

감초로 유발된 저칼륨혈증

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

조숙경 · 임병국 · 조현경 · 정재학 · 최영일 · 김도현 · 신규대 · 김홍수

서 론

증 례

감초(Radix Glycyrrhizae; licorice)는 두류(콩과; Leguminosae)식물로 동속식물인 *Glycyrrhiza glabra*의 뿌리와 줄기에서 기원한다. 감초는 기원전 1000년을 거슬러 고대 이집트 파라오의 무덤에서 발견되었고 중국 한방에서부터 고대 그리스, 로마에 이르기까지 소화성 궤양치료제, 항염증제, 거담제 등 다양한 치료제 및 음료, 사탕, 감미료 등으로 사용되어왔다¹⁻⁴⁾. 1946년 Rever에 의해 소화성 궤양의 치료제로 감초 추출물을 복용한 환자에서 나타나는 부종, 고혈압, 심인성 천식 등 감초의 mineralocorticoid effect가 처음 보고된 이후 Conn은 다량의 감초 섭취에 의해 나타나는 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 고혈압을 ‘감초에 의해 유발된 위알도스테론증(pseudoaldosteronism)’이라 명명하였고, 이때 혈장 레닌 활성도와 알도스테론 수치가 감소함을 발견하였다¹⁾. 1950년 Cayley에 의해 antituberculostat내 포함된 감초의 글리찌리진(glycyrrhizin)으로 인한 저칼륨혈증으로 야기된 Glycyrrhizin-induced hypokalemic myopathy (GIHM)가 보고되기도 하였다¹⁾. 감초의 주성분인 글리찌리진산(glycyrrhizic acid)은 간질환이나 알리지질환에 효과적인 것으로 알려져 왔으나 최근 감초의 글리찌리진산이 장내에서 글레찌레틴산(glycyrrhetic acid)으로 전환되고 이 물질이 감초의 부작용을 나타내는 주된 요인이 입증되었다²⁾.

저자 등은 목의 이물감을 해소하기 위해 약 4개월간 감초를 복용한 후 근무력증을 주소로 본원에 내원하여 감초로 인한 저칼륨혈증 및 근무력증이 진단되었던 환자가 있었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

환 자: 신○자, F/55

주 소: 근무력감과 사지마비

현병력: 상기 환자는 평소 건강하던 분으로 내원 4-5개월 전부터 목에 이물감이 느껴져 개인 이비인후과를 방문하여 인후염이라 듣고 약물치료를 받았으나 증상의 호전이 없었다. 이후 주위사람들의 권유로 민간요법의 하나인 감초를 복용하기 시작하였는데 매일 규칙적으로 감초 50 g과 도라지 35 g을 섞어 2시간 정도 다린 후 마셨고, 약 4개월간 지속적으로 마시자 목의 이물감은 줄었고 그 외 별다른 증상은 없었다. 환자는 내원 4일 전부터 양팔과 다리의 근육이 멎치고 땀기면서 운동 후에는 알이 베는 듯한 증상이 있어 인근 개인병원을 방문하여 별다른 검사는 시행하지 않고 근육 풀어주는 주사를 맞았으나 증상은 지속되었고, 내원 2일 전부터는 사지의 힘이 빠져 제대로 움직이기 힘들었으며 내원 당일에는 사지가 마비되는 듯하여 인근 병원 내원, 혈액 검사상 저칼륨혈증 소견을 보여 본원으로 전원 되었다.

과거력: 내원 5년 전 고혈압을 진단 받았으나 치료 없이 지내다(당시 치료받을 정도는 아니라고 들었다) 고함) 내원 4개월 전 감초를 다려 마시기 시작하면서부터 amlodipine 5 mg씩 하루 1회 복용하기 시작하였다.

가족력: 특이병력 없음.

이학적 소견: 내원시 혈압은 200/110 mmHg, 1시간 후 혈압은 150/90 mmHg였으며 맥박은 분당 70회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.5℃였다. 의식은 명료하였고 급성 병색을 보였다. 동공반사는 정상이었으며 피부에 색소 침착이나 선조, 다모증 등은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 호흡음 및 심음은 정상이었고 복부 진찰상 이상소견은 관찰되지 않았으며 신경학적

책임저자: 김홍수 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel: 031)219-5132, Fax: 031)219-5109
E-mail: nephrohs@madang.ajou.ac.kr

검사상 특이소견은 없었다. 근육이나 관절에 부종이나 압통은 없었으나 근력의 약화는 심했고(Grade 2) 다리의 심건반사는 없었으며 양팔의 심건반사는 떨어져 있었다.

검사 소견 : 내원시 혈색소 12.6 g/dL, 헤마토크리트 37.1%, 백혈구는 5,500/mm³(중성구69.2%, 임파구 24.5%, 단핵구 5.3%), 혈소판은 274,000/mm³이었다. 전해질 검사상 Na⁺ 145 mEq/L, K⁺ 1.7 mEq/L, Cl⁻ 97 mEq/L, ionized calcium 4.0 mg/dL, inorganic phosphate 1.7 mg/dL이었고 혈청 생화학 검사상 BUN 7.0 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, AST 172 IU/L, ALT 157 IU/L, Cholesterol은 239 mg/dL이었다. 동맥혈 가스검사상 pH 7.55, pCO₂ 42.0 mmHg, pO₂ 93.5 mmHg, BE 12.3 mmol/L, HCO₃ 36.1 mmol/L로 호흡성 알칼리증을 동반한 대사성 알칼리증 소견을 보였고 요 전해질 검사에서는 Na⁺ 89 mEq/L, K⁺ 13.8 mEq/L가 검출되었다. 흉부 X-선 촬영상 특이소견은 보이지 않았으나 심전도에서 좌심실 비대와 함께 QT 간격이 연장된 소견이 보였고 U-wave는 관찰되지 않았다.

치료 및 경과 : 환자의 전신쇠약 및 근무력증은 저칼륨혈증에 의해 유발된 것으로 판단되어 포타슘 정맥주사와 함께 경구복용을 시작하였다. 내원 3일째 혈청 포타슘은 3.3 mEq/L로 증가되었고 환자의 증상은 내원시 보다는 호전되었으나 사지의 근육이 멍치고 빠근함은 지속된다고 호소하였다. 당시 혈장 레닌 활성도는 0.10 ng/mL/hr 이하였고 알도스테론은 10.0

pg/mL 이하였다. 이후 포타슘 정맥주사를 중단하였으나 내원 4일째 혈청 포타슘은 4.2 mEq/L로 유지되고 동맥혈 가스검사상 pH 7.446, pCO₂ 47.9 mmHg, pO₂ 86.9 mmHg, BE 8.5 mmol/L, HCO₃ 33.2 mEq/L로 대사성 알칼리증이 완화되었으며 요 전해질 검사에서 Na⁺ 102 mEq/L, K⁺ 82.9 mEq/L로 내원 당일 보다 증가된 소견을 보였다. 포타슘 정맥주사를 중단한 후 경구 복용량을 줄여갔으나 내원 7일째 혈청포타슘 4.8 mEq/L로 유지되었고 레닌 활성도는 0.10 ng/mL/hr 이하였으나 알도스테론은 77.60 pg/mL으로 내원시 보다 증가되었다(Table 1). 포타슘 증가와 함께 환자의 근력은 점차 회복되었고 입원9일째 퇴원하였다. 내원시 고혈압은 amlodipine 5 mg씩 하루 2회 복용으로 조절했으며 이후 5 mg 하루 1회로 감량하였으나 퇴원시 환자의 혈압이 120/80 mmHg로 조절되어 혈압약 복용은 중단하였다. 퇴원 1주 후 환자가 외래로 내원했을 때 혈압은 110/70 mmHg이었고 K⁺ 4.3 mEq/L, AST 39 IU/L, ALT 55 IU/L, 레닌 활성도는 0.25 ng/mL/hr, 알도스테론은 61.05 pg/mL이었고 퇴원 3주 후 외래 내원시 혈압은 100/80 mmHg, K⁺ 4.3 mEq/L, AST 39 IU/L, ALT 55 IU/L이었으며 근육통이나 근력약화 등의 증상은 없었다.

고 찰

저칼륨혈증의 원인으로는 포타슘의 세포 외액에서 내액으로 이동, 장관내 소실, 신성 소실 등이 있으며^{5,17)} 감별 진단시 산-염기 장애나 고혈압의 동반여부에 의해 다시 분류할 수 있다⁶⁾. 환자의 경우 대사성 알칼리증과 함께 고혈압을 동반하는 저칼륨혈증 소견을 보였다. 먼저 환자의 식이 변화나 장관내 소실 병력(특히 대사성 알칼리증을 동반하는 구토, 위배액관 삽입, 위대장조루 등)은 관찰되지 않아 저칼륨혈증의 원인으로 배제할 수 있었다. 산-염기 장애와 관계없이 포타슘의 분포이상으로 저칼륨성 주기성 마비가 있는데 저칼륨성 주기성 마비와 저칼륨성 근병증 모두 마비가 일어나나 전자의 경우 포타슘의 근육세포내로의 이동이 있지만 골격근에 글리코겐이 과부하 되고 횡문근 변성은 보이지 않는다. 반면에 후자의 경우에는 근육의 글리코겐 부재 및 피사가 현저한 소견이고 기저질환이 있거나 원인물질이 있으며 마비가 반복적이

Table 1. Laboratory Finding

Hospital day	K ⁺ mEq/L	Renin (ng/mL/hr) (0.9-3.3 ng/mL/hr)	Aldosterone (pg/mL) (10-160 pg/mL)	K ⁺ intake (IV/PO) mEq
1	1.7			80
2	2.0			80/72
3	3.3	<0.10	<10.0	80/72
4	4.2			/72
5	4.5			/72
6	4.9			/72
7	4.8	<0.10	77.60	/48
8	4.8			/24
9	4.2			
10	4.1	0.25	61.50	
14	4.2			
18	4.3	<0.10	119.90	

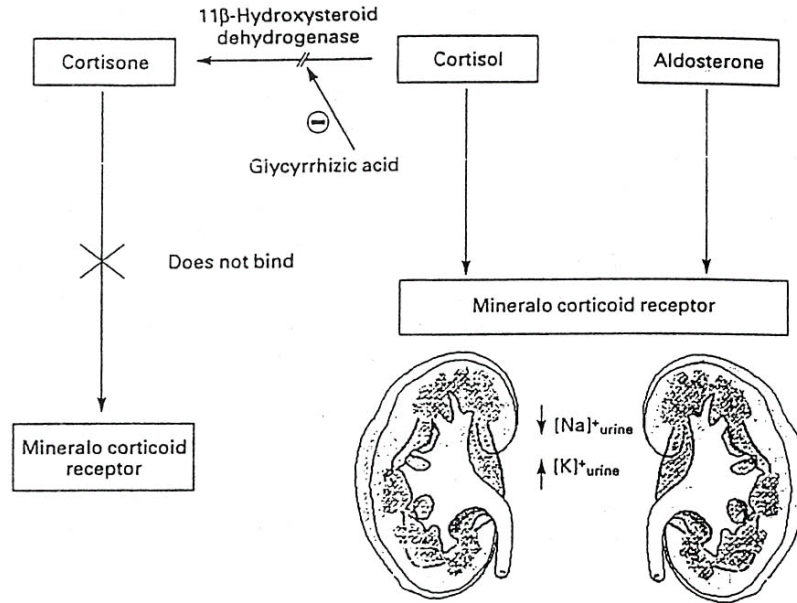


Fig. 1. Mechanism of glycyrrhizic acid-induced hypertension.

고 회복시까지 많은 양의 포타슘 공급이 필요하다¹⁾. 본 환자의 경우 근생검 등은 시행하지 않았으나 가족력상 특이 소견이 없었고 과거에 같은 증상이 발생한 적이 없어 제외하였다. 다음으로 신성 소실의 경우 대사성 알칼리증과 고혈압을 동반하지 않는 신세뇨관 산혈증, 약물(amphotericin B 등), 당뇨병성 케톤산혈증 등은 일단 배제하였다⁶⁾. 신성 소실에서 대사성 알칼리증을 동반하는 경우로는 내인성 부신 호르몬의 증가, 외인성 mineralocorticoid의 투여, 약물(이노제 및 항생제)복용이 있는데 환자의 검사결과 알도스테론과 레닌 활성도의 감소가 관찰되었으므로 일차성 고알도스테론증, Bartter's syndrome과 감별되었고 환자에게 특별한 스테로이드 복용력이 관찰되지 않아 외인성 mineralocorticoid으로 인한 저칼륨증은 제외할 수 있었다¹¹⁾. 마지막으로 약물복용 병력에서 이노제나 항생제 등은 복용하지 않았으나 환자는 약 4개월간 감초를 다려마신 병력이 있었다. Shintani 등에 의해 Glycyrrhizin(licorice)-induced hypokalemic myopathy(GIHM)가 보고된 적이 있는데 GIHM은 습관적으로 감초를 섭취했을 때 나타나며 주된 증상으로 이완성 사지마비와 함께 근육통, 사지 말단의 말초이각각증 등이 있다¹⁾. 진단은 근생검으로 산발성 신

경성 변화와 함께 포식작용, 피사 섬유, 공포성 퇴화 등 근병성 변화가 보인다고 알려져 있으나 상기 환자의 경우에는 시행하지 못하였고 감초복용 병력의 다른 특이 병력이 없으며 감초섭취 중단과 함께 진단적, 치료적으로 포타슘 투여 후 증상이 호전되어 감초 복용시 감초의 주성분인 글리찌리진에 의해 발생한 apparent mineralocorticoid excess syndrome이라 진단하였다. 감초를 다량으로 섭취할 때 소듐 저류, 포타슘 소실, 부종, 고혈압 등 hypermineralocorticoidism이 나타난다¹⁰⁻¹³⁾. 이것은 감초내 성분 중 하나인 글리찌리진산이 장내에서 혐기성 세균에 의해 약동학적으로 활성형인 글리찌레틴산으로 가수분해되고 이 글리찌레틴산에 의해 11β-hydroxysteroid dehydrogenase가 억제되기 때문이다^{2, 10, 14)}.

Fig. 1에서와 같이 신장, 대장, 침샘 등 mineralocorticoid-selective tissues에서 mineralocorticoid 수용체에 친화력이 있는 코티솔(cortisol)이나 알도스테론이 결합하는 경우 mineralocorticoid effect가 나타나고 11β-hydroxysteroid dehydrogenase에 의해 코티솔은 수용체에 불활성형인 코티손(cortisone)으로 대사된다. 그러므로 이 효소의 억제는 수용체에 대한 친화력이 알도스테론과 같은 코티솔양을 증가시키고

친화력이 덜한 코티솔양은 감소시켜 신장 등 mineralocorticoid에 민감한 조직에서 코티솔에 의한 hypermineralocorticoid effect가 나타난다^{1, 8, 10, 11, 13, 15} (Fig. 1).

코티솔은 레닌-안지오텐신-알도스테론 축에 작용하여 신장의 원위 세뇨관과 집합관에서 나트륨 재흡수를 증가시키고 포타슘과 수소이온의 소변내 배설을 증가시켜 고혈압 및 저칼륨혈증을 나타낸다^{8, 11, 14, 15}. 감초 섭취시 가장 현저한 감별점은 'low renin, low aldosterone, low 11-deoxycorticosterone, hypokalemic hypertension'이며 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase의 결핍은 혈장내 낮은 알도스테론농도와 소변내 유리 코티솔의 증가, 코티솔 대사물/코티솔 대사물 비의 증가가 특징적이다. 감초로 인한 mineralocorticoid 수용체의 과도한 활성화에 대한 생화학적 지표로는 저칼륨성 알칼리증과 혈장 레닌 활성도의 억제될 수 있고^{3, 11}, 감초의 글리찌리진산에 의한 mineralocorticoid excess syndrome에 있어 확진은 mass spectrometry와 gas chromatography를 사용하여 24시간 요에서 글리찌레틴산의 증가와 THF(tetrahydrocortisol) : THE(tetrahydrocortisone) 및 코티솔 : 코티손 비율의 증가를 측정함으로써 얻어진다^{3, 7, 11}.

글리찌레틴산은 체내 넓게 분포하고 생물학적 반감기가 길며 장간내 순환을 하므로 감초의 효과는 천천히 사라지고 레닌-안지오텐신-알도스테론 축의 만성적인 억제는 수개월 후에도 사라진다³.

감초는 제과류나 치료제로 널리 사용되는데 감초 섭취시 활성형 대사물질에 의해 저칼륨혈증과 함께 apparent mineralocorticoid excess(AME) syndrome이 발생할 수 있으므로 저칼륨혈증 감별 진단시 반드시 고려해야 하며 감초의 독성을 고려할 때 식용이나 약물로 사용할 때 충분한 주의가 필요하다¹⁶.

= Abstract =

Licorice Induced Hypokalemia

Sookkyoung Cho, M.D., Byoungguk Lim, M.D.
Hyunyoung Cho, M.D., Jaehak Joung, M.D.
Youngil Choi, M.D., Dohun Kim, M.D.
Gyutae Shin, M.D. and Heungsoo Kim, M.D.

Department of Nephrology, College of Medicine,
Ajou University Suwon, Korea.

A high intake of licorice can cause hypermineralocorticoidism with sodium retention and potassium loss, edema, increased blood pressure and depression of renin-angiotensin-aldosterone system. Glycyrrhizic acid, a component of licorice, produces hypermineralocorticoidism through the inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase.

We report a 55-year-old woman with severe muscle weakness with hypokalemia(Serum K⁺ : 1.7 mEq/L) due to raw licorice tea. She boiled the licorice 50 g in water and drunk intermittently for 4 months due to her foreign body sensation on her throat. In Korea there is a traditional recipe that licorice works out for the above symptom. Her serum renin activity and aldosterone level were far beyond normal range which was typical to licorice ingestion. She also had metabolic alkalosis with pH 7.55 and hypertension. After quitting the licorice, hypokalemia and muscle weakness gradually improved and her blood pressure returned to normal.

Key Words : Licorice, Glycyrrhizic acid, Hypermineralocorticoidism 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, Hypokalemia

참 고 문 헌

- 1) Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T : Glycyrrhizin(Licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur Neurol* **32**:44-51, 1992
- 2) Gunnarsdottir S, Johannesson T : Glycyrrhetic acid in human blood after ingestion of glycyrrhizic acid in licorice. *Pharmacol Toxicol* **81**:300-302, 1997
- 3) Walker BR, Edwards CR : Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* **23**:359-374, 1994
- 4) Ulmann A, Menard J, Corvol P : Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* **97**:46-51, 1975
- 5) Lowenstein J : Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am* **57**:1435-1441, 1973
- 6) Nardone DA, McDonald WJ, Girard DE : Mechanism in hypokalemia : Clinical correlation. *Medicine* **57**:435-446, 1978
- 7) 김태석, 양동경, 오수용, 박동균, 김득조, 장호열, 이종호 : Glycyrrhizic acid에 의해 유발된 Mineralocorticoid Excess Syndrome 1예. *대한신장학회지* **15**:629-633, 1996

- 8) Shimojo M, Stewart PM: Apparent mineralocorticoid excess syndromes. *J Endocrinol Invest* **18**:518-532, 1995
- 9) Cruz DN, Perazella MA: Hypertension and hypokalemia: unusual syndromes. *Conn Med* **61**:67-75, 1997
- 10) Stormer FC, Reistad R, Alexander J: Glycyrrhizic acid in liquorice—evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol* **31**:303-312, 1993
- 11) Russo S, Mastropasqua M, Mosetti MA, Persegani C, Paggi A: Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy. *Am J Nephrol* **20**:145-148, 2000
- 12) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL: Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* **205**:492-496, 1968
- 13) Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes R: Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* **325**:1223-1227, 1991
- 14) Eriksson JW, Carlberg B & Hillorn V: Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J Intern Med* **245**:307-310, 1999
- 15) G&G. Schimmer BPS, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone: Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones; in Goodman & Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics, ed. 9, New York, McGraw-Hill, pp 1459-1485, 1996
- 16) Olukoga A, Donaldson D: Liquorice and its health implications. *J R Soc Health* **120**:83-89, 2000
- 17) Latta K, Hisano S, Chan JC: Perturbations in potassium balance. *Clin Lab Med* **13**:149-156, 1993