

## 영지 섭취 후 일가족에게 발생한 후천재생불량빈혈 4예

인제대학교 의과대학 일산백병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>진단검사의학과, <sup>3</sup>명지병원 영상의학과

정주혁<sup>1</sup> · 이현우<sup>1</sup> · 이유진<sup>1</sup> · 이혜란<sup>1</sup> · 엄태현<sup>2</sup> · 박지연<sup>3</sup> · 이성윤<sup>1</sup>

### Four Cases of Acquired Aplastic Anemia Affecting an Entire Family after Ingesting *Ganoderma lucidum*

Joo Hyuk Jung<sup>1</sup>, Hyun Woo Lee<sup>1</sup>, Yoo Jin Lee<sup>1</sup>, Hye Ran Lee<sup>1</sup>, Tae Hyun Um<sup>2</sup>, Ji Yeon Park<sup>3</sup>, and Seong Yoon Yi<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine;

<sup>3</sup>Department of Radiology, Myongji Hospital, Goyang, Korea

We report four cases of *Ganoderma lucidum*-induced aplastic anemia involving members of the same family. A 33-year-old man and three family members were admitted to the hospital due to fever and pancytopenia. The illness arose after ingesting herbal wine containing *G. lucidum* 2 weeks earlier. A bone-marrow biopsy showed hypocellularity in three of the four family members (the exception was the one who died). They were treated with supportive management, including transfusions, granulocyte colony stimulating factor, and empirical antibiotics for neutropenic fever. The pancytopenia improved 4–5 weeks after the symptoms first appeared. (Korean J Med 2015;88:94-100)

**Keywords:** Aplastic anemia; Medicinal plants; *Ganoderma lucidum*

### 서 론

재생불량빈혈의 원인은 특발성인 경우가 대부분이나 2차적으로 방사선 조사, 바이러스 감염 또는 약물에 노출되어 발생하기도 한다[1]. 많은 약물들이 경도에서 중증에 이르기 까지 골수 억제의 원인이 될 수 있다[2]. 일부 약물들은 재생 불량빈혈의 원인으로 잘 알려져 있으나, 흔하지 않은 약물의 경우 그 인과 관계를 증명하는 것은 어려운 일이다[3].

오늘날 영지(*Ganoderma lucidum*)는 건강 보조 식품 또는 생약제제로써 많이 사용되고 있다. 일반인들에게 영지는 비교적 안전하고 독성이 없는 것으로 간주되고 있으나, 그 효과나 부작용에 대해서는 근거가 부족한 실정이다. 그동안 국내에서 영지와 관련하여 발생한 재생불량빈혈에 대해 일부 보고가 있었으나, 한 개인에게 국한되거나 다른 원인과의 구별이 명확하지 않아 인과 관계 증명에 한계가 있었다[4-6]. 저자들은 자가로 제조한 영지가 포함된 술을 복용한 후 일

Received: 2014. 4. 8

Revised: 2014. 6. 2

Accepted: 2014. 6. 27

Correspondence to Seong Yoon Yi, M.D.

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel: +82-31-910-7200, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: Dr-Yi@paik.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가족에게 집단적으로 발생한 4예의 초중증 재생불량빈혈을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 증례 1

환자: 33세 남자

주소: 3일 전부터 발생한 발열

현병력: 환자는 집 근처의 산에서 환자의 아버지가 직접 채집한 영지버섯, 취, 감초, 대추, 인삼, 더덕을 함께 달여서 만든 추출액 500 cc가량을 내원 2주 전에 복용하였다(Table 1). 내원 3일 전에 양쪽 손에 수포와 표피탈락, 탈모증이 발생하였고 발열, 오한이 동반되어 병원을 방문하였다.

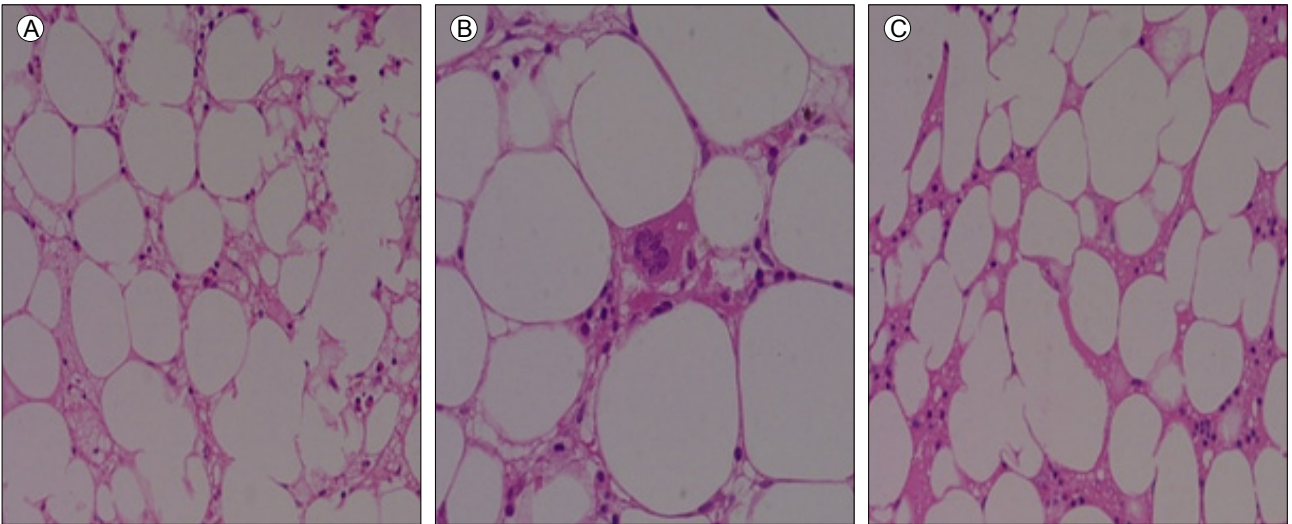
과거력: 특이소견 없음.

**Table 1. Clinical and laboratory features of each family member after ingesting *Ganoderma lucidum***

Patient	Sex	Age	Relationship	Amount (mL)	Initial laboratory	Events
A	M	33		500	Hb 10.9 g/dL Reticulocytes 0.12% WBC $0.94 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelet $24 \times 10^3/\mu\text{L}$	NF Bacteremia
B	M	65	Father	> 500	Hb 8.6 g/dL Reticulocytes 0.10% WBC $0.28 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelet $1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$	NF Pneumonia Septic shock Death
C	F	63	Mother	100-150	Hb 5.7 g/dL Reticulocytes 0.17% WBC $1.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $0.01 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelets $7 \times 10^3/\mu\text{L}$	NF Pneumonia
D	M	31	Younger brother	100	Hb 9.5 g/dL Reticulocytes 0.11% WBC $3.90 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $0.13 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelets $8 \times 10^3/\mu\text{L}$	Pancytopenia
E	M	34	Brother-in-law	< 50	Hb 16.1 g/dL Reticulocytes 1.93% WBC $4.45 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $1.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelet $125 \times 10^3/\mu\text{L}$	Thrombocytopenia (grade 1)
F	M	52	Uncle	< 50	Hb 13.4 g/dL Reticulocytes 0.95% WBC $4.14 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $1.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelet $217 \times 10^3/\mu\text{L}$	Neutropenia (grade 1)
G	F	34	Sister	< 50	Hb 11.3 g/dL WBC $5.19 \times 10^3/\mu\text{L}$ ANC $2.62 \times 10^3/\mu\text{L}$ Platelet $363 \times 10^3/\mu\text{L}$	

The sex, age, relationship, complete blood cell count values at early admission, and events that occurred during hospitalization of seven members of the family are summarized in the table. The table shows the correlation between the amount ingested and pancytopenia severity.

M, male; F, female; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell count; ANC, absolute neutrophil count; NF, neutropenic fever.



**Figure 1.** Bone marrow biopsy (Wright - Giemsa stain,  $\times 200$ ) reveals severe hypocellularity without abnormal cell infiltration. (A) Patient A, 33-year-old man. (B) Patient C (mother of patient A). (C) Patient D (brother of patient A).

**가족력:** 환자의 아버지(증례 2)도 함께 2주 전 상기 기술한 추출액을 500 cc 이상 복용하였으며, 고열과 의식 혼란으로 같은 시기에 응급실로 방문하였다. 환자의 어머니(증례 3)도 내원 4주 전 같은 추출액 100 cc를 복용하였고 환자가 입원한 후 2주 뒤에 발열로 병원을 방문하였다. 환자의 남동생(증례 4)은 증상은 없었으나 당시 함께 100 cc를 복용하여 검사 목적으로 내원하였다. 환자의 처형, 삼촌, 여동생의 경우 각각 50 cc 미만을 복용하였으며 증상을 호소하지는 않았고 범혈구감소증 소견을 보이지 않았으나, 셋 중 두 명은 각각 정도의 혈소판 감소, 정도의 백혈구 감소 소견을 보였다 (Table 1).

**진찰소견:** 내원 당시 혈압은 120/85 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 15회/분이었고 체온은 38.1°C였다. 결막은 창백했고 폐 호흡은 정상이었으며 복부 검사에서는 특이소견이 없었다. 양쪽 손에 수포와 표피박리가 있었고 탈모소견을 보였다.

**검사소견:** 내원 당시 혈색소 10.9 g/dL, 적혈구 용적률 31.3%, 백혈구 940/uL (호중구 2.1%, 림프구 95.0%), 혈소판 24,000/uL, 망상적혈구 0.12%였고 다른 혈액 검사의 이상소견은 관찰되지 않았다. 간염 바이러스 검사에서 B형 간염표면항원, 항C형 간염항체는 음성이었고 항핵항체(antinuclear ab, ANA) 검사는 음성이었다. 소변 검사와 흉부 X-선 검사는 정상소견을 보였다. 골수 검사에서 세포충실성이 5% 미만이었으며, 비정상세포의 침윤소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1A).

**치료 및 경과:** 상기 검사 소견으로 초중증 재생불량빈혈

을 진단받았고, 총 4 unit 농축적혈구 및 52 unit 혈소판 농축물을 백혈구 제거 후 투여 받았다. 입원 당시 38.1°C의 발열로 총 2주간 경험적인 항생제와 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 치료를 받았다. 입원 3주 후에 환자의 범혈구감소증은 호전되는 양상을 보였다 (Fig. 2).

## 증례 2

**환 자:** 65세 남자

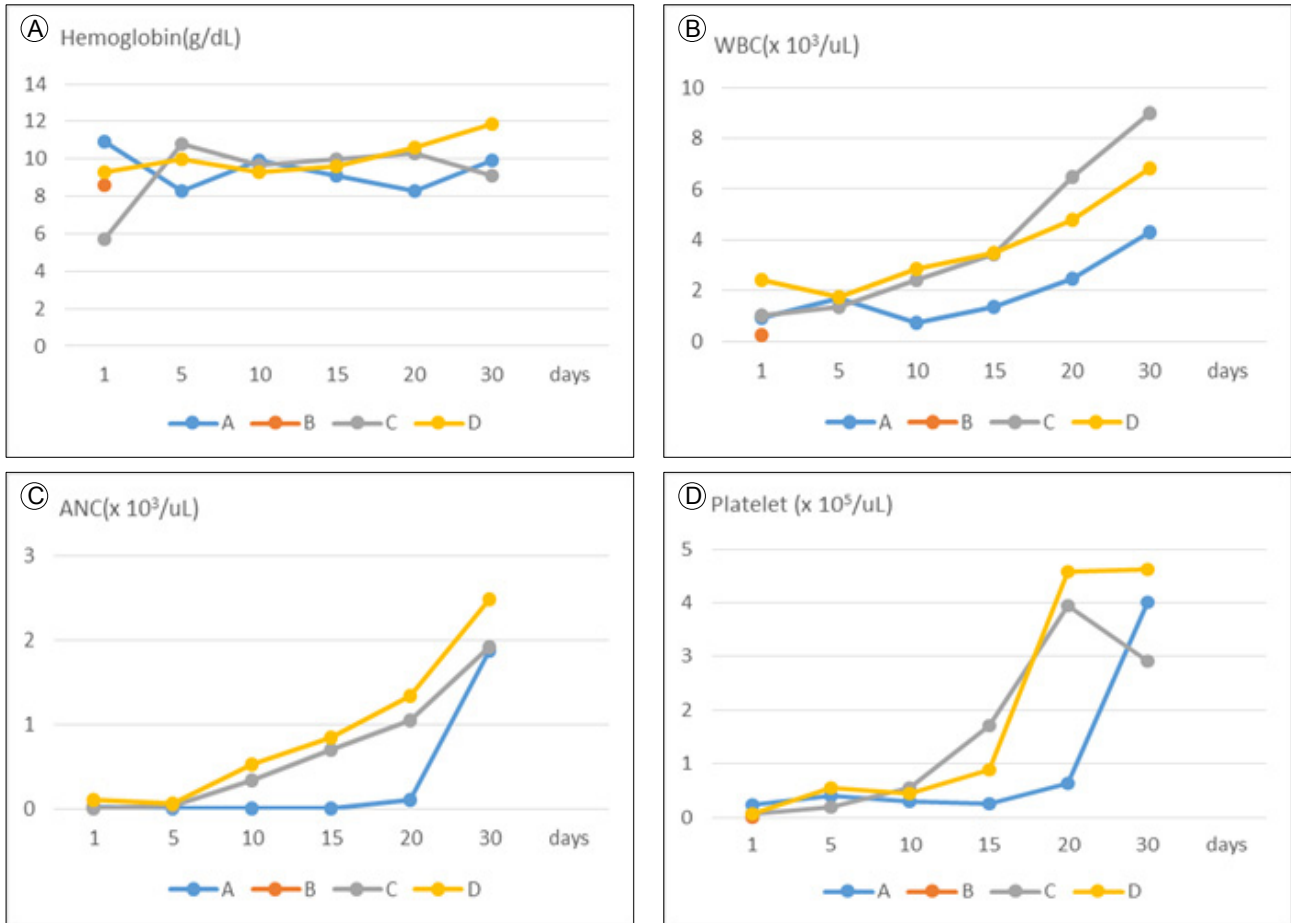
**주 소:** 5일 전에 발생한 발열과 내원 당일 발생한 의식 혼란

**현병력:** 환자는 집 근처의 산에서 자신이 직접 채집한 영지버섯, 칩, 감초, 대추, 인삼, 더덕을 함께 달여서 만든 추출액을 내원 2주 전에 500 cc 넘게 복용하였다(Table 1). 5일 전에 발생한 발열과 내원 당일 의식 혼란의 증세로 병원을 방문하였다.

**과거력:** 특이소견 없음.

**가족력:** 같은 시기에 발열로 입원한 큰아들(증례 1), 2주 후에 발열로 입원한 배우자(증례 3), 증상은 없었으나 검사 목적으로 병원을 방문한 작은 아들(증례 4) 외에는 특이사항이 없었다.

**진찰소견:** 응급실 내원 당시 초기 혈압은 79/30 mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 25회/분이었고 체온은 34.5°C였다. 결막은 창백했고 폐음 청진상 수포음이 들렸으며 복부 검사에서



**Figure 2.** Changes in the hematological parameters. Changes in hematological values (A: hemoglobin, B: white blood cells, C: absolute neutrophil count, D: platelets) of family members are shown at 1 month after admission. Hematological values show improvements over time. WBC, white blood cell count; ANC, absolute neutrophil count.

는 특이소견이 없었고 가쁜 호흡을 쉬고 있었으며 의식은 기면(drowsy) 상태였다.

**검사소견:** 내원 당시 혈색소 8.6 g/dL, 적혈구 용적률 24.6%, 백혈구 280/uL (호중구 7.1%, 림프구 85.7%), 혈소판 1,000/uL, 망상적혈구 0.10%였고 동맥혈가스분석 결과 pH 7.318, PO<sub>2</sub> 62.3 mmHg, PCO<sub>2</sub> 29.6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 14.8 mEq/L, Sat O<sub>2</sub> 88% 였다. 흉부 X-선 검사상 전 폐를 침범한 폐렴소견을 보였다.

**치료 및 경과:** 광범위 항생제와 기관삽관 및 기계환기를 시행하였고, 관찰 중 무노 상태로 진행하여 승압제를 유지하면서 지속적 신대체요법을 시행했으나 혈압이 유지되지 않는 상태로 입원 3일 후 사망하였다.

### 증례 3

**환 자:** 63세 여자

**주 소:** 내원 당일 발생한 발열

**현병력:** 환자는 집 근처의 산에서 남편이 직접 채집한 영지버섯, 칩, 감초, 대추, 인삼, 더덕을 함께 달여서 만든 추출액을 내원 4주 전에 100-150 cc가량 복용하였다(Table 1). 당일 발생한 발열로 병원을 방문하였다.

**과거력:** 특이소견 없음.

**가족력:** 2주 전에 발열로 내원한 큰아들(증례 1)과 배우자(증례 2), 증상은 없었으나 검사 목적으로 병원을 방문한 작은아들(증례 4) 외에는 특이사항 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 16회/분이었고 체온은 38.2°C였다. 결막은 창백했고 폐 호흡은 정상이었으며, 복부 검사에서는 특이소견이 없었다.

**검사소견:** 내원 당시 혈색소 5.7 g/dL, 적혈구 용적률 16.3%, 백혈구 1,040/uL (호중구 0.9%, 림프구 97.1%), 혈소판 7,000/uL, 망상적혈구 0.17%였고 다른 혈액 검사의 이상소견은 관찰되지 않았다. 간염 바이러스 검사에서는 HbsAg, anti-HCV가 음성이었다고 ANA 검사는 음성이었다. 소변 검사와 흉부 X-선 검사는 정상소견을 보였다. 골수 검사에서 세포충실성이 5% 미만이었다고, 비정상세포의 침윤소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

**치료 및 경과:** 상기 검사 소견으로 초중증 재생불량빈혈을 진단 받았고, 총 4 unit 농축적혈구 및 48 unit 혈소판 농축물을 백혈구 제거 후 투여 받았다. 입원 당시 38.2°C의 발열로 총 10일간 경험적인 항생제와 G-CSF 치료를 받았다. 입원 2주 후에 환자의 범혈구감소증은 호전되는 양상을 보였다(Fig. 2).

#### 증례 4

**환 자:** 31세 남자

**주 소:** 특이 사항 없음.

**현병력:** 환자는 집 근처의 산에서 아버지가 직접 채집한 영지버섯, 취, 감초, 대추, 인삼, 더덕을 함께 달여서 만든 추출액을 내원 4주 전에 약 100 cc 복용하였다(Table 1). 내원 당시 발열 등의 증상은 없었으나 검사 목적으로 병원을 방문하였다.

**과거력:** 특이소견 없음.

**가족력:** 내원 2주 전에 발열로 입원한 큰형(증례 1)과 아버지(증례 2), 같은 시기에 발열로 입원한 어머니(증례 3) 외에는 특이사항 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 혈압은 130/75 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 16회/분이었고 체온은 36.7°C였다. 결막은 창백했고, 폐 호흡은 정상이었으며 복부 검사에서는 특이소견이 없었다.

**검사소견:** 내원 당시 혈색소 9.5 g/dL, 적혈구 용적률 27.4%, 백혈구 3,900/uL (호중구 3.3%, 림프구 93.8%), 혈소판 8,000/uL, 망상적혈구 0.11%였고 다른 혈액 검사의 이상소견은 관찰되지 않았다. 간염 바이러스 검사에서는 HbsAg, anti-HCV가 음성이었다고 ANA 검사는 음성이었다. 소변 검사와 흉부 X-선 검사는 정상소견을 보였다. 골수 검사에서 세포충실성은 1% 미만이었다(Fig. 1C).

**치료 및 경과:** 상기 검사 소견으로 초중증 재생불량빈혈을 진단받았고, 총 2 unit 농축적혈구 및 16 unit 혈소판 농축

물을 백혈구 제거 후 투여 받았다. 입원 후 G-CSF 치료를 받았다. 입원 2주 후에 환자의 범혈구감소증은 호전되는 양상을 보였고 증상이 없는 상태로 퇴원하였다(Fig. 2).

## 고 찰

재생불량빈혈은 전체 혈구계산에서 범혈구감소증을 보이며, 골수 검사에서 조혈세포의 형성이상 없이 세포충실도 감소를 보이는 경우에 진단된다. 최근 연구에 의하면 후천적 재생불량빈혈 환자의 약 28%에서 약물이나 화학 물질이 원인으로 추정된다[7]. 약제에 의한 재생불량빈혈의 기전은 골수에 대한 약제의 직접적인 독성 작용에 의한 것과 용량과는 무관한, 약제에 대한 과민반응에 의한 것으로 나누어진다[8]. 잘 알려져 있는 약물로는 클로람페니콜, 비스테로이드 항염증제, 설피아미드, 항경련제가 있다[3]. 그러나 흔하지 않은 약물 또는 화학 물질의 경우, 원인 약제와 재생불량빈혈 사이의 인과 관계를 규명하는 것은 쉽지 않다.

약물과 예상치 못한 부작용 간의 인과 관계를 규명하기 위해서는 시간적 개연성을 입증해야 하며, 다른 가능한 원인의 배제도 필요하다. 또한 집단에서 발생한 경우 약제 용량과 부작용 사이에 용량-반응 관계가 존재하는 것도 입증에 도움이 된다. 이번 4명의 증례들에서 영지가 포함된 술이 후천적 재생불량빈혈의 원인임을 반영하는 소견은 다음과 같다. 첫째, 개인이 아닌 일가족 모두 함께 이 술을 복용하고 이후 2-4주 지나 비슷한 시기에 범혈구감소증이 발생하였으며, 한 명의 사망자를 제외하곤 비슷한 시기에 저절로 범혈구감소증이 호전되었다. 둘째, 4명의 증례 모두 재생불량빈혈의 원인으로 알려진 다른 약제 또는 원인에 대한 노출이 전혀 없었다. 셋째, 일정하지는 않지만 영지가 포함된 술을 섭취한 일가족 7명에게서 복용량과 범혈구감소증의 중증도가 비교적 일치했다.

오늘날 영지는 건강 보조 식품이나 대체 또는 보조 약물로써 널리 사용되고 있다. 일반적으로 영지는 비교적 안전하고 독성이 없는 것으로 알려져 있어, 이 증례에서와 같이 일반인들에 의해 제조되고 소비되는 경우도 있다. 그러나 영지 또는 그 추출액의 약제로서의 효과는 통계적으로 입증되지 않았고, 부작용에 대해서조차 잘 알려져 있지 않다. 국내에서는 영지 섭취에 의한 골수독성에 관한 일부 증례보고가 존재한다[4-6].

본 증례에서 일가족이 음용한 술과 재생불량빈혈 간의 인과 관계는 명확하나, 여전히 불확실한 점은 이 술에 포함된 생약제제가 많아 재생불량빈혈의 직접적인 원인이 명확하지 않다는 것이다. 하지만 영지의 메탄올 추출물이 말초 혈액의 단핵세포의 증식에 영향을 미친다는 문헌이 있으며[9], 현재까지 국내에서 보고된 영지와 연관된 재생불량빈혈의 증례들[4-6]에서도 본 증례와 마찬가지로 대부분 2-4주 전의 노출에 이어 범혈구감소증이 발생하였다는 것과 가역적으로 호전이 되었다는 점에서 유사한 경과를 보였다. 또한 본 증례에서 수포와 표피탈락, 탈모증과 같은 피부병변이 동반되었는데, 이는 영지 복용 후 물집습진과 성장기 탈모가 발생한 문헌에서도 보고된 바 있다[10]. 영지는 국내에서 한약재로 많이 사용되며, 최근 건강 기능 식품으로서의 사용이 증가되고 있다. 추가적인 보고가 필요하지만 본 증례의 환자들이 복용한 여러 생약제제 중에서 영지가 재생불량빈혈의 발생에 주요한 역할을 했을 가능성이 높다.

우리나라에서 영지가 널리 사용됨에도 불구하고 그로 인한 재생불량빈혈의 보고가 드문데, 이는 세 가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 종(species) 혹은 재배 환경에 따른 차이인데 이번 증례뿐 아니라 보고된 다수 증례에서 영지가 인공적인 재배가 아닌 야생에서 채취됐다는 점은 주목할 만하다[4-6]. 둘째, 영지의 채취 및 보관 과정에서 이차적인 곰팡이 오염으로 발생한 진균독(mycotoxin)의 가능성을 고려해 볼 수 있다. 셋째, 유기인제와 같은 살충제 또는 발효 과정에서 사용한 용매 등이 첨가되어 이들이 원인이 되었을 가능성도 있겠다.

약제로 인한 후천재생불량빈혈의 치료는 의심되는 약제를 찾아 이를 중단하는 것이 우선이다. 이 외에 지지요법으로 빈혈과 혈소판감소증에 대한 수혈과 감염에 대한 적극적인 치료가 필요하다. G-CSF의 경우, 재생불량빈혈의 치료로는 추천되지 않는다. 항생제, 항진균제에 반응하지 않는 중증 감염에 대한 보조 치료로 시도되기는 하나, 이 경우에도 효과에 대한 전향적인 연구 결과는 없다. 따라서 본 증례에서 G-CSF 사용의 적절성 여부는 논의의 여지가 있다.

국내에서 영지로 인해 발생한 후천재생불량빈혈에 대한 몇몇 보고가 있었지만[4-6], 저자들은 영지를 복용한 후 비슷한 시기에 일가족 모두에게 발생한 첫 증례라는 점에서 후천재생불량빈혈 4예를 보고하고자 했다. 아울러 원인이 불분명한 재생불량빈혈 환자의 경우, 일반적인 약물력에 대한

확인 이외에도 생약제제 복용에 대한 정보를 파악하는 것이 필요하며, 또한 이러한 생약제제에 대한 철저한 약물감시체계가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

기존에 영지와 관련되어 발생한 후천재생불량빈혈에 대한 보고가 있어 왔다. 저자들은 자가로 영지를 포함한 생약제제로 만든 술을 2-4주 전에 복용한 후 집단적으로 발생한 일가족 4예의 재생불량빈혈을 보고한다. 33세 남자 환자와 이 환자의 아버지인 65세 남자 환자, 어머니인 63세 여자 환자, 남동생인 31세 남자 환자가 2-4주 전에 영지버섯, 찹, 감초, 대추, 인삼, 더덕을 함께 달여서 만든 추출액을 복용한 후에 범혈구감소증을 보였다. 사망자 한 명을 제외하고 나머지 3명은 골수 검사 결과 재생불량빈혈로 진단 받았다. 환자들은 수혈과 G-CSF 치료, 경험적인 항생제 치료를 받았으며 4-5주 후에 범혈구감소증이 정상으로 회복되었다. 본 4명의 증례 환자들의 임상경과는 영지가 재생불량빈혈의 원인이 될 수 있음을 강력히 시사하고 있다.

**중심 단어:** 후천재생불량빈혈; 허브; 영지

## REFERENCES

1. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002;136:534-546.
2. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1365-1372.
3. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. 1st ed. New York: Oxford Univ Press, 1991.
4. Bae YJ, Lee JH, Choi SJ, et al. Two cases of reversible aplastic anemia following long-term ingestion of herbal medicines. *Korean J Med* 2007;73:1029-1032.
5. Jung JG, Seo DG, Shin WS, Han GS, Whang KS. Two cases of reversible aplastic anemia due to *ganoderma lucidum*. *Korean J Hematol* 1994;29:95-101.
6. Lee SD, Choi DH, Kim DH, et al. A case of recurrent aplastic anemia due to repeated exposures to *ganoderma lucidum*. *Korean J Hematol* 1995;30:141-145.
7. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 2008;93:518-523.
8. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in

- the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509-2519.
9. Kim RS, Kim HW, Kim BK. Suppressive effects of *Ganoderma lucidum* on proliferation of peripheral blood mononuclear cells. *Mol Cells* 1997 Feb 28;7:52-57.
10. Choi MJ, Kim DY, Kim JS, Kim H, Cho SB. Acute vesiculobullous hand dermatitis and anagen effluvium in *ganoderma lucidum*-induced aplastic crisis. *Ann Hematol* 2013 Oct;92:1417-1419.