인삼백합탕이 와파린 복용 중인 뇌졸중 환자의 INR (International Normalized Ratio) 수치에 미치는 영향

김철현^{1,2,*}, 김광호^{1,2}, 이영웅^{1,2}, 강선이^{1,2}

¹원광대학교 광주한방병원 한방내과, ²원광대학교 한의과대학 순환신경내과학교실

Effects of Insambaeckhab-tang on International Normalized Ratio Levels in a Cardioembolic Stroke Patient Taking Warfarin

Cheol-hyun Kim^{1,2,*}, Kwangho Kim^{1,2}, Young-ung Lee^{1,2}, Sunny Kang^{1,2}

¹Department of Korean Internal Medicine, Wonkwang University Gwangju Medical Center, Gwangju, ²Department of Internal Medicine and Neuroscience, College of Korean Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Received September 6, 2021

Revised September 7, 2021

Accepted September 10, 2021

*Corresponding Author

Cheol-hyun Kim

Department of Korean Internal Medicine,

Wonkwang University Gwangju Medical

Center, 1140-23, Hoejae-ro, Nam-gu,

Gwangju 61729, Korea

Tel: +82-62-670-6412

Fax: +82-62-670-6492

E-mail: user2307@hanmail.net

Introduction: This study aimed to report that INR level of a patient with cardioembolic stroke taking warfarin was adjusted through herbal medicine administration without adjusting the dose of warfarin.

Case Presentation: This is a case of 64-year-old male patient diagnosed with cardioembolic stroke. The patient's INR level fluctuated greatly during the our hospital stay, so we requested near university hospital to adjust the warfarin dose, but they only told that it was because of the herbal medicine and did not adjust the warfarin dose. So, we controlled the INR level by ourselves through herbal medicine administration.

Conclusion: For patients taking warfarin with fluctuating INR levels, the most economical and convenient method is to adjust the warfarin dose appropriately. However, if that is not possible, it is thought that a positive effect can be achieved through the combination of herbal medicines.

Keywords: Case report, Cardioembolic stroke, Warfarin, INR, Insambaeckhab-tang

INTRODUCTION

심장색전성 뇌졸중(cardioembolic stroke) 환자는 허혈성 뇌졸중 재발 방지를 위해 와파린을 복용하게 된다¹⁾. 이 때 환자의 INR은 2-3 사이를 유지하는 것을 목표로 하게 된다. INR 수치가 이보다 낮아지면 허혈성 뇌졸중의 발생할 확률이 높아지고, 높아지면 출혈이 발생할 확률이 높아지기 때문에 와파린 복용자는 정기적인 혈액검사를 통해 INR 수치를 확인한다²⁾.

하지만 대한민국은 대형병원의 환자집중현상으로 인해³⁾ INR 수치에 문제가 있더라도 즉각 방문하여 와파린의 용량을 조절하는데 어려움이 있으며, 특히 한방병원에 입원해 있을 경우 이원화된 의료체계상 원활한 협진이 이루어지지 않고 있다⁴⁾. 이러한 상황에서 본원에서는 심장색전성 뇌졸중 진단을 받고 와

파린을 복용 중인 환자의 INR 수치를 와파린의 용량 조절 없이 한약 병용 투여를 통해 조절한 바가 있어 보고하는 바이다.

CASE REPORT

1. 대상환자 정보 및 임상연구심사위원회 승인

본 증례보고는 본원 한방내과에서 2019년 9월 5일부터 2020년 1월 6일까지 입원치료받은 심장색전성 뇌졸중 환자(남/64세) 1명을 대상으로 하였으며, 후향적 증례 기술로써 IRB 심의면제(WKIRB 2021-08)을 받았다.

2. 환자의 증상과 병력 그리고 진단적 평가

본 환자는 2019년 7월 31일 OO대학교병원에서 색전증으로 인한 다발성 뇌경색증 진단받은 자로 뇌경색증(Fig. 1)으로 인한 인지기능 저하, 섬망 및 좌측 편마비 증상 개선 위해 2019년 9월 5일 본원으로 전원되었다. OO대학교병원에서 처방받은 약물(Table 1)은 그대로 본원에서도 유지토록 하였다.

3. 치료적 중재 및 경과(Fig. 2)

1) 2019년 9월 5일 입원 당일

OO대학교병원 소견서에 의거할 때 OO대학교병원 입원 당

Figure 1. July 31, 2019, Diffusion Weighted MR Image of Brain; Multiple cerebral infarction due to cardiac embolism.

시 INR 수치 2-3으로 유지되었다고 하나, 한약과 침치료를 포함한 본원의 치료가 시행되기 전인 본원 입원 검사에서 INR 수치 4.16이 확인되었다. 환자 및 보호자에게 OO대학교병원 입원 당시보다 INR 수치가 연장되고 있는 추세일 수 있기 때문에 본원에서 지속적으로 INR 수치를 측정하고, 필요시 OO대학교병원으로 와파린 용량 조절을 의뢰하겠다고 설명하였다. 입원 결과 설명 이후 익일부터 백회(GV20), 좌측 태양(EX-HN5), 거료(ST3), 지창(ST4), 곡지(LI11), 외관(TE5), 합곡(LI4), 양릉천(GB34), 절골(GB39), 태충(LR3)에 매일 1회 침치료를 시행하였으며 한약은 인지기능 개선 목적으로 인삼양명탕⁵⁾ (Table 2)을 하루 3회 복용토록 하였다.

2) 2019년 9월 20일

INR 수치 5.2 확인되어 OO대학교병원에 와파린 용량 조절 의뢰하였으나 OO대학교병원에서는 환자에게 설명하길 한약 때문에 오른 것으로 보이니 한약을 중단하고 와파린은 4일 동안 중단했다가 기존의 용량(하루 4.5 mg)과 동일하게 재복용하라고 하였다. 와파린은 일상적으로 먹는 음식에 의해서도 영

Table 1. Composition of per os medication

Product name (ingredients label)	Dose
Magmil Tab. (Magnesium Hydroxide 500 mg)	3 T # 3
Dichlozid Tab. (Hydrochlorothiazide 25 mg)	0.5 T # 1
Norvasc Tab. 5 mg (Amlodipine Besylate 6.944 mg)	1 T # 1
Rovaid Tab. 5 mg (Rosuvastatin Calcium 5.2 mg)	1 T # 1
Dexilant DR Cap. 30 mg (Dexlansoprazole 30 mg)	1 T # 1
Cuparin Tab. 2 mg (Warfarin Sodium 2 mg)	1 T # 1
Warfarin Tab. Jeil (Warfarin Sodium 5 mg)	0.5 T # 1

Figure 2. Timeline of The Case; The type of herbal medicine or the dose of warfarin was changed after checking the INR value for the day.

향을 받을 수 있는 바⁶⁾ 한약과의 상호작용도 고려할 수 있겠지만, 본 의료진은 다음과 같은 이유로 한약에 의해서 INR 수치가 연장되었을 가능성은 낮다고 판단하였다. 첫째, 본원 한약을 복용하기 이전의 입원 검사에서 이미 OO대학교병원 소견서에 기재된 INR 수치보다 연장되어 있었다는 점, 둘째, OO대학교병원에서는 본원에서 처방한 한약에 어떤 한약재가 들어가는지 전혀 모르는 상태에서 이야기한 소견이었다는 점, 셋째, 인삼양영탕의 구성약재 중 하나인 인삼이 와파린의 흡수에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있지만, 오히려 와파린의 항응고 작용을 저해하는 쪽으로 작용한다는 보고가 있다는 점⁷⁾, 넷째, 인삼양영탕의 구성약재 중 하나인 당귀가 와파린의 항응고 작용을 촉진한다는 보고가 있으나 그것은 단독으로 수개월간 장기적으로 사용했을 때라는 점⁸⁾이었다. 상기와 같은 근거 이외에 환자가 인삼양영탕을 복용한 이후 보호자와의 전화통화 등의 일상생활에 있어 인지증상 개선을 보여 보호자가 지속적인 처방을 원하였기 때문에 인삼양영탕은 지속처방하며, INR 수치를 정기적으로 확인하기로 하였다.

3) 2019년 9월 23일

인삼양영탕은 하루 3번 지속복용하고, 와파린은 2019년 9월 20일부터 복용 중단한 상태에서 2019년 9월 23일 INR 수치 1.25 확인하였고, 당일 저녁부터 와파린 기존과 동일한 용량(하루 4.5 mg)으로 복용을 시작하였다.

4) 2019년 9월 30일

인삼양영탕 하루 3번, 와파린 기존과 동일한 용량(하루 4.5

mg)으로 지속 복용하고 있었으며, INR 수치 2.41 확인되었다.

5) 2019년 10월 7일

인삼양영탕 하루 3번, 와파린 기존과 동일한 용량(하루 4.5 mg)으로 지속 복용하고 있었으며, INR 수치 4.13 확인되었다.

6) 2019년 10월 17일

인삼양영탕 하루 3번, 와파린 기존과 동일한 용량(하루 4.5 mg)으로 지속 복용하고 있었으며, INR 수치 5.36 확인되었다. OO대학교병원 정기진료일이 많이 남은 상태에서 환자와 보호자 와파린을 중단하는 것에 대해 불안감 호소하였기 때문에 와파린을 기존의 용량(하루 4.5 mg)으로 유지하고 한약을 통해 INR 수치 조절을 시도해보기로 하였다. 한의학 의서에는 비록 INR 수치에 관한 언급은 없지만 INR 수치가 연장되면 출혈이라는 증상으로 나타나게 되므로, 출혈 증상에 응용 가능한 처방이 INR 수치의 조절에 도움이 될 것이라는 가정하에 황련아교탕⁹⁾ (Table 3)을 선방하였고, 당일 저녁부터 복용 시작(하루 3회)하였다.

7) 2019년 10월 22일

와파린은 기존의 용량(하루 4.5 mg)을 계속 유지하고, 황련아교탕 하루 3회 복용하고 있는 상태에서 2019년 10월 22일 측정된 INR 수치 2.3 확인되었다.

8) 2019년 10월 29일

와파린은 기존의 용량(하루 4.5 mg)을 계속 유지하고, 황련아교탕 하루 3회 복용하고 있음에도 다시 INR 수치가 3.66으로 연장되는 경향을 보였다.

9) 2019년 11월 8일

와파린은 기존의 용량(하루 4.5 mg) 계속 유지하고, 황련아교탕 하루 3회 복용하고 있는 상태에서 INR 수치 4.63 확인되었다. 비록 황련아교탕을 복용하고 있음에도 INR 수치가 다시 연장되는 추세이긴 하지만 5.36이던 수치가 황련아교탕 복용 후 약 5일만에 2.3으로 낮아진 것은 우연이 아니라고 판단되어 처방을 변경하여 다시 조절해보기로 하였다. 황련아교탕

Table 2. Components and one day dose of Insamyang-yeong-tang

Medical plants	Weight (g) devide (#) three times
<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	18 g # 3
<i>Angelica gigas</i> Nakai	9 g # 3
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey	9 g # 3
<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	9 g # 3
<i>Astragalus membranaceus</i> Bge.	9 g # 3
<i>Cinnamomum cassia</i> Presel	9 g # 3
<i>Citrus unshiu</i> Markovich	9 g # 3
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	9 g # 3
<i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.	6 g # 3
<i>Schisandra chinensis</i> Baill.	6 g # 3
<i>Saposhnikovia divaricata</i> Schischk	6 g # 3
<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	6 g # 3
<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	9 g # 3
<i>Zizyphus jujube</i> var. <i>inermis</i> Rehder	6 g # 3

Table 3. Components and one day dose of Hwang-ryeonagyo-tang

Medical plants	Weight (g) devide (#) three times
<i>Coptis chinensis</i> Franch.	12 g # 3
<i>Equus asinus</i> L.	12 g # 3
<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	9 g # 3
<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	9 g # 3

중 특히 아교가 약리학적으로 지혈 작용을 가지고 있으므로¹⁰⁾ 주효한 효과를 냈으리라는 추정과, 인삼이 와파린의 흡수를 저해한다는 연구⁷⁾를 바탕으로 인삼과 아교가 동시에 들어가면서 출혈에 쓰는 처방을 검색하여 인삼백합탕¹¹⁾ (Table 4)을 익일 (2019년 11월 9일)부터 처방하기 시작하였다.

10) 2019년 11월 15일

와파린 동일 용량(하루 4.5 mg), 인삼백합탕을 하루 3회 복용하고 있는 상태에서 INR 수치 2.84 확인되었다.

11) 2019년 11월 22일

와파린 동일 용량(하루 4.5 mg), 인삼백합탕을 하루 3회 복용하고 있는 상태에서 INR 수치 2.66 확인되었으며, 환자와 보호자에게는 INR 수치가 2-3 사이로 유지될 경우 OO대학교병원 정기진료일까지는 인삼백합탕을 지속투여할 것이나, 만약 INR 수치가 2보다 낮아진다면 중단할 것이라 설명하였다.

12) 2019년 11월 26일

와파린 동일 용량(하루 4.5 mg), 인삼백합탕을 하루 3회 복용하고 있는 상태에서 INR 수치 1.27까지 낮아진 것이 확인되어 인삼백합탕 투여 중단하였다. 지금까지의 상황을 기록한 소견서를 OO대학교병원에 보냈으나, OO대학교병원 진료의는 한약 때문에 INR 수치가 너무 낮아졌으니 와파린을 3일 동안 증량(하루 7 mg)해서 복용하여야 한다고 환자에게 지도하

였다. 환자와 보호자에게는 본원에서 의도적으로 한약을 통해 INR 수치를 낮춘 것이기 때문에 와파린 증량 없이 본원 한약만 중단하면 된다고 설명하였으나 보호자가 OO대학교병원 소견에 따르기를 위하여 증량해서 복용토록 하였다.

13) 2019년 11월 29일

와파린을 증량(하루 7 mg)하여 복용하고, 한약은 중단한 상태에서 INR 수치 3.45 확인하였고, OO대학교병원 소견대로 와파린을 이전의 용량(하루 4.5 mg)으로 다시 복용토록 하였다. 보호자에게는 본원 입원 당시 와파린 용량(하루 4.5 mg)에도 이미 INR 수치가 연장되고 있는 추세였기 때문에 와파린을 감량하지 않는 한 수치가 다시 연장될 가능성이 높을 것으로 예상된다고 설명하였다.

14) 2019년 12월 9일

한약은 2019년 11월 26일부터 복용 중단, 와파린은 입원 당시의 용량(하루 4.5 mg)을 복용하고 있는 상태에서 INR 수치 4.32 확인되었다. 한약을 복용하고 있지 않음에도 불구하고 여전히 INR 수치가 연장되고 있다고 진료의뢰서를 작성하였고, 그제서야 OO대학교병원에서는 와파린을 감량(하루 4 mg)하였다.

15) 2019년 12월 16일

한약은 중단, 와파린은 감량(하루 4 mg)하여 복용하고 있는 상태로 INR 4.13 확인되었다.

16) 2019년 12월 23일

한약은 중단, 와파린은 감량(하루 4 mg) 복용하고 있는 상태로 INR 2.83 확인되었다.

Table 4. Components and one day dose of Insambaekhab-tang

Medical plants	Weight (g) devide (#) three times
<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	12 g # 3
<i>Poria cocos</i> Wolf	12 g # 3
<i>Lilium lancifolium</i> Thunb.	12 g # 3
<i>Equus asinus</i> L.	12 g # 3
<i>Asparagus cochinchinensis</i> Merr.	12 g # 3
<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	9 g # 3
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey	9 g # 3
<i>Schisandra chinensis</i> Baill.	9 g # 3
<i>Astragalus membranaceus</i> Bge.	9 g # 3
<i>Pinellia ternate</i> Breit.	9 g # 3
<i>Prunus armeniaca</i> var. <i>ansu</i> Maxim.	9 g # 3
<i>Asiasarum heterotropides</i> var. <i>mandshuricum</i> Kitag.	3 g # 3
<i>Carthamus tinctorius</i> L.	3 g # 3
<i>Cinnamomum cassia</i> Presel	3 g # 3
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	3 g # 3

DISCUSSION AND CONCLUSION

본 연구는 한약복용의 효과를 객관적인 혈액검사를 통해 확인하였다.

2019년 11월 26일 INR 수치가 1.27까지 낮아졌을 때 OO대학교병원에서 와파린을 증량하지 않았었다면 동일 용량의 와파린 복용 중에 인삼백합탕만 중단했을 뿐인데 INR 수치가 연장되는 것이 확인되었을 것이고, 따라서 인삼백합탕 투여와 INR 수치 간의 인과관계가 보다 명확하게 확인되었을 것이다. 그러나 OO대학교병원에서 2019년 11월 26일부터 와파린을 증량했기 때문에 이로 인해 INR 수치가 연장된 것인지, 인삼백합탕을 중단해서 INR 수치가 연장된 것인지는 불분명한 부분이 있다. 하지만 인삼백합탕을 투여하면서부터 지속적인 INR 수치 감소를 보였으며, 본원 입원 이후 처음으로 INR 수치가 2보다 낮아졌다는 점, 그리고 이후 모든 한약을 중단하고

와파린 용량을 감량했음에도 4가 넘는 INR 수치가 2-3 사이로 낮아지기까지 약 2주가 걸렸으나 인삼백합탕 복용 약 6일 만에 4.63이던 수치가 2.84로 낮아졌다는 점을 고려할 때 인삼백합탕이 INR 수치를 조절하는데 있어 유의미한 효과를 보인 것으로 사료된다.

본 연구의 또다른 의미는 똑같이 인삼이 들어간 처방이라도 어떤 한약재들과 조합되느냐에 따라 효과가 달라질 수 있다는 것이다. 똑같이 인삼이 들어간 처방이지만 인삼양영탕과는 달리 인삼백합탕이 INR 수치를 유의미하게 감소시키는 효과를 보였다. 이는 한의학에서 동일한 한약재라도 어떤 약재와 배합되느냐에 따라 그 효과가 달라진다고 보는 것¹⁰⁾이 결코 무의미하지 않음을 의미한다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 환자의 식이가 INR 수치에 영향을 미쳤을 가능성이 있다는 점이다. 하지만 본 환자는 본원 입원 기간동안 규칙적으로 병원식만을 섭취하였으며, 병원식에 INR time에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려진 캐모마일, 마늘, 은행 등¹²⁾은 포함되지 않았기 때문에 식이가 INR 수치를 연장시켰을 가능성은 높지 않을 것으로 사료된다. 둘째, OO대학교병원 소견처럼 인지 기능 개선을 위해 처방했던 인삼양영탕에 의해 INR 수치가 연장됐을 가능성도 존재한다는 점이다. 하지만 인삼양영탕을 복용하기 이전에 본원 입원 검사에서 이미 INR 수치가 4를 넘었던 점, OO대학교병원은 본원에서 사용한 한약재는 전혀 모르는 상태에서 한약을 복용한다는 이야기만 듣고 그런 소견을 이야기했던 점, 최종적으로 모든 한약을 끊은 상태에서 입원시와 동일한 와파린 용량을 복용했을 때도 INR 수치가 연장되는 경향을 보였던 점을 고려할 때 인삼양영탕에 의해 INR 수치가 연장됐을 가능성은 낮을 것으로 사료된다.

본 연구는 비록 1례에 불과하지만 비교적 명확한 인과관계를 보였다는 점, 한약의 단기복용으로 혈액학적인 검사상 유의미한 수치 변화를 일으켰다는 점에서 그 의미는 작지 않을 것으로 사료된다. INR 수치의 변동이 심한 와파린 복용 환자에 있어 가장 경제적이고 편리한 방법은 와파린 용량을 적절하게 조절하는 것이나, 만약 그것이 여의치 않을 경우 한약 병용을 통해 긍정적인 효과를 도모할 수 있을 것으로 사료된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Cheol-hyun Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1117>

Kwangho Kim, <https://orcid.org/0000-0002-4561-591X>
Young-ung Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8657-4950>
Sunny Kang, <https://orcid.org/0000-0001-8201-4630>

REFERENCES

1. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
2. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose? *Circulation*. 2014;130:e191-3.
3. Jang SI. The improvement strategy and causes of the patients' concentrations on large hospitals. *Public Health Affairs*. 2019;3:165-9.
4. Lee KJ, Lee GR, Song YK. A report on the status of cooperation through the Korean medicine and western medicine collaboration process. *JKMR*. 2019;29: eISSN2288-4114.
5. Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y, Asou H, et al. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2016;16:85-92.
6. Kim JS. Antithrombotic management in atrial fibrillation. *International Journal of Arrhythmia*. 2011;12:8-11.
7. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf*. 2002;25: 323-44.
8. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product--drug interactions. *Am J Health Syst.Pharm*. 2002;59:339-47.
9. Maeng W. Sanghanglon-gaeseol. Wonkwang University Press. 2008:296-7.
10. Ju YS. Ungok Herbology. Jeonju: Woosuk, Press. 2013: 1319-21.
11. Hwang DY. Bang-Yak-Hap-Pyun. Seoul: Publishing Company Namsandang. 2001:176-7.
12. Jeon HR, Park JS. Development and application of a self-management program based on prothrombin INR monitoring for patients with cardiac valve replacement. *J Korean Acad Nurs*. 2015;45:554-64.