

# 꾸지뽕(*Cudrania tricuspidata*) 민간요법에 의한 약물유해반응 2예: 전격성 간염 및 급성 전신성 발진성 농포증

고범석<sup>1</sup>, 박혜정<sup>1,2</sup>, 김성렬<sup>1</sup>, 문일주<sup>1</sup>, 임동우<sup>1</sup>, 박경희<sup>1,2</sup>, 이재현<sup>1,2</sup>, 박중원<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>알레르기연구소

## Adverse drug reactions after taking the extract of *Cudrania tricuspidata*

Beom Seok Koh<sup>1</sup>, Hye Jung Park<sup>1,2</sup>, Sung Ryeol Kim<sup>1</sup>, Il Joo Moon<sup>1</sup>, Dong Woo Leem<sup>1</sup>, Kyung Hee Park<sup>1,2</sup>, Jae-Hyun Lee<sup>1,2</sup>, Jung-Won Park<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Cudrania tricuspidata* is a deciduous tree belonging to the *Moraceae* plant, which has been widely used as a folk remedy or health supplements in the Asian countries including Korea. As far as we know, side effects from taking the extract of *C. tricuspidata* has not yet been reported. We reviewed the electronic medical records of 2 patients who had adverse drug reactions to *C. tricuspidata*. The first case was a 30-year-old woman without a specific medical history. She was admitted with a 2-week history of jaundice and dyspepsia after taking extract of *C. tricuspidata* for 3 days. Initial laboratory findings were as follows: aspartate aminotransferase, 364 IU/L; alanine aminotransferase, 574 IU/L; total bilirubin, 36.3 mg/dL; and direct bilirubin, 18.3 mg/dL. She was conservatively treated for liver and renal failure while awaiting liver transplantation. However, she was expired due to combined pneumonia and progressed hepatic and renal failure. The second case was a 42-year-old woman who has chronic urticaria without other medical history. She was admitted with a 3-month history of whole body rash with small pustular vesicle after taking extract of *C. tricuspidata*. She was treated with intravenous steroids and antihistamines. Skin lesions were improved after 1 week. Here, we report 2 cases of adverse drug reaction to *C. tricuspidata*. It should be considered that *C. tricuspidata* ingestion could cause severe adverse drug reactions such as liver failure and acute generalized exanthematous pustulosis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:387-390)

**Keywords:** *Cudrania tricuspidata*, Hepatotoxicity, Acute generalized exanthematous pustulosis, Herbal medication

## 서론

꾸지뽕(*Cudrania tricuspidata*)은 뽕나무과(*Moraceae*)에 속하는 낙엽교목 식물로 가지에 가시가 많은 것이 보통의 뽕나무와 쉽게 구분되는 점이다. 최근 대중 매체에 여러 차례 소개가 되면서 많은 사람들이 건강보조식품 및 민간요법 약물로 사용하고 있다.

꾸지뽕 나무의 연구는 주로 항암과 항산화 작용에 대하여 실시되었으며 항균과 항당뇨, 간 보호 등에 관한 연구도 진행되어 다양한 효능이 밝혀져 있으며<sup>1)</sup> 민간에서 암 치료용으로 많이 사용되고

있으나 이에 대한 임상 연구 및 안정성 연구는 진행되어 있지 않다. 꾸지뽕 나무의 항암 활성 물질에 관한 연구에서 taxifolin, orobol, eridictyol, dihydrokaempferol, steppogenin 등과 같은 flavonoid계 화합물이 분리되었고 근피의 메탄올 추출물에서도 간암 세포인 HepG3에 세포독성을 보이는 cudraticusxanthone A, L, E 등이 동정되었다.<sup>1-4)</sup>

현대 의학이 발달한 상황에서도 민간요법을 시행하거나 전통적인 한약 처방이 아직 지속되고 있으며 아직까지 1차 의료 중 많은 부분들이 한약 및 민간요법에 의한 치료로 이루어지고 있다.<sup>5)</sup> 이러

Correspondence to: Jae-Hyun Lee  
Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac  
Received: June 5, 2014 Revised: August 4, 2014 Accepted: August 7, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

한 치료들 중 부작용이나 임상 결과가 제대로 확인되지 않은 채 시행되는 경우가 있으며 이 중 한약에 의한 간 손상의 경우, 국내에서 발생하는 약제 유발성 간 손상의 가장 많은 원인을 차지하고 있다.<sup>6-9)</sup> 하지만 한약 및 민간요법의 종류나 성분이 확인되지 않거나 간 손상의 기전이 정확하게 밝혀지지 않아 명확한 인과 관계를 확인하기 어려운 경우가 대부분이다. 또한 민간요법 및 한약 복용 후 피부에 발생하는 유해반응으로 급성 전신성 발진성 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)도 여러 증례가 보고되고 있다.<sup>10-12)</sup>

저자들은 특별한 기저질환이 없었던 젊은 성인에서 꾸지뽕 민간요법 후 발생한 전격성 간염 1예와 급성 전신성 발진성 농포증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 1. 증례 1

**환자:** 30세, 여자

**주소:** 황달과 소화불량

**현병력:** 30세 여자가 내원 3주 전부터의 소화불량과 내원 3일 전부터의 황달 증세가 발생하여 개인외원에 내원하였다. 내원 2주일 전 꾸지뽕 진액을 3일간 복용하였고 내원 전날에도 1회 복용하였다. 이외 약물 투여력은 없었다. 시행한 검사상 혈청 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 364 IU/L, 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 574 IU/L, 총빌리루빈 36.3 mg/dL, 직접빌리루빈 18.3 mg/dL로 상승되어 있었고 복부 초음파상 저음영 및 간이 위축된 소견이 보여 연고지 3차 의료기관에 입원하였다. 이후 환자 전격성 간염 및 신부전이 진행되어 본원으로 전원되었다.

**과거력 및 가족력:** 고혈압, 당뇨, 간염, 폐결핵의 병력 및 특이 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 전원 당시 혈압 114/55 mmHg, 맥박 수 88 beats/min, 호흡 수 18 breaths/min, 체온은 36.5°C였으며 의식은 명료하였다. 공막 및 전신 피부에 황달이 관찰되었다. 복부는 팽대하였고 양측 하지에 함요 부종이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 연고지 병원에서 본원으로 전원되어 시행한 초기 혈액검사서 백혈구 17,020/ $\mu$ L (중성백혈구, 84.7%), 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 수는 152,000/ $\mu$ L이었고, 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 70.0 mg/dL, 크레아티닌(creatinine, Cr)은 5.78 mg/dL로 상승되어 있었다. 혈청 총단백 4.0 g/dL, 알부민 2.7 g/dL로 측정되었고 AST 80 IU/L, ALT 149 IU/L, 총빌리루빈 30.0 mg/dL, 직접빌리루빈은 23.5 mg/dL로 상승되어 있었다. 프로트롬빈 시간(prothrombin time) 18% (international normalized ratio, 4.37)로 연장되어 있었다. 혈청 간염 항체 검사상 B형간염 표면항체는 음성,

항원은 양성이고 A형간염 바이러스에 대한 IgM 항체는 음성, C형간염 바이러스에 대한 항체는 음성이었다. 자가면역성 간염 여부를 확인하기 위해 시행한 antismooth muscle antibody와 antimitochondrial antibody, anti-DNA screening test는 모두 음성이었다. 심장초음파검사상 심박출률 75%로 정상 소견이었다.

**치료 및 경과:** 환자 입원 전일부터 소변 배출량이 감소하고 전원 후 무뇨 상태가 지속되었으며 진단적 복수천자검사 시 시행한 균배양검사서 양성 소견을 보여 항생제를 투여하였다. 무뇨 상태가 지속되고 BUN 67.8 mg/dL, Cr 5.42 mg/dL로 상승하며 증세가 악화되었다. 연고지 병원에서 본원으로 전원 후 혈액 투석을 시작하였고 간이식을 준비하며 중환자실에서 치료를 시작하였으나 지속적으로 총빌리루빈이 상승하여 간투석을 함께 진행하였다. 이후 급성 호흡부전 증후군이 동반되어 기관 삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였으나 산소포화도 악화 및 폐렴 악화 소견이 지속되었고 심정지가 발생하여 30분간 심폐소생술을 진행하였으나 회복되지 않아 사망하였다.

### 2. 증례 2

**환자:** 42세, 여자

**주소:** 전신 피부 발진과 소양감

**현병력:** 42세 여자 환자가 내원 1주일 전부터 지속되는 전신 발진과 가려움증을 주소로 본원 내원하였다. 최근 내원 3개월 전부터 오메가-3(omega-3)와 꾸지뽕 환약을 복용 중이었다.

**과거력 및 가족력:** 과거력상 고혈압과 당뇨병이 진단되었으나 약물 치료를 하지 않고 있었으며 만성 두드러기로 1년간 치료받은 과거력 이외에 특별한 약물 투여력은 없었다. 내원 3개월 전에 10일간 성분 미상의 한약을 복용하였고, 내원 6개월 전부터 간헐적으로 마늘환을 복용 중이었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압 132/64 mmHg, 맥박 수 66 beats/min, 호흡 수 16 breaths/min, 체온은 36.6°C였으며 의식은 명료하였다. 부종성 홍반성 반 위에 1-2 mm 크기의 다수의 작은 농포가 군집을 이루면서 몸통을 중심으로 양팔과 다리를 포함한 전신에 관찰되었고 이외 신체검사상 특이 이상 소견은 동반되지 않았다(Fig. 1).

**검사실 소견:** 내원 당시 시행한 혈액검사상 백혈구는 13,340/ $\mu$ L (중성 백혈구, 75.8%)로 상승되어 있었고 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 수치는 340,000/ $\mu$ L이었다. 혈중 검사상 BUN 15.7 mg/dL, Cr 0.77 mg/dL이었으며 단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST 13 IU/L, ALT 16 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL로 신기능 및 간기능검사상 이상 소견은 동반되지 않았다. C 반응단백은 46.97 mg/L, 적혈구 침강 속도는 72 mm/hr로 증가되어 있었다.

**피부 조직검사:** 체간의 농포성 병변에서 시행한 병리조직검사상 표피에서는 각질층 하부 농포와 해면화 소견이, 진피에서는 부종과 혈관 주위 염증 세포의 침윤 소견이 관찰되었으며, 주로 림프



**Fig. 1.** Skin lesions of the patient with numerous erythematous small pustules on the whole body.

조직구, 호중구 및 호산구로 구성되어 급성 전신성 발진성 농포증을 지지하는 소견이 보였다.

**치료 및 경과:** 환자 외래에서 경구 항히스타민제를 투여하며 경과 관찰 중 피부증세가 악화되어 입원하였다. 입원 후 스테로이드 경구(methylprednisolone, 32 mg/day) 투여를 시작하였으나 증세가 호전되지 않아 스테로이드 정맥투여(methylprednisolone, 80 mg/day)를 시작하였고 항히스타민제 및 국소 피부용 스테로이드 연고 치료를 병행하였다. 1주일간 입원 치료 후 전신 발진과 가려움증이 호전되어 퇴원하였다. 환자는 1달 뒤 외래에서 경과 관찰하였으며 특이 증세 없이 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

최근 의학의 발달에도 불구하고 전 세계적으로 치료 인구의 2/3에서 민간요법과 한약 제제가 사용 중이다.<sup>5)</sup> 꾸지뽕 또한 최근 아시아권에서 항암, 항산화 및 간 보호 작용 등이 있음이 알려지면서 민간요법으로 사용이 지속적으로 증가하고 있으나 이로 인한 부작용에 대하여는 보고된 바가 없다.

한국 성인에서 급성 간 손상의 원인으로 한약재 및 건강보조식품 등의 식물 제제가 차지하는 비중이 10% 가량으로 추정된 보고도 발표되었으며 2004년부터 2007년 사이에 110명의 간 부전 환자를 전향적으로 조사한 자료에 의하면 B형 간염바이러스가 약 37%로서 가장 많은 원인을 차지하였고, 한약재를 포함한 각종 생약제가 19%로 두 번째 흔한 원인이었다.<sup>13)</sup> 약제에 의한 간 손상의 대부분은 간세포의 파괴가 주로 일어나는 간세포성 및 담즙의 배설이 방해되는 담즙정체성, 혹은 둘의 혼합 형태로 나타난다. 한국에서의 한약을 포함한 독성 간 손상으로 인한 48명의 입원 환자를 분석한 결과 간세포형이 81%, 담즙정체성이 6%, 혼합형이 13%이었

다.<sup>14)</sup> 약제에 의한 간 손상은 진단의 표준지표가 거의 없고, 재투여 방법이 윤리적으로 허락되지 않으므로 진단에 어려움이 있다. 독성 간 손상의 평가도구로 가장 널리 쓰이는 것이 Russel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale로<sup>15)</sup> 증상 발현까지의 시간, 경과, 위험 인자, 동반 약물 투여, 약물 이외에 간 손상 원인 인자, 약물의 간 손상에 대하여 알려진 기 정보, 재투여에 대한 반응 등 총 8개 항목으로 나뉘어 있으며 9점 이상의 경우 가능성이 매우 높다고 할 수 있다. 증례 1의 경우 다른 약물 투여력과 동반 질환이 없으며 약제 투여 14일 후에 증상이 발생하였고 15일 이내에 ALT 수치가 50% 이하로 감소하여 RUCAM scale 평가 결과 총 8점에 해당하여 해당 약제에 의한 간 독성 가능성이 높은(probable) 상태로 진단할 수 있었다.

급성 전신성 발진성 농포증(AGEP)은 5 mm 이하의 작은 농포를 나타내는 발진성 피부질환으로 발열과 호중구 증가를 동반하는 드문 질환이다.<sup>16)</sup> 흔히 약물에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며 국내에서 36명의 AGEP 환자를 분석한 결과 63.8%가 약제 유발성이었으며 그중 8명은 한약 복용 후 발생하였다.<sup>17)</sup> AGEP의 발생기전은 잘 알려져 있지 않지만, T 세포에 의한 제4형 과민반응에 의해 발생하는 것으로 추정하고 있다.<sup>18)</sup> AGEP는 독성표피 괴사용해(toxic epidermal necrolysis) 및 Stevens-Johnson 증후군에 비하여 첩포검사의 양성률이 높고, 첩포검사의 민감도는 평균 50%를 보이며 항생제의 경우 80%까지 증가하는 것으로 보고되어 있다.<sup>19)</sup> 증례 2의 경우 첩포검사를 시행하지 않았으나 간 기능 등 다른 이상 소견이 동반되지 않았으며 입원 전 발열이 동반되었으며 병리조직학적 소견상 AGEP에 해당하였다. 꾸지뽕 복용을 중단하고 15일 이내에 증세가 회복되었고 다른 약물 복용력 동반되지 않아 해당 약제에 의한 AGEP 발생 가능성이 높다고 할 수 있다.

결론적으로 한약재 및 민간요법의 사용량이 증가하면서 다양한 부작용들이 보고되고 있으나 우리나라의 경우 이러한 한약재 혹은 민간요법에 대한 유통 및 관리가 명확하지 않는 부분이 있으며 약제에 대한 성분과 효능, 부작용 또한 정확한 임상 연구가 이루어지지 못하고 있다. 최근 항암 효과가 있는 것으로 알려지며 건강 보조 식품으로 꾸지뽕 열매의 사용량이 증가하고 있으나 이에 대한 부작용은 전 세계적으로 보고된 바가 없었다. 이에 본 저자들은 꾸지뽕 복용 후 발생한 전격성 간염과 급성 전신성 농포증 각 1예를 발견하여 보고하는 바이며 향후 꾸지뽕 투약에 따른 주의를 요하며 부작용 발생의 원인에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

## REFERENCES

- Fujimoto T, Hano Y, Nomura T, Uzawa J. Components of root bark of *Cudrania tricuspidata* 2. Structures of two new isoprenylated flavones, Cudraflavones A and B. *Planta Med* 1984;50:161-3.
- An RB, Sohn DH, Kim YC. Hepatoprotective compounds of the roots of

- Cudrania tricuspidata* on tacrine-induced cytotoxicity in Hep G2 cells. *Biol Pharm Bull* 2006;29:838-40.
- Hano Y, Matsumoto Y, Shinohara K, Sun JY, Nomura T. Structures of four new isoprenylated Xanthones, Cudraxanthones L, M, N, and O from *Cudrania tricuspidata* 1, 2. *Planta Med* 1991;57:172-5.
  - Zou YS, Hou AJ, Zhu GF, Chen YF, Sun HD, Zhao QS. Cytotoxic isoprenylated xanthones from *Cudrania tricuspidata*. *Bioorg Med Chem* 2004;12:1947-53.
  - Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med* 2004;116:478-85.
  - Choi SR, You DH, Kim JY, Park CB, Kim DH, Ryu J, et al. Antimicrobial activity of methanol extracts from *Cudrania tricuspidata* Bureau according to the parts harvested and time. *Korean J Med Crop Sci* 2009;17:335-40.
  - Ahn BM. Herbal preparation-induced liver injury. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:113-25.
  - Cho JC, Lee HK, Choi JW, Lee YS, Jung YW, Seo DJ. A case of acute hepatitis related to the Chinese medicine Ho-Shou-Wu. *Korean J Med* 1999;56:753-6.
  - Lee JS, Lee DY, Kim YM, Lee JH, Ryu IY, Yun SJ, et al. Seventeen cases with herbal medicine-induced hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:69-74.
  - Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol* 2008;88:363-5.
  - Park YM, Park JG, Kang H, Houh D, Byun DG, Kim JW. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ingestion of lacquer chicken. *Br J Dermatol* 2000;143:230-2.
  - Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
  - Park SJ, Lim YS, Hwang S, Heo NY, Lee HC, Suh DJ, et al. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010;51:903-11.
  - Seo JC, Jeon WJ, Park SS, Kim SH, Lee KM, Chae HB, et al. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean J Hepatol* 2006;12:74-81.
  - Nin Chau T, Cheung WI, Ngan T, Lin J, Lee KW, Tat Poon W, et al. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:34-9.
  - Taberner R, Puig L, Gilaberte M, Alomar A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *Eur J Dermatol* 2003;13:313-4.
  - Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010;22:163-9.
  - Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41.
  - Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010;20:425-33.