



간헐적 Levofloxacin 약제 사용과 관련된 난치성 아킬레스건병증과 족부의 다발성 건 및 건 부착부 통증: 증례 보고

박승준, 서진수, 최준영

인제대학교 의과대학 일산백병원 정형외과학교실

Refractory Achilles Tendinopathy and Multiple Pain on the Tendon and Tendon Attachment Site of the Foot Related to Intermittent Levofloxacin Usage: A Case Report

Seung Jun Park, Jin Soo Suh, Jun Young Choi

Department of Orthopaedic Surgery, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Quinolone antibiotics are frequently prescribed for suspected respiratory or urinary tract infections because of their effectiveness and generally perceived safety profile. On the other hand, some studies have raised concerns regarding the potential association between quinolone use and Achilles tendinopathy or tendon rupture. There is a lack of reports on the link between quinolone use and multiple tendon and tendon attachment site pain in the foot and ankle joints; hence, this study examined this issue further. This paper presents a case report of a patient with persistent Achilles tendinopathy and multiple tendon and tendon attachment site pain in the foot who did not respond adequately to conservative treatments. In particular, the discontinuation of quinolone use resulted in favorable clinical outcomes. This report offers valuable insights into the potential risks associated with quinolone antibiotics and highlights the importance of vigilance when managing patients with tendon-related complaints. A comprehensive review of the relevant literature is also presented to contextualize these findings.

Key Words: Achilles tendinopathy, Enthesopathy, Tendinitis, Levofloxacin, Adverse reaction

아킬레스건병증(Achilles tendinopathy)은 발생부위에 따라 부착부와 비부착부 건병증으로 구분된다. 일반적으로 건의 과사용으로 유발된 염증성 변화로 건이 손상되거나 반복적인 부하를 받게 되면서 건이 치유되는 속도 이상으로 건의 손상이 진행되면서 회복되지 못하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 육체적인 활동이 많은 사람들에게서 흔하게 발생되나 스포츠나 과도한 신체활동과 연관되지 않더라도 발생할 수 있다. 신체활동 이외에 알려져 있는 아킬레

스건병증의 위험인자로는 나이, 성별, 체질량지수, 족부의 정렬이상, 지질대사 이상, 통풍이나 류마티스 관절염 등의 내적인 요인과 스테로이드 국소주사를 포함한 약물 사용으로 인한 부작용, 부적절한 운동습관, 잘못된 신발 착용 등의 외적인 요인이 있다.¹⁾ 아킬레스건병증을 유발할 수 있는 약물 중 퀴놀론(Quinolone)계 항생제가 있으며^{2,3)} 이는 매우 드문 원인이다. 따라서 이에 대해 인지하고 있지 않은 한은 아킬레스건병증의 일차적인 원인으로 간과되기 쉬워 보존적 치료에 반응하지 않는 난치성 아킬레스건병증으로 이행하는 원인이 될 수 있다.

아킬레스건병증과 퀴놀론계 항생제와의 연관성은 해외에서는 몇몇의 연구가 이루어져 있긴 하나, 아킬레스건병증을 포함한 족부의 다양한 건 및 건 부착부 통증과 연관되어 있다는 보고는 국내 및 해외에서 현재까지 이루어진 바가 없다. 이에 저자들은 지속적으로 재

Received June 7, 2023 Revised July 7, 2023 Accepted July 13, 2023

Corresponding Author: Jun Young Choi

Department of Orthopaedic Surgery, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: 82-31-910-7968, Fax: 82-31-910-7967, E-mail: osddr8151@paik.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-9521>

Financial support: None.

Conflict of interest: None.

Copyright © 2023 Korean Foot and Ankle Society.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

발하고 일반적인 보존적 치료 방법에 거의 반응하지 않은 아킬레스건병증을 동반한 족부의 다발성 건 및 건 부착부 통증을 호소하는 환자에서 퀴놀론계 항생제 사용력을 뒤늦게 발견하여 이를 중단시키고 좋은 임상적 결과를 얻을 수 있었기에 관련된 연구문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다. 본 증례 보고에서는 환자의 치료 과정 및 증상이 있었던 시기와 간헐적인 퀴놀론계 항생제 사용 기간에 대해 요약함으로써 향후 난치성 아킬레스건병증 및 설명되지 않는 다발성 족부건 및 건 부착부 통증을 호소하는 환자를 치료함에 있어서 퀴놀론계 항생제의 사용이력 확인이 중요함을 환기시키고자 한다. 본 증례 보고는 저자들의 소속기관 윤리위원회의 심의를 통과하였다(IRB no. 2023-03-024).

증례 보고

관거력상 특이사항이 없던 48세 남자환자로 3개월 전 달리기 운동을 시작하면서부터 발생한 양측 뒤꿈치 통증을 주소로 내원하였다. 아침에 첫 발을 디딜 때 극심한 통증을 호소하였으며 신체 진찰상 후종골 점액낭 부위의 압통이 확인되었다. 체중 부하 족부 전후면(Fig. 1A) 및 측면 방사선(Fig. 1B, C) 사진상 해당 부위의 석회화를 포함한 특이 소견은 관찰되지 않았다. 후족부 정렬상 검사에서도(Fig. 1D) 후족부는 중립위에 위치해 있는 것으로 확인되었다. 후종골 점액낭염을 의심하여 가급적 서있는 시간이나 걷는 시간을 줄이도록 지시하고 아킬레스건 스트레칭을 교육하였다. 경구용 소염진통제는 환자가 사용을 원하지 않았기 때문에 처방하지 않았으나

indomethacin 외용제를 이용한 마사지와 하루 1, 2회 따뜻한 물속에서 하는 족욕을 권고하였다. 한 달간의 보존적 치료에도 통증 호전을 보이지 않아 1주일 간격으로 한 번씩 총 5주간 통증 부위에 체외충격파 치료를 시행하였으며 이후 일상생활 중에서는 통증이 발생하지 않을 정도까지 천천히 호전되어 치료 시작 시점으로부터 5개월에 치료를 종료하였다. 추시 종료 1달 후 40분 정도 서 있던 이후부터 다시 발생한 동일한 통증으로 내원하였으며 우측보다는 좌측에서 더욱 심한 양상이었다. 바로 체외충격파 치료를 시작하였고 정확한 상태 파악을 위해서 좌측 족관절에 자기공명영상 검사를 시행하였다. 자기공명영상 검사상(Fig. 2) 아킬레스건의 건 부착부 주변에서 건실질 내 미약한 신호강도의 변화가 확인되기는 하였으나 건의 연결성에 문제가 있거나 종골의 건부착 부위의 신호강도에는 변화가 없었으며 5회의 체외충격파 치료 이후 일상생활에 큰 문제가 없을 정도로 다시 통증이 경감되어 치료를 종료하였다(첫 치료시작 시점부터 7개월). 치료 종료 시점부터 3개월 뒤 탁구를 친 이후 다시 통증이 재발하였고 10분 이상 서 있기 힘들 정도로 악화되어 외래에 재방문하였다. 금번 방문 시에는 혈청 요산 및 칼슘, 류마티스 관절염 관련 각종 항체 및 난치성 건 부착부 병증을 유발할 수 있는 병으로 고려될 수 있는 말초형 척추관절염을 감별하기 위하여 인체백혈구항원-B27 검사를 시행하였다(Table 1). 다행히 검사 결과상에서 특이한 이상 소견은 발견되지 않았으나 금번에는 체외충격파 치료만으로는 통증이 호전되지 않아 체외충격파 3회차 종료 이후부터 야간에는 부목을, 주간에는 뒤꿈치 컵(heel cup) 사용을 시작하였다. 또한 이 시점 즈음부터(첫 치료시작 시점부터 10개월) 양측 족관절 내

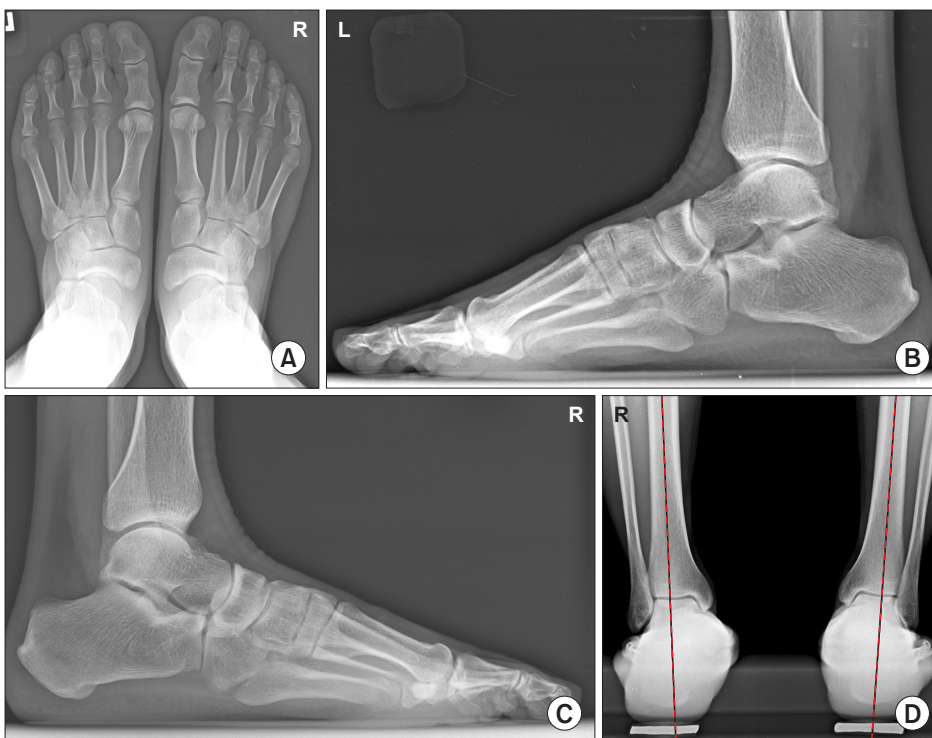


Figure 1. Standing foot anteroposterior (A), left lateral (B), right lateral (C), and hindfoot alignment (D) radiographs showed no specific abnormal findings.

측 부위의 통증이 병발하기 시작하였으며, 신체 진찰상 주상골부터 후경골건을 따라서 근위부로 통증이 이행하는 양상이었다. 다섯 회의 체외 충격과 치료가 끝난 시점에도 뒤꿈치 통증은 크게 호전되지 않았고, 양측 후경골건 부위 통증은 스테로이드를 국소 주사한 이후에 상당히 경감되었으나 시간이 흐르면서 우측 후내측 족저부의 압통 및 장족지굴건을 따라서 족저부에 통증이 새로이 발생되었다(첫 치료시작 시점부터 12개월). 정확한 상태의 파악을 위해서 우측 족저부에 대해서도 자기공명영상 검사를 시행하였으나 경도의 장무지굴건, 장족지굴건의 염증 소견 이외에 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 원인 감별을 위해 시행한 전신 골주사검사에서도 양측 족저부 관절에는 특별한 이상이 관찰되지 않았다. 이후 간헐적인 체외충격과 치료 이후 천천히 호전되는 양상을 보여 치료를 종료하였으며 이후 수개월간 외래에 방문하지 않았다.

이후 1년 동안은 간헐적으로 발생하는 양측 뒤꿈치 통증으로 외래를 방문하고 체외충격과 이후 통증이 호전되어 추적관찰하기를 반복

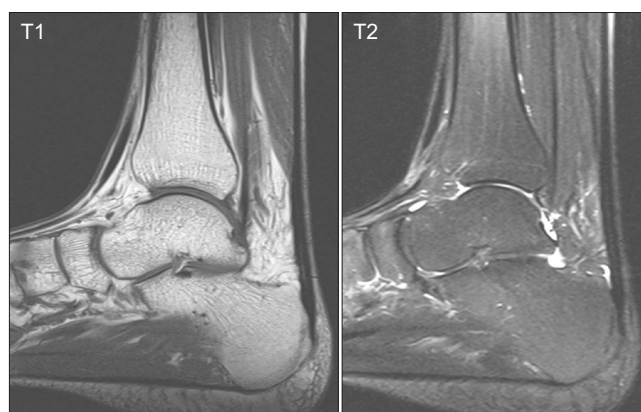


Figure 2. On left ankle magnetic resonance imaging, Achilles tendon continuity was intact with no specific signal changes on calcaneus while the timid signal change was detected in Achilles tendon itself.

하였는데 간헐적 통증의 발현 시점은 첫 치료시작 시점으로부터 20, 25개월째였다. 첫 치료시작 시점으로부터 35개월째에 양측 족저부 및 뒤꿈치의 통증이 다시 재발하여 4주간의 양측 단하지 석고고정을 시행하고 휠체어 보행까지 완료하였으나 석고붕대 제거 2주 만에 다시 통증이 재발되었다. 이후 재택근무를 시작하면서 통증이 서서히 호전되어 약 1년간은 증상이 개선된 상태로 잘 지냈으나 16개월 뒤부터 증상이 다시 재발하였고 양측 어깨 및 허리통증이 동반되었다. 족저부의 체외충격과 치료 이후 통증은 다시 경감되었으나 5개월 뒤부터 다시 통증이 시작되었고 이번에는 통증이 발생할 만한 운동이나 활동을 전혀 한 적이 없었다고 하면서 증상 발생 1주 전 본원 비뇨의학과에서 Cravit®를 처방받아서 복용하였으며 그 이후부터 통증이 악화된 것 같다고 설명하였다. 혹시 이전에도 동일한 약제를 복

Table 1. The Patient's Laboratory Finding

List	Value
Hemoglobin (g/dL)	13.8
White blood cell (μ L)	4,270
Platelet (μ L)	186,000
Erythrocyte sediment rate (mm/hr)	2
C-reactive protein (mg/dL)	<0.1
GOT/GPT (U/L)	29/27
Protein/albumin (g/dL)	7.18/4.73
Total cholesterol (mg/dL)	202.4
Total calcium (mg/dL)	9.5
Uric acid (mg/dL)	5.0
Rheumatic factor (IU/mL)	<7
Antistreptolysin O (IU/mL)	140
Antinuclear antibody	Negative
Anti-CCP antibody (U/mL)	Negative (1.3)
HLA-B27 genotype	Negative

GOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: serum glutamic pyruvic transaminase, CCP: cyclic citrullinated peptide, HLA: human leukocyte antigens.

Table 2. A Medical History of Oral Antibiotics Usage Under a Diagnosis of Urethritis and Hyperplasia of Prostate with Obstruction

Date	Prescription of oral antibiotic	Foot symptom	Treatment results
2018.03.23	Cravit® 500 mg QD for 2 wk	None	N/A
2018.04.03	Cravit® 500 mg QD for 4 wk	None	N/A
2018.05.04	Cravit® 500 mg QD for 2 wk	2018.05 Both heel pain development	2018.10 Pain Relief 2018.11 Pain recurrence 2018.12 Pain controlled
2018.06.08	Cravit® 500 mg QD for 3 wk		
2019.02.05	Cravit® 500 mg QD for 4 wk	2019.03 Both heel Pain recurrence, bilateral pain along PTT development 2019.05 Pain aggravation	2019.08 Pain relief
2020	No usage	2020.01 Pain recurrence and relief 2020.06 Pain recurrence and relief	
2021.02.09	Cravit® 500 mg QD for 4 wk	2021.04 Both heel pain recurrence	2021.06 Pain relief
2022.08.19	Cravit® 500 mg QD for 4 wk	2022.08 Both heel pain recurrence	2022.11 Pain relief
2023.01.16	Cravit® 500 mg QD for 2 wk	2023.01 Both heel pain recurrence after 1 wk of Cravit® administration	2023.03 Pain relief

Cravit®: levofloxacin, QD: once a day, PTT: posterior tibial tendon, N/A: not available.

용한 적이 있는지 확인하기 위하여 본원 비뇨의학과에서의 처방을 확인하였다(Table 2). 잦은 요도염과 전립성 비대로 인한 요도폐색으로 인한 간헐적인 감염을 치료하기 위하여 2018년부터 거의 매년 Cravit[®]를 처방받아 사용하고 있었으며, 족부족관절 부위에 통증이 발생하였던 시기와 Cravit[®]를 사용했던 기간이 완벽하게 일치하진 않았으나 대략적으로 처음 통증이 시작된 시점과 이후 매년 통증이 다시 시작된 시점은 Cravit[®] 사용 이후였던 것을 확인할 수 있었다. 환자에게 퀴놀론 계열의 항생제 사용과 아킬레스건병증의 발생 사이에 인과관계가 있다고 보고한 이전 연구들을 소개해 주고 비뇨의학과 주치의에게도 이 사실을 통보하였으며 이전과 동일하게 체외충격파를 포함한 보존적 치료 이후 통증은 현재 상당 부분 경감된 상태라 외래 추시하며 관찰하고 있다.

고 찰

본 증례를 통하여 저자들은 아킬레스건병증을 포함하는 족부의 난치성 건 및 건 부착부 통증의 원인으로 퀴놀론계 항생제의 사용이력이 연관될 수 있음을 확인하였다. 이를 인지하기 전까지 다양한 보존적 치료 방법을 시도하였으나 큰 효과를 얻을 수 없었고 다행히 환자가 본원의 의료진을 신뢰하고 긴 기간 동안 이탈 없이 치료에 동참하였기에 정확한 원인을 파악할 수 있었으며 마침내 증상의 개선을 얻을 수 있었다.

본 환자에게 주로 사용한 퀴놀론계 항생제는 levofloxacin 제제로서 비뇨기과에서 간헐적으로 사용하고 있었다. 1960년대 fluoroquinolone이 개발된 이후 ciprofloxacin을 비롯한 퀴놀론계 항생제는 수십 년 동안 호흡기계와 비뇨기계 질환에서 경험적으로 투여되는 항생제로 사용되고 있다. Ciprofloxacin 이후 다음 세대로 개발된 levofloxacin 역시 비뇨기계, 호흡기계 감염에서 넓은 범위의 항균작용과 적은 부작용으로 많이 사용되고 있으며 levofloxacin의 사용이 일반화된 이후 앞서 언급한 대로 약제의 사용과 아킬레스건의 파열 및 건병증이 연관될 수 있다는 연구들이 발표되었다.⁴⁻⁷⁾ 현재까지 levofloxacin과 건 및 건 부착부 병증의 연관성에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 그러나 증례 보고와 동물실험을 통하여 해당 약제를 사용할 때 건의 염증성 변화가 유발되며 인장강도 역시 약화시킴으로써 건병증을 유발하게 되는 것으로 추정하고 있다.^{8,9)} 또한 levofloxacin의 사용과 그에 따른 아킬레스건병증의 유병률 역시 정확하게 밝혀진 바는 없으나 Harrell의 연구¹⁰⁾에서는 약물을 투약한 10만 명당 15~20명 정도로 발생한다고 보고한 바 있으며 고령, 신장기능의 저하, 스테로이드 약제의 사용 및 이전에 levofloxacin 약제를 사용한 이력이 있는 경우 건병증이 더 잘 유발될 수 있다고 언급하였다.

Levofloxacin을 사용한 시점으로부터 아킬레스건병증이 발생하기까지의 기간은 정확하게 알려져 있지는 않으나 과거의 보고들에

따르면 3일에서 2주까지 다양한 분포를 보인다고 언급하고 있다.^{4,5)} 본 증례의 환자에서도 이와 유사하게 투약으로부터 증상 발현까지 오랜 기간이 소요되지는 않았다. 본 증례 환자의 경우 증상 발현 초기에는 일반적인 아킬레스건병증과 유사한 형태의 증상이 발현되었으나 급성으로 발생한 아킬레스건병증이 보존적 치료로 대다수의 환자에서 비교적 좋은 결과를 보이는 데에 반하여 첫 보존적 치료에 거의 반응을 보이지 않았으며, 발뒤꿈치 양측의 통증이 거의 유사한 시기에 함께 발현되기 시작하였다는 특징이 있다.

Levofloxacin 사용과 연관되어 족부족관절에 발생한 건 및 건 부착부 통증은 과거 연구의 절대적인 수 자체가 많지 않기 때문에 약제의 중단 이외에 다양한 환자의 조건에 따른(나이, 성별, 활동력 및 운동의 종류와 정도 등) 치료 방법을 고려하기가 어려운 측면이 있다. 하지만 대부분의 과거 연구들에서 공통적으로 levofloxacin 약제투여를 중단하고, 일반적인 건병증의 보존적 치료와 유사하게 운동제한, 필요시 부목을 고정하거나 경구 소염진통제를 투여하면 비교적 증상이 쉽게 조절된다고 보고하고 있다. 만약 아킬레스건 파열이 동반되었다면 4주 이상의 부목 혹은 석고고정이나 수술적 치료를 고려할 수 있다.⁵⁾

본 증례와 관련하여 저자들이 반드시 언급하고 싶은 바는, levofloxacin 제제는 정형외과적으로 자주 사용되는 약물은 아니므로 족부족관절의 건병증에 대하여 경험이 많은 의사라 할지라도 자세한 문진을 해보지 않는 이상 간과할 수 있다는 점이다. 또한 정형외과와 다른 과에서 주로 사용하는 약물이기 때문에 투여 전에 건병증이거나 건파열 등의 근골격계 합병증에 대해서는 설명이 충분하게 이루어지지 않았을 수 있으며 이로 인하여 환자가 정형외과 의료진에게 본인의 levofloxacin 약물 사용력을 정확하게 설명하지 못하는 경우도 충분히 있을 수 있다. 그러므로 설명되지 않는 아킬레스건병증 및 족부족관절의 다발성 건 및 건 부착부 통증이 초기 보존적 치료에 반응정도가 현저하게 낮다면 반드시 퀴놀론계 항생제 사용이력 확인이 고려되어야 한다고 주장하는 바이다.

요약하면, 본 증례를 통하여 저자들은 난치성 아킬레스건병증 및 족부의 다발성 건 및 건 부착부 통증을 호소하는 환자에 있어서 퀴놀론계 약제 사용에 대한 확인이 늦어졌던 것이 얼마나 환자에게 긴 불편을 초래하게 되었는지를 소개하였다. 유사한 환자를 치료하는 임상 의들에게 간단한 사실 확인 하나의 중요성을 재고시키고자 본 증례를 보고하는 바이다.

ORCID

Seung Jun Park, <https://orcid.org/0009-0001-4402-3242>

Jin Soo Suh, <https://orcid.org/0000-0002-6830-9149>

REFERENCES

1. Ahn HS, Kim HJ, Suh JS, Kazmi SZ, Kang TU, Choi JY. *The association of body mass index and waist circumference with the risk of Achilles tendon problems: a nationwide population-based longitudinal cohort study.* *Clin Orthop Surg.* 2023;15:488-98. doi: 10.4055/cios22238.
2. Lewis JR, Gums JG, Dickensheets DL. *Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendonitis.* *Ann Pharmacother.* 1999;33:792-5. doi: 10.1345/aph.18298.
3. Lipsky BA, Baker CA. *Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents.* *Clin Infect Dis.* 1999;28:352-64. doi: 10.1086/515104.
4. Fernández-Cuadros ME, Casique-Bocanegra LO, Albaladejo-Florín MJ, Gómez-Deñás S, Ramos-Gonzalez C, Pérez-Moro OS. *Bilateral levofloxacin-induced Achilles tendon rupture: an uncommon case report and review of the literature.* *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2019;12:1179544119835222. doi: 10.1177/1179544119835222.
5. Durey A, Baek YS, Park JS, Lee K, Ryu JS, Lee JS, et al. *Levofloxacin-induced Achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions.* *Yonsei Med J.* 2010;51:454-6. doi: 10.3349/ymj.2010.51.3.454.
6. Greene BL. *Physical therapist management of fluoroquinolone-induced Achilles tendinopathy.* *Phys Ther.* 2002;82:1224-31. doi: 10.1093/ptj/82.12.1224.
7. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leuffkens HG, Stricker BH. *Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study.* *BMJ.* 2002;324:1306-7. doi: 10.1136/bmj.324.7349.1306.
8. van der Linden PD, van Puijenbroek EP, Feenstra J, Veld BA, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. *Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998.* *Arthritis Rheum.* 2001;45:235-9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)45:3<235::AID-ART254>3.0.CO;2-7.
9. Bidell MR, Lodise TP. *Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk?* *Pharmacotherapy.* 2016;36:679-93. doi: 10.1002/phar.1761.
10. Harrell RM. *Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know?* *South Med J.* 1999;92:622-5. doi: 10.1097/00007611-199906000-00014.