

『傷寒論』 처방에서 甘草 용량의 안전성 및 임상 사용에 대한 문헌 고찰

김형섭^{1*} · 이송인²

전남 여수시 삼산면 대동길 78 초도보건지소
 동신대학교 한의과대학²

A Study for Safe Dose and Clinical Use of Glycyrrhizae Radix in *Shanghanlun*

Hyeong-Seop Kim^{1*} · Soong-In Lee²

Cho-do Health Care Center^{1*}
 College of Korean Medicine, Dongshin University²

Objectives : The purpose of this paper is to find out the safe dose and clinical use for administration of Glycyrrhizae Radix in *Shanghanlun*(傷寒論).

Methods : Web-databases(OASIS, NDSL, Pubmed, Google) were searched with keywords including 'Licorice', 'Pseudoaldosteronism', 'Glycyrrhizin', 'Testosterone' on 14/10/2016. The searched about 40 papers and books were reviewed.

Results : Glycyrrhizin(GL) and 3-monoglucuronyl glycyrrhetic acid(3MGA) in Glycyrrhizae Radix are found to be the main compounds vulnerable for inducing pseudoaldosteronism. The dose range of Glycyrrhizae Radix in *Shanghanlun* prescriptions is from 0.25 g to 12 g as a daily administration, and this dose satisfies the guidelines of WHO, European Union, ABC etc. And risk factors contributing for personal sensitivities are old age(>60), female sex, liver dysfunction, hypokalemia, prolonged gastrointestinal transit time, anorexia nervosa, decreased 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase-2 activity and hypertension.

Conclusions : As a result, dose of Glycyrrhizae Radix in *Shanghanlun*(傷寒論) is safe. However, the personal sensitivity and unexpected drug interactions are independent from doses of GL, so doctors should monitor those risk factors and symptoms of pseudoaldosteronism when administering Glycyrrhizae Radix.

Key words : Licorice, Glycyrrhizin, Glycyrrhizae Radix, *Shanghanlun*(傷寒論). Pseudoaldosteronism, 3-Monoglucuronyl Glycyrrhetic Acid(3MGA)

* Corresponding author : Hyeong-Seop Kim. Cho-do Health Care Center, 78th St. Daedong, Samsan-myeon, Yeosu-si, Jeollanam-do, Korea. E-mail : dntlo@naver.com.

· Received : 2016/12/16 · Revised · 2016/12/25 · Accepted : 2016/12/27

서론

甘草는 *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, 광과감초(光果甘草, *G. glabra* Linne) 또는 창과감초(脹果甘草, *G. inflata* Batal.)의 뿌리 및 뿌리줄기로서 그대로 또는 주피를 제거한 것이다¹⁾.

甘草는 항궤양, 항알러지, 소염, 진해, 거담, 항종양, 허혈성 뇌손상 억제 효능 등으로²⁾ 오래전부터 한국을 포함한 여러 나라에서 사용되어 왔으며, 약뿐만 아니라 감미료로서 음료, 과자, 담배 등에 광범위하게 사용되고 있다. 특히甘草는 『康平·傷寒論』³⁾에 등장하는 113개의 처방 중에서 70개의 처방에 포함되며, 임상에서 흔히 湯劑로 변형하여 사용하는 半夏湯, 回逆散料, 理中湯을 포함하면 총 116개 처방 중 73개의 처방에 포함되는 다빈도 약제이다.

1946년 Rever에 의해 처음 보고된 이후로⁴⁾甘草의 부작용에 대한 논란이 많이 제기되었는데,甘草의 지표성분이자 주성분인 글리시리진(Glycyrrhizin, GL)으로 인한 위알도스테론증이 주 내용이다. 이에 각국에서甘草의 적정용량에 대한 여러 연구들을 진행하였으나, 각기 다른 연구결과가 도출되었다. 또한 최근에는 적정 용량 이하에서도 부작용이 발생하는 사례들도 보고되고 있다.

국내에서는甘草의 부작용보다는 효과에 초점을 두고 연구되어온 경향이 있다. 배⁴⁾권⁵⁾, 홍⁶⁾ 등이甘草로 유발되는 저칼륨혈증에 대해 보고했고, 박⁷⁾이 투약 용량을 제안

했으나 쥐를 대상으로 한 연구를 바탕으로 한 추정치였으므로 임상에서 적용하기에 부족한 면이 있었다. 특히 부작용을 미연에 방지하는 방안과 발생했을 시의 환자 관리법에 대한 연구는 없었다.

이에 본 연구는 『傷寒論』 처방에서의甘草의 용량에 대한 안전성을 고찰하고, 임상에서甘草를 안전하게 활용할 수 있는 방안을 제시하고자 한다.

연구방법

『傷寒論』 처방에서의甘草 용량의 안전성 및 임상사용을 연구하기 위해 2016년 10월 14일 기준으로 OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, 전통의학정보포털), NDSL(National Digital Science Library, 국가과학기술정보센터), Pubmed, Google에서 논문 및 자료를 검색하였다(Table 1.). 검색어는 ‘감초(Glycyrrhizae Radix, Licorice)’, ‘위알도스테론증(Pseudoaldosteronism)’, ‘Glycyrrhizin’, ‘Testosterone’을 배합하여 사용하였다. 해당논문의 참고문헌 목록과 연관된 논문도 함께 검색하였다. 논문의 언어로는 한국어와 영어를 위주로 검색하였으나, 타 언어라도 초록이 영어라면 포함시켰다. 검색된 문헌에 대해서 해당 주제와 관련한 약 40여 편의 논문과 자료를 선별하여 연구를 진행하였다.

Table 1. Search engines and keywords

| Website | Domain | Keyword | Number |
|---------|---|--|--------|
| OASIS | http://oasis.kiom.re.kr/ | 감초 | 40 |
| NDSL | http://www.ndsl.kr/ | Licorice, pseudoaldosteronism | 29 |
| Pubmed | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub med | Licorice, pseudoaldosteronism | 36 |
| Google | https://www.google.co.kr | pseudoaldosteronism, glycyrrhizin, testosterone | 222 |

본 론

1. 甘草의 구성 성분 및 약동학

1) 甘草의 구성 성분

(1) Saponin류

甘草는 triterpenoid saponin(4-20 %)을 포함하는데, 가장 주된 성분은 glycyrrhizin으로 Ca⁺과 K⁺의 혼합물 형태로 존재하며, 설탕보다 50배 단맛을 낸다고 알려져 있다^{8,9)}.

(2) Flavonoid류

甘草는 종에 따라 300종 이상의 flavonoid가 분리되는데, 甘草의 노란 색깔을 내는 역할을 한다. Liquiritin, liquiritigenin, rhamnoliquiritin, glabridin, galbrene, glabrone 등이 발견되었다⁸⁾.

(3) Coumarin류

Liqcoumarin, glabrocoumarone A and B, herniarin, umbelliferone 등이 있다⁸⁾.

이외에도 asparagines, glucose, sucrose, starch, polysaccharides(arabinogalactants), sterols (β -sitosterol, dihydrostigmasterol) 등 종과 지형학적 위치에 따라 각기 다른 성분들이 존재하며⁸⁾, 총 170여 종류의 성분이 포함되어 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

1996년 서울대학교 천연물과학 연구소에서 발표된 데이터베이스에는 126가지에 이르는 甘草의 성분이 기재되어 있다. 이 중 스테로이드성분에 속하는 것은 딱 두 가지 뿐인데, stigmasterol과 β -sitosterol이 바로 그것이다. 이들은 식물성 스테롤(phytosterol)로서, 많은 식물들에 함유되어 있는 성분으로 여러 한약재 중에서 甘草에만 특이하게 존재하는 것이 아니며, 존재량 자체도 극소량이기 때문에 甘草의 성분이 스테로이드 성분과 유사하다는 속설에는 오

류가 존재한다¹¹⁾.

2) Glycyrrhizin의 약동학

Glycyrrhizin(GL)은 앞서 언급하였듯이 saponin류에 해당하며 가장 주된 성분으로 알려져 있으며,甘草의 가장 흔한 부작용으로 알려진 위알도스테론증과 가장 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있는 성분이다. 따라서 본 연구에서는 GL을 중심으로 성분의 흡수, 분포, 대사, 배설의 약동학에 대하여 이해하는 것이 중요하다.

GL은 당부분의 친수성이 높기 때문에 소화관 상피를 잘 통과하지 못 한다¹²⁾. 그래서 구강에서는 생체이용률(bioavailability)이 낮다⁹⁾. 경구로 투여된 후, GL은 허부소화관에서 β -D-glucuronidase을 함유하는 장내 박테리아에 의해 당부분이 가수분해되어 18 β -glycyrrhetic acid(GA)로 대사된 후에 빠르게 흡수되어 간으로 운반된다^{8,13)}. 때문에 약리 활성의 본체는 GA라 할 수 있다¹²⁾.

GL과 GA 모두 조직 내에 축적되지는 않지만, 포화과정을 통해 혈청 알부민과 강하게 결합한다. 혈장 GA 농도가 최고치에 달하는 시간은 GL 형태로 투여 시 10시간이며,甘草 추출물로 투여 시 2시간이 더 걸린다⁹⁾.

GA는 태반장벽을 통과할 수 있어서 태아에서 발견된다. Hundertmark는 임신 13일 차부터 어미 쥐에게 100 mg/kg/d의 양의 GA를 투여하며 17, 19, 21일에 측정했는데, 어미 쥐의 혈장 GA농도가 약 100 μ g/ml이었을 때, 태아 쥐에서 각각 5, 18, 32 μ g/ml의 GA가 측정되었다⁹⁾.

간에서 대사된 후, 대부분은 쓸개즙으로 분비된다. 이는 다시 가수분해되어 재흡수될 수 있기 때문에, GA는 장간순환을 한다고 알려져 있다. 이런 이유로 GA는 반감기도 긴 편인데, 2차 반응의 평균 반감기는 1000 mg 부하 후 11.5 \pm 1.2 h였으며, 1500 mg 부하 후에는 38.7 \pm 10.5 h이다($p < 0.05$)¹⁴⁾.

GA의 장간순환 및 담낭에 저장되는 과정으로 인해 혈장 GA농도는 경구 투여 후 (GL/GA/甘草의 형태로), 여러 번의 최고농도(peak)를 보인다. 16명의 건강한 성인이 225 mg의 GL을 포함하는甘草를 섭취했을 때 혈장 GA농도는 10시간 후 1 μ g/ml, 두 번째 최고농도는 30시간 후 0.2 μ g/ml, 세 번째 최고농도는 50시간 후 약 0.1 μ g/ml이었다. 후반에 나타나는 최고농도는 지방을 함유한 식사 후에 담즙이 배출되어 담낭이 비워짐에 따라 GA 및 대사체가 재투여됨을 뜻한다⁹⁾.

이후 대부분 대변으로 배출되고, 일부(2% 미만)는 소변으로 배출된다⁹⁾. 장간순환으로 인해 GL 및 GA의 완전한 체내제거는 1회 경구투여 후 며칠이 소요되는데⁹⁾, 1회 복용 후 4일 후까지 GL대사체가 발견되기도 했다¹⁵⁾.

甘草 추출물의 다른 성분들이 GL과 GA의 약동학에 영향을 끼칠 수 있다. 쥐에게 GL(160 or 200 mg/kg)이나 같은 양의 GL을 포함할 것으로 예상되는甘草 추출물을 투여했을 때, GA의 곡선하면적(the Area Under the plasma Curve, AUC) 이 순수 GL에서 2.5배 더 높게 나타났다⁹⁾. 또한 소변 샘플에서 순수 GL에 비해 추출물의 GL 생체

이용률이 더 낮게 나타났다⁸⁾. 장에서 대사 되는 동안 GL과 甘草추출물 내의 다른 성분 간의 상호작용이 이러한 변화를 초래할 것이라 예상된다. 이로 인해 장기간 甘草 투여 시에 甘草추출물로 투여할 때보다, GL 단일 약물로 투여할 때 나타나는 여러 부작용들을 설명할 수 있다⁸⁾.

2. 甘草의 부작용

1) 위알도스테론증(Pseudo-aldosteronism)

(1) 기전에 대한 기존의 견해^{16,17)}

알도스테론은 부신피질에서 생산되며 원위세뇨관에 작용하는 광물코르티코이드이다. 알도스테론 수용체(Aldosterone Receptor, AR)에 결합하며 Na^+ 의 재흡수와 K^+ 의 배설에 작용하고, 체내에 수분을 저류하게 한다. 한편 cortisol은 글루코코르티코이드로, 글루코코르티코이드 수용체(Glucocorticoid Receptor, GR)를 매개로 하여 작용한다. 원위세뇨관을 포함한 대부분의 알도스테론 표적세포에는 AR은 물론이고 GR도 함께 존재하는 경우가 많다. Cortisol도 이 경우에 속해서, AR에 결합할 수 있으며, Na^+ 을 재흡수하고 K^+ 을 배설하는 작용한다. Cortisol의 혈중 농도는 알도스테론에 비해 1,000배 정도 높지만 알도스테론의 10-100배의 농도에서 AR과 결합해서 알도스테론 작용을 나타낸다고 알려져 있다.

이로 인해 통상적인 cortisol의 존재 하에

서는 AR은 항상 글루코코르티코이드에 의해 점거된 상태에 있기 때문에 약간의 알도스테론 밖에 AR과 결합할 수 없다.

그럼에도 불구하고 알도스테론의 작용이 AR을 매개로 하여 일어나는 이유는 이들 세포 중에 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type2(11β HSD 2)라는 효소가 있기 때문이다(Fig. 1. 참조)¹⁶⁾.

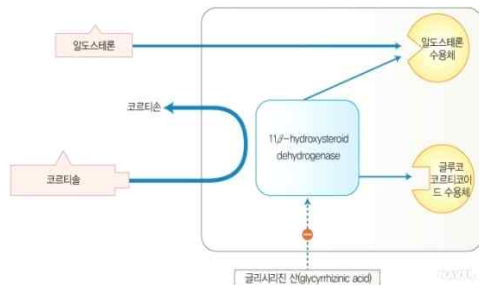


Fig. 1. Mechanism of pseudoaldosteronism¹⁶⁾

광물코르티코이드의 주요 표적세포인 신장 등에 존재하는 11β -HSD 2는 cortisol을 AR에 작용하지 않는 cortisone으로 변환시켜, AR이나 GR에 결합할 수 없게 된다. 이 때문에 AR의 알도스테론 결합 부위가 비게 되고, 혈중 알도스테론의 농도 변화에 따라 알도스테론이 AR에 결합하여 그 작용을 발휘할 수 있게 된다.

甘草의 GL 및 GA는 11β -HSD 2를 억제함으로써(GA가 GL보다 작용이 200배 강하다¹⁸⁾) cortisol의 cortisone으로 변화를 막고, 그 결과 cortisol이 AR에 과도하게 결합하게 된다. 이렇게 되면 결과적으로 AR의 작용이 발휘되어 알도스테론 과잉 상태가 발생하게 된다. 알도스테론이 직접 결합한 것은 아니나, 그와 비슷한 작용을 하여 나타나는 저칼

림혈증, 대사성 알칼리증, 고혈압을 Conn이 위알도스테론증이라 명명하였고⁴⁾, 지금까지 사용되고 있다.

(2) 기전에 대한 새로운 견해¹²⁾

최근에 Makino는 위알도스테론증의 원인물질에 대한 새로운 견해로 GL의 또 한 가지 대사물인 3-Monoglucuronyl Glycyrrhetic Acid(3MGA)의 영향을 제시했다(Fig. 2. 참조)¹²⁾.

3MGA는 간에서 GA가 대사된 물질인데, Multidrug reistance protein 2(Mrp2)에 의해 담즙을 통해 장으로 배출된다. 간경화 등으로 Mrp2가 손상된 사람은 이 경로를 따르지 못하고, 3MGA가 간에서 혈류로 배출된다. 이후 능동수송을 통해 신장의 세뇨관 상피세포에

서 발견되는 Organic Anion Transporter(OAT)에 의해 소변으로 배출된다.

Makino는 GA가甘草로 유발된 위알도스테론증의 원인물질이 아닐 가능성을 제시했다. 먼저 99%의 GA는 혈청알부민에 강하게 결합되어 있어서 사구체에서 여과되지 못해 소변으로 배출되지 못한다. 또한 단순 확산으로 이동하기에 세뇨관 상피세포 transporter를 통해 신장 내로 들어가기도 못한다. 11 β HSD 2는 원위세뇨관에 많이 존재하는데, GA는 3MGA와 달리 세뇨관 상피세포를 통과하지 못하기에 접근할 수가 없어서 이 효소를 억제하지 못한다. 때문에 GA가 세뇨관에 존재하는 11 β HSD 2를 억제한다는 기존의 가설보다는 3MGA가甘草로 유발되는 위알도스테론증의 원인물질이라고 보는 것이 합리적이다.

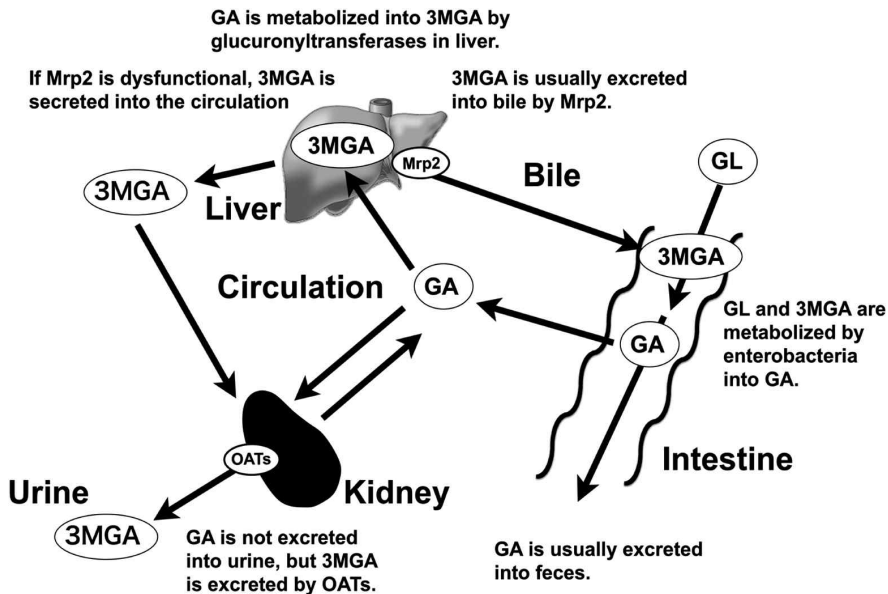


Fig. 2. Estimated metabolic route of GL in the body when It is orally administered by Makino¹¹⁾

(3) 임상양상

초기 증상은 손발의 저림, 당기는 느낌, 경직 등으로, 서서히 진행되는 사지 무력, 근육통에 특히 주의할 필요가 있다. 사지 무력 및 근력저하가 약 60 %, 고혈압이 35 %의 빈도로 발생하며, 이러한 증상이 위알도스테론증 발견의 계기로서 가장 많다고 한다. 그 외에도 전신권태감이 20 %, 부종이 15 %로 보고되어 있으며, 근병증에 의한 사지근육통, 저림, 두통, 갈증, 식욕부진 같은 증상도 확인될 때가 있다. 저칼륨혈증이란 혈청 K⁺수치가 3.5 mEq/L 이하인 경우를 가리키며, 부정맥이 생기거나 신경전도와 근수축 등이 장애를 받는 것이 알려져 있다¹⁹⁾.

2) Testosterone 수치 저하

Armanini는 22-24세의 건강한 성인 남성 7명을 대상으로 甘草 7 g/d(GA 0.5 g)의 용량을 투여했을 때 생식기능의 변화를 관찰했다²⁰⁾. 7일 간의 복용기간 동안 남성의 혈청 testosterone 농도는 감소했고, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 농도는 증가했다. 이는 甘草가 testosterone 합성에 필요한 효소들인 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase와 17,20-lyase(17 β -hydroxyprogesterone을 androstenedione으로 변환하는 것을 촉진)의 작용을 억제했기 때문이다. 복용을 중단하고 4일이 지나자, 복용 전의 testosterone 농도로 돌아왔다.

이 연구에서 사용된 甘草 용량은 일반적으로 많이 쓰이는 용량으로, 주의를 요하지 않는 양이다. 비록 감소한 정도에 개인차가 다양하고, 표본수가 적으나, 甘草가 testoste-

rone 수치를 저하시키는 작용은 분명하고, 일시적인 것으로 보인다.

Krazeisen의 연구에서는 100 g의 甘草사탕(甘草 3 % 함유, GA 150 mg)을 투여한 후 testosterone 수치를 측정하였으나, 변화가 없었고, unconjugated (free) testosterone만 25.6 % 증가함을 관찰했는데, 이는 통계적으로 유의하지 않은 양이었다. 甘草의 testosterone 저하는 용량-의존이나, 상기 용량과 같이 적은 양에서는 testosterone 수치를 낮추지 못한다고 알려져 있다²¹⁾.

Table 2. Adverse effects related to excess *Glycyrrhizae Radix* intake ¹³⁾

| | |
|-------------------------------------|--|
| Cardio-vascular | Hypertension |
| | Hypertensive encephalopathy |
| | Cardiac arrhythmias and death due to QT prolongation |
| | Heart failure and pulmonary edema |
| | Generalized edema |
| | Embolic ischemia |
| Neurological | Hypokalemic myopathy |
| | Stroke |
| | Rhabdomyolysis |
| | Carpal tunnel syndrome |
| | Licorice-induced myoclonus |
| Electrolyte and renal abnormalities | Ocular deficits |
| | Hypokalemia |
| | Metabolic alkalosis |
| | Elevated CPK |
| Allergic reactions | Acute tubular necrosis due to myoglobinuria |
| | Occupational asthma |
| | Contact dermatitis |

CPK, creatine phosphokinase; CYP, cytochrome P450.

3) 기타

그 외에甘草의 과도한 섭취에 따른 부작용은 다음 표(Table 2.)와 같다¹³⁾.

3. 甘草 용량의 안전성

1) 甘草 전탕시의 GL 추출량

甘草 중 GL 함량은 일반적으로 2-6 %정도로, 식물의 생육년수, 자생지의 환경조건, 유전적인 요인 등에 의하여 변동이 매우 크다²²⁾. 대한약전에서는 2.5 %이상을 기준으로 하며¹⁾, 한국 시중에 유통되는甘草의 GL 함량은 2.93-4.48 %로 알려져 있다¹⁰⁾.

GL은 찬물이나 에탄올에는 잘 녹지 않으나, 열수에 잘 녹는 성질이 있다²³⁾. 권²⁴⁾은 20 g의甘草를 500 ml의 물과 함께 100 °C에서 90분, 180분, 270분 동안 가열했는데, 각각 893.7 ppm, 1348.7 ppm, 2370.8 ppm의 GL이 추출되었다. 이를 통해 가열시간이 증가함에 따라 더 많은 GL이 추출됨을 알 수 있다.

2) 甘草 용량의 안전성

甘草는 사탕, 음료, 담배, 추출물 등 여러 형태로 실생활에 활용되고 있다. 또한甘草의 종, 생육조건, 추출 조건 등에 따라 GL의 포함량이 각기 다르기에甘草의 용량을 규정하는 것은 쉽지 않은 일이다. 이런 이유로, 여러 연구에서甘草의 양과 GL의 양을 추정하여, 1일甘草 섭취량을 규정해놓았다^{7,8,26-29)}.

(1) 식품의 측면에서 본 용량의 안전성

미국 FDA에서는 식품으로 이용되는甘草와 그 유도체들을 일반적으로 안전한 것으로 평가하여 일반적으로 안전하다고 인정되는 물질(Generally Recognized As Safe, GRAS)로 분류하고 있다(21 CFR 184.1408). FDA는 과도한 양을 쓰지 않거나, GL에 민감한 사람들이 아니라면 식용으로 쓰이는 GL 양은 건강에 위협을 가하지 않는 것으로 추정한다⁹⁾. 1977년 국제식량농업기구/세계보건기구 합동식품첨가물전문가위원회(the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)는甘草 100 mg/d의 양은 대부분의 성인에서 안전하며, 일부 사람에서 더 낮은 용량에서도 민감할 수 있다고 말했다⁹⁾. 유럽과 영국에서는 GL 양을 50 ppm이하로 설정하였고, 네덜란드에서는 일일 GL 섭취량을 200 mg (甘草 사탕 150 g에 해당)을 초과하지 않도록 하였다⁹⁾. 또한 향미료로 쓰이는 GL 100 mg/d 이하의 양은 testosterone 수치에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있다²⁵⁾.

이상의 결과를 살펴보았을 때, 식품으로서甘草는 안전하게 인식되고 있고, 허용량도 자유로운 것을 알 수 있다.

(2) 독성학적 측면에서 본 용량의 안전성

쥐에게 경구투여 시 나타나는 LD50은 (Letha dose of 50 %, 반수치사량) 4 g/kg이상으로, 일반적으로甘草추출물의 급성 독성은 낮다고 알려져 있다⁹⁾.

Komiyama등은甘草추출물의 LD50을 연구하였는데 랫드 수컷 18.0 g/kg, 랫드 암컷

14.2 g/kg, 마우스 수컷, 암컷 모두 7.5 g/kg 이었으며, 이 이상 용량을 복용했을 때 심기능 저하, 소뇌부종, 폐부종이 동반되었다⁹⁾. 이를 기준으로 박⁷⁾등이 한약의 안전성등급화를 위해 개발한 인체등가용량-기초 안전한계영역(human equivalent dose-based the margin of safety, HED-based MOS)을 적용하면, 甘草는 비교적 안전성 등급이 낮은 Class 2에 해당된다. Class 2는 효능용량이 독성용량과 근접하여 소량의 투약으로 극도의 주의가 필요하며 장기 투약을 제한하는 한약제이다. 하지만 해당 연구가 53%의 GL 추출물, 즉 건조 甘草 약 5배 농축된 점을 감안하여 수정하면 약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약제인 Class 3으로 분류된다⁷⁾.

정리하면 甘草는 일반적으로 독성이 낮지만, 개체특이성이 있는 사람에게서는 부작용을 유발할 수 있는 약제라고 할 수 있다.

(3) 복용 기간에 따른 용량의 안전성

Komiyama의 연구에서 wistar rats에게 90일 동안 0.31, 0.63, 1.23, 2.5 g/kg/d의 甘草 추출물을 투여했을 때, 2.5 g을 투여한 군에서 혈액학적 변화가, 1.25 g, 2.5 g을 투여한 군에서 간과 신장에서의 조직학적 변화가 관찰되었으나, 유의한 변화량이 아니었고, 복용을 중지했을 때 바로 회복되었다⁹⁾. 또한 Mori의 연구에서는 수컷 Slc:Wistar/K4 rats에게 5일 동안 5%의 GL 용액을 위관영양법으로 투여했는데(4 ml/d, -1600 mg/kg) 3일째에 신기능이 변화했으나, 4일째에 투

여중지한 후 원상태로 회복됨을 밝혔다. 이를 통해 GL 투여는 Na^+ , K^+ 분비뿐만 아니라 요생성에도 영향을 미치나, 투여 중지 후 가역적으로 회복됨을 알 수 있다⁸⁾.

이상의 연구들을 통해 단기간 甘草 투여 시에 유의한 부작용은 일어나지 않으며, 일어난다 해도 투약을 중지하면 곧바로 회복됨을 알 수 있다.

Kobuke는 수컷 쥐에게는 0.15 %(-375 mg/kg), 암컷 쥐에게는 0.3 %(-750 mg/kg)의 GL을 96주 동안 투여했는데, 평균 무게, 누적 사망률, 죽음에 이르는 시간 그리고 종양의 발생에 대한 어떠한 유의한 변화도 없었다⁹⁾. 이를 통해 쥐에서의 장기간의 GL 투여는 만성적인 독성이나 종양의 생성에 영향을 미치지 않는다고 판단할 수 있다. WHO에서는 6주 이상의 장기간 동안 과량(50 g/d) 투여는 위알도스테론증을 나타낼 수도 있다고 권고했지만, 적정량 이하로 복용했을 경우에는 부작용이 없다고 밝혔다²⁶⁾.

(4) 성인에서의 용량의 안전성

기준에 출판된 서적 및 연구들에서 甘草의 일일 용량을 정리하면 다음 표(Table 3.)와 같다^{7,8,13,26-29)}. 각 연구별로 결과가 조금씩은 다르지만 일반적으로 甘草 15 g/d, GL 800 mg/d의 양을 초과하지 않는 것으로 나타났다. 또한 Krähenbühl의 연구에서는 500 mg/d이하의 GA를 투여할 시에는 11-HSD 2가 일시적으로 억제되는 반면에, 1.5 g/d를 반복 투여 시 지속적으로 억제됨을 밝혔다¹⁴⁾.

Table 3. Recommended dose of Glycyrrhizae Radix in several studies

| Reference | Dose |
|---|---|
| 本草學 ²⁷⁾ | 甘草 2-12 g, 大劑量은 15-30 g |
| WHO ²⁶⁾ | 甘草 5-15 g/d, GL 200-800 mg/d |
| European Union ¹³⁾ | 甘草 up to 60-70 g/d, GL 100 mg/d |
| Czech Pharmacopoeia ⁸⁾ | 甘草 5-15 g/d, GA 200-800 mg/d |
| Germany Commission E Monograph ²⁸⁾ | 甘草 5-15 g/d, GL 200-600 mg/d |
| Essential guide to herbal safety ²⁹⁾ | 甘草 3-12 g/d, GL 100 mg/d (no more than 4-6 weeks) |
| Park ⁷⁾ | 甘草 1-9 g |

(5) 특정 군에서의 용량의 안전성 (Table 4.)

Table 4. Proposal of safe daily dose

| | Daily dose |
|---------------------------|---------------|
| Adult, Lactating women | up to 15 g/d |
| Pregnant women | up to 3 g/d |
| Children | up to 4-5 g/d |

① 임신부, 수유부

임산부가甘草를 섭취했을 때, 기형아 출산이 증가하는 등 태아에게 발생하는 다른 해로운 효과에 대해 증명되지 않았다. 그러나 조산의 위험성이 있다는 연구결과가 있어 과도한 섭취는 피해야한다고 알려져 있다.

2001년 Strandberg는 핀란드(Finland) 산모 1049명을 대상으로 저용량(<250 mg/w,

n=751), 중간용량(250-499 mg/w, n=145), 고용량(≥500 mg/w, n=110)으로 나누어 GL 복용 후 태아의 무게 변화를 관찰하였는데, 태아의 무게나 산모의 혈압은 유의한 변화가 없었으나, 고용량을 투여한 군에서 38주 이전에 출생한 태아들에서 임신기간이 평균 2.52일(OR = 2.5, 95 % confidence interval: 1.1, 5.5, p = 0.03) 감소한 것을 보고했다³⁰⁾. 또한 2002년에는 같은 방법론을 통해 고용량 노출군이 37주 이전에 태어난 태아들에게도 영향을 미침을 보고했다³¹⁾. 하지만 연구가 이루어진 나라인 핀란드는甘草 사탕에 200-400 g의甘草가 포함되어 있을 정도로甘草를 좋아하고, 마니아층까지 있는 나라이다. 연구의 고용량 노출군도甘草 250 g/w의 대용량을 섭취했고, 치료의 목적으로 한의사나 의사에게 처방받은 것이 아니라 일상생활에서 섭취한甘草의 양을 기준으로 하였기에 우리나라의 상황과는 다르다. 이러한 사회문화적 차이를 저자 또한 반복해

서 강조했다. 또한 甘草 250 g이 GL 500 mg 라고 주장한 부분도 타 연구와 달라 신빙성이 떨어진다. 임신부의 甘草 투여에 대한 더 많은 연구가 필요하다, 아직까지 연구가 많지 않아서 같은 연구가 반복해서 인용되고 있는 것으로 보인다. 따라서 고용량 노출군이 조산을 유발하는 것은 사실로 보이나, 일반적으로 한의사가 진단하여 처방하는 치료의 목적으로 사용되는 甘草는 그와 다르다고 할 수 있다.

유럽의 연구진들은 조산의 위험성 때문에 일반적으로는 임신 중 甘草의 복용을 금지하나, 치료의 목적으로 3 g/d까지는 안전하며, 고혈압이 있는 산모는 금할 것을 제시했다²⁹⁾.

수유부는 수유 시에 甘草 복용을 병행해도 된다고 알려져 있다²⁹⁾.

② 어린이

어린이는 식품으로 甘草를 섭취할 시에 과도한 양을 섭취하지 않는다면 안전하다²⁶⁾. Herb Research Foundation에 따르면 어린이의 용량은 어른의 1/4-1/3으로 준해야하므로 4-5 g/d 이상을 섭취하지 않을 것을 권고한다³²⁾.

3) 『傷寒論』 처방에서의 용량의 안전성

『傷寒論』 처방 중 甘草를 사용하는 처방은 辨少陰病편의 半夏散과 回逆散을 湯劑

로 사용하는 것까지 포함하여 총 73개이다 (Table 5.). 73개의 처방에서 湯劑로 복용하는 처방이 70개, 散劑로 복용하는 처방이 2개, 丸劑로 복용하는 처방이 1개이므로, 본 논문에서는 제형의 형태에 따라 안전성을 논의하였다.

(1) 湯劑로서의 용량의 안전성

『傷寒論』 처방에서 甘草가 들어가는 73개의 처방 중 湯劑로 복용하는 처방은 70개 (96 %)로 대부분 전탕하여 복용한다. 70개 처방에서 하루 분 투여를 위해 사용하는 甘草의 용량은 최대 4兩에서 최소 6銖까지이다³⁾. 무게 단위에 대한 연구는 다양하지만, 본 논문에서는 『傷寒論 比較』에 따라 1兩을 3 g으로 계산했다³⁴⁾. 따라서 湯劑로 복용했을 때, 1일 甘草 복용량도 최대 12 g에서 최소 0.7 g까지이다. 앞서 甘草 중 GL 함량은 일반적으로 2-6 %정도이며, 충분한 열수 추출조건 하에 전탕시간을 150분으로 가정한다면 권²⁶⁾의 연구에 따라 甘草 1 g당 약 30 mg의 GL이 추출될 것으로 예상할 수 있다. 따라서 『傷寒論』 처방에서 甘草를 포함하는 처방을 복용할 시, 하루에 최소 21 mg에서 최대 360 mg의 GL을 복용할 수 있으며, 약동학적 고찰에 의하여 1회 투여 시 혈장 GA농도는 12시간 후에 0.09-1.6 μg/ml로 최고 농도일 것으로 예측된다.

『傷寒論』에서 甘草는 대부분 단독으로 쓰이지 않고(甘草湯 제외) 다른 약재들과 배합되어 전탕되기 때문에, 실제 전탕액에서 GL 양은 甘草 단독 전탕액보다 저해된다.

이는 김³³⁾의 연구에서도 확인할 수 있는데 芍藥甘草湯 전탕 시, 甘草 단독으로 전탕할 때보다 芍藥과 甘草를 함께 전탕할 때 GL 추출량이 감소하였다. 또한 『傷寒論』 전체 처방 중에서 甘草의 최대 용량이 12 g으로 나타나, 상기 권장 용량 범주에 해당하므로 『傷寒論』 처방 내에서 甘草의 운용은 안전하다고 할 수 있다.

(2) 丸·散劑로서의 용량의 안전성

『傷寒論』에서 甘草는 半夏散, 回逆散, 理中丸의 3개의 처방에서 열수추출물이 아닌 가루의 제형으로 등장한다. 열수나 에탄올로 추출하지 않고 가루 자체로 복용하는 것에 대한 연구는 비교적 적는데, American Botanical Council (ABC)에서는 5-15 g/d(GL 200-600 mg, 1회 복용량 2-4 g)의 용량을 권고했다²⁸⁾. 이는 열수추출물로 복용할 때와 비슷한 용량이다.

『康平·傷寒論』을 기반으로 한 『傷寒論 比較』에 따르면 半夏散과 回逆散의 제조법은 각각 3味, 4味の 약물을 ‘各等分하여 찧고 체로 걸러서 白飲에 1方寸匕를 타서 日三服하는 것’이다³⁴⁾. 따라서 본 논의를 진행하기 위해서는 ‘1方寸匕’와 ‘日三服’의 의미를 규정하는 것이 필요하다.

김³⁵⁾의 연구에 따르면 ‘1方寸匕’는 한 변이 2.3 cm인 정사각형인데, 독성이 적은 분말약의 복용량 단위로서 부피를 기준으로 하는 단위로 쓰였으며, 현재의 2 mL에 해당한다. 무게로 환산했을 시, 약재의 종류에 따라 일정치 않은 것으로 추정되나 半夏散

은 1.1 g, 回逆散은 1.0 g에 해당되어³⁵⁾ 두 처방에 기재된 1方寸匕은 모두 약 1.0 g으로 볼 수 있다. 1方寸匕는 『傷寒論 比較』에도 1.0 g씩으로 나와 있으므로³⁴⁾ 본 연구에서도 1.0 g로 규정한다. ‘日三服’의 의미도 『傷寒論 比較』에 따라 ‘하루에 3번 나누어 복용하는 것’으로 규정한다³⁴⁾.

1일 복용량은 半夏散은 3味の 약재를 1 g씩 취하여 총 3 g이며, 回逆散은 4味の 약재를 各等分하여 총 1 g이다. 해당 용량을 1일 3회로 나누어 복용했을 때, 1일 甘草 복용량은 半夏散 1 g/d이며, 균등하게 섞었다고 가정했을 시 回逆散은 0.25 g/d이다. 이는 상기 ABC 권장 복용량 기준 이내의 범주이다.

『傷寒論 比較』에 따르면 理中丸은 ‘人蔘, 乾薑, 白朮, 甘草를 各等分하여 蜜丸, 鷄黃大의 크기로 만들어 1회 복용한다.’고 나와 있다³⁴⁾. 鷄黃大은 계란 노른자 크기를 뜻하는데, 이³⁶⁾의 연구에 따르면 계란 평균 무게를 60 g이라 할 때, 30% 즉 18 g이 난황의 평균무게라고 한다. 따라서 理中丸의 무게도 18 g이라 가정하고 蜜의 무게를 고려하면, 약 2.5 g이 甘草가루의 무게라고 추론할 수 있다. 따라서 理中丸 역시 상기 ABC 권장 복용량 기준 이내의 범주이다.

이상의 결과로 볼 때, 『傷寒論』 처방에서 丸·散劑로 甘草를 복용하는 것은 안전할 것으로 보이나, 향후 더 많은 연구가 필요할 것이라 사료된다.

이상의 연구를 통해 『傷寒論』 처방에서 甘草의 1일 복용량은 최소 0.25 g에서 최대

12 g임을 알 수 있다. 상기 용량은 本草學, WHO, European Union, Czech Pharmacopoeia, Germany Commission E Monograph에서 제시하는 용양보다 적은 용량으로, 안전한 용량임을 알 수 있다(Table 3., Fig. 3.). 그러나 건조 甘草 9 g/d이하를 적정 용량이라 주장한 박⁷⁾의 연구를 기준으로 한다면 12 g/d의 용량을 포함하는 6개의 처방이 박⁷⁾

의 용량을 초과하여 만족하지 않는데, 해당 연구가 직접 실험한 것이 아니라 쥐로 실험한 타인의 연구를 통해 추정된 연구인 점, 연구에서 설정한 5.3 %의 GL이 일반적으로 한국 시중에 유통되는 甘草의 GL 농도¹⁰⁾보다 약간 높다는 점을 고려하면 더 논의가 필요할 것으로 보인다.

Table 5. Daily dose of Glycyrrhizae Radix in 73 Prescriptions of *Shanghanlun*

| Daily dose | Prescriptions of <i>Shanghanlun</i> | Number |
|------------|--|--------|
| 0.25 g | Hoeyeok-san(回逆散) | 1 |
| 0.7 g | Mahwangseungma-tang(麻黃升麻湯) | 1 |
| 1.0 g | Banha-san(半夏散) | 1 |
| 2.0 g | Gyejiwolbil-tang(桂枝二越婢一湯), Banha-tang(半夏湯) | 2 |
| 2.5 g | Ijung-hwan(理中丸) | 1 |
| 3.0 g | Gyejimahwanggakban-tang(桂枝麻黃各半湯), Gyejimahwangil-tang(桂枝二麻黃一湯), Mahwang-tang(麻黃湯), Bongnyeonggamcho-tang(茯苓甘草湯), Sihogamangcho-tang(柴胡加芒硝湯), Sihogyegi-tang(柴胡桂枝湯), Chijabyeokpi-tang(梔子櫟皮湯) | 7 |
| 6.0 g | Gyeji-tang(桂枝湯), Gyejigagalgeun-tang(桂枝加葛根湯), Gyejigeojagyak-tang(桂枝去芍藥湯), Gyejigeojagyakgabuja-tang(桂枝去芍藥加附子湯), Gyejigeogyegabongnyeongbaekchul-tang(桂枝去桂加茯苓白朮湯), Galgeun-tang(葛根湯), Galgeungabanha-tang(葛根加半夏湯), Galgeunhwangnyeonhwanggeum-tang(葛根黃連黃芩湯), Daecheongnyong-tang(大青龍湯), Gyejigahubakaengja-tang(桂枝加厚朴杏子湯), Gyejigagyaksaengganggagillyanginsamsamnyangsinga-tang(桂枝加芍藥生薑各一兩人參三兩新加湯), Mahwangaengingamchoseokgo-tang(麻黃杏仁甘草石膏湯), Gyejigamcho-tang(桂枝甘草湯), Bongnyeonggyejigamchodaejo-tang(茯苓桂枝甘草大棗湯), Hubaksaenggangbanhagamchoinsam-tang(厚朴生薑半夏甘草人參湯), | 44 |

| | | |
|--|---|----|
| | <p>Bongnyeonghoeyeok-tang(茯苓回逆湯), Chijagamchosi-tang(梔子甘草豉湯), Sogeonjung-tang(小健中湯), Dohaekseunggi-tang(桃核承氣湯), Gyejigeojagyakgachokchilmoryeoyonggolgyeok-tang(桂枝去芍藥加 蜀漆牡蠣龍骨救逆湯), Gyejigagye-tang(桂枝加桂湯), Gyejigamchoyonggolmoryeo-tang(桂枝甘草龍骨牡蠣湯), Sihogyejigeongang-tang(柴胡桂枝乾薑湯), Baekogainsam-tang(白虎加人蔘湯), Hwanggeum-tang(黃芩湯), Hwanggeumgabanhasaenggang-tang(黃芩加半夏生薑湯), Gyejibuja-tang(桂枝附子湯), Gyejigabaekchul-tang(桂枝加白朮湯), Gamchobuja-tang(甘草附子湯), Baeko-tang(白虎湯), Mahwangyeonchojeoksodu-tang(麻黃連軹赤小豆湯), Gyejigajagyak-tang(桂枝加芍藥湯), Gyejigadaehwang-tang(桂枝加大黃湯), Mahwangbujagamcho-tang(麻黃附子甘草湯), Gamcho-tang(甘草湯), Gilgyeong-tang(桔梗湯), Tongmaekoeyeok-tang(通脉回逆湯), Hoeyeok-sallyo(回逆散料), Hoeyeok-tang(回逆湯), Danggwihoeyeok-tang(當歸回逆湯), Danggwihoeyeokgaosuyusaenggang-tang(當歸回逆加吳茱萸生薑湯), Hoeyeokgainsam-tang(回逆加人蔘湯), Tongmaekoeyeokgajeodamjeup-tang(通脉回逆加猪膽汁湯), Jugyeopseokgo-tang(竹葉石膏湯)</p> | |
| 9.0 g | <p>Gyejigabuja-tang(桂枝加附子湯), Socheongnyong-tang(小青龍湯), Bongnyeonggyejibaekchulgamcho-tang(茯苓桂枝白朮甘草湯), Jyagakgamchobuja-tang(芍藥甘草附子湯), Sosiho-tang(小柴胡湯), Banhasasim-tang(半夏瀉心湯), Saenggangsasim-tang(生薑瀉心湯), Seonbokdaeja-tang(旋覆代赭湯), Hwangnyeon-tang(黃連湯), Ijung-tang(理中湯)</p> | 10 |
| 12.0 g | <p>Gamchoeongang-tang(甘草乾薑湯), Jyagakgamcho-tang(芍藥甘草湯), Jowiseunggi-tang(調胃承氣湯), Gamchosasim-tang(甘草瀉心湯), Gyejiinsam-tang(桂枝人蔘湯), Jagamcho-tang(炙甘草湯)</p> | 6 |
| <p><i>Banhasangeup-tang(半夏散及湯) is divided with Banha-san(半夏散), Banha-tang(半夏湯). Hoeyeok-san(回逆散) is divided with Hoeyeok-san(回逆散), Hoeyeok-sallyo(回逆散料). Daily dose of Ijung-hwan(理中丸) is estimated.</i></p> | | |

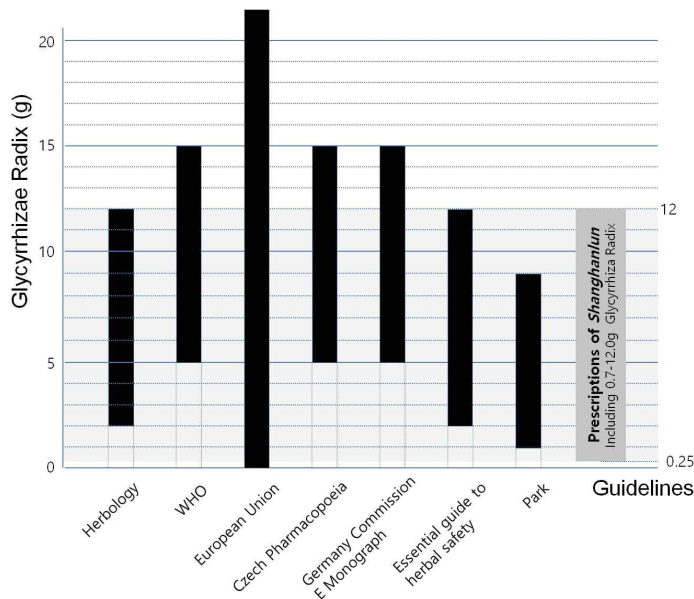


Fig. 3. Dose of Glycyrrhizae Radix in several studies comparing with *Shanghanlun*

4. 임상에서 甘草의 안전한 사용

甘草로 유발되는 위알도스테론증 및 부작용이 나타나는 경우는 두 가지로 분류할 수 있다. 과도한 용량을 쓰는 경우와 적절한 용량을 쓰는 경우이다.

먼저 용량을 과도하게 쓰는 경우의 문제는 중단하고 다시 적절한 용량을 쓰면 된다. 초기에 보고되는 대부분의 부작용들이 과도한 용량에 의해 발생하는 경우였다.

국내에서의 발생한 사례를 보면 권⁵⁾은 73세 남성이 관절통 및 부종에 자가 처방으로 甘草를 다량 복용한 후 발생한 저칼륨성 하지마비 1례를 보고했는데, 하루 약 60-100g의 甘草를 복용하던 환자였다. 甘草 복용

을 중단하고 정맥으로 K⁺을 보충 받은 후 3일째부터 호전을 보여 회복되었다.

홍⁶⁾은 81세 여성의 甘草 복용에 의한 저칼륨마비와 횡문근융해가 병발한 1례를 보고했는데, 상기 환자는 만성적인 기침증상이 있어 민간요법으로 대추, 도라지, 생강에 甘草 500g 가량을 넣어 달인 물을 1개월간 마셔서 발생한 것으로 甘草 복용을 중단하고, K⁺과 spinolactone을 투여한 후 정상으로 회복되었다.

문제는 적절한 용량이라고 알려진 양을 썼는데도 불구하고 부작용이 나타나는 경우인데, 최근에 점차 보고되고 있다.

Homma는 芍藥甘草湯(甘草 6g/d)을 35일(중간값, range 2-231) 동안 투여한 군과

小柴胡湯(甘草 1.5 g/d)을 450일(중간값, range 150-2190) 투여한 군에서 위알도스테론증과 저칼륨혈증이 나타남을 관찰하였다³⁷⁾. 해당 처방의甘草 용량은 상기 권장량 이하의 용량이다. 그럼에도 불구하고 부작용이 발생한 것은甘草에 대한 특이성이 각기 다르기 때문이다¹³⁾. 따라서 고용량을 투여하는 경우가 아니라면,甘草에 대한 개체 특이성에 더욱 주목할 필요가 있다.

1)甘草의 개체특이성을 높이는 요소 (Table 6.)

Table 6. Factors that increase sensitivity to glycyrrhizin

| | |
|--|--|
| Factors inducing hypokalemia | |
| Liver dysfunction(cirrhosis, cholestatic disorder) | |
| Old age(>60) | |
| Female sex | |
| Prolonged gastrointestinal transit time | |
| Anorexia nervosa | |
| Decreased | 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase-2 activity |
| Hypertension | |

甘草의 개체특이성을 높이는 요소로는 우선 나이가 있다. 고령(>60세)인 환자일수록甘草 복용 후 저칼륨혈증의 발현이 특징적으로 높게 나타난다. 이는 GL을 대사하는 장내세균 Eubacterium 속이 고령자일수록 우세한 것으로 알려져 있어 GA의 흡수율이 증가하기 때문이다⁴⁾. Homma의 연구에 따르면 평균연령 65.3세의 환자들이 35일간

芍藥甘草湯(甘草 6 g, 240 mg/d)을 복용한 군에서 저칼륨혈증이 높게 나타났다³⁷⁾. 또한 배⁴⁾의 연구에서도 60세 이상의 환자에게甘草를 투여했을 때 저칼륨혈증이 발생하는 빈도가 높았다(OR = 4.7, p < 0.001).

성별에서는 여성이 남성보다甘草에 대한 개체특이성이 높다고 알려져 있다. Bernardi의 연구에 의하면 3명의 남성과 3명의 여성에게甘草 알약을 4주 동안 투여했을 때, 여성 참여자가 GA에 조금 더 민감한 것으로 나타났다¹³⁾. 하지만 배⁴⁾의 연구에서는 유의한 결과가 나타나지 않아서, 성별에 대한 논의는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

위장관 통과 시간이 지연되는 것도 GL에 대한 개체특이성을 높이는 하나의 요소이다. GA가 재흡수되는 양은 소장과 대장을 통과하는 시간에 의해 결정되므로 위장관 통과시간이 지연되는 사람은 반복 섭취 후 더 독성에 노출되기 쉽다¹³⁾.

또한甘草의 독성은 저칼륨혈증을 유발하기 쉬운 요소들에 의해 증가된다. 이러한 원인 중 흔한 것은 설사로 인한 장관 내 소실이나 이뇨제를 통한 신성소실이다¹³⁾. 특히 K⁺ 배출성 이뇨제는 근위, 헨레고리, 원위부 각각의 작용부위에서 Na⁺과 수분의 흡수를 억제함으로써 원위 신원으로 Na⁺ 운반을 증가시키고, 이는 H⁺과 K⁺의 세뇨관 분비를 증가시켜, 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 유발하게 된다. 또한 순환량이 감소하게 되면 알도스테론의 분비가 증가할 수 있으며 이로써 K⁺의 분비를 더욱 증가시킬 수 있게 된다. 또한 K⁺의 분비는 이뇨제의 사용으로 인한 대사성 알칼리증에 의하여 자극될 수 있

고, 이노제로 인한 저마그네슘혈증도 소변으로의 K^+ 손실을 증가시킨다¹³⁾. β_2 agonist, 포도당과 인슐린의 병합요법도 저칼륨혈증을 유발할 가능성이 있다. 그러나 저칼륨혈증을 유발하는 것은 대개 일시적이고 완만하다. Cushing syndrome, Conn's syndrome, K^+ 섭취 저하도 저칼륨혈증을 유발할 수 있으나 흔하지 않은 요소이다¹³⁾.

신경성 식욕부진도 GL 개체특이성을 증가시키는 또 다른 원인이다. Nigtingale의 연구에 따르면 신경성 식욕부진 환자들의 식단 K^+ 가 매우 낮았고, Stoving은 신경성 식욕부진 환자들에서 상대적으로 적은 용량의 甘草를 복용함에도 불구하고 甘草에 대한 개체특이성이 증가하는 것을 보고하였다¹³⁾.

이외에 11β HSD 2활동이 감소한 사람들, 고혈압 환자들이 甘草에 민감하다고 알려져 있다¹³⁾.

한편 간 기능 부전 환자 또한 甘草에 민감할 수 있다. Makino가 밝혔듯이 甘草로 유발되는 위알도스테론증에는 혈장이나 소변 속의 3MGA의 존재가 필수적인데¹²⁾, 간 기능이 정상적인 사람은 Mrp2에 의해 쓸개즙으로 배출되므로 혈장이나 소변에 3MGA가 존재할 수 없다. 하지만 간경화 등으로 간 기능이 떨어지면 Mrp2가 정상적으로 작동하지 못하고 3MGA가 Mrp3등을 통해 간에서 혈류로 운반되어 혈장에 존재하게 되고, OAT를 통해 소변으로 배출되며 11β HSD 2를 억제하게 된다. 그러므로 간 기능 부전이 甘草에 대한 개체특이성을 높이는 요소가 될 수 있다.

2) 甘草 금기 사항

WHO에서는 고혈압, 이상지질혈증, 간경화, 저칼륨혈증, 만성신부전이 있는 환자에게 甘草복용을 금지할 것을 권고했다²⁶⁾. 임신부에 대한 언급도 있었으나, 상기 고찰에 의하여 논의가 더 필요할 것으로 보인다. 독일의 Commission E는 담즙정체성 간질환(cholestatic liver disorder), 간경화 환자도 금지할 것을 권했다²⁸⁾.

3) 약물상호작용(Table 7.)

Table 7. Drug interaction with Glycyrrhizae Radix

| |
|---------------------------|
| Warfarin |
| Diuretics(Thiazide, Loop) |
| Corticosteroids |
| Digitalis glycosides |
| Oral contraceptives |
| Anti-hypertensions |
| CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 |
| Estrogens |

일반적으로 甘草는 warfarin의 분해를 증가시켜 혈액 응고를 촉진하는 작용을 하기 때문에 warfarin 복용자는 甘草 복용을 금지한다고 알려져 있다³⁸⁾. 하지만 권³⁹⁾의 연구에서는 개별 한약재 중심으로 접근하는 해외의 방식과는 달리 국내에서는 탕약으로 대표되는 복합제제로서 한약과 warfarin의 상호작용에 대한 연구가 진행되고 있음을 제시하며, 후자의 경우 혈액 응고 수치에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않음을 지

적했다. 이를 통해 甘草 단일 약물로는 warfarin과 상호작용을 하는 것은 분명해 보이나, 복합제제에서는 아직 확실하지 않음을 추정할 수 있다.

장기간 복용 시 K⁺소실이 증가할 수 있으므로 甘草는 thiazide와 loop계 이뇨제와 장기간 병용하지 않아야 한다²⁶⁾. 건강한 사람을 대상으로 甘草와 hydrochlorothiazide를 병용 투여한 최근 임상연구에 따르면 하루 32 g의 甘草(GL 0.13 %)와 25 mg의 hydrochlorothiazide의 2주간 병용투여 했을 때 첫 주에 10명중 2명의 환자가 저칼륨혈증이 발생했기에 저용량의 짧은 기간의 병용투여도 주의할 것을 경고하고 있다⁴⁾.

60세 이상의 고령 환자가 K⁺배출성 이뇨제와 함께 甘草를 병용 투여할 경우에는 위알도스테론증 또는 저칼륨혈증의 위험에 대한 정기적인 모니터링이 필수임을 강조하고 있다⁴⁾. 또한 prednisolone, hydrocortisone 등의 corticosteroid류²⁸⁾, 대항, 알로에, 센나 등 완화제로 사용되는 약물들은 체내 K⁺ 농도의 저하를 유발할 수 있으므로 甘草와 병용 투여 시 저칼륨혈증의 가능성이 있다³⁸⁾.

K⁺소실이 증가하면 강심배당체(Digitalis glycoside)에 대한 개체특이성이 증가된다²⁸⁾. 또한 Na⁺와 물의 분비를 감소하기 때문에 고용량의 甘草를 사용하면 혈압강하제의 효과가 감소할 수 있다³⁸⁾.

甘草는 간의 대사에 영향을 미치므로 특정 간대사효소(CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4)에 의해 대사되는 약물의 부작용 및 효능에 영향을 미칠 수 있으며 함유되어 있는 isoflavone류가 estrogen 유사작용이 있어,

estrogen 노출에 의하여 악화될 수 있는 질환을 가진 경우 투약에 주의해야 한다³⁸⁾.

경구피임약은 甘草에 대한 개체특이성을 증가시키고, 고혈압, 부종, 저칼륨혈증을 유발한다고 알려져 있다⁴⁰⁾.

4) 甘草 투여 시 모니터링 요소 (Table 8.)

Table 8. Factors to monitor in administering Glycyrrhizae Radix

| |
|--|
| Serum potassium |
| 3MGA in plasma or urine |
| Plasma renin |
| Plasma aldosterone |
| Serum testosterone |
| Cortisol : cortisone ratio in peripheral venous plasma |
| CPK |

설명되지 않는 저칼륨혈증과 근무력이나 타나는 환자에게는 甘草 과다복용을 의심해 봐야한다. 실험실 검사로 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 검사할 수 있다. 먼저, 혈청 K⁺수치를 모니터링하여 저칼륨혈증을 검사할 수 있다⁴⁾. 심한 저칼륨혈증으로 인한 횡문근융해증 환자에서는 크레아틴 포스포키네이스(Creatine phosphokinase, CPK)수치도 높아져있을 수 있다. 11β-HSD 2의 역할은 cortisol이 cortisone으로 변하는 것을 막으므로 말초정맥혈장에서 cortisol:cortisone 비율이 급격하게 높아진다. 게다가 甘草로 유발되는 고혈압은 알도스테론 수치뿐만 아니라 혈장 renin의 감소도 동반하는데 이는 일차성이나 이차성 고알도스테론증에

서는 볼 수 없는 위알도스테론증의 특이한 점이다¹³⁾.

가장 중요한 것은 甘草로 유발되는 위알도스테론증의 가장 중요한 유발인자인 3MGA를 측정하는 것이다. 반복해서 말했 다시피, 甘草의 개체특이성이 존재하나, 위알도스테론증이 나타나는 환자들은 3MGA가 높아져 있으므로, 혈장이나 소변에서 이를 측정하므로써 甘草 복용 환자들을 관리할 수 있다.

또한 testosterone 저하를 감별하기위해 혈청 testosterone 수치를 측정하는 것도 필요하다.

5) 부작용 발생 시 대처법

먼저 해당 약품의 투여를 중지한다. 많은 경우 투여 중지 후 즉각적으로 회복되는 경과를 보인다. 위급한 경우에는 K⁺제제 경구 투여를, 응급처치가 필요하지만 경구투여를 할 수 없는 경우에는 전신관리 하에 신중하고 서서히 정맥으로 K⁺을 보충할 필요도 있다. 또한 항알도스테론제인 spironolactone과 선택적 알도스테론 차단제인 eplerenone도 투여도 유효하다¹³⁾.

고찰

한약의 부작용(Adverse Drug Effect)은 매우 중요한 주제이나, 한국 한의학에서는 치료효과를 입증하는 것이 더 중시되어 지금까지 간과되어 온 면이 있다. 또한 일반 대

중들도 한약재를 안전하다고 생각하여 시중에서 쉽게 구하여 오·남용하는 사례가 많고, 한의사들조차 한약을 안전하다고만 말하는 경우도 있다. 이는 바람직하지 않은 태도이다. 점차 한약으로 발생하는 부작용이 보고되고 있고, 외국에서는 이미 중요한 연구 주제로 자리 잡아 한국보다 더 활발한 연구가 진행되고 있기 때문이다. 이제는 한약이 무조건 안전하다는 생각을 버리고, 부작용을 직시하는 것이 필요하다.

이에 한의사는 한약의 전문가로서, 한약의 부작용, 용량의 안전성, 개체특이성이 높아지는 요소, 약물상호작용, 부작용을 방지하기위해 모니터할 요소 및 발생했을 시의 관리법을 압으로써, 부작용의 위험이 있는 한약을 관리할 수 있는 전문적인 능력이 있음을 보여야 한다.

1946년 Rever에 의해 甘草에 의한 mineralcorticoid effect가 보고된 이후⁴⁾, 지속적으로 甘草가 유발하는 부작용들이 보고되고 있다. 초기에는 주로 과도한 용량으로 인해 부작용이 발생하는 경우가 많았으나, 점차 그보다 적은 용량을 쓰더라도 부작용이 발생하는 보고가 늘고 있어 문제가 되고 있다. 반대로 더 많은 용량을 써도 부작용이 발생하지 않는 경우도 있는데, 이는 절대적인 과량 이하에서는 양 자체를 조절하기보다는 甘草에 대한 개체특이성을 더 중요하게 다뤄야한다는 것을 시사한다. 따라서 甘草의 안전성에 대한 향후의 연구방향도 이와 흐름을 같이 해야 할 것이다.

甘草 용량의 안전성에 대해 여러 자료를 검토한 결과, 甘草의 양과 추출되는 GL과

대사물의 양이 각 연구단체마다 일관되지 않음을 확인할 수 있었다. 이는甘草의 종, 산지, 채취시기에 따라 포함하고 있는 GL의 양이 다르고, 추출 조건에 따라라도 변동이 있을 수 있기 때문이다. 향후 더 일정한 조건하에서 추출할 시의甘草와 대사물의 양을 비교하는 연구가 필요하다.

또한 『傷寒論』에서甘草는 대부분 단독으로 쓰이지 않고(甘草湯 제외) 여러 약제와 함께 배합되어 전탕되는데, 이 경우甘草의 다른 성분들 및 다른 약제의 성분들도 GL양에 영향을 미쳐서 순수한 GL보다 생체이용률이 낮아지므로⁸⁾, 단일 추출물보다는 복합처방 속에서 GL 및 대사물의 양을 측정하는 연구를 진행해야 한다.

甘草는 『傷寒論』에 등장하는 113개의 처방 중 70개의 처방에 등장하는데, 葛根湯, 厚朴生薑半夏甘草人參湯, 甘草湯, 桔梗湯의 4개의 처방을 제외한 나머지 처방에서는甘草 뒤에 ‘炙’라는 감주가 달려있다. 불에 굽거나 잿불에 묻어서 굽은 것을 ‘炙甘草’라 하는데,甘草를 열처리하므로써 성분의 transformation이 일어나고 변화된 성분 등에 의하여 약리활성 역시 변화한다고 알려져 있다²²⁾. 하지만 ‘炙’가 감주로 등장하고,甘草에 대한 대부분의 연구들이 수치지 않은甘草로 연구되었기에 본 연구에서는 『傷寒論 比較』³⁴⁾에 근거하여 수치지 않은甘草를 기준으로 연구를 진행하였다. 추후에 판본학적, 서지학적 연구가 더 진행되어야 할 것으로 보인다.

위알도스테론증, 저칼륨혈증 등甘草로 유발되는 부작용을 치료하기 위해서 칼륨보

충요법 및 spironolactone, eplerenone 요법이 많이 알려져 있지만, 현재 일반 한의원에서 법적 제도의 부재로 인해 시행하기 곤란한 점이 있다. 하지만 이는甘草 복용 후 이상반응을 모니터 및 관리하기 위해 꼭 필요하기에, 향후 추가적인 법적 제도가 필요하다고 사료된다.

결론

본 연구는 『傷寒論』 처방에서 사용되는甘草 용량에 대한 안전성을 고찰하고, 임상에서甘草를 안전하게 사용하기 위한 방안을 탐색하기 위한 연구로서, 논문 검색 포털(OASIS, NDSL, Pubmed, Google)에서 총 약 40여 건의 논문을 분석하여 고찰하였다. 그 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 『傷寒論』 처방에 사용되는甘草의 1일 복용량은 0.25 g에서 12 g으로 WHO, European Union, Czech Pharmacopoeia, Germany Commission E Monograph, ABC 등의 단체에서 제시하는 권고용량 기준에 부합하며, 본 연구결과에 의하면 안전한 것으로 확인되었다.

2. 임상에서甘草가 포함된 『傷寒論』 처방을 안전하게 투여하기 위해서는 용량보다는 개체특이성에 주의해야 하며, 이러한 개체특이성을 높이는 요소로는 고령(>60), 여성, 간 기능 부전, K⁺배출성 이뇨제, 위장관

통과시간 지연, 신경성 식욕부진, 11 β -HSD 2활동 감소, 고혈압 등이 있다.

3. 임상에서 甘草를 투여할 때는 K⁺, 3MGA, CPK, cortisol:cortisone 비율, 혈장 renin, 알도스테론, testosterone 수치를 측정하며 환자를 관리해야 하며, 부작용이 확인된 경우에는 먼저 투여를 중지하고, K⁺을 보충하거나, spironolactone 치료와 같은 조치를 취해야한다.

4. 甘草 복용으로 인한 이상반응을 모니터 및 관리하기 위해 향후 한의사에게 해당되는 추가적인 법적 제도가 필요하다.

Reference

1. Ministry of Food and Drug Safety. http://www.mfds.go.kr/files/upload/herbmed/photo_data/KP0031.pdf
2. YS Ju. Ungok Herbology. 2nd ed. Jeonju : Woosuk Press. 2013:1221.
3. JK Chang. Gangpyeong Shanhanlun. Seoul:KMediACs publishing house. 2013.
4. JH Bae, JT Kim, SH Chung. Effect of Herbal Medicines Including Licorice on Serum Potassium Levels. Kor. J. Clin. Pharm. 2012;22(2):153-159.
5. SW Kwon, HY Jung, SK Yoon, YR Seo, JY Park, JW Im, WS Jung, SK Moon, KH Cho, YS Kim. A Case of Self-prescribed Licorice-induced Hypokalemic Paralysis. J. Korea Oriental Med. 2011;32(5):134-138.
6. HI Hong, KH Han, JW Hwang, YD Kim, MS Shim, JY Kim. A Case of Licorice Induced Hypokalemic Paralysis with Rhabdomyolysis. J Korean Soc Endocrinol. 2005;20(2):179-182.
7. YC Park, SD Lee. Safety classification for frequently-used herbal medicines inducing toxic metabolites. Journal of Society of Preventive Korean Medicine. 2015;19(2):123-133.
8. European Medicines Agency. Assessment report on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch., radix. 2013.
9. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root(Glycyrrhiza sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2006;46:167-192.
10. JH Han, SH Baek, SY Kang. Study on the Content of glycyrrhizin, 18 α -glycyrrhetic acid and glycyrrhizin ammonium salt in Glycyrrhizae Radix(Glycyrrhiza sp.) Used in Korea. Journal of Herbology. 1996;11(2):207-222.
11. Seoul National University Natural Products Research Institute. Traditional oriental medicines database. 1996.
12. Toshiaki Makino. 3-Monoglucuronyl Glycyrrhetic Acid Is a Possible Marker Compound Related to Licorice-Induced Pseudoaldosteronism. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2014;37(6):898-902.
13. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, Yerramadha

- MR, Ali Y, Helal E, Camporesi EM. Licorice abuse : time to send a warning message. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2014;3(4):125-138.
14. Krähenbühl S, Hasler F, Frey BM, Frey FJ, Brenneisen R, Krapf R. Kinetics and dynamics of orally administered 18 beta-GA in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):581-585.
15. Nina KG, Samo K. Excretion profile of glycyrrhizin metabolite in human urine. *Food Chemistry*. 2012;131:305-308.
16. Jungdam. Steps to Internal Medicine 9 : Endocrine. Jungdam. 2013.
http://terms.naver.com/entry.nhn?docId=2841292&contentsParamInfo=isList%3Dtrue%26navCategoryId%3D56739&cid=55647&categoryId=56739#TABLE_OF_CONTENT4
17. Akase T. Avoid side effects of Kampo medicine - How to use Drug Information that pharmacists should know 2) Pseudoaldosteronism—No. 1 —. *Journal of Kampo Medicine & Pharmacy*. 2013;20(3):84-86.
18. Monder C, Stewart PM, Lakshmi V, Valentino R, Burt D, Edwards C.R. Licorice inhibits corticosteroid 11 β -dehydrogenase of rat kidney and liver : in vivo and in vitro studies. *Endocrinology*. 1989;125(2):1046 - 1053.
19. Akase T. Avoid side effects of Kampo medicine - How to use Drug Information that pharmacists should know 3) Pseudoaldosteronism—No. 2 —. *Journal of Kampo Medicine & Pharmacy*. 2013;20(4):116-117.
20. Armanini D, Bonanni G, Palermo M. Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1158.
21. Krazeisen A, Breitling R, Möller G, Adamski J. Phytoestrogens inhibit human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;171(1-2): 151-162.
22. NJ Kim. Processing and Effect of Herbal Medicine. *J. Korean Soc. Hosp. Pharm*. 1997;14(1):66-79.
23. JH Lee, SJ Seo, DH Seo. Extraction and purification of Glycyrrhizin from *Glycyrrhiza uralensis*. *Seoul National University of Technology*. 1999;49(7):247-251.
24. BO Kwon. A study on the analysis of components of licorice and the resolution of itching. 51th National Science exhibitions . 2005:4-12.
25. Paul Bergner. *Glycyrrhiza : Licorice root and testosterone*. *Medical Herbalism*. 2001;11(3): 11-12.
26. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. 1999;1:132 -194.
27. Herbology Editorial Committee of Korean Medicine Schools. *Herbology [Boncho-hak]*. Seoul : Young-Lim Press. 2016:585.
28. American Botanical Council(ABC). *The ABC Clinical Guide to Herbs*. 2013:273-283.
29. Simon M, Kerry B. *The Essential Guide to Herbal Safety*. Elsevier Health Sciences. 2005:498-502.
30. Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen, H, McKeigue, PM. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153: 108-1088.
31. Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen, H, McKeigue, PM. Preterm birth and licorice

- consumption during pregnancy. American Journal of Epidemiology. 2002;156:803-805.
32. Herbs for Kids: What's Safe, What's Not. <http://www.webmd.com/balance/features/herbs-for-kids-feature>
33. JH Kim, HK Shin, CS Seo. Chemical interaction between *Paeonia lactiflora* and *Glycyrrhiza uralensis*, the components of Jakyakgamcho-tang, using a validated high-performance liquid chromatography method: Herbal combination and chemical interaction in a decoction. Journal of Separation Science. 2014;37:2704 - 2715.
34. SI Lee. Comparison of Shanghanlun. Seoul: KMediACs publishing house. 2015:192-233.
35. KM Kim. Study on one Bangchonbi of Shanghanlun. Dong-eui University Graduate School. 2006:1-18.
36. JC Lee, SH Kim, CW Sun, CH Kim, S Jung, JH Lee, C Jo. Comparison of Principle Components and Internal Quality of Eggs by Age of Laying Hens and Weight Standard. Korean J. Poult. Sci. 2013;40(1):49-55.
37. Homma M, Ishihara M, Qian W, Kohda Y. Effects of long term administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on serum potassium levels. Yakugaku Zasshi. 2006;126(10):973-978.
38. BW Song. Interaction of Herbal Medicine and Western Medicine - Licorice -. Korea Pharmaceutical Information Center. http://www.health.kr/Menu.PharmReview/_uploadfiles/7%ED%95%9C%EC%95%BD%EA%B3%BC_%EC%96%91%EC%95%BD%EC%9D%98_%EC%83%81%ED%98%B8%EC%9E%91%EC%9A%A9_%EA%B0%90%EC%B4%88_%EA%B0%90%EC%88%98%EC%99%84%EB%A3%8C_%ED%99%A9%EC%99%84%EA%B7%A0.pdf
39. DH Kwon, HJ Kim, MJ Lee, MY Song. Evaluation of Interaction and Safety in Administering Herb-medicine with Warfarin. J Oriental Rehab Med.. 2010;20(2):175-181.
40. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* sp. and its Bioactive Compounds. Photherapy research. 2008;22(6):709-724.