	FLF with hepatic encephalopathy
Heo (2006) 17)	Paper in journal	UH (single)	1999.01.01-2004.12.31 (72)	35	21 (60%) (DNS)	not classified	14(*) (40%) (KS)	Retro	FLF (114)	HD history excluded	Drug use before DILI	hepatic encephalopathy occurred within 8 weeks from the onset of liver disease
Park (2007) 18)	Abstract only	UH (single)	2004-2006(?) (36)	33	9 (27.3%)	not classified	24 (72.2%)	Pros	FLF (101)	Chronic HD with normal liver function included	non	hepatic encephalopathy occurred within 8 weeks from the onset of liver disease and INR>1.5

UH: University Hospital; DILI: Drug Induced Liver Injury; DNS: drugs and numbers specified; DD: Drugs described; KS: kinds specified; HD: Hepatic Disease; BCLI: Bile Congestion Liver Injury; FLF: Fulminant Liver Failure; INR: International normalized ratio; Retro: retrospective; Pros: prospective

*modified from the original article(Original article classified mushroom into other causes, while other articles in this study classified mushroom into folk medicine. So we modified the number following reclassification)

것이 4편, modified RUCAM(=phytoscale)을 사용한 것이 3편, 독자기준(주로 증상 전 혹은 증상 발현 3개월 내 약물 복용력)을 사용한 것이 6편, 어떤 기준을 사용했는지 명시하지 않은 것이 2편이었다.

담즙 정체성 간염과 전격성 간부전에 관한 연구를 제외한 16 편 중에서 ICC 기준³¹⁾에 따른 간손상 유형(간세포형, 혼합형, 담즙정체형)의 비율을 표시한 것은 12편, 표시하지 않은 것은 4편이었다.

원인물질로 양약만 다룬 것이 1편, 한약 및 건강식품만 다룬 것이 2편, 양약과 그 외 물질의 비율이 표시되어 있는 것이 18편이었다. 양약만 다룬 1편을 제외한 20편중에서 한약과 민간요법(건강기능식품 등 포함)을 구분한 것이 11편, 구분하지 않은 것이 9편이었다. 한약 및 건강식품만 다룬 2편을 제외한 19편 중 원인이었던 양약의 구체적 종류(용도 혹은 성분명, 상품명)를 나열한 것이 11편 나열하지 않은 것이 8편이었다.

다음으로 약인성 간손상의 대략적인 발생률, 남녀 분포와 간손상 유형의 비율을 추정해보기 위해 21

편중에서 약인성 간손상 만을 다룬 10편(Table 1)을 분석 했다. 양약 혹은 한약만을 대상으로 한 논문 3편과 동일기관 연구로 연구기간 전체가 다른 논문과 중복되는 연구 3편 포함 6편(Table 3)은 모든 양적 분석에서 제외하였다. 담즙정체성 간염과 전격성 간부전을 대상으로 한 5편(Table 2) 역시 제외하고 분석하였다(Fig.1).

약인성 간손상을 다룬 10편의 논문의 평균 연구 기간은 65.3±40.85개월(최소 8개월-최대 132개월)이었고, 연구대상 수(약인성 간손상 증례수)는 총 1,263명이었다. 연구기간 동안의 약인성 간손상 발생률 평균은 1.53±0.93(명/개월)이었는데, 최소는 0.79명/개월, 최대는3.73명/개월로 연구기관별 차이가 컸다.

남녀비율이 표시된 논문은 9편이었는데, 여자가 전체의 62.5% (659/1,054)였고, 연구기관별로는 최소 49.5% 최대 72.9%를 차지함으로써 전체적으로 여성의 비율이 높은 편이었다.

간손상 유형을 구분하여 표시한 논문은 8편이었는데 간세포형이 61.2%(582/950) (최소15.2%-최대

Table 3. Drug induced Liver Injury for Acute Hepatitis excluded from Analysis

First author (year) Reference	Publication	Research Institution (number involved)	Observation period	Patients Number of DILI	Cause of DILI n (%)			Study design	Target population (n)	Exclusion criteria specified	Assessment method of cause of DILI	Standard of DILI	Reason for exclusion
					Western Drugs	Herbal Medicine	nutritional supplement or folk medicine(including herbal medicine)						
Ahn (2001) 19)	Abstract only	UH (single)	1998.03-2001.02	119	70 (58.8%)	25 (21.0%)	49 (41.2%)	Prospective	Acute hepatitis (439)	Not report	M&V	non	Included in ref 3)
Seo (2001) 20)	Abstract only	UH (single)	1998.01-2001.03	111	46 (41.4%)	31 (27.9%)	65 (58.6%)	Retrospective	DILI (111)	HD included	Not report	ICC standard	Included in ref 10)
Lee (2003) 21)	Abstract only	UH (single)	1998.05-2002.12	99	not included	not classified	59 (other HD: 40)	Retrospective	Acute liver injury (induced by herbs or nutritional supplement) (99)	HD included	RUCAM (compare with M&V)	RUCAM 5 items	Study for herbs only
Lee (2005) 22)	Journal of university	UH (single)	1998.05-2002.12	121	not included	not classified	68 (other HD: 53)	Retrospective	Acute liver injury (induced by herbs, ect) (121)	HD included	RUCAM (compare with M&V)	RUCAM 5 items	Study for herbs only
Kim (2005) 23)	Report	UH (17)	2005.05-2005.10	110	22 (27.8%)	26 (33.0%)	88 (72.2%)	Prospective	Toxic liver injury (110)	Not report	RUCAM	non	Included in ref 8)
Seo (2005) 24)	Journal of university	UH (single)	2002.01-2005.12	40	40	not included	not included	Retrospective	DILI induced by western drug (40)	Not report	RUCAM (compare with M&V)	RUCAM 3 items	Study for western drug only

UH: University Hospital; DILI: Drug Induced Liver Injury; HD: Hepatic Disease; Retro: retrospective; Pros: prospective

81.6%), 혼합형이 21.4%(10.5%-41.3%), 담즙정체형이 17.4%(6%-59.6%)의 분포를 보였다. 전체적으로 간세포형이 가장 많았고, 혼합형, 담즙정체형의 순서였는데, 연구별로 차이가 많았다.

다음으로 약인성 간손상, 약물이 원인이 된 담즙정체성 간염과 전격성 간부전의 원인 물질을 다른 15편(Table 1, 2)을 분석하여 원인 물질의 분포비율(proportion)을 추정해 보고자 했다. 원인 물질 전체에서 상용 약물이 차지하는 비율은 38.1%(545/1432)이었으나 최소 15.8%, 최대 83.3%로 연구기관에 따라 매우 큰 편차를 보였다. 약약을 제외한 한약, 생약재, 건강기능식품이 차지하는 비율은 61.9%(16.7

%-84.2%)였다.

양약의 비율이 가장 낮았던 연구 두 가지는 양약이 각각 15.8%⁷⁾, 16.2%⁹⁾를 차지했는데, 두 가지 모두 약인성 간손상의 판정기준으로 modified RUCAM을 사용한 경우였다. 담즙정체성간염과 전격성 간부전을 대상으로 한 연구들에서는 1편을 제외하고는 양약의 비율이 52%-83.3%로 높은 편이었다. 전격성 간부전을 다룬 연구이면서도 양약 비율이 27.3%로 낮았던 연구⁸⁾는 다른 연구들이 연구대상에서 이전 간질환 병력자를 제외한 것과는 달리 만성 간질환자 중 간기능 정상인 자를 포함한 차이점을 가지고 있다. 전체적으로 최근의 논문일수록 양약비율이 낮아

Table 4. Cause of Drug induced Liver Injury of Western Drug

Classifications	Ingredient name	Case number(*)
항결핵제	isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethionamide, p-aminosalicylic acid	71
항생제	cefiprin, cefoxitin, cefotetal, cefamandol, cefazoline, cefalexin, cefaclor, ofloxacin, enoxacin, amoxicillin+clavulanate, micronomycin, tobramycin	69
NSAID, 소염제	loxoprofen, aspirin, ibuprofen, fhenoprofen acetaminophen	57
항진균제	ketoconazole, itraconazole, ciclopirox	12
혈압강하제	nimodipine, nifedipine irbesartan, propranolol, captopril, amlodipine, verapamil	4
마취제	halothane, enflurane, sevoflurane	3
천식약	aminophylline, theophylline	3
진해거담제	thenothiola, carboxymethylcysteine	2
피부과 약	Not reported in detail	1
항갑상선제	propylthiouracil, methimazole	4
마약성진통제	solumedrol	1
수면제	zolpidem, diazepam, diltiazem	2
항경련제	phenytoin, gabapentin, carbamazepin, phenobarbital	6
면역억제제	azathioprine, prednisolone	2
항히스타민제	terfenadine	1
항불안제	Not reported in detail	1
호르몬제	estrogen, progesterone, oxymetholone	3
항응고제, 항혈전제	ticlopidine, heparine	11
항말라리아제	Not reported in detail	1
혈당강하제	glibenclamide	1
체중감소제	Not reported in detail	3
위궤양치료제	ranitidine, cisapride, misoprostol, roxatidine, rebamipide,	7
항암제	Not reported in detail	1

(*원저에서 종류별로 숫자가 명시된 것은 숫자를 표시했으나 숫자 없이 종류만 나열된 연구는 1로 계산하여, 합계가 정확하지 않다. 병용 시에는 해당약물 모두에 중복 표시했다.)

지는 경향을 보이는 반면에, 한 연구¹³⁾에서는 1997년-2001년과 2002년-2006년 각 5년을 비교하여 후기 5년에서 양약이 차지하는 비율이 4.9%에서 29.4%로 늘었다고 보고하고 있다.

원인물질 분석 대상인 15편의 논문들에서는 한약, 생약, 식물제제 등 다양한 용어를 사용하고 있고, 한약재(자가구입), 민간요법, 건강기능식품 등을 한약과 별도로 구별한 논문도 있으나, 식물, 한약 혹은 한약 및 민간요법으로 구분 없이 사용하기도 했다. 본고의 분석에서는 이들을 모두 한약 등 군으로

표시했고, 한약을 별도로 구분한 논문을 대상으로 한 분석에서만 ‘한약’이라는 표현을 사용했다.

한약과 기타 건강기능식품, 민간요법 등의 비율을 별도로 구분하여 표시한 8편을 분석하여 보면 원인물질 전체에서 ‘한약’이 차지하는 비율은 37.1%(최소 28.9%-최대 44.7%)였다. 또 상용 양약을 제외한 원인 중에서 ‘한약’이 차지하는 비율은 58.2%(49.4-78.9%)였다. 즉 8편의 논문 결과로는 상용양약, ‘한약’, 건강기능식품과 민간요법 이렇게 세 가지가 원인물질에서 차지하는 비율이 거의 1:1:1의 분포를

Table 5. Cause of Drug induced Liver Injury of Folk Medicine and Nutritional Supplement

Name of folk medicine and nutritional supplement	Case number(*)
인진쑈	17
오가피	7
홍삼	9
허깨나무	5
느릅나무	3
상황버섯	6
동물의 간	1
어성초	1
영지버섯	1
녹즙, 케일즙, 신선초	1
흑염소	1
사슴피	1
웃닭	1
소태나무	1
누에	1
백년초	1
중국 다이어트 음식	1
환약	5
취뿌리	2
호박소주, 개소주	2
잉어, 붕어즙	3
풀뿌리	1
갯버섯	4
돌미나리	5
민들레	1
뽕잎	1
산초나무	1
키토산	2
무화유음료	1
사슴엑기스	3
스쿠알렌	1
미슬토	1

(*원저에서 종류별로 숫자가 명시된 것은 숫자를 표시했으나 숫자 없이 종류만 나열된 연구는 1로 계산하여, 합계가 정확하지 않다. 병용 시에는 해당약물 모두에 중복 표시했다.)

보이는 것으로 추정된다. ‘동시복용’ 혹은 ‘복합’을 별도의 항목으로 구분하고 그 분율이 표시되어 있는 것이 4편이었는데, 원인물질 중에서 3-4%를 차지하고 있었다. 그러나 4편 모두 ‘동시복용’ 혹은 ‘복합’의 정확한 정의를 기술하지는 않았다.

간손상의 원인이었던 상용 약물의 종류(약물 용도별 분류, 성분명 혹은 상품명 표시)가 기술되어 있는 것이 11편이었다. 항결핵제, 항생제 등이 가장 높은 빈도를 보였다(Table 4). 10편의 논문 중에서 초기에 속하는 논문들의 경우 항결핵제가 주된 원인으로 보고되었으나^{4,5,14} 이후 연구들에서는 항생제, 소염진통제, 항진균제로 인한 증례들이 더 많았고 항결핵제가 차지하는 비율은 현저히 줄어들었으며^{7,8} 항생제 중에서는 세파계 항생제가 많았다. 아세트아미노펜 과용 혹은 알코올과의 병용이 전격성 간부전의 중요한 원인이라는 외국의 연구³²에 비해 아세트아미노펜 과용으로 인한 경우는 드물었다.

원인 물질 중에 건강기능식품이나 민간요법의 종류를 구체적으로 조사한 논문은 모두 8편이었는데, 그 중 인진쑥, 홍삼, 오가피, 상황버섯, 헛개나무, 돌미나리 등이 높은 빈도를 보였다(Table 5).

고 찰

많은 연구들에서 ‘독성 간염’, ‘약인성 간염’ 등의 용어를 사용하고 있으나 이것은 정확한 표현이 아니고 최근에는 DILI(Drug Induced Liver Injury, 약인성 간손상)라는 용어로 통일되어 가고 있다. ‘약인성 간손상’에서 ‘간손상’은 임상 증상이나 조직학적 소견과는 무관하게 LFT(Liver Function Test) 상의 이상으로만 정의된다. 간손상의 정의는¹ ALT와 DB중 한 가지가 2N(정상 상한치의 2배)이상이거나, ² AST, ALP, TB 한 가지가 2N이상이면서 나머지 항목이 동반상승 될 때로 정의된다³¹. 간손상의 유형은 ALT와 ALP의 상승 비율에 따라 ‘간세포성’, ‘담즙 정체성’, ‘혼합형’ 으로 나누어지며, 간손상이 약물로 인한 것인지를 판단하는 원인산정법에는 여러 가지가 있으나, 주로 RUCAM 척도가 사용되고 있다.

본 연구에서는 약인성 간손상의 원인 물질 전체에서 상용 약물이 차지하는 비율이 연구에 따라 15.8%-83.3%이고, 약물을 제외한 한약, 생약제, 건강기능식품이 차지하는 비율은 16.7%-84.2%로 매우 큰 편차를 보였다. 약인성 간손상의 원인물질 분포에 관한 서구의 연구 들은 대부분 상용약물의 빈도를 조사하고 있으며, herb를 포함한 연구는 매우 드물다. 스페인에서 10년간 수행된 한 연구에서는 461명중 medicinal herb (western herb)가 원인인 사람이 9명(2%)으로 보고되었다³³.

한약이 많이 사용되는 동아시아권의 연구들을 살펴보면 싱가포르에서는 동일 연구자에 의한 연구가 2편 있는데, 2006년 연구에서는 29명 중 TCM(Traditional Chinese Medicine)이 원인으로 추정된 것이 11명(37.9%)이었고, 그 중 1명은 양약과 병용한 경우였다³⁴. 2007년 연구에서는 31명 중 TCM이 17명(55%)으로 추정되어 그 비율이 더 높아졌는데, 사용된 31개 중약 중 9개에서 수은, 양약 등의 혼입물이 발견되었다고 보고하고 있어서 중약 자체를 원인 물질로 보기 힘든 경우가 많았다³⁵. 중국에서의 연구는 1999-2007년에 발표된 8편의 논문을 찾을 수 있었는데³⁶⁻⁴³ 약인성 간손상 중 중약이 차지하는 비율이 11.8%-46.67%로 보고되었다. 민간요법, 건강식품 등은 따로 분류되어 있지 않고, 모든 연구에서 양약과 중약으로만 나누어져 있으며, 양약이 차지하는 비율은 53.33%-88.2%로 한국의 연구에서보다 양약비율이 높았다.

국가마다 한약의 사용비율이 다르고, 연구마다 약인성 간손상의 판정기준이 다르기 때문에 연구결과를 단순비교 하기는 힘들지만, 한국에서의 연구가 같은 동아시아권인 싱가포르나 중국에 비해서도 원인물질 중 상용약물의 비율이 낮고, 연구 간의 편차가 매우 큼을 알 수 있었다. 연구의 어떤 문제점이거나 한계로 인해 이러한 결과가 초래되었는지를 우선 살펴본 결과는 다음과 같다.

첫 번째, 전반적인 연구의 질 문제를 들 수 있다. 한약 관련 간손상 문제가 쟁점이 되고 있음에도 불구하고, 연구 대상이 된 총 21편의 논문(초록 7편,

보고서 4편, 석사논문 1편, 학술지 발표 논문 9편) 중에서 2007년에 발표된 초록 2편, 석사논문 1편을 제외하더라도 초록이나 보고서로만 발표되고 논문화되지 않은 연구들이 9편이나 되었고, 부정확하거나 불충분한 연구결과가 서둘러 발표되고 책임성 있는 정식 논문으로 발표되지 못한 것이 절반에 가까운 것으로 나타났다.

두 번째, 임상에서 약인성 간손상을 발견해내는 단계에서 연구자 간에 상당한 detection bias가 존재하는 것으로 보였다. 전체 간손상 환자 중에서 약인성 간손상이 차지하는 비율이 연구마다 차이가 매우 컸는데, 1999년의 한 연구에서는 1995년부터 1999년까지 급성 간염으로 진단된 성인 입원환자 중에서 약인성 간손상 비율을 매해 23.0%, 12.0%, 27.5%, 17.9%, 28.5%로 보고하였다⁴⁴⁾. 같은 기관에서 수행된 2002년의 연구에서도 1998.3-2002.10 동안 27.83%로 비슷한 비율이었다⁶⁾. 그러나 1999년에 발표된(연구기간 1989.1-1996.4) 연구에서는 약인성 간손상이 4.6%에 불과하였고⁴⁾, 반대로 2002년의 한 연구(연구기간 1997.4-2001.3)에서는 52%에 달한 것으로 나타났으며⁵⁾ 가장 최근에 발표된 연구(연구기간 2005.11-2006.10, 2차병원)에서는 약인성이 8.28%로 보고되었다⁴⁵⁾.

연구기관과 시기가 다르기는 하지만, 이 정도로 편차가 큰 것은 연구자의 의도와 약인성 간손상의 판정기준에 따라 약인성 간손상 발생빈도의 과약에 오류가 커질 수 있음을 보여주었다. 다기관 연구였던 한 연구⁷⁾에서는 참여한 7개 대학 병원의 연구기간 중에 발생한 약인성 간손상 증례 보고수가 1,000명당 당 연간 4.0례부터 46.2례까지 매우 편차가 컸다고 보고되었다. 그러나 실제 발생빈도의 차이가 그만큼 크다고 보기는 힘들고, 연구자의 약인성 간손상에 대한 관심도(high index of suspicion)의 차이에서 나타난 결과로 생각된다. 또 한 연구에서는(연구기간 1995.1- 2005.12)에서는 전산상으로 독성간염 진단명이 등록된 입원환자 628명 중 연구에 의해 최종적으로 약인성 간손상 환자로 선정된 사람이 109명임을 밝히고 있다¹²⁾. 의무기록 상으로 볼 때

충분한 배제진단이 이루어지지 않고 독성 간염(약인성 간손상) 진단이 남발되었음을 보여준다.

정부용역 연구로서 전향적 연구로 비교적 잘 수행되었다고 볼 수 있으며, 동일한 기준(modified RUCAM)을 사용한 보고서 2개를 비교 분석해도 양약과 한약 및 민간요법의 비율은 큰 차이가 난다. 2002년의 보고서⁶⁾에서는 양약이 53.1%를 차지하고 있는데 반해 2003년의 다른 보고서⁷⁾에서는 양약이 15.8%에 불과하다. 2002년의 연구는 단일기관에서 수행되었고, 연구의 전체대상인 급성 간손상 입원 환자 수를 명시했으나, 2003년의 연구는 7개 대학병원에서 수행된 연구로 전체 대상 환자수가 표시되어 있지 않으며 병원간의 증례보고수 차이가 매우 크게 나타났다.

앞서 기술한 대로 연구자나 연구기관에 따라 차이가 생길 뿐만 아니라 연구 대상을 어디에서 선택했는가, 연구 대상의 포함기준을 어떻게 설정하는가에서도 selection bias가 생길 수 있다. 스위스의 한 연구에서는 전체 입원환자를 대상으로 LFT를 측정하고, 기존 질환과 연관된 간손상 환자나 입원시부터 이미 비정상수치를 보인 환자를 모두 제외하여, 입원 중 새로 발생한 약인성 간손상의 발생률을 1.4%로 보고하였다⁴⁶⁾. 또 그러한 증례들의 50% 이상은 진단이나 퇴원기록에 언급되지 않았다고 한다. 이렇듯 입원 치료 중에 상당한 비율로 약인성 간손상이 발생하지만 진단되지 않음을 알 수 있다. 국내의 연구들은 대부분 소화기 내과를 통해 신규 입원한 환자만을 대상으로 함으로써, 타과로 입원한 경우나 기존 입원 치료 중에 발생하는 약인성 간손상이 많이 제외되었고 그 결과 원인물질 분포비율도 달라진 것으로 보인다.

세 번째, 원인 물질의 분류나 정의가 부정확한 문제가 있다. 원인물질의 빈도 분석의 대상이 된 15편(Table 1,2) 중에서 양약의 종류와 종류별 숫자까지 모두 명시한 것은 7편이었다. 4편은 양약의 종류만 나열하였고, 나머지 4편은 양약에 대한 구체적인 내용은 포함하지 않고 있다. 정부 용역 보고서 중에서는 1편 만이 양약종류와 숫자를 제시하고 있다. 연구결과를 이렇게 기술한 것은 연구들이 실제적인 원

인물질 파약보다는 양약과 그 이외의 물질(한약 혹은 민간요법, 건강식품)의 비율에 주로 초점을 맞추고 있기 때문이라고 생각된다.

또한 8편을 제외하고는 한약과 민간요법 등을 구분하지 않고 한약, 식물체제 등으로 함께 묶어 표현하여 양약에 비해 그 비율이 크다는 것을 강조하고 있다. 한약과 한약재, 민간요법, 건강식품 등을 구별했을 경우도 보고서 1편¹¹⁾과 석사논문 1편¹²⁾에서만 한의사 처방 한약을 따로 명시했고, 그 외의 연구에서는 한약에 대한 정의를 뚜렷이 하지 않았다. 그러나 한의사 처방 한약과 한약사 처방, 당제원, 해외구입 등의 한약(혹은 한약재) 구별은 환자의 기술과 연구원의 기록만으로 이루어지기 때문에, 정확할 수 없고, 2006년 발표된 다기관 연구¹¹⁾의 사후 검증에서도 한의사 처방 한약 중에서 한의원 명이 파악된 것은 일부에 불과했다. 한의사 처방 한약이라고 명시하기 위해서는 한의계와의 공동 연구가 반드시 필요하다라고 생각된다.

네 번째, 원인 물질 전체에서 양약이 차지하는 비율은 연구대상 설정과 배제기준에 따라서도 많은 차이가 있음을 볼 수 있다. 담증점체성 간염을 대상으로 한 2개의 연구^{14,15)}에서는 양약이 각각 63.5, 83.3%를 차지함으로써 한약/민간요법의 비율보다 매우 높다. 전격성 간부전 환자를 대상으로 한 연구들에서는 양약의 비율이 52%¹⁶⁾, 60%(원저에는 기타에 포함되어 있던 버섯을 한약 및 민간요법에 포함하여 다시 계산한 것임)¹⁷⁾로 보고되었듯이 비교적 위중한 경과를 가지는 전격성 간부전의 경우 양약이 원인이 되는 경우가 더 많았다. 그러나 동일한 연구기관에서 이후에 수행된 연구¹⁸⁾에서는 양약의 비율이 27.3%, 한약 등이 72.7%로 비율의 현격한 차이를 보인다. 이 연구는 만성 간질 환자를 연구대상에서 제외된 앞의 두 연구와는 달리 만성간질환자중 간기능이 정상인 환자를 포함했고, 약인성을 판정하는 기준은 별도로 명시하지 않고 있다. 만성 B형 간염 상태에서 한약 및 민간요법 등을 복용했을 경우, 그것을 악화와 간부전의 원인으로 판정하였기 때문으로 사료된다.

이것은 약인성 간손상에 관한 논문들에서도 동일하게 관찰된다. 본고의 분석대상 논문들 중 연구 대상에서 기존 간질환자 등을 배제한 것을 명백히 밝힌 것은 6편이었고, 연구 내용 기술에서 기존 간질환자 등이 포함되었음을 알 수 있는 것이 7편이었다. 나머지 8편은 배제기준에 대한 명백한 언급이나 간질환자 포함여부를 알 수 있는 기술이 없었다. 기존 간질환자, 음주자등을 연구대상에서 제외한 연구들^{2,5,8,15)}에서는 다른 연구들에 비해 양약의 비율이 현저하게 높음을 볼 수 있다. 이러한 결과에는 만성 간질환의 병력이 있는 환자가 악화되어 내원한 경우, 한약이나 민간요법 사용 등을 일단 의심하여 조사하는 관행이 영향을 미쳤을 것이라고 생각된다.

다섯 번째, 약인성 간손상의 판정이 실제로 매우 어렵고 적절한 판정 방법과 기준에 대해서는 아직도 논란이 많다는 근본적인 문제가 존재한다. 약인성 간손상의 판정 방법에 대해서는 1987년 프랑스의 Roussel Uclaf 사에 의해 원인 산정 방법이 제시된 후 여러 가지 방법들이 제안되었다. CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)가 이후 몇 차례 회의를 거쳐 RUCAM의 각 항목에 점수를 매기는 방식으로 수정하였고, 이것이 현재 전 세계적으로 가장 많이 사용되는 방법으로 보통 RUCAM 척도 혹은 CIMOS 척도라 불리운다. 각 항목의 점수를 계산하여 총점 3점 이상이면 약인성 간손상의 가능성이 있다고 판정한다. M&V 척도는 면역적 특이반응에 의한 간손상에 점수를 많이 주는 구조이므로 그렇지 않은 경우에는 적합하지 않고, 일반적으로 RUCAM 척도가 M&V 척도보다 임상 진단에 더 가까운 결과를 나타낸다고 평가된다.

그러나 RUCAM 척도는 너무 복잡하여서 임상 현장에 쉽게 적용되기 힘든 점이 있다⁴⁷⁾. 그러므로 의무기록을 통한 후향적인 조사로는 원인산정법에 의한 점수 산정은 사실상 불가능하다. 이 점에 대해서 한 연구⁴⁸⁾에서는 “RUCAM의 세부사항을 자세히 숙지하고 있는 임상이라면 진단 과정에서 필요한 내용을 문진하고 필요한 검사를 의뢰하여 점수를 산정해 낼 수 있겠지만 대부분의 임상이는 그렇지 못하

기 때문이다”라고 기술하고 있다. 그러나 본 연구의 대상논문들은 보고서들을 제외하고는 대부분 후향적 연구임에도 불구하고 RUCAM이나 M&V 기준을 적용하고 있다.

RUCAM을 한약 등 식물제제에 적용하기에 무리가 있다고 하여 새롭게 modified RUCAM(=phytoscale)을 제안한 연구자도 있었다^{6,27)}. 이것은 RUCAM의 시기적 관련성 조항을 수정하였는데, 원본에는 ‘식물 제제의 투여 후 증상 발현까지의 시간이 90일이상이거나, 투여 종료로부터 증상 발현까지의 시간이 30일 이후이면 탈락’으로 규정되어 있던 것을 ‘식물 제제의 투여 후 증상 발현까지의 시간이 90일이상이고, 투여 종료로부터 증상 발현까지의 시간이 30일 이후이면 탈락’으로 수정, 즉 두 가지가 동시에 만족되었을 때 탈락시키도록 수정하였다. 이렇게 되면 오랜 기간 복용하고 문제가 없었던 한약의 경우도 투여 종료로부터 30일 이내에 다른 원인으로 간손상이 생기더라도 원인에서 탈락하지 않게 된다. 또 ‘간독성에 관한 기존 정보’ 항목에서 포함 약제들이 완전히 확인되지 않았거나 여러 종류의 약제가 사용된 경우(대부분의 한약이 해당됨) +1점이 추가됨으로써 한약이 원인물질로 산정되는 비율이 매우 높아질 수 밖에 없다.

전향적으로 설계된 연구가 아니고, 의무기록을 분석하는 방식의 후향적 연구들은 RUCAM의 정확한 적용이 불가능한데, 가장 중심이 되는 LFT 검사항목에서도 이런 점이 드러난다. 연구들에서 간손상 기준으로 CIOMS(1989 ICC 파리회의)기준을 사용했다고 하는 경우에도 5가지 검사항목(AST, ALT, ALP, TB, DB)을 모두 사용했다고 한 것이 5편이지만 그 중 보고서 두 편에는 DB 결과가 누락되어 있으며, 3항목(ALT, ALP, TB)만을 사용한 것이 4편이었다. 또 CIOMS의 간손상기준도 잘못 번역, 인용하고 있다. 즉 모든 논문에서 AST, ALT, ALP, TB, DB 중 한 가지 이상이 2N이상일 때 간손상으로 본다고 했지만, 실제 CIOMS 기준은 ALT와 DB는 한 가지만 2N이상이라도 간손상으로 보지만, AST, ALP, TB는 (간손상 외의 다른 원인으로 상승하는 경우도

많이 있기 때문에) 한 가지가 2N이상이면서 나머지 항목이 동반상승 되어야 간손상으로 본다.

또한 동일기관에서 수행된 연구라도 연구자가 약인성 간손상의 판정기준을 어떻게 적용하는가에 따라 증례수가 크게 변화할 수 있다^{13,20-22)}. 한 대학 병원에서 수행된 네 개의 연구 중에서 두 가지^{21,22)}는 연구기간, 연구대상, 약인성 판정기준이 동일함에도 불구하고, 한약 등 복용에 의한 급성 간손상 입원자가 99명과 121명으로 차이가 난다. 또 한약 등에 의한 약인성 간손상이라는 제목과는 달리 본문에서는 약인성 간손상군과 다른 원인에 의한 간손상 군으로 나누어 서술하는 모순을 보이고 있다. 또 연구기간이 중복되는 두 개의 연구를 비교해보면 2001년 발표된 연구에 39개월간 양약으로 인한 간손상이 46명으로 표시되어 있는데 반해²⁰⁾, 동일한 39개월을 포함한 120개월을 연구대상으로 한 2007년 연구에는 연구기간이 더 긴데도 불구하고 양약으로 인한 간손상이 33명만으로 되어 있다¹³⁾. 그 결과 2001년 연구는 양약이 41.4%, ‘한약’이 27.9%였고, 2007년 연구는 양약 20.2%, ‘한약’ 40.5%로 비율이 역전된다.

다른 질환으로 인한 간손상의 가능성을 충분히 배제하는 것이 중요한데, 후향적 연구에서는 이 항목 또한 정확하게 적용하기 힘들다. 더우기 한 연구⁶⁾에서는 급성 간손상 중 23.6%(177/751)를 ‘기타 및 결정불가’로 분류하였는데, 거기에는 쯔쯔가무시병 104예, 장티푸스 3예, 전염성 단핵구증 1예, 자가면역성 간염 2예가 포함되어 있었다. RUCAM에서 언급되는 질환 외에도 다양한 많은 질환이 간손상을 유발할 수 있음을 잘 보여주는 예이다. 이런 배제근단이 충분히 이루어지지 않으면 실제로는 무관한 물질을 선불리 원인으로 판단하는 오류를 범할 가능성이 큼을 알 수 있다.

동시에 복용한 다른 약물들 중에 간손상의 원인이 될 수 있는 것이 있는지도 자세히 조사되어야 한다. 그러나 연구들 중에서 동시복용 비율이 표시되어 있는 것은 4편 뿐인데, 실제 임상에서 양약과 한약 혹은 건강기능식품을 함께 복용하는 일이 매우 흔한 환자들의 약물 복용 실태를 볼 때, 지나치게

그 비율이 낮게 파악되어 있다. 연구자의 의도에 따라 동시복용 약물이 충분히 파악되지 못하고 누락되었을 가능성이 많다고 보인다. 또 동시 복용을 표시한 논문들도 어느 정도의 기간을 동시 복용의 기준으로 했는지에 대해서는 언급이 없다. 또 76예의 증례를 모두 수록한 연구⁷⁾에서는 양약과 기타물질을 동시에 복용한 증례 2명을 모두 한약 등에 포함시키고 있다. 한약-양약 상호작용의 연구가 아직 충분하지 못한 상황에서 한 가지를 원인 물질로 지목하는 것은 적절하지 못한 판정이 될 수 있다.

다음으로 상용약과 그 외 물질로 인한 약인성 간손상의 임상상이 차이를 보이는가에 대해 살펴보았다. 전체 약인성 간손상의 유형은 간세포형 61.2% (15.2-81.6%), 혼합형 21.4% (10.5-41.3%) 담즙정체형 17.4%(6-59.6%) 순서의 분포를 보인다. 한약 및 민간요법군이 양약군보다 담즙 정체성 간손상이 많다고 한 연구도 있으나^{4,5)}, 또 다른 연구⁸⁾에서는 한약 및 민간요법군은 양약군보다 간세포형 간손상이 많다고 보고했다. 다른 연구들과는 달리 혼합형이 73.8%로 가장 많다고 보고한 연구도 있어⁶⁾ 연구결과들이 서로 상반된다. 두 군의 임상상을 비교한 연구 논문 수가 적을 뿐 아니라 앞에서 고찰한 바와 같이 원인물질 판정 자체가 부정확할 수 있으므로 결론을 내리기는 힘들다.

한약 등 식물제제에 의한 급성 간 손상의 대부분은 예후가 좋은 편이며, 높은 사망률을 초래하는 강력한 내인성 간독소가 있다고 보기는 어렵다. 대부분 원인 체제의 투여 중지만으로도 신속히 회복되는 소견을 보인다²⁷⁾. 양약과 그 외 물질의 임상상 비교에 관해서는 5편에서 언급하고 있는데, 양약군에 비해 한약 및 민간요법군에서는 무증상자가 적으며 발견과 진단까지의 기간이 더 길고, TB 평균이 높다는 보고가 있다^{4,5)}. 그러나 이 또한 논문 수가 적을 뿐 아니라 기본적으로 약인성 간손상의 판정 자체에서 많은 논문들이 한계를 지니므로 일반화 하기는 힘들다. 원래 간손상의 정의는 검사 항목들이 2N 이상으로 상승했을 때로 정의하지만, 실제 임상에서 그 정도의 검사 수치 상승에서는 무증상이 많다. 임

상적인 증상 발현은 대개 5N 이상 상승시 뚜렷하게 나타나는데, 이런 이유 때문에 RUCAM을 사용하면서도 간손상 판정은 5N 이상을 기준으로 한 연구도 있다⁸⁾. 간손상 위험성이 높은 일부 양약 복용시에는 정기적인 LFT 검사에 의해 간손상이 발견되는 경우가 있는 반면에, 한약 및 민간요법은 황달 등의 증상이 나타날 정도로 검사수치가 상승 되어야 발견되는 경우가 많은 것 때문에 증례들의 검사수치의 평균이 높게 나타날 가능성이 있다.

마지막으로 본 연구를 종합하여 볼 때에 약인성 간손상에 관한 국내 연구들의 제한점과 개선 방안에 대해 다음과 같이 정리해 보고자 한다.

첫째, 연구 방식이 전향적 다기관 연구로 설계되어야 한다.

둘째, 연구 기관의 기존 입원 치료 환자와 신규입원 환자 모두를 포괄해야 한다.

셋째, 참여 연구자들이 약인성 간손상 판정기준을 숙지하고, 정확히 적용할 수 있어야 한다.

넷째, 여러 가지를 동시에 복용한 경우의 판정 방법이나 기준이 확립되어야 한다.

다섯째, 양의계의 단독 연구가 아니라 한의계와의 공동연구가 되어야 한다. 한약이나 생약재가 원인일 경우 구체적인 처방, 약재까지 파악되어야 한다.

결론

한국에서 그동안 발표된 논문들을 대상으로 분석했을 때, 약인성 간손상(간염, 간부전 포함)의 원인에서 양약이 차지하는 비율은 15.8%-83.3%, 양약을 제외한 한약, 생약재, 건강기능식품 등이 차지하는 비율이 16.7%-84.2%로 연구 간의 차이가 매우 크게 나타났다.

연구의 질이 전체적으로 낮은 편이고, 연구 방식에도 많은 문제점들이 존재하였다. 대부분 후향적 연구로 약인성 간손상의 판정 기준이 정확히 적용되었다고 보기 힘들며, 연구 대상에서도 입원 치료 중에 발생하는 약인성 간손상은 포함하지 않고 있다.

또 한약, 생약, 식물제제 등 원인 물질 정의가 부

정확할 뿐 아니라, 양약과 양약 외의 물질(주로 한약)의 빈도 비교에만 초점을 맞추고, 양약의 종류를 구체적으로 명시하지 않은 연구가 많았다. 양약군과 한약 및 민간요법 군의 임상상의 차이는 연구 결과들이 일치하지 않아 뚜렷한 특징을 찾기는 힘들었다.

따라서 향후 약인성 간손상에 대한 연구는 증례보고와 수집 체계를 갖추고 개별 증례에 대해 공정하고 정확하게 원인 물질 판정이 이루어지도록 해야 한다.

여기에 더해 약의계와 한의계가 공동으로 참여하는 다기관 연구, 전향적 연구를 설계하고, 약인성 간손상의 판정 기준이 정확히 적용될 수 있는 방식으로 연구를 수행하는 것이 필요할 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 보다 진전된 연구가 계속되기를 기대한다.

참고문헌

- Rhee SH, Park JS, Yeo HS, Choi YK, Jun CY, Park CH, Kim DW. Relationship between herb-medicine and liver damage. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27(3):572-8.
- Paeck EK, Park JH, Park JH, Yoon YJ, Jeong SK, Lee HJ, Lim JS, Bahn GH, Moon JS. Influence of taking medicine for a period of time on the liver function and improvement of the developmental disordered children. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2006; 20(2):494-7.
- Pittler MH, Ernst E. Systematic Review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:451-71.
- Joo MS, Kwon KS, Lee DH, Choi W, Cho HG, Kim PS, Shin YW, Kim YS. A review of clinical characteristics and etiologic factors in patients with drug-induced hepatitis. *Inha Med J.* 1999;6(1):1-6.
- Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee G, Yang CH, Lee CW, Suh JI. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area. *Korean J Med.* 2002;63(2): 141-150.
- Ahn BM, Lee DS, Baek JT, Jang SH, Jang YS. Prevalence of phyto-hepatotoxicity in Korea. *The Annual Report of KNTP.* 2002;1:569-78.
- Kim DJ. A preliminary multicenter study for the detection of toxic hepatitis induced by various plant preparations and healthy foods and the development of nationwide reporting system of toxic hepatitis. *KFDA Report.* 2003:1-26.
- Kim JB, Sohn JH, Lee HL, Kim JP, Han DS, Hahm JS, Lee DH, Kee CS. clinical characteristics of acute toxic liver injury. *Korean J Hepatol.* 2004;10(2):125-34.
- Lee SH, Chung HJ, Kim IH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Clinical experience of drug-induced liver injury in a single center. *Korean J Hepatol.* 2005;1(3s):s68.
- Seo JC, Jeon WJ, Park SS, Kim SH, Lee KM, Chae HB, Park SM, Youn SJ. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean J Hepatol.* 2006; 12(1):74-81.
- Kim DJ. A multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic liver injury. *The Annual Report of KNTP.* 2006;5:402-5.
- Shin JA. A clinical study on the drug-induced hepatic injury. *Master's Thesis of Kyung-sang Univ.* 2007:1-33.
- Lee SH, Lee S, Hwang HI, Yeum SM, Yoon KW, Cho S, Park SY, Park HC, Cho SB, Lee WS, Park CH, Kim HS, Choi SG, Rhyu JS. A clinical study on drug-induced liver injury for recent 10 years in Gwangju-Chonnam province. *Korean J Hepatol.* 2007;13(3s):s109.
- Cho MS, Park YN, Kim MJ, Chae KJ, Park CI. Pathological analysis of 62 liver biopsy cases with hepatocellular cholestasis: Drug and toxin induced liver injury. *Korean J Pathol.* 2001;5(2): 123-8.

15. Shin JW, Lee HJ, Rhyu SH, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. A prospective analysis of etiology and clinical characteristics of cholestatic liver injury in Korea. *Korean J Hepatol.* 2002;8(3s):s70.
16. Shin SJ, Ahn SH, Kim HM, Kim JK, Kim BC, Lee JH, Paik YH, Lee KS, Han KH, Chon CY, Moon YM. Clinical features and prognostic factors of fulminant hepatic failure in Koreans. *Korean J Hepatol.* 2004;10(4):298-307.
17. Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, Lee YS, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee ys, Suh DJ. Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a liver transplant center in Korea. *Korean J Hepatol.* 2006;12(1):82-92.
18. Park SJ, Lim YS, Lee WJ, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ, Lee SG. Prospective analysis of etiologies and outcomes of fulminant hepatic failure in Korea-Single institution analysis. *Korean J Hepatol.* 2007;13(3s):s28.
19. Ahn BM, Lee YJ, Lee KM, Lee DS, Yang JM, Park YM, Lee YS, Chung GW, Sun HS, Park DH. The prevalence of herb hepatitis in Daejeon area. *Korean J Hepatol.* 2001;7(2s):s67.
20. Seo YH, Cho SB, Joo YE, Kim HS, Choi SG, Ryu JS, Kim SJ. Clinical analysis of 111 patients with hepatic injury caused by herbal medicines and health food. *Korean J Hepatol.* 2001;7(2s):s95.
21. Lee SJ, Lee SH, Park CH, Lee WS, Joo YE, Choi SG, Ryu JS, Kim SJ. Application of two clinical scales for causality assessment in acute liver injury caused by herbal medicines and health tonics. *Korean J Hepatol.* 2003;9(2s):s71.
22. Lee SH, Kim DH, Seo TJ, Cho S, Jung PJ, Park CH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Ryu JS, Kim SJ. Applicability of two clinical scales for causality assessment in acute liver injury caused by herbal medicines or health tonics. *Chonnam Med J.* 2005;41(2):140-8.
23. Kim DJ. A multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic liver injury. *The Annual Report of KNTP.* 2005;4:477-80.
24. Suh JI, Kim SW. Clinical characteristics of drug-induced liver injury. *Dongguk J Med.* 2006;13(1):37-44.
25. 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.
26. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.
27. Ahn BM. Herbal preparation-induced liver injury. *Korean J Gastroenterol.* 2004;44:113-25.
28. Jang IS. A review on the report about drug-induced hepatitis published by the national institute of toxicological research. *J Korean Oriental Med.* 2004;25(3):78-89.
29. Park HM, Jang IS, Lee SD. Hepatotoxic events associated with herbal medicinal products, folk remedies and food supplements in Korea. *J Korean Oriental Med.* 2005;26(2):152-65.
30. Evidence Report No. 47. Systems to rate the strength of scientific evidence. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1>
31. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders -Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
32. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137(12):947-54.
33. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez

- G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2): 512-21.
34. Wai CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. *Singapore Med J*. 2006;47(2):116-20.
 35. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, Lim SG. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007;27(4):465-74.
 36. Huang H. Etiology and clinical manifestation of drug-induced hepatitis in 36 cases. *Adverse Drug Reaction J*. 1999;1(2):97-9.
 37. Wang K, Suh S. A study of liver injury induced by Chinese herbal medicine. *Adverse Drug Reaction J*. 2000;2(1):37-8.
 38. Wang Y, Yan M, Liu Q, Li H. Etiology and clinical features of drug-induced acute hepatitis of 138 cases. *J Med Theor & Prac*. 2001;14(9): 832-3.
 39. Zhou H, Li S. Clinical analysis about 103 cases of drug induced liver disease. *Chin J Clinic Pharm*. 2001;10(5):291-3.
 40. Ho S. Analysis of 105 cases of drug-induced liver injury. *Chin Hosp Pharm J*. 2002;22(10):641-2.
 41. Zhung B, Choi J, Zhung Q, Dang S, Lee J. Clinical analysis of 51 cases of drug-induced liver disease. *Clinical Focus*. 2004;19(8):451-2.
 42. Zhou GD, Zhao JM, Zhang LX, Sun YL, Pan D, Yang JF, Zhao YL. Clinical and pathological analysis of 100 cases of drug-induced liver injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2007;15(3): 212-5.
 43. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):628-32.
 44. Baek JT, Kim MS, Kang SB, Lee SG, Chang YE, Lee KM, Lee DS, Ahn BM, Park TW, Bae SH, Yang JM, Han NI, Park YM, Lee YS, Lee CD, Cha SB, Chung GW, Sun HS, Kim BS. Etiologies of adult acute hepatitis in Daejeon area for last five years. *Korean J Med*. 1999;54:s352.
 45. Kim JD, Yang JM, Baek CR, Chang WI, Chung WC, Lee KM, Choi JY, Youn SK, Cho SH, Lee YS. Etiology of acute hepatic injury: an analysis of a single center experience. *Korean J Hepatol*. 2007; 13(3s):s235.
 46. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135-43.
 47. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Apr;22(2):141-58.
 48. Ahn AM. Acute toxic hepatitis: RUCAM application to drug-induced liver injury and its limitations. *Korean J Hepatol*. 2006; 12(1):1-4.