객혈 환자의 보존적 치료에서 겉질스테로이드의 효과

경북대학교 의과대학 내과학교실

권지숙, 유승수, 강예림, 이정우, 김은진, 차승익, 박재용, 정태훈, 김창호

The Effect of Corticosteroid in Conservative Treatment of Patients with Hemoptysis

Jee Suk Kwon, M.D., Seung Soo Yoo, M.D., Yeh Rim Kang, M.D., Jeong Woo Lee, M.D., Eun Jin Kim, M.D., Seung Ick Cha, M.D., Jae Yong Park, M.D., Tae Hoon Jung, M.D., Chang Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: This study examined the effect of corticosteroids as a short-term treatment for patients with hemoptysis that requires conservative treatment including bed rest, antitussives and antibiotics.

Methods: From February 2005 to August 2006, 78 consecutive patients who visited the emergency room because of hemoptysis were enrolled in the study. Patients with hemoptysis due to lung cancer, active pulmonary tuberculosis, and pneumonia were excluded. The 78 patients were divided randomly into a corticosteroid medication group (n=37) and a control group (n=41). The mean control time of hemoptysis, mean in-hospital days, and complications of treatment were investigated prospectively.

Results: For the etiology of hemoptysis, inactive pulmonary tuberculosis alone or its associated complications (bronchiectasis and/or aspergilloma) were the most common causes (51%); bronchiectasis alone and bronchitis were the next most common causative diseases (15%, respectively). The patients' characteristics and symptoms in the corticosteroid medication and control groups were similar. The steroid medication group showed a significantly lower mean control time of hemoptysis than the control group (4.0±2.7 days, 6.1±4.8 days, respectively) (p=0.022) and had a lower mean number of in-hospital days (5.8±3.4 days, 7.9±4.8 days, respectively) (p=0.036). There were no significant complications, such as hospital-acquired pneumonia or gastrointestinal bleeding, related to the use of corticosteroids.

Conclusion: The use of corticosteroids as a conservative treatment for hemoptysis due to bronchitis, bronchiectasis, inactive pulmonary tuberculosis and its related complications safely reduces the control time of hemoptysis as well as the number of in-hospital days. *(Tuberc Respir Dis 2007;63:486-490)*

Key Words: Conservative treatment, Corticosteroid, Hemoptysis

서 론

객혈은 중요한 호흡기 증상의 하나로 그 원인 질환에 따라 다양한 치료를 필요로 한다[1,2]. 특이적인 치료가 필요한 활동성 폐결핵, 폐암 등과는 달리 기관지염, 비활동성 폐결핵 및 그와 관련된 합병증, 그리고 기관지확장증 등과 같이 기도 염증과 연관된 질환에서는[3] 고식적인 내과적 치료 및 반복적인 객혈이 있을 시에는 외과적 절제술이 고려된다[4,5]. 그러나 외과적 절제술은 절제 가능한 경우에만 시행하는 것으로 흔히 양측성 병변, 폐기능 및 전신상태 불량 등으로 수술적 치료 적응에 해당되지 않는 경우가 많다[6]. 따라서 기관지염, 기관지확장증, 아스페르길루스종, 비활동성 폐결핵 등의 원인 질환에서는 대부분 보존적 치료가 시행된다. 지금까지의 객혈에 대한 보존적 치료로서는 안정과 함께 진해제 및 항생제 등의 투여가 이루어지고 있다[1,7].

겉질스테로이드(corticosteroid)는 대표적인 기도의 항염증제로서 호흡기 염증성 질환에서 가장 흔히 사용되고 있는 약물 중의 하나이다. 단기간의 저용량 겉질스테로이

Address for correspondence: Chang Ho Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 50, Samdeok 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Phone: 82-53-420-5537, Fax: 82-53-427-1098
E-mail: kimch@knu.ac.kr
Received: Oct. 25, 2007
Accepted: Dec. 12, 2007

드 사용은 기도 염증과 연관된 급성 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 악화에서 좋은 치료 효과를 보이고 있을 뿐만 아니라[8,9], 최근 패혈성 쇼크 환자에서도 면역학적 기능의 저하나 다른 주요 부작용 없이 혈역학적 상태를 개선시키고 예후의 향상을 가져 왔다[10,11]. 따라서 저자들은 이러한 점들을 고려하여 염증성 질환과 연관된 객혈 환자의 보존적 치료에서 단기간 겉질스테로이드 사용의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 2월부터 2006년 8월까지 객혈을 주소로 응급실을 내원한 환자들 중에서 원인 질환으로 방사선적 및 임상적 소견에 의해 폐암, 활동성 폐결핵, 폐렴이 의심되는 환자를 제외한 그 외 나머지 환자를 대상으로 하였다. 객혈의 원인 질환을 진단하기 위해서는 흉부 단순사진 및 전산화단층촬영을 모든 환자에서 내원 당일 시행하였으며, 확진과 감별이 필요한 경우, 특히 과거 폐결핵 병력을 가진 환자에서는 재발 여부를 명확히 하기 위해 기관지경술을 시행하였다.

2. 방법

대상 환자를 무작위로 겉질스테로이드 투여군과 대조군으로 나누어 객혈이 중지될 때까지의 날수, 재원기간 및 치료 중에 생기는 합병증 등을 전향적으로 조사하였다.

객혈에 대한 기본적인 보존적 치료로서 두 군 모두에서 진해제를 하루 3회 복용하였고, 항생제는 levofloxacin 750 mg과 amikacin 1 g을 하루 1회 정맥내 투여하였다. 겉질스테로이드 투여군에서는 총 2주 동안, 입원 당일부터 4일간은 메칠프레드니솔론 31.25 mg을 12시간 간격으로 2회 정맥내 투여하였고, 이후 3일간은 프레드니솔론 20 mg을 하루 1회 아침에 경구 투여하였다. 그 다음 7일간은 프레드니솔론 10 mg을 하루 1회 투여하고 종결하였다. 객혈이 중지되어 총 투여 2주전에 조기 퇴원 시에도 동일한 방식으로 투여 되도록 처방하였다.

입원 동안 매일 환자에게 이전 피(old blood) 혹은 신선피(fresh blood)에 관계없이 5단계로 나누어 객혈에 대한 주관적 조절 정도를 질문하여 평가하였다. 즉, 1. 객혈의 호전이 전혀 없음(0%), 2. 객혈의 증상이 25% 정도 호전(25%), 3. 객혈의 증상이 50% 정도 호전(50%), 4. 객혈의 증상이 75% 호전(75%), 5. 객혈의 증상이 완전히 멈춤(100%). 객혈이 완전히 멈출 때까지 입원, 그리고 완전히 중지된 다음날 퇴원하는 것을 원칙으로 하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 13.0 프로그램을 이용하였다. 연속변수는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였고, 비연속변수는 빈도(%)로 표시하여 chi-square 검정을 이용하여 분석하였다. 겉질스테로이드 투여군과 대조군 간의 연령, 검사실 소견 및 객혈의 조절 등의 차이는 unpaired t-test를 이용하여 분석했으며, 겉질스테로이드 투여군과 대조군 간의 기저질환, 이학적 소견, 출혈량의 차이는 χ^2를 이용하여 분석하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

총 대상 환자는 78명(남자 47명)으로 남녀 비는 1.5 : 1이었고, 평균 연령은 54.5±13.7세였다. 겉질스테로이드 투여군(37명)과 대조군(41명) 사이에 연령, 성비, 폐 외의 다른 동반된 질환의 빈도, 환자 상태의 중증도, 동맥혈가스분석소견, 출혈성 경향에 대한 혈액학적 검사 소견, 객혈의 양 및 기관지 동맥 색전술 시행의 빈도 등에 대한 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 객혈의 원인질환

폐암, 활동성 폐결핵, 폐렴 환자들이 제외된 대상 환자들의 기저 질환에서 비활동성 폐결핵 단독 혹은 그와 합병된 기관지확장증, 아스페르길루스종을 동반한 예가 40명(51.3%)으로 가장 많았으며, 겉질스테로이드 투여군과 대조군 간 이들 질환의 빈도의 차이는 없었다. 다음으로 기관지확장증, 만성 기관지염이 각각 15명(19.2%)이었고, 흉부 전산화단층촬영 및 임상적 소견상 원인이 명확하지 않은 예가 8명이었으며, 이들 다른 원인 질환의 빈도에서도 두 군 간의 통계적 차이는 없었다(Table 2).

3. 겉질스테로이드 치료성적

겉질스테로이드 투여군은 객혈의 완전한 중지까지의 시간이 대조군에 비해 유의하게 짧았으며(각각 4.0±2.7일, 6.1±4.8일)(p=0.022), 평균 재원기간도 유의하게 짧았다(각각 5.8±3.4일, 7.9±4.8일)(p=0.036). 입원 기간 중 재출혈이나 폐렴 등의 합병증에 따른 두 군 간의 차이는

Table 1. Characteristics of the patients

	Control group (n=41)	Steroid group (n=37)	p-value
Age	56.1±13.6	52.8±13.8	0.301
Sex			0.098
Male	28 (68.3)	19 (51.4)	
Female	13 (31.7)	18 (48.6)	
Smoking	23 (56.1)	17 (45.9)	0.252
Comorbidity	6 (14.6)	9 (24.3)	0.213
IHD*	2 (4.9)	2 (5.4)	
DM†	1 (2.4)	3 (8.1)	
LC‡	2 (4.9)	2 (5.4)	
Renal failure	1 (2.4)	2 (5.4)	
SAPS II§	22.3±5.7	21.1±4.4	0.298
ABGA			
pH	7.46±0.02	7.46±0.03	0.798
PaCO2 mmHg	38.3±5.0	37.4±3.6	0.393
PaO2 mmHg	85.7±19.8	88.5±14.6	0.500
HCO_3^- mmol/L	27.5±2.6	27.2±2.1	0.613
Bleeding diasthesis			
Platelet $10^3/\mu l$	280.4±103.9	251.2±79.1	0.171
PT sec.	12.1±1.2	11.9±1	0.492
PTT sec.	26.3±4.6	26.8±4.6	0.631
Volume of hemoptysis			0.200
<50 ml	20 (48.8)	12 (32.4)	
50~200 ml	13 (31.7)	19 (51.4)	
>200 ml	8 (19.5)	6 (16.2)	
BAE‖ case	8 (19.5)	5 (13.5)	0.344

Values are mean±SD or frequency with percentage in parenthesis.
*Ischemic heart disease, †Diabetes mellitus, ‡Liver cirrhosis, §Simplified acute physiology score, ‖Bronchial artery embolization

Table 2. Cause of hemoptysis

	Control group (n=41)	Steroid group (n=37)	p-value
Inactive tuberculosis	23 (56.1)	17 (45.9)	0.370
Only	7 (17.1)	6 (16.2)	
+Bronchiectasis	12 (29.3)	7 (18.9)	
+Aspergilloma	1 (2.4)	1 (2.7)	
+Bronchiectasis+Aspergilloma	3 (7.3)	3 (8.1)	
Bronchiectasis	8 (19.5)	7 (18.9)	1.000
Bronchitis	8 (19.5)	7 (18.9)	1.000
Unknown	2 (4.9)	6 (16.2)	0.141

Values are mean±SD or frequency with percentage in parenthesis.

Table 3. Outcome of treatment

	Control group (n=41)	Steroid group (n=37)	p-value
Control of hemoptysis, days	6.1±4.8	4.0±2.7	0.022
Hospital stay, days	7.9±4.8	5.8±3.4	0.036
Recurrent hemoptysis	2 (4.9)	2 (5.7)	0.873
Nosocomial pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Surgical resection	0 (0.0)	1 (2.7)	0.295

Values are mean±SD or frequency with percentage in parenthesis.

없었다(Table 3). 겉질스테로이드 투여군에서의 외과적 절제술을 받은 1예는 객혈 중지 후 기관지확장증에 따른 반복적인 객혈 및 만성 기침의 근본적인 치료를 위해 좌하엽 절제술을 시행한 예였다.

고 찰

객혈을 동반하는 질환은 시대와 지역, 나이에 따라 차이는 있으나 만성 기관지염, 폐암, 폐결핵, 기관지확장증 등이 대표적인 질환으로 알려져 있다[3,12,13]. 본 연구에서 과거 폐결핵 및 그와 연관된 질환에 의한 객혈이 차지하는 비율이 대조군에서 56.1%, 겉질스테로이드 투여군에서 45.9%로 높은 것은 폐결핵 유병률이 높은 지역으로서의 특성이 반영된 것으로 생각된다[14]. 그리고 본 연구의 대상이 활동성 폐결핵, 폐암 및 폐렴 환자를 제외한 환자에 국한하였지만 객혈의 원인 질환을 조사한 보고에서 이들 질환을 제외한 대상군이 전체 원인의 약 70% 정도를 차지하고 있다[12]. 따라서 본 연구의 대상이 일반적 객혈 환자의 약 2/3에 해당 될 수 있다는 의미를 가지는 것으로 생각된다.

일반적으로 원인 질환에 관계없이 입원 후 객혈 환자의 50%에서는 보존적 치료만으로도 객혈이 조절된다고 한다[1,7]. 이러한 보존적 치료로는 진해제 투여와 함께 안정을 취하는 것이며, 또한 감염은 객혈환자의 선행요인이면서 사망의 흔한 원인이기 때문에 상태에 따라 항생제가 적응될 수 있다[2,12,15].

한편, 겉질스테로이드는 다양한 염증성 질환의 치료를 위해 사용되어 왔다. 본 연구 대상의 주요 원인 질환인 기관지확장증, 기관지염, 아스페르길루스종 등은 염증이

객혈의 발생과 연관된다[3]. Wang 등[16]은 객혈을 동반한 플라스틱 기관지염(plastic bronchitis) 환자의 보존적인 치료에서 겉질스테로이드를 투여한 군이 그렇지 않은 군에 비해 객혈이 유의하게 감소하는 것을 보였다. 본 연구의 결과에서도 겉질스테로이드를 투여한 군에서 객혈의 중지 시까지 기간 및 재원기간이 유의하게 단축되는 것을 볼 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 이전 피를 포함한 객혈의 모든 증상이 멈추는 기간까지 평가함으로써 겉질스테로이드 치료군의 객혈증상 호전이 실제 항염증 효과에 의한 것인지 아니면 그 외 다른 기전에 의한 것인지는 감별할 수 없다.

염증성 질환을 완화시키는 데 있어서 겉질스테로이드의 효과는 여러 신호전달 과정의 경로에 있는 스테로이드 수용체의 다면발현성 효과로부터 일어난다[17]. 그러나 이러한 다면발현(pleiotropy)은 또한 면역저하, 고혈압, 대사성 장애 등의 부작용을 가질 수 있어, 장기간 혹은 고용량의 치료를 금기시 하게 된다[18]. 본 연구에서 투여 된 겉질스테로이드의 용량과 기간은 이미 환자의 면역력에 큰 영향을 주지 않고, 이차 감염의 위험성을 높이지 않으면서, 패혈성 쇼크 및 심한 감염 환자의 사망률을 감소시킨다는 것이 입증되고 있는 저용량 겉질스테로이드에 준하여 투여하였다[10,11]. 그리고 급성 천식, 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화에서도 2주 정도의 단기간의 겉질스테로이드 사용은 널리 받아들여지고 있다[9]. 본 연구의 겉질스테로이드 투여군의 부작용 관찰에서 폐렴의 합병이나 위장관 출혈 등의 심각한 부작용은 없었다. 다만 당뇨 환자의 경우에서 겉질스테로이드 투여 기간 동안 고혈당을 보였으나 인슐린 치료를 병합함으로써 혈당의 조절이 가능하였다. 따라서 본 연구에 사용된 겉질스테로이드의 용량과 기간은 적어도 이와 같은 대상 질환의 보조적 치료 방법에서 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

모든 객혈 환자에서 반드시 항생제 투여가 필요하지 않을 수 있지만 항생제 사용 유무에 따른 바이어스를 배제하기 위해 두 군 모두에서 동일하게 경험적 항생제로서 levofloxacin과 amikacin을 투여하였다. levofloxacin과 amikacin을 선택하게 된 이유는 기관지확장증과 같이 구조적인 변형을 가진 질환의 감염에서 녹농균의 가능성에 대처할 수 있을 뿐만 아니라[19], 비정형균에 대한 항균력과 함께 두 약제 모두 결핵에도 효과를 가지기 때문에[20] 초기 객담의 항산균 도말 검사에서 음성이 나온 활동성 결핵의 환자라도 대량객혈에 이은 치명적인 합병증을 예방하고자 한 의도에서였다. 그러나 실제 초기 항생제 사용 선택을 하였더라도 원인질환의 상태와 경과에 따라 조정이나 불필요할 경우에서는 중지할 수 있을 것이다. 그리고 특히 활동성 결핵이 가능한 환자에서는 위와 같이 항생제 사용으로 임상 증상의 호전에 의해 결핵 진단이 간과될 수 있다는 것을 염두에 두고 조기에 기관지경술, 등을 통한 적극적인 조사가 필요하다. 이러한 관점에서 본 연구에서는 과거 폐결핵의 병력이 있는 환자의 객담 항산균 도말 검사가 음성인 경우에는 모두 내원 3일 내인 조기에 기관지경술을 통한 검사물을 얻어 미생물학적 검사를 시행하였다.

본 연구의 제한점으로는 이전 피와 신선 피에 관계없이 모든 객혈의 완전 중지 시점을 환자들의 판단에 의해 평가함으로써 주관적인 요인을 완전히 배제할 수 없다는 점과 객혈로 응급실을 내원한 환자 중에서 일부 질환에 대한 선별적인 적용으로써 그에 따른 바이어스의 가능성이 있을 수 있다. 그러나 객혈 증상의 지속 유무를 평가하기 위한 객관적 지표가 달리 규정되어 있지 않고, 내원 당일 흉부 단순사진 및 전산화단층촬영 소견에 일차적으로 근거하여 종괴나 분명한 경화소견을 보이는 예는 제외함으로써 선별과정에 따른 바이어스는 미미하였을 것으로 생각된다.

결론적으로 기관지염, 기관지확장증, 비활동성 폐결핵 및 그에 합병된 질환과 연관된 객혈 환자의 보존적 치료로서 겉질스테로이드의 단기간 사용은 부작용의 우려 없이 객혈의 평균 중지 시점과 재원기간을 단축시킬 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 객혈에 대해 안정, 진해제, 및 항생제 등의 보존적 치료를 요하는 환자에서 단기간의 겉질스테로이드 사용이 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법: 2005년 2월부터 2006년 8월까지 객혈을 주소로 응급실을 내원한 환자 중 폐암, 활동성 폐결핵 및 폐렴이 의심되는 환자는 제외하고, 그 중 보존적인 치료를 필요로 하는 환자만을 대상으로 하였다. 이들을 무작위로 겉질스테로이드 투여군(37명)과 대조군(41명)으로 나누어 객혈의 평균 중지 시점, 평균 재원기간 및 합병증에 대하여 전향적으로 조사하였다.

결 과: 비활동성 폐결핵 단독 혹은 그에 합병된 질환을 가진 환자가 가장 많았고(51%), 다음으로 기관지확장증 및 기관지염이 각각 15%였으며, 겉질스테로이드 투여군과 대조군 사이에 환자의 특성과 원인질환의 분포에 따른

차이는 없었다. 겉질스테로이드 투여군이 대조군에 비해 평균 객혈의 평균 중지 시점(4.0±2.7일 vs. 6.1±4.8일)과 재원기간(5.8±3.4일 vs. 7.9±4.8일)이 유의하게 짧았다(각각 p=0.022, p=0.036). 그리고 겉질스테로이드 사용과 관련된 병원성 폐렴이나 위장관 출혈 등 심각한 합병증의 발생은 없었다.

결 론: 기관지염, 기관지확장증, 비활동성 폐결핵 및 그에 합병된 질환에 의한 객혈의 보존적 치료에서 단기간의 겉질스테로이드 사용은 안전하게 객혈 증상과 재원기간을 단축시킬 수 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Park SK. Hemoptysis. Korean J Med 1988;34:575-82.
2. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. Am Fam Physician 2005;72:1253-60.
3. Johnson JL. Manifestations of hemoptysis. How to manage minor, moderate, and massive bleeding. Postgrad Med 2002;112:101-13.
4. Bobrowitz ID, Ramakrishna S, Shim YS. Comparison of medical vs surgical treatment of major hemoptysis. Arch Intern Med 1983;143:1343-6.
5. Freixinet J. Surgical indications for treatment of pulmonary tuberculosis. World J Surg 1997;21:475-9.
6. Lee HJ, Um HS, Kim JT, Cho DI, Rhu NS. The clinical study of hemoptysis in lung disease. Tuberc Respir Dis 2000;49:760-73.
7. Pursel SE, Lindskog GE. Hemoptysis. A clinical evaluation of 105 patients examined consecutively on a thoracic surgical service. Am Rev Respir Dis 1961;84:329-36.
8. Donohue JF, Ohar JA. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004;1:152-60.
9. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 1999;340:1941-7.
10. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:309-18.
11. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:512-20.
12. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997;112:440-4.
13. Ozgul MA, Turna A, Yildiz P, Ertan E, Kahraman S, Yilmaz V. Risk factors and recurrence patterns in 203 patients with hemoptysis. Tuberk Toraks 2006;54:243-8.
14. Hong YP. Tuberculosis in Korea-yesterday, today and tomorrow. Tuberc Respir Dis 1997;44:1-10.
15. Corder R. Hemoptysis. Emerg Med Clin North Am 2003;21:421-35.
16. Wang G, Wang YJ, Luo FM, Wang L, Jiang LL, Wang L, et al. Effective use of corticosteroids in treatment of plastic bronchitis with hemoptysis in Chinese adults. Acta Pharmacol Sin 2006;27:1206-12.
17. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
18. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. Chest 1997;111:732-43.
19. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44 Suppl 2:S27-72.
20. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.