

CASE REPORT

비단풀(*Ceramium kondoi*) 복용 후 병발한 급성 췌장염과 급성 간염 1예

김다빈¹, 조유경, 송현주, 송병철

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의학전문대학원¹

A Case of Acute Pancreatitis and Acute Hepatitis Caused by Ingestion of *Ceramium kondoi*

Da-bin Kim¹, Yoo-Kyung Cho, Hyun Joo Song and Byung-Cheol Song

Departments of Internal Medicine and Medicine¹, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

In Korea, the use of herbal remedies is a common cause of drug-induced liver injury. However, the occurrence of both acute pancreatitis and acute hepatitis after taking herbal remedies has rarely been reported. Herein, we report a case of concurrent acute pancreatitis and acute hepatitis associated with *Ceramium kondoi* ingestion. A 58-year-old woman was diagnosed with advanced gastric cancer 7 months ago. Total gastrectomy and adjuvant chemotherapy was performed without complications. The patient had been well until recently, when she presented with severe abdominal pain after ingestion of *Ceramium kondoi* for 4 weeks. The laboratory findings demonstrated elevated liver enzymes and lipase, and abdominal computed tomography revealed pancreas swelling with fat infiltration. The diagnosis was made based on the diagnostic criteria for drug induced pancreatitis and the Russel Uclaf Causality Assessment Method scale for drug-induced liver injury. After cessation of *Ceramium kondoi*, she showed clinical and biochemical improvement. (Korean J Gastroenterol 2013;62:306-309)

Key Words: Drug-induced liver injury; Pancreatitis; Herbal remedies

서 론

약인성 간손상(drug-induced liver injury)은 국내에서 발생하는 급성 간염의 비교적 흔한 원인이다. 일반적으로 약인성 간손상은 의사 처방전에 따르거나 약사에 의해 약국에서 구입하는 약을 복용한 후 간손상이 발생하는 경우를 말하며, 간손상은 혈청 알라닌 아미노전달효소(ALT)나 포합 빌리루빈이 정상의 두 배 이상 상승하거나 또는 아스파르테이트 아미노전달효소(AST), 알칼리 인산분해효소(ALP), 총 빌리루빈이 동반 상승 소견을 보이고 그 중 하나가 정상의 두 배 이상 상승할 때로 정의한다.^{1,2} 하지만 국내에서 발생하는 약인성 간손상의 경우 의사나 약사에 의한 상용약에 의해 발생하는

경우보다 한약이나 건강보조식품, 민간요법에 따라 섭취한 물질에 의해 간손상이 발생한 경우가 더 흔하게 보고되고 있다.³

급성 췌장염은 대부분 술이나 담석에 의해 발생하지만 드물게 독소(toxin)나 약제에 의해 발생할 수 있으며 azathioprine, 6-mercaptopurine, sulfonamides, estrogens, tetracycline, valproic acid, anti-HIV medications 등 약제에 의한 급성 췌장염이 보고되고 있다.^{4,5} 그러나 의사나 약사의 지시로 복용한 약제가 아닌 한약, 건강식품, 민간요법에 의해 급성 췌장염이 발생된 경우는 매우 드물게 보고되고 있다.^{6,7}

저자들은 위암 수술 후 보조항암화학요법을 받던 환자가 민간요법으로 항암효과가 있다고 알려진 비단풀(*Ceramium kondoi*)을 복용한 후 급성 췌장염과 급성 간염이 동시에 발생

Received March 7, 2013. Revised April 23, 2013. Accepted April 23, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 조유경, 690-767, 제주시 아란 13길 15, 제주대학교병원 내과

Correspondence to: Yoo-Kyung Cho, Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea. Tel: +82-64-717-2069, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: choyk1120@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하여 치료받은 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

58세 여자 환자가 일주일 전부터 발생한 상복부 통증으로 내원하였다. 환자는 7개월 전 위암 IIIA (pT3N2M0) 병기, 만지세포암종으로 진단받고 위전절제술을 하였으며 수술 후 보조항암화학요법으로 5-fluorouracil과 시스플라틴(cisplatin)을 4주 간격으로 투여받고 있었다. 일차 항암치료 이후 구내염이 심하게 발생하여 이차 항암치료부터 용량을 20% 감량하여 진행하였으며 시스플라틴 투여와 관련되어 발생하는 일시적인 오심 외에 별다른 부작용 없이 항암치료를 진행 중이었다. 내원 4주 전 5차 항암치료가 끝났으며 항암치료 직후부터 민간에서 항암효과가 있다고 알려진 비단풀 삶은 물을 복용하고 있었다. 내원 일주일 전부터 상복부 통증과 전신 위약감, 피로감, 식욕부진 등이 발생하였으며 며칠 전부터 우측 상복부 통증이 더욱 심해지고 구토와 오한, 설사도 발생하여 내원하였다. 비단풀 외에 다른 약물 복용력은 없었으며, 음주와 흡연은 하지 않았고, 간질환 과거력도 없었다. 상한 음식을 먹은 일도 없었고, 여행력이나 가족력 등에도 특이 소견은 없었다.

내원했을 때 혈압은 117/98 mmHg, 맥박 102회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.6°C였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며, 공막에 황달 소견은 없었고 결막은 창백하지 않았다. 피부에 거미혈관종은 없었다. 심음은 규칙적이고, 잡음이 들리지 않았으며 호흡음도 깨끗하였다. 복부에 수술 반흔이 관찰되었고 장음이 약간 감소되어 있었다. 간을 비롯한 장기는 촉진되지 않았고 상복부에 압통이 관찰되었다. 사지에 부종은 없었고 신경학적 검사에서도 이상 소견이 관찰되지 않았다.

혈액 검사에서 백혈구 8,500/mm³, 헤모글로빈 10.5 gm/dL, 혈소판 254,000/ μ L였고, 혈청 생화학검사서 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, AST 1,862 IU/L, ALT 441 IU/L, ALP 1,035 IU/L, GGT 132 U/L, 총빌리루빈 1.6 mg/dL, 직접빌리루빈 1.1 mg/dL로 증가되어 있었고 아밀라아제 32 U/L, 리파아제 123 IU/L였다. 프로트롬빈 시간은 1.05 INR이었다. 소변검사서 유로빌리노겐 양성(++), 빌리루빈은 음성이었다. 크레아티닌 0.9 mg/dL, 고감도 CPR은 0.05 mg/dL였다. 총칼슘은 7.8 mg/dL로 감소된 소견을 보였고, 총 콜레스테롤 123 mg/dL, 중성지방 38 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 29 mg/dL로 감소되어 있었다.

혈청 바이러스 표지자 검사에서 B형간염 표면 항원과 항체 모두 음성이었고, A형간염 바이러스에 대한 IgM 항체 음성,

C형간염 바이러스에 대한 항체 음성이었다.

단순 흉부 및 복부 촬영에는 특이 소견 보이지 않았으나, 복부 컴퓨터전산화단층촬영에서 췌장 두부와 구상돌기의 부

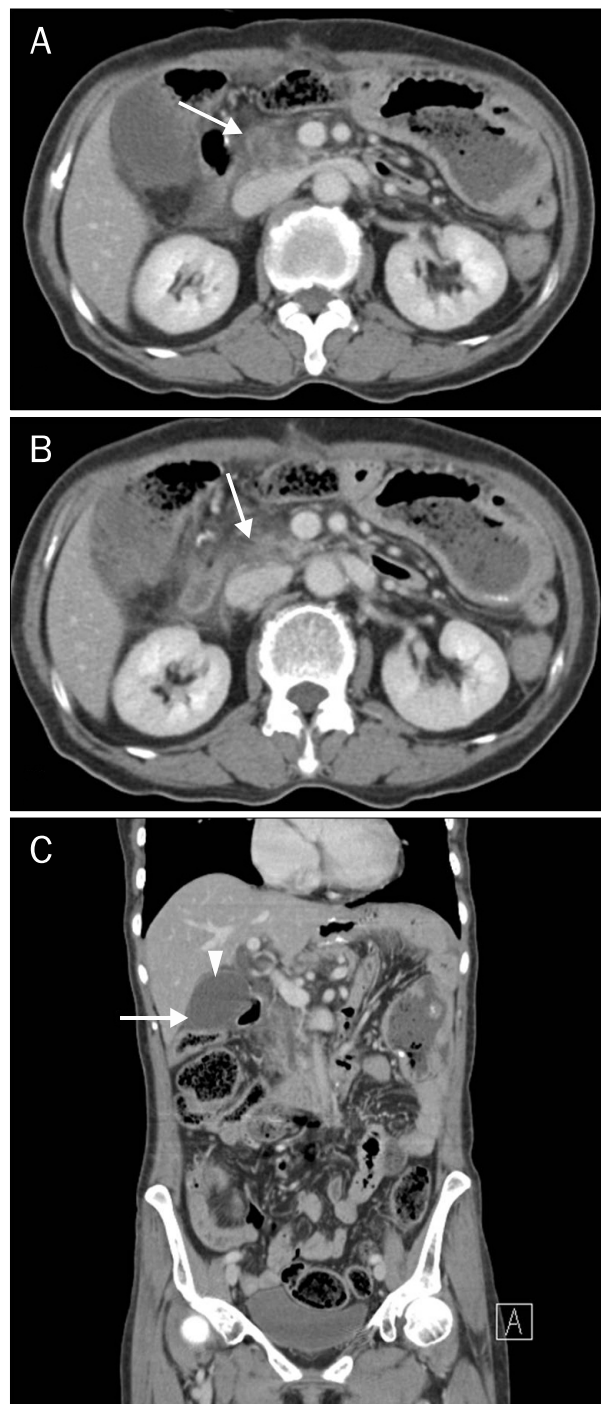


Fig. 1. Abdominal computed tomography. (A) Enlarged uncinate process with irregular low density from edema was noted (arrow). (B) Peripancreatic fat linear strands could also be seen (arrow). (C) Gallbladder distension (arrow) and focal wall thickening (arrow head) were demonstrated on coronal image.

종 및 비대와 췌장 주위의 지방침윤 소견이 보이고 십이지장 부위의 점막 부종이 동반되어 있어 급성 췌장염을 시사하는 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 간 실질 내에 병변은 보이지 않았고 담관 확장 소견이나 담석 등도 보이지 않았다. 담낭의 확장 및 담낭 점막의 국소적 비후가 관찰되었으나, 급성 간염에 의한 이차적인 변화로 생각되어 담석증 유무를 재확인하기 위한 복부 초음파는 시행하지 않았다. 위암 수술 부위는 정상이었으며 재발 및 전이 소견은 보이지 않았다.

비단풀 복용에 의해 급성 췌장염과 급성 간염이 동시에 발생한 것으로 생각되어 비단풀 복용을 중단하였으며 급성 췌장염에 대한 치료로 금식하면서 총정맥영양주사를 시행하였다. 입원 3일 시행한 검사에서 AST 188 IU/L, ALT 213 IU/L, ALP 715 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL로 호전되는 소견을 보였다. 입원 5일부터 장음이 회복되고 복통이 소실되어 식이를 시작하였으며, 식이 진행하는 동안 복부 통증이나 불편감 등의 복부 증상은 없었고 AST 51 IU/L, ALT 121 IU/L까지 호전되어 퇴원하였다. 이후 외래에서 환자가 한 차례 남은 보조항암화학요법을 거부하여 치료 없이 경과 관찰 중이다.

고 찰

국내에서 발생하는 급성 간염의 12.0-28.5%가 약인성 간손상(drug-induced liver injury)에 의한 것으로 보고되어⁸ 급성 간염 중 차지하는 비중이 크다고 할 수 있다. 국내에서 발생하는 약인성 간손상의 경우 의사나 약사에 의한 상용약에 의해 발생하는 경우는 22.0-27.2%에 불과하며 한약, 건강보조식품, 민간요법에 따라 섭취한 물질에 의해 간손상이 발생한 경우가 각각 40.2-43.5%, 13.7%, 10.8%로 많은 부분을 차지하고 있다.^{3,9} 따라서 급성 간염 환자에서 혈청 바이러스 검사, 알코올 섭취력 확인과 더불어 약인성 간손상의 가능성을 확인하기 위한 병력 청취가 매우 중요하다. 특히 민간요법으로 풀이나 나무 등 식물을 달인 물이나 즙 등을 복용한 내용에 대해서는 환자들이 약으로 인식하지 않아서 약물 복용력에 대한 질문에도 불구하고 초기에 대답하지 못하는 경우가 많기 때문에 정확한 예를 들어 구체적인 질문을 하는 것이 필요하다.

급성 췌장염은 특징적인 통증과 함께 췌장효소의 상승이 3배 이상 관찰되거나 복부 영상에서 합당한 소견을 보이는 경우 진단할 수 있다.¹⁰ 이번 환자의 경우 구부린 자세에서 완화되는 양상의 심와부 통증이 압통을 동반하여 있었으며, 복부 전산화단층촬영에서 췌장 두부와 구상돌기에 췌장염을 시사하는 소견이 관찰되어 급성 췌장염을 진단하였다. 혈청 아밀라아제는 거의 정상이었으나 증상이 시작된 지 일주일 정도 경과했기 때문에 생각하였으며 리파아제는 약 2배 정도 상승한 소견을 보였다. 급성 췌장염이 약제에 의해 유발되는

경우는 전체 급성 췌장염의 0.1-2.0%에 불과하여 간과되기 쉽다.¹⁰ 약인성 췌장염은 첫째, 약제의 사용 이후 췌장염이 발생하여 시간적 선후관계가 인정되고, 둘째, 췌장염을 유발할 다른 원인(담석, 알코올, 고중성지방혈증, 고칼슘혈증 등)이 배제되고, 셋째, 약제를 중단한 이후 증상이 호전되며, 넷째로 가능하다면 원인으로 생각되는 약제를 다시 투여하여 췌장염이 재발하는 것을 확인하여 진단할 수 있다.¹¹ 약인성 췌장염이 발생하는 기전은 약제에 의한 췌장관의 수축, 세포독성 대사물질에 의한 직접적 췌장손상, 삼투압에 의한 손상, 과민반응 등에 의한 것으로 알려져 있으며, 약제가 급성 췌장염의 위험인자인 고중성지방혈증이나 만성 고칼슘혈증을 유발하여 발생할 수 있다고 알려져 있다.¹² 다양한 종류의 약제에서 부작용으로 췌장염이 유발될 수 있으며 궤양성 대장염, 베체트 병, 류마티스 관절염 환자에서 사용하는 azathioprine, 5-aminosalicylic acid, mesalazine, sulfasalazine 등에서 부작용으로 급성 췌장염이 발생된 경우들이 비교적 흔하게 보고되고 있다. 그러나 약인성 간손상과는 다르게 한약이나 민간요법에 의해 급성 췌장염이 발생한 경우는 국내에서는 거의 보고된 바가 없다.

약제에 의해서 췌장염과 간염이 동시에 발생하는 경우도 있지만 발생 빈도가 낮아 어떤 기전에 의해 간과 췌장에 동시에 염증이 발생하는지에 대해서는 정확한 설명이 어려운 실정이다. 국내에서는 전신성 경화증 환자에서 sulindac을 사용한 이후 급성 췌장염과 담즙 울체성 간염이 동시에 유발되었다가 약을 중단한 이후 호전된 경우가 보고되었다.¹³ 민간요법에 의한 경우도 보고되고 있는데 2006년 Jibrin 등⁷이 전립선 비대증에 치료 효과가 있다고 알려진 소팔메토(saw palmetto) 추출물을 4년간 복용한 후 급성 간염과 급성 췌장염이 동시에 발생한 환자를 보고하였다. 이 경우 약물 중단 후 단기간 내에 보존적인 치료만으로 증상이 호전되고 간과 췌장과 관련된 수치가 정상화되었다.

이번 보고에서 언급된 비단풀은 홍조식물문 비단풀목 비단풀과의 해조류로 한국, 일본, 사할린 등에 분포한다. 우리나라에서는 제주도, 거제도, 부산, 완도 등지에 분포하고, 조간대 바위 위나 다른 해조류에 착생하여 서식하며 크기는 5-50 cm에 이른다. 민간에서 항암작용, 해독작용, 진정작용이 있다고 알려져 있어 암, 염증, 당뇨, 정신불안 등에 두루 사용되며 말린 것을 달이거나 가루내어 복용한다고 한다.¹⁴ 하지만 아직까지 효능이나 부작용에 대한 체계적인 연구가 이루어지지 않았기 때문에 부작용을 예측하기 어렵고, 어떤 기전에 의해 간과 췌장에 손상을 유발하는지 명확하지 않다.

이번 증례는 항암치료를 받던 환자가 1개월 전부터 비단풀을 복용하던 중 복통이 발생하여 내원한 경우로 Russel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale²로 평가할

때 증상 발현 4주 전부터 약물 복용을 시작하였고(2점), 약물 종료 후 8일 이내에 빠르게 호전되는 양상을 보였으며(3점), 55세 이상이며 음주력이 없고(2점), 동반 투여 약물 중 간독성을 의심할 만한 약물이 없으며(0점), 바이러스성 간염이나 담도 폐쇄, 알코올성 간염, 허혈성 간손상의 가능성이 없었다(1점). 비록 이전에 비단풀에 의해 간염이 발생한 보고가 전혀 없고 임상 경과가 호전된 이후 약제 재투여로 간염이 재발하는 것을 확인할 수 없었지만, RUCAM scale 평가 결과 총 8점에 해당하여 약인성 간손상의 가능성이 높은(probable) 상태로 진단할 수 있었다. 약인성 췌장염의 진단기준¹⁰에서도, 약제 재투여 시 증상의 재발을 확인하는 항목을 제외한 모든 기준에 합당하여 비단풀의 복용에 의해 급성 간염과 췌장염이 발생한 것으로 진단할 수 있었다. 환자가 항암치료 중 사용한 cisplatin에 의한 약인성 췌장염도 세계적으로 11예가 보고되었다.⁵ 그러나, 이번 증례의 경우 4주 전 항암치료가 종료된 상태였고, 비단풀을 복용하던 중에 증상이 발생하였으며, 비단풀 복용을 중단한 후 바로 증상이 호전되는 양상을 보여 cisplatin에 의한 췌장염을 배제할 수 있었다. 비단풀에 의한 간독성은 간세포성 패턴으로 나타났으며 발열, 림프절 종대, 발진, 관절통이나 호산구 증가 등 전신소견은 동반되지 않아 대사성 특이반응(metabolic idiosyncrasy)에 의한 기전으로 생각되었다. 간수치는 비단풀 복용을 중단한 이후 5일 이내에 빠르게 호전되었으며 복통 등의 췌장염에 의한 증상도 비단풀 복용을 중단하고 금식과 수액요법 등 대증 치료만으로 빠르게 회복되는 양상을 보였다.

국내에서 사용되는 수많은 민간요법의 재료들에 대한 약물의 작용기전, 효능, 부작용 등에 대한 체계적인 연구는 사실 어려운 실정이며, 환자를 대하는 의료진의 입장에서 원인 미상의 간염이나 췌장염이 발생한 경우 민간요법이나 한약 등에 의해 간이나 췌장의 염증이 발생했을 가능성이 있다는 것을 염두에 두고 자세한 병력 청취를 통해 약인성 원인을 배제할

수 있어야겠다.

REFERENCES

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
2. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
3. Kim DJ. The assessment of toxic liver injury. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:5-14.
4. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565-567.
5. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-716.
6. Wargo KA, Allman E, Ibrahim F. A possible case of saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J* 2010;103:683-685.
7. Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J* 2006;99:611-612.
8. Baek JT, Kim MS, Kang SB, et al. Etiology of acute hepatitis for the last 5 years in Daejeon. *Korean J Intern Med* 1999;57(Suppl): S352.
9. Lim JH, Kim YS, Lee YN, et al. Clinical characteristics and pathological findings in patients with toxic hepatitis. *Korean J Med* 2011;81:53-63.
10. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:143-155.
11. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-2981.
12. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:77-81.
13. Klein SM, Khan MA. Hepatitis, toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol* 1983;10:512-513.
14. Kang JW. Illustrated encyclopedia of fauna & flora of Korea. Vol. 8, Marine algae. Seoul: Samhwa, 1968.