

청심연자탕 복용이 한방병원 입원환자의 간 기능에 미치는 영향

한윤희¹, 서희정^{1,2}, 이 인^{1,2}

¹부산대학교 한의학전문대학원, ²부산대학교 한의학전문대학원 내과학교실

Influence of *Cheongsimyeonja-tang* on the Liver Function of Inpatients at the Korean Medicine Hospital

Yun-hee Han¹, Hee-jeong Seo^{1,2}, In Lee^{1,2}

¹School of Korean Medicine, Pusan National University

²Dept. of Internal Medicine of Korean Medicine, Pusan National University Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Background: Herbal medication is widely used in the Korean Medicine Hospital, and drug-induced liver injury (DILI) in Korea has increased proportionally. Herb-induced liver injury now accounts for approximately 40% of cases of hepatotoxicity in Korea, according to research data. Currently, however, the component responsible for the toxicity is usually unknown or can only be suspected.

Objective: To study the hepatotoxicity of *Cheongsimyeonja-tang* in DILI.

Methods: A retrospective review was conducted of 82 inpatients between April 2010 and March 2017 with suspected drug-induced liver injury ($n=5$). The standard criteria (RUCAM scale) for drug-induced liver injury (DILI) were applied. The electronic medical records (EMRs) were retrospectively reviewed to identify the relevant database. Aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (T. Bili) were analyzed in blood samples before and after the administration of *Cheongsimyeonja-tang*.

Results: Five cases out of 82 patients had a criterion-referenced probable (RUCAM) score ranging from 6 to 8 points DILI. However, statistical analysis of the liver function parameters results of the 82 patients did not show a statistically meaningful elevation after taking *Cheongsimyeonja-tang*.

Conclusions: These data suggest a relationship between *Cheongsimyeonja-tang* and DILI. More studies are needed to validate these observations and to explore their implications.

Key words: *Cheongsimyeonja-tang*, liver injury, liver function test, drug-induced liver injury (DILI), herb-induced liver injury (HILI), Roussel Uclaf causality assessment method (RUCAM)

1. 서 론

한의학에서는 한약사용 시 필요한 한약 투여방

법을 수처 및 배오 금기 등을 바탕으로 체계적으로 정리하고, 특별한 독성을 가지는 한약에 대해서는 사용 시 주의사항을 제시하여 사용하고 있다.

우리나라의 보고를 살펴보면 2005년 5월부터 2007년 5월까지 전국의 17개 대학병원에서 약물에 의한 독성 간손상에 대한 전향적 증례 연구가 있었고, 선정된 371개의 증례 중 독성 간손상의 원인 물질로 한약이 40.2%로 가장 많았다고 보고되었다¹.

· 투고일: 2019.08.30, 심사일: 2019.11.08, 게재확정일: 2019.11.08
· 교신저자: 이 인 경상남도 양산시 물금읍 부산대학로 49
부산대학교 한의학전문대학원
TEL: 055-360-5906 FAX: 055-360-5960
E-mail: leein21@hanmail.net

다만 앞선 연구에서 한약의 처방전 확인이 불가하여 김²은 독성 간손상의 원인이 약물 자체인지, 오남용인지, 유통과정에서의 오염인지 불분명하다고 기술하고 있다. 이후 2013년 4월부터 2016년 1월까지 국내 한방병원 10곳에서 한방병원 입원환자를 대상으로 전향적 증례 연구가 시행되었고, 1001개의 증례 중 6개 증례(0.60%)에서 독성 간 손상이 보고되었다³.

한편 1998년부터 2018년까지 국내에 보고된 기존의 청심연자탕 관련 임상 연구를 살펴보면 심뇌혈관질환 관련 연구가 가장 많았다⁴. 기존의 청심연자탕 관련 임상 연구를 살펴보면 청심연자탕의 안전성 연구는 4편⁵⁻⁸의 실험연구가 있고, 이는 급성 독성 및 신 독성, 약물상호작용, 전당 전후의 중금속 등 성분 검출 여부에 대한 보고였다.

이에 본 연구에서는 2010년 3월부터 2017년 3월까지 부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터에서 뇌혈관질환 환자 82명에게 단일 처방으로 가장 많이 사용된 청심연자탕이 간 기능에 미치는 영향을 전자 의무 기록을 통해 후향적으로 평가하였다. 또한 이전 연구에서 고려되지 않았던 약인성 간 손상의 위험인자 중 환자의 기저질환(고혈압, 당뇨)과 사회력(음주, 흡연)에 따른 간 기능 수치 변화의 비교 분석하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구대상

2010년 4월부터 2017년 3월까지 부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터에 입원환자 중 청심연자탕을 복용한 환자 140명을 선정하였다. 연구 대상자는 청심연자탕 복용 전후로 각각 1회 이상 간기능 검사를 시행한 환자 82명으로 하였다. 전체 82명의 입원환자 대부분은 뇌경색 및 뇌출혈로 진단된 환자였으며, 대상자의 질환은 다음과 같았다(Table 1).

Table 1. Distribution of Diagnosis

Disease	n (%)
Cerebral infarction	37 (45.12%)
Cerebral hemorrhage	36 (43.90%)
Hypoxic ischemic encephalopathy	5 (6.10%)
Meningoencephalitis	1 (1.22%)
Angina pectoris	1 (1.22%)
Tension headache	1 (1.22%)
Insomnia	1 (1.22%)
Total count	82 (100%)

이들은 입원 시부터 퇴원 시까지 처방에 청심연자탕(Table 2)을 1일 2첩 3회 분복 하였다. 탕약은 환자의 증상에 따라 수증가감(隨證加減)하여 사용되었다. 탕약은 부산대학교 한방병원 조제실에서 조제한 것을 사용하였으며, 투약 기간 동안 항고혈압제, 혈당강하제, 항응고제 등 기존에 복용하던 약은 기저질환을 고려하여 복용을 지속하였다.

Table 2. The Composition of *Cheongsimyeonja-tang*

Herbal name	Latin name	Dosage (g)
蓮子肉	<i>Nelumbinis Semen</i>	8
山藥	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	8
麥門冬	<i>Asparagi Radix</i>	4
天門冬	<i>Liriope Tuberosa</i>	4
遠志	<i>Polygalae Radix</i>	4
石菖蒲	<i>Acori graminei Rhizoma</i>	4
酸棗仁	<i>Zizyphi Spinosae Semen</i>	4
龍眼肉	<i>Longanae Arillus</i>	4
柏子仁	<i>Biotae Semen</i>	4
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	4
蘿蔔子	<i>Raphani Semen</i>	4
甘菊	<i>Chrysanthemi Flos</i>	2
Total amount		54

2. 연구방법

본 연구는 부산대학교 한방병원의 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)를 통해 심의 면제를 받았다(IRB No. E2017004). 연구대상의 임

상 자료는 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 통해 후향적으로 조사하였다. 전자의무기록을 바탕으로 환자들의 인구통계학적 정보, 입/퇴원 관련 정보, 진단명, 과거력, 사회력, 가족력 및 생체 징후, 혈액 검사, 기능 검사 등을 파악하였다. 이 중 혈액검사는 입원과 퇴원 시 또는 청심연자탕복용 전과 후의 시점에 검사한 결과를 수집하여 분석하였다. 간기능검사의 검사 결과 판독은 부산대학교병원의 참고치를 이용하였다. 약인성 간손상의 진단도구로서는 RUCAM 진단척도⁹를 사용하여 평가하였고, RUCAM 진단척도에서 제시하는 위험인자 항목에 근거하여 동일한 환자군 내에서 첫째 사회력(음주력)을 가진 환자군, 둘째 고령에서 이환율이 높은 기저질환(고혈압, 당뇨)을 가진 환자군, 셋째, 사회력으로는 흡연력이 있는 환자군을 분리하여 평가하였다.

3. 통계 방법

통계는 SPSS version 22.0을 사용하였다. 관련이 있는 양군의 연속형 변수의 비교에 paired T-test

를 이용하였고 P-value 0.05 미만을 유의성 있는 것으로 인정하였다.

III. 결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

총 연구 대상자는 82명이고 그 중 남자는 41명, 여자는 41명이었다. 평균나이는 62.51 ±13.28세였고, 평균 신장 161.48±8.54 cm, 평균 몸무게 65.18±12.17 kg이었다. 평균입원 기간은 55.31±51.86일이었다. 입원 중 평균 청심연자탕 복용일은 21.58±18.33일이었다. 또한 대상자의 기저질환은 고혈압이 57명(69.51%), 당뇨가 23명(28.05%), 당뇨와 고혈압이 동시에 있는 대상자가 18명(21.95%), 당뇨와 고혈압 모두 없는 대상자가 20명(24.39%)이었다. 생활습관 중 흡연력과 음주력을 가진 사람은 각각 14명(17.07%)과 16명(19.51%), 흡연력과 음주력이 동시에 있는 대상자는 9명(10.98%), 흡연력과 음주력이 모두 없는 대상자는 61명(74.39%)이었다(Table 3).

Table 3. General Characteristics of Total Cases

Items	Mean±SD or n (%)
Total patients (male/female)	82명 (41명/41명)
Mean ages (y)	62.51±13.28
Duration of medication (d)	21.58±18.33
Preexistence disease (n)	Hypertension = 57 (69.51), Diabetes mellitus = 23 (28.05), Hypertension and Diabetes mellitus = 18 (21.95), None = 20 (24.39)
Social history (n)	Smoking = 14 (17.07), alcohol = 16 (19.51), Smoking and alcohol = 9 (10.98), none = 61 (74.39)

SD : standard deviation

2. 탕약 복용 전후 간기능검사 비교

입원 중 청심연자탕 복용 전후로 시행한 혈액 검사 중 네 가지 간기능지표(AST, ALT, ALP, T. Bili)를 비교하여 관찰하였다. 전체 환자군에서 청심연자탕 복용 전후 나타난 간기능검사 지표의 변

화를 비교 시 AST, ALT, T.Bili의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 다만 ALP의 경우 복용 전후의 평균치가 유의하게 감소하였다(p=0.002) (Table 4).

입원 시 간기능검사 결과 AST 또는 ALT가 정

상 최대치(50 IU/L) 이상으로 간기능검사 지표상 이상 환자군에서 청심연자탕 복용 전후 비교 시 AST, ALT, ALP, T.Bili의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이가 없었다(Table 5).

기저질환(고혈압, 당뇨)을 가진 환자군에서 ALP 가 유의하게 감소하였다(p=0.003). AST, ALT, T.Bili의 평균치는 또한 감소하였으나 유의한 차이

를 보이지 않았다(Table 6).

사회력으로 흡연력 또는 음주력 있는 환자군의 경우는 네 가지 간 기능지표의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이는 없었다(Table 7).

RUCAM 진단척도에서 제시하는 위험인자 항목에 근거하여 평가한 결과 5명의 환자 군이 약인성 간손상 '가능성 있음(probable)'으로 평가되었다(Table 8).

Table 4. Comparisons of Liver Function Parameters between Admission and Discharge

Liver function parameters	N	Admission values Mean±SD	Discharge values Mean±SD	Reference	p-value*
AST (IU/L)	82	28.54±11.20	26.37±11.06	0~50	0.103
ALT (IU/L)	82	23.85±11.00	23.11±12.72	0~50	0.625
ALP (IU/L)	82	171.59±86.56	147.38±67.40	30~120	0.002*
T.Bili (mg/dL)	82	3.91	0.616±0.37	0.3~1.2	0.33

SD : standard deviation
 Statistical significance was tested using paired T-test.
 The p-value is significant at the 0.05 level.

Table 5. Comparisons of Liver Function Parameters between Admission and Discharge/Baseline AST or ALT over 50

Liver function parameters	N	Admission values Mean±SD	Discharge values Mean±SD	Reference	p-value*
AST (IU/L)	4	56.75±23.00	33.75±8.26	0~50	0.111
ALT (IU/L)	4	52.25±12.12	23.50±17.08	0~50	0.106
ALP (IU/L)	4	203.50±98.45	154.50±48.57	30~120	0.498
T.Bili (mg/dL)	4	0.80±0.74	0.55±0.37	0.3~1.2	0.278

SD : standard deviation
 Statistical significance was tested using paired T-test.
 The p-value is significant at the 0.05 level.

Table 6. Comparisons of Liver Function Parameters between Admission and Discharge/Preexisting Disease-DM or HTN

Liver function parameters	N	Admission values Mean±SD	Discharge values Mean±SD	Reference	p-value*
AST (IU/L)	62	28.19±12.05	25.86±9.80	0~50	0.127
ALT (IU/L)	62	24.08±11.80	22.61±13.46	0~50	0.449
ALP (IU/L)	62	171.40±91.67	142.77±62.87	30~120	0.003*
T.Bili (mg/dL)	62	5.02±34.98	0.61±0.26	0.3~1.2	0.325

SD : standard deviation
 Statistical significance was tested using paired T-test.
 The p-value is significant at the 0.05 level.

Table 7. Comparisons of Liver Function Parameters between Admission and Discharge/Risk Factor-Smoking Hx. or Alcohol Hx.

Liver function parameters	N	Admission values Mean±SD	Discharge values Mean±SD	Reference	p-value*
AST (IU/L)	21	26.29±7.69	26.33±12.97	0~50	0.985
ALT (IU/L)	21	22.81±7.87	22.52±10.26	0~50	0.898
ALP (IU/L)	21	153.33±126.94	153.33±68.61	30~120	0.130
T.Bili (mg/dL)	21	0.55±0.22	0.65±0.34	0.3~1.2	0.065

SD : standard deviation

Statistical significance was tested using paired T-test.

The p-value is significant at the 0.05 level.

Table 8. Characteristics of Four DILI Cases

Participant (sex/age)	Diagnosis	d*	Peak value				RUCAM (score)
			AST	ALT	ALP	T.Bili	
P1 (F/85)	Cerebral infarction	6	72	51	306	0.3	Probable (7)
P2 (M/82)	Cerebral infarction	6	68	18	370	3	Probable (8)
P3 (M/35)	Cerebral infarction	31	60	48	76	0.8	Probable (7)
P4 (F/64)	Intracerebral hemorrhage	18	44	92	163	0.6	Probable (6)
P5 (M/49)	Oculomotor nerve palsy	10	102	54	273	0.6	Probable (6)

*d : duration of medication

3. 탕약 복용 전후 간기능검사 수치 분포 비교(정상 분포 비율)
입원과 퇴원 시의 AST, ALT, ALP, T. Bili의

분포를 비교한 결과, 입원 시 보다 퇴원 시에 정상 범위의 정규분포에 가까운 분포를 보였다(Fig. 1).

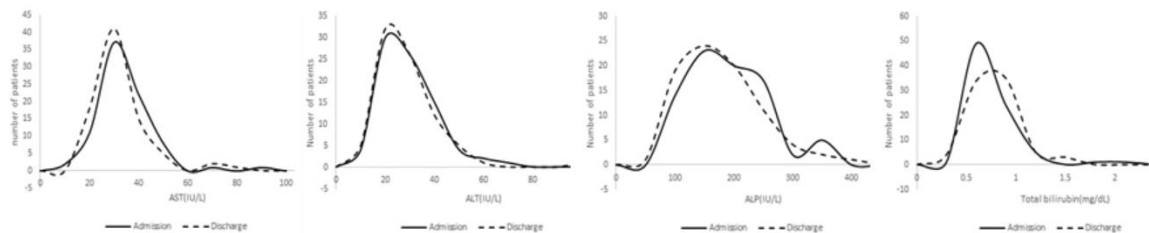


Fig. 1. Distribution of liver function parameter between admission and discharge.

IV. 고찰

한약 처방 사용 시 중요하게 인식하고 고려해야 할 약물의 유해반응 중 하나는 약물이 가지는 간 독성이다. 한의학에서 약인성 간 손상은 中毒의 범

주에 속한다. 약물 포제의 부정확함, 적응증의 부적합, 배합 기준의 상이성, 약물 오남용, 약물 전탕이나 도구의 차이 등으로 나타날 수 있다.

神農氏의 고사(“神農嘗百草一日而遇七十毒”)에서 드러나듯 과거부터 한방제제의 독성을 인지하고 선별하려는 노력을 거듭해왔으며, 한약의 간 독성

에 관한 다양한 연구가 진행되고 있다. 한편, 2000년 7월에 공포된 《천연물신약 연구개발촉진법》과 2003년 개정된 《의약품 등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정》에서는 한약물의 임상시험에서 안전성 부분은 입증된 것으로 보기도 했다. 그리고 한약 처방의 임상적용에 있어서 안정성 검사는 계속 연구되고 있는 실정이다.

청심연자탕은 2010년 3월부터 2017년 3월까지 부산대학교 한방병원 중풍 뇌질환센터의 입원 환자 중심뇌혈관질환 환자를 대상으로 조사한 결과 다빈도 처방(빈도는 청심연자탕, 도담순기탕, 혈부축어탕순) 중 하나로 화열증(火熱證)으로 변증된 환자에 적용되는 상용 처방이다. 본 연구에서는 임상에서 청심연자탕을 사용하였을 때 간 수치의 변화를 살펴 보기 위하여 후향적 차트리뷰 연구를 시행하였다.

현재까지 청심연자탕이 간 기능 수치에 미치는 영향에 관한 연구 중 입원 환자를 대상으로 한 임상 연구는 두 편이 있었다^{10,11}. 두 편 모두에서 청심연자탕은 유의한 간 손상을 유발하지 않았다. 다만 위의 연구에서 간기능 이상이 있는 환자는 포함하지 않았고, 기저질환이나 사회력에 따른 영향은 고려하지 않았다. 약인성 간 손상의 경우 흡연, 알코올 의존도, 기타 다른 약물 대사산물에 의한 영향, 기타 기저질환 등이 영향을 미친다¹²는 점을 고려했을 때 기저질환(고혈압, 당뇨), 사회력(음주, 흡연)과 같은 위험인자를 고려한 본 연구는 의미가 있을 것으로 생각한다.

간기능검사의 지표로는 독성 간 손상의 여부를 평가하기 위하여 이전 연구 중 한약 복용 후 간 기능 지표 변화에 대해 고찰한 한 등¹³의 연구를 참고하여 수집된 AST, ALT, ALP, T.Bili를 간기능검사의 지표로 사용하여 전후비교 하였다. 간기능검사의 지표 중 AST와 ALT는 급성의 간 세포 손상의 지표이며, 허혈성 혹은 독성 간 손상에서 그 상승의 정도가 가장 높으며³, 약인성 간손상이 담즙 정체 양상으로 나타나는 경우에는 다양한 정도의 ALP 및 Bilirubin의 상승을 동반한다¹⁴고 알려져 있다.

연구 결과 전체 환자군에서 청심연자탕 복용 전후 나타난 간기능검사 지표의 변화를 비교 시 AST, ALT, ALP, T.Bili의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 다만 ALP의 경우 복용 전후의 평균치가 감소하였고, 유의한 차이가 있었다($p=0.002$). 또한 입원 시 간기능검사 결과 AST 또는 ALT가 정상 최대치(50 IU/L) 이상이었던 4명의 경우, 청심연자탕 복용 후 정상범위로 저하되었고, 평균값도 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 한편 5명의 경우, 입원 시 간기능검사(AST, ALT, ALP, T.Bili) 결과가 정상이었으나, 퇴원 시 검사에서 AST 수치가 정상 최대치(50 IU/L)보다 최소 10에서 최대 22만큼 상승되었다. 이와 관련하여 기존 자료의 한계로 경도의 AST 지표 상승과 관련한 양약 복용여부, 양약 변경 및 빈도의 관계, 질환 합병 면에서는 특히 만성 바이러스 간염, 알코올성 간 질환 및 비알코올성 간 질환, 자가면역 질환 등의 영향에 대해서 그 원인을 확인할 수는 없었다.

약인성 간손상의 위험인자로 알려진 기저질환(고혈압, 당뇨), 사회력(음주, 흡연)을 가진 대상자의 간기능 수치 변화를 추가로 분석한 결과, 모두 간기능 수치의 평균이 감소하였으나 유의하지는 않았으며, 고혈압 혹은 당뇨를 가진 환자군에서 ALP는 유의하게 감소하였다($p=0.003$). 약인성 간손상이 담즙 정체 양상으로 발현되는 경우 담관상피세포(bile duct epithelium)의 표면에 분포하는 ALP는 다양한 정도의 상승을 보인 이후 폐쇄가 해결되고 난 후 서서히 감소한다고 알려져 있다. 다만 ALP는 그 분포가 뼈, 신장, 장, 백혈구 등에도 분포하므로 ALP의 상승 또는 하강이 항상 특정 간 질환을 의미하는 것은 아니다¹⁵. 따라서 ALP의 변화가 담즙 정체와 관련되어 있는지를 감별하기 위하여 혈청 Gamma-Glutamyl transpeptidase(GGT) 및 동반 증상이나 과거력, 동반 질환 등을 평가하여 진단적 접근이 필요하고, 가능하다면 복부 초음파 검사로 담도 확장이나, 간경변증을 포함한 만성 간질환, 간 종괴의 유무를 평가해야한다¹⁶.

결론적으로 청심연자탕을 복용한 한방병원 입원 환자를 대상으로 간기능에 미치는 영향을 살펴본 결과, 간기능검사 결과 정상군의 경우 복용 전후 간기능검사 지표인 AST, ALT, ALP, T.Bili의 평균치 감소하는 경향을 보였다. 더불어 약인성 간 손상의 위험인자인 기저질환(고혈압, 당뇨), 사회적(음주, 흡연)을 가진 환자군의 경우 대체로 간 기능 지표가 정상범위 내에서 감소함을 알 수 있었다. 다만 청심연자탕 복용 전 정상군 중 일부(5례)에서 복용 후 간기능 검사 결과가 RUCAM 진단척도에서 약인성 간손상 '가능성 있음(probable)'으로 평가되었다. 청심연자탕 사용 시 임상 의사는 한약에 의한 간 손상이 동반되지 않았는지 반복적으로 의심하고 판단해야 한다.

본 연구의 한계점은 먼저 대상자의 평균 입원 일수의 편차가 50일 이상으로 크고, 이에 따라 탕약 복용 기간의 편차가 18일 이상 발생하여 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다는 점이다. 또한 순환 혈액에서 ALT의 반감기가 약 47시간이고 AST의 반감기는 약 17시간임을 고려해 볼 때³, 입원 기간이 같아 하더라도 혈액 검사가 시행된 시점의 차이가 결과에 영향을 미칠 수 있다. 마지막으로 결과 중 ALP가 유의하게 감소하여 그 원인에 대해 감별해야 하나 후향적 연구의 한계 및 상복부 초음파 검사, 혈청 GGT 검사 결과, 기타 환자의 증상을 기술한 EMR 자료의 부재로 면밀하게 검토하지 못하였다. 따라서 추후 연구에서는 입원 일수와 탕약 복용 기간을 일정한 수준으로 설정하고 간 기능 지표의 반감기를 고려한 검사 결과 측정이 필요할 것으로 보인다. DILI은 진단 기준이 되는 임상 증상이 명확치 않고 환자의 개체 특이성이나 투약된 약물에 따라 그 증상이 달라지므로¹⁷ 임상에서는 청심연자탕 복용 당시 보이는 비특이적 신체 증상에 대해 주의 깊게 관찰하고 기록할 필요가 있다. 후향적 연구의 한계로 본 연구에서 면밀히 검토하기는 어려웠으나 동반된 증상이나 과거력, 동반 질환의 확인, 양약과의 병용 투약 등의

확인이 진단적 접근에 도움이 될 것으로 보인다.

V. 결 론

부산대학교 한방병원 중풍뇌질환센터 입원환자 중 청심연자탕을 복용한 환자 82명을 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다. 전체 환자군에서 청심연자탕 복용 전후 나타난 간기능검사 지표의 변화를 비교 시 AST, ALT, T.Bili의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 다만 ALP의 경우 복용 전후의 평균치가 유의하게 감소하였다($p=0.002$).

입원 시 간기능검사 결과 AST 또는 ALT가 정상 최대치(50 IU/L) 이상으로 간기능검사 지표상 이상 환자군에서 청심연자탕 복용 전후 비교 시 AST, ALT, ALP, T.Bili의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이가 없었다. 기저질환(고혈압, 당뇨)을 가진 환자군에서 ALP가 유의한 정도로 감소하였다($p=0.003$). AST, ALT, T.Bili의 평균치는 또한 감소하였으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 사회적 흡연력 또는 음주력 있는 환자군의 경우에는 네 가지 간 기능지표의 평균치는 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 2010년 4월부터 2017년 3월까지 본원에서 처방한 청심연자탕 복용 후 약물 유발 간 독성 가능성이 있는 증례가 5건(6.09%) 관찰되었으며 이는 이전의 대규모 연구에서 알려진 한방병원 입원환자의 약물 유발 간 손상의 발생 빈도 0.60%³보다 높은 수준이므로 청심연자탕 사용 시 임상 의사는 한약에 의한 간 손상이 동반되지 않았는지 반복적으로 의심하고 판단해야 한다. 추후 청심연자탕과의 간 독성 평가에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 2019년도 부산대학교병원 임상연구비

지원으로 이루어졌음.

참고문헌

1. Ki TS, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A Prospective Nationwide Study of Drug-Induced Liver Injury in Korea. *The American Journal of Gastroenterology* 2012;107(9):1380-7.
2. Kim DJ. The Assessment of Toxic Liver Injury. *The Korean J of Gastroenterology* 2009;53(1):5-14.
3. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46(12):2027-49.
4. An DY, Han SZ, Yu JS. Review of experimental and clinical studies on Cheongsimyeonja-tang in Korea. *J Sasang Constitut Med* 2018;30(3):1-23.
5. Jin SE, Ha HK, Shin HK. Effects of Yuldahanso-tang and Chungsimyonja-tang on Cytochrome P450 activities. *J Sasang Constitut Med* 2012;24(4):84-91.(Korean)
6. Ma JY, Huang DS, Seo CS, Lee SW, Kim JY, Shin HK. Acute toxicity study on Cheongsimyeonja-tang in mice. *Jof Sasang Constitutional Medicine* 2010;22(1):59-65.
7. Kim YJ, Kim TW, Seo CS, Park SR, Ha HK, Shin HK, et al. Quantification of Flavonoid Contents in Chungsimyeonja-tang, a Multi-Herbal Decoction, and Its Protective Effect against Cisplatin-induced Nephrotoxicity. *Natural Product Sciences* 2014;20(4):251-7.
8. Seo CS, Huang DS, Lee JK, Ha HK, Chun JM, Um YR, et al. Concentration of Heavy Metals, Residual Pesticides and Sulfur Dioxide of before/after Decoction. *The Korea Journal of Herbology* 2009;21(1):237-46.
9. Bethesda, RUCAM Manual of operations. Drug-induced liver injury:Standardization of Nomenclature and causality Assessment. NIH Workshop 2008.
10. Yoon YK, Sun TC, Chou LS, Jung DY. A Clinical Study about Capability of hepatotoxicity associated with Chungsim yeonjatang. *Korean J Orient Int Med* 2003 Dec;24(4):792-5.
11. Kim TS, Kim CY, Min JY, Choi YG, Kang DH. The Effects of Use of Sasang-Bang with Western Medicine on Liver and Kidney Function. *J of Sasang Constitutional Medicine* 2004;16(3):70-5.
12. Bog CH. Diagnostic Criteria for Drug-Induced Liver Disease. *Clinical and Molecular Hepatology. The Korean Association for the Study of the Liver* 2004:7-18.
13. Han DJ, Park SW, Kang BG, Lee JW, Na RH, Bang CH, et al. Review on the Changes of Liver Function Parameters after Administration of Herbal Medicine. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2008;22(6):1390-6.
14. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(3):287-304.
15. Fishman WH. Alkaline phosphatase isoenzyme: recent progress. *Clin Biochem* 1990;23(2):90-104.
16. Kim DY. Liver function test. *Korean J Intern Med* 2014;29(2):5-6.
17. An SY, Joo SH, Hur SY, Jang EG, Lee JH, Kim YC. A Case Report of Efficacy of Saenggan-tang on a Patient with Drug Induced Liver Injury. *The J of Internal Korean Medicine* 2019;40(2):201-7.