

청미래덩굴 뿌리 복용으로 발생한 독성간염환자 1예의 치료보고

김진희, 조정효, 손창규
대전대학교 간계내과학교실

A Case Report for a Toxic Liver Injury Caused by Voluntary Administration of *Smilacis Chinae Radix*

Jin-hee Kim, Jung-hyo Cho, Chang-gue Son
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

ABSTRACT

Drug-induced liver injury (DILI) is a common cause of acute hepatitis. Regarding the risk of DILI from herbal preparations, there are controversial issues such as exaggerated reports straying far from the truth and lack of discrimination between herbal drugs and folk remedies or food supplements.

This study reported one case of a patient with DILI caused by *Smilacis Chinae Radix* and cured in an Oriental hospital. *Smilacis Chinae Radix* has been used as an anti-inflammatory, anti-microbial, detoxification and anticancer compound, as a folk remedy. This report would provide helpful information for management of DILI by folk remedies or herbal drugs.

Key words : *Smilacis Chinae Radix*, drug-induced liver injury, herbal plant, Korean medicine

1. 서론

독성간염(Toxic hepatitis)은 독성 물질에 의해서 간염이 발생한 경우를 말하며 일반적으로 임상 증상이나 조직학적 소견과 상관없이 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin (TB), direct bilirubin(DB) 중의 어느 한 가지가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우를 말한다. 그 중에서도 특히 약물로 인하여 독성간염이 발생한 약인성 간손상(Drug-induced liver injury)이 의학적으로나 사회적으로 많은 문제시 되고 있다¹.

한국에서는 대체로 약 2,000명 내외의 약인성 간손상 환자가 매년 양방병원에 입원하며 이들 중 한약물과 민간요법에 의한 간 손상의 경우는 대략 50-90% 정도로 추정한다². 그러나 이러한 통계치는 주로 양의학계에 의해 보고된 것으로 대다수가 한의사 처방 한약과 민간요법, 한약사 처방, 탕제원, 해외 구입 등을 명확하게 구별하지 않고 있다³. 이 점은 실제보다 통계치가 과장돼 있을 가능성을 시사하며 한약에 대한 막연한 불안감을 가중시키는 요소로 작용하고 있다.

약인성 간손상을 진단하기 위해서는 선행 및 동반 질환에 대한 철저한 문진과 실험실 검사를 통해 바이러스 감염이나 자가 면역 질환 등 간 손상의 일차적 원인이 먼저 배제되어야 한다. 병력 청취 시에는 복약력 등의 정보 파악이 중요한데, 현실적으로 환자들은 대체 의학의 사용 여부에 대한 질문

· 교신저자: 손창규 대전시 중구 대흥동 22-5번지
대전대학교 대전한방병원 간장면역내과
TEL: 042-229-6807 FAX: 042-254-3403
E-mail: ckson@dju.ac.kr

에 대답을 꺼리거나 복약하던 식물들을 약제로 인식하지 않아 복용 사실을 밝히지 않는 경우가 많다⁴. 많은 예에서 약인성 간손상의 진단이 내려지지 못하거나 정확한 정보가 누락되는 경우가 발생한다고 여겨지며 이 부분이 개선되어야 한약 안정성에 대한 체계적 연구와 객관적인 정보 전달이 이루어질 수 있다.

본 증례는 임의로 청미래덩굴 뿌리(*Smilacis Chinae Radix*)를 복용한 후 발생한 약인성 간손상 환자를 한방 병원에서 치료한 경과를 보고하여 향후 약인성 간손상 환자의 진단과 한방 치료에 도움을 주고자 하였다.

II. 증례

1. 환자 증상 및 진단

2011년 10월 51세 여자 환자가 경항통, 견통, 배통, 우측 손저림, 불면 등을 주소로 대전한방병원 한방 내과면역센터로 내원하였다. 내원 2주전부터 정형외과에서 진통제 근육주사를 간헐적으로 맞고 피부 소양감으로 피부과약을 복용한 외에 다른 복약력은 없었다. 경추관 협착증, 요추 추간관 탈출증, 퇴행성 척추증, 협심증, 유방의 낭종, 요실금의 과거력이 있었으며 음주, 흡연력, 특이한 가족력은 없었다.

이학적 검사 상 혈압 160/90 mmHg로 맥박, 호흡수, 체온은 모두 정상이었고 등과 가슴부위에 작은 구진상 발진이 몇 개가 있었고 복진상 특이 소견은 없었다. 입원 후 시행한 혈청 생화학 검사에서 AST 71 IU/L, ALT 201 IU/L로 참고치 이상으로 상승해 있었고, 다른 간 기능검사, 말초혈액검사, 프로트롬빈 시간은 정상이었다.

2. 치료 및 경과

환자가 입원 전에 처방받아 복용한 진통제와 피부과약에 의한 일시적인 AST, ALT의 상승으로 판단하고 모든 양약의 복용을 중지하였다. 경추관 협착증으로 인한 경항통, 견통, 손저림의 치료를 위해

척추관절센터에서 침도시술을 시행하였고 내과면역센터에서 침 치료와 독활속단탕가미방과 *Chunggan extract*(CGX)을 병행 투여하였다(Table 1). 손저림 등의 증상은 감소하던 중 입원 9일째 AST와 ALT는 96 IU/L과 315 IU/L로 상승하였다. 복부 초음파 검사상 특이소견은 없었으며 독활속단탕가미방의 투약을 중단하고 CGX의 투약만 유지하였다. 입원 2주째에 피로감, 식욕부진, 소화불량, 변비가 심해졌고 AST와 ALT는 135, 450로 상승되었다. IgM Anti-HAV, HBs Ag, IgM anti HBc, anti HCV, HCV-RT PCR, AMA(antimitochondria antibody), ASMA(antismooth muscle antibody), ANA(antinuclear antibody), HEV Ab Ig M, EBV VCA-IgG, EBV VCA-IgM은 모두 음성이고 HBs Ab는 양성이었으며 재실시한 환자 면담에서 다른 복약력은 발견할 수 없었다.

체력 저하가 지속돼 입원 22일째부터는 CGX와 함께 공진단을 병행 투여하였는데, 입원 26일째에 AST와 ALT는 195 IU/L와 706 IU/L으로 더욱 상승하였으며 환자는 다발성 근육통, 피로감, 식욕부진의 악화와 다인 병실의 소음으로 인한 불면 및 피부 소양감을 호소하였다. 공진단과 CGX의 투여를 지속하며 좀 더 편안한 휴식을 위해 1인실로 옮겼으며, AST, ALT가 79 IU/L, 412 IU/L으로 약 50% 감소하였으나 자각적인 증상의 뚜렷한 변화는 없었다.

입원 30일째에 환자가 청미래덩굴 뿌리 전탕액을 병원에 입원한 동안에 지속적으로 자가 복용하였음을 확인하였다. 환자는 산에서 청미래 덩굴 뿌리를 직접 채취하였으며 약제로 생각하지 않고 오랫동안 차(茶)로 생각하였기 때문에 여러 차례의 면담에서 의료진의 약제 및 약물 복용에 대한 질문에 언급을 하지 않았다고 하였다. 해당 전탕액의 섭취를 일체 중단한 후 자각적인 제반 증상이 빠르게 호전을 보였으며 해당 전탕액의 섭취 중단 7일 후, AST 30 IU/L, ALT 107 IU/L으로 호전되었고, 퇴원할 때는 AST 33 IU/L, ALT 91 IU/L으로 안

정되었다. 그러나 퇴원한지 이틀 후 내원했을 때 AST 88 IU/L, ALT 216 IU/L으로 상승하였다. 가사 노동과 종교행사 참여에 따른 일시적 과로를 원

인으로 진단하고 CGX를 10일간 투약한 후 AST, ALT 모두 정상범위로 회복됐고 퇴원 7개월 후와 9개월 후에도 정상이었다(Fig. 1).

Table 1. Prescription of Herbal Drugs.

Name	Composition of herbal drug (g)
Dokwhalsokdan-tang Gami-bang	<i>Angelicae Pubescentis Radix, Angelicae Gigantis Radix</i> (6.0)
	<i>Paeoniae alba Radix, Cyperi Rhizoma, Lindera Radix</i> (6.0)
	<i>Phlomis umbrosa, Rehmanniae Radix Preparat, Cnidi Rhizoma</i> (4.0)
	<i>Ginseng Radix, Poria cocos Wolff, Achyranthis Bidentatae Radix</i> (4.0)
	<i>Eucommiae Cortex, Ledebouriellae Radix, Cinnamomi Cortex</i> (4.0)
Gongjin-dan	<i>Gentianae Macrophyllae Radix, Asiasari Radix</i> (4.0)
	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (2.0)
	<i>Cornu Crevi Pantotrichum</i> (2.4)
Chunggan extract (CGX)	<i>Radix Angelicae Sinens, Frutus Corni</i> (2.4)
	<i>Moschus</i> (0.3)
	<i>Artemisia capillaries, Trionyx sinensis</i> (10.0)
	<i>Raphanus sativus var acanthiformis</i> (10.0)
	<i>Atractylodes macrocephala, Poria cocos, Alisma canaliculatum</i> (6.0) <i>Atractylodes japonica, Salvia miltiorrhiza</i> (6.0)
	<i>Polyporus umbrellatus, Poncirus trifoliata, Amomum villosum</i> (4.0)
	<i>Glycyrrhiza uralensis, Inula belenium</i> (2.0)

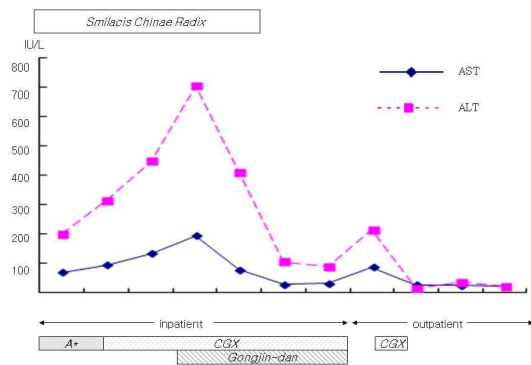


Fig. 1. Scheme of treatments and change of chemistry values.

A* *Dokwhalsokdan-tang Gami-bang*

III. 고찰 및 결론

약인성 간손상은 특이한 지표(specific clinical

findings and biomarker)가 없고 증상이 종종 만성적이고 비특이적이다. 조직 검사로도 원인을 알 수 없으며 원인 약물의 재 투여에 의한 확진은 윤리적인 문제로 시행할 수 없으므로 진단이 쉽지 않다. 그러나 간질환과 약물 복용 간에 통시적 연관성이 증명되고 복용 중단 시에 호전되는 양상을 보이는 경우, 약인성 간손상을 강하게 의심할 수 있다^{5,6}.

청미래덩굴은 명감나무, 매발톱가시, 참열매덩굴, 종가시덩굴, 명개나무, 망개나무라고도 불리며 어린 순과 열매는 식용으로, 뿌리는 약용으로 사용한다. 청미래덩굴의 뿌리는 토복령(*Smilacis Chinae Radix*)이라는 한약재로서 항염, 항암, 항균, 항산화 작용이 있으며 주성분인 dioscin은 항 돌연변이원 성작용, 항암 작용, PLA₂ 저해작용 등이 보고돼 있다. 또한 Acetaminophen으로 유도된 간독성에 대한 방어효과, 크롬에 의한 세포독성에 대한 보호효과, 중금속 Pb, Cd, As, Hg의 체내함유량을 감소시

키는 효과가 보고되어 있다⁷⁻¹⁰. 청미래 덩굴의 잎과 뿌리에 대한 간독성 연구나 보고는 논문 검색에서 찾지 못하였다.

상기 환자는 특별한 원인을 예측할 수 없는 상황에서 간손상의 개관적, 주관적 증상들이 증가하여 의료진이 고민하고 있던 중, 청미래 덩굴 뿌리 전탕액을 복용하고 있었다는 사실을 알게 되었으며, 입원 30일부터 복용을 중단한 후 7일 내에 자각적인 제반 증상이 빠르게 호전되었다. 배제 진단을 위하여 복부초음파와 IgM Anti-HAV, HBs Ag, anti-HBs, IgM anti HBc, anti HCV, HCV-RT PCR, AMA, ASMA, ANA, HEV Ab-IgM, EBV VCA-IgG, EBV VCA-IgM을 시행하여 지방간, 간경화, 바이러스성 간염, 자가 면역성 간염을 배제하였다. 위 소견을 바탕으로 RUCAM(Russel Uclaf Causality Assessment Method) scale과 M&V(Maria & Victorino) scale을 계산하였다. Rucam scale 6점, M&V scale 9점으로 각각 '가능성 높음'과 '가능성 희박'으로 나타났다. 이러한 원인 산정 과정을 거쳐 상기 환자를 민간요법으로 임의 복용한 한약제에 의한 약인성 간손상으로 진단하였다.

약인성 간손상에는 3가지 유형이 있는데 간세포 손상형은 $ALT \geq$ 정상상한치의 2배 또는 $R \geq 5$, 담즙 울체형은 $ALP \geq$ 정상상한치의 2배 또는 $R \leq 2$, 혼합형은 ALT 와 $ALP \geq$ 정상상한치의 2배이고 $2 < R < 5$ 으로 정의한다. R 값은 ALT/ALT 정상상한치/ ALP/ALP 정상상한치로 계산한다¹¹. 국내 보고에 따르면 한약, 건강기능식품, 민간요법 등에 의한 간 손상은 간세포 손상형이 약 56.4%-67.6%으로 많다^{3,12}. 본 증례는 $ALT \geq$ 정상상한치의 2배, ALP 정상으로 세포 손상형에 해당하였다. 약인성 간손상은 약물의 생체전환을 통해 형성된 활성 중간 대사체에 의해 발생하는데, 직접 독소형과 면역 매개형으로 구분된다. 직접 독소형은 잠복기가 수일로 짧고 약물 용량에 의존적이며 개인의 감수성과 무관하다. 반면에 면역 매개형은 잠복기가 수일에서 수개월로 길고 개인의 감수성과 유관하며 피부

발진, 관절통, 발열과 같은 과민성 반응이 보고되어 있다. 한약제에 의한 간 손상은 대부분 체질 특이성에 인한 면역 매개형으로 추정된다. 면역 매개형은 약물 자체 또는 활성중간대사체가 생체의 세포 성분과 공유 결합하여 신생항원(neoantigen)이 형성되고 이를 인식하는 자가 항체가 생겨나 간 손상을 유발한다. 약물의 지속적인 복용을 통한 재감작은 신생 항원을 증가시키고 결과적으로 세포 분해 작용(cytolysis)을 유발한다^{13,14}. 본 증례는 자가 채취한 청미래덩굴 뿌리 전탕액을 면역력 증진 목적 하에 임의로 2년간 섭취한 후 발생하였다. 잠복기가 길며 내원 당시 피부 소양감, 소수의 피부발진이 관찰되었고 AST, ALT 상승에 동반한 피로감, 식욕부진, 다발성 근육통의 악화를 호소하였다는 점으로 보아 면역 매개형 기전이 작용하였을 것으로 생각된다. 해당 약제의 직접적 간 손상에 대한 기정보가 없으며, 퇴원 이후 추적검사에서 수개월간 정상 소견을 유지하였다는 점도 이를 뒷받침한다.

약인성 간손상은 복용 약물의 인지가 늦어지면 진단이 늦어질 뿐만 아니라 재발의 가능성이 높아진다⁹. 본 증례에서도 환자가 해당 한약제를 단순히 차(茶)로 인식하여 거듭되는 의료진의 질문에 답하지 않음으로 인해 진단이 적시에 이뤄지지 못하였다. 입원 초기에 처방한 독활속단탕은 肝腎虛弱으로 생긴 筋攣, 疼痛, 腰痛, 脚膝冷痺에 응용하는 독활기생탕의 변방이다. 환자의 다발성 근육통을 척추 질환 과거력에 의한 것으로 진단하고 투약하였으나 이후 비특이적인 증상의 악화와 더불어 AST, ALT가 상승하는 경과를 거쳤던 것으로 보아 부적절한 치료였던 것으로 판단할 수 있다. 한약제를 식품으로 간주하는 대중의 인식에 변화가 필요하며 의료진은 이점에 주의하여 약인성 간손상을 진단할 때 약물 사용력을 더 세밀하게 조사해야 한다.

약인성 간손상에 대한 명확한 치료 지침은 없다. 양방에서는 일반적으로 조기 진단, 원인 약물의 중단, 충분한 열량 섭취, 수분 공급 및 전해질 균형 유지 등의 보조 요법, corticosteroid, ursodeoxycholate

(UDCA) 등을 사용한다. 한방 치료의 경우 꼭 필요한 한약물만을 사용하는 것을 원칙으로 하며 주로 황달 치료에 준하여 시행한다^{2,15}. 상기 환자는 원인 약물의 중단이 조기에 이뤄지지 않았으나 CGX와 공진단의 투여, 충분한 휴식을 통한 간 기능의 회복을 도모하였다. CGX는 glutathione(GSH)과 같은 항산화 시스템의 개선 및 iNOS와 TNF- β 의 발현을 억제하는 기전을 통해 간 보호 효과가 증명되어 있는 약물이다¹⁶. 공진단은 臟腑虛損을 예방, 치료하는 처방으로 《東醫寶鑑》에는 肝虛藥으로 분류되어 있고 항노화, 내분비계 조절, 뇌신경의 보호 및 재생 촉진, Acetaminophen으로 유도된 간 손상에 대한 우수한 항산화 및 간 보호 효과가 보고되었다¹⁷. 상기 환자는 간 보호 목적으로 CGX와 공진단을 처방하여 臟腑虛損과 체력저하를 개선시키고자 하였다. 약인성 간손상이 발생하면 생활 습관을 교정하여 충분한 휴식을 취하는 것이 중요하다. 뇌 신경전달물질의 변화가 간에 영향을 미쳐서 피로감이 간 질환의 선행 요인으로 작용할 수 있기 때문이다. 피로감을 호소하는 환자는 수면패턴, 운동량, 카페인과 알코올의 섭취, 생활 스트레스 등을 평가하여 이를 교정해야 한다¹⁸⁻¹⁹.

본 증례에서 CGX를 단독 투여했을 때는 AST, ALT의 뚜렷한 감소가 없거나 더욱 상승하여 입원 26일 AST 195 IU/L, ALT 706 IU/L으로 최고조에 달했다. 그러나 CGX와 공진단을 지속 투여하고 1인실로 이실한 후 입원 29일째에 AST 79 IU/L, ALT 412 IU/L으로 50% 이상 호전되었다. 두 가지 중에 어느 처치가 더 주효했는지는 명확히 구별하기 어려우나, 원인 약제가 미확인돼 섭취가 유지되고 있는 상황에서 간 보호 효과를 보인 것이므로 의미가 있다. 약인성 간손상을 치료하고자 할 때 CGX와 공진단의 병행 투여가 좋은 처방이 될 수 있으리라 사료되며, 생활 습관의 교정과 휴식이 반드시 동반되어야 한다.

민간요법과 건강기능식품 등의 한약재 관련 시장 규모가 확대되면서 약인성 간손상의 증례 보고

가 증가하고 있다. 2005년부터 2007년까지 국내 진단된 약인성 간손상 371예를 보고한 연구에 따르면 건강기능식품과 민간요법에 의한 경우는 22.3%를 차지한다²⁰. 그러나 기존 연구가 주로 양의학계에 의해 이뤄지면서 한의사 처방과 민간요법 등을 명확히 구별하지 않고 기재한 결과, 통계가 실제보다 과장되고 한약에 대한 불신을 키우는 요인으로 작용해 왔다. 한 보고에 따르면 1990년부터 2008년까지 국내 발표된 관련 논문 15편 중에서 7편이 한약과 민간요법을 구분 없이 묶어서 표현했고 한의사 처방 한약을 따로 명시한 것은 2편에 불과했다²¹. 약인성 간손상이 의심될 때 한방 의료기관 간의 연계를 강화하여 한방병원에서 전문적 진단과 적극적인 치료가 이뤄진다면 한약 안정성에 대한 체계적이고 객관적인 연구가 가능하리라 사료된다.

한약재를 무해한 식품으로 인식하고 무분별하게 이용하는 일반인들의 인식 또한 큰 문제를 내포하고 있다. 특히 민간요법과 건강기능식품의 경우, 특정 제품을 장기간 복용하는 일이 많으므로 동일 성분에 반복 노출되어 면역 매개형의 약인성 간손상이 발생할 가능성을 가지고 있다. 앞으로는 한약재에 대한 접근성이 높아지는데 더욱 주목하여, 한약재에 대한 일반인들의 올바른 인식 변화를 도모해야 한다. 한약재는 각각의 고유한 氣味와 효능을 가지고 있으며, 전문적인 지식을 통해 주의 깊게 사용되어야만 적절한 예방과 치료 효과를 얻을 수 있다. 약인성 간손상의 예방을 위해 한의학계의 대국민 계몽교육이 필요하며 한의학에 대한 전문 지식을 바탕으로 표준 진단과 치료법을 개발해야 한다.

참고문헌

1. 김동준. 식이 유래 독성 간염의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 예비연구 최종보고서. 서울: 국립독성연구원; 2003, p. 7.
2. Park BK, Jung TY, Cho JH, Son CG. A case of Acute Liver Injury Caused by Comfrey and

- so on with Oriental Medicine. *Korean J Orient Med* 2009;30(1):249-55.
3. Park HM, Jang IS, Lee SD. Hepatotoxic Events Associated with Herbal Medicinal Products, Folk Remedies and Food Supplements in Korea. *Korean J Orient Med* 2005;26(2):152-65.
 4. Haller CA, Dyer JE, Ko R, Olson KR. Making a diagnosis of herbal-related toxic hepatitis. *West J Med* 2002;176(1):39-44.
 5. Kang HS, Choi HS, Yun TJ, Lee KG, Seo YS, Yeon JE, et al. A case of acute cholestatic hepatitis induced by *Corydalis speciosa* Max. *Korean J Hepatol* 2009;15:517-23.
 6. Kim DJ. Unresolved Issues of Drug-Induced Liver Injury. *Korean J Intern med* 2011;81(1):50-2.
 7. Oh YL. 2011. Protective effect of *Smilax china* L. extract on the Cytotoxicity induced by chromium of Environmental Pollutant. *Korean J Soc Plants People Plants Environ* 2011;14(1):29-34.
 8. Son KH, Seo JH, Lee JM, Kwon SJ, Chang SY, Lee KS. Isolation and Quantitative Determination of Dioscin from *Smilacis Chinae* Radix. *Korean J Pharmacogn* 2001;32(2):153-6.
 9. Kang HS, You HC, Choi YR, Kim HK, Jo SM. Effect of *Smilax china* L. Rhizome Extract on Heavy Metal Contents in Rats. *Korean J Food & Nutr* 2011;24(2):233-8.
 10. 정기화, 정진호. Acetaminophen의 간독성에 미치는 수종 생약추출물의 효과. 한국응용약물학회 학술대회논문집. 1993:172-5.
 11. 채희복. 약인성 간손상의 임상상 및 진단. 대한간학회지 2004;10(1):7-18.
 12. Seo JC, Jeon WJ, Park SS, Kim SH, Lee KM, Chae HB, et al. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean J Hepatol* 2006;12(1):74-81.
 13. Park YC, Park HM, Lee SD. Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology. *Korean J Orient Med* 2011;32(4):48-67.
 14. 이선동. 한약 독성학 1. 파주: 한국학술정보; 2012, p. 50-92.
 15. 김윤준. 약물 유인성 간염의 진단 및 치료. 대한소화기학회. 간염. 서울: 군자출판사; 1998, p. 301-20.
 16. Hu XP, Shin JW, Wang JH, Cho JH, Son JY, Cho CK, et al. Antioxidative and hepatoprotective effect of CGX, an herbal medicine, against toxic acute injury in mice. *J Ethnopharmacol* 2008;120(1):51-5.
 17. Kim HH, Mok JY, Park KH, Jeong SI, Hwang BS, Hwang SY, et al. Hepatoprotective Effect of Gagam-GongJin-dan extract against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. *Korean J Herbalogy* 2010;25(3):149-57
 18. MG Swain. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol* 2006;20(3):181-8.
 19. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363:978-88.
 20. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012 Sep;107(9):1380-7.
 21. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Chol SI, Park JH, Lee HJ. Systematic Review of the Cause of Drug-Induced Liver Injuries in Korean Literature. *Korean J Oriental Med* 2009;30(2):30-45.