

Colchicine에 의한 횡문근융해증 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

곽충환 · 진규복 · 곽진호 · 성정훈 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

A Case Report for Colchicine-Induced Rhabdomyolysis

Chung Hwan Kwak, M.D., Gyu Bok Jin, M.D., Jin Ho Kwak, M.D., Jung Hun Sung, M.D., Eun Ah Hwang, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Sung Bae Park M.D., Hyun Chul Kim M.D.

*Department of Internal Medicine and Kidney Institute,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Colchicine, a microtubule polymerization inhibitor, has been reported to cause myoneuropathy, and myotonia. Rhabdomyolysis induced by colchicine was rarely reported, although patients with impaired renal function appear to be a higher risk for colchicine induced neuromuscular adverse effects. Herein we report a case of a 56-year-old man who developed rhabdomyolysis after colchicine treatment for recurrent gout attacks, which was successfully treated with cessation of medication and hemodialysis.

Key Words : Colchicine, Gout, Rhabdomyolysis

서 론

Colchicine은 Liliaceae과 에 속 하는 *Colchicum autumnale*에서 추출된 알칼로이드 물질로 급성통풍의 치료로 널리 사용되어 온 약제이다[1]. Colchicine의 부작용으로는 소화기 장애가 대표적으로 오심, 구토, 복통 및 설사가 주된 증상이며, 드물게 두드러기, 피부염, 탈모, 홍반, 재생불량성 빈혈, 신경 및 근육병증 등이 보고되어 있다

[2]. Colchicine의 저용량 경구투여로 인한 횡문근 융해증은 매우 드문 합병증의 하나로 외국의 몇몇 증례보고[3-5]가 있을 뿐, 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 급성통풍의 치료로 저용량 colchicine을 복용한 후 발생한 횡문근융해증 1례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

환자 : 이 O 덕, 56세, 남자

주소 : 호흡곤란

현병력 : 내원 5년 전부터 통풍으로 인해 개인의원에서 간헐적인 치료를 받아 오던 자로 3개월 전 급성통풍이 재발하여 처음으로 colchicine 0.6 mg을 1일 2회씩 복용하기 시작하였다. 내원 5일 전부터 대퇴부의 근육통 및 전신 쇠약감이 발생하였고 내원 2일 전부터는 하지부종 및 호흡곤란이 발생하였다. 내원 당일 호흡곤란이 악화되어 계명대학교 동산의료원 응급실 통해 입원하였다.

과거력 : 고혈압으로 5년 전부터 하루에 losartan 50 mg, indapamide 2.5 mg을 투약받고 있었다.

사회력 : 30갑-년의 흡연력 및 매일 소주 1병의 음주력이 있었으나 최근에는 하지 않았다.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 검사 : 환자는 급성 병색이었으며 의식 상태는 명료하였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 109/82 mmHg, 맥박수 94회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.5°C 였다. 흉부 청진에서 양측 폐하부에서

수포음이 청진되었다. 양측 대퇴부에 경도의 근력 저하(4/5)가 관찰되었다. 하지에 발적이나 열감은 없었으며 중등도의 부종이 관찰되었다. 그 외 감각 이상이나 다른 이학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

검사실 소견 : 응급실 내원 당시 말초혈액검사상 백혈구 8,980 / μ L, 혈색소 15 g/dL, 적혈구용적율 51%, 혈소판 211,000 / μ L이었다. 요검사상 요비중 1.025, pH 6.0, 알부민 (3+), 적혈구 many/HPF 이었다. 혈청 생화학검사상 BUN 62 mg/dL, 혈청 크레아티닌 4.0 mg/dL, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 8.9 mEq/L, 염소 106 mEq/L, 총 칼슘 9.8 mg/dL, 인 7.8 mg/dL, ALP 96 IU/L, AST 962 IU/L, ALT 1,004 IU/L, creatinine kinase(CK) 6,653 IU/L(정상치 24-204 IU/L), LDH 13,142 IU/L(정상치 211-423 IU/L), 혈청 미오글로빈 3,525 ng/mL(정상치 19-92 ng/mL), 혈청 요산 18.0 mg/dL 이었다. 동맥혈가스 검사상 pH 7.271, Pco₂ 15.6 mmHg, Po₂ 126 mmHg, HCO₃⁻ 6.9 mEq/L, 산소포화도 96.8% 이었다. 혈청 음이온간격은 27이었으며, FENa는 0.55% 였다. 찻뜨가무시, 렙토스피라 및 한탄바이

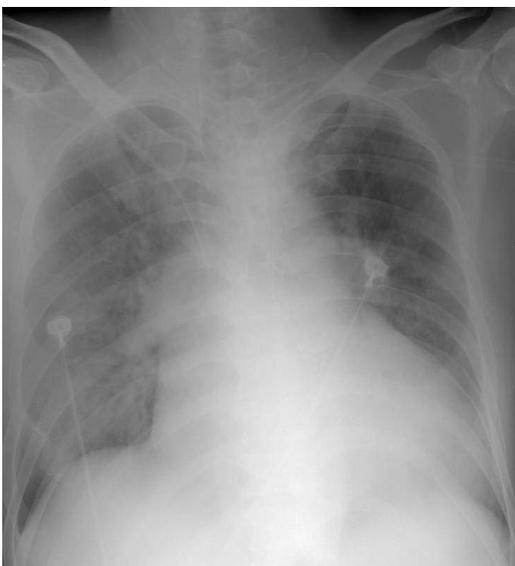


Fig. 1. Chest PA. Note the pulmonary edema in both lung field and cardiomegaly

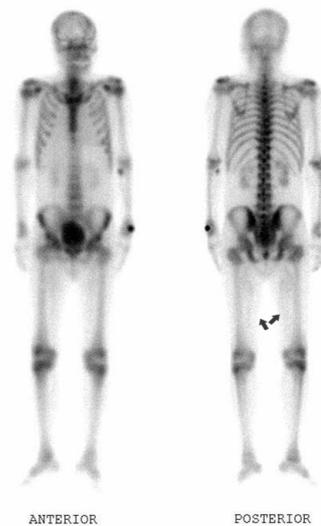


Fig. 2. [Tc-99m-MDP]-whole body bone scan. Note mildly increased muscular uptake in both medial thigh (arrows).

러스에 대한 항체는 모두 음성이었다.

방사선학적 검사소견 : 흉부 단순 방사선 사진에서 양측 폐야의 혈관음영의 증가와 간질성 부종이 관찰되었다(Fig. 1). 신장 초음파검사서 신장의 크기는 정상이었으며, 전신 골주사스캔에서 양측 대퇴부에 강한 방사선동위원소의 섭취가 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과 : 내원 당시 급성 신부전과 고칼륨혈증이 합병된 것으로 진단하고, 칼슘, 인슐린 및 포도당 주입과 함께 응급 혈액투석을 시행하였다. 응급 혈액투석 치료 후 폐부종 및 고칼륨혈증이 호전되었으며 신기능 또한 신속히 회복되어 요량이 시간당 100 mL 이상으로 증가되었다. 양측 대퇴부의 동통, 혈청 생화학검사서 혈청 미오글로빈 및 CK치 증가로 횡문근융해증이 의심되어 제 1병일째 전신 골주사스캔을 시행하였다. 그 결과 양측 대퇴부에 방사선동위원소의 섭취가 증가되어 있어 횡문근융해증에 합당한 소견을 보였다. 환자는 내원 전 무리한 육체적 활동, 상기도 감염, 고지혈증의 치료 병력 등은 없었고, 재발성 통풍으로 인해 3개월 전부터 colchicine을 복용한 병력이 있어 횡문근 융해증의 원인으로 colchicine을 의심하고 즉시

약물투여를 중단하였다. 제 2병일째 요량 증가와 함께 혈청 미오글로빈 2,927 ng/dL, CK 3,035 IU/L로 감소하였고(Fig. 3), 제 4병일째 대퇴부 동통이 완전히 소실되면서, 혈청 미오글로빈 118 ng/mL, CK 58 IU/L으로 감소되고, 혈청 크레아티닌치도 1.6 mg/dL까지 회복되었다. 제 9병일째 다시 양측 족부에 통풍이 발생하여 allopurinol 및 항염증제 투여를 시작하였다. 제 10병일째 통증이 소실되었으며 제 16병일째 일일 요량 1000-2000 mL, 혈청 크레아티닌 1.6 mg/dL 상태로 퇴원하였다. 퇴원 후 2개월째 외래에서 실시한 검사서 혈청 크레아티닌은 1.6 mg/dL이었고 통풍의 재발없이 양호한 상태였다.

고 찰

Colchicine은 식물 추출물로서 오랜 기간 통풍의 치료약제로 널리 이용되어 왔다. 치료용량의 colchicine 투여로 인한 급성 부작용은 소화기계 장애를 제외하고는 드문 것으로 알려져 있고 소화기계 부작용으로는 오심, 구토, 설사 등이 있으며

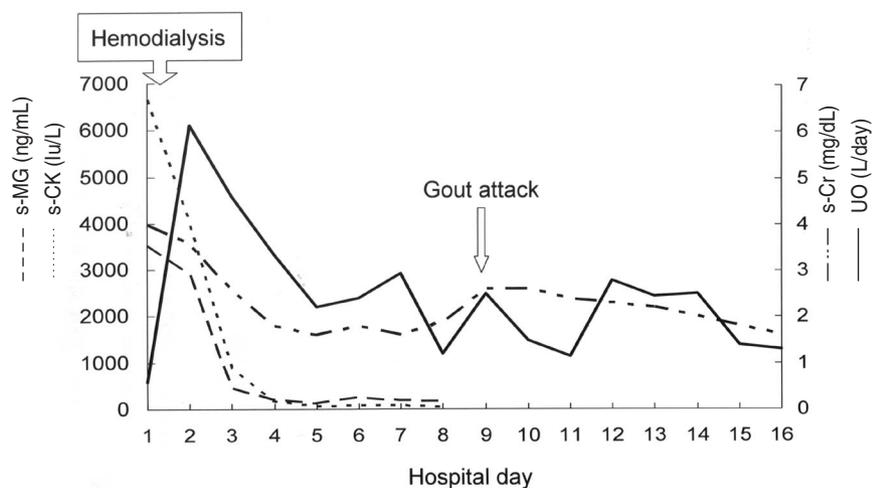


Fig. 3. Clinical course of colchicine-induced rhabdomyolysis. s-MG: serum myoglobin (ng/mL), s-CK: serum creatinine kinase (IU/L), s-Cr: serum creatinine (mg/dL), UO: urine output (L/day).

이는 약제를 중단하면 회복된다. 드물게 간부전, 신부전이 있는 환자나 colchicine을 과다 복용한 환자에서는 골수기능부전, 급성 신경염과 같은 중독한 부작용이 발생됨이 보고되어 있다[2,6].

Colchicine 복용 후 발생하는 횡문근융해증은 colchicine의 근육병증의 가장 중독한 형태로서 발생기전은 아직 명확하지 않다. 현재까지 알려진 발생기전은 colchicine이 신경세포, 백혈구, 근육세포에서 tubulin과 가역적으로 결합하여 미세관(microtubule)의 중합반응을 억제함으로써 세포기능 장애를 발생시키는 것으로 알려져 있으며, 이것이 신경 및 근육독성의 주요 기전으로 제시되고 있다[7]. 즉, 미세관의 기능장애는 세포질 용해소체(lysosome)와 자가포식소체(autophagosome)가 세포 외로 방출되는 것을 억제한다. 이로 인해 세포 내에 과도하게 축적된 용해소체는 세포질에서 막변성을 일으킨다. 용해소체의 막변성으로 인해 용해소체 내의 단백분해효소가 세포질로 누출되게 되고, 누출된 단백분해효소들이 세포 내 소기관에 손상을 주어서 결국에는 세포손상으로 연결된다[6-8]. 이는 chloroquine에 의한 근육병증의 발생과 유사한 기전으로 실제로 colchicine 투여 후 근육병증이 발생한 환자에서 근육 생검을 시행하였을 때 chloroquine에 의한 근육병증과 유사하게 세포질에서 과다 생성된 공포(vacuoles)를 관찰하였다는 보고가 있다[9].

Colchicine에 의한 횡문근융해증의 발생빈도에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. Melli 등[10]은 횡문근융해증으로 입원치료를 받은 475명의 환자를 대상으로 그 원인을 조사한 결과 163명이 약제 또는 알코올이 원인이었으며, 이 중 8예(5%)가 colchicine과 연관이 있음을 보고하였다. 따라서 colchicine에 의한 횡문근융해증과 근육병증 및 통풍에 의한 근육 침범을 완전히 감별하기는 어려우나 이 증례처럼 횡문근융해증을 유발할 만한 다른 원인이 전혀 없고, colchicine 복용력 만이 있는 경우 반드시 colchicine이 원인일 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것으로 생각한다.

Colchicine에 의한 횡문근융해증의 위험인자로는 간부전 또는 신부전[6,9,10], statin계 약물과

병용 투여 [11], 또는 신장이식 환자에서 cyclosporine과 병용투여[12] 등이 알려져 있다. 그러나 매우 드물게는 정상 신기능을 가진 환자에서도 횡문근융해증이 발병하였다는 보고도 있다[4]. 약물의 투여량 또는 투여기간과 횡문근융해증의 발생과의 상관관계에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없는데, 현재까지 보고된 바에 의하면 대부분의 환자가 1일 0.6 mg을 2회 경구 투여받은 경우가 대부분이며, 약제를 투여 받은 후 짧게는 2주 부터 길게는 6개월에 발병한 예도 있다[3].

Colchicine에 의한 횡문근융해증의 임상양상은 서서히 진행되는 근위근쇠약이며 때로는 다발성 신경병증과 동반되기도 한다. 혈중 CK치는 정상치의 10배-20배까지 증가하며 근전도에서는 비특이적 근육손상 소견을 보인다. 확진은 근생검에서 과다 축적된 공포를 관찰하는 것이다[8]. 치료는 약제의 중단이며 예후는 비교적 양호하여 약제 중단만으로도 완전히 회복되는 것으로 알려져 있다.

이 증례의 경우 내원 당시 대퇴부 동통과 함께 혈액검사 상 신부전, 근육효소치의 증가가 동반되어 있어 횡문근융해증을 의심하였고 제 1병일째 시행한 전신 골주사스캔에서 대퇴부 근육에서 강한 방사선섭취의 소견을 보여 횡문근융해증을 진단하였다. 횡문근융해증의 가능한 원인으로 과도한 육체적 활동, 외부 근육손상, 인플루엔자와 같은 바이러스 감염 등에 대해 조사하였으나 특이 병력이 없었으며 혈청검사에서도 바이러스감염의 증거는 찾을 수 없었다. 또한 statin계 약물을 복용한 적이 전혀 없었으며, 다만 3개월전부터 잦은 재발성 통풍으로 인해 colchicine을 복용한 병력 밖에 없어 colchicine이 그 원인일 것으로 추측하였다. 환자는 이전에 신부전이나 간부전을 진단받은 병력은 없으나, 매일 소주 1병의 만성 음주벽이 있었고, 횡문근융해증 치료 후 시행한 복부 초음파에서 만성 간질환의 소견을 보였으므로 위험인자로 간기능 부전이 의심되었다. 또한 이전에 신기능에 대한 평가가 이루어지지 않았으나 치료 후에도 혈청 크레아티닌치가 1.6 mg/dL로 신기능 부전이 남아 있어 기저 질환으로 신부전 또한 의심되었다. 따라서 이

증례에서는 비록 근생검을 시행하지 않아 colchicine에 의한 근육독성의 특징적인 소견을 관찰할 수는 없었으나, 임상적으로 colchicine 이외 횡문근융해증을 유발할 만한 뚜렷한 원인이 없고, 약제를 중단한 후 횡문근융해증이 신속히 회복된 점을 고려할 때 colchicine에 의한 횡문근융해증으로 진단내리는 데 문제가 없을 것으로 생각한다.

결론적으로 colchicine은 간기능 부전 또는 신기능 부전이 동반되어 있는 환자의 경우 치료 용량의 투여에도 횡문근융해증과 같은 중대한 부작용이 발생할 가능성이 있으므로 이들 환자에서 colchicine 처방 시 근육독성의 발생에 주의를 기울여야 한다. 또한 드물게는 정상 신기능을 가진 환자에서도 근육독성이 발생한다는 보고도 있으므로 colchicine을 투여받는 환자가 근육쇠약감을 호소하는 경우는 반드시 근육독성의 발생 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 저용량의 colchicine 투여 후 근육쇠약을 주소로 내원한 환자에서 colchicine에 의한 횡문근융해증을 진단하고, 약물투여 및 혈액투석치료를 성공적으로 치료한 1예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rodnan GP, Benedek TG. The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1970;**13**:145-52.
2. Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1998;**16**:603-8.
3. Dawson TM, Starkebaum G. Colchicine induced rhabdomyolysis. *J Rheumatol* 1997;**24**:2045-6.
4. Chattopadhyay I, Shetty HG, Routledge PA, Jeffery J. Colchicine induced rhabdomyolysis. *Postgrad Med J* 2001;**77**:191-2.

5. Boomershine KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;**36**:824-6.
6. Kunc1 RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *New Engl J Med* 1987;**16**:1562-8.
7. Paulson JC, McClure WO. Inhibition of axoplasmic transport by colchicine, podophyllotoxin and vinblastine: an effect on microtubules. *Ann NY Acad Sci* 1975;**253**:517-27.
8. Fernandez C, Figarella-Branger D, Alla P, Harle JR, Pellissier JF. Colchicine myopathy: a vacuolar myopathy with selective type I muscle fiber involvement. *Acta Neuropathol* 2002;**103**:100-6.
9. Choi SSL, Chan KF, Ng HK, Mak WP. Colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Hong Kong Med J* 1999;**5**:204-7.
10. Melli G, Chaudhry V, Cronblath DR. Rhabdomyolysis an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2004;**84**:377-85.
11. Hsu WC, Chen WH, Chang MT, Chiu HC. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol* 2002;**25**:266-8.
12. Rumpf KW, Henning HV. Is myopathy in renal transplant patients induced by cyclosporine or colchicine? *Lancet* 1990;**35**:800-1.