

# 약물역학연구 방법론의 체질약리연구 적용에 대한 제안

김상혁 · 유종향 · 이시우\*

한국한의학연구원

## Proposal of the Pharmacoepidemiologic Methodology Application to Research for Sasang Constitutional Pharmacology

Sang Hyuk Kim, Jong Hyang Yoo, Si Woo Lee\*

*Korea Institute of Oriental Medicine*

The objectives of this paper is to propose the pharmacoepidemiologic methodology to Research for Sasang Constitutional Pharmacology. We mainly searched "Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management". And we also searched "J Korean Oriental Med.", "J of Sasang Constitutional Med.", "J. Oriental Physiology & Pathology", "Korean J Orient Int Med." using these kew words - "adverse event" or "side effect" and "Sasang Contitution" or "Constitution" or "Constitutional medicine". Through the examination of the Pharmacoepidemiologic methodology and current research for sasang constitiutional pharmacology, we could establish the proposal to collect objective constitutional medical reaction. For the actualization of this proposal, the more advanced studies will have to be carried out continuously.

Key words : pharmacoepidemiology, spontaneous adverse drug reaction reporting, adverse drug reaction, side effect, signal, sasang constitutional medicine(SCM)

### 서 론

질병의 치료에 사용되는 약물은 그 치료효과뿐만 아니라 안전성의 문제도 중요하다. 약물은 이미 그 특성상 질병치료라는 긍정적인 면과 부작용 발생이라는 부정적 측면을 가지고 있기 때문이다.

약물역학이란 역학적 지식을 기반으로, 약물의 개발단계부터 시판허가 과정, 시판 후 사용 단계까지의 전 단계에 걸쳐 약물의 안전성을 평가하고 위해관리를 수행하기 위해 필요한 과학적·객관적인 근거를 제공하는 학문이다<sup>1)</sup>. 의사의 처방이 올바르게 되었음에도 일반인을 대상으로 장기간 약물을 사용하게 되면 전임상 단계나 시판 전 임상시험에서는 파악되지 못한 부작용이 나타날 수 있다.

따라서 이러한 약물 부작용을 시판 후 신속하게 파악하기 위한 효과적인 모니터링체계를 구축하는 것이 중요하다<sup>2)</sup>. 현재 우리나라에서 운용되고 있는 약물유해반응 감시체계로는 자발적 부작용신고제도와 재심사제도, 재평가제도 등이 있다.

사상체질 진단방법에 대해 많은 전문가들은 『동의수세보원』 「사상인변증론」을 근거로 ‘체형기상’, ‘용모사기’, ‘성질재간’, ‘병증약리’ 등을 공통적으로 거론하고 있다<sup>3)</sup>.

체질진단 연구에 있어 허 등<sup>4,5)</sup>은 주로 체형에 대한 연구를 진행하였고, 윤 등<sup>6,7)</sup>은 주로 안면에 대한 연구를 진행하였으며, 송 등<sup>8-10)</sup>은 주로 병증에 대한 연구를, 김 등<sup>11,12)</sup>은 주로 음성에 대한 연구를 주로 진행하였다<sup>13)</sup>. 이러한 연구들은 체형, 안면, 음성, 병증 연구를 통해 각각 ‘체형기상’, ‘용모’, ‘사기’, ‘병증’을 파악하고자 함이었으나 지금까지 체질진단 측면에서의 약리에 대한 연구는 부재하여 왔다.

『동의수세보원』에서 체질별 약제를 구분하고는 있으나 타 체질의 약제가 어떠한 반응을 일으키는지 등에 대한 구체적 언급은 없다. 현재 임상에 있어서는 김 등<sup>14,15)</sup> 임상가들이 경험에 근거하여 정리한 타 체질 약제에 대한 반응이 적용되고 있는 경우가 있지만 이 역시 구체적 데이터를 제시하고 있지는 않다.

저자는 약물역학연구에서 사용되는 자발적 부작용보고 시스템과 이를 통한 데이터베이스 구축이 체질별 약리 반응을 객관화하고 이를 통해 체질진단 및 체질치료 효과 분석에 도움이 될 것이라 생각되어 약물역학연구 방법론의 적용을 제안하는 바이다.

\* 교신저자 : 이시우, 대전시 유성구 엑스포로 483, 한국한의학연구원

· E-mail : bfree@kiom.re.kr, · Tel : 042-868-9555

· 접수 : 2010/07/09 · 수정 : 2010/09/30 · 채택 : 2010/10/08

## 연구방법

본 연구는 “대한약물역학위해관리학회”의 “약물역학위해관리학회지”를 중심으로 약물역학연구와 자발적 유해반응보고의 개괄적 내용과 현황에 대해 살펴보았으며, 대한한의학회지·사상체질의학회지·동의생리병리학회지·대한한방내과학회지 등 학회지에서 “이상반응” or “부작용” and “사상체질” or “체질” or “체질약리”의 검색어를 사용하여 타 체질과 구별되는 체질약리 - 체질진단 측면에서의 체질약리 - 에 대한 연구논문을 검색하여 살펴보았다. 이상의 과정을 통하여 약물역학연구 방법론을 살펴봄과 동시에 현재까지 진행된 체질약리 연구의 현황을 파악함으로써, 약물역학연구 방법론을 체질약리 연구에 적용하는 방안 에 대해 고찰하였다.

## 결 과

### 1. 약물역학연구와 자발적 유해반응보고

식품의약품안전청은 의약품 안전성 평가와 관련된 용어를 다음과 같이 정의하고 있다. ‘부작용(side effect)’은 의약품을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, ‘유해사례(adverse event/adverse experience, AE)’, ‘실마리정보(signal)’, ‘약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)’ 등을 포함한다. ‘유해사례’는 의약품의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(sign), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 당해 의약품과 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아니다. ‘실마리정보’는 인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분하지만 그 인과관계를 배제할 수 없어 지속적인 관찰이 요구되는 정보를 말한다. ‘약물유해반응’은 의약품을 정상적으로 투여·사용한 때에 발생한 해롭고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다(Fig. 1).

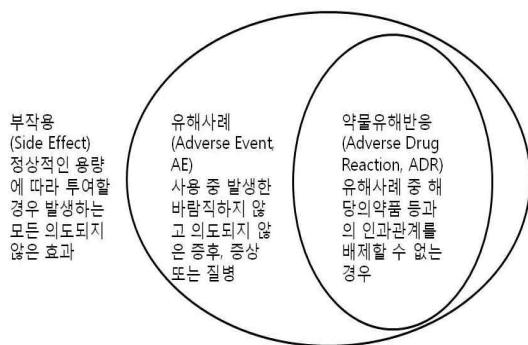


Fig. 1. Terminology about drug safety.(식품의약품안전청, 의약품등안전성정보관리규정, 식품의약품안전청고시 제2009-208호, 2009. 12. 22.)

시판 전 임상시험에서 안전성이 입증되었다고 하더라도 아주 드물게 발생하는 부작용은 시판 전에 임상시험에서는 발견되지 않을 수 있다. 약물 시판 전에는 제한된 대상과 기간 동안에 발생하는 부작용만 발견되고 수만 명, 수십만 명 중 한 명 꼴로

발생하는 드물지만 위험한 부작용은 시판 전 임상시험만으로는 확인하기가 어렵다. 실례로 1937년 설파닐아마이드(sulfanilamide)에 의한 100여명 소아의 신부전증, 1950년대 클로람페니콜(chloramphenicol)로 인한 재생불량성 빈혈, 1961년 탈리도마이드(thalidomide)에 의한 만명 이상의 사지결손증을 가진 선천성기형 환아들이 출생한 대규모 약화사고 등이 있었다. 2000년대에 들어서도 시판 전 충분히 안전성에 대한 검증을 받았고 시판 후에는 그 우수한 약효로 많이 사용되었던 시사프라이드(cisapride), 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine), 세리바스타틴(cerivastatin), 로페콕시브(rofecoxib) 등이 시판 후 밝혀진 중대한 약물유해반응으로 인하여 시장에서 철수되었다<sup>2)</sup>.

이처럼 약물의 시판 후 안전성 정보를 지속적으로 평가하기 위한 감시체계가 필요하다. 의약품이 임상시험을 거쳐 시판 승인 이 난 다음에도 계속하여 약물의 안전성을 평가하는 것을 시판 후 조사(post-marketing surveillance, PMS) 또는 약물감시(pharmacovigilance)라고 한다. 시판후 조사는 제심사제도와 같이 능동적 감시의 측면이 강하고, 약물감시는 자발적 보고제도와 같이 수동적 감시의 측면이 강하다<sup>16)</sup>.

이 중 자발적 부작용보고제도는 약물감시 프로그램의 핵심 중 하나이다. 미국 식품의약품안전국(Food and Drug Administration, FDA)은 1960년부터 자발적 부작용신고제도를 운영하여 최근에는 매년 46만 건 이상의 신고가 접수되고 있다. 영국에서는 1964년부터 일반의들이 적극적으로 참여하는 황색카드체계(Yellow Card Scheme)를 구축하여 적극적으로 약물유해사례를 수집, 분석하였으며 네덜란드에서는 약물감시재단(Pharmacovigilance Foundation)을 구축하여 약물유해사례를 조기 발견하고 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 1968년 국제약품감시체계를 구축하였고, 1978년부터는 스웨덴의 옉살라모니터링센터(Uppsala Monitoring Centre, UMC)에서 전 세계로부터 약물유해사례를 보고받고 있다<sup>2)</sup>. 우리나라도 1988년 자발적인 약물 부작용 신고제도를 도입하였으나 2005년 이전에는 그 보고 건수가 미미하였다. 2006년 지역약품감시센터가 시범운영되기 시작한 이후 보고 건수가 증가하였으며 2009년부터는 약물감시연구사업단으로 확대되어 운영되고 있다<sup>17)</sup>.

이러한 자발적 부작용보고가 누적되게 되면 대규모 데이터베이스를 구축할 수 있다. 데이터베이스가 구축되면 데이터마이닝 기법을 이용하여 약물 부작용의 발생 패턴이나 그 약물에 의한 유해반응의 실마리정보(signal)를 감지할 수 있고 이 과정을 통해 예측하지 못한 부작용과 특정 약물과의 인과성을 평가하고 조기에 약물유해반응을 발견할 수 있게 된다<sup>18)</sup>. 자발적 부작용 보고체계는 시판 후 약물유해반응의 실마리정보 검색에 가장 중추적 역할을 하고 있는 것이다.

Fig. 2는 자발적 보고를 통하여 구축된 데이터베이스에서 captopril과 기침과의 연관성을 분석한 것이다. 보고 건수가 충분히 많은 1981년까지 보면 captopril과 기침과의 연관성은 없어 보이지만 보고 건수가 증가하고 데이터베이스가 축적되면서 둘 사이에 연관성이 있다고 확인되고 있다. 이와 같이 실마리정보가 확인되면 심화된 약물평가를 시행할 필요가 있다. Fig. 3은

digoxin과 발진과의 연관성을 분석한 것이다. 1970년 경까지는 둘 사이의 연관성이 불분명해보이지만 점차 데이터베이스가 축적되면서 digoxin과 발진과는 관계가 없음을 알 수 있다<sup>19)</sup>.

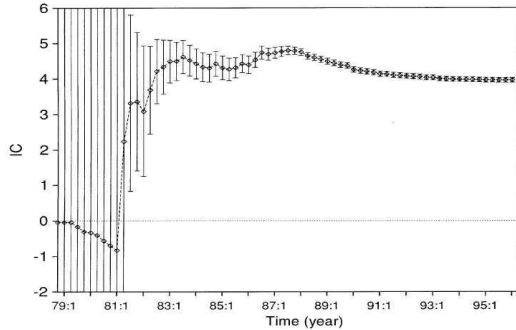


Fig. 2. The change in IC between 1979 to 1996 for the association captopril-cough. (The IC is plotted at quarterly intervals with 95% confidence limits shown)<sup>19)</sup>

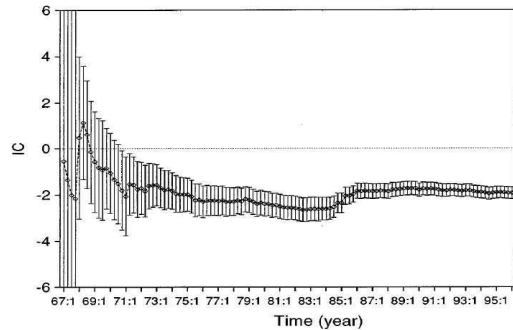


Fig. 3. The change in IC between 1967 to 1996 for the association digoxin-rash. (The IC is plotted at quarterly intervals with 95% confidence limits shown)<sup>19)</sup>

## 2. 체질진단의 측면에서 체질약리에 대한 연구

지금까지 체질처방에 따른 체질별 이상반응에 대한 연구는 이<sup>20)</sup>의 연구와 김<sup>21,22)</sup>의 연구가 있다. 이상의 연구는 타체질 약물에 대한 체질별 반응의 차이를 다루고 있다. 김<sup>21)</sup>의 연구는 일개의 한의원의 데이터만을 분석 대상으로 하고 있으며 조사한 처방의 범위도 소음인, 소양인의 처방을 특정 포함 기준 없이 후향적으로 다루고 있어 한계를 보이고 있다. 김의 다른 연구<sup>22)</sup> 태음 조위탕 한 개 처방을 조사하고 있어 앞의 연구에 비해서는 조사 범위를 한정 짓고 있는 있으나 역시 일개 한의원의 데이터를 분석 대상으로 하고 있다는 한계점을 극복하지는 못하였다. 즉 이상의 두 연구는 피험자들의 반응에 대한 추적기간은 긴 반면, 분석 대상이 일개 한의원의 후향적 조사라는 점에서 비뚤림이 있을 수 있다. 이에 비해 이<sup>20)</sup>의 연구는 무작위배정 이중맹검시험 방식을 따르고 있어 임상시험이 수행된 객관성은 있다고 할 수 있으나, 비교적 단기간의 반응만을 추적하고 있어 그 이후의 예상되지 않은 이상반응에 대해서는 확인할 수 없는 한계점이 있다고 할 수 있다.

이에 체질별 체질처방에 따른 이상반응을 보다 포괄적으로 수집하고 데이터를 구축함으로써 보다 광범위한 범위에서 보다

객관적이고 구체적인 체질별 반응 양상을 조사할 필요가 있다고 하겠다.

## 3. 약물역학연구 방법론의 체질약리연구 적용

현재 여러 한의원 및 한방병원에서 체질처방을 임상에 활용하고 있다. 그리고 그 과정상에서 환자가 보이는 약리반응에 따라 같은 체질 안에서 병증을 재진단하고 처방이 바뀌는 경우도 있으며 환자의 체질 자체를 재진단하여 치료 방향을 재수립하는 경우도 발생하게 된다. 임상가가 환자의 체질을 재진단하는 경우, 환자가 보이는 약리반응에 근거하게 되는데 이러한 반응과 환자의 체질을 임상가가 자발적으로 보고하여 데이터베이스화할 수 있다. 예를 들어, 임상가가 최초로 환자를 “A”체질이라 진단하고 “a”라는 처방을 사용한 이후에 환자가 다시 내원하였을 때 “가”라는 이상반응을 확인하여 체질을 “B”체질이라 진단하고 “b”처방을 사용하였다. 추후 추적 관찰하여 환자의 주증과 소증이 호전되어 “B”체질로 확진되었을 때, 임상가는 “B”체질의 환자가 “A”체질의 “a”처방을 복용하였을 때 “가”의 증상이 나타났다고 보고하는 것이다. 이러한 보고가 다기관에서 장기간에 걸쳐 누적되어 데이터베이스화하였을 때, 데이터마이닝 기법을 사용하여 “B체질-A체질 처방일반-이상반응” 또는 “B체질-a처방-이상반응”의 연관성을 조사함으로써 실제로 “B”체질이 보이는 특정 이상반응을 찾아낼 수 있을 것이다. 이를 통해 각 체질별 특이 약리반응을 밝힘으로써 체질진단을 재평가하고 치료효과를 확인하는 기준을 세울 수 있을 것으로 생각된다.

2008년 기준 한의원 및 한방병원으로 등록된 11,611개의 기관 중 체질의료서비스를 행하고 있는 한방의료기관은 4,506개로 전체의 38.8%를 차지하는 것으로 조사되었고 체질의료서비스에 종사하는 종사자는 총 8,870명으로 추정되었다. 이는 전체 전통 의료 서비스 시장에서 26.6%를 차지하는 것이다<sup>23)</sup>. 이와 같은 체질의료서비스를 시행하고 있는 한방의료기관을 대상으로 하여 웹 기반의 보고 시스템을 구축하는 방안을 데이터베이스화의 현실화 방법으로 고려할 수 있을 것이다<sup>24)</sup>.

## 고찰 및 결론

이제마(1837-1900)는 『동의수세보원사상초본권』에서 “太陰藥은 通外하고 少陽藥은 清腸하며, 太陽藥은 固中하고 少陰藥은 溫裏한다”고 하여 체질별 약성을 나누었으며, 『동무유고』를 통해 “태음인 肺藥은 通力이 유여하고 소음인 脾藥은 升力이 유여하며 소양인 腎藥은 降力이 유여하며 태양인 肝藥은 塞力이 유여하다”고 하여 체질병증을 치료하는 약물에는 각기 일정한 치료의 방향성이 있음을 명시하면서 본인의 체질에 맞지 않는 타 체질의 약을 凶藥이라 하여 체질 병증을 치료하는데 효과가 없을 뿐 아니라 정상적인 氣의 升降通塞을 방해하여 오히려 부정적인 약리반응이 나타난다고 하였다. 이러한 맥락에서 체질별로 나타나는 반응에 일정한 패턴이 있어 사상인 진단에 유용한 지표가 된다고 볼 수 있다<sup>21)</sup>. 현재의 체질의료시장 현장에서 체질처방은 주요한 치료수단이다. 임상가는 환자의 체질 및 병증을

진단하고 그에 따라 처방을 하게 된다. 그리고 그 후 환자의 주증 및 소증의 개선 혹은 변화 양상에 따라 치료 효과를 평가하게 되는데, 그 과정 안에는 환자의 체질진단결과의 재확인 또한 포함된다. 체질처방에 따른 약리반응은 치료 효과를 파악하는 기준이 될 뿐만 아니라 체질진단 결과를 재확인하는 방법이 되므로 엄정한 약리반응의 확인은 반드시 필요한 과정이라 하겠다. 그러나 이러한 과정은 임상가가 환자의 주증 및 소증의 변화를 어떻게 평가하고 해석하는 지에 의존하고 있으며 약리반응을 확인하는 기준은 따로 있지 않다. 본 연구는 이러한 한계를 극복하고 객관적인 체질별 약리반응에 대한 기준을 세우는데 약물역학연구에서 사용하는 자발적 부작용보고를 통한 데이터베이스 구축 및 데이터마이닝 기법을 적용하고자 시행되었다. 그러나 이 방법은 오랜 기간 동안 많은 수의 보고 건수가 누적되어야 한다는 전제가 필요하다. 또한 이에 앞서 체질처방의 체질적 이상반응을 객관적, 정량적으로 보고할 수 있는 보고양식이 논의되고 임상자들을 대상으로 하여 자발적 보고에 대한 교육이 있어야만 할 것이다. 약물유해반응이란 의사가 정확한 진단을 하여 적절한 약물을, 적절한 용량으로 사용하였음에도 약물이 가지는 특성으로 인해 발생하는 이상반응을 말하는데 한약의 경우 정확한 진단, 적절한 약물, 적절한 용량에 대한 기준이 이견이 많아 양방에서 사용하는 방법론을 그대로 적용하기에는 어려움이 있기 때문이다.

향후 보다 진행된 연구를 통하여 체질약리연구에 대한 약물역학적 연구방법의 적용이 이루어지기를 기대한다.

## 감사의 글

본 연구는 2010년도 한국한의학연구원 기관고유 사업의 지원을 받아 수행된 연구입니다(Grant No. K10070).

## 참고문헌

1. Park, B.J. Prospectus of the Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management. JPERM 1: 5-7, 2008.
2. Song, H.J., Choi, N.K., Park, B.J. Adverse Drug Reaction Surveillance and the Role of Family Physicians. J Korean Acad Fam Med 28: 815-823, 2007.
3. 김종열. 사상체질 진단 객관화 기초 연구. 대전, 한국한의학연구원, 2006.
4. 허만희, 고병희, 송일병. 사상인의 형태학적 도식화를 위한 연구. 사상체질의학회지 1(1):29-40, 1989.
5. 허만희, 송정모, 김달래, 고병희. 사상인의 형태학적 도식화에 관한 연구. 사상체질의학회지 4(1):107-148, 1992.
6. Yun, J.H., Lee, S.K., Lee, E.J., Koh, B.H., Song, I.B. Morphological standardization research of head and face on the 50's and 60's in Korean according to Sasang Constitution. J of Sasang Constitutional Medicine, 2(2):123-131, 2000.
7. Yun, J.H., Lim, K.S., Kim, S.B., Lee, J.H., et al. The Comparison Research of the Head and Face on the 30's, 40's and the 50's, 60's in Korean Men according to Sasang Constitution. J of Sasang Constitutional Medicine, 12(2):143-152, 2000.
8. 김달래, 송일병. 사상의학의 병증론에 관한 고찰. 사상체질의학회지 1(1):4-47, 1989.
9. Kwak, C.K., Sohn, E.H., Lee, E.J., Koh, B.H., Song, I.B. The Study about the concept of exterior disease and interior disease of Sasangin Constitutional Symptoms and Diseases. J of Sasang Constitutional Medicine, 16(1):1-11, 2004.
10. Hwang, M.W., Koh, B.H. The Study on the Pathology of Soeumin in Sasang Constitutional Medicine(SCM). J of Sasang Constitutional Medicine, 21(2):27-41, 2009.
11. Kim, D.R. A Study on the Sasang Constitutional Symptom of Taeumin by Voice Characteristics. J of Sasang Constitutional Medicine, 19(1):90-97, 2007.
12. Shin, M.R., Kim, D.R., Yoo, J.S. A Study on the Acoustic Characteristics of the American Adults Using Phonetic System for Sasang Constitution. J of Sasang Constitutional Medicine, 19(3):75-88, 2007.
13. Jang, E.S., Lee, S.W., Yoo, J.H., Lee, H.J., Hwang, J.H., Joo, J.C. A Study on the Priority Order of Sasang Constitutional Factors in Oriental Medical Clinics. J of Sasang Constitutional Medicine, 20(3):133-141, 2008.
14. 김 주. 사상의학 성리임상론. 서울, 대성문화사, 1998.
15. 류주열. 새로 쓴 사상의학. 서울, 대성의학사, 2007.
16. Kim, Y.S. Post-Marketing Surveillance. JPERM, 1: 8-12, 2008.
17. Park, J.W. Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting Program in Korea. JPERM, 1: 20-24, 2008.
18. Waller, P.C., Coulson, R.A., Wood, S.M. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 5(6):363-375, 1996.
19. A. Bate, M. Lindquist, I.R. Edwards, S. Olsson, R. Orre, A. Lansner, R.M. De Freitas. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol, 54: 315-321, 1998.
20. Lee, T.H., Hsing, L.C., Yang, C.S., Kim, L.H., Seo, E.S., Jang, I.S. Adverse Effects of Ephedra According to Sasang Typology in Healthy Adults: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Korean J Orient. Int. Med, 30(1):144-152, 2009.
21. Kim, H.J., Kim, J.Y. A Clinical Report on the Adverse Reactions of Sasangin by the Prescriptions of Soeumin · Soyangin. J of Sasang Constitutional Medicine, 20(3):107-117, 2008.
22. Kim, H.J., Kim, J.Y. Clinical Report about the Adverse

- Reactions of Taeumin · Soeumin · Soyangin by Taeumjowi-tang. Korean J. Oriental Physiology & Pathology, 22(6):1600-1605, 2008.
23. Kim, S.H., Lee, J.H., Lee, S.W. Study on the Present Status of Constitutional Medical Care Market. Korean J. Oriental Physiology & Pathology, 23(6):1503-1507, 2009.
24. URL:[http://www.pvnet.or.kr/menu3/m3\\_1.asp](http://www.pvnet.or.kr/menu3/m3_1.asp) [cited 2010 Aug 31].