

감초가 포함된 한약 복용 시 혈중 포타슘 수치의 저하에 영향을 미치는 요인

배정화¹ · 김정태^{2*} · 정성현^{1*}

¹경희대학교 약학대학, ²강동경희대학교병원 약제부

(2012년 3월 15일 접수 · 2012년 5월 25일 수정 · 2012년 5월 30일 승인)

Effect of Herbal Medicines Including Licorice on Serum Potassium Levels

Jeong Hwa Bae¹, Jung Tae Kim^{2*}, and Sung Hyun Chung^{1*}

¹College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul 134-727, Republic of Korea

(Received March 15, 2012 · Revised May 25, 2012 · Accepted May 30, 2012)

Licorice is a very useful herbal medicine frequently prescribed, but glycyrrhizin, one of its components, can cause pseudoaldosteronism presenting hypokalemia, metabolic alkalosis and hypertension as a result of prolonging a biological half-life of systemic steroid by strongly inhibiting the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. The risk factors for this side effect are still unclear. Here, 479 hospitalized patients taking herbal medicines including licorice for more than five days were recruited to analyze their serum potassium levels, under following parameters ; age and gender of patient, dose and period of licorice, disease state such as hypertension and with or without diuretics. They were divided into the non-occurrence group (over 3.5 mEq/L) and the occurrence group (under 3.5 mEq/L) of hypokalemia based on serum potassium levels during hospitalization. The average ages of the non-occurrence group and the occurrence group were 52.6 \pm 17.8 and 68 \pm 10.5, respectively ($p < 0.001$). But there were no noticeable differences in the daily dose of licorice, days of taking, and total dose between groups. Regression analysis showed that odd ratio of age (>60) and taking diuretics inducing hypokalemia was 3.5 (95%CI 1.5-8.1), 4.6 (95%CI 2.0-10.9) that indicates significant correlation with hypokalemia. Based upon this analysis, it is imperative to monitor regularly the risk of pseudoaldosteronism or hypokalemia not only when administered licorice of high dose for long period but also when combined it with diuretics causing hypokalemia to the elderly patients over 60 year old.

□ Key words - Licorice, hypokalemia, pseudoaldosteronism, age, diuretics, herb-drug interaction

감초(*Glycyrrhiza glabra* 또는 *G. uralensis*, 콩과 Leguminosae)는 한방 처방 중 높은 빈도로 출현하는 한약으로 유용성이 매우 높은 약이며 이 외에도 감미료로도 사용되는 등 활용도가 높지만 코르티코스테로이드, 디고신, 이노제, 아스피린, 안지오텐신 변환효소 저해제, 경구 피임약, 인슐린 등 약약과의 상호작용이 수 차례 보고되어지기도 하였다.¹⁻⁷⁾

감초에 잘 알려진 부작용은 1946년 Rever에 의해 소화성

궤양의 치료제로 감초 추출물을 복용한 환자에서 나타나는 부종, 고혈압, 심인성 천식 등 감초의 mineralocorticoid effect가 처음 보고된 이후⁸⁾ Conn은 다량의 감초 섭취에 의해 나타나는 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 고혈압을 '감초에 의해 유발된 위알도스테론증(pseudoaldosteronism)'이라 명명하였고, 이때 혈장 레닌 활성도와 알도스테론 수치가 감소함을 발견하였다.⁹⁾ 1950년대 Cayley에 의해 antituberculostat에 포함된 감초의 glycyrrhizin으로 인한 저칼륨혈증으로 야기된 Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy(GIHM)이 보고된 적이 있는데 GIHM은 습관적으로 감초를 섭취하였을 때 나타나며 주된 증상으로 이완성 사지마비와 함께 근육통, 사지말단의 말초이감각증 등이 있다.^{10,11)}

감초로 인한 위알도스테론증의 위험인자로 이전의 연구에서 용량, 복용기간, 고혈압, 나이, 성별, 칼륨배출성 이노제와의 병용여부 등과 같은 조건에 따른 연구가 선행되었지만¹²⁻¹⁵⁾ 복합제제로 복용할 때에 있어서도 같은 위험요인을 갖는지는

Correspondence to : 김정태

강동경희대학교병원 약제부
(134-727) 서울특별시 강동구 동남로 892
Tel: +82-2-440-6976, Fax: +82-2-440-6984
E-mail: jtkim@khnmc.or.kr

정성현
경희대학교 약학대학 약물학교실
(130-701) 서울특별시 동대문구 경희대로 26
Tel: +82-2-961-0373, Fax: +82-2-957-0384
E-mail: suchung@khu.ac.kr

Box 1. 감초와 furosemide 병용 사례 보고

2011년 1월 10일 강동경희대학교 부속 한방병원 중풍뇌질환센터 한방내과에 입원한 74세 여성은 뇌경색증, 심부전, 고혈압, 당뇨 등의 진단을 받고 입원기간 중 저칼륨혈증 진단을 받았다. 과거력은 제2형 당뇨병으로 10년째 경구 약을 복용하고 3년전부터 인슐린을 투여했으며 고혈압약을 10년째 복용하고 있었다. 2007년 부신피질기능저하증으로 steroid를 지속적으로 복용 중이고 furosemide 40 mg/day을 2010년 12월부터 복용하고 있었다. 음주, 흡연은 하지 않으며 입원 당일 혈압은 128/70 mmHg, 맥박은 분당 58회 호흡은 분당 20회, 체온은 36.0°C이었다. 입원 이틀째 감초가 3 g/day포함된 한약을 복용하고, 그 이후 입원 17일부터 22일까지 6일간 4 g/day, 입원 23일 12 g/day, 입원 24일부터 26일까지 3일간 8 g/day, 그 이후로 다시 4 g/day를 복용하였고 입원 전부터 복용한 furosemide 40 mg/day을 입원 35일째까지 지속적으로 복용하였으나 이로 인한 저칼륨혈증을 의심하여 중단하였다. 입원 29일부터 potassium chloride 1 g(1일3회), magnesium oxide 250 mg(1일2회)로 투여하고 입원 32일부터 이뇨제를 spironolacton 25 mg(1일1회)와 35일부터 metolazone 5 mg(1일1회)을 복용하였다.

입원 당일 검사 시 혈청 생화학 검사 시 Na^+ 137 mEq/L, K^+ 3.9 mEq/L, total CO_2 24.8 mEq/L 이었다. 이후 K^+ 수치가 점점 감소하여 입원 22일째 Na^+ 135 mEq/L, K^+ 3.2 mEq/L, total CO_2 24.8 mEq/L을 나타내었고, 입원 29일째 Na^+ 142 mEq/L, K^+ 2.6 mEq/L, total CO_2 29.1 mEq/L로 입원 22일부터 29일까지 8일간 serum K^+ 3.5 mEq/L 미만의 저칼륨혈증을 나타내었다. 입원 29일에 혈압은 166/76 mmHg, 맥박은 분당 53회 호흡은 분당 20회, 체온은 36.7°C로 확인되었다. 입원 37일째 Na^+ 142 mEq/L, K^+ 4.4 mEq/L로 회복되는 양상을 보였다. 이 기간 동안 uric acid, BUN, creatinine은 참고치 이내로 관찰되었다. 그 외 검사내용으로 입원 29일째 요 전해질 검사에서 Na^+ 60 mEq/L, K^+ 25.7 mEq/L, 같은 날 혈장 레닌 활성도는 0.06 ng/ml(참고치 0.3-2.9), 알도스테론은 61.4 pg/ml(참고치 29.9-158.8)였다. 입원 31일에 검사한 24시간 뇨의 K^+ 배설량은 30.9 mEq/day(참고치 25-125)였다.

저칼륨혈증의 원인으로는 K^+ 의 세포 외액에서 내액으로 이동, 장관내 소실, 신성 소실 등이 있으며 감별 진단 시 산-염기 장애나 고혈압의 동반여부에 의해 다시 분류할 수 있다.¹⁶⁾ 환자의 경우 식이 변화나 장관 내 소실 병력은 관찰되지 않으며 K^+ 분포 이상에 대한 가족력 또는 과거 병력이 없어 제외하였다. 신성 소실의 경우 당뇨병성 케톤산혈증, 약물(amphotericin B 등), 신세뇨관 산혈증 등은 일단 배제하였다. 신성 소실의 경우 대사성 알칼리증을 동반하는 경우로는 내인성 부신 호르몬의 증가, 외인성 mineralocorticoid의 투여, 약물(이뇨제 및 항생제)복용이 있는데 환자는 2007년부터 부신피질기능저하증으로 스테로이드를 입원 중에도 계속 복용하였으나 복용량의 변동은 없었다. 마지막으로 약물 복용 병력에서 이뇨제를 2010년 12월부터 지속적으로 복용하였고 한방병원 입원 이후 감초가 포함되어 있는 한약을 복용하였다.

이 환자는 2010년부터 복용하던 furosemide와 병용하여 입원 이후 복용한 한약에 포함된 감초의 복용기간과 복용량이 증가함에 따라 체내 Na^+ 증가 K^+ 수치의 저하를 나타낸 것으로 보이며 이 때 total CO_2 도 증가하는 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증을 나타내는 등 위알도스테론 증 양상을 나타내었다. 같은 기간 검사한 알도스테론은 정상 수치 이내이며 레닌 활성도는 저하된 상태이나 24시간 뇨의 K^+ 배설량은 증가된 상태로 기 복용한 furosemide와 입원 후 복용한 감초와의 병용으로 인한 저칼륨혈증이 나타난 것으로 생각되어진다.

확실치 않다.

강동경희대학교 부속 한방병원에서도 Box 1과 같이 입원 전부터 고혈압으로 furosemide를 지속적으로 복용한 환자가 입원 이후 감초가 포함 된 한약을 복용한 이후 체내 K^+ 수치가 정상치 이하로 감소하는 사례가 있었다. 이에 본 연구에서는 일정기간 감초가 포함된 한약을 복용한 환자를 대상으로 혈중 K^+ 수치를 기준으로 영향을 미치는 다른 요인들을 분석해 보고자 한다.

연구방법

대상 환자

강동경희대학교 부속 한방병원 입원환자를 대상으로 1년(2010년 9월 1일부터 2011년 8월 31일)간 EMR(전자의무기록조 회)로 후향 연구하였다. 본 연구는 강동경희대학교 부속 한방병원 임상시험심사위원회의 승인(IRB 승인번호. KHNMC-OH-IRB 2012-001)을 얻고 수행되었다.

- 1) 환자 정보 : 나이, 성별, 진료과, 진단명, 고혈압 여부
- 2) 복용 약 중 포함 된 감초의 1일 평균 투여량 3.0 g 이상
- 3) 복용 약 중 포함 된 감초의 복용기간 5일 이상
- 4) 칼륨배출성 이뇨제 복용 여부
- 5) 저칼륨혈증 여부 : 입원기간 중 혈액검사 중 serum K^+ 수치가 3.5 mEq/L 미만 인 경우 저칼륨혈증으로 분류

대상약물

본 연구에 적용된 환자에게 사용된 감초와 칼륨배출성 이뇨제의 상세정보는 Table 1과 같다.

자료분석

- 1) 통계분석 : SPSS ver.18
- 2) 통계방법
모수적 분석 : Student T-test
비모수적 분석 : Mann-Whitney U-test
범주형 자료 분석 : Pearson's chi-square test, Binary logistic regression
- 상관분석 : Pearson's coefficient of correlation
- 3) 통계적 유의성 평가 : p -value 0.05 이하

연구결과

대상환자 기본정보

대상환자의 기본 정보는 Table 2와 같다. 연구기간 내 복용약 중 포함된 감초를 기준 이상 복용한 환자 총 494명의 데이터를 조사하여 제외조건에 해당하는 15명을 제외한 479명을 대상으로 하였다. 제외된 환자는 연구기간 중 사망한 경우 10명, 만성신장질환자 2명, 혈액투석환자 1명, 식사 거부 1명 및 설사 1명이었다.

대상환자의 평균연령은 53.6세로 50대 이상이 전체환자의

Table 1. Drug list

Herb medicine	Active compound	Shape	
Licorice/Glycyrrhizae Radix	Containing glycyrrhic acid over 2.5%	extract	
Classification	Drugs	Shape	Dosage
Loop diuretics	Furosemide	injection	20 mg/2 ml
	Furosemide	tablet	40 mg
	Torsemide	tablet	5 mg, 10 mg
Thiazide diuretics	Hydrochlorothiazide	tablet	25 mg
	Chlorthalidone	tablet	50 mg
	Metolazone	tablet	5 mg, 10 mg
Non-thiazide diuretics	Indapamide	tablet	1.5 mg, 2.5 mg
Antihypertensions	Losartan, HCTZ	tablet	50/12.5 mg, 100/12.5 mg, 100/25 mg
	Telmisartan, HCTZ	tablet	40/12.5 mg, 80/12.5 mg
	Valsartan, HCTZ	tablet	80/12.5 mg, 160/12.5 mg
	Candesartan, HCTZ	tablet	16/12.5 mg
	Atenolol, Chlorthalidone	tablet	50/12.5 mg
	Spirolactone, HCTZ	tablet	25/25 mg
	Irbesartan, HCTZ	tablet	150/12.5 mg

HCTZ, Hydrochlorothiazide

Table 2. Patients' profile

Number, n (m/f)	479 (163/316)
Age (mean±SD), year	53.6±17.8
Daily dose of licorice (mean±SD), g/day	7.4±3.0
Dosing period of licorice (mean±SD), days	15.6±11.0
Hypertension, n (%)	120 (24.8)
Taking diuretics causing hypokalemia, n (%)	46 (9.6)
Hypokalemia, n (%)	30 (6.7)

약 59%정도를 차지하며, 질환은 신경계통의 질환 142명, 순환기계통의 질환 114명, 근육골격계통 및 결합조직의 질환 73명, 손상, 중독 및 외인에 의한 특정 기타 결과 41명, 신생물 40명, 소화기계통의 질환 12명, 비뇨생식기계통의 질환 6명, 달리 분류되지 않는 증상, 징후와 임상 및 검사 21명 및 기타 질환 30명이었다(Fig. 1).

환자가 복용한 당약 중 포함된 감초의 1일 평균 복용량은 7.4 g, 평균복용일수는 15일이었고, 입원기간 중 칼륨배출성 이뇨제를 복용한 환자는 46명으로 전체환자의 9.6%, 입원기간 동안 혈액검사의 serum K⁺수치가 3.5 mEq/L 미만으로 나타난 적이 있는 자(저칼륨혈증)는 30명으로 전체환자의 6.7%이었다.

분석결과

대상환자를 입원기간 중 혈액검사의 serum K⁺수치 3.5 mEq/

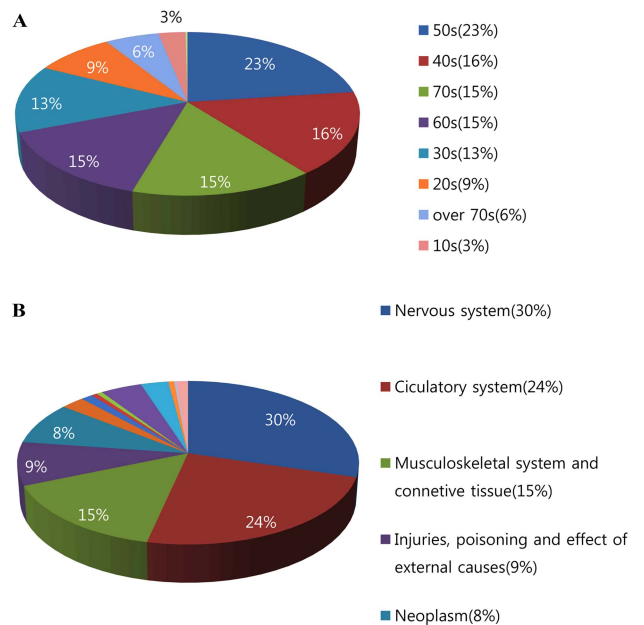


Fig. 1. Distribution chart of the age(A) and disease(B) of patients recruited in this study.

L를 기준으로 저칼륨혈증 비발생군(3.5 mEq/L 이상)과 저칼륨혈증 발생군(3.5 mEq/L 미만)으로 구분하여 비교 분석하였다(Table 3.). 저칼륨혈증 비발생군과 발생군간의 나이는 평균 52.6±17.8세와 68±10.5세로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었지만(p < 0.001) 감초 1일 복용량, 감초복용일수, 감초 총

Table 3. Comparative study between patients the non-occurrence group(over 3.5 mEq/L) and the occurrence group(under 3.5 mEq/L) of hypokalemia

Hypokalemia	non-occurrence group (n=449)	occurrence group (n=30)	p-value
Age (mean±SD), year	52.6±17.8	68.1±10.5*	<0.001
Daily dose of licorice (mean±SD), g/day	7.4±3.0	7.6±2.9	0.604
Dosing period of licorice(mean±SD), days	15.7±11.2	13.4±8.4	0.167
Total dose of licorice(mean±SD), g	117.7±109.8	108.0±91.4	0.348

*, Significant difference was observed between two groups, $p < 0.001$

복용량의 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 비교군 간의 입원기간 중 대상환자의 최저 serum K⁺수치로 도표로 그렸다 (Fig. 2). Serum K⁺ 3.5 mEq/L를 기준으로 감초 1일 복용량, 감초복용일수, 감초 총 복용량의 특징적인 차이는 나타나 보이지 않지만 나이를 기준으로 할 때 고령의 환자(>60)가 저 칼륨혈증이 빈번하게 나타났음을 알 수 있다.

이전의 연구에서 제시되었던 위험인자인 나이와 성별, 고혈압 여부, 칼륨배출성 이뇨제 복용 여부를 회귀분석하였다 (Table 4). 일변량 분석 시 p 값이 0.005 이하로 나타난 3가지 요인(나이(>60), 고혈압 있음, 칼륨배출성 이뇨제 복용)을 회귀분석 하였을 때 나이(>60)와 칼륨배출성 이뇨제 복용이 각각 Odds ratio가 3.5(95%CI 1.5-8.1), 4.6(95%CI 2.0-10.9)로

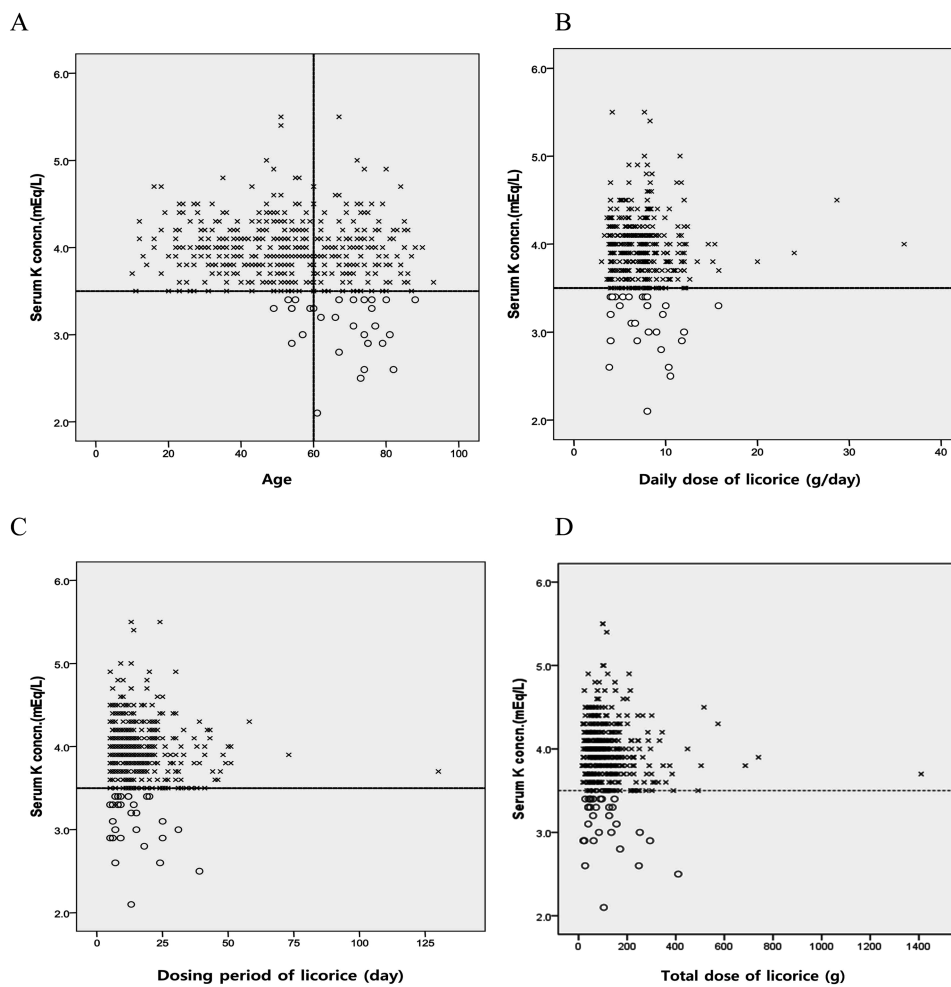


Fig. 2. Effects of the age of patient(A), the daily dose(B), dosing period(C) and total dose of licorice(D) on serum potassium levels in patients treated with taking herbal medicines including licorice for more than five days. In the chart, the patient of the old age(> 60) can look at to show the hypokalemia often. But there are no noticeable differences in the daily dose, dosing period and total dose of licorice between groups. The non-occurrence group(x) ; the occurrence group(o)

Table 4. Analysis of the risk factors that the age of patient, the genders, whether hypertension, whether taking diuretics inducing hypokalemia

Risk factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR*(95%CI†)	p-value	OR(95%CI)	p-value
Age(>60)	4.7(2.1-10.5)	<0.001	3.5(1.5-8.1)	0.004
Genders(m vs. f)	1.0(0.4-2.1)	0.934		
Hypertension	2.9(1.4-6.1)	0.005		
Taking of diuretics causing hypokalemia	6.8(3.0-15.5)	<0.001	4.6(2.0-10.9)	<0.001

OR* odds ratio ; CI† Confidence Interval

그 외 저칼륨혈증을 나타낸 환자의 감초 1일 복용량과 복용일수의 상관관계도 분석하였으나 유의한 상관관계를 나타내지 않았다($p > 0.05$).

고찰

감초의 성분 중 하나인 glycyrrhizin은 글루쿠론산배당체로 그대로는 소화관에서 흡수되지 않아 소화관내의 장내세균 Eubacterium 속의 β -glucuronidase에 의해 가수분해되어 아글리콘의 glycyrrhetic acid로 대사된 후 체내에 흡수된다.¹⁷⁾ Figure 3과 같이 glycyrrhetic acid는 mineralocorticoid target tissue에서 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11 β -HSD2)를 강력하게 저해하여 mineralocorticoid receptor(MR)에 대한 친화력이 있는 코티솔 양을 증가 시키고 친화력이 덜한 코티손 양은 감소시켜 신장 등 mineralocorticoid에 민감한 조직에서 코티솔에 의한 hypermineralocorticoid effect가 나타난다. 코티솔은 레닌-안지오텐신-알도스테론 축에 작용하여 신장의 원위 세뇨관과 집합관에서 Na⁺재흡수를 증가시키고 K⁺과 H⁺의 소변내 배설을 증가시켜 고혈압 및 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 나타내어 심각한 경우 근육병, 부정맥을 발생시킬 수 있다.¹⁸⁾

Glycyrrhizin을 가수분해하는 장내세균은 glycyrrhizin의 연속적인 투여에 의해 소화관내에서 증식하는 것으로 알려져 있고¹⁹⁾ 투여량이 많거나 복용기간이 길수록 glycyrrhetic acid의 흡수 또한 높아질 것으로 생각되어지나 이번 조사에서는 환자가 복용한 감초의 1일 복용량, 복용일수, 총복용량에 따른 저칼륨혈증 발생에 유의한 결과를 나타내지 않았다(Table 2). 저칼륨혈증을 나타낸 환자의 감초 투여량과 투여기간의 상관관계 역시 이전 연구에서는 투여량이 많을수록 단기간에 위알도스테론증이 발현하였으나($r=0.700, p < 0.001$) 본 연구에서는 유의한 상관관계가 나타나지 않았다($p > 0.05$). 이는 이전 연구에서 작약감초탕(glycyrrhizin : 240 mg/day)과 소시호탕(glycyrrhizin : 80 mg/day)으로 비교했을 때 작약감초탕을 복용한 군에서 투여일수가 길수록 체내 K⁺ 수치가 낮아졌으나 소시호탕에는 그런 경향을 나타내지 않았던 사례를 볼 때¹²⁾ 고용량의 감초를 복용한 경우에는 용량 및 투여기

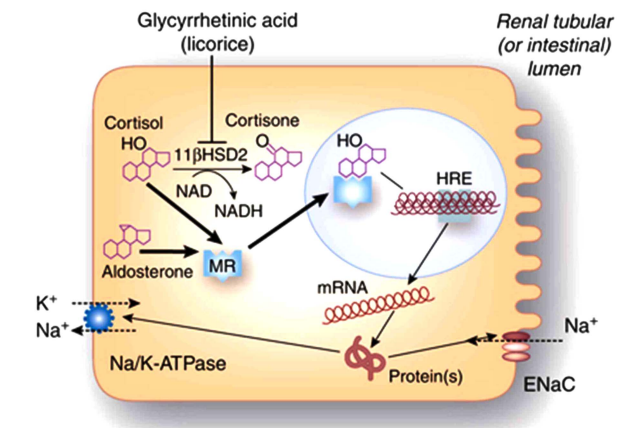


Fig. 3. Enzyme dependence of mineralocorticoid target tissue specificity. In mineralocorticoid target organs, aldosterone binds to the mineralocorticoid receptor(MR), and thereafter the ligand-receptor complex is translocated into the nucleus. Binding to its hormone response element(HRE) increases the transcription of genes encoding specific aldosterone-inducible proteins, such as the rate-limiting subunits of the apical epithelial sodium channel (ENaC), sgk-1 and basolateral Na/K-ATPase. In turn, this stimulates sodium (Na⁺) reabsorption and potassium (K⁺) excretion. *In vitro*, aldosterone and cortisol have similar affinity to the MR, yet only aldosterone acts as the physiologic MR agonist. The enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11 β HSD2) largely (~90%) converts cortisol to inactive cortisol to inactive cortisone, thereby protecting the MR from activation by cortisol. Inhibition of 11 β HSD2 activity by glycyrrhetic acid, the active compound of licorice, increases the intracellular cortisol level, leading to activation of the MR by cortisol. The resulting glucocorticoid activation of the MR produces the same effects as stimulation of the MR by aldosterone. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide ; NADH, reduced form of NAD.

간에 비례하여 K⁺ 수치의 저하를 나타내지만 그 외의 경우에는 투여량과 투여기간보다 환자 개개별의 특성이나 병용 약물에 대한 영향력이 더 중요한 것으로 생각된다. 하지만 고령(>60세)인 환자일수록 저칼륨혈증의 발현은 특징적으로 높게 나타나는데 이는 glycyrrhizin을 대사하는 장내세균 Eubacterium 속이 고령자일수록 우세한 것²⁰⁾으로 알려져 있

어 고령일수록 흡수율이 증가하여 이러한 결과가 나타난 것으로 생각된다.

이전 연구에서 감초에 대한 감수성이 성별과 고혈압 유무에 따른 차이가 있다는 결과가 있었지만¹³⁾¹⁵⁾ 본 연구에서는 저칼륨혈증의 발현에 따른 유의한 차이가 나타나지는 않았다. 마지막으로 칼륨배출성 이뇨제를 복용했는지 여부는 체내 K⁺ 수치의 저하를 나타낸 가장 큰 요인으로 연구대상자 479명 중 칼륨배출성 이뇨제를 복용한 환자는 46명으로 전체 환자의 9.6%이지만 그 중 저칼륨혈증을 나타낸 환자는 11명으로 칼륨배출성 이뇨제를 복용한 환자의 23.9%가 저칼륨혈증으로 나타났다. 이는 hydrochlorothiazide 12.5-25 mg/day를 고혈압환자를 대상으로 단독투여시 발생하는 저칼륨혈증의 7.1-13.3% 보다 높은 수치이다.²¹⁾

이 연구에서 대상으로 한 칼륨배출성 이뇨제는 근위, 헨레 고리, 원위부 각각에 작용 부위에서 Na⁺과 수분의 흡수를 억제함으로 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 알칼리혈증에 의하여 자극되어질 수 있고, 이뇨제로 인한 저마그네슘혈증도 소변으로의 K⁺ 손실을 증가시킨다.²²⁾ 이와 같이 감초와 칼륨배출성 이뇨제와의 병용은 체내 K⁺ 손실을 증가시킬 수 있다. 최근에 연구된 건강한 사람을 대상으로 한 감초와 hydrochlorothiazide를 병용 투여한 임상연구에서는 하루 32 g의 감초(0.13% glycyrrhizin)와 25 mg의 hydrochlorothiazide의 2주간 병용투여 했을 때에 첫 주에 10명중 2명의 환자가 저칼륨혈증이 발생함으로 저용량의 짧은 기간의 병용투여도 주의할 것을 경고하고 있다.²³⁾

결 론

국내에서는 감초를 포함한 의약품의 주의사항으로 칼륨함유제제, 감초함유제제, 루프계 또는 티아지드계 이뇨제와의 병용을 주의할 것으로 명시하고 있다. 이번 연구를 통해 감초를 포함한 한약을 투여 시 고용량을 장기복용 하는 경우가 아니더라도 60대 이상의 고령의 환자가 칼륨배출성 이뇨제와 함께 병용투여하는 경우에는 위알도스테론증 또는 저칼륨혈증의 위험에 대한 정기적인 모니터링이 필수임을 강조하고자 한다.

참고문헌

1. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355(9198): 134-8.
2. Harada T, Ohtaki E, Misu K, *et al.*, Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in elderly man taking a licorice-

- containing Chinese herbal laxative. *Cardiology* 2002; 98: 218.
3. Ohtake N, Kido A, Kubota K, *et al.*, A possible involvement of 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin(GL), in GL-induced pseudoaldosteronism. *Life Sciences* 2007; 80: 1545-52.
4. Dehpour AR, Zolfaghari ME, Samadian T, *et al.*, The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46(2): 148-9.
5. Iida R, Otsuka Y, Matsumoto K, *et al.*, Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin : interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 131-5.
6. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ* 1997; 314: 731-2.
7. Fujiwara Y, Kikkawa R, Nakata K, *et al.*, Hypokalemia and sodium retention in patients with diabetes and chronic hepatitis receiving insulin and glycyrrhizin. *Endocrinol J* 1983; 20: 243-9.
8. Revers FE. Heeft succus liquiritae een genezende werking op de maagzweer? *Ned Tijdschr Geneesk* 1946; 90: 135-7.
9. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism. *JAMA* 1968; 205: 492-6.
10. Cayley FEW. Potassium deficiency in p-amino-salicylic acid therapy. Cardiac and paralytic effect. *Lancet* 1950; 1: 447-8.
11. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, *et al.*, Glycyrrhizin (licorice) induced hypokalemic myopathy. *Eur Neurol* 1992; 32: 44-51.
12. Homma M, Ishihara M, Qian W, *et al.*, Effect of long term administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on serum potassium levels. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126(10): 973-8.
13. Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, *et al.*, Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibitor of 11 β -HSD by liquorice. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 125-31.
14. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2002; 53: 672-7.
15. Sigurjonsdottir HA, Axelson M, Johannsson G, *et al.*, The liquorice effect on the RAAS differs between the genders. *Blood Pressure* 2006; 15: 169-72.

16. Cho SK, Lim BG, Cho HK, *et al.*, Licorice induced hypokalemia. *Korean J Nephrol* 2001; 20(6): 1021-6.
17. Hattori M., Sakamoto T., Kobashi K., *et al.*, Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora. *Planta Med* 1983; 48: 38-42.
18. Ferrari P. Licorice : a sweet alternative to prevent hyperkalemia in dialysis patients? *Kidney International* 2009; 76: 811-2.
19. Akao T, Akao T, Kobashi K. Glycyrrhizin stimulates growth of *Eubacterium* sp. Strain GLH, a human intestinal anaerobe. *Applied and environmental microbiology* 1988; Aug: 2027-30.
20. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology* 2007; 102(5): 1178-86.
21. Pool JL, Glazer R, Weinberger M, *et al.*, Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy : A double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. *Clinical Therapeutics* 2007; 29(1): 61-73.
22. Lee YS, Lee YH, Kim YJ, *et al.*, A Case of severe hypokalemia induced by chronic furosemide abuse. *Korean J Nephrol* 2002; 21(5): 847-54.
23. Hukkanen J, Ukkola O, Savolainen MJ. Effects of low-dose liquorice alone or in combination with hydrochlorothiazide on the plasma potassium in healthy volunteers. *Blood pressure* 2009; 18: 192-5.