생약재에 의한 간 손상

Medicinal Herbs and Toxic Hepatitis

안 병 민
부평세림병원 내과 / 식이연구소
인천 부평구 청천동 302
Byung-Min Ahn, M.D.
Department of Internal Medicine
Laboratory of Disease Specific Dietary Supplements
Boopyung Serim Hospital
E-mail : hepatox@paran.com

Abstract

Medicinal herb-induced liver injury reported on the literature ranges from mild elevation of liver enzymes to fulminant liver failure and liver cirrhosis. Medicinal herbs are common ingredients of traditional Chinese herbs. The mechanisms of medicinal herb-induced liver injury are mainly intrinsic hepatotoxicity. In addition to the potential for hepatotoxicity, medicinal herbs frequently induce herb-drug interaction and herb-herb interaction and may affect its own efficacy and safety. Sometimes hepatotoxicity of medicinal herbs originates from the substances of illegal adulterations and contaminations rather than its own indigenous components. Moreover, individual susceptibility to toxic liver injury should be considered in every instance. Two fundamental problems exist in the management of medicinal herbs-induced liver injury. One is a problem on the verification of herbal medicinal prescriptions, because the details of the herbal prescriptions are not usually disclosed to the public in Korea. Another one is a nation-wide prevailed misconception asserting natural products such as medicinal herbs are not harmful.

Keywords : **Medicinal herbs; Hepatotoxicity; Individual susceptibility**
핵 심 용 어 : 생약성; 간독성; 개인 취약성

서 론

문헌에 보고된 각종 생약재에 의한 간 손상의 정도는 간 효소치의 경한 상승에서부터 전격성 간 부전과 만성 간염 및 간 경변에 이르기까지 다양하다(1~3). 중국산 생약재의 재료는 주로 식물이지만 동물 및 광물(minerals)과 같은 다양한 천연물이 사용되고 있으며 이러한 점은 한국이나 일본도 예외는 아니다.

생약재에 의한 간 손상은 내인성 간독성(intrinsic hepatotoxicity)이 주된 기전(mechanism)이나(4) 간혹 특이반응(idiosyncrasy)에 의한 면역 매개 손상(immune-mediated injury)도 보고되어 있다(5, 6). 상용약제(conventional drugs)와 마찬가지로 생약재의 각종 성분들도 약물 상호작용(drug interaction)을 초래하며 간 손상을 포함한 여러가지 부작용을 일으킨다(7~13). 생약재에서 간 독성을 일으키는 원인성분은 유통이나 보관 과정에서 오염이나 변성에 의해 발생할 수도 있고, 불법 혼입(adulteration)된 성분들도 흔하므로 생약재 고유의 성분만을 간 독성과 관련 지을 수는 없다. 또한 독성 간 손상에 대한 개인 취약성이 독성 간 손상의 발생에 긴밀한 영향을 미친다. 이러한 개인 취약성(individual susceptibility)은 대부분 약물대사에 영향을 미치는 여

러가지 요소들에 의해 결정된다.

독성 간 손상의 발생에는 생약재에 대한 그릇된 인식도 큰 역할을 하고 있다. 대표적인 예는“ 천연물이라 부작용이 없다는 주장 ”이 방송매체를 이용한 광고에서 수용되고 있는 점이다. 더욱이 생약재에 의한 독성 간 손상이 의심되는 대부분의 증례에서 사용된 약초들의 정체나 용량에 대한 자료가 제시되지 않는 것도 큰 문제이다.

생약재에 의한 간 손상

1. 독성 간 손상(Toxic Liver Injury)에 대한 개인 취약성(Individual Susceptibility)

독성 간 손상을 진단, 치료 및 예방하는 관점에서 그 발생기전을 이해하는 것은 매우 중요하다. 독성 간 손상의 발생기전은 예측성에 근거하여 크게 내인성 간 독성(Intrinsic hepatotoxicity)과 특이반응(idiosyncrasy)으로 대별한다. 상용약제와는 달리 식물이나 버섯 등 천연물에는 간 독성을 예측할 수 있는 내인성 간 독성의 기전을 상상하게 되지만, 다 기관 조사(1)에서도 나타났듯이 임상증상만으로는 간 손상의 기전을 추정하기 어려운 예가 흔하며 여러가지 개인 취약성(individual susceptibility) 요인들이 적지 않은 영향을 미치는 것으로 설명된다.

이러한 개인 취약성 요인에는 임신, 기저 만성 간질환, 영양결핍, 금식, 알코올 중독, 다른 약물의 사용, 다른 생약재의 사용 등 다양한 요인들이 알려져 있다. 독성 간 손상에 취약한 성별은 여성이다. 연령은 50세 이상의 중년 또는 노년기가 취약하지만 신경계나 약물대사계가 아직 덜 성숙한 유소아도 이에 해당한다. 예를 들어 상용약제 중 aspirin은 유소아에서는 사용을 자제하고 있는데 과거 수 년간 aspirin에 의해 드물게 발생하는 Reye 증후군 때문이다. 그러나 잘 알려져 있는 것처럼 aspirin은 식물에서 유래된 대표적인 약제이며, 이미 식물에 의한 유사 Reye 증후군도 보고되어(14, 15) 있어 유소아에서의 식물 제제 사용도 지극히 조심해야 한다. 여성의 임신은 체내의 환경 변화를 초래함으로써 독성 간 손상에 취약해지는 대표적인 요인이다. 정상인에 비해 만성 간질환 환자들은 독성 간 손상이 더 쉽게 유발되며 더 중독한 경과를 거치게 되므로(16) 각종 약물사용이나 생약재 사용에 각별히 유의해야 한다.

또한 문헌에 보고된 각종 독성 간 손상의 증례들을 살펴보면 체중감량의 목적으로 사용된 각종 생약재나 건강식품이 원인이 된 경우가 흔하다(17~20). 이러한 예에서는 식물고유의 독성 성분이나 불법적으로 혼입된 약물이 원인으로 작용하는 경우도 있지만, 체중감량을 위해 장기간 금식이나 소식을 하는 것도 독성 간 손상을 쉽게 유발할 수 있는 취약 요인으로 작용한다. 즉, 영양소의 섭취부족으로 인한 간세포 내에 저장된 glutathione의 감소가 약물대사시 발생하는 각종 반응성 대사산물을 효과적으로 제거하지 못해 쉽게 간 손상으로 이어지는 것이다. 습관적인 음주나 장기간 약물 사용 및 다른 생약재의 사용 등도 약물 상호작용이나 약물대사효소의 유도를 통해 독성 간 손상을 유발하게 되는 개인 취약성 요인이다.

2. 간의 약물대사

인체는 생약재나 상용약제를 서로 구별하여 다루지는 않는다. 인체에게 이들은 단지 외래물질(xenobiotics)일 뿐이다. 만약에 약물대사가 없다면 일부 소수성 외래물질들은 인체에 계속 축적되어 어떤 농도 이상에서는 독성을 초래할 것이며 결국 이로 인한 각종 장기의 손상으로 생존이 불가능해 질 것이다. 약물대사란 이와 같이 배설이 어려운 소수성 외래물질의 화학적 성질을 전환하여 체외 배설을 도와주는 과정이다. 식물을 먹이로 하는 동물들의 약

물대사는 각종 식물 독소의 체내 축적을 막고 체외 배설이 가능케 하는 진화의 산물이며, 이러한 진화의 과정을 식물과 동물의 소리 없는 전쟁에 비유하기도 한다(21).

1) 약물대사 경로

간의 약물대사는 간세포막을 통한 유입단계를 약물대사 경로의 제1단계로 볼 수 있다. 간세포 내로 유입된 후에 일어나는 약물대사를 대사 경로의 제2단계라고 하며, 약물대사 후 생성된 대사산물이 간세포로부터 유출되는 단계를 대사 경로의 제3단계라고 한다. 과거에는 대사 경로의 제1단계와 제3단계가 간 손상에 미치는 영향을 깊이 고려하지 않았다. 따라서 인체에 투여된 간 손상의 원인물질은 투여된 만큼 그대로 제2단계로 진입하여 독성 대사산물을 생성하고, 생성된 대사산물은 그대로 간 손상을 초래한다고 가정하였을 때 실제와 다른 많은 예에서 그 기전을 설명할 수 없었다. 그러나 최근 약물대사 경로의 제1단계와 제3단계에서 각기 간세포로 유입 또는 유출되는 양이나 속도가 제2단계에 못지 않게 간 손상에 영향을 미친다는 사실이 알려졌다(22). 이것은 간 독성을 초래할 수 있는 동일한 물질에 동일한 양으로 노출되더라도, 약물대사 경로의 각 단계에 영향을 미치는 조건이 개인 간에 서로 판이하게 다르다면 판이한 결과를 초래할 수 있다는 것을 의미한다.

약물대사 경로의 제2단계인 간세포 내의 약물대사는 2상으로 구성되어 있다. 제1상 반응(Phase I reaction)은 "독성화"과정이라 하여 "반응성(독성) 대사산물"이 형성되는 과정이다. 제2상 반응(Phase II reaction)은 "해독화" 과정이라 하여 반응성(독성) 대사산물에 포합반응(conjugation)이 일어나 포합체를 형성함으로써 반응성(독성)을 없애는 과정이다. 최근에는 간세포에서 이러한 대사산물이 "유출 수송 단백"의 도움으로 간세포를 빠져나가는 과정을 약물대사의 제3상 반응(Phase III reaction)이라고 부르기도 한다. 만약 같이 사용하는 다른 약물이나 생약재에 의한 약물 상호작용으로 유출단백의 발현이 억제되어 이 과정에 장애가 발생해도 간 독성이 초래될 것이다. 제1상 반응은 cytochrome P450 효소계에 의한 산화반응이 대표적이지만, 약물에 따라서는 드물게 제1상 반응과 제2상 반응의 순서가 바뀌어 일어나기도 하고, 제2상 반응의 결과로 독성 산물이 생성되기도 한다.

2) 식물 성분에 의한 약물 상호작용의 예

약 인성 간 손상의 많은 예에서는 약물 상호작용이 원인으로 작용하여 발생한다. 최근 약물유전체학적 연구에 의하면 다양한 식물 성분들에 의한 식물—약물 상호작용이나 약물—식물 상호작용 또는 식물—식물 상호작용이 밝혀지고 있다(7~13).

3) 생약재"황금"의 skullcap diterpenoid에 의한 간 손상 기전

간세포 내에서 약물대사의 결과로 발생하는 독성(반응성) 대사산물은 반응성이 강하여 세포 내 주요 구성분과 과 화학적 결합(covalent binding)을 일으키거나 각종 oxidative stress, 유리 산소기, DNA 손상, 지질 과산화, protein adduct 형성 등으로 세포 내 스트레스를 초래한다. 과도한 세포 내 스트레스는 평상시 균형을 이루고 있는 "세포 생존" 요소들과 "세포 사멸" 요소 사이의 균형을 허무는 방아쇠로 작동한다. 평상시 세포 사멸에 관여하는 모든 요소들은 세포 생존을 촉진하는 다른 요소들에 의해 억압되어 있는 상태지만 방아쇠가 당겨지면 이러한 두 가지 요소 사이의 균형이 깨지면서 세포 사멸의 신호전달이 시작된다. 세포 사멸이 초래되는 과정에서는 세포 생존에 필요한 에너지 공급처라고 할 수 있는 사립체

(mitochondria)가 흔히 관여한다.

황금에는 skullcap diterpenoid(SCD) 성분이 있으며 이로 인한 간 손상 기전은 자세히 밝혀져 있다(23). 즉, SCD는 CYP3A4에 의해 독성 대사산물로 전환되는데, 사립체 내에 저장된 glutathione과 포합반응(conjugation)하여 세포 손상을 예방할 수 있다. 그러나 저장된 glutathione이 30% 이하로 고갈되면 세포골격 단백의 thiol군과 결합하여 세포막의 bleb을 형성하고, Ca translocase를 저해하여 세포 내 칼슘이온 농도를 증가시킨다. 증가된 칼슘이온 농도는 사립체 막의 pore나 megachannel이 열리면서 사립체 막 투과성이 급변(mitochondrial permeability transition, MPT)하고 그 결과 막 전위(membrane potential)가 소실되며 산소 유리기의 생산이 증가한다. 이어서 사립체 내의 APT 생산이 감소하고 여러가지 독성 물질이나 cytochrome c가 사립체로부터 세포질로 유리된다. 그 결과 세포골격의 변화와 전해질이 교란되며 caspases system의 활성화로 세포자멸사나 세포 괴사의 과정을 밟게 된다.

사립체의 역할이 세포자멸사와 세포 괴사의 기전에 모두 관여하는데(24), 심한 MPT는 사립체의 기능을 소실시켜 세포 괴사를 유발하고, 비교적 약한 MPT는 세포자멸사를 초래하기 때문에 MPT에 의한 세포자멸사는 세포 괴사와 서로 가변될 수 있는 것으로 보인다(25, 26). 또한, Bcl_2는 사립체의 외막에서 발견되는데, 사립체로부터 세포자멸사 초래 인자(AIF)가 유리되는 것을 차단한다. Bcl_2가 과잉 발현되면 세포자멸사는 물론이고 세포 괴사도 어느 정도 차단할 수 있다.

4) 기타 생약재에 의한 독성 간 손상

황금의 neoclerodane diterpenoid 성분 이외에도 생약재의 여러가지 성분들이 간 독성을 초래하는 원인으로 알려지고 있다. 그 중 pyrrolizidine alkaloids(PA)는 가장 대표적인 식물독소 중의 한 가지이며 전 세계적으로 10과 350여종의 식물에서 발견되고 있다. PA는 간세포에서 CYP3A4에 의해 대사되어 반응성 pyrrol 유도체를 형성한다. 반응성 pyrrol 유도체는 DNA에 결합되어 DNA－adduct를 형성하거나 microtubule과 결합하여 세포주기를 정지시키기도 한다. PA의 대사산물은 alkylating agent로(27) 혈관 내피세포에 작용하여 veno－occlusive disease(VOD)나 전격성 간부전 및 간경변을 야기하는데(28), 심지어 PA에 중독된 산모에서 태어난 신생아에서도 VOD가 확인된 예가 있다(29). 아직까지 한국에서 생약재에 의해 발생한 VOD의 임상 예는 없었으나 최근에는 중국이나 동남아를 비롯한 각종 수입산 생약재가 범람하는 실정이어서 결코 안전하다고 할 수는 없다.

한국에서는 조사된 자료가 없으나 중국산 생약재를 복용한 독일인의 약 1%에서는 간 효소치의 증가가 관찰되고 있다(30). 생약재에 의해 발생한 급·만성 간염이나(31~33) 전격성 간부전에(34) 대한 보고들이 있으나 간독성의 원인성분이 확인되는 예는 흔치 않다.

생약재의 고유성분이 간 독성의 원인으로 밝혀지는 예도 있지만, 생약재의 고유 성분이 아닌 농약이나 살충제 및 중금속에 오염되거나 곰팡이나 병원성 세균 등에 의한 감염으로 간독성이 초래되기도 한다. 더 나아가서 불법적으로 혼입(adulteration)된 각종 화학성분이나 상용약제가 간 독성의 원인이 되기도 한다. 대만에서는 각종 생약재의 24%에서 혼입된 상용약제가 한 가지 이상 발견된다(35). 그러나 생약재에 의한 간 손상의 진단을 가장 어렵게 하는 이유는 상용약제와는 달리 생약재는 처방전의 발행이 의무화되어 있지 않기 때문에 사용된 약초의 종류나 용량조차 파악할 수 없기 때문이다. 한국의 실정과는

달리 홍콩에서는 처방전을 조사하여 간 손상을 초래하였던 예에서 공통적으로 사용되었던 백선(*Dictamnus dasycarpus*)을 찾아낸 바 있다(33). 그 후 한국에서도 백선에 의한 간 손상 예가 보고된 바 있다(36). 마황은 ephedrine이 주 성분인 마황과 식물의 추출물로서 신진대사를 증가시켜 체중감소 효과가 있다고 하는데 심각한 괴사성 간 손상을 초래한다(37). Shou-Wu-Pian에 의한 급성 담즙 정체성 간 손상 예도 보고된 바 있는데(38), 한국에서도 유사 제제인 중국산 하수오(Ho-Shou-Wu)에 의한 간 손상 예가 보고된 바 있다(39). 공통적으로 간독성의 잠재력이 있는 anthraquinone을 함유하는 *Polygonum multiflorum*이 주 재료이다. Jin Bu Huan에 의한 간 손상 예의 보고가 다수 있는데 여기에 사용된 식물은 뱀톱(*Lycopodium serratum*)이며 levo-tetrahydropalmitine이 원인성분이라는 주장이 있다(32). Levo-tetrahydropalmitine은 구조적으로 berberine과 유사한 식물의 levo-alkaloids로서 간 손상을 초래할 수 있다. 황련(*Coptis chinensis*)은 7~9%의 berberine alkaloids를 함유하고 있으며 영아에서 핵황달에 의한 사망을 초래한 바 있다(40). Berberine은 현호색(*Corydalis spp.*)에도 포함되어 있다.

생약재에 의한 간 손상 예에서도 면역 매개 손상이 의심되는 예가 있다. 백굴채(애기똥풀; *Chelidonium majus*)의 추출물로 제조된 greater celandine은 10명의 여성에서 급성 간 손상을 초래한 바 있으며 용량 의존성이 없고 잠복기가 다양할 뿐 아니라 조직검사에서도 호산구의 침윤이 있어 면역 매개 손상이 주장된 바 있다(41). 한국에서 보고된 생약재에 의한 간 손상 예로는 개암풀(*Psoralea corylifolia*)의 씨앗인 파고지(보골지)에 의한 간 손상 예(42)가 있으나 아직까지 자세한 간 손상 기전은 알려져 있지 않다.

결 론

살펴본 바와 같이 부작용에 관해서는 상용약제나 천연물 모두 예외가 없다. 아울러 생약재의 경우 의심되는 부작용 발생시 적절한 보고체계나 감시체계가 형성되어 있지 않으며 또한 처방전 발생이 의무화되어 있지 않기 때문에 사용된 약초의 종류나 용량을 정확히 파악할 수 없다는 점이 간 손상이 빈발하는 원인 중의 한 가지일 것이다. 한국 사회에서 광고 문구로 흔히 사용되는 "천연물이어서 부작용이 없다"는 한 마디가 현재와 같이 묵시적으로 허용되는 한, 그리고 각종 생약재에 대한 적절한 약화감시체계가 가동되기 전까지는 "식물과 동물의 소리없는 전쟁"에서의 전상자들이 끊임없이 발생할 수 밖에 없을 것이다.

참 고 문 헌

1. 김동준, 안병민, 최성규, 손주현, 서정일, 오승민 등. 독성 간손상에 관한 다기관 예비연구. 대한간학회지 2004; 10(Suppl): 80 - 6
2. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. Semin Liver Dis 2002; 22: 195 - 206
3. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. Public Health Nutr 2000; 3: 113 - 24
4. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. Dis Mon 1993; 39: 675 - 787
5. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D. Acute hepatitis induced by greater celandine(*Chelidonium majus*). Gastroenterology 1999; 117: 1234 - 7
6. De Berardinis V, Moulis C, Maurice M, Beaune P, Pessayre D, Loeper J, et al. Human microsomal epoxide hydrolase is the target of germander-indued autoantibodies on the surface of human hepatocytes. Mol Pharmacol 2000; 58: 542 - 51
7. Watkins RE, Maglich JM, Moore LB, Noble SM, Davis-Searles

PR, Redinbo MR, et al. 2.1 A crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. Biochemistry 2003; 18: 1430 - 8

8. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P—glycoprotein. Drug Metab Rev 2004; 36: 57 - 104
9. Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. J Clin Invest 1998; 102: 1016 - 23
10. Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort(Hypericum *perforatum*); a review of the clinical evidence. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42: 139 - 48
11. Khojasteh—Bakht SC, Chen W, Konigs LL, Peter RM, Nelson SD. Metabolism of (R)—(+)—pulegone and (R)—(+)—menthofuran by human liver cytochrome P—450s; evidence for formation of a furan epoxide. Drug Metab Dispos 1999; 27: 574 - 80
12. Baily DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit—felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 468 - 77
13. Wang DG, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Inhibition of P—glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. Pharm Res 2001; 18: 432 - 8
14. Tanaka K, Kean EA, Johnson B. Jamaican vomiting sickness. Biochemical investigation of two cases. N Engl J Med 1976; 295: 461 - 7
15. Zimmerman HJ, Lewis JH. Chemical—and toxin—induced hepatotoxicity. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 1027 - 45
16. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Lai CL, et al. Chronic hepatitis B carriers have more frequent and more severe liver injury with antituberculosis drugs. Gastroenterology 1988; 114: A1366
17. Castot A, Larrey D. Hepatitis observed during a treatment with a drug or tea containing Wild Germander. Evaluation of 26 cases reported to the Regional Centers of Pharmacovigilance. Gastroenterol Clin Biol 1992; 16: 916 - 22
18. Lee DS, Baek JT, Kim JS, et al. A case of toxic hepatitis caused by the Chinese diet food. Korean J Med 2003; 65: 689 - 92
19. Kanda T, Yokosuka O, Tada M, Kurihara T, Yoshida S, Saisho H, et al. N—nitroso—fenfluramine hepatotoxicity resembling chronic hepatitis. J Gastro-enterol Hepatol 2003; 18: 999 - 1000
20. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park SS, Coody GL, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement lipokinetix. Ann Intern Med 2002; 136: 590 - 5
21. Kaplowitz N. Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into intricacies of plant—animal warfare and cell death. Gastroenterology 1997; 113: 1408 - 12
22. Nozawa T, Sugiura S, Nakajima M, Goto A, Yokoi T, Tamai I, et al. Involvement of organic anion transporting polypeptides in the transport of troglitazone sulfate: implications for understanding troglitazone hepatotoxicity. Drug Metab Dispos 2004; 32: 291 - 4
23. Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, Pessayre D, et al. Cytochrome P450—gene—rated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. Hepatology 2000; 32: 303 - 11
24. Zamzami N, Susin SA, Marchetti P, Hirsch T, Gomez—Monterrey I, Kroemer G, et al. Mitochondrial control of nuclear apoptosis. J Exp Med 1996; 183: 1533 - 44
25. Thatte U, Bagadey S, Dahanukars. Modulation of programmed cell death by medicinal plants. Cell Mol Biol 2000; 46: 199 - 214
26. Leist M, Single B, Castoldi AF, Kuhnle S, Nicotera P. et al. Intracellular adenosine triphosphate(ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. J Exp

Med 1997; 185: 1481 - 6

27. Huxtable RJ. New aspects of the toxicology and pharmacology of pyrrolizidine alkaloids. Gen Pharmacol 1979; 10: 159 - 167
28. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno－occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis occuring in Jamaica. Arch Path 1954; 57: 285 - 300
29. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A, et al. Hepatic venoocclusive disease in newborn infant of a woman drinking tea. J Pediatr 1988; 112: 433 - 6
30. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Hager S, Shaw D, Bauer R. Liver enzyme elevation in patients treated with traditional Chinese medicine. JAMA 1999; 282: 28 - 9
31. Chun WJ, Yoon BG, Kim NI, Lee G, Yang CH, Suh JI, et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeong－ju area. Korean J Med 2002; 63: 141 - 50
32. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Vierling JM, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. Ann Intern Med 1994; 121: 729 - 35
33. McRae CA, Agrawal K, Mutimer D, Bassendine HF. Hepatitis associated with Chinese herbs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 559 - 62
34. Yoshida EM, McLean CA, Cheng ES, Blanc PD, Somberg KA, Lake JR, et al. Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis, and liver transplantation. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2647 - 8
35. Huang WF, Wen KC, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. J Clin Pharmacol 1997; 37: 334 - 50
36. Lee JH, Lee HY, Koh KC, et al. Drug induced liver disease caused by ingestion of *Dictamnus dasycarpus*. Korean J Gastroenterol 1998; 31: 251 - 7
37. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. et al. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese product, Ma－huang. Am J Gastro-enterology 1996; 91: 1436 - 8
38. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou－Wu－Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 115 - 7
39. Cho JC, Lee HK, Choi JW, Lee YS, Jung YW, Seo DJ. A case of acute hepatitis related to the Chinese Medicine Ho－Shou－Wu. Korean J Med 1999; 56: 753 - 6
40. Young CY. Neonatal hyperbilirubinemia in Chinese. Trop Geogr Med 1973; 25: 151
41. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine(*Chelidonium majus*). Gastroenterology 1999; 117: 1234 - 7
42. 황성하, 박진아, 장이선, 이강문, 이동수, 안병민, 이은희. 개암풀(補骨脂 *Psoralea corylifolia*)에 의한 급성 간염 1예. 대한간학회지 2001; 7: 341 - 4