대한임상신경생리학회지 제 3 권 제 1 호
Journal of the K. S. C. N. Vol. 3, No. 1

감초 유발성 저칼륨혈성 근병증

인제대학교 서울백병원 신경과, 해부병리과, 내과§, 서울대학교병원 신경과†*

박경석 · 정재면 · 주 미* · 임경호§ · 이광우†

Licorice-induced Hypokalemic Myopathy

Kyung-Seok Park, M.D., Jae-Myun Chung, M.D., Mee Joo M.D.*,
Kyung Ho Lim M.D.§, Kwang-Woo Lee M.D.†

Department of Neurology, Anatomical Pathology*, and Internal Medicine§,
Inje University Seoul Paik Hospital, Department of Neurology†, Seoul National University Hospital

- Abstract -

Licorice is widely used as a Chinese(herbal) medicine. The glycyrrhizin, a main ingredient of the natural licorice, has a potent mineralocorticoid effect which may cause severe hypokalemia and muscle paralysis. We present a 60-year-old woman, who had been ingesting one or two spoonful of licorice powder daily for about one year, developed acute flaccid quadriparesis with high levels of serum muscle enzymes and the typical features of mineralocorticoid excess such as severe hypokalemia and metabolic alkalosis. Both plasma renin activity and serum aldosterone level were below the normal values. This case indicates that licorice-induced hypokalemic myopathy should be considered in the differential diagnosis of a patient with acute quadriparesis and hypokalemia.

Key Words : Licorice, Glycyrrhizin, Glycyrrhetinic acid, Hypokalemic myopathy, Pseudoaldosteronism

서 론

감초는 한약에서 아주 흔하게 처방 되는 약재이다. 주 성분은 glycyrrhizin이며 서양의학에서도 알레르기 질환과 간질환에 효과가 있다고 알려져서 실제 임상치료에 이용된 적이 있다. 또한, 감초는 미국과 유럽에서 음식과 음료수, 위장약과 결핵약 등에 감미료로도 사용되어 왔다. Cayley[1]가 1950년에 감초가 첨가된 결핵약을 복용한 후에 저칼륨혈증과 신체마비 증상을 보인 환자를 처음으로 보고한 이래, 감초에 의한 저칼륨성 근병증은 세계적으로 약 60 증례가 보고되고 있다.

저자들은 감초를 장기간 복용해오던 환자에서 발생한 저칼륨혈성 근병증을 진단하고, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

60세 여자환자가 내원 2주 전부터 시작된 사지부전마비를 주소로 응급실을 내원하였다. 환자는 내원 2주 전부터 상기도 감염 증상이 있었으며, 이후 사지부전마비가 동반되었다. 사지부전마비는 근위부가 심했으며 신체 좌우에 대칭적이었고, 증상이 악화되고 호전되는 양상이 약 2~3일 간격으로 반복되었으며, 내원 하루 전

교신저자 : 박 경 석
서울특별시 중구 저동 2가 85번지
인제대학교 의과대학 서울백병원 신경과학교실
TEL) 02 - 2270 - 0915, FAX) 02 - 2267 - 0916, e - mail)pks1126@chollian.net

갑자기 심해졌다. 통증은 호소하지 않았다. 과거력상 환자는 내원1년 전부터 감초, 은행열매, 살구씨, 도라지 등을 갈아서 매일 1~2회 한 숫가락 씩 복용해 왔으며, 이즈음부터 고혈압을 진단받고 manidipine을 하루 10 mg씩 복용하고 있었다.

신체검사상 내원 당시 활력징후는 혈압이150/80 mmHg, 심박수가 96/min, 체온이 37.2℃, 그리고 호흡수가 24/min 였다. 신경학적 검사상 뇌신경 검사에서는 이상소견이 없었고, 근력은 상하지의 근위부에서는 MRC grade II, 원위부에서는 MRC grade IV 였으며, 이완성 부전마비의 양상이었다. 감각검사는 특이 소견이 없었고, 건반사는 전체적으로 감소되었는데 특히 하지에서는 유발되지 않았다. 바빈스키 징후나 다른 병적 반사는 관찰되지 않았다.

혈액검사상 백혈구가 11,600/μl(정상치 4.000~10.000/μl) 였고, 생화학 검사상 소디움이 142 mEq/L (정상치 135~145 mEq/L), 포타슘이 1.8 mEq/L(정상치 3.5~5.5 mEq/L), 포도당이 257 mg/dl(70~110 mg/dl), AST(SGOT)/ALT(SGPT)가 126/115 IU/L(정상치 40 IU/L 이하), creatine kinase(CK)가 3488 IU/L(정상치 26~200 IU/L), LDH가 634 IU/L(정상치 120~520 IU/L), 단백질이 5.8 g/dl(정상치 6.7~8.3 g/dl), 알부민이 3.3 g/dl(정상치 3.8~5.3 g/dl) 이고 myoglobin이 양성이었다. 혈장 renin 활성도는 0.01 ng/ml/h 이하(정상치 0.15~2.33 ng/ml/h), aldosterone은 1.0 ng/dl 이하(정상치 1.0~16.0 ng/dl) 였으며, 동맥혈 가스검사는 pH 7.58, pCO_2 42.5 mmHg, pO_2 68.5 mmHg, HCO_3^- 39.2 mmol/L, 산소포화도 95.1%로 대사성 알칼리증의 소견을 보였다. 소변검사상 포도당이 1000 mg/dl, 단백질이 72 mg/dl 이고, myoglobin이 양성이었다. 24시간 소변검사상 소디움이 125 mEq/day, 포타슘이 44 mEq/day 였다. 심전도 검사에서는 뚜렷한 U 파가 관찰되었다.

입원 2일째 시행한 신경전도검사는 정상 소견이었고, 근전도검사상 제일 배측골간근(first dorsal interosseous muscle)에서는 특이 소견이 없었으나, 삼각근(deltoid muscle)과 외측광근(vastus lateralis muscle)에서 휴식시에는 세동전위(fibrillation)와 양성예파(positive sharp wave)가 나타났고, 작은 진폭과 짧은 지속시간의 다상성 운동단위전위(polyphasic motor unit potential)가 관찰되었으며, 조기 동원(early recruitment) 및 완전간섭양상(full or complete interference pattern)을 보여 근병증을 시사하는 소견이었다.

입원 4일째 우측 외측광근(vastus lateralis muscle)에서 근생검을 시행하였다. 광학현미경 소견상 근섬유 크기의 다양성, 부분적인 근섬유의 변성 또는 괴사, 내부핵(internal nucleus)의 증가, 그리고 간질(interstitium)과 혈관주위에 소수의 단핵구의 침윤이 관찰되어 경미한 원발성 근병증을 시사하였다(Fig. 1).

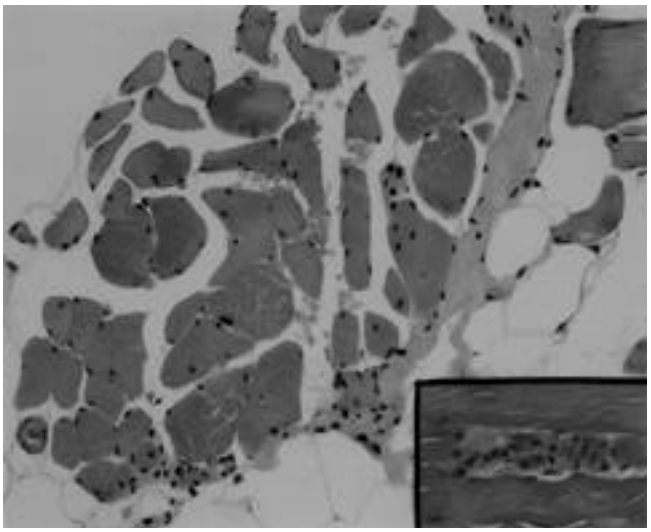

Figure 1. *Microscopically, muscle biopsy shows mild size variation and atrophy of myofibers with focal segmental degeneration(inset)(H & E, ×100; inset, ×200).*

환자는 입원 후 감초가루의 복용을 중단하였고, 입원 2일째부터 경구와 정맥을 통해 포타슘을 투여하였다. 입원 3일째는 근력약화가 호전되기 시작하였고(당시 포타슘 농도, 2.3 mEq/L), 입원 7일째에는 혼자 걷고 일상생활에 지장이 없는 정도로 호전되었다(당시 포타슘 농도, 4.8 mEq/L). 입원 10일째 검사한 CK치는 101 IU/L 였다. 입원 15일째 시행한 근전도검사상 특이 소견이 없었으며, 당시 신경학적 검사도 정상 소견이었다.

고 찰

1946년에 Revers[2]가 위궤양 환자의 치료에 감초를 사용한 후 환자의 20 %에서 고혈압과 부종이 발생한 것을 발견하고, 감초에 전해질부신피질호르몬(mineralocorticoid)과 유사한 효과가 있음을 밝혔다. Cayley[1]는 1950년에 폐결핵의 치료제로 para-aminosalicylic acid(PAS)를 복용 중인 2명의 환자에서 심전도 이상과 신체마비증상이 발생한 경우를 처음으로 보고하였다. 당시 영국과 호주에서는 PAS에 감초가 감미료로 첨가되어 있었다. 이 환자들은 저칼륨혈증을 보였고, PAS복용을 중단한 후에 마비증상은 호전되었다. 하지만 당시에 Cayley는 PAS에 의해서 저칼륨혈증이 유발되었다고 잘못 추정하였다. 저칼륨혈증의 원인이 PAS 자체가 아니고 첨가제인 감초 때문인 것으로 밝혀진 것은 1951년 Strong[3]에 의해서 였다.

1992년 Shintani 등[4]은 그 당시까지 보고된 59 증례를 정리하여 보고하였다. 대부분의 환자들에서 주로 나타난 임상증상은 이완성 사지마비 였으며, 좌우 대칭성이고 근위부가 더 심한 양상이었다. 근육통이 32.2%에

서 관찰되었고 사지에 이상감각증을 호소하는 환자들도 27.1% 였다. 검사상에서 평균 혈청 포타슘치는 1.98 mEq/L, 평균 CK치는 5,386 IU/L, 평균 aldosterone 농도는 2.92 ng/dl(정상치: 2.0~13.0 ng/dl), 그리고 평균 혈장 renin 활성도는 0.17 ng/ml/h(정상치: 0.8~4.4 ng/ml/h) 였다. 근생검은 17명에서 시행되었고, 조직학적으로는 탐식작용(phagocytosis)이 동반된 근섬유의 변성 및 괴사, 근섬유의 위축, 그리고 반응성 염증세포의 침윤을 주된 소견으로 하는 근병증에 해당하였다. 예후는 상당히 양호해서 감초의 섭취를 중단하고 포타슘을 보충한 후 59명 중 57명이 완전히 회복되었다. 감초를 복용하고 있는 환자에서 저칼륨혈성 근병증을 촉발시키는 요인으로는 저칼륨혈증을 악화시키는 이뇨제 복용, 설사 그리고 알코올중독 등이 제시되었다. 본 증례는 임상증상에서 근육통과 감각증상이 없었다는 것이 Shintani 등의 보고와 약간 다른 점이었으나, 그 외의 임상증상과 혈액검사 및 근생검 소견은 그동안 보고된 감초 유발성 저칼륨혈성 근병증의 주된 소견과 일치하였다. 촉발요인은 확실하지는 않지만 내원 2주전부터 있었던 상기도 감염 후에 증상이 발생한 점으로 미루어 보아 이것과 연관된 것으로 추정되었다.

감초에 의해서 저칼륨성 근병증이 생기는 기전은 주성분인 glycyrrhizin의 전해질부신피질호르몬 효과에 의한 것으로 밝혀졌다. Revers[2]는 glycyrrhizin의 활성형인 glycyrrhetinic acid가 전해질부실피질호르몬과 유사한 효과가 있음을 처음으로 주장하였다. glycyrrhetinic acid의 화학적 구조는 desoxycorticosterone과 상당히 유사하다. 감초를 과량 복용한 후에 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증과 고혈압이 발생하는 질환을 Conn 등[5]은 '감초 유발성 가성알도스테론증(licorice-induced pseudoaldosteronism)'이라고 불렀다. glycyrrhizin이 저칼륨혈성 근병증을 유발시키는 구체적인 기전은 glycyrrhetinic acid가 신장에 직접 전해질부실피질호르몬 효과를 나타내거나[6], 또는 간접적으로 알도스테론 효과를 증가 시켜서[7] 이차적으로 전해질부실피질호르몬 효과를 가져오는 것으로 예측되고 있다. 결과적으로 신장의 원위부 세뇨관에서 소디움의 재흡수가 증가되고 포타슘의 배설이 증가되어 저칼륨혈증이 유발되는 것이다[8].

치료로는 먼저 감초 성분의 섭취를 중단해야 하며, 대부분 환자들의 혈청 포타슘치가 2.0 mEq/L 이하 이므로 입원시켜서 포타슘치를 서서히 교정하도록 한다. 또한 저칼륨혈증에 의한 부정맥 등의 심장질환에 특별한 주의가 필요하다.

저칼륨혈증과 동반되어 근마비를 유발하는 질환 중에서 가장 잘 알려지고 흔한 원인은 가족성 저칼륨혈성 주기성 마비이다. 그 외에 산발적인 증례들이 다양한 원인에 의해서 발생될 수가 있는데 갑상선중독성 주기성 마비, 바리움(barium) 중독증, 신뇨세관산증(renal tubular acidosis), 일차성 고알도스테론증, 위장관을 통한 포타슘손실 등이 그 예이다.[9,10] 또한 약제로는 감초 이외에도 Ampotericin B, 이뇨제, 그리고 완하제(laxatives) 등이 있다.[11] 그러므로, 이완성 근마비를 호소하는 환자에서 검사소견상 저칼륨혈증이 발견된다면 가족성 저칼륨혈성 주기성 마비 이외에도 저칼륨성 근병증의 가능성을 반드시 고려해야 할 것이다. 또한 우리나라의 현실에서 한약에 감초가 아주 흔하게 첨가되기에 병력청취상 장기적인 한약 복용의 유무를 알아보는 것이 중요하다고 하겠다.

참고문헌

1. Cayley FEW. Potassium deficiency in p-aminosalicylic acid therapy. Cardiac and paralytic effects. *Lancet* 1950;I:447-448.
2. Revers FE. Heeft Succus Liquiritae een genezende werking op de Maagzweer? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1946;90:135-137.
3. Strong JA. Serum potassium deficiency during treatment with P.A.S. and licorice extract. *Br Med J* 1951;ii:998-1002.
4. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T. Glycyrrhizin (Licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur Neurol* 1992;32:44-51.
5. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 1968;205:492-496.
6. Ulman A, Menard J, Corvol P. Binding of glycyrrhetinic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 1975;97:46-51.
7. Ishikawa S, Saito T. The effect of glycyrrhetinic acid on the action of aldosterone in stimulating sodium transport in frog skin. *Endocrinol Jpn* 1980;27:697-701.
8. Feldman D, Funder JW, Edelman IS. Subcellular mechanisms in the action of adrenal steroids. *Am J Med* 1972;53:545-560.
9. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralysis: A review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10(2):143-148.
10. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med* 1999;75(882):193-197.
11. Zaidat OO, Ruff RL, Kaminski HJ. Endocrine and toxic myopathies. In: Schapira AHV, Griggs RC, editors. *Muscle diseases*(Blue books of practical neurology ; 24). Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999. P 363-391.