

## 활동성 폐결핵환자의 부신기능에 관한 연구

계명대학교 의과대학 내과학교실

황재석 · 박근용 · 한승범 · 이인규 · 전영준

### Adrenal Function in Active Pulmonary Tuberculosis

Jae Suk Hwang, M.D., Keun Yong Park, M.D., Seung Beom Han, M.D.

In Kyu Lee, M.D. and Young June Jeon, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Keimyung University, Tageu, Korea

### ABSTRACT

Although tuberculosis is one of the most common causes of adrenal insufficiency, especially in Korea, little is known about adrenal function in patients with active tuberculosis. Rifampicin can also cause decreased bioavailability of glucocorticoid hormone related to its effect on adrenocortico-steroid metabolism consequent to hepatic enzyme induction. Forty-two Korean adults with active pulmonary tuberculosis were assessed for adrenal function before and after 4 weeks' antituberculous chemotherapy (all patients administered regimens including rifampicin).

There was no difference in serum sodium concentration among the 3 groups, divided by response of the serum cortisol increment after cotrosyn stimulation. ( $p > 0.05$ ) After the cotrosyn stimulation test, cortisol responses were subnormal in 3 patients (7.1%), and returned to normal in all but one patient following a 4 week course of antituberculous chemotherapy.

It is concluded that there is uncommon but definite incidence (7.1%) of adrenal dysfunction in patients with active tuberculosis. Antituberculous chemotherapy that includes riampicin does not have an adverse effect on adrenal function. (J Kor Soc Endocrinol 7:61~65, 1992)

**Key Words:** Adrenal function, Active pulmonary tuberculosis, Rifampicin

### 서 론

결핵의 발생빈도는 점차로 감소하고 있는 경향이나 아직도 결핵의 유병율이 높은 우리나라의 경우 결핵이 부신기능부전을 초래할 수 있는 가장 흔한 원인중에 하나로 생각된다[1~4]. 우리나라에는 이에 대한 역학적 조사가 충분치 않은 상태이나 1989년 성등[1]의 단편적 보고

에 의하면 한국에서 보고된 Addison씨병 20례중에서 16례가 결핵과 관련되어 있다고 한다. 그리고 항결핵약제중의 rifampicin은 간의 효소를 활성화시키고 따라서 glucocorticoid대사를 촉진시키며[5~9] 드물지만 이로 인해 심각한 부신기능 부전을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다[10, 11].

이와같이 결핵은 우리나라에서 부신기능부전증을 유발하는 주요한 원인으로 생각되나 결핵증 가장 빈발하는 활동성 폐결핵환자에서 부신기능부전의 빈도에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다[7, 12~14]. 그러므로 저

자들은 우리나라의 활동성 폐결핵환자에서 부신기능부전의 빈도를 알아보고 항결핵제가 부신기능에 미치는 영향을 알아보고자 했다.

## 대상 및 방법

1989년 6월부터 1989년 9월까지 계명대학교 동산의료원 내과외래로 내원한 활동성 폐결핵환자 42명을 대상으로 조사하였다. 대상환자들의 성별분포는 남자 26명, 여자 16명이었고, 평균연령은 38세(14~74세)였고, 신장은  $160.0 \pm 8.0$  cm, 체중은  $52.5 \pm 9.9$  kg 이었으며 혈액 중 혜모글로빈치는  $13.8 \pm 3.5$  mg%, ESR은  $34.4 \pm 16$  mm/hr였다(Table 1).

활동성 폐결핵의 판정기준은 단순흉부 X선 활영상 결핵의 전형적인 소견을 보이면서 객담도말검사상 항산균 양성이거나 객담에서 결핵균이 배양된 경우로 했고 항결핵제는 전예에서 isoniazid, rifampicin, ethambutol을 사용하였으며 pyrazinamide를 추가로 투여한 경우도 있었다.

부신 기능의 평가는 쉽게 시행할 수 있고 환자에게 큰 불편감을 주지 않고 부신피질 기능을 평가할 수 있는 cotrosyn 자극검사[15]로 판정하였다. 가벼운 저녁식사 후 12시간 금식시킨 뒤 오전 7시에서 8시사이에 환자에서 혈중 cortisol기저치를 채취하고 2~5 cc의 주사용 종류수에 cotrosyn 0.25 mg을 섞어서 약 2분간 서서히 정주한 후에 30분과 60분에 혈중 cortisol수치를 검사하였으며 Speckart 등[16]의 기준에 따라 기저치와 최고치의 차이가  $7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 미만일 경우를 부신기능부전으로 간주하였다. 모든 환자는 rifampicin이 포함된 항결핵제 요법을 시행했고 추적검사가 가능한 19명의 환자에서 치료 4주후에 cotrosyn 자극검사를 다시 시행해서 결핵치료후 부신기능의 변화와 rifampicin이 부신기능에 미치

는 영향을 평가하였다.

혈청 전해질(Na, K)은 자동혈청분석기인 Astra를 이용하여 측정하였고 cortisol측정은 Travenol사의 Gamma coat Radioimmunoassay kit를 이용하여 측정하였다.

Cotrosyn 자극검사후 cortisol기저치와 최고치의 차가  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  이하를 1군,  $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{dl}$ 를 2군,  $20 \mu\text{g}/\text{dl}$  이상을 3군으로 나누어서 이들군사이의 전해질(Na, K) 차이를 조사하였다. 결과는 paired T-test를 사용하여 통계분석하였으며 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

## 결 과

혈중 Na 농도는 정상범위( $135 \sim 145 \text{ mEq/L}$ )가 37예였고, 정상이하가 5명이었다. 가장 낮은 경우가  $121 \text{ mEq/L}$ 이었으나 이로인한 특별한 임상증상은 관찰되지 않았다. 그리고 혈청 cortisol증가치를 3군으로 나누어 각군에서 혈청 Na 농도와 K농도를 비교해 보았으나 유의한 차이를 볼 수 없었다( $p > 0.05$ )(Table 2). 치료전 cortisol의 기저치는  $14.6 \pm 5.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ , cotrosyn 자극검사후 cortisol치의 증가는  $11.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이며 치료후 cortisol의 기저치는  $16.0 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ , cotrosyn 자극검

Table 2. Na, K Values in Different Groups Before Treatment

	Increase of cortisol (ug/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
Group I	( 0 - 9.0 )	138.8	3.9
Group II	(10 - 20 )	138.4	4.1
Group III	(20.1 - )	137.4	4.4
Mean		$138.3 \pm 5.9$	$4.1 \pm 0.5$

P value: N.S (between Group I & II, II & III, I & III)

Table 1. Characteristics of Patients in the Study  
(n=42)

	Mean	S.D.	Minimum	Maximum
Age	38.2	17.6	14	74
Height (cm)	16.0	8.0	146	177
Weight (kg)	52.5	9.9	32.0	79
ESR (mm/hr)	34.4	16.1	11.0	40.4
Sex (M/F)	26/16			

Table 3. Basal and Stimulated Serum Cortisol Concentrations Before and After Treatment

Cortisol (ug/dl)	Before (n=42)	After (n=19)	P
Basal	$14.6 \pm 5.8$	$16.0 \pm 5.3$	NS
30 min	$24.5 \pm 5.9$	$26.2 \pm 5.8$	NS
60 min	$28.5 \pm 6.5$	$29.6 \pm 6.2$	NS
Increase	$11.8 \pm 6.9$	$13.6 \pm 5.5$	NS

Increase=Peak Value - Basal Value

사후 cortisol치의 증가는  $13.6 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고 (Table 3) 이들 간에는 통계학적으로 유의한 변화가 없었다. 치료전에는 cortisol치의 증가가  $7 \mu\text{g}/\text{dl}$  이하로 부신기능저하증이 42예중 3예(7.1%) 있었다. 그러나 4주 치료후 이중 2예에는 cortisol증가가 정상범위로 회복을 보였으며 단 1예만이 정상범위로 회복되지 않고 심한 부신기능부전증상을 보여서 부신피질호르몬 투여를 필요로 하였다(Fig. 1).

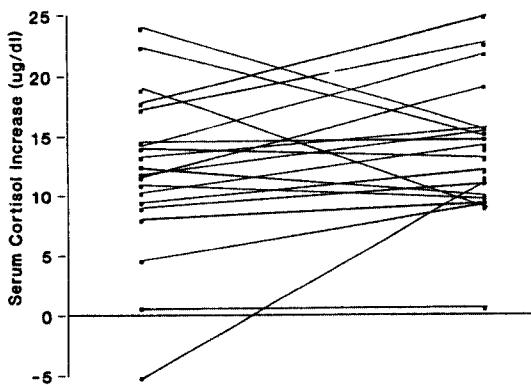


Fig 1. Serum cortisol change in cotrosyn stimulation before and after treatment (n=19)

## 고 안

외상, 수술, 열, 저혈당 등의 자극에 의해서 시상하부체의 ACTH가 분비되고, 분비된 ACTH가 부신피질을 자극해서 부신피질호르몬이 분비된다[17]. 급성감염성 질환의 경우 이 호르몬의 분비가 증가[18]되거나 결핵과 같은 만성소모성질환에서는 대개 부신피질호르몬의 분비가 감소되는 것으로 알려져 있으며[13, 14], 일반적으로 결핵환자에서 부신기능부전의 병리기전은 명확히 알려져 있지 않으나 mycobacterium균주에 의한 것 보다는 병의 만성화가 그 원인일 가능성이 높은 것으로 생각되고 있다[12~14].

1989년 성 등[1]의 단편적 보고에 의하면 한국에서 보고된 Addison씨병 20예 중에서 16예가 결핵과 관련되어 있다고 하며 우리나라의 경우에서는 활동성 결핵이 부신기능부전을 초래할 수 있는 가장 혼한 원인중 하나

로 생각되나[1~4] 이에 대한 역학적 조사가 충분치 않은 상태이다.

활동성결핵에서 부신기능에 관한 연구는 현재까지 정립된 학설이 없는 상태이다. Ellis등[7]은 활동성 결핵 환자의 55%에서 부신기능부전이 관찰되고 항결핵제 투여후 그 비도는 30%로 줄었으나 rifampicin이 포함된 항결핵제요법을 실시한 환자군에서 rifampicin이 포함되지 않은 항결핵제 치료군보다 부신기능부전의 회복률이 낮다고 보고하였다. 그리고 항결핵제 치료 4주후에 일부환자에서 부신기능이 회복됨을 근거로 결핵균이 직접 부신감염을 일으켜 부신기능부전을 일으킨다고 주장하였다. 그러나 David등[12]에 의하면 활동성결핵환자 중 8%에서 부신기능부전이 관찰되고 항결핵제 투여후 1예를 제외하고 모두 정상으로 돌아왔으며 rifampicin이 포함된 항결핵제 투여 환자에서도 부신기능부전이 없다고 보고하였다. 그러므로 이들 환자의 부신기능부전은 결핵이라는 만성감염증으로 인한 뇌하수체 부신축(pituitary-adrenal axis)의 가역적인 기능부전이 그 원인일 것이라고 주장하였다. 또 Ryback등[13]과 Frenke등[14]도 이를 뒷받침하는 보고를 했다. 그러나 이들 여러보고자들의 연구에서는 대상환자의 부신에 대한 영상학적 진단이나 조직생검검사가 시행되지 않았으므로 부신기능부전의 원인을 정확히 밝힐 수 없었을 것으로 생각된다. 그러므로 활동성 결핵환자의 부신기능부전 원인을 정확히 규명하기 위해서는 방사선 동위원소를 이용한 부신의 영상화나 부신의 조직생검 및 균동정검사를 함께 실시하여야 할 것으로 생각된다. Ellis등[7]과 David등[12]의 연구에서 부신기능부전 비도가 다른 것은 부신기능부전 판정기준차이 즉 Ellis등[7]은 ACTH 자극검사후 cortisol 증가가  $10.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  미만을 부신기능부전으로 판정했고 David등[12]은  $7.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  미만을 판정기준으로 하였기 때문으로 생각된다.

저자들은 David 등[12]이 ACTH자극검사후 cortisol증가가  $7.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  미만을 부신기능부전으로 판정한 것과 유사한 수치인 cortisol 증가가  $7 \mu\text{g}/\text{dl}$  미만일 경우를 부신기능부전 판정기준으로 하였다. 대상환자들의 혈중 cortisol기저치는 최저  $1.54 \mu\text{g}/\text{dl}$ , 최고  $29.97 \mu\text{g}/\text{dl}$ , 평균은  $14.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ , 표준편자는  $5.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 나타났고 cotrosyn 자극검사후에도 David등의 결과(8%)와 비슷한 7.1%에서 부신기능부전을 관찰할 수 있었다.

Rifampicin은 streptococcus mediterranei로부터

추출된 macrocyclic antibiotics에 속하는 약제로서 간내 산화효소를 촉진시킨다. Rifampicin을 사용한 환자의 간생검에서 cytochrome p450의 증가와 간세포내의 상피내막세포수가 증가되어 있다든지[8] rifampicin을 장기간 투여하면 그 자체의 대사가 촉진되어서 반감기가 점차 감소하는 사실등[9]이 보고되어 있다. 따라서 간을 경유해서 대사되는 약제나 호르몬의 효과는 rifampicin에 영향을 받을 수 있고 glucocorticoid도 간에서 대사되므로 rifampicin을 병용할 경우 대사가 증가되어 glucocorticoid의 농도를 감소시킬 수 있다[5, 6]. 1983년 McAllister 등[6]에 의하면 rifampicin이 prednisolone의 plasma clearance를 약 45% 증가시키고 조직에서의 steroid의 이용도도 약 66%정도 감소시키므로 두 약제를 병용해서 사용할 때는 prednisolone의 용량을 2배에서 3배 증량에서 쓸것을 권장하고 있다.

이와같은 현상의 자세한 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 rifampicin이 혈청내 cortisol과 결합 globulin으로부터 cortisol을 유리시키는 것, 수용체 또는 수용체후 단계에서 rifampicin이 cortisol과 어떤 상호작용을 하거나 또는 steroid의 흡수방해를 일으키는 것, 그 외 rifampicin 투여시 소변내  $6\beta$ -hydroxycortisol이 현저히 증가되는 것을 근거[19]로 간에서 cortisol이 inactive한 형태의  $6\beta$ -hydroxycortisol로의 전환이 증가하고 active한 형태의 cortisol이 감소되어서 glucocorticoid의 체내 bioavailability 체내요구량이 늘어난다는 설 등이 추정되고 있다.

본 연구에서는 결핵치료 4주에 반복시행한 cotrosyn 자극검사상 혈중 cortisol증가는 치료전이  $11.8 \pm 6.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ , 치료후가  $13.6 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 나타나 치료후가 약간 높은 차를 보였으나 통계학적 유의성을 볼 수 없었다 ( $p > 0.05$ ). 이상의 결과로 미루어 보면 David 등[12]의 연구와 같이 rifampicin이 부신기능에 미치는 영향은 없는 것으로 생각되었다. 치료전 대상환자중 5례에서 저나트륨혈증을 관찰할 수 있었으나 이들의 부신기능은 정상이었으며 또한 cotrosyn 자극검사후 기저치와 최고치의 차이에 따라 각기 3군으로 분류된 환자군들에서 혈중 전해질의 차이는 볼 수 없었다. 따라서 혈중 전해질 특히 나트륨의 농도가 부신기능평가의 예측치로서는 적절하지 못하다는 것을 알 수 있었다.

본 연구에서 그 빈도는 낮지만 활동성 폐결핵환자에서 부신기능부전을 관찰할 수 있었다. 따라서 항결핵제를

투여하는 활동성 폐결핵환자에서 전신쇠약감, 체중감소, 신체노출부위 및 점막의 파색소 침착, 위장관 증상, 저혈압, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증 등 부신피질호르몬 저하소견이 있을 때는 부신기능부전가능성을 의심해 보아야 하며 드물지만 rifampicin이 포함된 항결핵제 치료도중 adrenal crisis가 초래될 수 있다는 점도 염두에 두어야겠다.

끝으로 rifampicin이 부신기능에 미치는 영향을 정확히 평가하기 위해서는 rifampicin을 사용한 군과 rifampicin을 사용하지 않은 군에서 이중 맹검시험방법을 이용한 보다 정확한 관찰이 요할 것으로 생각된다. 또한 부신기능부전이 결핵균이 부신에 감염을 일으켜서인지 혹은 부신의 기능적장애 때문인지를 밝히기 위해서 부신기능부전 환자에서 방사선등위원회소를 이용한 부신의 영상화나 부신의 조직생검 및 균동정등도 추후 조사에서는 실시해야 될 것으로 생각된다. 그리고 저자들의 연구에서는 속립성결핵이나 폐외결핵 환자가 포함되지 않았으므로 이를 환자에서도 부신기능평가가 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

활동성 폐결핵환자에서 그 빈도는 낮으나 부신기능부전을 관찰할 수 있었으며(7.1%), rifampicin을 포함한 항결핵제 치료는 통계학적으로 유의한 부신기능 변화를 보여주지 못했으나 결핵으로 인한 부신기능부전으로 생각되었던 3예의 환자 중 2예의 항결핵제 치료후 cotrosyn 자극검사가 호전되는 것을 볼 수 있었다.

## REFERENCES

1. 성상규, 권용준, 이범우, 김두만, 유형준 : 한국의 Addison씨병 20예에 대한 임상적 고찰. 대한내분비학회지 2:2, 189-193, 1987
2. 안석주, 강무일, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구, 김범생 : Addison씨병 1예. 대한내분비학회지 4:1, 66-71, 1989
3. 김철우, 전우규, 채종찬, 정인교, 이만호, 이상종 : Addison씨병의 2예. 대한내분비학회지 2:1, 45-50, 1987
4. 최동영, 김형순, 이천각, 임보상, 진철현 : Addison씨병 1예 보고. 대한내과학회지 11:7, 455-459, 1968

—황재석 외 4인 : 활동성 폐결핵환자의 부신기능에 관한 연구—

5. Edwards OM, Galley JM, Courtway-Evans RJ, Hunter, J & Tait AP: *Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy.* Lancet 2, 549 -551, 1974
6. WAC McAllister, PJ Thompson, SM Al-Habet, HJ Rogers: *Rifampin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone.* Br Med J Vol 286, 923-925, 1983
7. M E Ellis, F Tayoub: *Adrenal function in tuberculosis;* Br. J Dis Chest 80(7), 7-12, 1986
8. Mignet JP, Mavier P, Soussy CJ, Phumeaux D: *Induction of hepatic enzymes after administration of rifampicin in man.* Gastroenterology 72, 924-926, 1977
9. Acocella G, Bonollo L, Garimoldi M, Mainardi M, Tenconi T, Nicolis FG: *Kinetics of rifampicin and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease.* Gut 13, 47-53, 1972
10. 주영실, 김성운, 양인명, 박희봉, 김진우, 김영설, 최영길 : *Rifampin으로 유도된 Addisonian crisis.* 대한내분비학회지 2:1, 41-44, 1987
11. V Kyriazopoulon, O Parparousi, AG Vagenakis: *Rifampicin induced adrenal crisis in addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy.* J Clin Endocrinol. Metab. Dec 59(6), 1204-1206, 1984
12. David J Barnes, Sirus Nara QI, Puka Temu, Johnnrturtle: *Adrenal function in patients with active tuberculosis.* Thorax 44, 422-424, 1989
13. Ryback IN: *Functional state of adrenal cortex during antibacterial therapy in children suffering from thoracic forms of tuberculosis.* Pediatria 44:8-12, 1965
14. Frenkel JK, Hinshaw CT, Ruth W, Brown R, Bakke JL: *Pituitary-adrenal function in chronic pulmonary tuberculosis.* Am Rev Respir Dis 89:835-41, 1964
15. Henrik K, Mogens BT, Jorgen L, Peter R: *Short ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function.* Brit M Jr 31, 249-251, 1976
16. Speckart PF, Nicoloff JT, Bethune JE: *Screening for adrenocortical insufficiency with cosyntropin (synthetic ACTH).* Arch Intern Med. Vol 128, 761 -763, Nov 1971
17. Wilson & Foster: *William's Textbook of endocrinology, 8th edition.* p226 WB SAUNDERS, 1991
18. Melby IC, Spink WW: *Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infections.* J Clin Invest 37. 1791-8, 1958
19. Yamada S, Iwai K: *Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin.* Lancet 2, 366-, 1976