

한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 전향적 다기관 예비연구

윤영주 · 박재현¹ · 백은경² · 박재형² · 정슬기³ · 박해모⁴ · 이선동⁴ · 신병철^{5*}

한국한의학연구원 표준화연구본부, 1: 원광대학교 한의과대학 한방신경정신과,
2: 해마한의원, 3: 명성한의원, 4: 상지대학교 한의과대학 예방의학, 5: 부산대학교 한의학전문대학원 한방재활의학과

Safety of Prescribed Korean Herbal Medicine on Liver Function : Prospective Multi-center Pilot Study

Young Ju Yun, Jae Heon Park¹, Eun Kyung Paeck², Jae Hyung Park²,
Seul Ki Jeong³, Hae Mo Park⁴, Sun Dong Lee⁴, Byung Cheul Shin^{5*}

Division of Standard Research, Korea Institute of Oriental Medicine,

1: Department of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Wonkwang University,

2: Haema Traditional Korean Medical Clinic, 3: Myungsung Traditional Korean Medical Clinic,

4: Department of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University,

5: Department of Oriental Rehabilitation Medicine, School of Oriental Medicine, Pusan National University

The aim of this study was to investigate the safety of short-term use of Korean herbal medicine (KHM; prescribed herbal medicine by doctors of traditional Korean medicine) on liver function. Three hundred eighty four outpatients who took KHM for various conditions were enrolled for multi-center, prospective observational study. Of them 237 patients completed questionnaire and were checked liver function (aspartic aminotransferase;AST, alanine aminotransferase;ALT, alkaline phosphatase;ALP, total bilirubin;t-Bil, direct bilirubin;d-Bil, gamma glutamyltranspeptidase;GGT, protein and albumin) before and after taking KHM (duration; 21.4±10.0 days), and data were analysed statistically. Of the 213 patients showing normal liver function test (LFT) at baseline, 209 (98.1%) remained within the normal range at the second test while 3 (1.4%) revealed slight increase of LFT. Only one subject had raised LFT regarding level of liver injury without perceived symptoms. Twenty-four of 237 patients were abnormal at baseline, and 16 at the second testing. Of the patients taking KHM, only 4 changed from normal to abnormal while 12 from abnormal to normal in their LFT. There were no significant increase in LFT level between the first and second test, except in the t-Bil level, however, the change of t-Bil was small and within normal range. The current study showed that the use of KHM did not increase the frequency of abnormal LFTs, at least in the short term.

Key Words : korean herbal medicine(KHM), liver function test(LFT), drug induced liver injury(DILI), safety

서 론

전 세계적으로 보완대체의학이 점점 더 많이 사용되면서 최근에는 서구에서도 한약의 사용 및 연구가 활발해지고 있다. 한약의 사용 실태와 개별적인 약재에 의한 독성보고들은 이루어지고 있지만^{1,2)}, 한약으로 인한 약물부작용(약물유해반응)에 관한 체계적인 연구는 아직 부족하다. 특히 간독성의 문제는 이런 연

구들 가운데서 뜨거운 쟁점 중의 하나이다. 개별 한약재나 처방에 의한 간손상 사례 보고들이 있고^{3,4)} 전체 약인성 간손상에서 한약이 원인의 상당한 부분을 차지한다는 주장도 있으나^{5,6)} 한약으로 인한 약인성 간손상은 양약에 비해 드물고, 예후도 좋아서 비교적 안전하다는 결과 보고들이 있다^{7,9)}.

그러나 아직 한약으로 인한 약인성 간손상의 위험이 어느 정도 되는지, 특정 약재가 약인성 간손상을 일으키는지에 대해 결론이 일치하지 않고, 의료제도상 양한방이 이원화되어 있으며 한약의 사용이 많은 한국에서는 이러한 문제에 대한 논란이 끊이지 않고 있다. 한의사에 의한 진단과정을 거친 한약 투약의

* 교신저자 : 신병철, 경남 양산시 불금읍 벌어리 부산대학교 한의학전문대학원

· E-mail : drshinbc@pusan.ac.kr, · Tel : 051-510-8482

· 접수 : 2008/12/29 · 수정 : 2009/05/06 · 채택 : 2009/05/14

에도 자가구입, 건강기능식품 등으로 민간에서 한약재가 오, 남용되는 현실은 이런 문제를 더욱 복잡하게 만들고 있다.

국외의 연구에서는 일반적인 한약 복용이 간기능에 악영향을 끼치지 않는다는 견해가 대부분이고^{7,9)}. 국내 연구에서는 한약이 간질환 치료에 효과가 있다는 증례보고들도 많이 있다^{10,11)}. 이에 반해, 현대의학계에서는 약인성 간손상의 원인물질에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로써 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들이 다수 존재한다¹²⁻¹⁵⁾. 한방의료기관에서의 임상연구들은 한약 복용 전후의 간기능검사 결과 비교에서 한약이 간손상을 일으키는 경우는 드물다고 보고하고 있으나¹⁶⁻¹⁸⁾, 대부분 한방병원에 입원한 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 소규모의 후향적 연구로서 일반화하는데 한계가 있었다.

이에 본 연구에서는 다양한 질병군의 외래 환자들에게 한약을 단기간 투여했을 때 나타나는 간기능검사의 변화를 전향적으로 관찰함으로써 단기간의 한약 복용후 간기능검사에서 유의한 변화가 있는지, 약인성 간손상의 발생률은 어느 정도인지, 약인성 간손상의 원인으로 보고되었던 대표적 약제들을 포함한 처방이 실제로 간기능 검사의 변화에 영향을 미치는지를 규명하고자 했다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 다기관 참여 전향적 관찰연구로 설계되었다. 전국의 12개 한의원(서울7, 경기3, 부산1, 광주1)에서 2006년 2월부터 7월까지 한약을 복용하기 위해 내원한 환자들에게 연구 취지를 설명하고 그 중에서 연구 참여에 서면으로 동의한 환자들을 대상으로 하였다. 환자의 질병명, 혹은 한약을 복용하려는 이유에 대해서는 제한을 두지 않았고, 한약을 한제(10-15일)이상 복용하고자 하는 환자들이 연구에 포함되었다. 연구 배제기준으로는 악성 종양 환자, 급성감염 환자, 입원 치료가 필요한 급성기 환자, 약인성 간손상의 과거력이 있는 환자들은 연구에서 제외하였다. 간질환의 과거력이 있거나 현재 만성 간질환을 가진 환자, 간기능검사 수치가 비정상인 상태의 환자들은 연구에서 제외하지 않았다. 총 384명이 연구동의서를 작성하고, 1차 채혈과 1차 설문지 작성을 시행하였다. 384명 중 2차 채혈과 2차 설문지 작성까지 완결된 환자는 모두 237명이었다. 2차 채혈을 원치 않거나 2차 채혈을 위해 내원하기 어렵다는 이유로 2차 검사와 설문지 작성이 이루어지지 않은 147명을 제외한 237명의 설문지와 검사결과를 분석하였다.

2. 연구방법

1) 설문지 작성

한약 복용 전 1차 설문지를 작성하고, 한제(10-15일 분)를 복용 후 다시 내원하여 복용 후 2차 설문지를 작성하였다. 1차 설문지에서는 환자의 기본적인 인구학적 정보 이외에 한약 복용을 하게 된 주 증상, 과거의 한약 복용력, 간질환의 과거력, 가족력, 음주력, 흡연력, 한약 복용 전 최근 90일간 복용한 약물이나 건강

기능 식품 등을 조사하였다. 2차 설문지에서는 주증상의 호전도, 한약 복용기간중의 다른 약물이나 건강기능 식품 복용여부, 한약의 부작용으로 나타난 증상이 있는지 등을 조사하였다. 1,2차 설문지 모두 미리 정한 항목에 의거하여, 정해진 교육을 이수한 한의사 혹은 간호사가 환자를 면접하여 조사했다.

2) 혈액채취 및 분석

한약 복용 전 정맥채혈을 하고, 한제(10-15일 분)를 복용 후 다시 내원하여 2차 채혈을 시행하였다. 간기능검사(Liver Function Test : LFT) 항목은 aspartic aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (t-Bil), direct bilirubin (d-Bil), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), protein, albumin 8개 항목이었고, 7개 한의원은 외부 검사기관(녹십자의료재단 검사사업부, <http://www.gcri.co.kr>)에 의뢰했으며, 협력 병의원에 의뢰한 곳이 3개였고, 2개 한의원은 한의원 내 검사실에서 분석했다(미국 존슨 앤 존슨사의 Vitros 250, J.P. 사의 Spotchem sp4430 사용). 모두 검사 기관에서 정해진 규정에 따라 정도 관리가 이루어졌다.

3) 탕제의 제조와 처방 기록

한의사의 처방에 따라 한약탕탕기로 약 2시간 동안 달여 탕제를 만들어 파우치에 진공포장한 형태로 환자에게 1일 3회(1회 120-150 cc) 제공하였다. 환자가 복용한 처방에 포함된 약제를 모두 기록하였고, 약제별 사용빈도, 처방에 포함된 평균 약제 수를 분석하였다. 기존에 약인성 간손상이 보고되었던 약제의 사용빈도도 조사하였다.

4) 혈액검사 결과분석

(1) 간기능검사 결과 평가

‘간손상’에 대한 정의는 1989년 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)에서 채택한 기준¹⁹⁾을 적용하였고, 간손상 발생시 약인성 여부의 판단은 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 척도²⁰⁾를 사용하여 원인산정을 하고자 했다. ‘간기능검사 정상(normal LFT)’, ‘간기능검사 이상(abnormal LFT)’, ‘간손상(liver injury)’은 CIOMS 규정에 따라 다음과 같이 정의하였다. ‘간기능검사 이상(비정상)’은 “d-Bil >N(정상 상한치)이거나 ALT>N 또는 t-Bil, AST, ALP 중 하나가 >N 이면서 다른 검사항목도 동반 상승될 때”로 정의하고, 그렇지 않은 경우를 ‘간기능 검사 정상’으로 규정하였다. 간기능 검사 이상 중에서도 d-Bil >2N 이거나 ALT>2N 또는 t-Bil, AST, ALP 중 하나가 >2N 이면서 다른 검사항목도 동반 상승될 때는 ‘간손상’ 상태로 정의한다.

LFT 각 항목의 정상범위 기준은 다음과 같다(검사기관별로 기준에 약간씩 차이가 있어, 검사기관별 기준에 따라 >2N, >N을 판정하였다). 주 검사 기관(녹십자)의 정상범위 기준은 다음과 같다.

- d-Bil : 0-0.4(mg/dl)
- t-Bil : 0.2-1.2(mg/dl)
- ALP : 39-117(U/L)
- GGT : 7-32(U/L)
- AST : male -37, female -31, children 15-55(U/L)
- ALT : male -40, female -31, children -35(U/L)

(2) 통계분석

연속변수에 대해서는 평균과 표준편차로, 범주변수에 대해서는 빈도와 백분율로 데이터를 표시하였다. 간기능 검사 정상군과 비정상군의 비교에서는 데이터의 수에 따라 χ^2 test, Fisher's exact test, two sample t-test, two sample proportion test 가 사용되었다. 간기능 검사의 정상 비정상의 분포 변화 검증에는 McNemar test 를 사용하였고, 한약 복용 전후의 검사수치 비교에는 대응표본 t 검정(paired t-test)을 사용하였다. 모든 통계분석은 SAS version 9.1을 사용하였고, $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 연구대상자의 특성(Table 1)

등록된 연구대상자 384명중 연구 탈락군 147명은 연령, 성별, BMI(body mass index), 간질환 과거력, 음주력, 흡연력, 평소 한약 복용, 복용전 90일간 약물력, 1차 LFT 검사 수치에서 연구군 237명과 유의한 차이를 보이지 않았다. 연구대상자 237명의 평균 연령은 41 ± 17.3 (세)였고, 여자가 67.1%였다. 간질환 과거력을 가지고 있는 비율은 6.3%, 현재 음주자는 27.4%, 현재 흡연자는 11.0%였다. 89.5%가 1년에 2개월 이내로 한약을 복용했으나, 최근 90일간의 약물 복용력에서는 단기간이라도 한약 혹은 건강기능식품을 복용한 환자들이 53.2%였다. 환자들이 한약복용을 원하는 주소증은 근골격계 통증 질환이 35.6%로 가장 많았고, 건강증진 목적이 22.4%, 소화기질환 19.8%, 비만치료 11.2% 등의 비율이었다. 연구 참여 중 평균 한약 복용기간(1차, 2차 재혈 사이의 기간)은 21.4 ± 10.0 (일)이었다. 237명중 1차 간기능 검사에서 정상인 사람은 213명(89.9%), 비정상인 사람은 24명(10.1%)이었다. BMI(정상군 23.1 ± 3.6 , 비정상군 24.9 ± 3.3 , $p = 0.0264$), 간질환의 과거력(정상군 11명(213명중 5.2%), 비정상군 4명(24명중 16.7%), $p = 0.0282$)이 비정상 LFT에 유의한 관계가 있었고, 성별, 연령, 음주 여부, 평소의 한약 복용 기간, 복용 전 90일간의 약물력은 비정상 LFT와 유의한 관계가 관찰되지 않았다(χ^2 test, Fisher's exact test, two sample t-test, two sample proportion test 사용, $p > 0.05$).

2. 사용약제 분석(Table 2)

환자에게 투여되는 처방에 포함되는 약제를 별도로 제한하지는 않았고, 연구 대상자 237명 중에서 처방 약제가 기재된 것은 234명이었다. 총 231가지의 약제가 사용되었고, 처방당 평균 약제 수는 14.7 ± 7.6 개였다. 상위 15개의 다빈도 사용 약제는 백복령, 감초, 당귀, 백출, 진피, 인삼, 천궁, 황기, 향부자, 시호, 택사, 숙지황, 목향, 백작약, 맥문동 이었다. 약인성 간손상의 원인으로 추정되거나 증례 보고가 있었던 시호, 산약, 갈근, 황금, 마황은 15-20%의 환자들에게 사용이 되었고, 소수이지만 보골지, 인진, 하수오를 포함한 처방들도 있었다.

3. 1, 2차 검사에서의 정상, 비정상의 변화 양상 분석(Table 3)

1차 검사에서는 237명중 24명이 비정상이었고, 2차 검사에서는 16명이 비정상이었었는데, 정상에서 비정상으로 된 사람(4명)보다 비정상에서 정상으로 된 사람이 많아(12명), 전체 중 비정상자의 비율은 1, 2차 검사에서 유의한 변화가 있었다(McNemar test, $p = 0.0455$). 1차 검사에서는 정상이었던 213명 중에서, 한약 투여후 계속 정상 범위내 소견을 보인 사람은 209명(98.1%), 비정상 수치로 변한 사람이 4명(1.9%)이었다. 4명 중 3명은 각각 direct bilirubin, ALT, ALT 와 total bilirubin 이 증가하였으나 모두 정상치의 2배 이내 상승이었고 임상 증상 호소도 없었다. 전체 237명 중에서 약인성 간손상 발생으로 추정될 수 있는 사례는 1명(0.42%)뿐이었으나, 한약으로 인한 것으로 판정할 수는 없었고, 기저 간질환이 있는 상태에서 한약-양약 복합에 의해 발생한 것으로 추정되었다. 1차 검사에서 비정상이었던 24명 중에서 2차에서 그대로 비정상인 사람들은 모두 12명이었는데, 이들 모두는 비정상 범위 내에서도 수치가 감소하거나 비슷한 수준으로 유지되었고, 뚜렷하게 증가한 경우는 없었다. 그 중 8명(66.7%)이 양약을 동시에 복용하고 있었으며 복용약은 간염 치료제 2명, 소염진통제 2명, 항경련제 1명, 천식약 1명, 당뇨약 2명이었다. 2차에서 정상화된 12명 중 양약 동시복용자는 3명(25%)으로 계속 비정상군과 정상화군 사이에는 양약 동시 복용 비율에 유의한 차이가 있었다($p = 0.0405$).

Table 1. Patient Characteristics(n=237)

Characteristics	mean±SD or n(%)
Age (yrs)	41±17.3
Gender (male:female)	78(32.9):159(67.1)
BMI(kg/m ²)	23.3±3.6
History of liver disease	15(6.3)
Drinker (present)	65(27.4)
Smoker (present)	26(11.0)
Use of KHM in a year (within 2months:over 2montins)	196(89.5):23(10.5) (no response: 18)
Drug medication (during previous 90 days)	
Nothing	41(17.3)
Western drug	70(29.5)
KHM and/or FMP	49(20.7)
Western drug plus KHM, FMP	77(32.5)
Why use KHM? (multiple choice)	
Musculoskeletal disorders	85(35.6)
Gastrointestinal disorders	46(19.8)
Cardiovascular disorders	14(6.0)
Neurological disorders	23(9.9)
Gynecological disorders	19(8.2)
Pediatric disorders	11(4.7)
Disorders of eye, ear, nose and throat	22(9.5)
Obesity	26(11.2)
Health promotion	52(22.4)
others	11(4.7)
Duration of KHM medication (days)	21.4±10.0
Abnormal LFT at baseline (1st test)	24(10.1)

BMI: body mass index, SD: standard deviation, LFT: liver function test, KHM: Korean herbal medicine, FMP: functional medicinal products

Table 2. Korean herbs used in the prescriptions

Use of KHM	Scientific name	n(% of 237 patients)	Daily usual dose(g)* (reference number)	Reports related liver injury (reference number)
Frequently used herbs				
	<i>Poria cocos</i>	132(55.7)	8-16	
	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	128(54.0)	4-8	7)
	<i>Angelica gigas</i>	118(49.8)	8-16	
	<i>Atractylodes macrocephala</i>	114(48.1)	8-16	7)
	<i>Citrus Unshiu</i>	95(40.1)	6-12	
	<i>Panax Ginseng C.A.</i>	94(39.7)	4-16	
	<i>Cnidium officinale</i>	89(37.6)	4-12	
	<i>Astragalus membranaceus</i>	73(30.8)	8-20	
	<i>Cyperus rotundus</i>	69(26.2)	4-16	
	<i>Alisma canaliculatum</i>	63(26.6)	4-12	
	<i>Bupleurum chinense</i>	62(26.2)	2-12	4,9)
	<i>Rehmannia glutinosa</i>	62(26.2)	8-24	
	<i>Inula helenium</i>	59(24.9)	4-8	
	<i>Paeonia lactiflora</i>	59(24.9)	8-16	
	<i>Liriope platyphylla</i>	58(24.5)	8-20	
Herbs with case reports of adverse reaction				
	<i>Dioscorea batatus</i>	54(22.8)	8-16	15)
	<i>Pueraria thunbergiana</i>	42(17.7)	8-24	15)
	<i>Scutellaria baicalensis</i>	39(16.5)	4-12	4)
	<i>Ephedra sinica</i>	34(14.3)	4-16	3)
	<i>Psoralea corylifolia</i>	7(3.0)	4-12	15)
	<i>Artemisia capillaris</i>	5(2.1)	4-16	15)
	<i>Polygonum multiflorum</i>	2(0.8)	8-16	15)
Overall number of herbs		231		
Number of herbs in one prescription (mean±SD)		14.7±7.6		

KHM: Korean herbal medicine (*Daily usual dose was based on traditional Korean medical book of prescriptions and daily doses of herbs used in this study were also in the range)

Table 3. Change of LFT at 1st and 2nd test

	1st LFT n(%)			Total n(%)
	normal LFT	Abnormal LFT		
		< x2 ULN	x2 ULN ≤	
WNL	213(89.9)	20(8.4)	4(1.7)	237(100.0)
2nd LFT < x2 ULN	209	11	1	221(93.2)
x2 ULN ≤	3	9	1	13(5.5)
	1	0	2	3(1.4)

LFT: liver function test, ULN: upper normal limit, WNL: within normal limit

4. 1, 2차 간기능 검사 평균 비교(Table 4)

237명의 1,2차 간기능 검사의 평균과 개인별 증감(대응차)을 분석하였다. t-bil은 유의하게 증가, ALP, albumin은 유의하게 감소하였고, d-Bil은 증가, AST, ALT, GGT, protein은 감소하는 경향을 보였으나, 모두 정상 범위 내에서의 미미한 변동으로 임상적 의의를 부여 할수는 없다. 한약 단독복용군(n=147, 62%)과 한약-양약 동시복용군(n=90, 38%), 남녀군을 나누어 분석했을 때도 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

Table 4. Comparison of LFT value at 1st and 2nd test (n=237)

Parameter	LFT test (mean±SD)			p-value	Normal →abnormaln(%)	Maximum change
	1st LFT	2nd LFT	Mean change			
d-Bil(mg/dl)	0.14±0.07	0.15±0.09	0.01±0.08	0.0744	2(0.84)	0.22→0.79
t-Bil(mg/dl)	0.51±0.22	0.60±0.28	0.10±0.25	<0.001	7(2.95)	0.5→1.5
AST(U/L)	27.41±23.57	25.65±19.01	-1.76±26.50	0.3066	9(3.8)	37→270
ALT(U/L)	25.67±47.65	21.18±17.72	-4.49±41.77	0.0994	4(1.69)	13→166
ALP(U/L)	95.53±88.24	89.69±69.62	-5.84±39.85	0.0249	1(0.42)	117→211
GGT(U/L)	23.62±32.02	22.45±39.83	-1.13±31.38	0.5822	7(2.95)	65→481
protein(g/dl)	7.26±0.54	7.23±0.52	-0.03±0.52	0.3806		
albumin(g/dl)	4.39±0.47	4.34±0.42	-0.06±0.33	0.0061		

SD: standard deviation, LFT: liver function test, d-Bil:direct bilirubin, t-Bil: total bilirubin, AST: aspartic aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma glutamyltranspeptidase p-value: by paired t-test.

5. 특정 약재 포함여부에 따른 간기능 검사 변화(Table 5)

기존 연구에서 간손상 보고가 있었던 시호, 황금, 마황을 포함한 처방과 포함하지 않은 처방을 구분하여 간기능 검사 결과 중 ALT, t-Bil, GGT의 복용전후 변화를 분석하였다. 시호를 포함한 처방군에서 t-Bil 수치의 유의한 증가가 있었지만, 이것은 환자 전체 평균의 변화와 동일한 양상이었다. 그 외의 항목에서 검사 수치의 유의한 증가는 없었다. 통계적 유의성에는 차이가 있었지만, 약재를 포함한 경우와 포함하지 않은 경우가 검사 수치의 변동에서 대부분 같은 방향으로 변화함을 볼 수 있었다.

6. 약물이상반응 조사

237명의 환자 중에서 37명(15.6%)이 한약 복용 후의 이상반응(Adverse Drug Reaction: ADR)을 복수 응답으로 보고하였는데 오심 11명, 소화불량 8명, 복통 7명, 피부발진 혹은 소양감 6명, 설사 11명이었다. 모든 이상반응들은 일시적이며 가벼운 증상으로 치료 없이 호전되었고, 정보의 부족으로 한약 복용과의 인과관계를 판정할 수는 없었다. 2차 검사에서 간기능 검사 이상을 보인 16명 환자들에게서는 이상반응 보고가 없었으므로 간기능 이상과는 무관한 이상반응으로 판단되었다.

고찰

대부분의 상용 약물들은 간 효소치의 경한 상승에서부터 전격성 간 부전과 만성 간염 및 간경변에 이르는 간손상을 유발시킬 수 있다. 1989년 파리회의에서 약인성 간손상의 정의와 진단 기준, 원인산정법(RUCAM)이 제시된 이후^{19,20)}, 많은 연구에서 항생제, 비스테로이드-항염증제(NSAID), 항경련제, 결핵치료제 등이 약인성 간손상 유발 위험이 높은 약제들로 보고되었다. 입원환자 중에서 약인성 간손상의 발생률에 대해서는 1.4%로 보고한 연구가 있으나²¹⁾, 외래 환자까지 포함한 연구는 드물고 실제로 약인성 간손상의 발생율을 전체적으로 정확히 파악하는 것은 쉽지 않다.

복합처방으로 투여되는 한약(multi-herb formula) 중에서는 몇몇 약재와 처방들이 간손상을 일으킨 증례들이 보고된 바가 있다. 일본의 연구에서는 한약으로 인한 간손상으로 의심되는 환자에게 소시호탕, 대시호탕, 시호계지탕 등 시호를 포함한 탕제

Table 5. Comparison of LFT value according to inclusion of specific herbs (n=234 prescriptions)

parameter	LFT test (mean±SD)			p-value	LFT test (mean±SD)			p-value
	1st LFT	2nd LFT	Mean change		1st LFT	2nd LFT	Mean change	
Bupleurum chinense (+) (n=62)								
t-Bil(mg/dl)	0.53±0.23	0.66±0.28	0.13±0.22	<.0001	0.50±0.22	0.58±0.28	0.08±0.26	<.0001
ALT(U/L)	32.02±85.39	20.74±13.96	-11.27±76.87	0.2526	23.52±22.61	21.41±19.06	-2.11±16.67	0.0986
GGT(U/L)	29.74±31.02	22.23±15.91	-7.31±26.63	0.0360	21.53±32.39	22.70±45.83	1.16±32.92	0.6462
Scutellaria baicalensis (+) (n=39)								
t-Bil(mg/dl)	0.54±0.22	0.55±0.25	0.01±0.25	0.7559	0.50±0.22	0.61±0.29	0.11±0.25	<.0001
ALT(U/L)	29.33±39.50	23.41±23.58	-5.92±17.15	0.0375	26.06±49.51	20.79±16.48	-4.26±45.43	0.1918
GGT(U/L)	28.38±51.59	23.54±41.41	-4.85±11.80	0.0144	22.74±26.74	22.38±39.90	-0.31±34.16	0.9012
Ephedra sinica (+) (n=34)								
t-Bil(mg/dl)	0.51±0.19	0.53±0.25	0.01±0.28	0.7602	0.51±0.23	0.62±0.29	0.11±0.25	<.0001
ALT(U/L)	19.62±9.86	17.06±6.60	-2.56±7.38	0.0514	26.82±51.65	21.94±19.01	-4.88±45.38	0.1303
GGT(U/L)	15.44±10.71	13.56±8.79	-1.88±4.55	0.0216	25.09±34.36	24.12±43.04	-0.93±34.12	0.7019
Ephedra sinica (-) (n=200)								
t-Bil(mg/dl)	0.51±0.19	0.53±0.25	0.01±0.28	0.7602	0.51±0.23	0.62±0.29	0.11±0.25	<.0001
ALT(U/L)	19.62±9.86	17.06±6.60	-2.56±7.38	0.0514	26.82±51.65	21.94±19.01	-4.88±45.38	0.1303
GGT(U/L)	15.44±10.71	13.56±8.79	-1.88±4.55	0.0216	25.09±34.36	24.12±43.04	-0.93±34.12	0.7019

LFT: liver function test, SD: standard deviation, t-Bil: total bilirubin, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma glutamyltranspeptidase (+) included in prescriptions, (-) not included in prescriptions.

가 사용된 경우가 많았다⁹⁾. 소시호탕에 포함되는 또 다른 약재인 황금을 간손상의 원인으로 추정된 연구도 있었고⁴⁾, 마황이 심각한 약인성 간손상을 유발했다는 보고도 있다³⁾. 국내 연구에서는 백선피, 보골지, 하수오 등에 의한 간손상 증례보고가 있었다¹⁵⁾.

한약 복용시 간손상 발생률에 대한 연구는 독일, 영국, 일본 등에서 행해졌었는데 0.24%-0.9%로 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾. 국내에서의 연구는 입원 환자를 대상으로 한 후향적 연구들에서¹⁶⁻¹⁸⁾ 간손상 발생이 없거나 경도의 간기능검사 수치 상승 증례가 있으나 예후가 양호했다는 보고가 있으나, 한의원에 내원한 일반적인 외래환자를 대상으로 한 연구는 거의 없었다. 또 약인성 간손상의 정확한 판정을 위해서는 전향적인 연구설계가 필수적임에도 불구하고²²⁾, 대부분 의무기록 분석이라는 후향적 연구로 진행된 한계를 가지고 있다.

본 연구는 단기간의 한약 복용후의 약인성 간손상의 발생률이 어느 정도인지, 약인성 간손상의 원인으로 보고 되었던 한약재를 포함한 처방들이 실제로 간기능 검사의 변화에 영향을 미치는지를 규명하는 것을 목적으로 다양한 질병군의 외래환자들에게 단기간 한약을 투여했을 때 나타나는 간기능검사의 변화를 전향적으로 관찰했다. 또한 한약으로 인한 약인성 간손상을 예측, 예방할 수 있는 지침을 만들기 위한 이후의 더 큰 규모의 체계적 연구를 위한 다기관 예비 연구로 진행 되었다.

본 연구의 연구대상자들은 연령, 성별, 평소 한약 복용기간, 주요 한방 진료질환에서 이전의 대규모 연구²³⁾와 유사한 분포를 보이므로 한국에서의 일반적인 한약 복용 실태를 반영한다고 볼 수 있다. 또한 통상적으로 한약 1제를 복용하는 기간이 15일 정도이므로, 한약을 다 복용한 후 내원해서 2차 검사를 하도록 했는데, 실제 평균 복용기간은 21.4±10.0(일)이었다. 한약 치료후 ALT 상승자의 77.6%가 3주째 검사에서 발견되었다는 연구⁸⁾로 볼 때 간기능 검사 이상 발생을 발견하는데 현실적으로 적절한 기간이었다고 보인다.

237명중 1차 검사에서 간기능검사 정상인 사람은 213명(89.9%), 간기능검사 이상인 사람은 24명(10.1%)으로써 무증상 간기능검사 이상자의 비율은 이전 연구²⁴⁾와 유사했다. 한약 복용 전후의 간기능검사의 정상/이상 분포의 변화를 보면, 1차 검사에서는 237명중 24명이 비정상하였고, 2차 검사에서는 16명이 비

정상이었는데, 정상에서 비정상으로 된 사람(4명)보다 비정상에서 정상으로 된 사람이 많아(12명), 전체 중 비정상자의 비율은 1, 2차 검사에서 유의한 차이가 있었다(McNemar test, p=0.0455).

한약 복용 후에 간기능검사 이상자의 비율이 오히려 감소하였지만, 만일 본 연구를 전향적연구가 아닌 한약 복용 후 시점에서 단면연구로 수행하였다면 “한약을 복용한 237명을 대상으로 간기능 검사를 한 결과 13명(7.8%)에서 간기능의 이상소견을 볼 수 있었으며 3명(1.3%)은 간손상 소견을 보였다”라는 과장된 결론을 얻게 될 수 있다. 연구 설계 방식에 따라 한약으로 인한 간손상 위험이 과장되게 평가될 수 있음을 보여준다. 따라서 한약 안전성에 대한 근거를 확립하기 위해서는 복용 전의 기본 검사가 필수적이며, 특히 간질환병력자등 고위험군에 대해서는 복용 중의 간기능검사 모니터링이 이루어져야할 것이다. 또한 한의 원급에서도 이런 검사를 일상적으로 수행할 수 있기 위한 제도적 개선도 필요하다고 사료된다.

1차 검사에서는 정상이었던 213명 중에서, 한약 투여 후 계속 정상 범위 내 소견을 보인 사람은 209명(98.1%), 비정상 수치로 변한 사람이 4명(1.9%) 이었다. 4명 중 3명은 ALT 와 total bilirubin 이 증가하였으나 모두 정상치의 2배 이내 상승이었고 임상 증상 호소도 없었다.

전체 237명 중에서 약인성 간손상으로 추정될 수 있는 사례는 1명(0.42%)뿐이었는데, 이 경우도 RUCAM적도를 적용하여 점수를 산정하는데 필요한 정보를 모두 확보할 수 없었기 때문에 원인 물질을 판정할 수는 없었다. 환자는 48세 남성으로 어지러움증 치료를 위해 한약(간손상 보고 약제 불포함)을 20일간 복용한 후 2차 검사에서 ALT를 비롯하여 모든 간기능 수치가 약인성 간손상의 정의인 정상치의 2배를 초과하였다(ALT 13→166, AST 37→270, DB 0.2→0.8, TB 0.4→1.4, ALP 117→211, GGT 65→481) 그러나 환자는 1주에 3일 이상, 1회에 소주 2-3병을 마셨었고, 1년 6개월전 알콜성 지방간 진단을 받았으며, 1차 검사에서 GGT가 상승되어 있었고, ALP가 정상 상한인 것은 알콜성 간질환의 병력 때문으로 생각된다. 환자는 한약 복용중 양약(어지러움증 약)을 함께 복용했으며 음주도 계속되었으므로 이 증례는 알콜성 간질환이라는 기저질환을 가진 환자에게서, 알콜, 양약,

한약이 복합적으로 작용하여 유발한 약인성 간손상으로 추정된다. 환자의 증상 호소는 없었으며, 환자의 거주지 이전으로 이후의 추적 검사(follow-up)는 시행되지 못했다.

1차 검사에서 비정상이었던 환자들 중(24명) 2차에서 그대로 비정상인 사람들은 모두 12명이었는데, 이들 모두는 비정상 범위 내에서도 수치가 감소하거나 비슷한 수준으로 유지되었고, 뚜렷하게 증가한 경우는 없었다. 그 중 8명(66.7%)이 양약(간염 치료) 한약 치료 후 ALT가 비정상범위로 상승한 비율은 8.4%인데 그 중 95.9%가 다시 정상화되고 4.1%는 높아진 상태를 유지했으며, ALT가 3배 이상 증가한 사람의 대부분은 진통제를 동시 복용한 경우였다고 보고했는데, 본 연구결과와 유사한 양상을 보였다.

237명의 1,2차 간기능 검사의 평균과 개인별 증감(대응치)을 분석하였을 때 t-bil은 유의하게 증가, ALP, albumin은 유의하게 감소하였고, d-Bil은 증가, AST, ALT, GGT, protein은 감소하는 경향을 보였으나, 모두 정상 범위 내에서의 미미한 변동으로 임상적 의의를 부여할 수는 없다. 각 검사항목별로 보아도 정상에서 비정상범위로 변한 사람들의 숫자가 전체의 0.42%(ALP)에서 3.8%(AST)로 높지 않았다.

한약 복용기간 동안 한약과 양약을 한번이라도 동시 복용한 환자는 전체 237명 중 모두 90명(38%)이었다. 복용 전 조사에서는 이전 90일 사이에 양약을 단독 복용한 환자가 70명, 양약과 한약 혹은 건강기능식품을 동시 복용한 환자가 77명으로 양약 복용자가 전체의 62%였음에 비해 양약 복용 비율이 낮은 것은 조사 기간이 평균 21일로 짧았기 때문으로 여겨진다. 한약-양약 동시복용군과 한약 단독복용군을 비교해 보았을 때 두 군 사이의 간기능검사 수치의 유의한 차이는 없었다. 그러나 1차 간기능 검사에서 비정상이었던 환자들 2차 검사에서 정상화되는가, 비정상 범위에 머무는가에는 양약 동시 복용여부가 유의한 변수로 작용했음을 볼 때 이후의 체계적 연구에서는 동시 복용 약물이 좀더 상세히 조사될 필요가 있다. 지속적으로 병용해야 하는 약물(항고혈압제, 혈당 강하제 등)과 일시적으로 병용할 가능성이 있는 약물(항생제, 진통제 등)을 구분하여 복용 기간과 구체적인 약물명을 파악해야 할 것이다.

기존의 많은 연구들에서 한약이 단독 복용, 혹은 양약과의 병용시 비교적 안전함을 지적하고 있으며^{7-9,16-18)}, 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 치료에서 양약과 한약을 동시에 사용한 군에서 ALT의 의미있는 저하가 관찰되었다는 보고도 있었다²⁵⁾. 본 연구에서도 ALT의 전체 평균은 한약 복용 후 오히려 감소하는 경향이 관찰되었으며, 만성 B형 간염 환자의 간기능검사 수치가 정상 범위에 근접하게 호전된 증례도 2명 있었다. 장기적인 추적조사 결과, 현재 사용되고 있는 ALT의 정상범위 수치가 낮아져야 하며, 정상범위 내에서도 ALT가 낮을수록 사망률이 낮다는 최근 연구결과²⁶⁾로 볼 때, 한약 복용이 간보호 효과를 나타낼 가능성도 제시될 수 있으며 이것은 이후의 연구과제이다.

본 연구에서는 t-Bil이 임상적으로 의미 있는 정도는 아니지만, 유의하게 상승하는 경향을 보여서, 한약 복용 후 t-Bil의 유의한 감소를 보고한 이전 연구¹⁶⁾와는 상반된 결과를 나타냈다. 한약 복용 후의 증상호소 없는, 일시적인 경도의 간 효소 증가는

새로운 약제에 대한 간의 대사작용 활성화에 의한 것일 수도 있으므로 한약 복용 후 단기간의 LFT 변화 추적과 함께 한약 약물 대사의 기전을 규명하는 것 또한 앞으로의 중요한 연구과제가 될 것이다.

전체 연구대상자 237명 중 3명을 제외한 234명에서 처방 약제를 파악했는데, 총 231가지의 약제가 사용되었고, 처방 당 평균 약제 수는 14.72개였다. 상위 15개의 다빈도 사용 약제는 백복령, 감초, 당귀, 백출, 진피, 인삼, 천궁, 황기, 향부자, 시호, 택사, 숙지황, 목향, 백작약, 맥문동이였다.

이 중 한의학적으로 소화기 증상의 개선에 사용되며 매우 안전한 약제로 알려진 감초와 백출이 간효소를 증가시킬 상대위험도가 높다는 해외 연구도 있었으나⁷⁾, 이는 분석 방식의 문제로 생긴 오류라고 보인다. 약인성 간손상의 원인으로 추정되거나 증례 보고가 있었던 시호, 산약, 갈근, 황금, 마황은 15-20%의 환자들에게 사용이 되었고, 소수이지만 보골지, 인진, 허수오를 포함한 처방들도 있었다. 또한 해외 연구들에서 간손상의 원인 약제로 주로 추정되었던 시호, 황금, 마황을 포함한 처방과 포함하지 않은 처방을 비교한 분석에서도 간기능검사 수치의 증가는 관찰되지 않았고, 두 군 간의 간기능검사 결과의 유의한 차이는 없었다. 본 연구 결과에서 볼 때 간손상의 위험이 있다고 보고된 약제라 할지라도 상용량을 한의사의 처방에 따라 복용 할 때는 간손상의 위험이 거의 없고, 비교적 안전하다고 할 수 있다.

237명의 환자 중에서 37명(15.6%)이 한약 복용 후의 이상반응(Adverse Drug Reaction : ADR)을 보고하였는데 모든 이상반응들은 일시적이며 가벼운 증상으로 치료 없이 호전되었고, 정보의 부족으로 한약 복용과의 인과관계를 판정할 수는 없었으며, 2차 검사에서의 간기능검사 이상과는 무관하였다. 이전에 약물 부작용으로 통칭되던 현상들이 최근에는 부작용(Side Effect), 유해사태(Adverse Event), 약물유해반응(Adverse Drug Reaction)으로 개념이 구분되어 사용되고 있다. 본 연구에서 환자들이 보고한 증상들은 '의약품들을 정상적으로 투여 및 사용한 때에 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응'이며, 정보부족으로 한약과의 '인과관계를 배제할 수 없었기 때문에' 약물유해반응으로 기술하였다. 한약 안전성에서 '간손상' 문제가 가장 쟁점이 되고 있기는 하지만, 이후의 연구에서는 다른 약물유해반응의 발생에 대해서도 조사하고, 인과관계를 판정할 수 있도록 연구설계가 이루어져야 할 것이다.

본 연구는 다양한 질환으로 한방 일차의료기관에 내원하여 한약을 복용하는 외래환자들을 대상으로 한 전향적 연구로 설계되었고, 일차의료기관에서는 최초로 다기관연구로 설계 수행되었다. 또한 연구 참여 환자의 동의서(Informed Consent)를 작성하였고, 복용 전후의 설문지조사를 통해 약인성 간손상 판정과 관련된 병력이나 동시 복용 약물 등을 파악하는 등 여러 가지 점에서 이전 연구들의 문제점을 개선하고자 하였다. 본 연구결과는 한약 복용이 일반적인 부작용이나 간손상의 발생 위험 모두에서 비교적 안전함을 보여주고 있다. 그러나 드물게 발생한다는 약인성 간손상의 특성상, 이러한 결론을 일반화시키기에는 연구 대상의 숫자가 적으며, 다기관연구로 진행되면서 검사기관별로 검사

방식이나 검사기준이 조금씩 다른 경우가 있었고, 간기능 검사의 3개월 이상의 장기간 추적조사는 이루어지지 못했다는 제한점을 가진다. 이후의 연구에서는 검사기관의 통일과 검사실 정도관리 인증 등 연구의 질관리를 더욱 개선하고, 약인성 간손상을 포함한 약물유해반응 발생 시 인과관계를 판정할 수 있도록, 설문지 조사 내용과 조사 방식을 일층 개선할 필요가 있다.

앞으로 간손상의 발생률 뿐만 아니라 간손상 위험이 있는 약재나 처방의 발견, 간손상에 대한 개인별 취약성, 양약-한약의 약물 상호작용으로 인한 간손상 발생 등에 대해서 규명하기 위해서는 충분한 수의 환자를 대상으로 보다 질 높은 연구를 수행하는 것과 더불어 한약으로 인한 약인성 간손상의 보고 체계를 수립하여 체계적으로 간손상 사례를 수집, 분석해야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구 결과 2주 전후의 단기간 동안 한약을 복용한 다양한 질환의 외래환자 237명중 한약으로 인한 간손상의 발생은 없었으며, 양약-한약-알콜의 복합원인에 의한 간손상이 1명(0.42%) 발생했으나 증상 호소는 없는 정도의 간손상이었다. 또한 간기능검사 이상자의 비율은 복용 후에 유의하게 감소하였으며, 한약 복용 전후의 간기능 검사 항목 각각의 평균에서 임상적 의의가 있는 유의한 변화는 나타나지 않았다. 약인성 간손상의 보고가 있었던 약재가 다수 포함되어 있더라도, 상용 한약을 통상적인 방식으로 단기간 복용했을 때는 한약으로 인한 간손상의 발생이나 간기능 검사상 임상적으로 의미 있는 변화가 나타나는 것은 매우 드물다고 볼 수 있다. 그러나 본 연구는 이러한 결론을 일반화시키기에는 연구대상수가 적은 한계를 지니고 있다. 충분한 수의 환자를 대상으로 한 대규모 연구를 통해 개인별 위험소인과 한약으로 인한 간손상 사이에 어떤 관계가 있는지, 특별히 간손상 위험이 높은 처방, 혹은 약재의 조합이 있는지 밝히는 것이 차후의 연구과제이다.

감사의 글

본 연구의 연구비를 일부 지원한 한의사협회에 감사드립니다. 연구에 참여해 주신 12개 한의원의 이의준, 김치홍, 윤보현, 김준태, 김지훈, 홍석의, 윤경석, 구태훈, 강영건, 나도균, 박은서, 손은희, 황만기, 허영진 원장님께도 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Pittler, M.H., Ernst, E. Systematic Review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther.* 18: 451-471, 2003.
2. MacPherson, H., Liu, B. The safety of Chinese herbal medicine: A pilot Study for a national survey. *J Altern Complement Med.* 11(4):617-626, 2005.

3. Nadir, A., Agrawai, S., King, P.D., Marshall, J.B. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol* 91(7):1436-1438, 1996.
4. Itoh, S., Marutani, K., Nishijima, T., Matsuo, S., Itabashi, M. Liver injuries induced by herbal medicine, syo-saiko-to(xiao-chai-hu-tang). *Dig Dis Sci.* 40(8):1845-1848, 1995.
5. Li, B., Wang, Z., Fang, J.J., Xu, C.Y., Chen, W.X. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol.* 13(4):628-632, 2007.
6. Wai, C.T., Tan, B.H., Chan, C.L., Suttedja, D.S., Lee, Y.M., Khor, C., Lim, S.G. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 27(4):465-474, 2007.
7. Melchart, D., Linde, K., Hager, S., Kaesmayr, J., Shaw, D., Bauer, R., Weidenhammer, W., Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. *Complement Ther Med.* 7: 208-216, 1999.
8. Al-Khafaji, M. Monitoring of liver enzymes in patients on Chinese Medicine. *J Chinese Med.* 62: 6-10, 2000.
9. Mantani, N., Kogure, T., Sakai, S., Goto, H., Shibahara, N., Kita, T., Shimada, Y., Terasawa, K. Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: Problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. *Phytomedicine.* 9: 280-287, 2002.
10. 김병운. 만성간염 3,136례에 대한 임상분석과 생간건비탕의 치료효과. *대한한의학회지* 14(1):216-223, 1993.
11. 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 유화승, 최우진, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관. 가미청간산을 투여한 알콜성 간질환 환자 25예에 대한 임상보고. *대한한방내과학회지* 22(4): 613-619, 2001.
12. 천우정, 윤병구, 김남일, 이구, 양창현, 이창우, 서정일. 경주 지역에서 식물제제에 의한 급성 간손상 환자의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 63(2):141-150, 2002.
13. 안병민, 이동수, 백종태, 장성희, 장이선. 식물제제에 의한 간손상의 빈도. *독성물질국가관리사업연구보고서*, 1: 569-578, 2002.
14. 김동준. 독성 간손상의 진단 및 보고체계 구축을 위한 다기관 공동연구. *독성물질국가관리사업연구보고서*, 5: 402-405. 2006.
15. 안병민. 식물제제에 의한 간손상. *대한소화기학회*, 44: 113-125, 2004.
16. 김영석, 노진환, 문상관, 조기호, 배형섭, 이정섭. 한약의 장기 투여가 간손상에 미치는 영향. *경희의학*, 15(1):71-77, 1999.
17. 이상욱, 박성욱, 이형철, 고창남, 윤성우, 한지영. 뇌졸중환자에서 한약과 양약의 병용투여가 간장 및 신장에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 24(1):68-74, 2003.
18. 이시형, 박정섭, 여현수, 최유경, 전찬용, 박종형, 김동우. 입

- 원환자 한약투여와 약인성 간손상과의 관계. 대한한방내과 학회지 27(3):572-578, 2006.
19. Benichou, C. Criteria of drug-induced liver disorders -Report of an International Consensus Meeting. J Hepatol. 11: 272-276, 1990.
20. Danan, G., Benichou, C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; applications to drug induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 46: 1323-1330, 1993.
21. Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P.J., Fattinger, K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol. 61(2):135-143, 2005.
22. 안병민. 급성 독성 간염: 원인 산정법 적용의 실제에 대하여. 대한간학회지 12(1):1-4, 2006.
23. 이종태. 한국인의 한약재 복용실태 조사 연구. 식품의약품안전청 연구결과보고서, 2006.
24. 김강모, 김윤준, 이광혁, 백도명. 연속적으로 시행한 공장 근로자 건강검진에서 무증상 간기능검사 이상자의 임상적 특성. 대한간학회지 11(2):133-156, 2005.
25. Li, J., Li, S., Du, N., Dong, Y., Xiao, X., Yang, Y., Li, L. Effects of applying integrated therapy with traditional Chinese medicine and western medicine on liver and kidney functions in patients with SARS(Report 6). Clinical trials on treatment using a combination of traditional Chinese medicine and western medicine. WHO report. pp 98-110, 2004.
26. Kim, H.C., Nam, C.H., Jee, S.H., Han, K.H., Oh, D.K., Suh, I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver disease: prospective cohort study. BMJ. 328(7446):981-986, 2004.