

□ 원 저 □

결핵 치료 중 나타나는 관절 증상

국립의료원 내과

김상철, 백재중, 이태훈, 정연태

= Abstract =

Joint Symptoms During Antituberculous Chemotherapy

Sang Cheol Kim, M.D., Jae Joong Baik, M.D.,

Tae Hoon Lee, M.D., Yeontae Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul Korea

Background : Joint symptoms frequently occur in the course of antituberculous chemotherapy and tend to be ignored and overlooked, but in some cases, they are often very troublesome in obstructing ordinary life. Joint symptoms that develop during antituberculous chemotherapy need to be understood, but there are few materials describing them systematically.

Method : This study enrolled 33 patients with tuberculosis treated with first line antituberculous agents for more than 6months. In the course of treatment, joint symptoms not associated with specific cause, such as pre-existing joint disease or trauma, were investigated and compared with those of the asymptomatic group. We confirmed the incidence of joint symptoms and factors associated with them.

Results : Nineteen of 33 patients (58%) had joint symptoms. Joint symptoms developed 1.9 ± 1.4 months after the beginning of chemotherapy and lasted for 3.6 ± 2.5 months. In 18 of 19 symptomatic patients, multiple joints were involved : shoulder (10 patients, 53%), knee (10, 53%), finger (6, 32%). Joint symptoms were expressed as pain (19 patients, 100%), stiffness (7, 37%) and/or swelling (3, 16%). Fourteen patients (74%) took analgesics to relieve their symptoms and in 2 patients, antituberculous agents were discontinued because of the severity of their symptoms. The symptoms seem to be caused by agents other than pyrazinamide, but it was very difficult to identify the definite causative agent. In age, sex, underlying disease and serum uric acid level, no significant differences were noted between the two groups.

Address for correspondence :

Jae Joong Baik, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

18-79 Ulchiro 6-ga, Chung-gu, Seoul, 100-196, Korea

Phone : 02-2260-7281 Fax : 02-2269-7036 E-mail : jjbaik@hitel.net

Conclusions : Although joint symptoms are common during antituberculous chemotherapy, their development is difficult to predict. Because some joint symptoms can become very bothersome, the physician should pay close attention to these symptoms. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 162-168)

Key words : Arthralgia, Tuberculosis, Side effect.

서 론

항결핵제 투여시 많은 부작용을 경험하게 되는데 관절 증상도 그 중의 하나이다. 관절 증상은 대부분 무시되어 간과되는 경향이 있는데 경우에 따라서는 증상의 정도가 심해 일상 생활에 영향을 미치기도 하며 약물 순응도를 심각하게 저하시키기도 한다¹⁾. 따라서 항결핵제 투여시 발생하는 관절 증상에 대한 이해가 필요한데 이에 대해 체계적으로 기술되어 있는 자료가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 항결핵제 투여시 나타나는 관절 증상의 임상상을 확인하고 이와 관련 있는 인자를 찾아 보고자 하였다. 특히 관절증상과 요산 농도와의 관계에 대해서는 논란이 많은데 둘 간의 관련성에 대해서도 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1998년 3월부터 1999년 8월말까지 한명의 내과 전문의에게 치료 받은 결핵 환자 중에서 isoniazid (INH), rifampicin(RFP), ethambutol(EMB), pyrazinamide(PZA) 중 3가지 이상 약제로 치료를 시작하여 6개월 이상 투약한 환자 총 33명을 대상으로 하였다. 치료 경과 중 기존 관절 질환, 외상 등의 특별한 다른 원인이 없이 관절 증상을 보이는 환자를 증상군, 관절 증상을 호소하지 않는 환자를 대조군(비증상군)으로 하였다.

2. 방 법

33명의 환자를 대상으로 치료 중 나타나는 관절 증상에 대해 조사하였으며 증상이 나타나는 경우 antinu-

clear antibody(ANA), rheumatoid factor(RF) 등을 검사하였고 증상이 심한 경우는 방사선 검사를 시행하였다. 혈중 요산 농도는 모든 환자에서 투약 전 검사를 시행하였고, 투약 시작 후 1개월 또는 2개월 간격으로 반복검사를 하였다. 관절 증상을 호소하는 환자의 경우 침범 부위, 정도, 동반 증상 등에 대해 조사하였다. 관절증상에 대해서는 심하지 않은 경우 별다른 투약없이 경과를 관찰하였는데, 증상이 심해 환자가 원할 경우 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)를 투약하였고, 투약에도 불구하고 증상이 심해서 환자가 견디기 힘들어하거나 활동에 장애를 일으키는 경우는 항결핵제 투약을 중단하였다. 항결핵제를 중단한 경우도 증상 호전 후에 가능한 경우 한가지 약제씩 투여하여 원인 약제를 확인해 보고자 하였다. 증상군과 비증상군 사이의 연령, 성별, 기저질환의 차이를 비교하였으며, 혈중 요산 농도의 변동에 대해서도 비교함으로써 연관성도 조사하였다.

결 과

1. 증상군 및 대조군 특성

전체 33명의 환자의 평균 연령은 40.7세(23-71세)였으며 남녀 비는 19 : 14였다. 이 중 관절증상이 나타난 경우가 19명으로 58%에 이르며 연령은 평균 41세로 증상군과 비증상군 사이에 차이는 없었다. 남녀 비를 보면 증상군의 경우 8 : 11, 대조군의 경우 11 : 3으로 여성의 경우 증상이 더 잘 나타나는 경향이 있었으나 통계적인 차이는 없었다(표 1).

2. 관절 증상의 특성

증상은 약물 투여 시작후 평균 1.9 ± 1.4 개월에 나타

Table 1. The characteristics of the patients.

	Total	Symptom group	Control group	P value
Number (%)	33	19(58%)	14(42%)	
Age (year \pm SD)	41 \pm 18	40 \pm 19	42 \pm 19	NS
Sex(M : F)	19 : 14	8 \pm 11	11 : 3	NS
Site				
Pulmonary	20	12	8	
Pul. + hip	1	0	1	
Pul. + GI	2	1	1	
Endobronchial	2	2	0	
Pleura	7	4	3	
Lymph node	1	0	1	

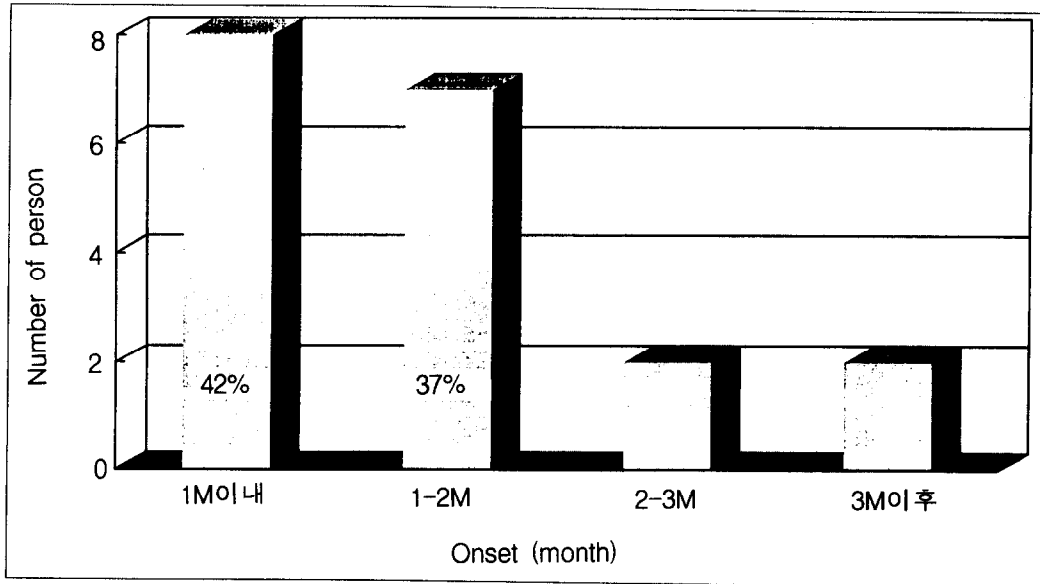


Fig. 1. Onset of joint symptoms.

났는데 1개월 이내인 경우가 9명(42%)이고 1개월에서 2개월 사이가 7명(37%), 2개월에서 3개월 사이는 2명, 3개월 이후도 2명으로 대부분 2개월 이내에 증상이 시작되는 것을 알 수 있었다(그림 1). 증상의 지속 기간은 평균 3.6 ± 2.5 개월이었다. 2개월 이내와 3-4개월인 경우가 각각 8명으로 42%였으며

7개월이상 지속된 경우도 2명 있었다(그림 2). 그림 3에서는 증상의 시작과 지속된 기간을 환자별로 표시하였는데 대부분 투약 시작 1-2개월 후에 증상이 나타나서 2-3개월 정도 증상이 지속되다가 소실되는 것을 볼 수 있다. 증상이 나타난 관절부위를 보면 shoulder와 knee가 각각 증상군 19명의 53%인 10

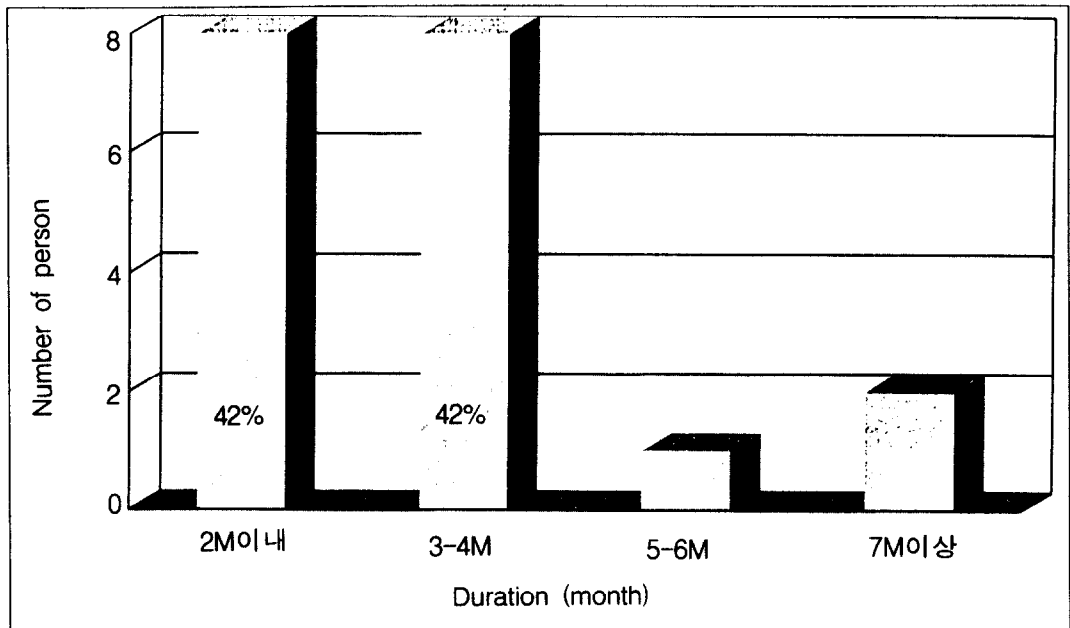


Fig. 2. Duration of joint symptoms.

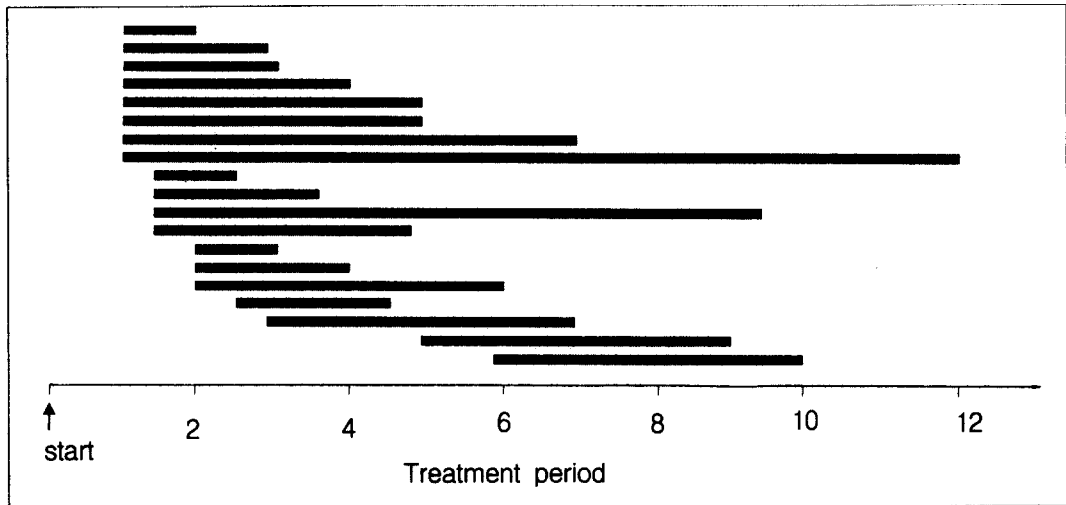


Fig. 3. This diagram illustrates the onset and duration of symptoms of each patient in the course of treatment.

명, hand 6명이었으며 다음으로 ankle(4명), wrist (3명), hip(2명), elbow(1명), foot(1명)의 순이었다. 관절증상의 양상을 보면 통증이 모든 환자에서

나타났으며 경직(stiffness)은 37%인 7명, 부종 (swelling)은 16%인 3명에서 나타났다. 심한 근육 통과 남성형 유방(gynecomastia)을 동반한 경우도

1명 있었다.

고 찰

3. 검사 소견

치료 전 증상군의 혈중 요산 농도는 4.6 ± 0.9 mg/dl로 대조군(5.1 ± 0.9 mg/dl)과 유의한 차이를 보이지 않았으며(P value=0.259), 치료 중 검사한 혈중 요산 농도에서는 두군 모두 치료 전에 비해 증가하였으나(증상군: 9.1 ± 3.2 mg/dl, 대조군: 10.8 ± 3.2 mg/dl) 두군 간 차이는 없었다(P value: 0.265). 치료 중 요산 농도가 8mg/dl 이상으로 과요산혈증을 보이는 18명 중 56%인 10명에서만 관절증상을 보였으며 요산 농도가 8mg/dl 미만인 9명 환자 중 67%인 6명에서도 관절 증상이 관찰되었다. 두군 간에 유의한 차이는 없었다. 증상이 심한 환자에서 시행한 방사선학적 검사에서 아무런 이상 소견이 관찰되지 않았으며 RF, ANA도 모두 음성이었다.

4. 경 과

19명의 증상군 환자 중 6명은 별다른 조치없이 관절 증상이 자연 소실되었으며 환자가 통증 조절을 위해 진통제 등을 투약한 경우는 68%인 13명이었고 이중 3명은 심한 증상으로 인해 결핵약을 일시 중단하였다. 진통제 투여시 반응은 다양하여 환자 마다 차이가 있었다.

5. 원인약제

PZA를 중단하였을 때 증상의 호전을 보이는 경우가 있어 원인 약제로 추정할 수 있는 경우가 있었던 반면 PZA가 포함되지 않은 처방으로 치료 받은 환자에서 관절 증상이 나타나거나 PZA를 중단하였으나 관절 증상이 호전되지 않는 경우가 있는 것으로 보아 PZA 이외의 약제도 원인으로 작용하는 것으로 보였다. 한 명의 환자에서는 심한 관절통과 근육통, 남성형 유방 등이 동반되어 원인약제로 INH가 의심되었다.

관절증상은 결핵약 복용중 흔히 나타나는 부작용의 하나로 알려져 있다. 그러나 증상의 양상이나 빈도, 원인 등에 대해서는 정확히 정리되어 있는 문헌을 찾기가 쉽지 않다. 간혹 심한 관절 증상으로 약물에 대한 순응도가 감소하여 결핵 치료에 곤란을 겪기도 하는 바 이에 대한 이해의 폭을 넓히는 것은 결핵의 관리에 있어 중요한 측면의 하나로 보인다¹.

본 연구에서 알 수 있듯이 증상은 1-2개월정도 경과해야 나타나는데 마찬가지로 약물을 중단한 경우에도 증상이 서서히 사라지는 특성을 보였다. 간혹 서서히 나타나는 증상으로 인해 결핵약 부작용에 의한 것으로 인식하지 못하고 다른 유형의 관절염 정도로 생각하기 쉬운데 이에 대한 감별이 꼭 필요할 것으로 보인다.

결핵의 치료 중 요산 농도 상승에 관한 보고는 많다²⁻⁴. 이는 쉽게 확인 할 수 있으나 이러한 요산 농도 증가에 의해 관절통이 발생하는가 하는 문제에 대해서는 논란이 많다⁵. 혈중 요산 농도는 INH, RFP, streptomycin 처방 투여군의 66%에서⁶, PZA 투여 받은 환자의 56%에서³ 상승을 보고하고 있는데 이러한 상승은 PZA 또는 EMB에 의한 것으로 판단된다. 그리고 관절통은 대개 EMB⁶이나 PZA^{4,7-9}를 포함하는 약제를 복용하는 경우 발생하는 것으로 보고되고 있는데 독자적으로 관절통 발생의 위험인자로 작용하는 것으로 보인다. 이처럼 관절증상을 유발하는 약물과 요산 농도 증가를 유발하는 약물의 일치, 그리고 요산 자체가 관절에 증상을 일으킬 수 있다는 가능성 등으로 인해 혈중 요산 농도 증가와 관절 증상 발생과의 관련성을 추정 또는 단정하는 경향이 있다. 그러나 이러한 요산 농도 증가가 곧 관절 증상의 발생과 직접 관련 있는 것으로는 보이지 않는다^{3,4}. 본 연구에서 보면 치료 중 검사한 혈중 요산 농도가 증상군과 대조군 모두에서 치료 전에 비해 증가하나 두 군간에 통계적인 차이는 없었다. 또한 과요산혈증을 보이는 환자의 56%에서 그리고 정상 농도를 보이는 환자의 67%에

서도 관절증상을 보여 두 현상을 직접 관련지어 설명하기가 어렵다는 것을 알 수 있다. 따라서 관절 증상에 대한 지표로 혈중 요산 농도를 측정하는 것은 의미가 없는 것으로 보인다.

관절 증상을 유발하는 원인 약제를 확인하기 위해서는 약들을 모두 중단한 후 증상이 소실된 후 다시 하나씩 투여해서 증상이 재발되는 것을 확인해야 하는데 증상의 발생과 소실이 서서히 진행되기 때문에 이러한 과정을 거쳐 정확한 원인 약제를 확인하기가 쉽지 않았다. 대부분은 약을 중단할 정도로 심하지 않았고 투약 중에 증상이 소실되어 원인을 확인하지 않고 지나갔다. 위에서 언급했듯이, PZA 또는 EMB이 원인일 가능성이 높으나 남성형유방, 근육통 등의 증상이 동반되고 증상 발생 후 두 약제를 중단하여도 관절 증상이 소실되지 않고 지속된 경우가 있어 INH가 원인으로 추정되는 환자도 있었다. 따라서 심한 관절 증상으로 약제를 중단해야 할 경우는 이들 약제의 가능성을 고려해서 약물 중단 또는 교체를 고려해야 할 것이다. 관절 증상에 어떻게 대처할 것인지는 증상의 정도에 달려 있다고 하겠다. 증상이 심하면 진통제 등을 투여해 볼 수 있겠는데 약에 별로 반응이 없으면서 생활에 지장이 올 정도이면 약물을 중단 또는 교체하여야 할 것으로 보인다. 본 연구에서 19명의 증상군 중 6명은 별다른 조치 없이 자연 소실되었다. 환자가 통증 조절을 위해 진통제 등을 투약한 경우는 68%인 13명이었고 이 중 3명은 심한 증상으로 인해 결핵약을 일시 중단하였다. 진통제 투여에 따른 반응은 환자마다 차이가 있었다. 문헌에 의하면 아스피린은 효과가 그렇게 크지 않으며⁸, 과요산혈증을 보이는 PZA 투여 환자에서 allopurinol은 별다른 잇점이 없는 것으로 보고되고 있다¹⁰. 따라서, 통증 호소시 진통제 투여후 반응을 보고 계속 투여할 것인지를 결정하면 될 것으로 판단된다.

결론적으로, 결핵치료 중 나타나는 관절증상은 혈중 요산농도와 관계가 없으므로 이를 관절증상의 지표로 삼을 수 없으며, PZA 이외의 약제도 증상의 발현에 관여하는 것으로 보이므로 약의 중단이나 대체시 이를

고려하여야 할 것으로 판단된다.

요 약

배 경 :

항결핵제 투여시 나타나는 관절 증상은 경우에 따라서는 증상의 정도가 심해 일상 생활에 영향을 미치기도 하며 약물 순응도를 저하시키기도 하므로 항결핵제 투여시 발생하는 관절 증상에 대한 이해가 필요한데 이에 대해 체계적으로 기술되어 있는 자료가 부족한 실정이다.

방 법 :

6개월이상 항결핵제 1차약제를 투여 받은 33명의 환자를 대상으로 하여 치료 경과 중 특별한 다른 원인이 없이 나타나는 관절 증상에 대해 조사 하였으며 관절 증상을 호소하지 않는 비증상군과 비교함으로써 관절 증상 발생 및 이와 관련한 위험 인자를 확인하였다.

결 과 :

관절 증상을 호소하는 환자가 33명중 19명으로 증상 유병률이 58%에 달하였으며, 증상은 약물 투여 시작 후 1.9 ± 1.4 개월에 나타나서 3.6 ± 2.5 개월 지속되었다. 한 명을 제외하고는 모두 여러 관절을 침범하며 어깨관절과 무릎 관절이 각각 10명(53%), 손가락 관절 6명(32%)으로 흔하였다. 대부분의 환자가 항결핵제의 중단 또는 변경 없이 증상이 자연 소실되었으나, 14명(74%)의 환자는 치료 중 관절 증상에 대해 진통제를 복용하였다. 원인을 확인하기는 쉽지 않았으며 PZA 이외의 약물도 증상 발현에 관여 할 것으로 보인다. 비증상군과의 비교에서 연령, 성별, 기저 질환, 치료 전 및 치료 중간의 혈중 요산 농도 등에서 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

결 론 :

항결핵제 투여 중 관절 증상의 발생은 혈중 요산 농도와 관련이 없으며, 이런 증상은 PZA 이외의 다른 약제에 의해서도 유발될 수 있으므로 증상이 심해 약을 중단하거나 대체해야 할 경우 이를 고려 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026-30
2. Koumbaniou C, Nicopoulos C, Vassiliou M, Manda Stachouli C, Sakellariou K, Demou GS, Constantopoulos SH. Is pyrazinamide really the third drug of choice in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(8):675-8
3. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. *Tubercle* 1980;61:41-9
4. Jenner P.J, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-9
5. Steel MA, Des Prez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988;94(4):842-4
6. Khanna BK, Gupta VP, Singh MP. Ethambutol-induced hyperuricaemia. *Tubercle* 1984;65:195-9.
7. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/ British Medical Research Council. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid. Pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle* 1976;57:81-95
8. Horsfall PA, Plummer J, Allan WG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during pyrazinimide administration. *Tubercle* 1979;60:13-24
9. Tuberculosis Research Center and National Tuberculosis Institute. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:27-33.
10. Lacroix C, Guyonnaud C, Chaou M, Duwoos H, Lafont O. Interaction between allopurinol and pyrazinamide. *Eur Respir J* 1988;1(9):807-11