

□ 원 저 □

결핵성 흉막염에서 스테로이드의 치료 효과 — 전향적, 임의추출법에 의한 비교 —

인하대학교 의과대학 내과학교실

방제소 · 김명식 ·곽승민 · 조철호

= Abstract =

Evaluation of Steroid Therapy in Tuberculous Pleurisy - A prospective, randomized study -

Jei So Bang, M.D., Myong Sik Kim, M.D., Seung Min Kwak, M.D., and Chul Ho Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inha University, Sunghnam, Korea

Background : Tuberculous pleurisy has been treated with a combined regimen of corticosteroids-antimicrobial therapy. But whether such combination therapy add to benefits is unknown. We evaluate the effects of corticosteroid and its routine application in relief of clinical symptoms, absorption of pleural effusion, and pleural adhesions.

Methods : A prospective, randomized study of the role of corticosteroid in the treatment of tuberculous pleurisy was performed in 83 patients(nonsteroid group:50 patients, steroid group: 33 patients) from June, 1991 to September, 1994.

Results :

- 1) The mean duration from symptoms(fever, chest pain, dyspnea) to relief was 3.8 days in the steroid group, and 7.4 days in the nonsteroid group($P<0.05$). Clinical symptoms including fever, chest pain, sputum and weight loss were relieved more rapidly in the steroid group than other symptoms(weakness, night sweating and dyspnea).
- 2) Pleural effusion was taken an average of 88 days in the steroid group and 101 days in the nonsteroid group to be absorbed completely($p>0.05$).
- 3) The incidence of pleural adhesions was 17/33(51.5%) in the steroid group and 32/50(64%) in the nonsteroid group($p>0.05$).
- 4) Side effects of corticosteroids were observed in only one patient causing epigastric pain and discontinuation of drug.

Conclusion : Corticosteroid exert beneficial role in the more rapid relief of clinical symptoms to patients with tuberculous pleurisy, but absorption of pleural effusion and occurrence of pleural adhesions was not influenced significantly. Therefore, its routine application should be reevaluated.

Key words : Tuberculous pleurisy, Steroid

서 론

결핵성 흉막염의 치료는 활동성 결핵으로의 진행을 방지하고, 환자의 증상을 완화시키며, 섬유흉으로의 진행을 예방하는데 있다¹⁾.

결핵화학치료가 폐결핵뿐만 아니라 폐외결핵의 진행을 상당히 감소시키고 또한 효과적으로 근절시키나, 삼출액의 흡수기간을 단축시키거나, 잔여흉막유착과 폐기능의 장애를 감소시키는 등의 효과는 미미하다²⁾.

지난 반세기 이후 결핵성 흉막염치료에 스테로이드-화학요법이 보편화되었고, 기존의 논문들은 이러한 복합요법이 임상증상의 호전 및 삼출액의 조기 흡수에 영향을 미친다는 사실에는 일치된 견해를 보이고 있으나, 결핵성 흉막염 환자에서 스테로이드의 통상적 적용에 대해서는 논란이 되어왔다²⁻¹¹⁾.

흉막유착의 진행에 대한 스테로이드의 병합요법에 대한 영향은 일부 저자들은 효과적이라고 보고하였으나^{3,6)}, 일부에서는 특별한 차이가 없는 것으로 보고하는 등^{5,11)} 논란이 되어왔다.

이에 저자들은 결핵성 흉막염환자의 스테로이드치료가 임상증상의 호전, 삼출액의 흡수 촉진, 흉막 유착의 방지에 영향을 미치는지 여부에 대해 알아보기 위해 확진된 결핵성 흉막염 환자를 대상으로 전향적 임의추출법에 의하여 스테로이드를 투여한 군과 투여하지 않은 군의 치료 효과를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 6월부터 1994년 9월까지 인하대학교 의과대학 부속병원에 입원하여 결핵성 흉막염으로 진단받고 치료하여 외래 추적관찰이 가능하였던 84명의 환자를 대상으로 하였다.

결핵성 흉막염의 진단은 흉막조직검사에서 결핵에 합당한 조직소견이거나, 객담, 흉막액, 흉막 조직등에서 항산균 도말 양성이거나, 결핵균 배양 양성인 환자로 하였으며, 율혈성 심부전, 폐렴, 악성종양 등에 의해 유발된 흉막 삼출증환자 및 스테로이드 투여가 곤란한 당뇨, 고혈압, 소화성 궤양 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

모든 환자는 입원 첫날 혹은 다음날, 흉막조직생검 및 진단적 천자(100 ml이하)를 시행하였다. 본 연구에 적합하다고 생각되는 환자는 무작위로 스테로이드군과 비스테로이드군으로 나누었다. 결핵화학요법은 첫 2개월간은 Isoniazid 400 mg/day, Rifampin 600 mg/day(체중 50 kg이하 450 mg), Ethambutol 800 mg/day, Pyrazinamide 1500 mg/day으로, 다음 7개월간은 Isoniazid, Rifampin, Ethambutol 하여 총 9개월의 치료요법을 시행하였다. 프레드니솔론은 1 mg/kg을 2회 요법으로 투

여 후, 중단될 때까지 1주에 10 mg씩 감량하였다.

흉부 X-선(정면과 측면) 사진은 입원당시 및 흉막조직생검 및 천자 후, 이 후에는 입원기간에는 1 주일마다 촬영하였다. 퇴원 후에는 추적관찰이 가능한 기간에는 1 개월마다 시행하였다. 흉막저류액은 입원시 정면 사진을 기준으로 하여, 흉곽을 3등분하여 소(small), 중등도(moderate), 대(large)로 양의 파소를 나누었다. 흉막저류액의 완전 흡수는 횡격막, 늑골횡격막각이 보이거나, 흉막 유착이 형성되었으나 흉부 X-선상 더 이상의 변화를 보이지 않는 경우로 하였으며, 첫 결핵치료시부터 이 때까지의 기간을 측정하였다.

환자들에게 입원시 발열감, 오한, 흉통, 기침, 가래, 호흡곤란, 취침시 발한, 체중감소, 허약감 등에 대한 설문지를 돌려 날마다 상기증상 유무를 기록하도록 하여, 최종적으로 증상이 모두 없어지면 제출하도록 하였다.

성적의 통계적 분석은 Student's t-test, chi-square test를 이용하였고, 유의성은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

환자들은 스테로이드군 34명, 비스테로이드군 50명으로 총 84명이었고, 1 명의 환자에서 스테로이드투여 후 심와부통증이 악화되는 소견보여, 약물투여를 중단하였고, 대상군에서 제외하였다. 각 군의 특성(성, 연령, 증상발현에서 진단까지의 평균시간, 폐결핵 동반 등)은 Table 1에 보인 바와 같으며 두 군간의 통계적인 차이는 없었다.

발열감, 흉통, 호흡곤란 등의 임상증상은 스테로이드군에서 평균 3.8일만에 증상 호전이 있었으나, 비스테로이드군에서 7.4일로, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며($p<0.05$), 특히 발열감, 흉통, 가래, 체중 감소 등에는 스테로이드치료에 효과적이었으나, 허약감, 취침시 발한, 호흡곤란 등에는 효과적이지 못했다(Figure 2).

흉막저류액의 완전 흡수는 스테로이드군에서 평균 88일이 소요되었고, 비스테로이드군에서는 101일로 스테로이드투여군에서 기간이 더 단축된

Table 1. Clinical characteristics of patients between nonsteroid and steroid group

Characteristic	Nonsteroid group	steroid group
Sex		
Male(number)	28	21
Female	22	12
Mean age(years)	34.6±15.0	33±14.6
Mean time from onset of symptoms to diagnosis(days)	26±26.6	29±22.4
Combined with pulmonary Tbc(number)	28	14
Initial amount of pleural effusions		
small	21	12
Moderate	20	10
Large	9	11

The differences between the two groups are statistically nonsignificant.

것을 볼 수 있었으나, 통계적인 차이는 없었으며 ($p>0.05$), 입원전 임상증상 기간별 및 흉막저류액의 양적 분류에 의해 치료효과를 비교하였을 때도 각 군간의 차이는 없었다(Table 2, 3)

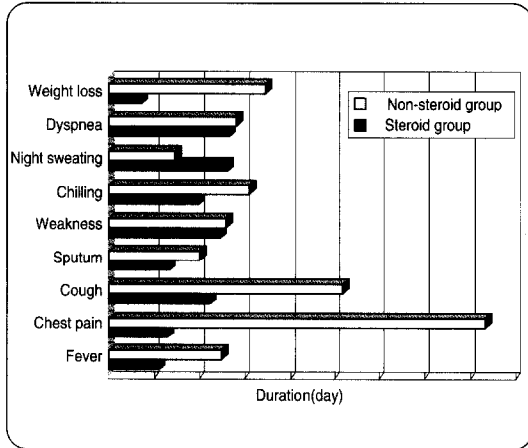


Figure 1. The average duration of disappearance of clinical symptoms after treatment between steroid group and nonsteroid group .

흉막유착은 스테로이드군에서 51.5%(17/33), 비스테로이드군에서 64%(32/50)으로 스테로이드투여군에서 감소되어 있으나, 통계적인 차이는 없었으며($p>0.05$), 입원전 임상증상 기간별 및 흉막저류액의 양적분류에 의해 치료효과를 비교하였을 때도 각 군간의 차이는 없었다(Figure 2, 3).

고 찰

결핵성 흉막염의 발생에 관하여는 지연성 과민반응이 단백질에 대한 투과성을 증가시켜 흉막강 내에 축적되면서 흉막액을 형성하거나, 심한 염증성 반응이 벽측 흉막내의 림프관을 폐쇄하여 흉막 공간에 단백질을 축적시켜 스타링의 방정식 (Starling's equation)에 따라 흉막액을 형성시킨다고 보고 있다¹²⁾.

Table 2. The average duration of disappearance of pleural effusion between nonsteroid group and steroid group according to the duration of symptom onset

	0-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7(month)	mean(days)
Nonsteroid group								101
0 - 15 days	8	6	5	2	3	3	2	92
16 - 30	2	2	2	2		4		105
31 -	1	1	3		3		1	118
Steroid group								88
0 - 15 days	3	4	2	3	3	1	1	95
16 - 30	3	1	2	2	1			72
31 -	1	2	2	1			1	83

Table 3. The average duration of disappearance of pleural effusion after treatment of corticosteroid according to the amount of initial pleural effusion

	0-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8(month)	mean(days)
Nonsteroid group									101
small	4	6	4	2	2	3			96
moderate	5	4	4	2		4		1	99
large	1		3	1	2	1	1		107
Steroid group									88
small	4	2	3	1	1	1			64
moderate	1	2	3	3	1				96
large	2	2	3	1	3				106

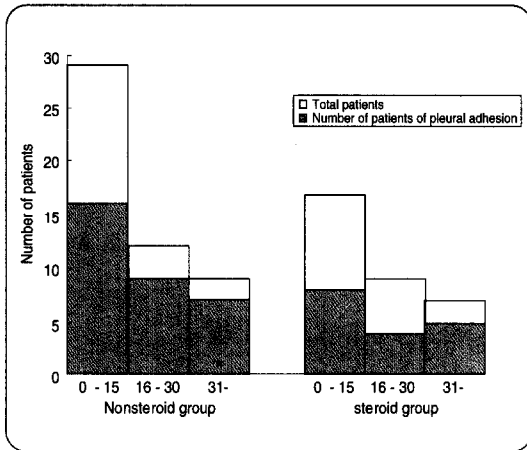


Figure 2. The average duration of disappearance of clinical symptoms after treatment between steroid group and nonsteroid group .

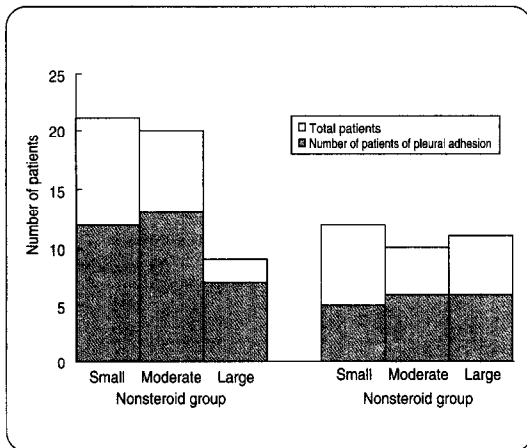


Figure 3. Response of pleural adhesion after treatment according to the amount of initial pleural effusion

임상증상은 결핵이 만성적인 질병이지만, 결핵성 흉막염은 급성경과를 취한다. Levine 등은 71명의 환자에서 1주일 내에 25명(31%), 1개월내에 50명(62%)이 초기 증상이 발현되었다고 보고하였다¹³⁾. 대부분의 환자에서 마른 기침, 흉막성 흉통과 발열감이 나타나며, 체중감소, 허약감 등도 동반한다.

결핵성 흉막염의 후유증은 크게 두 범주로 나눌 수 있다¹⁴⁾. 일부의 환자에서 폐결핵의 진행과 함께 결핵균감염의 재활성화로 소수의 환자에서는 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 또한 흉막유착에 의한 환기부전으로 해부학적인 결함을 유발하여 횡격막 및 늑골의 운동성을 감소시킨다. Pinner 등은 흉막병변이 발생한 후 환기 부전은 산소섭취가 총산소섭취의 25% 또는 그 이하로 감소되었고, 폐실질의 병변보다 더욱 심한 기능 손상을 유발하였다고 보고하였다¹⁵⁾. 일반적으로 흉막유착은 혈액의 출현, 중피세포의 광범위하고 지속적인 손상, 이물질의 출현, 국소적 허혈이 중요한 요소로 작용하여 섬유소성 삼출액을 형성시키고, 이로인해 새로 생성된 중피세포가 손상되거나 장막액(serosal fluid)의 희석에 의해 섬유소 용해능이 감소되어 발생한다¹⁶⁾. 따라서 흉막액의 신속한 흡수를 유도하여 섬유흉, 환기장애 등의 위험성을 감소시키는 치료법에 대한 연구가 진행되어 왔고, 부신피질호르몬제와 같은 호르몬 요법이 실제로 효과적이었다는 다수의 보고가 있다²⁻¹⁰⁾. 그러나 급성감염기의 부신피질호르몬제 투여가 패혈증 등의 치명적인 결과를 초래할 뿐만 아니라, 반동현상(rebound phenomenon), 월상안(moon face), 상복부동통, 부종 등의 부작용이 나타날 수 있다^{3, 4, 6, 9, 10, 19)}. Ebert와 Lurie 등은 결핵에 감염된 토끼의 실험에서 코티손이 모세혈관의 취약성과 튜베르쿨린에 대한 염증반응을 줄여 괴사와 건락화를 감소시켰고, 섬유모세포의 증식(fibroblastic proliferation)과 육아조직과 섬유화의 진행을 방지함을 보고 하였다^{17,18)}. 따라서 장막(serous membrane)에 병변이 있는 수막(Meningeal membrane), 심막(pericardial membrane), 흉막의 결핵병변이 있을 경우, 스테로이드 투여가 효과적일 것이라는 데는 일치된 견해를 보이고 있고, 특히 초기 치료의 경우와 염증성 반응일 경우가 가장 좋은 결과를 얻을 수 있다. 반면에 장기간 진

행되었고 섬유화가 이미 진행되었다고 생각되는 환자에서는 그 효과가 미미할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 화학요법과 동반한 스테로이드치료가 증상의 경감에는 효과가 있지만 흉막삼출액의 흡수에는 기존의 연구들과는 다르게 미미한 것으로 나타났다. 이러한 연구는 Paley et al⁵⁾, Mathur et al⁶⁾, Tani et al⁷⁾와 Lee 등¹⁹⁾이 보고하였는데 특히 Lee 등은 스테로이드군 중 2/3(14/21)가 치료 후 2일만에 증상이 완화되었다고 한 반면, 비투여군에서는 1/2(9/19)가 치료후에도 5일 이상의 급성 증상을 경험하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 흉막저류액에 대한 치료 효과와 흡수속도와 흉막유착에 있어서 스테로이드투여군이 비스테로이드투여군에서 보다 조기에 흡수됨을 보이고 있으나 통계적인 차이는 없었다. 이는 스테로이드투여가 흉막액의 흡수, 흉막 유착에 효과적이라는 초기의 다른 연구자들²⁻¹⁰⁾과는 상반된다. 최근에 Lee 등은 흉막액의 완전 흡수는 스테로이드군에서 54.5일, 비스테로이드군에서 123.2일로 스테로이드치료가 효과적이었으나, 흉막유착에는 두 그룹간에 차이가 없었으며¹⁹⁾, Miyamoto 등은 흉막흡수와 흉막유착 모두에 별 다른 영향을 주지 못한다고 보고하였다¹¹⁾.

이상의 결과로 결핵성 흉막염에서 스테로이드가 급성상태의 증상호전에는 효과가 있지만, 흉막액의 흡수와 스테로이드군과 비스테로이드군과의 비교에서 별 다른 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한, 단기적인 스테로이드 치료시 본 연구에서와 같이, 한 예에서 상복부동통을 호소하여 투약을 중단한 이외에는 심각한 부작용은 없었다. 따라서 결핵성 흉막염의 치료시 항결핵제와 스테로이드의 병합요법은 초기에 심한 임상증상을 보이는 예 이외에는 통상적 적용에 대해서는 의문의 여지가 있고, 그 역할에 대해서도 재고해 보아야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 결핵성 흉막염치료에 부신피질호르몬제제 - 화학요법이 보편화되었고, 이러한 복합요법에서 스테로이드가 임상증상의 호전, 삼출액의 조기 흡수 및 흉막유착의 진행에 대해 일부 저자들은 효과적이라고 보고하였으나, 일부에서는 특별한 차이가 없는 것으로 보고하는 등 논란이 되어왔다. 이에 저자들은 결핵성 흉막염환자의 스테로이드치료가 임상증상의 호전, 삼출액의 흡수 촉진, 흉막 유착의 방지에 영향을 미치는지 여부 및 이의 통상적 적용에 대해 알아보하고자 하였다.

방 법 : 1991년 6월부터 1994년 9월까지 인하대학교 부속병원에 입원하였던 84명의 결핵성 흉막염환자를 대상으로 전향적 임의추출방법에의하여 스테로이드군과 비스테로이드군으로 나눠 임상양상을 분석하였다.

결 과 :

1) 발열감, 흉통, 호흡곤란 등의 임상증상은 스테로이드군에서 평균 3.8 일, 비스테로이드군에서 7.4 일에 증상 호전이 있었으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 특히 발열감, 흉통, 가래, 체중감소 등에는 스테로이드 투여군에서 효과적이었지만, 허약감, 취침시 발한, 호흡곤란 등은 효과적이지 못하였다.

2) 흉막저류액의 완전 흡수는 스테로이드군에서 평균 88일, 비스테로이드군에서 101일로 스테로이드군에서 기간이 더 단축된 것을 볼 수 있으나 통계적인 차이는 없었다($p>0.05$).

3) 흉막유착은 스테로이드군에서 51.5%(17/33), 비스테로이드군에서 64%(32/50)로 스테로이드군에서 감소되어 있으나, 통계적인 차이는 없었다($p>0.05$).

4) 스테로이드군 중 한 명의 환자에서 상복부동통을 호소하는 것 이외에는 주목할만한 부작용은

없었다.

결 론 : 결핵성 흉막염에서 스테로이드투여는 임상증상의 기간을 단축시키지만, 저류액의 흡수촉진, 흉막유착에는 뚜렷한 효과가 없어서 이의 통상적 적용은 재고되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Richard W. Light: Chapter 10, Tuberculous pleural effusions, Pleural diseases, 2nd Ed., p157, Philadelphia-London, LEA & FEBIGER, 1990
- 2) N. K. Menon: Steroid therapy in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* **45**:17, 1964
- 3) Aspin J, O; Hara H.: Steroid-treated tuberculous pleural effusions. *Br J Tuberc* **52**:81, 1958
- 4) Smith MHD, Matsaniotis N.: Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids. *Pediatrics* **22**:1074, 1958
- 5) Paley SS, Mihaly JP, Mais EL, Gittens SA, Lupini B.: Prednisone in the treatment of tuberculous pleural effusions. *Am Rev Tuberc* **79**:307, 1959
- 6) Mathur KS, Prasad R, Mathur JS.: Intrapleural hydrocortisone in thberculous pleral effusion. *Tubercle* **41**:358, 1960
- 7) Tani P., Poppius H, Makipaja J.: Cortisone therapy for exudative tuberculous pleurisy in the light of a follow-up study. *Acta Tuberc Scand* **44**:303, 1964
- 8) Mathur KS, Mathur JS, Sapru RP.: Treatment of tuberculous pleural effusion with local instillation of hydrocortisone. *Dis Chest* **47**:83, 1965
- 9) Damany SJ, Shah KT.: Treatment of pleural effusion with and without riamcinolone in addition to usual antituberculosis chemotherapy. *J Indian Med Assoc* **51**:391, 1968
- 10) Grewal KS, Dixit RP.: A comparative study of therapeutic regimens wit and without corticosteroids in the treatment of tuberculous pleural effusion. *J Indian Med Assoc* **52**:514, 1969
- 11) Miyamoto J., Koga H. Kohno S. et al: A clinical study of tuberculous pleurisy. *Kekkaku* **67**:509, 1992
- 12) Leckie WJH, Tothill P: Albumin turnover in pleural effusions. *Clinical Science* **29**:339, 1965
- 13) Levine H, Szanto PB, Cugell DW: Tuberculous Pleurisy: an acute illness. *Arch Intern Med* **122**:329, 1968
- 14) Margaret H. D., Smith, Nicholas Matsaniotis : Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids, *Pediatrics* 1082, December, 1958
- 15) Pinner, M., Leiner, G. C., and Zavod, W. A.: Bronchspirometry. *Ann Int Med* **22**:704, 1945
- 16) Hebert A.: Pathogenesis of pleurisy, pulmonary fibrosis, mesothelial proliferation. *Thorax* **41**:178, 1986
- 17) Ebert, R. H.: In-vivo observations on effect of cortisone on experimental tuberculosis using rabbitear chamber technique. *Am Rev Tuberc* **65**:64, 1952
- 18) Lurie, M. B., Zappasodi, P., Dannenberg, A. M., Jr., and Cardona-Lynch, E.: Effect of cortisone and ACTH on pathogenesis of tuberculosis. *Ann New York Acad Sc* **56**:779, 1953
- 19) CH Lee, WJ Wang, RS Lan, YH Tsai : Corticosteroid in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. *Chest* **94**:1256, 1988