

熱多寒少湯加大黃 복용 후 간 손상 수치가 상승된 1례

권은미 · 정의홍 · 김은희 · 서영광 · 이수정 · 김달래 · 김선형

경희대학교 동서신의학병원 사상체질과

Abstract

A Clinical Case of Liver Injury with Administration of Yeoldahanso-tang plus Rheum rhabarbarum

Kwon Eun-Mi, Jung Yee-Hong, Kim Eun-Hee, Seo Young-Kwang, Lee Soo-Kyung, Kim Dal-Rae, Kim Sun-Hyung

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Kyunghee University East-West Neo Medical Center

1. Objects

This case study reports a liver injury in treatment of constipation with Yeoldahanso-tang plus Rheum rhabarbarum.

2. Methods

The patient's subjective symptoms and the laboratory data including aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), and gamma(γ)-glutamyl transpeptidase(GGT) were observed before and after liver injury. We used the Roussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM) scale in order to find out whether if Yeoldahanso-tang plus Rheum rhabarbarum was related with the liver injury.

3. Results

The patient's AST and ALT were elevated more than twice after a 3week administration period of herbal medicine. After discontinuation of the herbal medicine and administration of hepatic protective medication, AST and ALT decreased. The patient's general condition improved during hospitalization. The RUCAM score was estimated at 8.

4. Conclusions

This case is presented to bring more attention to the toxicity of herbal medicine.

Key Words : Herbal medicine, Liver Injury, *Yeoldahanso-tang*, *Rheum rhabarbarum*

• 접수일 2009년 06월 20일; 심사일 2009년 07월 02일;
승인일 2009년 12월 02일
• 교신저자 : 김선형
서울특별시 강동구 상일동 149, 경희대학교
동서신의학병원 체질개선클리닉
Tel: +82-2-440-6252 Fax: +82-2-440-7143
E-mail: peaceful-sea@hanmail.net

I. 緒 論

사상인 중 태음인은 肝大肺小의 장부형국을 가지고 있어서 呼吸出納에서 吸聚之氣가 많고 呼散之氣가 적으며 放降하는 기의 특성을 지닌다. 또한 侈樂無厭한 性情의 편급은 특이병증과 표리병증 즉, 胃脘受寒表寒病과 肝受熱裏熱病을 발현하게 된다. 여기서 태음인의 裏熱證은 肝局에서 발생하는 열에 의한 병증을 총칭하여 肝熱이라 하는데 이 肝熱의 발생은 주로 性情의 편급한 작용이 빚어내는 결과로 볼 수 있고 이와 같은 肝熱에 의해 肝熱證과 肝燥熱證 및 陰血耗竭證으로 병이 진행된다고 하였다. 대표적인 처방으로는 肝熱證에는 葛根承氣湯 등을 사용하고, 燥熱證에는 淸肺瀉肝湯을 사용하며, 陰血耗竭證에는 鹿茸大補湯 등을 사용한다고 하였다.¹

약인성간손상(drug-induced liver injury)은 약물에 의해서 발생하는 간손상을 의미한다. 3개월 이내의 손상을 급성으로 정의하며, 3개월 이상 경과한 경우 만성으로 정의하지만 일반적인 약인성 간손상은 급성 간손상을 가리킨다. 따라서 약물 투여후 3개월 이내에 약물로 인한 간손상이 생화학적으로 증명되어야 하며, 합당한 임상 증상을 수반하고 간질환에 대한 다른 원인이 배제되어야 한다.²

한약은 상용양약에 비해서 상대적으로 안전하다고 알려져 있으나³ 한약 복용과 관련된 부작용 보고도 점차 늘어가고 있다.⁴ 그 중에서도 약인성 간손상은 때로 심각한 결과를 초래할 수도 있는 약물 유해반응이지만 대사성 특이반응에 의한 것이 많으므로 발생을 예측하기 어렵고, 원인물질 판정도 쉽지 않다.²

저자는 변비를 주소증으로 하여 열다한소탕가대황을 복용 중이던 태음인에게서 간 손상 수치가 상승된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

II. 症 例

1. 환자

승 O O (여자/ 34세)

2. 주소증 (발병일)

오심, 미열감, 상복부불쾌감 (2009년 5월22일)

3. 진단명

양방 진단명 : 약인성 간손상

한방 진단명 : 간수열리열병 중 간조열증

4. 입원기간

2009년 5월 25일~2009년 5월 29일

5. 현병력

상기환자는 특이병력 없는 자로 평소 변비가 심하여 2009년 4월 29일부터 OO한의원에서 열다한소탕가대황4g 1제를 5월 16일까지 18일간 복용하였다. 복용 전 한의원에서 시행한 AST, ALT 수치는 모두 정상범위(40IU/L 미만)였고 1제 복용 이후 5월 20일 추적검사 역시 AST, ALT 수치는 정상범위 내였다. 5월 20일 환자는 체중감량 목적으로 식욕 조절을 위하여 대황 4g을 대황 6g으로 증량하여 1제를 처방 받고 2첩째 복용 중이던 5월 22일 오심, 미열감, 상복부 불쾌감 발생하여 한의원 내원하여 시행한 검사상 AST 750IU/L, ALT 1000IU/L 이상으로 수치가 높다는 소견 듣고 상기환자의 복용을 중단하였다. (이상 환자 진술)

· 약인성 간손상에 대한 정확한 진단 및 치료 위하여 2009년 5월 25일 경희대학교 동서신의학병원 사상체질과에 입원하였다.

6. 과거력

특이사항 없음.

7. 가족력

특이사항 없음.

8. 사회력

음주력이나 흡연력 없음, 한약 이외에 복용 중인 약물 없음.

운동 : 최근 1개월 간 체중감량 목적으로 저녁식사를 거르며 하루 2시간씩 줄넘기 및 가벼운 운동을 시행함.

Table1. The Laboratory Finding of Biochemistry

검사항목명	2009-05-25	2009-05-27	2009-05-29	2009-06-05
Prothrombin Time(INR*)	1.18	1.26	1.2	1.13
Protein(g/dL)	7.3	-	5.7	7.3
Albumin(g/dL)	4.1	3.3	3.2	3.9
AST(Aspartate Transaminase)(IU/L)	919	515	292	44
ALT(Alanine Transaminase)(IU/L)	1724	1134	574	131
ALP(Alkaline Phosphatase)(IU/L)	380	442	316	269
GGT† (IU/L)	160	133	112	84
Total bilirubin(mg/dL)	1	0.6	0.7	0.6
Direct bilirubin(mg/dL)	-	-	0.3	0.2

*INR : International Normalized Ratio, † GGT : Gamma(γ)-Glutamyl Transpeptidase

9. 초진소견

- 1) 전신증상 : 미열감, 두통
- 2) 설진 : 설담홍태백 치흔
- 3) 맥 : 침현
- 4) 대변 : 평소 변비(1회/5일, 배변난)이나 한약 복용 이후 1일 1회 정상배변
- 5) 수면, 소변, 식욕, 소화 양호

10. 체질소견

- 1) 체형기상 : 신장 164cm, 체중 60.8kg 정도로 골격이 굵고 전체적으로 균등한 보통체형이다.
- 2) 용모사기 : 얼굴형 중 관골과 턱이 발달한 편이며 이마가 좁고 편평함. 용모가 의젓하고 말수가 많은 편은 아니다.
- 3) 성질재간 : 내성적이다. 인내심이 많고 신중하며 일처리는 꼼꼼하다. 서운한 일에 대해 오랫동안 감정이 남는 편이며 마음이 상하더라도 괜찮은 척 한다.
- 4) 피부 : 표피가 두꺼운 편이며 모공이 크다.
- 5) 땀은 적은 편이며 흘린 후에 그다지 피곤하지 않다. 체간에는 거의 나지 않고 간헐적으로 手足掌汗이 발생한다.
- 6) 소증 : 식사 및 소화는 양호하며 구갈은 없다. 손발과 배가 찬 편이다. 어린 시절부터 변비로 고생하였으며 잘 낮지 않아 한약복용 전에는 간헐적으로 관장 시행하여 배변하였다.

상기 내용과 환자의 초진 소견 및 QSCCII+ 설문지 결과 태음인 판정 받은 점 등을 종합하여 상기 환자를 태음인으로 진단하였다.

11. 검사결과

- 1) 초진시 활력징후 (2009년 5월 25일)
혈압 107/55mmHg, 맥박수 62/min, 호흡수 20/min, 체온 36.5℃
- 2) 혈액검사
 - ① 일반화학검사(Table1. 참고)
입원 후 시행한 AST, ALT, ALP, GGT 검사는 모두 정상보다 높은 수치를 나타내었으나 입원 이후 감소 추세가 지속되었다. Total bilirubin, Direct bilirubin은 정상범위를 유지하였다.
 - ② 감염혈청검사
anti HAV IgM, HBs Ag, anti HBe, HCV Ab 모두 음성, anti HBs 양성(>1000) (IU/L), HIV Ab 음성, CMV, EBV, HSV는 시사소견이 없어 혈액검사를 시행하지 않았다.
- 3) Chest, Abdominal simple x-ray : normal finding
- 4) 복부 초음파 : Fatty liver

12. 사용처방

- 1) 열다한소탕 가 대황 : 갈근 16g 황금 고본 8g 나복자 길경 승마 백지 대황 4g
- 2) 증상에 따라 대황을 6g으로 증량하였다.

상기한 환약은 OO한의원에서 처방 받은 것이며, 본 병원 입원 이후에는 환약 투여는 이루어지지 않았다.

- 3) 간 손상에 대한 치료를 위해 양방 내과와 협진을 시행하였다.

주사제 : Adelavin 9® inj. 1ml 2A/day, Dextrose 5% inj. 1000ml/day - 4일간 시행

경구약 : Uisa tab.® 100mg 1T tid, Godex cap.® 2C tid

13. 경과

- 입원 당일인 5월 25일 혈액검사상 바이러스성 간염은 아닌 것으로 확인되었다. AST 919IU/L ALT 1724IU/L ALP 380IU/L GGT 160IU/L로 모두 정상치보다 높았으며 총 bilirubin 수치는 정상범위 위였다. 오심은 없었고 미열감, 상복부 불쾌감 등의 증상은 매우 경미하였다. 입원 당일부터 양약치료 시작하여 경과를 관찰하였다.
- 입원 3일째 검사상 간효소치의 감소가 확인되었고 입원 5일째인 5월 29일 AST 292IU/L ALT 574IU/L로 입원 첫날에 비해 절반 이상 감소하였으며 특이호소 없었다. 환자 원하여 퇴원하였고, 이후 경구양약 지속하였다.
- 퇴원 후 일주일 뒤인 6월 5일 외래 내원하여 시행한 추적 검사상 AST 44IU/L로 정상범위에 근접하였으며 ALT 131IU/L ALP 269IU/L GGT 84IU/L이었다. 별다른 증상 호소도 없었다.

Ⅲ. 考 察

1989년 international consensus meeting⁵에서는 약물로 인한 간질환을 조직학적 검사 없이 간염, 괴사, 그리고 경변으로 분류하는 것에는 적용의 제한점이 있음을 인식하여 간손상으로 명명하였다. 약인성 간손상의 정의는 첫째는 ALT치, 둘째는 Direct bilirubin, 셋째는 AST, ALP, Total bilirubin이 함께 상승한 경우, 위 세 가지 중 어느 한 가지 경우 가 상한의 2배 이상으로 상승한 경우를 간손상으로 정의한다.² 위 3)번의 경우 세 항목 중 적어도 한 개가 상한의 2배 이상이면 나머지의 동반상승이 있는 경우이면 조건을 만족한다.²

약인성 간손상은 간세포성, 담즙 정체성, 혼합성의 3종류로 나뉜다. 간세포성이란 ALT만 단독으로 정상 상한치의 두 배 이상 증가했거나 ALT를 ALP로 나눈 값이 5 이상일 때로 정의했으며, 담즙 정체성이란 ALP 단독으로 정상 상한치의 두 배 이상 증가했거나 ALT를 ALP로 나눈 값이 2 이하일 때로 정의했다. 혼합성이란 ALT와 ALP가 모두 정상 상한치의 두 배 이상 증가하고 ALT를 ALP로 나눈 값이 2와 5 사이 일 때로 정의했다.²

약인성 간손상 중 3개월 이내의 급성 간손상에서 의심되는 원인약제와의 인과관계를 산정함에 있어서 1) 증상발현까지의 시간, 2) 증상의 경과, 3) 재폭로 되었을 경우, 4) 정확한 인과 관계의 산정을 위한 성별, 나이, 기저질환, 상태, 체중, 신장, 음주력, 약제 투여회수, 날짜에 대한 기록 등, 5) 간손상의 다른 원인을 배제하기 위한 검사결과(A,B,C,D,E형 간염에 관한 혈청학적 조사, 초음파 검사, 세균감염 등)를 고려해야 한다. 이 중 증상 발현까지의 시간은 치료 개시일로부터 5일 내지 90일 사이에 증상이 발현되거나, 회복 후 재폭로 시에는 재투여 개시일로부터 1일에서 15일 사이에 증상이 나타날 때 가장 가능성이 높으며, 치료 종료일로부터 15일 이내에 증상이 발현되어야 한다. 또한 치료 개시일로부터 5일 이내에 증상이 발현되었다면 합당한 원인이 될 수 있다.² 약인성 간손상의 원인 산정법으로 RUCAM scale(=CIOMS scale)⁶가 전 세계적으로 널리 사용되고 있으며 현실적으로는 최선의 방법으로 평가되어⁷ 본 증례보고에서도 RUCAM scale을 이용하여 약인성 간손상 판정을 시행하였다.

약인성 간손상의 치료원칙은 원인 약제의 제거와 보조요법(supportive care)을 제공하는 것이다. 일단 간손상이 시작되면 투약을 중지하더라도 간손상의 진행을 막을 수 없을 때도 있다. 또는 투약 중에 중증도의 간기능 이상이 초래된 예에서 투약을 계속함에도 불구하고 저절로 회복되는 경우도 있다. 그렇지만 필수적인 약제가 아니거나 대체 약제가 있을 때에는 일반적으로 간효소치가 경한 예(정상치의 3배 이내)를 제외하고는 일단 투약을 중지시키는 것이 추천된다.⁸

본 증례의 환자는 2009년 4월 29일부터 변비 증세 개선을 위해 OO한의원에 내원했던 자이다. 환자의 외형상 기욕이 견실하고 골격이 다부지며 안면은 하

악이 발달하였고, 의젓한 용모 등과 상기한 소증 및 성질제간 등을 종합하여 태음인으로 판단하였다. 대변은 5일에 1회 배변하며, 排便難을 겪고 있어 태음인 간수열리열병 중 간조열증에 해당하였고, 열다한 소탕가대황 1제를 복용 후 대변이 1일 1회 정상 배변으로 개선된 바 있다.

상기 환자는 체중감량을 목적으로 식욕항진을 조절하기 원하였으며 대황을 4g에서 6g으로 증량하여 2첩째 투여 중 오심, 미열감, 상복부 불쾌감 발생하였고 본 병원에 입원한 5월25일 검사수치상 간손상을 확인할 수 있었다. 환자의 간손상 발병 시기, 한약 중단 이후 약 7일만에 상승된 ALT 수치의 정상 상한치와의 차이가 절반 이하로 감소한 점, 음주력과 병용하던 다른 약물이 없었던 점, 바이러스성 간염에 대한 혈청학적 검사가 음성이었던 점, 다른 특이증상 호소가 없었던 점 등을 종합해 볼 때 한약으로 유발된 간손상으로 진단할 수 있으며, 약제의 재폭로는 시행되지 않았다. 상기한 약인성 간손상의 세 가지 분류 중에서는 간세포성 손상에 해당하였다. 간독성 진단척도로 쓰이는 RUCAM scale를 통해 점수를 산정해 보면 7가지 항목에서 각각 순서대로 +2, +3, +2, 0, 0, +1, 0점으로 총 8점으로 추산되어 한약인성 간손상의 가능성이 높다고 생각된다. 그러나 환자 진술에 의해 조사가 이루어져 정확한 복용 날짜 및 처방 구성 내역, 5월 25일 이전의 간 손상 수치 등에 오차가 있을 수 있고, 본 병원의 한약이 아니므로 사용된 한약제의 품질을 파악하기 어렵다는 한계점이 있다.

상기환자에게 열다한소탕가대황을 투여한 것이 적절하였는지 여부를 살펴보면 한⁹ 등의 보고에서 태음인 리병론 중 肝熱證은 세부적으로는 급성경과를 가지는 熱證과 만성경과를 가지는 燥熱證으로 구분하며 병의 경과가 1년 이상인 병증은 燥熱證이란 용어를 사용한다고 하였다. 상기 환자의 변비는 수년간의 고질적인 증상이었다. 문헌에서 大便秘에 관해 살펴보면, 『東醫壽世保元·辛丑本』의 「太陰人 肝受熱裏熱病論」에 ‘嘗治 太陰人 年五十近衰者 燥熱病 引飲 小便多 大便秘者用熱多寒少湯 藥本二錢 加大黃一錢 二十貼 得效矣’; 太陰人證有夢泄病 一月內 三四發者 虛勞 重證也 大便秘一日 則宜用熱多寒少湯 加大黃一錢¹⁰이라

하였다. 본 보고에 기재한 熱多寒少湯 加大黃¹錢은 元¹¹의 『東醫四象新編』에 청폐사간탕으로 명명된 바 있으며, 태음인 조열증에 大便秘結이 있는 증을 치료하는 방제로 알려져 있다. 이에 열다한소탕가대황 1제 적용은 적절한 처방이었다고 볼 수 있으며 1제 투여 하여 변비가 개선된 이후 대황을 증량하여 지속 투여 한 것은 적절치 않았다고 사료된다.

상기 처방된 열다한소탕가대황의 독성보고에 대한 구체적 연구는 없으나, 최근 청폐사간탕이나 열다한소탕 및 독활지황탕 복용에 의한 것으로 추정되는 간손상에 대한 보고^{12,13}가 있었고, 이에 반해 김¹⁴ 등의 보고에서 25명의 입원환자를 대상으로 조사한 결과 열다한소탕의 투여가 간손상의 원인이 될 가능성은 굉장히 낮다는 보고가 있어 참고할만 하다.

본 증례에서 대황을 증량한 이후 간 손상이 발생한 점을 바탕으로 대황이 간 독성에 미치는 영향에 대해 살펴보았다. 최근 왕¹⁵ 등의 보고에 의하면 3주간 대황 3g/kg을 투여한 정상 쥐 군에서 간 손상을 시사하는 소견이 관찰되었다. 이같은 대황의 간 독성은 왕¹⁶ 등의 이전 연구에서도 보고된 바 있다. 그러나 동물 실험에서 대황과 emodin이 사염화탄소로 유발된 간 독성에 대해 간 보호적인 작용이 있음이 이미 보고된 바 있어^{17,18} 대황의 간 독성에 관해서는 다양한 의견들이 존재함을 알 수 있다.

체질의학적 관점에서 상기환자에게 열다한소탕가대황의 투여가 비교적 적절하였음에도 불구하고 이같은 간손상이 발생한 것에 대해서는 보통 약인성 간손상이 예측할 수 없는 특이적 면역반응에 의한 것이 많기 때문이라고 생각해 볼 수 있다.¹⁹ 따라서 최근 연구는 약인성 간손상에 대한 환자의 위험요인 중 특히 약물대사 유전자에 대한 연구가 활발해지고 있으며²⁰, 국내의 연구에서도 약인성 간손상 환자의 혈액 검체를 확보하여 유전자 다형성에 대한 분석을 시도하기도 했다.²¹ 한약을 처방할 때 개인의 특이체질에 따라 약인성 간손상이 발생할 수 있음을 유의하여 복용지도를 할 것이며, 부작용이 유발된 환자에게는 적절히 처치를 할 수 있도록 주의해야 할 것이다.

IV. 結 論

본 증례는 특이병력 없는 태음인의 변비에 열다한소탕기대황을 1제 투여한 이후 대황 4g을 대황 6g으로 증량하여 1제를 처방 한 뒤 2첩째 투여 하던 중에 발생한 간손상에 대한 것이다. 환자의 간손상 발병 시기, 한약 중단과 간보호제 투약 이후 간손상 수치가 유의성 있게 감소한 점, 음주력과 병용하던 다른 약물이 없었던 점, 바이러스성 간염에 대한 혈청학적 검사가 음성이었던 점, 다른 특이증상 호소가 없었던 점 등을 종합해 볼 때 한약 복용이 간 손상에 영향을 주었을 것으로 추정되었기에 보고하는 바이다.

한약을 처방할 때 개인의 특이체질에 따라 약인성 간손상이 발생할 수 있음을 유의하고 부작용이 유발된 환자에게는 적절히 처치를 할 수 있도록 주의해야 할 것이다.

V. 參 考 文 獻

- Dept. of Sasang Constitutional Medicine college of Oriental Medicine, the whole nation. Sasanguihak. Seoul:Jipmoondang. 2004:280-281, 290-294,420-421, 705-713. (Korean)
- Chae HB. Clinical features and diagnosis of drug-induced liver injury: single topic symposium. Korean J Hepatol. 2004;10(1):7-16. (Korean)
- Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. Clin Liver Dis. 2003;7(2):453-473
- Pittler MH, Ernst E. Systemic Review:hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(5):451-471
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international Consensus Meeting. J Hepatol.1990;11:272-276
- 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. 1993;46(11):1323-1330
- Lucena MI, García-cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol.2008;22(2): 141-158
- Ahn BM. Diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Korean J Hepatol. 2001;7(1):45-63. (Korean)
- Han KS, Park SS. The study on prescription's combination of Taeumin. J of Sasang Constitutional Medicine. 2007;19(2):1-10. (Korean)
- Lee JM. Donguisusebowon. Eulyumunhwasa. 2002. (Korean)
- Won JS. Dongui sasang shinpyun. Munusa. 1929. (Korean)
- Kim JC, Park HM, Cho HS, Park JH, Lee JE, Song CH, Oh SW, Sun SH. Comparison of liver function test score by herbal medication duration. Korean J.Orieh.int.med. 2005;aut(1):37-45. (Korean)
- Lee SH, Lee MS, Song MD. One case of the hepatic injury suggested toxic hepatitis(drug induced hepatitis) in the treatment of oriental medicine for cerebral infarction. Korean J.Orieh.int.med.2000;21(5):869-872. (Korean)
- Kim TH, Hong SY, Han DN, Lim EC. The effects of constant use of yeoldahanso-tang on liver function. J of Sasang Constitutional Medicine. 2007;19(3):217-226. (Korean)
- Jiabo Wang, Yanling Zhao, Xiaohe Xiao, Huifang Li, Haiping Zhao, Ping Zhang and Cheng Jin. Assessment of the renal protection and hepatotoxicity of rhubarb extract in rats. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 124(1):18-25
- Q.X.Wang, C.Q.Wu, M.Y.Liao. Study on the toxicity of rhubarb and main components contained in it. Journal of Toxicology. 2007;21:301 - 302
- Y.P.Zhou, J.L.Jiang. Review on the pharmacological researches of rhubarb, Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica. 1991;7:41 - 43
- Y.T. Zhan, H.S. Wei, Z.R. Wang, X. Huang, Q.F. Xu, D.G. Li, H.M. Lu. Effects of emodin on hepatic fibrosis in rats. Chinese Journal of Hepatology. 2001;9:235 - 239

19. Yun YJ, Shin BC, Shin WJ, Jang IS. Suggestion of herbal medicine-induced liver injury investigation forms for improving the research quality of herbal safety. Korean J.Orieh.int.med. 2009;30(1):181-190. (Korean)
20. Pachkoria K, Lucena MI, Molokhia M, Cueto R, Carballo AS, Carvajal A et al. Genetic and molecular factors in drug-induced liver injury:a review. Curr Drug Saf. 2007;2(2):97-112
21. Yoo TW, Kim BI, Kim JB, Kim DJ, Kim JW, Baik SK, Kim KS, Cheon GJ. The survey for the actual condition of drug medication and development of health care cost associated with toxic liver injury in Korea; a multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic liver injury. Korean J Hepatol. 2007;13(1):34-43. (Korean)