

폐결핵 치료중 Isoniazid에 의해 발생한 Pellagra 1례

을지대학교 의과대학 내과학교실

전호석, 한민수, 안주의, 이양덕, 조용선

A Case of Pellagra Induced by Isoniazid during Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Ho Seok Jeon, M.D., Min Soo Han, M.D., Ju Eui Ahn, M.D., Yang Deok Lee, M.D., Yongseon Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

A Case of Pellagra Induced by Isoniazid during Treatment of Pulmonary Tuberculosis Pellagra is a disease caused by a deficiency of nicotinic acid or niacin. It is mostly found among people eating corn-based diets in parts of China, Africa and India. It is also induced by drugs, such as isoniazid or 5-fluorouracil. Isoniazid inhibits the conversion of tryptophan to niacin and may induce pellagra, particularly in poorly nourished patients. Pellagra should be suspected whenever tuberculous patients under the treatment with isoniazid develop mental, neurological or gastrointestinal symptoms, even in the absence of typical skin changes.

Herein, our experienced of a case of pellagra induced by isoniazid during treatment of pulmonary tuberculosis is reported. The patient was referred due to a skin rash and drowsy mental status. Her skin lesion developed during treatment for pulmonary tuberculosis. Her symptoms were improved after discontinuation of antituberculous agents and on the administration of nicotinamide. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:180-182)

Key words : Pellagra, Isoniazid, Pulmonary tuberculosis.

서 론

Pellagra는 niacin 결핍으로 인해 광선 노출부에 피부발적, 설염, 구각염 등을 일으키며 중국, 아프리카, 인도 등 옥수수를 주식으로 하는 지역에서 주로 발생한다. Pellagra 환자는 피부 병변 외에 설사, 우울증, 경련, 치매가 발생하는 경우도 있으며 이중 일부는 사망한다. 또한 isoniazid나 5-fluorouracil 같은 약물에 의해 pellagra가 발생하는 경우도 있다¹⁻⁸. Isoniazid에 의한 pellagra는 진단 후 약제의 중단과 nicotinamide의 투여로 대부분 회복된다. Pellagra의 원인이 밝혀지고 영양에 대한 관심이 높아짐에 따라 pellagra의 발생률은 감소되는 추세이며, isoniazid에 의한 pellagra는 아직까지 국내에서 보고된 바가 없다.

저자들은 폐결핵 치료 중 피부발진과 의식저하 등의

증상으로 내원하여 isoniazid에 의한 pellagra로 진단된 환자 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 70세 여자, 김○○

주 소 : 전신에 발생한 피부 발진 및 의식저하

현병력 : 내원 3개월 전 뇌내출혈로 타병원 입원치료 중 기침, 가래, 발열 등의 증상이 발생하여 시행한 객담내 항산균 검사에서 양성으로 나와 활동성 폐결핵으로 진단한 후 1일 용량으로 isoniazid 300mg, rifampin 450mg, ethambutol 600mg, pyrazinamide 1000mg 및 pyridoxine 50mg을 투여하였다. 치료 1주일 후 전신에 가려움을 동반한 피부 발진이 발생하여 한 달 동안 지속되었으며 점점 심해지는 양상을 보이고 의식저하도 동반되어 전원되었다.

과거력 : 내원 3개월 전 고혈압과 뇌내출혈 진단

가족력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 140/90mmHg, 맥박 분당 84회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.4℃ 였으며 의식은 혼돈상태였고 온몸에 피부 발진이 형성되어 있었다

Address for correspondence : Min Soo Han, M.D.
Department of Internal Medicine, Eulji University
School of Medicine
Dunsan-dong, Seo-ku, Daejeon, Korea, 320-120
Phone : 042-611-3154 Fax : 042-259-1111
E-mail : hms43@freechal.com
Received : Mar. 26. 2004.
Accepted : Jun. 21. 2004.



Figure 1. Severe erythematous and scaly rash on the dorsal surface of the hands and the trunk.



Figure 2. Chest X-ray shows reticulonodular density in the right lower lung field.

(Fig. 1). 흉부청진에서 수포음이나 천명음은 들리지 않았고 심잡음은 없었다. 복부진찰에서 정상 장음에 압통은 없었고 간비대, 비장비대의 소견은 없었다.

검사실 소견 : 내원시 말초혈액검사에서 백혈구 6,600/ mm^3 , 혈색소 11.3g/dL, 혈소판 289,000/ mm^3 이었다. 대기 중 시행한 동맥혈가스분석 검사에서 pH 7.48, PaCO_2 38.7mmHg, PaO_2 74.4mmHg, HCO_3^- 28.3mmol/L, 동맥혈 산소포화도는 96.0%였다. 일반생화학검사에서 AST 38IU/L, ALT 26IU/L, 총단백 5.4g/dL, 알부민 3.6g/dL, 총빌리루빈 0.7mg/dL, BUN 13mg/dL, cre-

atinine 0.6mg/dL, Na 146mmol/L, K 3.4mmol/L, Cl 103mmol/L였다. 객담내 항산균 검사는 음성이었다.

방사선 소견 : 흉부 X-선에서 우하폐야에 망상결절 음영이 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 임상경과 : 환자는 피부발진, 가려움과 함께 의식이 혼돈 상태였다가 항결핵제 복용중단, 1일 용량으로 nicotinamide 120mg과 고단백식이, 항히스타민제, 1일 용량으로 prednisolone 30mg 치료후 2일만에 의식이 명료해지고 피부병변이 좋아지는 양상을 보여 퇴원 후 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

Pellagra는 niacin 또는 그 전구물질인 tryptophan의 결핍에 의해 발생한다. Tryptophan은 kynureninase와 pyridoxine의 유도체인 pyridoxal phosphate에 의해 nicotinic acid로 전환되며, isoniazid와 pyridoxal phosphate의 complex에 의해 nicotinic acid의 합성이 감소된다⁶. Pellagra는 중국, 아프리카, 인도 등과 같이 옥수수를 주식으로 하는 지역에서 흔하며 채식주의자나 알코올중독으로 인한 동물성 단백질 섭취가 부족한 경우, 위장관 질환이나 절제술 후 흡수 장애가 있거나 카르시노이드 증후군, Hartnup병(장, 신장에서 tryptophan 흡수의 선천적 장애), pyridoxine 결핍에서도 발생되며 isoniazid¹⁻⁶, 5-fluorouracil⁷ 같은 약제투여에 의해서도 드물게 나타난다. Isoniazid에 의해 유발된 pellagra는 1952년에 McConnell 등⁸에 의해 처음으로 발표된 이후 몇몇 증례가 보고¹⁻⁶ 되었으나, 국내에서

는 아직까지 보고된 바가 없었다.

임상증상은 얼굴, 목, 손목, 가슴부위 등과 같이 주로 광선 노출부에 대칭성으로 통증을 수반하는 발적반으로 시작하며 시간이 경과함에 따라 수포가 발생하기도 하고 결국 표피가 벗겨지고 경계가 명확한 색소 침착반으로 남는다. 피부염 이외에 소화기, 신경계 증상으로 설사, 치매 증상을 보이는 소위 3D 증상이 특징이며 점차 진행되는 경우 사망에 이르기기도 한다⁴. 본 증례의 환자는 내원시 온몸에 pellagra때 나타나는 특징적인 피부 발진과 의식저하가 있었다. 모든 항결핵제는 발진을 일으킬 수 있으며 발진에 대한 처치는 발진의 정도에 따라 달라진다. 발진이 제한된 위치에 있고 가려움증 정도만 동반된다면 사용하던 항결핵제는 계속 투여하면서 항히스타민제 등을 사용하여 증상을 완화시킬 수 있다. 그러나 본 증례의 환자는 전신적인 홍반성 발진이 있으면서 의식저하가 동반되었기 때문에 항결핵제 투여 후 가끔 발생하는 약물반응에 의한 발진과는 감별할 수 있었다. 또한 의식저하의 원인으로 pellagra 이외에 뇌내출혈이나 영양실조에 의한 전해질 불균형 등을 생각해 볼 수 있으나 의식저하가 뇌내출혈로 진단된 후 3개월이 경과된 후 발생하였고 항결핵제를 중단한 후 의식이 호전되었으며 내원시 시행한 혈액검사에서 정상에 가까운 전해질 수치를 보였기 때문에 두 가지의 가능성은 희박할 것으로 생각된다.

Isoniazid를 복용하는 환자에서 pyridoxine 결핍이 발생할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있는 반면, nicotinic acid의 결핍이 발생할 수 있다는 사실은 훨씬 덜 알려져 있어 이런 부작용의 발생을 간과하거나 진단이 지연되어 때로는 환자의 생명을 위협할 만큼 치명적인 결과를 낳을 수도 있다.

Isoniazid의 대사 속도는 개인차가 심하며 slow acetylator인 경우 pyridoxine 결핍에 의한 말초 신경병증이 더 잘 발생할 뿐만 아니라 간염, 여드름, pellagra와 같은 다른 부작용의 발생률도 증가한다⁶.

과거에는 임상적으로 pellagra가 의심되는 환자의 소변에서 N¹-methyl nicotinamide를 측정함으로써 pellagra를 확진하였다. 그러나 현재는 pellagra를 진단하기 위해 더 이상 이 검사를 시행하지 않으며 임상증상과 치료에 대한 반응을 통해 pellagra를 진단한다¹.

Pellagra의 치료를 위해 nicotinamide를 1일 100-300mg 투여하는 경우 증상은 신속히 호전되나 피부의 색소 침착은 신속히 호전되지 않는다. 본 증례의 경우 폐결핵으로 진단하고 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 등으로 치료하던 중 1주후부터 pellagra에 합당한 피부 소견을 보였으며 의식저하가 동반되어 항결핵제를 중단하고 nicotinamide를 투여한 후 증상의 호전을 보였다.

요 약

항결핵제중 isoniazid는 nicotinic acid의 합성을 방해하여 pellagra의 발생을 초래할 수 있다. 저자들은 70세 여자 환자에서 폐결핵 치료중 isoniazid에 의해 발생한 pellagra 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Darvay A, Basarab T, McGregor JM, Russell-Jones R. Isoniazid induced pellagra despite pyridoxine supplementation. Clin Exp Dermatol 1999 May;24(3): 167-9.
2. Bender DA, Russell-Jones R. Isoniazid-induced pellagra despite vitamin-B₆ supplementation. Lancet 1979 Nov 24;2(8152):1125-6.
3. Harrington CI. A case of pellagra induced by isoniazid therapy. Practitioner 1977 May;218(1307):716-7.
4. Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985 Jul;48(7):628-34.
5. Burke GJ, Hlangabeza T. Isoniazid-induced pellagra in a patient on vitamin B supplement. S Afr Med J 1977 May 14;51(20):719.
6. Meyrick Thomas RH, Rowland Payne CM, Black MM. Isoniazid-induced pellagra. Br Med J (Clin Res Ed) 1981 Jul 25;283(6286):287-8.
7. Stevens HP, Ostlere LS, Begent RH, Dooley JS, Rustin MH. Pellagra secondary to 5-fluorouracil. Br J Dermatol 1993 May;128(5):578-80.
8. McConnell RB, Cheetham HD. Acute pellagra during isoniazid therapy. Lancet 1952 Nov 15;2(20):959-60.