

한약 장기복용이 발달장애아동의 간기능과 건강증진에 미치는 영향

백은경* · 박재형 · 박재현 · 윤영주 · 정슬기 · 이현정 · 임자성 · 반건호¹ · 문진수²

해마한의원, 1: 경희대학교 의과대학 소아청소년 정신과, 2: 인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과

Influence of Taking Medicine for a Period of Time on the Liver Function and Improvement of the Developmental Disordered Children

Eun Kyung Paek*, Jae Hyung Park, Jae Hyun Park, Young Ju Yoon, Seul Ki Jeong, Hyun Jung Lee, Ja Sung Lim, Geon Ho Bahn¹, Jin Soo Moon²

Hae Ma Oriental Medicine, 1: Department of psychologic, College of Medicine, KyungHee University, 2: Department of pediatrics, In Je University Paik Hospital in Ilsan

A child with five delay, five ankylosis, five weakening needs to take herbal medicine for a long term. So safety, efficacy inspection for the long term usage of herbal medicine and mixed dose is needed because other medication or functional health foods, etc could be taken during this process. Operated liver function test before and after dosing herbal medicine to one hundred and sixty children who aided private oriental medicine located in Seoul, and measured the efficacy by comparing sleeping hours, morbidity, stamina, sanguineness, personality, digestion with the state before taking herbal medicine based on questionnaire done by the parents. Every children were under the limits, and there were no differences between boys and girls, and no notable differences according to family histories. There were positive results in efficacy inspection ordered as improvement in personality, stamina, sanguineness, decrease in morbidity, increase in appetite, digestion. No signs of disorder in liver function has been found during the dose of herbal medicine or simultaneous medicine, and shown promotion of health.

Key words : five delay, five ankylosis, five weakening, taking herbal medicine for a long, liver function test, promotion of health

서론

오연(五軟)은 속칭 연탄(軟癱)이라 하며 두항연(頭項軟) 수연(手軟) 각연(脚軟) 구연(口軟) 기육연(肌肉軟)을 포함하는데, 전신 근육의 무력으로 인해 목가누기와 손사용 보행 언어 저작운동 등이 정상발달을 하지 못하는 증상을 말한다¹⁾. 오경(五硬)은 오연과 반대의 증상으로서 경직으로 인해 목과 손, 다리, 몸통, 언어사용에 있어 정상적인 굴신양부(屈伸仰俯)가 곤란한 증상을 말한다¹⁾. 오지(五遲)는 모발과 치아발생, 보행, 언어의 발달이 정상아에 비해 1년 이상 늦는 증상을 말한다.¹⁾ 현대의학에서 뇌성마비, 발달지연, 정신지체, 언어발달장애 등에 속하는 이들 질환^{1,2)}

은 대체로 장기치료를 요하므로 한약지속복용의 안전성에 관한 연구가 필요하다. 현재까지의 보고로는 2001년 반³⁾ 등이 한약을 6주간 지속 복용한 일반아동을 대상으로 실시한 이화학적 검사와 부모평가서가 있으며, 아직 장애아동을 대상으로 하는 대규모 임상연구가 부족한 실정이다.

약을 포함한 다수의 생리활성물질은 간을 통해 대사되며 해독하는 과정을 거치게 되므로 이 과정에서 간세포의 손상 가능성이 있을 수 있다. 과거에는 간손상을 일으키는 주요한 원인으로 간염바이러스감염이 언급되었으나 최근 연구에 따르면 바이러스 감염에 의한 간염의 발생빈도는 낮아지고 있으며 독성유발물질 및 치료에 사용되는 약리학적 물질들에 의한 약인성 간손상이 증가하는 추세이다⁴⁾. 한약과 관련된 지금까지의 연구는 대체로 간기능 개선효과가 있는 단방약제에 대한 실험결과들^{5,6)}과 독성을 유발하는 약제들로 나뉘어져 있다. 임상연구에서도 한약

* 교신저자 : 백은경, 서울시 서초구 서초3동 1572-4 삼송빌딩2층, 해마한의원

· E-mail : paek@e-haema.com, · Tel : 02-3474-3737

· 접수 : 2005/12/06 · 수정 : 2006/02/28 · 채택 : 2006/04/03

의 장기복용이 간기능 개선효과가 있거나 별다른 영향이 없었다는 증례보고¹⁰⁻¹²⁾와 독성간염을 유발했다는 증례보고^{13,14)}가 있어서 서로 상반되는 주장이 존재한다. 또한 발달장애아동 중에는 양약과 한약을 복합 투여하는 경우가 있어 이에 따른 약물상호작용에 따른 부작용에 대해서도 연구가 필요하다. 본초학에서는 약물의 안전성과 독성에 대한 오랜 경험적 이해를 바탕으로 무독과 유독, 장기복용상 안전함과 그렇지 않음에 대한 기준을 적용해 한약재를 상품, 중품, 하품으로 분류하고 있으며¹⁵⁾, 처방에서도 방약합편의 경우 상통, 중통, 하통으로 분류하여 사용하고 있다¹⁶⁾. 그러나 국제기준에 기반한 안전성에 대한 객관적인 역학조사 자료는 충분치 않다.

본 연구는 안전성에 대한 기초자료를 축적하기 위해 서울소재 한 개인 한의원에 내원한 발달장애아동을 대상으로 한약복용전과 평균 4개월 지속복용 후 간기능 검사 및 부모평가를 실시하여, 한약의 장기복용에 따른 간기능과 일상건강에 미치는 영향을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 주로 발달장애를 호소하며 서울소재 한 개인 한의원에 내원한 아동 160명을 대상으로 하였다. 연구대상은 정신지체, 뇌성마비, 전반적 발달장애, 발달성 언어장애 아동 등이었으며, 연구기간은 2004년 11월부터 12개월간이었다. 연구의 취지를 이해하고 부모가 동의서를 작성한 경우에 한해 채혈 및 설문지법을 사용한 조사를 실시하였다. 한약복용전 채혈검사결과에서 간 효소수치가 정상상한치의 2배 이상으로 나온 아동은 한약의 장기복용에 부적합하다고 판단되어 본 연구대상에서 제외되었다.

2. 연구방법

1) 설문지 작성

첫 내원 당시 설문지를 작성하고 지속복용 4개월 후 재작성하였으며, 설문내용은 성, 연령, 체중, 신장, 기존 질환, 가족력, 거주지, 병행하는 약물의 종류와 용량사용기간, 건강기능성식품 및 기타제품의 복용여부와 복용량에 대한 질문과 한약복용 전후의 감기이환율, 수면, 복통, 두통, 대변, 식욕, 근육통, 혈색, 소변 습관에 대한 부모평가(BaDES)³⁾가 포함되어 있다.

2) 혈액채취 및 분석

투약시작 이틀 전과 4개월이상 장기복용 중에 각각 팔꿈치 내부의 정맥에서 3ml 1회용 주사기를 사용하여 1.5~2.5ml를 채혈하였다. 검혈은 혈액보관용bottle에 넣어 녹십자의료재단의 검사사업부를 통해 간기능의 주요지표인 total bilirubin(이하 TB), direct bilirubin(이하 DB), aspartate amino transaminase(이하 AST), alanine aminotransferase(이하 ALT), alkaline phosphatase(이하 AP), gamma glutamyltranspeptidase(이하 GGT), lactate dehydronase(이하 LDH) 수치를 측정하였다.

3) 탕제의 제조

(1) 한의사의 처방에 따라 세척후 한약전탕기에서 달였다. 하

루 2회 30일분량으로 추출된 한약은 자동포장기를 통해 파우치에 진공포장되어 택배회사를 통해 환아 주소지로 전달되었으며, 가정에서 4℃이하에서 보관토록 하였다.

(2) 사용된 주요한약

본 연구 대상 아동에게 사용한 한약제는 모두 106종류였다.

4) 분석

(1) 간기능검사결과 평가

독성간염에 대한 국제기준으로 RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도와 M&V척도(Maria & Victorino)를 적용했다. 독성간염이란 독성물질에 의해서 간염이 발생한 경우를 말하며, 일반적으로 AST, ALT, CB(conjugated bilirubin), AP, TB 중 어느 한가지가 정상상한치의 2배 이상 증가한 경우를 말한다¹⁷⁾.

(2) 통계분석

대응표본 t 검정(paired t-test), 교차분석, 빈도분석을 각각 실시하였고 SPSS프로그램으로 통계처리하였다.

연구결과

1. 연구대상의 특성

빈도분석에서 연구대상 아동은 총 160명으로 이중 남아가 120명 여아가 40명이었다. 연령별로는 4세~6세 아동이 76명으로 절반에 가까웠으며, 3세 이하가 36명, 초등학교저학년이 35명이었고, 초등학교 4학년 이상은 13명으로 가장 적었다. 한약만 복용한 아동은 53명(33.1%)이었으며 양약을 복합 투여한 아동은 19명(11.9%), 비타민과 미네랄류를 병행한 아동이 22명(13.8%), 건강기능성식품 및 기타식품 섭취아동은 17명(10.6%)이었다. 160명중 사춘 이내로 간질환을 앓는 아동은 20명(12.5%)이었으며, 사춘 이내로 신장질환을 앓는 아동은 5명(3.1%)였다. 재채혈시기는 한약을 지속 복용한지 3개월이상 4개월 미만인 84명(52.5%)이었고, 3개월 이하와 4개월 이상 5개월 미만인 각각 26명(16.3%) 27명(16.9%)였으며, 5개월 이상이 23명(14.4%)이었다.

Table 1. A Population Characteristic of this study

Age	Male(%)	Female(%)	Total(%)
Infant child(under3years)	26(16.3)	10(6.3)	36(22.5)
Pre-school child(4-6years)	58(36.3)	18(11.3)	76(47.5)
The lower classes(7-9years)	26(16.3)	9(5.6)	35(21.9)
The Higher classes(more 10years)	10(6.3)	3(1.9)	13(8.1)
Total	120(100.0)	40(100.0)	160(100.0)

2. 한약 복용 전후의 간기능 차이

대응표본 t-검정을 실시한 결과, 복용 전 간수치가 정상범위에 해당되었던 항목들은 3개월 지속복용 이후에도 여전히 안정된 정상범위 안에 있었다(Table 2).

3. 병용한 약물에 따른 간수치 비교

한약과 양약을 동시에 복용한 집단, 한약과 비타민 미네랄제를 병행한 집단, 한약과 건강기능성식품을 병행한 집단 및 한

약만 복용한 집단간의 간 효소 수치를 검증하기 위해 ANOVA 분석을 실시한 결과 집단간 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다 (Table 3).

Table 2. Parameters of the Hepatic Toxicity before and after Herb Prescription

variable	Male(Mean±Std. Error)		Significance	Female(Mean±Std. Error)		Significance
	pre	post		pre	post	
DB	.07±.028	.09±.03	p<.001,	.07±.02	.08±.025	ns
TB	.36±.13	.42±.17	p<.001,	.36±.09	.41±.13	p<.05
ALP	222.79±59.8	219.75±56.8	ns	218.07±58.28	321.53±655.7	ns
AST	35.13±10.92	31.70±8.13	p<.05	32.58±7.68	31.28±7.67	ns
ALT	17.99±13.95	15.79±4.85	ns	15.52±5.18	9.70±2.256	ns
GGT	9.93±2.64	9.46±2.45	p<.05	9.70±2.26	9.56±1.84	ns
LDH	711.94±315.2	608.12±183.4	p<.001,	600.48±191.67	560.85±119.96	ns

ns: not significant, TB : total bilirubin, DB: direct bilirubin, AST: aspartate amino transaminase, ALT: alanine aminotransferase, AP : alkaline phosphatase, GGT: gamma glutamyltranspeptidase, LDH: lactate dehydranase

Table 3. Comparison of numerical value in the liver of the combined drugs, dietary supplement and functional foods

변인	병용한 약물	복용후	t (p-values)
Direct Bilirubin	I	0.08±0.03	ns
	II	0.08±0.02	
	III	0.08±0.03	
	IV	0.09±0.04	
Bilirubin, total	I	0.42±0.15	ns
	II	0.40±0.12	
	III	0.38±0.15	
	IV	0.45±0.19	
ALP	I	248.00±67.00	ns
	II	217.40±50.87	
	III	209.00±33.95	
	IV	227.26±67.42	
SGOT	I	30.68±7.17	ns
	II	33.50±13.27	
	III	32.88±8.77	
	IV	30.49±6.28	
SGPT	I	15.37±4.45	ns
	II	17.27±5.35	
	III	15.96±5.75	
	IV	15.90±5.17	
r-GT	I	9.47±2.59	ns
	II	10.32±2.48	
	III	9.24±1.60	
	IV	9.34±2.73	
LDH	I	586.26±103.28	ns
	II	605.32±270.57	
	III	648.65±193.42	
	IV	564.92±125.91	

I : herb medicine and drug, II : herb medicine and dietary supplements, III : herb medicine and functional foods, IV : only herb medicine TB : total bilirubin, DB: direct bilirubin, AST: aspartate amino transaminase, ALT: alanine aminotransferase, AP: alkaline phosphatase, GGT: gamma glutamyltranspeptidase, LDH: lactate dehydranase ns = not significant

4. 한약 복용 후 신체 기능의 변화

Table 4. Improvement of health after a herb prescription

Variable	level	N	%
Sleeping	I	17	10.6
	II	39	24.4
	III	66	41.3
	IV	7	4.4
Cold	I	33	20.6
	II	45	28.1
	III	48	30.0
	IV	4	2.5
Physical stamina	I	23	14.4
	II	62	38.8
	III	46	28.8
	IV	1	0.6
Complexion	I	21	13.1
	II	54	33.8
	III	56	35.0
	IV	0	0
Temper	I	15	9.4
	II	77	48.1
	III	34	21.3
	IV	6	3.8
Appetite	I	21	13.1
	II	49	30.6
	III	52	32.5
	IV	9	5.6
Digestion	I	18	11.3
	II	48	30.0
	III	62	38.8
	IV	3	1.9

I : Significantly improved, II: Improved, III: Not significant, IV: Deteriorate in sleeping 31, in cold 30, in physical stamina 28, complexion 29 in temper 28, in appetite 29, been missing

고찰

정상아동의 6주 지속 한약복용에 관한 반 등3)의 연구에 따르면 복용집단과 비복용집단에 대한 심전도(EKG), 흉부엑스레이(Chest PA), 소변검사(U/A), 혈액검사(CBC/DC) 분석결과 이화학적 검사상 특이사항은 없었다. 또한 BaDES 분석에서 한약복용군이 비복용군에 비해 숙면을 취하고 감기에 덜 걸리며 혈색이 좋아지고 식욕증진 및 소화능력이 향상되며 복통과 근육통소스가 줄어들었다는 유의성 있는 결과가 있었다. 그러나 한약과 양약의 병용에 관하여 뇌졸중환자에게서 약 18.8%, 암환자에게서 11.1%가 부작용을 경험했다는 보고¹⁸⁾와 한약 양약의 각 단독투여일 때에 비해 병행투여군에서 간효소수치가 상승했다¹⁹⁾는 보고가 있다. 간질환에서는 양약과 한약의 복합투여가 오히려 치유율을 높일 수 있다고 시사²⁰⁾되거나 혹은 양약으로 인해 간효소수치의 증가가 있었던 입원환자들이 한약장기간 병행 이후 정상으로 회복되었다는 보고¹⁰⁾ 까지 다양한 실정이다. 또한 신체 성장 및 발달이 정상아동에 비해 상대적으로 취약한 발달장애아동에게서의 복합투여에 관한 임상연구가 없어서 안전성에 대한 근거 자료가 부족한 실정이다.

본 연구는 2001년과 2003년에 실시된 연구를 바탕으로 처방과 질환범위를 넓혀 서울소재 개인한의원내 내원한 아동을 대상

으로 한 uncontrolled, non-blinded study이며, 최근의 몇몇 후향적인 연구에서처럼 연구설계 단계서부터 잘못되어 편향된 결론을 도출하는 등²¹⁾의 한계를 해소하고, 한약복용이 간기능에 미치는 인과관계를 검증하기 위해 전향적인 역학조사를 실시하였다.

160명의 한약복용 전후 간기능검사결과 약인성간손상의 범주에 해당하는 증례는 없었으며, t-test분석시 한약복용전후의 간효소수치 평균값에는 유의한 변화가 없었다. 양약과 건강기능성식품을 복합투여하는 그룹에서도 한약 투여 이후에 간기능 검사 결과 역시 정상범위였으나 증례의 숫자가 적어서 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 다기관연구가 필요하다 하겠다.

부모설문지를 통한 분석에서는 한약복용 이전의 건강상태에 비해 성격의 긍정적 변화, 체력향상, 감기이환율감소, 혈액양호, 식욕증가, 소화능력향상, 수면안정이라는 건강증진 효과를 보여, 감기와 수면 혈액 식욕 소화능력에 관한 부모보고는 반 등의 연구결과와 유사했다. 본 연구는 국내에서는 최초로 한약을 장기 복용하는 다수의 발달장애 아동을 대상으로 하여 간독성 여부를 전향적으로 연구한 결과이며, 향후 개별 사용약제에 따른 세밀한 연구가 요구된다.

결 론

서울 소재 한 개인한의원에 발달장애를 주증상으로 내원한 160명의 아동에게 한약복용 전후의 간기능검사 및 약제의 일상 건강에 미치는 영향을 평가한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

106종의 약제가 사용된 한약처방의 장기복용결과 아동의 간기능에 대한 영향은 없었다. 한약만 복용한 집단, 한약과 양약 복합투여집단, 한약과 비타민제제 복합투여집단, 한약과 건강기능성식품 복합투여집단간의 간효소수치 역시 유의한 차이는 시사되지 않았다. 대응표본검정에서 TB, DB는 소폭 상승했고, AST, LDH는 소폭 감소했으나, 이는 검사상 오차범위에 들어 임상적 유의성은 없었다. 한약을 복용하므로써 복용 전에 비해 수면개선, 체력향상, 감기이환율감소, 혈액 좋아짐, 식욕과 소화력증진 및 성격이 좋아져 일상생활에서의 건강증진에 긍정적인 것으로 나타났다. 즉, 오염 오경 오지아동에 대한 한약의 장기복용의 결과는 안전하였으며, 건강증진에 긍정적인 영향을 주었다.

참고문헌

1. 허준, 동의보감, 잡령편, 소아, 1610.
2. 정규만, 동의소아과학, 행림출판, p 75-76, 1992.
3. Bahn, G.H., Kim, C.H., Chung, J.H., Kim, Y.H., Paik, E.K.,

- Park, J.H. A pilot study for Developing an Assessment Scale for the Effect of Herbal Medicine in Healthy Children; Open-Label Study with Gami-Jiwhangtang, Korean journal of oriental medicine, 25(4):142-143, 2004.
4. 안병민, 약인성 간손상의 진단과 치료, 대한간학회 7(suppl 1):45, 56-59, 2001.
5. 국과학기술연구원 부설 유전학연구소. 천연물 간염치료제 개발에 관한 연구, 과학기술처, 45-63, 1991.
6. 한국과학기술연구원 부설 유전학연구소. 천연물 간염치료제 개발에 관한 연구. 과학기술처. 41-66, 86-87, 1992.
7. 김희석, 김진숙, 김기영. 랫드에서 전라추출물의 간기능 개선, 간보호 및 항염유화 효과검색. 동의생리병리학회지, 17(1):118-122, 2003.
8. 서부일. 산사가 알코올투여로 유발된 흰쥐의 고지혈증과 간손상의 예방에 미치는 영향. 대한보초학회지. 20(1):35-43, 2005.
9. 김진숙. 유독한약재의 한방임상에서 통상투여용량에 의한 간독성연구. 독성물질국가관리사업연구보고서. 1:536, 549-566, 2002.
10. 양명복, 이대용, 이성근, 이기상. 장기입원환자의 한약투여후 AST, ALT변화. 2002 대한한방내과학회 추계학술대회. p 145, 148, 2002.
11. 윤여광, 유재연. 장기간의 한약투여가 간기능에 미치는 영향에 대한 임상적 고찰. 꽃마을한방병원논문집. 3:145-148, 2002.
12. 김영석, 한약의 장기투여가 간손상에 미치는 영향. 경희의학. 49:71-77, 1999.
13. 안병민, 중국산 다이어트 식품에 의한 독성간염 1예. 대한내과학회지. 65(3):689, 2003.
14. 김동준, 식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 국립독성연구원: 8, 12, 2003.
15. 신민교 편저. 임상본초학, 남산당, pp 28,1986.
16. 황도연. 증맥 방약합편, 남산당편집국역, p 5, 1989.
17. 안병민. 약인성 간손상의 원인 산정. 녹십자의보(Medical Postgraduate), 30(3):139-144, 2002.
18. 박종구. 한약과 양약의 복합투여시 안전성 유효성 연구 최종 보고서. 정부간행물:4-5, 2004.
19. 이정석, 이선동 한,양약 복용이 간기능에 미치는 영향.대한예방학회지. 8(1):59-74, 2004.
20. 김종길. 한약 및 양약 병행 투여가 환자의 간기능에 미치는 영향. 2000전국 한의학학술대회, 304-308, 2000.
21. 장인수. 국립독성연구원 보고서 "식이유래 독성간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구"에 대한 분석 및 고찰. 대한한의학회지. 5(3):78-89.