

한약물의 유해반응에 대한 고찰: 간손상을 중심으로

정종미·손창규*

Consideration of adverse effects of herbal drug: focussing on hepatic damage

Jong-Mi Jung, Chang-Gue Son

Internal Department of Oriental medicine College, Daejeon University

These day, herbal drugs have been widely used in all over the world, as primary therapeutics or supplements for treating various diseases. Herbal drugs are generally regarded as non-toxic due to their natural origin and long history traditionally used without serious adverse reactions. However, plenty warnings have been reported, particularly about the potential hepatotoxicity of herbal products. This report would be helpful for understanding theory of toxicology and prevent from herbal drug-derived hepatotoxicity in Oriental medicinal field.

Key words : Oriental medicine, Herbal medicine, Safety, Toxicity

I. 서론

수천 년의 역사를 가지고 있는 한의학과 한약물은 세계적으로 중요한 치료수단이자 보완대체의학의 한 축으로 그 사용인구가 급격히 증가하고 있다^{1,2)}. 일반적으로 한약 물은 오랜 임상경험을 바탕으로 발전하였기 때문에 일정한 효능과 안전성이 확보된 것으로 인식되어왔지만, 최근엔 약물의 품질관리와 더불어 한약물의 안전성에 대한 사회적 관심이 점증하고 있다. 특히, 그 중에서도 한약물의 간독성 유발에 대해서 많은 보고가 있으며, 이에 대한 일반인들의 막연한 두려움

과 함께 사회적 이슈로 대두되기도 한다.^{3,4)}

우리 몸에서 가장 커다란 실질 장기인 간은, 2천 5백억 개 정도의 간세포와 혈관내피세포, 이토세포, 쿠퍼세포 등으로 구성되어 있으며 일반적으로 모든 약물을 대사시켜 무독화하거나 혹은 더 독한 약물로 변하게도 한다. 그러한 과정에서 치료 목적으로 사용한 약물에 의해서 간세포가 파괴되거나 간의 정상적인 기능이 억제되는 경우를 약물유인성 간 손상(drug-induced liver injury)이라고 한다. 다른 한편으로는, 인체로 들어간 일체의 음식물이나 술, 약물, 중금속등에 의한 경우는 더 커다란 의미로 중독성 간 손상 혹은 중독성 간염(toxic hepatitis)이라 한다.^{5,6,7)}

미국의 통계에 의하면 대략 전체 간염의 20-40%가 약물에 의한 것이며, 간부전이 유발

* 대전대학교 한의과대학 간계내과학교실
· 교신저자 : 손창규 · E-mail : ckson@dju.ac.kr
· 채택일 : 2008. 06. 30

된 경우의 약 50%가 약물의 부작용에 따른 것이다. 한국에서는 상대적으로 민간약이나 한약물의 사용에 대한 오랜 전통에 따라서 기원 미상의 약초에 의한 간 손상도 빈발할 수 있고, 미처 알지 못한 상황에서 한약 물에 의한 간 손상이 유발됨으로서 한약 물에 대한 소비자들의 신뢰저하를 초래하기도 한다.^{8,9)}

이에 본 논문은 약물의 독성유발에 대한 전반적 개괄과 한약물의 안전성 확보를 위한 정보 공유에 도움을 두고자 한다.

II. 본론 및 고찰

1. 독성의 정의와 원인

생명체 내외의 환경에 존재하는 모든 물리·화학적 요인에 의하여 생명체에 유해반응이 일어나는 것을 독성이라 표현한다. 자연의 모든 생명체는 화학물질로 구성되어 있으며 주어진 환경에서 많은 물리·화학적 자극에 노출될 수밖에 없는데, 특히 질병을 치료하기 위한 약물의 사용과정에서 용량이나 개체별 약동학에 따른 축적으로 농도의존적으로 유해 반응이 있을 수 있고, 면역학적 혹은 생화학적 반응정도에 따라 특이성 유해반응도 있을 수 있으며, 여러 약물들이나 혹은 음식물들이 함께 사용되면서 약물 상호작용으로 유해반응이 생길 수도 있다.

이러한 요인들을 더 살펴보면, 화학적 요인으로는 의학적 필요성에 의한 진통제와 같은 약물 치료약물 (therapeutic pharmaceuticals)들과, 공기 중의 유해물질이나 버섯과 같은 자연독성물질 및 음식물 등에 섞여있을 수 있는 비 치료적 환경오염-독성물질 (nontherapeutic chemical products)이 있다. 또한, 물리적 요인으로는 방사선이나 온도 및 습도 혹은 과도한 소음에 의한 손상이 있을 수 있다^{10,11)}.

2. 약물에 의한 간 손상의 종류와 진단법

약물에 의한 간 손상은 대략 세 개의 패턴으로

일어난다. 이를 살펴보면, 간세포의 파괴가 주로 일어나는 간세포 손상 형, 담즙의 배설이 방해되는 담즙 울 체형, 혹은 혼합형^v등의 세 가지 형태로 나타난다. 약물을 복용하던 중에 간 기능의 이상과 관련된 증상이 발견되면 약물유인성 간 손상을 의심하는데, 일반적으로 ALT(간세포의 파괴), Alkaline phosphatase(간 내 혈액과 담즙흐름과 대사), 빌리루빈(담즙배설)이 2-3배 이상 상승하면 더욱 강하게 의심된다. 한국에서의 한 보고서에 의하면 한약을 포함한 독성 간 손상으로 인한 48명의 입원환자를 분석한 결과 간세포형이 81%, 담즙 울 체형이 6%, 혼합형이 13%였으며, 이들의 입원 기간에는 평균 11-13일 정도로 큰 차이는 없었다.¹²⁾

의학적으로 정확하게 약물에 의한 간 손상을 과학적으로 확진하는 방법은 존재하지 않으며, 조직검사를 통해서도 다른 원인에 의한 간 손상과 구분하는 것이 거의 불가능하다. 따라서 약물유인성 간 손상을 진단하는 일반적 방법은 간 손상을 유발할 수 있는 다른 요인들을 조사하고 복용한 약물의 위험성을 점수화하여 추측하는 배제 진단(exclusion diagnosis)법을 쓰고 있다. 국제적으로 통용되는 방법은 간 손상과 약물과의 상관성에서 중요한 요소인 약물의 사용 기간과 발병 시기 및 양상, 약물에 대한 그동안의 사례, 간염바이러스 보균여부와 같은 주요 인자들의 유무나 정도에 따라 점수(RUCAM score)를 계산하는 방법이다^{13,14)}. 따라서 만약에 이러한 것들에 대한 철저한 과학적 검토가 없이 약물을 섭취한 사실만 지나치게 강조된다면 약물유인성 간 손상이라는 진단자체에 오류가 발생할 여지가 얼마든지 있을 수 있다.

3. 약물이 간에 손상을 일으키기 위한 조건

약물이 간독성을 유발시키는 과정에는 3개의 중요한 요인들이 상호작용에 의하여 발생한다 (Fig 1). 첫째로는 가장 중요하게는 약물 자체와 직접 관련된 특성이다. 즉, 사용한 약물이 어떤 종류인지, 얼마만큼 얼마나 오랫동안 사용했는지, 혹은 약물이 이미 독성이 있다고 알려진 것인

지 등이다. 둘째로는 약물을 사용한 개체의 요인으로 개인의 유전적 특징과, 성별, 나이, 체중, 면역학적 인자나 당시에 다른 질환의 유무 등이다. 셋째로는 환경적 요인으로 함께 먹은 음식물, 독성물질을 비롯한 알콜, 커피, 흡연, 공해물질이나 화학물질, 혹은 산화제 등에 노출 여부가 중요하게 관여 한다.^{15,16)}

주로 일반적으로 처방되는 한약 물을 포함하여 서양의학에서 통용되는 약물들은 이미 안전하거나 독성이 경도가 되어 미연에 방지할 수는 있는 경우가 대부분이다. 이렇듯 약물 자체가 갖는 독성은 피할 수 있지만 간독성이 생기는 경우는 위 3가지 조건이 적절히 섞이게 되면 의학적 사고에 해당되는 약물 유인성 간 손상이 발생할 수 있는 것이다. 어린아이에게 성이 용량이 투여되든지, 혹은 너무 오랜 기간 동안 약물복용이 문제가 될 수도 있다. 또한 간혹은 개인의 생물학적, 유전자적 특징에 의하여 특이적 반응으로서의 간 손상이 일어날 수도 있음을 유의해야 한다. 따라서, 이러한 요소들이 적절한 조건을 형성하면 다른 사람은 전혀 무독하다고 알려진 약물이지만, 어떤 개체에서는 간 손상이 일어날 수도 있으며, 또한 정반대의 경우도 있을 수 있다.

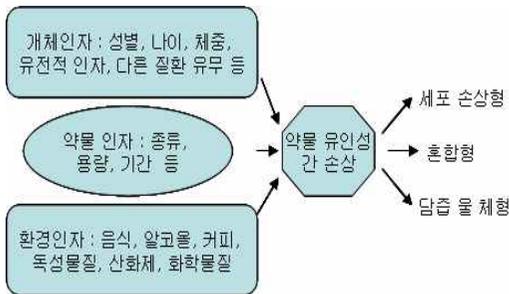


그림 12. 간독성을 유발하는 3가지 주요인자와 간독성의 유형

4. 약물상호작용 측면에서의 한약물의 안전성

여러 약물이 체내에 존재할 경우 약동학적작용에 따른 농도의 증가나 감소, 또는 약력학적 작용

에 따른 협동 또는 길항작용으로 상호작용을 일으켜 효과가 증감될 수 있다. 따라서 한약 물과 다른 기존의 서양 의학적 약물이 함께 복합사용 될 경우에는 예상되지 못한 결과가 초래될 수 있고, 최근에 이에 대한 여러 주의를 권고하는 보고 들이 있다¹⁷⁻¹⁹⁾.

예로, 마늘 제제는 혈소판-응집차단하고 항균 및 항암작용이 있다는 믿음에서 많이 사용되어지고 있는데 항 혈소판 작용 약물을 함께 복용할 경우 출혈경향이 증가할 수 있고²⁰⁾, 한약 물에서 가장 대표적으로 쓰이는 인삼의 경우에도 항고혈압약물, 혈당 강 하 약, 항 우울 약을 함께 사용할 경우에는 원래 약력의 증감이 더욱 강해질 수 있음을 주의해야 한다는 연구 결과가 있다²¹⁾. 또한 천식이나 호흡기 질환에 흔히 처방하는 마황은 주요성분 중 에페드린 성분이 자체적으로 혈압을 상승시키거나 부정맥을 유발할 수 있는데 교감신경 모방약물을 함께 복용하는 경우에는 상 가 적 혈압상승을 유발시키고 증풍의 위험성을 증가시킨다고 한 다²²⁾.

5. 근거의학의 중요성과 한약물의 발전 제언

이러한 한약물의 부작용이나 상호 작용에 의한 위해성을 연구하는 데는 한약물의 특성상 큰 제약이 따른다. 즉, 한 가지 생약에만도 수백 가지의 활성 물질이 섞여있는데 전통적 한약 물은 대략 10 여종 의 생약들이 혼합되어 있길 때문이다. 따라서 모든 약물의 조합에 대해서 모든 가능성을 대비한 안전성 시험을 할 수가 없을뿐더러, 다른 약과의 상호작용에 관련한 연구는 더더욱 어려운 실정이다.

한편, 현대사회에서의 삶의 질을 추구하는 새로운 의학적 요구환경은 보완대체의학 적용의 확대와 함께 한약물이나 천연물을 이용한 약물의 시장이 팽창하고 있다. 그러한 추세에서 세계적으로 현재 대두되고 있는 의학적 이슈는 근거의학 (evidence-based medicine) 혹은 근거 중심의 대체의학(evidence-based complementary

alternative medicine)이다²³⁻²⁵⁾. 그동안 한의학계는 전통적 한의학 지식이 축적된 처방이나 한약 물을 세계적 기준에 부합하도록 상품화하고 과학화함으로서 한의학의 세계화라는 시대적 요구에 부응하는 일에 미약한 노력을 기울였던 것이 사실이다. 대신, 국내적으로는 한약의 간 손상 위험에 대한 부정확한 정보가 국민들의 한약에 대한 신뢰도를 떨어트리고, 외부적으로는 선지각국에서 한약을 이용한 신약수준을 약물을 개발하여 역수입하게 되는 현실에 직면해있다.

이러한 것들을 극복하기위해서 좀 더 한약물이거나 한약 처방에 대한 과학적 분석연구 및 안전성에 대한 데이터를 구축하고, 약물의 독성 혹은 안전성이나 간독성에 대한 심도 있는 이해도 필요하다고하겠다.

Ⅲ. 결 론

이상에서 간 손상을 중심으로 약물의 독성에 대한 일반적 개괄과 한약물의 독성학적 측면에서의 고려를 살펴보았다. 향후 근거중심의 의학적 추세에 대응하고 한의학의 과학화와 세계화라는 목표를 달성하기 위해서는 과학적 방법의 한약물의 표준화와 유효성 및 기전 연구뿐만 아니라 특히 안전성에 대한 충분한 근거를 확보하여야겠다.

참고문헌

- Duke K. A century of CAM in New Zealand: a struggle for recognition. *Complement Ther Clin Pract* 2005; 11: 11-16.
- Gavin JA, Boon H, CAM in Canada: places, practices, research. *Complement Ther Clin Pract* 2005;11: 21-27.
- Malik IA, Gopalan S. Use of CAM results in delay in seeking medical advice for breast cancer. *Eur J Epidemiol* 2003;18: 817-822.
- Shekelle PG, Morton SC, Suttrop MJ, Buscemi N, Friesen C. Challenges in systematic reviews of complementary and alternative medicine topics. *Ann Intern Med* 2005; 21: 1042-1047.
- Stickel F, Seitz HK, Hahn EG, Schuppan D. Liver toxicity of drugs of plant origin. *Z Gastroenterol* 2001;39: 225-232.
- Williams GM, Iatropoulos MJ, Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol* 2002;30: 41-53.
- Deng JF. Clinical and laboratory investigations in herbal poisonings. *Toxicology*. 2002;181(2):571-576.
- Ahn BM. Herbal preparation-induced liver injury. *Korean J. Gastroenterol*. 2004;44(3):113-125.
- Shin JW, Lee MM, Son JY, Lee NH, Cho CK, Chung WK, Cho JH, Son CG. Myelophil, a mixture of Astragali Radix and Salviae Radix extract, moderates toxic side effects of fluorouracil in mice. *World J Gastroenterol* 2008;14(15):2323-2328.
- Ahamed M, Siddiqui MK. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin Nutr*. 2007;26(4):400-408.
- Gribble EJ, Sivakumar PV, Ponce RA, Hughes SD. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(2):209-234.
- 서정철 ;전원중 ;박성순 ;김석형 ;이기만 ;채희복 ;박선미, 윤세진. 급성 독성 간염 48예의 임상 경험. *대한간학회지*. 2006;12:74-81.
- Lucena MI, Garcia-Cortes M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment

- of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):141-158.
14. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331-6.
 15. Lucena MI, Garcia-Cortes M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):141-58.
 16. Haleboua-De Marzio D, Navarro VJ. Drug-induced hepatotoxicity in humans. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2008;11(1):53-59.
 17. Cranwell-Bruce L. Herb-drug interactions. *Medsurg Nurs.* 2008;17(1):52-54.
 18. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement--drug interactions in patients with chronic illnesses. *Am Fam Physician.* 2008;77(1):73-78.
 19. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug interactions with herbal medicines. *Ther Drug Monit.* 2007;29(6):679-686.
 20. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(11):1386-1397.
 21. Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):2044-2050.
 23. Tinsley JA. The hazards of psychotropic herbs. *Minn Med.* 1999;82(5):29-31.
 24. Ghosh AK. Clinical applications and update on evidence-based medicine. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:787-794.
 25. Siow YL, Gong Y, Au-Yeung KK, Woo CW, Choy PC, O K. Emerging issues in traditional Chinese medicine. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83(4):321-334.