

애디슨병 환자에게 리팜핀 투여 후 발생한 급성 부신피질기능 저하증 1예

강종식, 고광범, 이재준, 전성진, 김민수, 최광현, 김선목, 이우제

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

A Case of Rifampin-Induced Recurrent Adrenal Insufficiency During the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Addison's Disease

Jong Sik Kang, Gwang Beom Ko, Jae June Lee, Minsoo Kim, Sung Jin Jeon,
Gwang Hyeon Choi, Sun Mok Kim, Woo Je Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Adrenal insufficiency during the treatment of pulmonary tuberculosis is a troublesome condition and can at times be life-threatening if untreated. Rifampin is one of the most widely prescribed anti-tuberculosis agents. Furthermore, rifampin has been known to be capable of affecting the metabolism of various medications, including glucocorticoids. In this paper, a case of recurrent adrenal insufficiency induced by rifampin during the treatment of pulmonary tuberculosis is reported. The patient was a 63-year-old man who was diagnosed with Addison's disease 17 years earlier and had been undergoing glucocorticoid replacement therapy. Five months before, the patient manifested pulmonary tuberculosis and was immediately given anti-tuberculosis medication that included rifampin. After one week of medication, general weakness and hyponatremia occurred. Despite the increased dose of the glucocorticoid medication, the adrenal insufficiency recurred many times. Since the substitution of levofloxacin for rifampin, the episodes of adrenal insufficiency have not recurred so far.

Key Words: Addison's disease, Adrenal insufficiency, Rifampin

서 론

부신피질기능 저하증은 감염증이나 자가 면역 기전 등의 원인으로 부신피질이 파괴되거나(일차성 부신피질기능 저하증), 외부에서 투여한 글루코코르티코이드에 의해 이차적으로 부신피질이 억제되는(이차성 부신피질기능 저하증) 내분비질환이다.¹ 부신피질기능 저하증은 급성 부신피질기능 저하증과 만성 부신피질기능 저하증으로 나눌 수 있다. 급성 부신피질기능 저하증은 오심, 구토, 복통, 발열, 저혈당, 경련, 저혈량 쇼크, 심혈관부전 등을 동반할 수 있는 내과적 응급 질환으로 주로 만성 부신피질기능 저하증 환자가

감염, 외상, 외과적 처치 등의 추가적인 스트레스에 노출될 때 발생한다.²

결핵 치료 목적으로 널리 사용되는 약제인 리팜핀은 간에서 호르몬이나 약제 대사에 관여하는 산화 효소의 강력한 촉진제로 알려져 있어서, 간에서 대사되는 약제나 호르몬 제제의 경우 리팜핀에 의해 약물의 대사가 변할 수 있다. 부신피질기능 저하증 환자에게 투여하는 글루코코르티코이드도 간에서 대사되므로 글루코코르티코이드를 리팜핀과 병용할 경우 글루코코르티코이드의 대사가 증가되어 생체 이용률이 감소하고 체내 요구량이 증가 된다.^{1,3}

만성 부신피질기능 저하증으로 글루코코르티코이드를 복용하는 환자에게 여러 가지 이유로 인해 글루코코르티코이드 체내 요구량이 증가 될 경우 급성 부신피질기능 저하증이 발생할 수 있다. 따라서 만성 부신피질기능 저하증을 가진

교신저자: 이우제, 138-736, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실
Tel: (02) 3010-5882, Fax: (02) 3010-6962
E-mail: ljwattas@naver.com

사람이 결핵 치료를 받을 경우 항결핵 약물에 리팜핀이 포함되어 있는지를 확인하고, 리팜핀 사용에 의한 급성 부신피질 기능 저하증 발생 가능성을 예측하는 것은 임상적으로 매우 중요하다.

저자들은 최근 만성 부신피질기능 저하증 환자가 폐결핵에 대해 리팜핀을 포함한 항결핵 치료를 받은 후 글루코코르티코이드 용량을 증량했음에도 불구하고, 반복적인 급성 부신피질기능 저하증을 보였던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 박O균, 남자 63세

주소: 3일 전부터 악화된 전신 쇠약감

현병력: 내원 17년 전 전신 쇠약감 및 피로감으로 병원을 방문하여 애디슨병 (Addison's disease)을 진단받은 후 (Table 1) 프레드니솔론 (prednisolone) 7.5 mg/일, 플루드로코르티손 (fludrocortisone) 0.1 mg/일 복용을 시작하였다. 1년 경과 후 고혈압이 나타나 플루드로코르티손을 중단하였고, 이후 14년간 프레드니솔론 7.5 mg/일 유지하다가 내원 2년 전부터는 5 mg/일로 감량하여 복용하면서 특별한 문제 없이 지냈다. 내원 5개월 전 마른 기침이 생겨 촬영한 단순 흉부 X-선 사진 및 고해상도 흉부컴퓨터단층촬영에서 양쪽 상엽에 이상 소견 발견되었고, 객담 검사에서 항산균이 확인되어 이소니아지드, 피라진아미드, 에탐부톨, 리팜핀을 이용한 4제 요법을 시작하였다.

항결핵제 복용 1주일 후 오심, 식욕부진, 전신 쇠약감이 발생하여 응급실에 내원하였으며, 당시 전해질 검사에서 Na^+ 107 mmol/L, K^+ 4.8 mmol/L로 확인되었다. 급성 부신피질 기능 저하증에 의한 저나트륨혈증으로 판단하고 포도당 생리식염수 및 하이드로코르티손 정맥주사를 시행한 후 증상 및 전해질 이상이 호전되어 프레드니솔론을 하루 15 mg으로 증량하여 처방받고 귀가하였다. 응급실 퇴실 1주일 후 다시 오심, 구토, 식욕부진, 전신 쇠약감이 생겨 응급실을 내원하

였고, 당시 전해질 검사에서 Na^+ 112 mmol/L, K^+ 5.1 mmol/L로 확인되었다. 포도당 생리식염수 및 하이드로코르티손 정맥 투여 후 증상이 호전되어 프레드니솔론을 20 mg/일로 증량하였고, 프레드니솔론 증량에도 불구하고 반복되는 저나트륨 혈증에 대해서 플루드로코르티손 0.1 mg/일을 추가하였다. 귀가 후 며칠은 비교적 잘 지냈으나, 내원 3일 전부터 다시 식욕 부진, 전신 쇠약감이 심해지고 구토가 동반되어 외래에 내원하였고, 전해질 검사에서 Na^+ 113 mmol/L, K^+ 5.2 mmol/L로 확인되어 프레드니솔론 증량 및 플루드로코르티손 투여에도 불구하고 반복되는 증상에 대한 치료 위해 입원하였다.

과거력: 내원 8년 전 제2형 당뇨병을 진단받고 메트포르민 1,700 mg/일, 아카보스 200 mg/일 복용 중이었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 급성병색을 보였고 혈압 115/70 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였다. 허약하고 심하게 탈진된 모습을 보였으나, 의식은 명료하였다. 복부 촉진상 압통은 없었으며, 비장이나 간의 종대는 없었다. 손금과 잇몸에 색소 침착이 관찰되었으며, 그 외 신체 진찰에서 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 혈액 검사에서 백혈구 6,900/mm³, 혈색소 13.4 g/dL, 헤마토크리트 36.5%, 혈소판 283,000/mm³이었고, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 (AST) 22 IU/L, 알라닌아미노전이효소 (ALT) 15 IU/L, 알칼리 인산분해효소 (ALP) 73 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었다. 전해질 검사에서 Na^+ 113 mmol/L, K^+ 5.2 mmol/L, Cl^- 78 mmol/L, 칼슘 8.6 mg/dL, 인 2.5 mg/dL로 저나트륨혈증을 보였다. 혈청 cortisol 3.8 µg/dL (정상치: 5-25), ACTH 314 pg/mL (정상치: 0-60)이었으며, 소변 Na^+ 65 mmol/L였다. 갑상선기능 검사 결과 유리 T₄ 1.5 ng/dL, 갑상샘자극 호르몬 (TSH) 2.4 µU/mL로 정상이었다.

단순 흉부 X-선 사진에서 양측 상엽의 다발성 결절로 추정되는 음영이 관찰되었고 (Fig. 1A), 고해상도 흉부컴퓨터단층촬영에서 좌상엽의 나무 꽃봉오리 패턴 (tree in bud pattern)을 동반한 불분명한 중심 소엽 결절 (Fig. 1B) 및 우하엽에

Table 1. Results of the rapid ACTH stimulation test at the time of diagnosis of Addison's disease

| | ACTH (0-60 pg/mL) | Cortisol (5-25 µg/dL) | Aldosterone (50-194 pg/mL) |
|---------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Basal (0 min) | 299.4 | 6.9 | <50 |
| 30 min | | 7.5 | <50 |
| 60 min | | 8.1 | <50 |

ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

결핵종(tuberculoma) 소견(Fig. 1C)이 관찰되어 폐결핵에 합당한 영상의학적 소견을 보였다.

치료 및 경과: 입원 후 하이드로코르티손 50 mg을 6시간 간격으로 정맥주사하고, 포도당 생리식염수를 공급하면서 임상 증상이 호전되고, Na⁺가 130 mmol/L로 개선되었다. 결핵 치료 시작 후에 반복적인 급성 부신피질기능 저하증이 발생하는 것에 대하여 리팜핀이 초래한 글루코코르티코이드

대사 활성이 반복적인 급성 부신피질기능 저하증을 일으켰을 가능성을 염두에 두고, 호흡기내과와 상의하여 리팜핀을 레보플록사신(levofloxacin)으로 변경하여 투여하였다. 약제 변경 후 프레드니솔론과 플루드로코르티손 또한 각각 5 mg/일, 0.05 mg/일로 감량하였으나, 임상 증상 악화나 혈청 전해질 이상이 더 이상 발생하지 않았다. 퇴원 후 치료를 지속하다가 총 6개월 간의 항결핵 약물 치료 종료 후 프레드니솔론 5 mg/

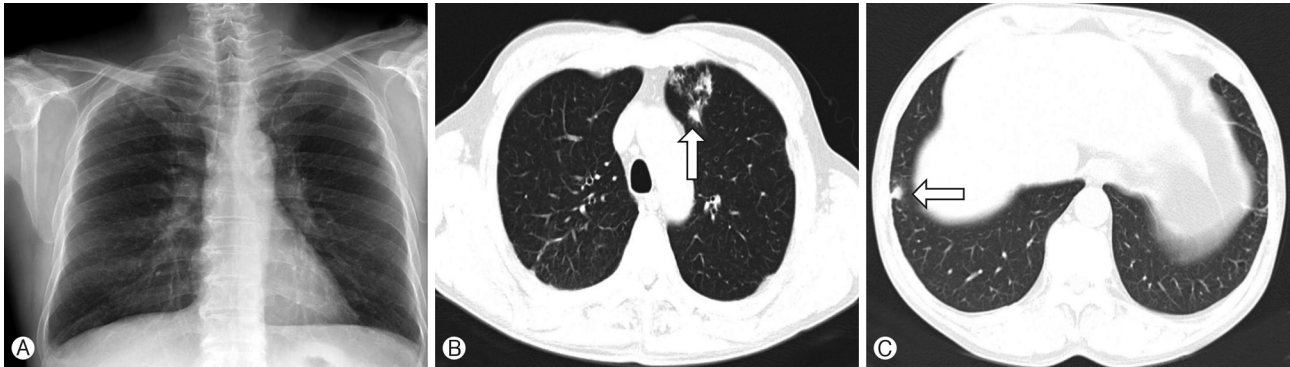


Fig. 1. Chest X-ray that shows both upper-lobe lung nodules, which are suspected of having pulmonary tuberculosis (A). High-resolution computed tomography shows ill-defined centri-lobular nodules with a tree-in-bud appearance and segmental distribution in the anterior segment of the left upper lobe (B), and a 1cm-sized tuberculoma in the right lower lobe (C).

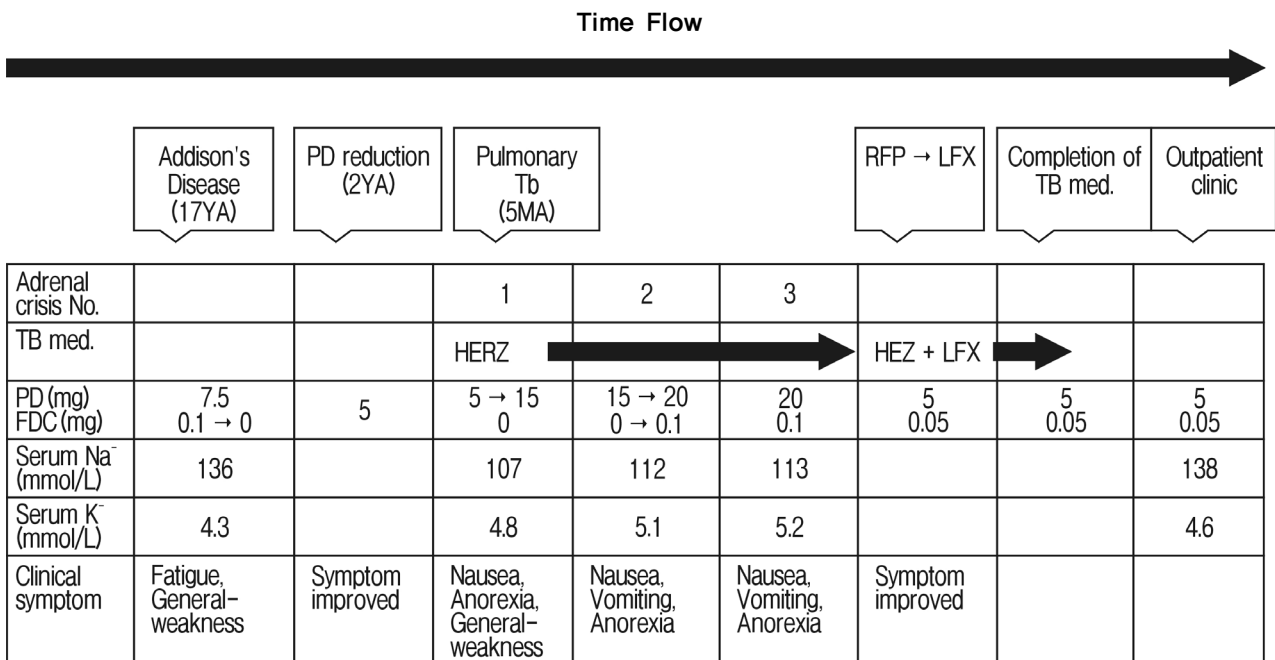


Fig. 2. Time flow of the recurrent adrenal insufficiency. After the administration of the anti-tuberculosis medication that included rifampin, the adrenal insufficiency occurred three times through dose escalation of glucocorticoids. Since the substitution of levofloxacin for rifampin, the episodes of adrenal insufficiency have not recurred so far.

HERZ: isoniazid + ethambutol + rifampin + pyrazinamide, RFP: rifampin, LFX: levofloxacin, PD: prednisolone, FDC: fludrocortisone, TB med: tuberculosis medication, No: number, YA: years ago, MA: months ago.

일, 플루드로코르티손 0.05 mg/일을 유지하면서 현재까지 혈압 상승이나, 급성 부신피질기능 저하증 발생없이 경과 관찰 중이다 (Fig. 2).

고 찰

리팜핀은 결핵 치료에 널리 사용되고 있는 약제로서 간에서 약제 대사에 관여하는 산화 효소의 활성을 촉진시킨다고 알려져 있다.^{3,6} 임상에서 흔히 사용되는 약제 중 경구용 피임약, 항진균제, 면역억제제, 경구용 항응고제 등을 리팜핀과 같이 사용할 경우 약물 대사에 변화가 생길 수 있으므로 주의 를 기울여야 한다.⁷

글루코코르티코이드는 약 1% 미만이 변화되지 않고 신장으로 배설되며, 대부분이 간에서 수용성 물질인 글루쿠론산 (glucuronic acid)으로 전환되어 불활성화되는 과정을 거쳐 대사된다고 알려져 있다.⁸ 글루코코르티코이드를 리팜핀과 함께 복용할 경우 리팜핀이 간에서 6-β-hydro-xyase의 활성도를 증가시켜 활성 코르티솔을 불활성 코르티솔로 전환시킴으로써 글루코코르티코이드의 체내 요구량이 증가 한다.⁹

Edward 등⁷이 리팜핀과 글루코코르티코이드를 함께 투여할 경우에 글루코코르티코이드 용량을 증량하여야 함을 보고한 이래로, 국외에서는 글루코코르티코이드와 리팜핀의 상호 관계에 대한 여러 차례의 보고가 있었다.^{9,11} 국내에서도 부신 결핵 환자에서 리팜핀을 투여한 후 급성 부신피질기능 저하증에 빠진 두 개의 증례가 보고된 적이 있다.^{8,12} 그 중 한 증례는 글루코코르티코이드 용량 증량 후 임상 증상이 호전되었으나, 다른 한 증례는 본 증례와 마찬가지로 글루코코르티코이드 증량에도 반복적으로 증상이 나타나 리팜핀을 다른 약제로 변경하고 나서야 임상상이 호전되었다. 국외 사례 중에도 글루코코르티코이드 증량으로 증상이 해소된 경우도^{13,14} 있었지만, 증량에도 불구하고 반복적인 증상이 있어 리팜핀을 다른 약제로 대체한 후에야 증상이 완화된 경우도 있었다.¹⁰

Venetsank 등¹⁰은 리팜핀 투여시 글루코코르티코이드의 반감기가 23-35% 정도 감소하고, 전신 청소율이 35% 가량 증가함을 보고하였다. 이후 일반적으로 부신피질기능 저하증 환자에게 리팜핀을 병용 투여할 경우 글루코코르티코이드 용량을 2-3배 정도 증량하여 사용해야 한다고 알려져 있다.¹⁵ 그러나 본 증례의 경우 글루코코르티코이드 용량을 3-4배 증량했음에도 불구하고 반복적인 증상이 발생하였다. 부신피질기능 저하증으로 글루코코르티코이드 보충요법을 받고 있

는 환자에게 리팜핀 치료시 글루코코르티코이드 용량을 2-3 배의 증량 한다는 일반적인 원칙은 전신 청소율 변화를 기반으로 추론한 것이므로 실제 환자에게 적용할 때는 환자에 따라 그 양이 충분하지 않을 수 있다. 또한 발열, 동반된 질병이나, 그 밖의 스트레스 요인에 따라 요구량은 일정하지 않으므로, 글루코코르티코이드 보충 용량은 환자의 임상 반응과 혈청 전해질 농도에 따라서 조절하는 것이 추천된다.^{9,10}

한편 Schulte 등¹⁶의 보고에 의하면, 글루코코르티코이드와는 달리 광물코르티코이드 (mineralocorticoid)의 경우 리팜핀 사용 여부에 따른 약제 반감기나 청소율의 변화가 없었다. 리팜핀에 의해 활성화된 간의 산화효소에 의해 광물코르티코이드의 대사는 영향을 받지 않으므로 리팜핀을 사용하더라도 광물코르티코이드의 용량 증량은 필요하지 않다.²

일반적으로 일차성 부신피질기능 저하증의 경우 글루코코르티코이드와 함께 광물코르티코이드를 투여하는 것으로 알려져 있다. 본 환자에서도 처음 애디슨병 진단 당시 프레드니솔론과 플루드로코르티손을 함께 사용하였으나, 1년 후 고혈압이 나타나 플루드로코르티손 중단하였고, 이후 16년간은 프레드니솔론 단독으로 투여하였으나, 특별한 이상 없이 잘 지냈다. 이는 글루코코르티코이드가 대사과정에서 광물코르티코이드 수용체에도 결합하여 광물코르티코이드 효과를 나타내기 때문으로 그 정도는 글루코코르티코이드의 타입이나 용량에 따라 다양하다. Ju 등¹²이 보고한 국내 사례에서도 글루코코르티코이드 보충만으로도 특별한 문제가 없었다. 그러므로 광물코르티코이드 사용은 환자의 혈압, 전해질 농도 등을 고려하여 적절히 조절되어야 할 것이다.^{1,2}

본 증례와 같이 부신피질기능 저하증으로 글루코코르티코이드를 복용 중인 환자에게 리팜핀을 투여할 경우에는 글루코코르티코이드를 추가로 보충하는 것을 고려해야 하며, 글루코코르티코이드 용량을 증량 한 후 임상 증상과 검사 소견을 통해 환자의 상태를 관찰하여 부신피질기능 저하증이 악화되지 않도록 세심한 주의를 기울이는 것이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Lovås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:497-509.
2. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361: 1881-93.
3. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:923-5.

4. Remmer H, Schoene B, Fleischmann RA. Induction of the unspecific microsomal hydroxylase in the human liver. *Drug Metab Dispos* 1973;1:224-30.
5. Huffman DH, Shoeman DW, Azarnoff DL. Correlation of the plasma elimination of antipyrine and the appearance of 4-hydroxy antipyrine in the urine of man. *Biochem Pharmacol* 1974;23:197-201.
6. Acocella G, Bonollo L, Garimoldi M, Mainardi M, Tenconi LT, Nicolis FB. Kinetics of rifampicin and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease. *Gut* 1972;13:47-53.
7. Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, Hunter J, Tait AD. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet* 1974;2:548-51.
8. Kim YJ, Ryu YG, Kim EW, Yu JY, Kim HJ, Han KO, et al. Rifampicin-induced adrenal crisis. *Korean J Intern Med* 1991; 41:710-5.
9. Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, Mikagi M, Aizawa H. Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med* 2009;48:1297-300.
10. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:1204-6.
11. Guglielmetti L, Conti M, Grigolo C, Cazzadori A, Concia E. Adrenal crisis during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:929-30.
12. Ju YS, Kim SW, Yang IM, Park HB, Kim JW, Kim YS, et al. Rifampin induced adrenal crisis. *J Korean Soc Endocrinol* 1987; 2:41-4.
13. Prieto de Paula JM, Aliaga Y, Montilla MA, Alonso Fernández JI, Martín Serradilla JI, Relea Sarabia A, Villamandos Nicás V. 69 years old male patient, with impairment of physical condition, hyperpigmentation, cutaneous lesion and a deficient response to treatment. *An Med Interna* 2007;24:599-601.
14. Okudaira S, Shimoji K, Yogi Y, Yara S, Saito A. A case of partial Addison's disease activated with the administration of rifampicin (RFP). *Kekkaku* 1999;74:115-20.
15. Kyriazopoulou V. Glucocorticoid replacement therapy in patients with Addison's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:725-9.
16. Schulte HM, Mönig H, Benker G, Pagel H, Reinwein D, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of aldosterone in patients with Addison's disease: effect of rifampicin treatment on glucocorticoid and mineralocorticoid metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:655-62.