

# 류마티스양 관절염 환자에 대한 D-penicillamine 및 Levamisole의 임상효과

중앙대학교 의과대학 정형외과학교실

김헌국 · 정영복 · 이은우

= Abstract =

## Clinical Application of D-penicillamine and Levamisole in Rheumatoid Arthritis

Heon Kook Kim, M.D., Young Bok Jung, M.D. and Eun Woo Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

Penicillamine is a component of the penicillin molecule which was identified in the urine of patients with chronic liver disease who were receiving penicillin for the treatment of intercurrent infections. Walshe demonstrated its effectiveness as copper chelating agent and introduced it into the treatment of Wilson's disease. In addition, it has been shown to be effective in treatment of cystinuria, heavy metal poisoning, and rheumatoid arthritis.

Levamisole is a three-ringed molecule which has been used as broad-spectrum antihelminthic drug. Levamisole is capable of T cell immune enhancer and has variable effects on antibody production. Since immune enhancer may affect multiple cell types, either directly or indirectly, and may operate on the adenylycyclase-cAMP-prostaglandin system, the results of treatment may be complex. Levamisole has been shown to be effective in rheumatoid arthritis by several study.

We analysed the 29 rheumatoid arthritis patients who were treated at Department of Orthopedic Surgery, Chung Ang University Hospital from June, 1978 to June, 1982; among them 17 receiving penicillamine and 12 receiving levamisole. The results were as follows:

1. There were statistically significant improvement in ESR. But there were decrease in mean WBC and platelet counts in patients receiving penicillamine or levamisole. Hemoglobin was not affected.
2. Side effects led to withdrawal of treatment in 8(47%) patients in the penicillamine group and 5(42%) in the levamisole group.
3. In 17 patients having penicillamine treatment, one patient had complete remission(8%).

**Key Words :** Rheumatoid arthritis, Penicillamine, Levamisole.

## I. 서 론

류마티스양 관절염의 치료 원칙은 동통을 제거하고 관절의 파괴를 방지하여 관절 기능을 회복 시켜줌으로써 육체적 및 정신적으로 건강한 생활을 영위하는데 있다고 할 수 있다<sup>1)</sup>. 치료 방법으로는 보존적 약물요법과 수술적 방법이 있으며, 보다 이상적 방법은 보존적 약물요법으로 상기 치료 원칙을 만족 시켜 완쾌시키는 것이

다. 현재까지 수많은 약물이 소개되 있으나 아직도 확실한 치유를 기대할 수는 없는 실정이다<sup>2)</sup>.

$\beta'$ · $\beta''$ -dimethylcysteine (penicillamine)은 penicillin의 가수분해 산물로 Wilson씨병 또는 급속 중독 해독제로 쓰이다가 Jaffe(1964)<sup>12)</sup>가 D-penicillamine의 투여로 류마티스양 관절염 환자에서 처음 사용하여 rheumatoid factor치가 감소된 사실을 보고하였고, 그후 여러 학자들에 의해 D-penicillamine이 류마티스양 관절염의 치료에 효과적임을 발표되었다<sup>5,9,13,15,20)</sup>.

Levamisole은 1966년부터 구충제로 사용하기 시작하였으나 Renoux(1978)<sup>7)</sup>가 동물과 사람에게서 면역증감 특히 세포성 면역의 증강에 효과가 있음을 알아냈으며, 최근 류마티스관절염의 발생기전을 면역학적 반응인 자가면역 질환으로 설명하고 있어 이 약물이 사용되고 있다 4, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18).

저자들은 1978년 6월부터 1982년 6월 현재까지 총 29예의 류마티스관절염 환자에게 D—penicillamine 및 Levamisole을 사용하여 이들 약물의 효과, 독성 및 임상경과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## II. 대 상

1978년 6월부터 1982년 6월까지 중앙대학교 의과대학 부속병원 정형외과에 내원한 ARA(American Rheumatism Association) criteria로 “definite” 또는 “classic”한 류마티스관절염 환자중에서 D—penicillamine을 사용한 17명과 levamisole을 사용한 12명을 대상으로 하였다(Table 3, 4).

## III. 치료방법

D—penicillamine은 하루 250mg을 식후 경구 투여 하였으며 그후 2주마다 250mg씩 증가하여 750mg이 될때까지 증량하여 이 750mg을 유지량으로 하여 총 24주간

**Table 1.** D—penicillamine medication in rheumatoid arthritis

<b>1. Dose</b>	
1st week	250mg
2nd week	250mg
3rd week	500mg
4th week	500mg
5th week	750mg
Thereafter maintain the dose up to maximum 24 weeks.	
<b>2. Symptomatic relief</b>	
started at 4 - 8 weeks.	
<b>3. Side effects</b>	
fever, rash, decreased W.B.C. and platelet, nausea, vomiting, neprotoxicity.	
<b>4. Laboratory requirements</b>	
a) CBC, ESR Weekly	
b) Urinalysis, platelet count, latex, CPR, ASO test, A/G. every 2-4 weeks.	

을 치료 기간으로 삼았다(Table 1). Penicillamine 투약 중 증상에 따라 비스테로이드 소염제나 스테로이드 등을 병용하였다.

Penicillamine의 독성으로는 고열, 반점, 백혈구 및 혈소판의 감소, 구토 및 오심 그리고 신독성(nephrotoxicity)이 있어 투약 중 1주일 마다 ESR을 포함한 CBC를 하였으며 2~4주 마다 소변검사, 혈소판 측정, RA factor, CRP, A/G ratio 등을 검사하는 것을 원칙으로 하였다(Table 1).

Levamisole의 투여 방법은 매주 한번씩 150mg을 식후 경구 투여하여 총 6개월간을 치료 기간으로 삼았다. Levamisole 사용시에도 증상에 따라 비스테로이드 소염제 및 스테로이드를 병용하였다.

Levamisole의 특성으로는 무과립구증(agranulocytosis) 빈혈, 혈소판 감소 등의 부작용이 있을 수 있어 이를 발견하기 위해 levamisole 투여 10~12시간후 백혈구 검사(WBC full count)가 필요하며 CBC 및 ESR 소변검사, 혈청학적 검사(RA factor, ASTO & CRP)와 혈소판 측정을 1달에 한번 시행하는 것을 원칙으로 하였다(Table 2).

투약 중단의 기준으로는 심한 반점, 백혈구 수가 3000/mm<sup>3</sup>이하, 혈소판이 10000/mm<sup>3</sup>이하로 감소될 때와

**Table 2.** Levamisole medication in rheumatoid arthritis

Prescription; 150 mg hs po./week at least 6 months  
Side effect;

### \*Hematological side effect

- 1) Agranulocytosis
- 2) Anemia, platelet, Hb. & Hct. decreased.

### \*Non hematological side effect

- 1) Sensorineural reaction alteration of taste and smell.
- 2) Idiosyncratic or allergic reaction rash, flu like symptom.
- 3) Gastrointestinal symptom.

Lab.; 10-12 hrs after levamisole intake

- check WBC full count
- under 3000 WBC count
- 50% drop in total No. of WBC.
- selective fall of neutrophil below 20% minimal check q̄ 2 wks.

### \*Before medication

- CBC, ESR, Latex, Urinalysis, Platelet, ASTO, CRP.
- These tests should be repeated q̄ 1 months.

관절염 증상의 호전이 없이 점차 악화되는 경우 및 다른 부작용이 나타날 때 중단하였다.

#### IV. 증례분석

##### 1. 성별 및 연령

총 29명 중 penicillamine을 투약 받은 환자는 17명으로 여자가 15명(88%), 남자가 2명(12%)으로 여자가 월등히 많았다. 평균 연령은 45.6세로서 그중 50대가 7명(41%)으로 가장 많았다(Table 3, 5).

Levamisole을 투약 받은 환자는 12명으로 전부가 여자이며 평균 연령은 41.3세로서 그중 30대가 5명(42

Table 3. Case analysis in penicillamine treatment

Case	Age/Sex	RA factor	Hb	WBC	ESR	Platelet	UA	Tx time (wks)	Concomitant drug	Change of sx	Complication
1	42/m	+/+	14.0/13.9	13200/8100	42/34	26.8/24.0	WNL/protein	5	NAID	persistence	rash, proteinuria
2	31/f	+/-	12.3/12.9	7100/6760	26/18	22.0/22.5	WNL/WNL	24	NAID	remission	
3	51/f	+/±	11.8/11.8	9200/7260	36/30	38.0/21.2	WNL/WNL	24	NAID HPDL	moderate improve	diarrhea, nausea
4	29/f	+/+	11.1/12.6	7600/9566	38/28	29.3/28.1	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	GI trouble
5	54/f	+/+	11.2/11.0	16000/7833	36/38	25.9/33.5	WNL/WNL	6	NAID HPDL	persistence	agranulocytosis, leukopenia
6	41/f	+/±	13.2/13.0	8200/10116	17/35	25.8/25.8	WNL/protein	24	NAID HPDL	moderate improve	GI trouble, proteinuria
7	49/f	+/+	12.8/13.2	11000/12000	23/26	27.3/26.9	WNL/WNL	7	NAID	persistence	rash, GI trouble
8	34/f	+/+	13.0/12.9	21400/10010	28/29	29.3/28.2	WNL/WNL	3	NAID	persistence	GI trouble
9	27/f	+/+	13.2/12.5	12100/11050	42/37	25.5/23.4	WNL/WNL	17	NAID HPDL	persistence	GI trouble
10	57/f	+/+	12.8/13.1	7200/9200	30/32	29.0/28.0	WNL/WNL	5	NAID	persistence	GI trouble
11	48/f	+/+	14.7/13.8	6000/5500	24/26	32.0/34.4	WNL/WNL	7	NAID	persistence	taste disturbance
12	52/f	+/+	13.3/13.9	9800/7700	25/26	27.3/25.9	WNL/WNL	12	NAID	persistence	rash, GI trouble
13	64/m	+/+	10.0/15.9	17000/12900	28/26	26.3/25.2	WNL/WNL	2	NAID HPDL	persistence	
14	56/f	+/+	12.3/12.2	13100/9206	52/32	28.7/24.9	WNL/WNL	24	NAID	persistence	rash, GI trouble
15	53/f	+/+	13.4/12.5	6900/9200	40/30	27.4/25.5	WNL/WNL	6	NAID	persistence	
16	38/f	+/+	11.5/13.3	10200/8500	40/28	30.7/25.0	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	
17	50/f	+/+	14.4/13.4	7500/7000	31/29	28.3/24.2	WNL/WNL	24	NAID	persistence	GI trouble

\* a/b in RA factor, Hb, WBC, ESR, platelet and UA; a-premedication, b-postmedication. \*\* UA; urinalysis. \*\*\* NAID & HPDL: nonsteroidal anti-inflammatory drug & steroid.

Table 4. Case analysis in levamisole treatment

Case	Age/Sex	RA factor	Hb	WBC	ESR	Platelet	UA	Tx time (wks)	Concomitant drug	Change of sx	Complication
1	49/f	+/+	14.2/14.4	13600/14000	30/19	27.3/28.2	WNL/WNL	24	NAID	persistence	
2	38/f	+/+	13.7/13.9	9400/8900	28/20	25.4/23.2	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	
3	47/f	+/+	12.6/12.9	8300/10120	28/35	29.9/29.2	WNL/WNL	10	NAID HPDL	persistence	fever
4	36/f	+/+	13.5/13.4	10900/10130	27/25	27.3/23.2	WNL/WNL	12	NAID HPDL	persistence	GI trouble
5	30/f	-/-	9.6/9.7	7200/7000	32/31	23.4/22.2	WNL/WNL	24	NAID HPDL	remission	fever
6	57/f	+/+	12.0/12.6	10100/15800	39/39	22.3/21.5	WNL/WNL	7	NAID HPDL	persistence	
7	40/f	+/+	13.4/13.9	12700/10100	34/28	29.5/28.7	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	rash
8	50/f	+/+	14.3/14.1	12000/10150	28/24	28.4/24.0	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	
9	39/f	+/+	13.2/13.9	6100/5500	25/26	32.0/30.0	WNL/WNL	24	NAID HPDL	persistence	GI trouble
10	47/f	+/+	13.2/13.1	8700/8400	28/26	29.0/32.5	WNL/WNL	15	NAID HPDL	persistence	taste disturbance
11	34/f	+/+	10.9/9.9	9800/9430	40/32	28.5/29.7	WNL/WNL	24	NAID	persistence	
12	29/f	+/+	13.7/13.9	10300/9950	32/30	30.2/29.3	WNL/WNL	9	NAID	persistence	nausea

\* a/b in RA factor, HB, WBC, ESR, platelet and UA; a-premedication, b-postmedication. \*\* UA; urinalysis. \*\*\* NAID & HPDL: nonsteroidal anti-inflammatory drug & steroid.

**Table 5.** Characteristics of patient receiving either penicillamine or levamisole.

	Penicillamine	Levamisole
Number	17	12
Female:Male	15:2	12:0
Age (Yrs)	45.6	41.3

**Table 6.** No. of patients receiving concomitant corticosteroids

	Penicillamine	Levamisole
No. of pt.	7/17 (41%)	9/12 (75%)

**Table 7.** Change of RA factor

	Penicillamine			Levamisole		
	+	-	or $\pm$	+	-	or $\pm$
Pre-medication	17	0		11	1	
Post-medication	14	3		11	1	

**Table 8.** Mean hemoglobin values (g/dl)

	Pre-medication	2	4	6	12	24 wks
Penicillamine	12.6	13.4	12.8	12.6	13.0	12.9 P>0.05
Levamisole	12.7	12.9	13.1	12.8	12.5	13.2 P>0.05

**Table 9.** Mean WBC values (/mm<sup>3</sup>)

	Pre-medication	2	4	6	12	24 wks
Penicillamine	10958	8800	10410	8470	9550	8937 P<0.01
Levamisole	9925	9450	9530	8770	8940	8520 P<0.01

**Table 10.** Mean ESR values (mm/hr)

	Pre-medication	2	4	6	12	24 wks
Penicillamine	33	36	31	30	26	31 P<0.05
Levamisole	32	31	32	29	27	27 P<0.01

**Table 11.** Mean platelet values (x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)

	Pre-medication	2	4	6	12	24 wks
Penicillamine	28.2	22.7	29.4	26.8	23.8	24.7 P<0.01
Levamisole	27.7	25.9	23.8	23.2	25.9	24.1 P<0.01

%)으로 가장 많았다(Table 4, 5).

## 2. 병용 약물

모든 환자에게 비스테로이드 소염제를 사용하였으며 스테로이드는 penicillamine 투약 경우에는 17명 중 7명(41%)에서 병용 하였으며, levamisole은 12명 중 9명(25%)에서 병용 하였다(Table 3, 4).

## 3. RA factor 변화

Penicillamine 투약한 17명의 환자 모두에서 RA factor는 양성이었다. 그 중 1명에서 치료후 음성반응으로 전환후 지속되었으며 2명에서는 치료 도중 음성반응을 보였으나 다시 양성반응을 보였다(Table 3, 7).

Levamisole 경우에는 투약전 12명 중 음성반응을 보인 1명을 제외한 전예가 양성반응이었으나 투약후 변화는 없었다(Table 4, 7).

## 4. 혈색소의 변화

Penicillamine 투약군에서 투약전 혈소판치의 평균은 12.6이었으며 2 주후가 13.4, 4 주후가 12.8, 6 주후가

12.6, 12주후가 13.0, 24주후가 12.9로 점차 증가하는 경향을 보이나 통계적으로 유의하지 않았다( $P > 0.05$ ) (Table 8).

Levamisole 투약군에서 투약전 혈소판치 평균은 12.7 2주후가 12.9, 4주후가 13.1, 6주후가 12.8, 12주후가 12.5, 24주후가 13.2로 penicillamine 투약군과 같이 증가하는 경향을 볼 수 있으나 통계적으로 유의하지 않았다( $P > 0.05$ ) (Table 8).

## 5. WBC의 변화

Penicillamine 투약군에서 투약전 WBC 평균은 10958이었으며 2주후가 8800, 4주후가 10410, 6주후가 8470, 12주후가 9550, 24주후가 8737로써 점차 감소하는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P < 0.01$ ) (Table 9).

Levamisole 투약군에서 투약전 WBC 평균은 9925이었으며, 2주후가 9450, 4주후가 9530, 6주후가 8770 12주후가 8940, 24주후가 8520으로 투약후 점차 감소되는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P > 0.01$ ) (Table 9).

## 6. ESR의 변화

Penicillamine 투약군에서 투약전 ESR 평균은 33이었으며 2주후가 36, 4주후가 31, 6주후가 30, 12주후가 26, 24주후가 31로 점차 감소되는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P < 0.05$ ) (Table 10).

Levamisole 투약군에서 투약전 ESR 평균은 32이었으며 2주후가 31, 4주후가 32, 6주후가 29, 12주후가 27, 24주후가 27로 점차 감소되는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P < 0.01$ ) (Table 10).

## 7. 혈소판 변화

Penicillamine 투약군에서 투약전 혈소판의 평균은 28만 2천이었으며 2주후가 22만 7천, 4주후가 29만 4천 6주후가 26만 8천, 12주후가 23만 8천, 24주후가 24만 7천으로 감소되는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P < 0.01$ ) (Table 11).

Levamisole 투약군에서 투약전 혈소판의 평균은 27만 7천이었으며 2주후가 25만 9천, 4주후가 23만 8천, 6주후가 23만 2천, 12주후가 25만 9천, 24주후가 24만 4천으로 점차 감소되는 경향을 보이며 통계적으로 유의하였다( $P > 0.01$ ) (Table 11).

## 8. 치료기간

Penicillamine 투약군에서는 24주간 치료받은 환자수는 총 17명 중 7명(41%)이었으며 합병증때문에 치료를 중단한 경우가 8명(47%), 치료 중 환자가 내원하

**Table 12.** Duration of treatment (wks)

	Penicillamine	Levamisole
No. of pt. recieving of medication for 24wks	7/17 (41%)	6/12 (50%)
Withdrawal due to adverse reaction	8/17 (47%)	5/12 (42%)

**Table 13.** Total incidence of side effect

	Penicillamine	Levamisole
Leukopenia	1	-
Nausea	1	1
Rash	4	1
Fever	-	2
Taste disturbance	1	1
G-I trouble	8	2
Proteinuria	2	-

**Table 14.** Number of patients whose symptom improved

	Penicillamine	Levamisole
Improved	3 (18%)	1 (8%)
Not improved	14	11
Total	17	12

지 않았던 경우가 2명(12%)이었다. Penicillamine 평균 치료기간은 14주였다.

Levamisole 투약군에서 24주간 치료받은 환자수는 총 12명 중 6명(50%)이며, 합병증으로 인해서 치료를 중단한 경우가 5명(42%), 치료도중 내원하지 않았던 경우가 1명(8%)이었다(Table 12).

## 9. 합병증

합병증은 penicillamine 투약군에서 백혈구 감소와 무과립구증 발생이 1예, 오심이 1예, 발진이 4예, 미각이상 1예, 위장관 증상이 8예, 일시적인 단백뇨가 2예였다(Table 3, 13).

Levamisole 투약군에서는 오심이 1예, 발진이 1예, 발열이 2예, 미각이상 1예, 위장관 증상이 2예였다(Table 4, 13).

## 10. 결과 분석

Penicillamine을 치료한 총 17명 중 1명에서 증상의 완전 소실과 함께 RA factor가 양성반응에서 음성반응으로 전환 되었으며, 2명에서 ESR의 점차적인 감소

치 치료도중 일시적으로 RA factor 음성반응으로 전환되고 증상의 정도가 감소되었다. 즉 증상의 호전을 보였던 경우가 3명으로 18%의 성적을 보였다(Table 14)

Levamisole 경우 투약전 RA factor 음성 반응이었던 환자에서 증상의 완전 소실을 갖게된 1명(8%)을 제외하고는 증상의 호전이 없었다(Table 2, 14).

## V. 고 찰

Penicillamine은 penicillin의 가수분해 산물로서 1943년 Abraham의해 penicillin을 사용한 만성관절환 환자의 소변에서 처음 발견되었다<sup>3)</sup>. Penicillamine의 구조는  $\beta$ -carbon  $\beta$ ,  $\beta$ -dimethyl cysteine)에 2개의 methyl기가 있기 때문에 cysteine과 다른 sulfhydryl amino acid이다(Fig. 1)<sup>33)</sup>.

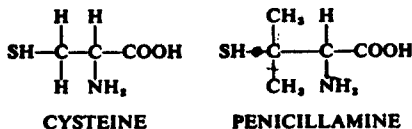


Fig. 1. The chemical structure of penicillamine. The drug is an analogue of the naturally occurring amino acid cysteine, with CH<sub>3</sub> groups replacing H+ at the B carbon position.

임상적으로 사용되는 모든 penicillamine은 순수한 D 형태로서 다른 형태보다 월등하게 독성이 없다<sup>13)</sup>.

Walshe(1956)<sup>21)</sup> 등에 의해서 Wilson 씨병에 처음 사용되었으며 그후 cystinuria, 중금속 중독증에 해독제로 이용되었다. 류마티스양 관절염에는 1964년 Jaffe<sup>12)</sup>에 의해 처음 사용하여 RA factor 치 감소 사실을 보고하였다. 그후 여러학자들에 의하여 좋은 결과가 발표되고있다<sup>5, 9, 13, 15, 20)</sup>.

Levamisole은 3개의 환을 갖는 구조식을 갖고 있는 광범위 구충제로 사용되어 왔다. Levamisole의 반감기는 사람에서 약 4시간이며 간에서 대사되어 대부분이 소변으로, 일부가 대변으로 배설된다<sup>13)</sup>. 작용기전은 확실하지는 않으나 면역반응의 증강 특히 세포성 면역의 증강효과에 기인한 다고 설명을 하고있다<sup>4, 7, 10, 11, 13, 14)</sup>. 류마티스양 관절염에 효과가 있음이 발표되었으나(Huskinson et al., 76; Rosenthal et al., 1976)<sup>10)</sup> 무과립구증의 발생빈도가 높아 일주일에 한번씩 투여하는 방법을 사용 합병증이 감소되고 levamisole의 관절염에 대한 치료 효과를 경감시키지 않는다고 여러학자에 의하여 발표되었다(Scott et al., 1978)<sup>18)</sup>.

Penicillamine의 투약방법으로 처음 300mg으로 시작하여 2주후 부터 40 일마다 300mg씩 증량하여 1800mg이 될때까지 사용하는 Jaffe<sup>12)</sup>의 방법 이외에 여러가지

방법이 있다. 본 저자들의 투약방법은 Tsang<sup>20)</sup>등이 사용한 방법의 변형으로 하루에 250mg을 투약하여 2주마다 250mg씩을 증량한 후 750mg을 유지량으로 총 24주간을 치료기간으로 삼았다(Table 1).

치료 결과에 대하여 Jaffe<sup>12)</sup>는 RA factor 치의 감소 및 혈색소치의 증가를 보고하였으며, 그후 Multicenter Trial Group (1937)에서 control study에서 효과가 입증되었다<sup>15)</sup>. 1974년 Huskinson<sup>9)</sup>등은 gold 제재 치료효과와 비교에서 ESR와 latex 검사치의 호전을 보이며 동통의 경감 및 근육력의 증가등이 gold 제재로 치료한 경우와 유사한 성적을 얻었다고 보고하였다. Tsang<sup>20)</sup>등은 2년동안 penicillamine을 투약한 17명 중 14명(82%)에서 증세의 호전이 있었다고 하였고, 또 김(1977)<sup>11)</sup>등은 5명 중 2명에서 완전 진정(鎮靜), 1명에서 증상의 호전을 보였다고 발표하였다. 그러나 저자들의 경우에는 penicillamine을 투약한 17명중 3명(18%)에서 증상이 호전되었다(Table 14).

검사치의 변화는 다른 저자들과 유사하게 ESR, 혈소판 및 WBC의 점차적인 감소를 보였으나 혈색소 증가는 없었다(Table 8, 9, 10, 11).

Lavamisole의 효과에 대한 EULAR(European League against Rheumatism)의 보고는 6개월에는 75%의 좋은 성적(Basch et al., 1978)<sup>4, 10)</sup>이었다. 그의 혈색소치의 상승(Sany, 1978)<sup>17)</sup>, 세포성 면역 증강효과(Mowat, 1978)<sup>10)</sup>, ESR의 감소(Sany, 1978)<sup>17)</sup> 등을 보였다. 저자들의 경우 증상의 완전 소실을 갖게된 1명(8%)을 제외하고는 증상의 호전이 전예에서 없으므로 투약물 모두가 다른 저자들과는 다르게 치료 성적이 팔목하게 좋지 못하였다.

합병증에 대하여 Dixon<sup>9)</sup>은 penicillamine으로 치료할 경우 유지량이 600mg인 경우와 1200mg인 경우를 비교하여 증상의 호전은 600mg 투약군에서는 56%, 1200mg 투약군은 70%이었으나, 1200mg 투약군에서 합병증이 2배 이상 발생함을 보고하여 부작용과 병에 대한 효과 사이를 조절하는 것이 D-penicillamine 치료에 중요함을 강조하였다. Huskinson(1974)<sup>9)</sup>등은 penicillamine이 gold 제재보다는 약의 효과가 더 좋으나 부작용이 보다 많이 생긴다고 보고하였다. 그러나 저자들의 경우 750mg 유지량으로 치료중 합병증 때문에 치료를 중단한 예가 17명중 8명(47%)으로서 Dixon<sup>9)</sup>의 1200mg군의 40%보다 높고 600mg군의 26%보다 거의 2배가 된다. 합병증이 발생한 12명중 1명에서는 심한 백혈구 감소와 무과립 구증으로 내과적 치료를 받았다(Table 12).

Levamisole을 사용할때 가장 무서운 합병증은 무과립 구증으로 이는 ankylosing spondylitis 같은 혈청검사에서 HLA B27 양성인 환자에서 자주 일어나며<sup>19)</sup> 이때

는 스테로이드로 치료하나 스테로이드로 치료한 환자 중에서 3명이 사망하였다고 Clora (1977)<sup>10)</sup>가 보고하였다. 150mg을 매일 투약하는 군에서 치료 효과의 경감 없이 합병증이 감소될 수 있지만 여전히 합병증은 발생하여 꼭 약물을 투약후 10시간 이후에 혈액 검사를 함으로써 무서운 합병증을 방지할 수 있다고 Scott (1978)<sup>11)</sup> 등이 주장하였다. 저자들의 경우 무과립구증 같은 무서운 합병증은 없었으나 총 12명 중 7명에서 7예의 합병증이 발생하였고 합병증이 발생한 7명 중 5명 (42%) 이 합병증으로 인하여 치료를 중단하였다.

## VI. 결 론

저자들은 중앙대학교 부속병원 정형외과에 1978년 6월부터 1982년 6월까지 내원한 총 29명의 류마티스양 관절염 환자중 17명에서 D—penicillamine을, 12명에서 levamisole을 사용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 투약후 두 약물 모두가 ESR, WBC 및 혈소판 검사 성적이 감소됨을 보였으며 혈색소 증가는 현저하지 않았다.

2. 합병증은 penicillamine 투약군에서 17명중 12명에서 17예, levamisole 투약군에서 12명 중 7명에서 7예가 발생하였으며 합병증으로 인하여 치료를 중단한 경우는 penicillamine 투약군이 8명 (47%), levamisole 투약군이 5명 (42%)였다.

3. Penicillamine을 사용한 17명중 1명에서 우수한 효과를 얻었고 2명에서 양호한 결과를 보여 증상 호전이 18%였다. Levamisole을 사용한 12명중 우수한 효과를 보인 것이 1명 (8%)으로써 두 약물 모두가 다른 저자와 다르게 치료 성적이 괄목하게 좋지 못하였다.

## REFERENCES

- 1) 김인권, 강기서, 성상철, 이덕용, 김영룡 : 류마치양 관절염 치료에 있어서의 D-penicillamine의 임상효과, 대한정형외과학회지 12:751, 1977.
- 2) 이창희 : Rheumatoid Arthritis—치료의 문제점과 최근 동향. 한국의과학, 5:497, 1973.
- 3) Abraham, E.P., Chain, E., Baker, W. and Robinson, R. : Penicillamine: A characteristic degradation product of penicillin, Nature, 151:107, 1943.
- 4) Basch, C.M., Spittler, L.E. and Engleman, E.P. : A review of short and longterm effects on articular manifestations, J. Rheumatol., 5(Suppl. 4):11, 1978.
- 5) Dixon, A. St. J. Davies, J., Dormandy, T.L., et al.

- : Synthetic D-penicillamine in Rheumatoid Arthritis. Double-blind Controlled Study of a High and Low Dosage Regimen, Ann. Rheum. Dis., 34:416-421, 1975.
- 6) Epstein, W.V., Michalski, J.P. and Talal, N. : Corticosteroids in levamisole-induced agranulocytosis, Lancet, 2:245, 1977.
- 7) Goodman, L.S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th Ed., New York, Macmillan.
- 8) Hollander, J.L. : Arthritis and Allied Conditions, 7th Ed., Philadelphia, Lee & Febiger, 1966.
- 9) Huskisson, E.C., et al : Trial Comparing D-penicillamine and Gold in Reumatoid Arthritis, Ann. Rheum. Dis., 33:532-535, 1974.
- 10) Huskisson, E.C., Dieppe, P.A., Scott, J., Trapnell, J., Balme, H.W. and Willoughby, D.A. : Immunostimulant therapy with levamisole for rheumatoid arthritis, Lancet, 1:393-395, 1976.
- 11) International Symposium on Levamisole in Rheumatoid Arthritis : J. Rheumatol., 5(Suppl. 4):1, 1978.
- 12) Jaffe. I.A. : Rheumatoid Arthritis with Arteritis: Report of a Case Treated with Penicillamine, Ann. Intern. Med., 61:556-563, 1964.
- 13) Kelley, W.N., Harris, E.D. and Sledge, C.B. : Textbook of rheumatology, 1st Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1981.
- 14) Monwat, A.G. : Levamisole and cellular immunity in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 5(Suppl. 4):55-62, 1978.
- 15) Multicentre Trial Group : Controlled Trial of D-penicillamine in Severe Rheumatoid Arthritis. Lancet, 1:275-280, 1973.
- 16) Rosenthal, M., Trabert, U. and Mueller, W. : The effect of levamisole on peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis Clin. Exp. Immunol., 25:493, 1976.
- 17) Sany, J. : A review of the effects of levamisole on erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins, and anemia J. Rheumatol., 5(Suppl. 4):43-48, 1978.
- 18) Scott, J., Dieppe, P.A. and Huskisson, E.C. : Continuous and intermittent levamisole. Annals of the Rheumatic Disease, 37:259-261, 1978.
- 19) Symposium on Rheumatoid Arthritis : The Orthopedic Clinics of North America, 6:3, July, 1975.

- 20) Tsang, I.K., Patterson, C.A., Stein, H.B., Robinson.  
H.S. and Ford, D.K. : *D-penicillamine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism*, 20-2:666-670, 1977.
- 21) Walshe. J.M. : *Wilson's disease. New oral therapy*,  
*Lancet*, 1:25, 1956.