

마황(에페드라) 함유 한약 복용 후 발생한 근육병증

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

백장현 서범천 김용범 정필욱 문희수 진동관 김봉제 박용식

Myopathy Following Ingestion of Ma-huang (Ephedra)-based Herbal Remedy

Jang-Hyun Baek, MD, Bum Chun Suh, MD, Yong Bum Kim, MD, Pil-Wook Chung, MD, Heui-Soo Moon, MD, Dong-Kwan Jin, MD, Bong-Je Kim, MD, Yong-Shik Park, MD

Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Ma-huang (*Ephedra sinica*) is a herb that exhibits sympathomimetic activity. We report a patient with acquired myopathy following ingestion of a Ma-huang-based herbal remedy for 6 months. A 50-year-old woman was admitted for progressive muscular weakness. An electrodiagnostic study and muscle biopsy sampling revealed generalized active myopathy with nonspecific inflammation. It appears that Ma-huang, along with Raynaud's phenomenon and pericardial effusion, may be a causative agent of myopathy. As such, attention should be paid to the possibility that herbal medication with Ma-huang can result in myopathy.

J Korean Neurol Assoc 27(4):424-427, 2009

Key Words: *Ephedra*, Ma-huang, Muscular diseases

‘마황(麻黃, Ma-huang)’은 천식과 같은 호흡기계 증상을 치료하기 위해 중국에서 오랫동안 처방되어 온 한약재이다.¹ ‘마황’의 주성분인 에페드라(ephedra)는 알파/베타 아드레날린 수용체에 작용하는 교감신경흥분제로, 기관지확장과 혈관수축 효과 때문에 근래에도 기관지확장제나 비충혈개선편제로 널리 사용되어 왔다.¹ 또한, 식욕억제와 체중감소 효과가 있어 다이어트 약의 성분으로 처방되었으며, 운동능력 향상에도 효과를 보여 운동선수들이 복용하기도 하였다.² 그러나, 에페드라에 의한 부작용이 알려지면서 미국에서는 2004년 이후 에페드라 처방을 금지하였다.³ 심근염, 심근경색, 부정맥 및 고혈압의 심혈관계 부작용이 알려져 있으며,⁴ 횡문근용해(rhabdomyolysis)도 보고된 바 있다.^{3,5} ‘마황’이 포함된 한약 복용 후 진행성 근육병증

이 나타난 1예를 경험하였기에 조직 소견과 함께 보고하고자 한다.

증례

50세 여자가 진행하는 근력저하를 주소로 내원하였다. 2005년 초반부터 좌측 상안검의 떨림이 있어 2006년 9월 중순경부터 한약을 복용하였다. 하루에 3포의 한약을 복용하였는데 1포에는 약 40 g의 ‘마황’이 포함되어 있었다. 2006년 12월경부터 추운 곳에 나가면 양손 끝이 통증을 동반하며 하얗게 변하였다. 찬물에 손을 담그면 동일한 증상이 유발되었고 집안에 들어오거나 손을 따뜻하게 해주면 호전되었는데, 날씨가 따뜻해지면서 크게 완화되었다. 비슷한 시기부터 가슴이 두근거리고, 가끔씩 가슴이 답답함을 느꼈으나 큰 지장을 줄 정도는 아니었다. 2007년 1월 중순경부터 양쪽 허벅지와 종아리가 갈로 도려내는 듯 심하게 아팠고, 주무르면 통증은 더욱 심해졌다. 한 달 후부터는 양하지 쇠약감이 발생하여 계단을 오르거나 뛰는 일이 힘들어졌으며, 부축 없이는 장시간 걷는 일도 어려웠다. 상지 쇠약감도 발생하였는데, 물건을 쥐는 힘보다는 팔을 들어 올리는

Received April 9, 2009 Revised July 14, 2009

Accepted July 14, 2009

* Bum Chun Suh, MD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 108 Pyeong-dong, Jongno-gu, Seoul, 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2447 Fax: +82-2-2001-1284

E-mail: bumchun.seo@samsung.com

힘이 더 약하였다. 하지 통증 이외에 특별한 감각 증상은 없었다. 쇠약감은 계속 진행하여 2007년 3월 초부터는 혼자서 일어 서거나 걸을 수 없는 상태가 되었다. 환자는 '마황'이 부작용을 보일 수도 있다는 방송을 보고 2007년 3월 25일경부터 복용을 중단하였다. 15 kg의 체중 감소와 심한 근력저하에도 불구하고 경제적 문제로 인하여 치료를 받지 못하다가 2007년 4월 16일에 내원하였다. 한약 복용 중단 이후 두근거림이나 Raynaud 증상은 사라졌다.

내원 당시 상하지 근위부의 근력저하가 MRC 3등급이었고, 원위부는 4등급이었다. 양쪽 어깨와 견갑골 부위, 위팔과 허벅지에 근육위축이 뚜렷하였으며 압통은 없었다. 일상생활은 전적으로 보호자의 도움이 필요하였다. 연수근육(bulbar muscles)의 침범은 없었다. 심부전반사는 대칭이었으나 전반적으로 감소 상태였으며, 상위운동신경세포 징후는 없었다. 감각기능을 포함한 기타 신경학적 검사는 정상이었다.

혈청 크레아틴키나아제(creatine kinase) 수치는 6,656 IU/L (26~140 IU/L)였으며, 혈청과 소변에서 측정된 미오글로빈(myoglobin) 수치는 각각 3,000 ng/mL (0~50 ng/mL) 및 97.7 ng/mL (0~7 ng/mL)였다. CK-MB와 Troponin-T 역시 각각 3.387 ng/mL (0~2.88 ng/mL) 및 2.31 ng/mL (0~0.1 ng/mL)로 상승되어 있었다. 항Jo-1항체 및 항RNP (ribonucleo-

protein)항체는 검출되지 않았으며, 항카디오리핀(cardiolipin) 항체, 항이중가닥디엔에이항체 및 항호중구세포질(neutrophil cytoplasmic, ANCA)항체도 음성이었다. 항핵항체와 항알오(Ro)항체는 경미하게 상승되어 있었다. 상하지 신경전도검사는 정상이었으나, 우측 위팔두갈래근(biceps brachii), 손가락편근(extensor digitorum communis), 외측광근(vastus lateralis)과 앞장강근(tibialis anterior)의 근전도검사상 잔떨림전위(fibrillation potential)와 양성예파(positive sharp wave)를 보 이면서, 지속기간이 짧고 진폭이 작은 다상활동전위가 관찰되어 활동성 근육병증을 시사하였다. 좌측 외측광근생검상 다수의 백혈구 침윤과 포식 작용의 비특이 염증 소견이 있었으며, 근육섬유의 재생과 퇴행이 광범위하게 관찰되어 독성근육병증을 의심 하였다(Fig.). 심장초음파에서 심장막 삼출 소견이 관찰되었지만 심근의 침범은 없었다.

1주일 후 크레아틴키나아제는 5,805 IU/L로 감소되었고, 2주일 후에는 4,998 IU/L이었다. 근력의 호전은 없었으나 재활 치료 등의 보존치료를 유지하기로 하고 퇴원하였으며, 5월 3일 퇴원 당시 크레아틴키나아제 수치는 4,741 IU/L였다. 퇴원 후 환자의 근력이나 활력징후의 변화는 없었지만, 1주일 후 갑작스러운 호흡곤란이 발생하고 심근경색으로 사망하였다.

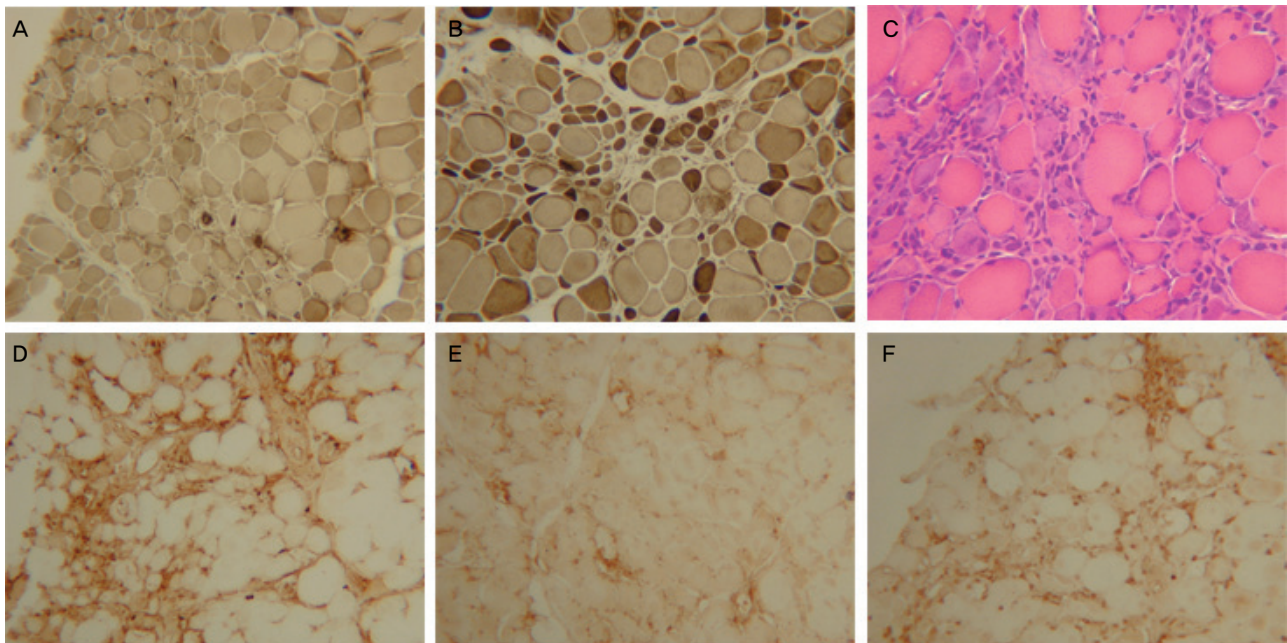


Figure. Biopsied specimen of left vastus lateralis muscle. Note myopathic change and large amount of de/regenerating fibers (A, ATPase 9.4 stain; B, ATPase 4.3 stain). Note the infiltration of numerous inflammatory cells and active phagocytosis, which are strongly positive to all of CD68, CD4 and CD8 markers (C, H&E stain; D, CD68 stain; E, CD4 stain; F, CD8 stain).

고 찰

‘마황(*Ephedra sinica*)’은 마황과(*Ephedraceae*) 마황속(*Ephedra*)에 속하는 식물로 효능과 부작용은 에페드린(*ephedrine*)과 그 유도체인 에페드라(*ephedra alkaloids*)에 의해 발생한다.¹ 교감신경항진 때문에 발생하는 심혈관계 질환이 주된 부작용이며, 말초근육의 부작용으로는 횡문근용해가 드물게 보고된 적이 있을 뿐이다.^{3,5} 에페드라에 의한 진행성 근육병증은 보고된 바가 없으며, 인과관계를 규명할 수 있는 검사 방법 역시 알려져 있지 않아 보고된 증례들도 복용력 및 시간적 관계를 고려하여 에페드라를 원인으로 판단하였을 뿐이다.

에페드라의 통상적인 일일 최고 용량은 32 mg 정도인데,¹ 환자가 하루 동안 복용한 ‘마황’ 120 g에 어느 정도의 에페드라가 포함되어 있었는지는 정확히 알 수 없다. 그러나, 근육병증 발생 1개월 전에 양 손의 Raynaud 현상과 두근거림을 겪었는데, 이는 에페드라가 가지는 교감신경항진 증상으로 생각한다. Raynaud 현상은 심장막 삼출과 함께 에페드라가 전신에 미치는 영향에 대한 간접적 증거라고 생각할 수 있으며, 독성근육병증에 합당한 근육생검 소견과 중합하여 볼 때 ‘마황’에 의한 진행성 근육병증일 가능성이 높다고 판단할 수 있었다. 물론, 다발근육염(*polymyositis*)의 가능성을 완전히 배제할 수 없고, 한약은 화학적 성분이 명확히 규명되지 않은 다양한 한약재들을 혼합하여 만드는 경우가 대부분이기 때문에 환자의 근육염이 전적으로 ‘마황’에 의한 것이라고 단정할 수는 없다. 그러나 교감신경항진과 심장막 삼출 등의 증상을 토대로 ‘마황’ 성분이 근육염의 원인과 발병에 중요한 요인이었을 것으로 추정하였다.

환자의 근육조직에서 염증 변화가 두드러졌는데, CD8 (cluster of differentiation 8) 및 CD4 이외에 CD68에서도 양성이어서 세포독성(*cytotoxic*) T세포와 조력자(*helper*) T세포, 대식세포(*macrophage*) 등이 다양하게 침윤되는 비특이 염증반응으로 생각한다. 다발근육염의 경우 근섬유막 표면의 1형 주요 조직적합성복합체(*major histocompatibility complex class I*, MHC-I) 발현 증가와 이에 반응하는 CD8+ 세포독성 T세포의 침윤이 중요한 면역학적 변화로 알려져 있다.⁶ MHC-I의 발현이 다발근육염의 진단에 도움을 주는 소견으로 알려져 있어, MHC-I이 발현되어 있지 않음을 확인할 수 있었다면 독성근육병증을 더 시사하는 소견으로 생각할 수 있었으나 본 증례에서는 이 염색을 하지 않아서 MHC-I의 발현 유무를 확인하지 못하였다는 한계가 있다.^{6,7} 그러나, 독성근육병증의 경우 그 기전 뿐만 아니라 조직학적, 면역학적 소견이 원인에 따라 다양하고, MHC-I의 발현이 증가되는 경우도 보고되었기 때문에 MHC-I의 발현 유무가 다발근육염과의 절대적인 감별점은 아니다.^{8,9}

다발근육염에서도 어느 정도의 MHC-II 발현이 있다고 알려져 있지만, 본 조직 소견처럼 광범위한 CD4+ T세포의 침윤은 일반적으로 다발근육염에는 부합하지 않는 소견이다.⁶ 약제에 의한 근육병증은 다양한 증상과 조직 소견으로 나타날 수 있으며, 실제 다발근육염이나 피부근육염(*dermatomyositis*)의 소견과 구분되지 않는 경우 ‘약제 유발 다발근육염 혹은 피부근육염’이라는 용어를 사용하여 독성근육병증의 한 형태로 간주하기도 한다.⁸ 에페드라에 의한 진행성 근육병증의 보고가 드물고, 조직학적 소견이 보고된 적이 없는 바 조직학적 소견을 바탕으로 한 감별에는 한계가 있을 것으로 생각한다.

근육염특이자가항체(*myositis-specific autoantibody*)는 다발근육염과 같은 특발성 염증근육염에서만 검출되며, 항Jo-1 항체가 대표적이다.¹⁰ 반면, 항RNP항체, 항핵항체 및 항알오항체 등은 근육염연관항체(*myositis-associated antibody*)로, 염증근육염에서 관찰될 수 있으나 비특이적이고, 동반된 결합조직병의 진단에 도움이 된다.¹⁰ 본 증례에서는 항핵항체와 항알오항체가 검출되었으나 항Jo-1항체는 발견되지 않았다. 다발근육염의 30% 정도에서만 항Jo-1항체가 검출된다고 알려져 있고,¹⁰ 독성근육염에서의 자가항체 검출에 대한 보고가 없어 이러한 면역학적 검사 결과가 다발근육염과의 감별에 결정적인 도움을 주지는 못하였다. 약제 유발 근육병증의 경우 약제 중단 이후에 호전을 보이는 경우가 많아 환자의 경과가 다발근육염과의 감별에 중요한 소견으로 생각되지만, 환자가 갑작스럽게 사망하여 확인할 수 없었다.

에페드라가 심근경색이나 심근병증과 같은 심혈관계 부작용을 일으키는 원인은 주로 관상동맥의 수축과 빈맥, 고혈압에 의한 허혈성 변화로 알려져 있다.² 그러나, 심근에서 염증세포 침윤 등의 있는 과민성 심근염의 증거를 보고한 바 있고, 면역억제제에 의한 관해도 보고되었다.⁴ 또한, 뇌경색을 유발하는 기전에 혈관염과 같은 면역학적 요인이 알려져 있어,² 부작용의 기전에 면역학적 요인이 어느 정도 작용할 것으로 추정할 수 있다.

에페드라에 의한 심혈관계 부작용이 널리 알려져 있지만, 횡문근용해 증례에서는 특별한 심혈관계 증상이 없었고,^{3,5} 본 증례도 초기에 뚜렷한 심혈관계 이상을 보이지는 않았다. 이는 명백한 심혈관계 이상 없이도 근육병증이 발생할 수 있음을 시사하며, 독성근육병증의 원인 판단에 있어 ‘마황’과 같은 한약재의 복용 여부를 고려해야 한다는 점에서 의의가 있겠다.

REFERENCES

1. Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA, Walker L. Ephedra in perspective--a current review. *Phytother Res* 2003;17:703-712.

2. Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NA 3rd. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1307-1315.
3. Burke J, Seda G, Allen D, Knee TS. A case of severe exercise-induced rhabdomyolysis associated with a weight-loss dietary supplement. *Mil Med* 2007;172:656-658.
4. Zaacks SM, Klein L, Tan CD, Rodriguez ER, Leikin JB. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:485-489.
5. Stahl CE, Borlongan CV, Szerlip M, Szerlip H. No pain, no gain--exercise-induced rhabdomyolysis associated with the performance enhancer herbal supplement ephedra. *Med Sci Monit* 2006;12:CS81-84.
6. Hewer E, Goebel HH. Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies - the current status. *Pathol Res Pract* 2008;204:609-623.
7. Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Handa R. Major histocompatibility complex class I and II detection as a diagnostic tool in idiopathic inflammatory myopathies. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1070-1076.
8. Guis S, Mattei JP, Liote F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:877-907.
9. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194-200.
10. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654.