

# Glutathione 주사에 의해 유발된 치명적인 천식발작 1예

박정환,<sup>1</sup> 김태희,<sup>1</sup> 강민석,<sup>1</sup> 권도선,<sup>1</sup> 변민광,<sup>1</sup> 조재화,<sup>1</sup> 김형중,<sup>1</sup> 김재경,<sup>2</sup> 박혜정<sup>1</sup><sup>1</sup>연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과, <sup>2</sup>메디플렉스세종병원 호흡기내과

## A case of glutathione-induced life-threatening asthma attack

Jung Hwan Park,<sup>1</sup> Tae Hee Kim,<sup>1</sup> Min-Suck Kang,<sup>1</sup> Do Sun Kwon,<sup>1</sup> Min Kwang Byun,<sup>1</sup> Jae Hwa Cho,<sup>1</sup> Hyung Jung Kim,<sup>1</sup> Jae Kyoung Kim,<sup>2</sup> Hye Jung Park<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Mediplex Sejong Hospital, Incheon, Korea

Baek-ok injection (glutathione) has been widely used antioxidant therapy to whiten and has antiaging effects in Korea. Glutathione is an enzyme which synthesizes leukotriene, then it can induce asthma attack theoretically; however, there have been few case reports concerning this therapy. In this report, we described a 41-year-old woman who developed glutathione-induced life-threatening asthma attack. She has asthma history controlled by an intermittent salbutamol inhaler. She developed general weakness and dyspnea right after glutathione injection, and injection was discontinued. Dyspnea was progressively aggravated, and she lost consciousness with shock. Cardiopulmonary resuscitation was started, and she arrived at the Emergency Department with wheezing, hypoxia, severe respiratory acidosis, and nonmeasurable blood pressure. Intubation and mechanical ventilation were started with intramuscular epinephrine/intravenous methylprednisolone injection and repeated salbutamol/ipratropium/budesonide inhalation. After 5 hours, extubation and spontaneous breathing were successful without wheezing. Next day, pulmonary function test showed moderate an obstructive airway disease pattern, and she was discharged with inhaled fluticasone/salmeterol, oral methylprednisolone, and montelukast. We can exclude anaphylaxis, because serum tryptase obtained at the Emergency Department was 0.0 mg/dL and the absence of skin lesions and angioedema at arrival. Baek-ok injection (glutathione) should be carefully performed in asthma patients. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:89-91)

**Keywords:** Glutathione, Asthma, Attack

## 서론

백옥주사(glutathione 주사)는 glutamine, cysteine, glycine의 세 아미노산으로 구성된 수용성의 펩티드로 세포 내에서  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthetase와 glutathione synthase 작용에 의해 합성되는 물질이다. Glutathione은 체내의 중요한 항산화물질로 산화스트레스에 대해 환원, 포합 반응을 통해 세포를 보호하는 작용을 하고, 세포신호전달 및 유전자 발현, 면역반응 조절에 관여하며, 여러 대사 과정에도 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 또한, melanogenesis 과정에서 tyrosinase를 억제하고 어두운 eumelanin 합성보다 밝은 pheomelanin 합성을 유도함으로써 미백 효과를 보이기도 한다.<sup>3,4</sup> 이러한 기전으로 glutathione은 피부미백, 항노화뿐만 아니라, 간기

능 이상 개선, 감염질환, 심혈관질환, 당뇨, 및 암에서 다양한 목적으로 국내에서 널리 사용되고 있다.<sup>5</sup>

Glutathione은 cysteinyl-leukotriene 합성과정에서 보조인자로 작용하며, 특히 leukotriene A4 (LTA4)로부터 LTC4, LTD4의 합성에 관여하여 최종적으로 LTE4 합성을 촉진하게 된다.<sup>6,7</sup> Cysteinyl-leukotriene인 LTC4, LTD4, LTE4는 기관지 평활근 수축, 기도염증 지속, 혈관 투과성 증가를 유발하여 천식의 발병 과정에 관여하는 염증유발물질이기 때문에,<sup>8</sup> 이론적으로 glutathione은 천식발작을 유발할 수 있다. Marrades 등<sup>9</sup>이 1997년도에 glutathione을 천식환자에게 흡입시켰을 때 기도수축이 유발되는 것을 보인 바도 있었다. 하지만, 현재까지 glutathione 주사로 인해 발생한 천식발작이 보고된 케이스는 없었다.

Correspondence to: Hye Jung Park  <https://orcid.org/0000-0002-1862-1003>  
Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,  
211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea  
Tel: +82-2-2019-3302, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: craft7820@yuhs.ac  
Received: August 1, 2018 Revised: November 2, 2018 Accepted: November 27, 2018

© 2020 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  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

본 저자들은 최근 국내에서 유행하며 활발하게 사용되고 있는 백옥주사(glutathione)로 인해 유발된 치명적인 천식발작 1예를 경험하여, 국내 임상 의들에게 백옥주사(glutathione)의 잠재적 위험성을 알리고자 이 증례를 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 41세, 여자

**주소:** 호흡곤란 및 의식 소실

**과거력:** 환자는 3년 전 천식을 진단받고, 간헐적으로 salbutamol 흡입제를 사용 중이었다. 평소 콧물, 재채기 등의 비염 증상이 있었으나 꾸준한 치료가 필요한 정도는 아니었다. 아스피린 및 비스테로이드성 소염진통제 복용력 및 알레르기 과거력은 없었으며, 코 용종이나 부비동염 및 다른 알레르기 과거력은 없었다.

**가족력:** 가족력에서 특이 사항은 없었다.

**현병력:** 내원 당일 인근 성형외과에서 미용 목적으로 glutathione 정맥주사 주입을 시행하였다. 환자는 이전 Glutathione 투약력은 없었고, 당일 다른 약물은 투여받지 않았다고 한다. Glutathione 정맥 주입 도중, 전신 쇠약감 및 가벼운 호흡곤란 발생하여 주사 주입을 중단하였으나, 이후 호흡곤란이 점차 악화되던 중, 주사 중단 40분 뒤 심한 호흡곤란 호소하며, 외부 자극에 반응 없을 정도로 의식이 소실되고 맥박 측지되지 않고, 혈압 측정되지 않아 심폐소생술을 시작하였다. 119 구급대 도착 당시 산소포화도는 30% 측정되어 laryngeal mask airway 적용하여 암부백으로 최대 산소 공급하며 본원 응급실로 내원하였다.

**진찰 소견:** 내원 당시 급성 병색으로 자극에 거의 반응 없이 혼미하였다. 활력 징후는 맥박 분당 148회로 측지되나, 혈압은 측정되지 않았고, 체온 37.0°C, 분당 호흡 수는 16회로 자발호흡 미약하여 암부백으로 산소 공급하였다. 산소포화도는 88% 측정되었다. 전신 피부에 두드러기 및 발진은 보이지 않고, 사지, 안면부종 및 결막 부종은 보이지 않았다. 청진에서는 양 폐야에서 천명음이 청진되었다.

**검사 소견:** 말초혈액검사상 백혈구 11,050/ $\mu$ L (호중구, 54.0%; 림프구, 40.3%; 호산구, 1.5%), 혈색소 13.8 g/dL, 적혈구용적률 43.5%, 혈소판 247,000/ $\mu$ L이었고, 일반화학검사에서 혈당 299 mg/dL로 상승하였으며, 총이산화탄소 13 mmol/L로 감소하였으며, 젖산염 8.0 mmol/L로 상승되어 있었다. 적혈구 침강 속도 17 mm/hr, C-반응단백 2.5 mg/L로 정상 범위였다. 동맥혈가스검사에서 pH 6.938, pCO<sub>2</sub> 101.8 mmHg, pO<sub>2</sub> 91.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.0 mmol/L으로 고탄산혈증 및 호흡성 산증 소견이었다. 혈청 tryptase는 0.0 mg/L이었다. 흉부방사선검사상 양 폐야 경증의 기관지염 외에 특이 소견 없었고, 심전도는 분당 146회의 동성 빈맥이었다.

**치료와 경과:** 천식 발작 및 쇼크에 대한 치료로 epinephrine 0.3 mg 근육주사, chlorpheniramine 4 mg, methylprednisolon 125 mg 정

맥주사 및 수액 공급 시작하였고, 응급실 내원 당시 의식 혼미하며 동맥혈가스분석검사에서 심한 호흡성 산증 소견 보여 기관 삽관 및 기계 환기 시작하였다. 호흡회로를 통하여 salbutamol, ipratropium, budesonide 흡입 치료 각 1회씩 하였다. 강제조절환기 모드 적용 1시간 후 환자 의식 회복되며 자발 호흡 확인되어 지속적 양압 환기로 변경하였고, 기관 삽관 5시간 후 환자 의식이 명료하고, 자발 순환 양호하며, 환자 양 폐야의 천명을 호전되고, 동맥혈가스분석검사에서 pH 7.397, pCO<sub>2</sub> 31.1 mmHg, pO<sub>2</sub> 204.8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.3 mmol/L 측정되어 기관 발관하였다.

환자는 내원 다음날까지 호흡곤란 호소하지 않았으며, 양 폐야 천명음이 다시 발생하지 않았다. 폐기능검사 시행하였으며 강제 폐활량(forced vital capacity, FVC) 2.84 L (80% predicted), 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 1.17 L (62% predicted), FEV<sub>1</sub>/FVC 60%로 폐쇄성 환기 장애 소견이었다. 급성 천식발작에 준하여 환자는 퇴원약으로 경구 methylprednisolone, 경구 montelukast, 흡입 fluticasone/salmeterol 복합제를 처방받아 퇴원하였다.

## 고찰

이 증례는 glutathione 정맥주사로 인해 생명을 위협하는 급성천식발작이 발생한 것으로, 천식 환자에게 glutathione을 주입할 때 주의가 필요함을 보여주었다. 환자는 생명을 위협하는 심한 반응이 있었기에 추후 약물유발검사를 시행할 수 없어, glutathione에 의해 발생한 천식발작이라는 것에 대한 객관적 증거가 부족해 보일 수 있다. 하지만, 환자에게 투여된 약제는 백옥주사(glutathione) 외에 다른 병용 약제는 없었으며, 백옥주사는 glutathione sodium bicarbonate 외에 다른 보존제나 합성첨가물이 없었고, 그 외에 천식 악화를 일으킬만한 감염이나 다른 외부인자는 없었으며, glutathione 주입 직후 수 분 내에 생명을 위협할 정도의 심한 천식발작이 발생하였기에, 임상적으로 종합적으로 판단하였을 때, 환자의 증상이 glutathione으로 생긴 것이라고 생각할 수 있다. 약물 주입 후 발생한 급성호흡곤란 및 쇼크는 아나필락시스와 감별이 어려울 수 있는데, 이 증례의 경우 두드러기, 가려움 등의 피부증상, 눈과 입술의 부종 등의 혈관부종 증상이 없었다. 또한, 외래에서 확인하게 되었지만 응급실 내원 후 4시간 뒤 채혈한 혈청에서 측정된 tryptase가 0.0 mg/L로 정상이었기 때문에 아나필락시스를 배제할 수 있다.<sup>10,11</sup>

Glutathione은 항산화물질로 국내에서 항암화학요법에 의한 신경성질환의 예방, 약물중독, 알코올 중독, 만성간질환에서 간기능 개선 목적으로 사용이 허가되었다. 그러나 항산화 및 멜라닌 합성 억제 기전이 있는 것으로 알려져 있어 한국에서는 피부 미백, 항노화 효과를 목적으로도 빈번하게 이용되고 있다. Glutathione 정맥

주사로 인한 부작용으로는 피부발진, 오심, 구토, 복통, 감각 이상, 갑상선 기능 이상, 신기능저하 등이 알려져 있고, 스티븐스-존슨증 후군, 독성표피괴사용해, 아나필락시스 등 심각한 부작용까지 보고되고 있으나 그동안 천식 환자에서의 안전성에 대해서는 알려진 바가 없었다.

Marrades 등<sup>9</sup>이 1997년도에 증상이 없는 경증 천식 환자를 대상으로 하여 glutathione 흡입이 기관지 수축을 일으킬 수 있음을 보고한 바 있다. 이 연구에서 glutathione 600 mg 흡입한 환자군에서 위약 대조군과 비교하여 FEV<sub>1</sub>이 평균 19% 감소를 보였으며, 최대 69%까지 감소하였다. 저자들은 glutathione에 의한 기관지 수축의 원인을 두 가지로 설명하고 있다. Glutathione은 황 함유 아미노산인 cysteine을 함유하고 있고, 이것이 액체화되었을 때 황산화합물을 형성하여 기관지 수축을 유발할 수 있다.<sup>12,13</sup> 또한, glutathione은 leukotriene 대사에 관여하여, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> 합성을 증가시켜 혈관 투과성 증가, 혈관 확장, 염증반응 증가, 점액분비 및 강력한 기도수축을 일으켜 급성천식발작을 일으킬 수 있다.<sup>14,15</sup>

아스피린 과민성호흡기질환(aspirin exacerbated respiratory disease, AERD)은 아라키돈산 대사 과정에서 아스피린, 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)에 의해 cyclooxygenase-1이 억제됨으로써 prostaglandin E2 생성이 감소하게 되고, leukotriene 생성이 증가하게 된다.<sup>6</sup> AERD 환자들은 소변에서 LTE<sub>4</sub>가 증가하는 소견을 보이고,<sup>16</sup> 이러한 LTE<sub>4</sub> 과생성이 천식 발작을 유발하기 때문에 AERD 환자에서는 leukotriene 조절제가 중요한 치료제로 사용된다.<sup>17</sup> 기저 leukotriene이 증가해 있는 AERD 환자에서 glutathione은 LTE<sub>4</sub> 합성을 더욱 증가시키기 때문에 급성천식발작이 더 심하게 올 것이라고 예상할 수 있다. 이 증례 환자인 경우 평소 아스피린, NSAID 등의 진통제 복용력이 없어 과민 여부를 확인할 수 없었다. 또한, 환자는 응급실 퇴원 후 외래에 내원하지 않아 소변 LTE<sub>4</sub> 농도를 측정할 수 없어 확인할 수 없었다. 본 저자들은 이 증례의 경우, 기저에 AERD가 있었기에 생명을 위협하는 급성천식발작이 발생했을 것이라고 추측하고 있다.

최근 항산화 및 미용 목적으로 glutathione 정맥주사 이용이 증가하고 있는데 천식 과거력이 있는 환자 일부에서 glutathione 정맥주사가 천식 악화를 유발할 수 있어 주의가 필요하겠다.

## REFERENCES

- Dickinson DA, Forman HJ. Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol. *Ann N Y Acad Sci* 2002;973:488-504.
- Exner R, Wessner B, Manhart N, Roth E. Therapeutic potential of glutathione. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:610-6.
- Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: facts, myths, evidence and controversies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:262-72.
- Weschawalit S, Thongthip S, Phutrakool P, Asawanonda P. Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:147-53.
- Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004;134:489-92.
- Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem* 2013;46:566-78.
- Dobovišek A, Fajmut A, Brumen M. Role of expression of prostaglandin synthases 1 and 2 and leukotriene C<sub>4</sub> synthase in aspirin-intolerant asthma: a theoretical study. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2011;38:261-78.
- Montuschi P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:1792-811.
- Marrades RM, Roca J, Barberà JA, de Jover L, MacNee W, Rodriguez-Roisin R. Nebulized glutathione induces bronchoconstriction in patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):425-30.
- Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, Melchior CL, Huissoon AP, Hackett S, et al. Anaphylaxis and clinical utility of real-world measurement of acute serum tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1280-7.e2.
- Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
- Gokirmak M, Yildirim Z, Canan Hasanoglu H, Koksall N, Mehmet N. The role of oxidative stress in bronchoconstriction due to occupational sulfur dioxide exposure. *Clin Chim Acta* 2003;331:119-26.
- Hajj AM, Burki NK, Lee LY. Role of tachykinins in sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in anesthetized guinea pigs. *J Appl Physiol* (1985) 1996;80:2044-50.
- Yoshimoto T, Soberman RJ, Spur B, Austen KF. Properties of highly purified leukotriene C<sub>4</sub> synthase of guinea pig lung. *J Clin Invest* 1988;81:866-71.
- Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990;323:645-55.
- Hagan JB, Laidlaw TM, Divekar R, O'Brien EK, Kita H, Volcheck GW, et al. Urinary Leukotriene E<sub>4</sub> to Determine Aspirin Intolerance in Asthma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:990-7.e1.
- Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J* 2009;50:744-50.