

Original article

한방병원에 입원한 환자군에서 간기능 검사 이상자의 빈도 조사

한창우¹, 김수영¹, 민관식¹, 이진혁¹, 이상호¹, 윤유석²

¹자생한방병원 한방내과, ²자생한방병원 한방재활의학과

Incidence of Liver Function Test Abnormality among Patients Hospitalized in an Oriental Hospital

Chang-Woo Han¹, Su-Young Kim¹, Kwan-Sik Min¹, Jin-Hyuk Lee¹, Sang-Ho Lee¹, You-Suk Youn²

¹Department of Oriental Internal Medicine,

²Department of Oriental Rehabilitation Medicine, Jaseng Hospital Of Oriental Medicine.

Objectives: Liver function tests are used as screening tests for liver injuries, but their inaccuracy on positive predictive values can result in numerous false positive results. We investigated the incidence of liver function test abnormalities of patients who came to an oriental medicine hospital, in order to present a practical way to rule out false positive results for other studies designed to investigate the safety of Korean herb medicine.

Methods: We analyzed the medical records and liver function test results proceeded at admission of all in-patients admitted to Jaseng Oriental Medicine Hospital, from July 2008 to June 2009.

Results: Among 1,117 inpatients, 941 executed liver function tests on admission, and 40 were excluded due to their diagnosed liver disease. 747 (82.9%) of 901 enrolled patients were within the normal range of all liver function tests, and 140 (15.5%) and 14 (1.6%) were classified as “abnormalities of liver tests” and “liver injury” respectively, according to the CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) criteria.

Conclusions: According to the results, among the outcomes of liver function tests proceeded among the patients admitted to the oriental medicine hospital, excluding who were diagnosed with liver disease, 17.1% showed abnormality. This means simple liver function test results are not sufficient in determining liver toxicity of Korean herb medicine (KHM).

Key Words : Korean herb medicine (KHM), liver function test, drug-induced liver injury.

서론

일부 양의사들을 중심으로 한약이 간에 유해할 수 있다는 주장이 끈임없이 제기되는 현실^{1,2)} 속에서 근래에는 많은 수의 한방의료기관들이 투약 전후 생화학적 간기능 검사를 시행하여 한약의 안전성에 대한 객관적 근거를 제공하고 그 동안 제기되어왔던

의혹들을 해결하기 위해 적극적 노력하고 있다^{3,4)}.

그러나 대부분의 검사가 그렇듯 생화학적 간기능 검사 역시 여러 가지 한계를 지닌 검사로서, 심각한 간질환이 있는 환자에서도 정상 소견을 보일 수 있으며, 또한 간질환이 없는 건강한 피검자에 있어서도 이상 소견을 보일 수 있다⁵⁾. 선별검사로 시행한 간기능검사에서 이상소견이 발견되는 경우는 약

• Received : 13 January 2010

• Revised : 2 March 2010

• Accepted : 2 March 2010

• Correspondence to : 한창우(Chang-Woo Han)

서울특별시 강남구 신사동 635 자생한방병원

Tel : +82-2-1577-0006, Fax : +82-2-3445-6644, E-mail : yeast10@hanmail.net

30%까지 보고되고 있지만, 임상적으로 의미있는 간 질환이 있는 경우는 그 중 약1%에 불과하다고 하며⁶⁾, 반복적 검사 시행 시 한 번의 검사 이상을 보인 사람이 연속적으로 이상을 보이는 경우도 30% 정도에 불과하다고 하고⁷⁾, 실제 건강한 일반인을 대상으로 시행된 건강 검진 상에서도 16.8%에서 이상 소견을 보였다는 보고가 있다⁸⁾.

237명을 대상으로 시행된 한 임상 연구에 따르면 한약을 복용하기 위해 한의원에 내원한 환자의 10.1%가 최초 검진 시 생화학적 간기능 검사 상 이상 소견을 보였으며, 복용 후에는 그 비율이 7.8%로 감소하였는데, 그럼에도 불구하고 최초 정상이었던 대상자의 1.9%가 검사 상 비정상이 되었다고 한다⁹⁾. 이와 같이 분명한 손상 요인이 없는 집단에서도 원인 불명인 검사 이상자의 발생이 나타날 수 있으며, 간질환이 없는 건강한 사람들로 이루어진 집단에서도 일부 사람들은 일시적 이상 소견을 보이거나 단지 생화학적 간기능 검사 상의 이상자로 분류될 수 있는데, 이러한 현상에 대한 잘못된 해석은 위험성의 과장으로도 이어질 수 있다.

따라서, 본 논문에서는 한방 진료를 받고자 하는 환자 집단에 존재하는 생화학적 간기능 검사 이상자의 비율을 대규모의 조사를 통해 보다 정확히 파악하여, 향후 한방 임상 및 한약 임상연구의 참고 자료로 활용되고자, 2008년 7월 1일부터 2009년 6월 30일 사이 자생한방병원에서 입원 치료를 받은 1117명의 의무 기록을 분석하여 간기능 이상자의 빈도를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2008년 7월 1일부터 2009년 6월 30일 사이 자생한방병원에서 입원 치료를 받은 환자들 중 입원 시 생화학적 간기능 검사 또는 간기능 검사를 포함한 검진을 시행한 환자를 대상으로 생화학적 간기능 검사를 후향적으로 조사 하였으며, 알려진 간 질환이 있는 환자는 조사 대상에서 제외하였다.

2. 조사항목

치료 시작 전 시행한 검사를 대상으로 조사하였으며 입원 환자의 혈액검사는 자생한방병원 자체 혈액검사실에서 시행되었다. 생화학적 간기능 검사에는 일반적으로 total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase (ALP), total protein, albumin 등이 포함되지만, 이 연구에서는 1989년 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 채택한 약인성 간손상 판단 기준에 필요한 TB, DB, AST, ALT, ALP 만을 조사 대상으로 하였다.

각 항목의 정상범위 기준은 검사를 시행한 자생한방병원 혈액검사실의 기준을 따랐으며, 그 정상범위는 다음과 같다 (Table 1).

3. 혈액검사 결과분석

우선 TB, DB, AST, ALT, ALP 각 항목 별 이상자 (정상 상한치를 초과한 자) 수를 파악하고, 검사

Table 1. Normal Values of Liver Tests

Test	Normal values
Total bilirubin	0.2 ~ 1.2 (mg/dL)
Direct bilirubin	0 ~ 0.4 (mg/dL)
Aspartate aminotransferase	8 ~ 38 (U/L)
Alanine aminotransferase	4 ~ 44 (U/L)
Alkaline phosphatase	66 ~ 220 (U/L)

Table 2. General Characteristics of Study Subjects

Characteristics	N (%)	
	All patients	Abnormal group
Total patients	901	154
Age (yrs) (Median ± SD)	39 ± 11.9	38 ± 11.6
Gender		
Male	425 (47.2%)	71 (46.1%)
Female	476 (52.8%)	83 (53.9%)
Chief complaint		
Neck pain	96 (10.7%)	13 (8.4%)
Lower back pain	757 (84.0%)	133 (86.4%)
Knee pain	26 (2.9%)	5 (3.2%)
Shoulder pain	9 (1.0%)	3 (1.9%)
etc	13 (1.4%)	0 (0%)

결과들을 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 1989년 채택한 기준을 적용하여 ‘간 검사 이상 (abnormalities of liver tests)’, ‘간손상 (liver injury)’ 및 두 가지에 해당하지 않는 ‘간 검사 정상 (normal liver tests)’으로 분류하였다. ‘간 검사 이상 (abnormalities of liver tests)’, ‘간손상 (liver injury)’은 CIOMS 규정¹⁰⁾에 따라 다음과 같이 정의하였다. “ALT와 DB 중 한 가지가 정상 상한치의 2배 초과이거나, 또는 AST, ALP, TB가 동반 상승하고 그 중 하나가 정상 상한치의 2배 초과일 때”를 ‘간손상 (liver injury)’ 상태로 정의하고, “ALT, AST, ALP, TB가 정상 범위를 초과하였으나 정상 상한치의 2배 이하이거나, AST, ALP, TB 중의 하나가 정상 상한치의 2배 초과일지라도 개별 상승한 경우”를 ‘간 검사 이상 (abnormalities

of liver tests)’ 상태로 정의하였다.

결 과

1. 연구대상자의 특성

2008년 7월 1일부터 2009년 6월 30일 사이 총 입원 환자는 1117명이었으며, 이 중 입원 시 생화학적 간기능 검사를 시행한 환자는 941명 이었고, 이중 40명은 입원 당시 이미 진단된 간질환이 있거나 또는 이후 특정 간질환이 확인된 환자로서 조사 대상에서 제외되었으며, 최종 조사 대상자는 901명 있었다.

연구대상자 901명의 연령 중간값은 39세 였고, 남자가 47.2%, 여자가 52.8% 였다. 조사가 시행된 병원의 특성 상 요통 및 경부통증을 주소로 하는 환자가 전체의 94.7%를 차지하였고, 그 외 슬관절이

Table 3. The Results of Liver Tests

Test	Mean ± SD		Abnormality N (%)
	All patients	Abnormal group	
Total bilirubin (mg/dL)	0.77 ± 0.32	1.09 ± 0.51	65 (7.2%)
Direct bilirubin (mg/dL)	0.19 ± 0.09	0.25 ± 0.15	7 (0.8%)
Aspartate aminotransferase (U/L)	20.4 ± 10.1	31.8 ± 18.3	36 (4.0%)
Alanine aminotransferase (U/L)	22.7 ± 18.5	45.3 ± 32.1	77 (8.5%)
Alkaline phosphatase (U/L)	106.4 ± 45.4	125.2 ± 64.1	16 (1.8%)
Abnormality of Liver tests [‡]			140 (15.5%)
Liver Injury [‡]			14 (1.6%)

Abnormality of Liver tests[‡]; when the increase in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase or total bilirubin is between N (upper limit of the normal range) and 2N, or isolated increase even over 2N in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, or total bilirubin. Liver Injury[‡]; if there is an increase of over 2N in alanine aminotransferase or direct bilirubin or a combined increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and total bilirubin provided one of them is above 2N.

나 견관절 통증이 3.9%, 기타 질환이 1.4%를 차지하였다. 간기능 검사 이상자군에서의 연령, 성별 및 질환 분포 역시 이와 유사하게 나타났다 (Table 2).

2. 생화학적 간기능 검사 결과 분석

각 검사 항목 별로 정상범위를 초과한 이상자 수는 T-bilirubin 65명 (7.2%), D-bilirubin 7명 (0.8%), AST 36명 (4.0%), ALT 77명 (8.5%), ALP 16명 (1.8%)이었다 (Table 3).

전체 조사 대상자 901명 중 747명 (82.9%)은 검사 항목 전체에서 모두 정상 범위에 있었으며, ‘간 검사 이상 (abnormalities of liver tests)’으로 분류된 대상자가 140명 (15.5%), ‘간손상 (liver injury)’으로 분류된 대상자가 14명 (1.6%)으로 확인되어, 전체 조사 대상자의 17.1%에서 비정상 소견을 보인 것으로 조사되었다(Table 3).

고찰 및 결론

237명을 대상으로 2006년에 시행된 한 임상 연구에 따르면 한약을 복용하기 위해 한의원에 내원한 환자의 10.1%가 최초 검진 시 생화학적 간기능 검사 상 이상 소견을 보였다고 한다. 임상적으로 의미 있는 간질환에 대한 간기능 검사의 낮은 양성 예측도를 고려한다면⁶⁾ 대상자의 약 10%정도가 원인이 불분명한 단지 생화학적 간기능 검사 상의 이상자라고 추정할 수 있다. 또, 해당 논문에 따르면 복용 후 검사에서도 7.8%에서 검사 이상 소견을 보였다고 하는데, 이는 상존하는 무증상성 간기능 이상자의 존재를 고려하지 않고 단면적으로 파악할 경우 한약으로 인한 간손상 위험이 과장되게 평가될 수 있음을 보여준다⁹⁾.

한편, 일반인을 대상으로 시행한 건강검진에서 비정상 혈청 AST 또는 ALT의 빈도는 13.7%로 보고된 바 있으며¹¹⁾, 또 다른 보고에서는 혈청 AST, ALT, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 중의 하나 이상이 비정상인 경우가 16.8%, albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase 중의 하

나 이상이 비정상인 경우가 5.6% 였다⁸⁾. 두 연구를 종합해보면 국내 일반인을 대상으로 건강 검진을 시행할 경우 13.7~16.8%의 대상자에서 생화학적 간기능 검사 상의 이상 소견이 나타날 수 있음을 추정할 수 있다.

간손상의 원인을 파악하는 조사는 간손상이 발생한 현재의 시점에서 과거의 원인을 찾게 됨으로서 조사자의 편견에 의해 그 결과가 왜곡될 소지가 다분히 존재하게 된다. 이러한 이유로 간손상의 원인에 대한 조사들 사이에서는 실제로 그 비율에 차이가 많은 편인데¹²⁾, 특히 한약에 대한 부정적 시각을 가진 조사자에 의해 조사가 진행될 경우 원인이 불분명한 간기능 검사 이상이 한약과 관련지어질 가능성이 다분히 높을 것으로 보여진다.

따라서, 본 논문에서는 한방 진료를 받고자 하는 환자 집단에 존재하는 무증상성 간기능 이상자의 비율을 보다 정확히 파악하고자, 2008년 7월 1일부터 2009년 6월 30일 사이 자생한방병원에서 입원 치료를 받은 환자 중, 생화학적 간기능 검사가 시행되었고, 알려진 간질환이 없었던 901명을 대상으로 조사하여, 이 중 154명 (17.1%)이 무증상성 간기능 이상자임을 확인하였다. 아마도 보다 정밀한 검사를 시행할 경우 일부에서는 간손상의 원인이 밝혀짐으로써 무증상성 간기능 이상자의 비율이 보다 감소하게 될 것으로 생각되지만, 이 결과만을 볼 때는 한방병원 이용자를 대상으로 단면적 조사를 시행할 경우, 간질환이 없는 사람들만을 대상으로 할지라도 17.1%의 환자들에서 이상 소견이 관찰될 수 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 조사 시점이 투약 후인 경우에도 비슷하게 나타날 수 있으며, 확률적으로 볼 때 간기능 이상자의 빈도만을 측정할 경우 투약 전에 비하여 투약 후가 더 높게 나타나는 경우도 있을 것으로 보여진다. 따라서 한약의 안전성 관련 연구에서 간손상과 한약의 인과성을 판단하기 위해서는 투약 전후 시점에서의 생화학적 간기능 검사의 단순 비교 뿐 아니라 농도 의존적 반응이 나타나는지, 개별 이상자가 약물에 의한 독성 간염의 진단 기준에 부합하는지 등을 고려하여 보다 종합적으로

판단해야 할 것으로 생각된다.

물론 후향적 조사의 한계로 인해 보다 정확한 정보를 위해서는 향후 이와 관련된 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되고, 아울러 전향적 조사에서는 반복적 측정과 추적 검사를 통해 일과성 이상자와 알려지지 않았던 간질환자의 비율에 대해서도 보다 정밀한 조사가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee G, Yang CH, Lee CW, et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area. *Korean J Med.* 2002;63(2):141-50.
2. Ahn BM. Herbal preparation-induced liver injury. *Korean J Gastroenterol.* 2004;44(3):113-25.
3. Kang MH, Sul MC, Moon JY, Lee SH. The clinical study of LFT levels in 117 out-patients while taking herbal medicine for 6 months. *Korean J Orient Int Med.* 2007;28(fal):107-12.
4. Rhee SH, Park JS, Yeo HS, Choi YK, Jun CY, Park CH, et al. Relationship between herb-medicine and liver damage. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27(3):573-80.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. USA: McGraw-Hill. 2008:1923-6.
6. Kim YJ. Interpretation of liver function tests. *Korean J Gastroenterol.* 2008;51(4):219-24.
7. Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, Hinkle CA, Spiers JA, Rieder SV, Huggins CE. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):137-44.
8. Kim KM, Kim YJ, Lee KH, Paek DM. Clinical characteristics of factory workers with asymptomatic liver function test abnormalities found on serial health examination. *Korean J Hepatol.* 2005;11(2):144-56.
9. Yun YJ, Park JH, Paek EK, Park JH, Jeong SK, Park HM, et al. Safety of prescribed Korean herbal medicine on liver function: prospective multi-center pilot study. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2009;23(3):715-22.
10. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11(2):272-6.
11. Park SH, Kim BI, Yoo TW, Kim JW, Cho YK, Sung IK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and abnormal liver function test in the health screen examinees: the relationship with insulin resistance. *Korean J Gastroenterol.* 2003;41:366-73.
12. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Park JH, Lee HJ. Systematic review of the cause of drug-induced liver injuries in Korean literature. *J Korean Oriental Med.* 2009;30(2):30-45.