

금제재의 류마티스성 관절염 치료효과에 대한 임상적 연구

이화여자대학교 의과대학 정형외과학교실

최기홍 · 강충남 · 왕진만 · 노권재 · 윤태현

= ABSTRACT =

A Clinical Efficacy of Gold Sodium Thiomalate on the Rheumatoid Arthritis

Ki Hong Choi, M.D., Chung Nam Kang, M.D., Jin Man Wang, M.D.,
Kwon Jae Roh, M.D. and Tai Hun Yoon, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Gold therapy is employed primarily in progressive rheumatoid arthritis which is refractory to the conventional measures such as aspirin-like agents. The beneficial effects of gold therapy have been demonstrated by careful double blind trials on rheumatoid arthritis. However, its mechanism of action is poorly understood. A limitation to use the gold salt is its potential hazards and toxicity and great care should be given during gold therapy. This study was done to evaluate the effectiveness of gold salt on rheumatoid arthritis and its adverse effect during therapy.

Forty-five rheumatoid arthritis patients who received gold sodium thiomalate at Ewha Womans University Hospital from December 1983 to June 1985 were analyzed in this study.

The results are as follows:

- 1) The incidence of rheumatoid arthritis was higher in female than in male with the ratio of 5:1 and the higher incidence was seen in the thirties and forties(58%)
- 2) The mean duration of disease was 3.1 years, ranging 2 weeks to 11 years.
- 3) Common type of rheumatoid arthritis were the Classic and Definite type, and they were 18 cases(40%) and 15 cases(40%), respectively. The Probable(9 cases) and the Possible types(3 cases) were less common.
- 4) The average onset of clinical improvement was 12 weeks after gold therapy and the mean cumulative dose at this period was 550mg.

5) Thirty patients out of 45 patients showed marked to moderate clinical improvement after completion of gold therapy, whereas 12 patients did not respond. 3 patients were intolerated to gold therapy and discontinued due to severe adverse reactions.

6) The adverse reaction was observed in 32 of 45 patients receiving gold therapy for rheumatoid arthritis and the most common side reaction was dermatologic manifestations (21 cases).

7) There was no correlation between eosinophilia and the occurrence of the side effects.

서 론

류마티스성 관절염은 활액막, 관절주위 조직, 골격근 및 신경수막의 파괴나 증식성 변화를 일으켜 전신적으로 오는 관절의 만성 염증성 질환으로서 청장년층에 주로 호발하며 중국에는 관절의 파괴, 강직 및 변형을 초래하는 질환이다¹⁾. 류마티스성 관절염의 치료는 염증성 과정을 극소화하여 관절운동을 보존하고 관절의 운동을 지지하는 근육을 건강하게 함으로써 2차적인 관절의 강직 및 변형을 예방하는데 목적이 있다.

류마티스성 관절염의 치료에는 Salicylate, 부신피질호르몬제, 비스테로이드성 소염진통제등이 사용되고 있으며 최근 금제제 (Gold Sodium Thiomolate: G. S. T)의 효과가 인정되어 임상적으로 널리 쓰이고 있다²⁾. 그러나 금제제는 아직 사용방법에 대한 통일된 지침이 결여되어 있을 뿐 아니라 그효과 역시 저자마다 다르게 보고하고 있다^{3,4)}. 또한 금제제 사용으로 인한 부작용이 많이 보고되어^{5,6)}, 금제제 치료의 임상적 혈액검사상의 효과와 부작용등에 관해서 평가할 필요가 있다고 사료되어 본 관찰을 수행하였다. 관찰결과로 류마티스 관절염은 30~40 대 여성에 호발하고 금제제치료후 66.7%에서 임상적 호전을 보였으며 합병증은 71%에서 관찰되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1) 관찰대상

1983년 12월부터 1985년 5월까지 이화대학병원 정형외과에 내원하여 임상검사 및 혈액검사소견으로 류마티스성 관절염으로 진단받고 금제제 치료를 받은 환자중 추후관찰이 가능했던 45명 환자를 대상으로 하였다.

2) 관찰방법

금제제를 투여하기 전 각 관절의 동통 및 부종, 관절운동제한, 조조강직, 악력등을 측정 기록하였다. 또한 적혈구 침강속도 및 일반 혈액검사, 류마티스인자의 정성분석, C-반응단백검사등을 시행하였다. 혈액화학검사로 BUN, Creatinine, SGOT, SGPT등을 측정하였으며 그의 소변내 단백을 검사하였다. 금제제 투여중 임상검사 및 혈액검사, 소변검사를 시행하고 부작용의 발현등을 관찰하였다.

3) 투여방법

금제제는 G. S. T (Gold Sodium Thiomolate) 50mg을 주 1회 근육주사함을 원칙으로 하고 총 투여량이 1000mg이 되게 하였다. 처음 주사시는 25mg을 투여하고 1시간동안 관찰한후 전신증상이 없는 경우 다시 25mg을 투여하였으며 투여도중 합병증 출현시는 1~2주간 투여를 중지하여 합병증 소멸 여부를 관찰한후 재투여하여 총량이 1000mg이 될때까지 투여하였다.

4) 임상적 평가방법

금제제 처치후 동통 및 부종, 관절운동제한, 조조강직 (Morning stiffness), 악력 (Grip strength) 등의 증상이 현저하게 완화되어 정상생활이 가능한 경우를 Marked Improvement, 관절운동은 호전되었으나 동통, 부종 및 악력의 약화등이 남아있는 경우를 Moderate Improvement, 동통, 부종, 관절운동 및 악력등의 증상이 변화가 없거나 미약한 경우를 Unchanged라고 하였다.

관찰성적

1) 대상환자

성별분포는 남자가 8례, 여자가 37례로 여자가 약 5배가량 많았으며, 연령별로는 30세부터 49세까지가

34례 (58%)였고, 평균연령은 42.3세였다 (Table 1). 대상환자의 이환기간은 2주부터 11년까지로 평균기간은 3.1년이었다. 미국 류마티즘학회의 기준에 의한 분류상 Classic이 18례로 가장 많았고, Definite가 15례, Probable이 9례, Possible이 3례였다 (Table 2).

2) 이학적 소견 및 검사소견

금제제 투여로 인하여 가장 먼저 호전되는 증상은 관절의 편안감으로 평균 9주에 나타났으며 이때 금제제의 총투여량은 평균 480mg이었다. 조조강직의 호전

은 총투여량이 평균 525mg에 도달할때인 평균 11주경에 볼수 있었다. 관절의 동통, 부종, 운동범위 및 발열등의 개선은 총투여량이 평균 675mg이 될때인 15주경에 호전되었다. 악력은 총투여량이 평균 725mg에 도달할때인 16주경으로 가장 늦게 호전되었다 (Table 3). 금제제 치료후 치료전에 감소되었던 혈색소치가 상승된 예가 29례중 23례, hematocrit치가 상승된 예가 27례중 22례였으며 적혈구 침강속도의 회복이 39례중 36례, 그리고 C-반응단백이 감소된 예가 17례중 11례로 전반적인 혈액검사항의 호전을 관찰할 수 있었다. 한편 호산구는 9례에서 증가되었으며 혈소판 감소가 18례, BUN치의 증가가 2례, creatinine 증가가 1례, 단백뇨가 4례에서 관찰되었다. 이런 검사상의 변화는 총투여량이 250mg에서 900mg까지 투여된 후에 발견되었다 (Table 4).

3) 치료효과

금제제 치료후 Marked Improvement가 14례, Moderate Improvement가 16례로 약 66.7%에서 양호한 결과를 나타냈고 12례에서는 변화가 없었으며 3례는 심한 부작용으로 치료를 중단하였다 (Table 5).

4) 부작용

피부발진은 5례로 총투여량이 평균 650mg에서, 소양증은 12례로 총투여량이 평균 825mg에서, 구내염은 4례로 총투여량이 평균 700mg에서 관찰할 수 있었다. 또한 안면홍조와 전신쇠약감등 vasomotor reaction을 나타낸 2례는 첫투여시에 생겼으나 증세가 심각하지 않아 일시적으로 투약을 중단한후 재투여하였다. 또한 호산구증가, 혈소판감소, 단백뇨 및 소화장애등 전체적 부작용은 총 45례중 32례 (71.1%)에서 발견되었다. 구내염과 단백뇨가 동반되어 지속적으로 나타난 1례와 구내염이 심각했던 1례 그리고 지속적 소양감이 있었던 1례등 총 3례는 금제제 치료를 중단하였다 (Table 6).

Table 1. Patient distribution

Age	Male	Female	Total
- 19	0	1	1
20 - 29	2	6	8
30 - 39	2	9	11
40 - 49	2	13	15
50 - 59	2	6	8
60 -	0	2	2
Total	8	37	45

Table 2. Patient classification by the *ARA criteria

Type	Case (%)
Classic	18 (40)
Definite	15 (33)
Probable	9 (20)
Possible	3 (7)
Total	45 (100)

* ARA : American Rheumatism Association

Table 3. Onset of clinical improvement

Symptom	Time (WK)		Cumulative dose of G.S.T. (mg)	
	Range	Mean	Range	Mean
Sense of well being	6 - 20	9	300 - 650	480
Morning stiffness	7 - 21	11	350 - 950	525
Joint symptom & sign	6 - 19	15	300 - 900	675
Grip strength	7 - 20	16	350 - 950	725

* G. S. T : Gold Sodium Thiomalate

Table 4. Change in lab. findings during gold therapy

Lab. finding	No of patient
Beneficial phenomena a	
Hb ↑	23 (29)
Hct ↑	22 (27)
ESR ↓	36 (39)
CRP ↓	11 (17)
Untoward phenomena b	
Eosinophil ↑	9 (45)
Platelet ↓	18 (45)
BUN ↑	2 (45)
Creatinine ↑	1 (45)

a : Numbers in parenthesis are the number of patients who showed abnormal findings before treatment.

b : Numbers in parenthesis are the number of total patients.

Table 5. Clinical efficacy of gold therapy

Response	No. (%)
Improvement	30 (66.7)
marked	14 (31.1)
moderate	16 (35.6)
Unchanged	12 (26.7)
Discontinuation of treatment	3 (6.6)

Table 6. Adverse reactions of gold therapy

Adverse reaction	No.	Cumulative dose
		(mean)
Cutaneous		
pruritus	12	650
dermatitis	5	825
stomatitis	4	700
Vasomotor reaction	2	25
Hematologic		
leukopenia	4	550
eosinophilia	9	600
thrombocytopenia	2	950
Proteinuria	4	650
G - I trouble	4	525

Table 7. Correlation between eosinophilia and appearance of side effect

		Side effect
		+ -
Eosinophilia	+	7 2
	-	25 11

$$X^2 = 0.0068 ; p > 0.1$$

5) 호산구 증가와 부작용과의 관계

호산구 증가를 보인 9례중 7례는 피부발진등이 부작용이 동반되거나 선행된 경우이고 나머지 2례는 부작용이 없이 호산구 증가만 보였다 (Table 7).

고 찰

Forestier⁷⁾에 의하면 처음으로 류마티스성 관절염에 금제재가 시도된 이래 1960년 British Empire Rheumatism Council에서 실시한 controlled study에서 임상적 효과가 입증된 바 있다. 그후 금제재의 효과가 반복 확인되었으며 X-선 검사상 골조직과 연골조직의 파괴도 억제될 수 있다고까지 하였다⁸⁾. 이와같이 금제재의 임상적 효과가 잘 알려져 있음에도 금제재의 작용기전은 아직 적절히 설명되지 못하고있는 실정이다. 금제의 약리작용에 대하여는 lysosome의 호소활성억제⁹⁾¹⁰⁾, prostaglandin의 합성억제¹¹⁾¹²⁾, 면역조절작용¹³⁾¹⁴⁾ 등이 주장되고 있으나 결국 금제재의 효과는 lysosome 막을 안정화시켜 호소활성을 억제하는 작용과 면역계 조절기능으로 류마티스성 관절염에 치료효과를 나타낸다는 의견이 지배적이다¹⁵⁾.

본 연구에서는 금제재 투여로 혈색소 및 hematocrit가 증가하고 C-반응단백, 혈액침강속도 및 류마티스 인자의 감소등을 볼 수 있었으며 이같은 결과는 Gottlieb²⁾의 보고와 비슷하여 혈액검사상으로도 호전됨을 관찰할 수 있었다.

금제재의 치료효과는 근육주사시 30%에서는 경쾌를 30%는 효과가 없으며, 나머지 30%는 독성때문에 투여중지가 불가피하다는 보고⁶⁾가 있고 또한 금제재는 제제에 따라 치료효과의 차이가 있음이 보고되고 있다. 주사용인 GST는 치료효과가 없어 투여를 중지한 경우가 13.3%인데 비하여 경구용인 Auranofin의 경우는 23.8%이며 중독중여 경구용인 Auranofin의 경우는 23.8%이며 중독증상으로 투약을 중지한 경우도 GST는 30%, Auranofin은 16.7%이었다고 한다¹⁶⁾. 그러나 본연구의 치료

결과를 보면 환자의 66.7%에서 임상적 호전을 보여서 Gibbon⁶⁾의 보고보다 훨씬 좋은 결과를 얻었다. 부작용은 32례 (71%)에서 나타나 오히려 높은 부작용율을 보였으나 부작용이 심하여 치료를 중단한 경우는 단 3례에 불과하여 기존의 보고⁶⁾와는 많은 차이를 보였다. 또한 Gibbon⁶⁾의 보고와 같이 본관찰에서도 소양감이 12례로 가장 많은 부작용이었다. 본연구에서 금제재 투여로 인한 단백뇨의 출현율이 12.5%로 2~10%에서 발생된다는 Donald 등¹⁷⁾의 보고와 큰차이는 없었으나 신성증후군의 발현은 관찰할 수 없었다.

GST의 단점은 혈중농도가 높고 조직내에서 저류도가 높은것과 과도한 항체생산을 억제하지 못하는 점이고¹⁸⁾ 혈중 Gold 농도와 치료효능내지 부작용과는 아무런 연관성이 없다고 한다^{11),19)}. 금제재투여로 호산구증다증이 40%의 환자에서 나타나며 호산구수와 부작용출현이 상관관계를 가지며 따라서 호산구수는 금제재투여시 Monitoring guide로 이용될 수 있다고 보고하고 있다²⁰⁾. 저자의 경우 20%에서 호산구 증가가 관찰되었고 이중 부작용이 동반된 경우는 총 7례로 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 관찰대상의 협소로 호산구증가가 독성 또는 과민성 반응발현의 조기진단에 도움이 될지는 더욱 많은 검색이 필요할 것으로 사료되었다.

결 론

1983년 12월부터 1985년 5월까지 이화대학병원 정형외과에서 류마티스성 관절염으로 진단받고 금제재 주사치료를 받은 45명을 대상으로 임상적 효과 및 부작용 등을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 류마티스성 관절염 환자의 남녀 성별분포는 약 1:5로 여자에 호발하고 연령분포는 30대와 40대가 26례로 약 58%를 차지하였다.

2) 대상환자의 이환기간은 2주에서 11년까지로 평균 31년이었다.

3) 대상환자 45례중 미국 류마티즘학회기준에 의한 Classic과 Definite가 각각 18례 (40%)와 15례로 많았고 Probable이 9례, Possible이 3례였다.

4) 금제재 투여후 증세호전이 나타나기 시작한 시기는 평균 13주였고, 총투여량은 평균 600mg이었다.

5) 금제재 치료로 45명중 30례 (66.7%)가 임상적 호전을 보였으며 12례는 변화가 없었고 3례는 부작용이 심하여 투약을 중단하였다.

6) 금제재 치료중 32례 (71%)에서 부작용이 나타났으며 이중 피부병변이 21례로 가장 많았고 4례에서는 단백뇨가 나타났다.

7) 호산구증다증과 부작용출현과는 별다른 상관성을 관찰할 수 없었다.

REFERENCES

- 1) Turek SL : *Orthopaedics. 4th Ed pp 401 - 415, Philadelphia JB Lippincott Company, 1984*
- 2) Gottlieb NL : *Gold compounds in the rheumatic disease. Textbook of rheumatology WB Saunders Co. 1981*
- 3) 문명상 : 류마티스양 관절염과 금제재. *인간과학* 9 : 59 - 64, 1985
- 4) Larsen AJ and Osborne C : *Auranofin compared with intramuscular gold in the long term treatment of rheumatoid arthritis and X-ray analysis: Auranofin, edited by Capell et al. Excerpta medica, Amsterdam - Genova - Hong Kong - Oxford - Princeton - Tokyo, 1983*
- 5) 문명상 · 이인주 · 최남용 : 류마티스양 관절염에 대한 Gold Sodium Thiomalate의 임상경험 대한 정형외과학회지 1984, 19 : 305 - 310
- 6) Gibbon RB : *Complication of chrysotherapy. A review of recent studies. Arch Inter Med 1979, 139 : 343 - 346*
- 7) Forestier J : *The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injection. Lancet 1932. 1 : 441 - 444*
- 8) Sigler JW, Bluhm GB and Duncan H et al : *Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis; A double-blind study: Ann Intern Med 1974, 80 : 21 - 26*
- 9) Nechay BR : *Inhibition of adenosine triphosphatase by gold. Arthritis Rheum 1980, 23 : 464 - 470*
- 10) Persellin RH and Ziff M : *The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage. Arthritis Rheum 1966, 9 : 57*
- 11) Penney RS, Ziboh V, Gottlieb NL, et al : *Inhibition of prostaglandin synthesis and human epidermal enzymes by aurothiomalate in vitro; possible actions of gold in Pemphigus. J Invest Dermatol 1974, 63 : 356*
- 12) Stone KJ, Mather SJ and Gibson PP : *Selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by gold salts and phenylbutazone. Prostaglandins 1975, 10 : 241 - 251*

- 13) Burge JJ, Fearon DT and Auten KF : *Inhibition of the alternative pathway of complement by gold sodium thiomalate in vitro.* *J Immunol* 1978, 120: 1625 - 1630
 - 14) Schultz DR, Volanakis JE, Arnold PI, Gottlieb NL, Sakai K and Stroud RM : *Inactivation of C₁ and C₁ esterase by gold compounds.* *Clin Exp Immunol* 1974, 17: 395 - 406
 - 15) Sigler JW : *Parenteral gold in the treatment of the rheumatoid arthritis.* *Am J Med* 1983, 75: 59 - 62
 - 16) Harth M : *Oral gold drug is promise in RA.* *Asian Medical News* 1983, 5: 19
 - 17) Donald SS, Edward GK, Theodor KS and Raymond AU : *Gold nephropathy. A clinical and pathologic study.* *Arthritis and Rheum* 1970, 13: 812 - 825
 - 18) Lewis AJ and Walz DT : *Immunopharmacology of gold, progress in medical progress XIX edited by GP Ellis and GB West, Elsevier Biomedical Press* 1982, 1: 57
 - 19) Mascarhenas BR, Granda JL and Freyberg RH : *Gold metabolism in patient with rheumatoid arthritis treated with gold compounds.* *Arthritis Rheum* 1972, 15: 391
 - 20) Huges GRV and Davis P : *Significance of eosinophilia during gold therapy.* *Arthritis Rheum* 1974, 17: 964
-