

## Dupuytren 연축에서 콜키신의 치료효과: 예비연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

이영호 · 최성재 · 지종대 · 송관규

— Abstract —

### Colchicine in the Treatment of Dupuytren's Contracture - A Pilot Study -

Young Ho Lee, M.D., Seong Jae Choi, M.D.,  
Jong Dae Ji, M.D., Gwan Gyu Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

**Objective** : The treatment of Dupuytren's contracture has not been entirely satisfactory. We investigated the effectiveness of colchicine, known to inhibit fibroblastic activity, induce collagenase activity and decrease collagen synthesis, in the treatment of Dupuytren's contracture.

**Methods** : Colchicine was administered orally for 2-12 months to 10 previously untreated patients with Dupuytren's contracture. We evaluated the effectiveness of the treatment based on subjective (pain) and objective (finger movement, nodule or band size, digital contracture, skin tethering) criteria.

**Results** : 1) Pain and more than one of objective criteria improved in 5 of the 10 patients after colchicine therapy. 2) Dupuytren's contracture disappeared in 4 of the 10 patients after colchicine therapy. 3) As one patient had no improvement of Dupuytren's contracture 5 months after colchicine treatment, she was injected with steroid. But she experienced recurrence of the disease 5 months after steroid injection and she was retreated with colchicine. She finally showed the improvement of the disease 2 months after colchicine therapy. 4) Side

<접수일 : 1998년 3월 13일, 심사통과일 : 1998년 7월 10일>

※통신저자 : 이 영 호  
서울시 구로구 구로동 80번지  
고려대학교 의과대학 내과학교실

effect due to colchicine was not found in any of the patients.

**Conclusion** : Although this is a pilot study, colchicine seems to be effective in the treatment of Dupuytren's contracture. Hereafter a prospective controlled double-blind study is needed to verify this effectiveness of colchicine treatment in Dupuytren's contracture.

**Key Words** : Dupuytren's contracture, Colchicine

## 서 론

Dupuytren 연축은 현저한 섬유아세포 증식, 혈관비후와 콜라겐 침착을 보이며 수장근막의 결절성 비후, 손가락의 굴곡 위축이 특징으로 당뇨병, 간질병, 류마티스 관절염, 진동손상 및 알코올 중독 등 여러 질환과 연관되어 있으나 아직 원인은 확실하지 않은 질환이다<sup>17,19,21,26</sup>. Dupuytren 연축은 자연 치유되는 경우는 드물고 수년간 병변이 큰 변화가 없거나 짧은 기간에 급격히 진행하여 손의 심한 변형 및 기능장애를 초래할 수 있다<sup>10,24</sup>. Dupuytren 연축 치료는 병변의 심한 정도와 진행속도에 따라 다르지만 국소적 열, 이완운동, 비스테로이드성 소염진통제 등 내과적 치료는 만족스럽지 못하고 심한 경우에는 수술적 치료를 하지만 10년내에 약 47%에서 재발되고 79%에서 진행하기도 한다<sup>16</sup>. 최근 항섬유화 작용이 있는 감마 인터페론의 주사요법<sup>24</sup>, 국소적 스테로이드 도포<sup>25</sup> 및 콜키신 투여<sup>2,6</sup> 등 여러 실험적 치료가 시도되고 있으나 아직 그 효과는 단정하기 어렵다.

콜키신은 대표적으로 통풍의 치료에 사용되나 가족성 지중해 열, 베체트 병, 간경변증, 경피증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 천식 등에도 치료가 효과적이라는 보고가 있고<sup>1,11,17,23</sup> 섬유화성 질환인 Peyronie 병에서 콜키신이 치료에 효과적이라는 보고는 있으나<sup>2</sup> Dupuytren 연축에서 콜키신의 치료 효과에 대해서는 별로 알려져 있지 않다. 콜키신은 섬유아세포의 증식을 억제하고, 콜라게나제 활성도를 증가시키고 콜라겐 합성을 억제하는 것으로 알려져 있어<sup>3,8,15</sup> 이론적으로 Dupuytren 연축 치료에

효과적일 수 있지만 콜키신의 실제 치료효과에 대해서는 아직 확실하지 않다. 이에 저자들은 Dupuytren 연축에서 콜키신의 치료 효과를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 대상

1995년 1월부터 1996년 12월 사이 고려대학교 의과대학 부속 병원 류마티스 내과에서 Dupuytren 연축으로 진단 받은 환자중 전에 치료를 받은 적이 없는 10명의 환자를 대상으로 하였다. Dupuytren 연축 진단은 1) 수장부 또는 손가락에 결절, 2) 수장부 또는 손가락 피부의 오므라짐(tethering), 3) 전건부의 대(band), 4) 수지 위축 중에서 수지 위축과 나머지 세가지중 한가지 이상 소견이 있을 때로 하였다<sup>22</sup>. 대상 환자는 모두 여자였고 평균연령은 51세(39-68세), 평균 이환 기간은 7.4개월(1-24개월)이었다(Table 1).

### 방법

이 연구는 비대조군 예비연구로써 콜키신 투여기간은 평균 7.6개월(2-12개월)이었으며, 콜키신은 하루 1.2mg을 경구 투여하였고 Dupuytren 연축이 소실된 경우에는 콜키신을 0.6mg으로 줄여 투여하였고, Dupuytren 연축으로 인한 통증 조절을 위해 비스테로이드성 소염진통제를 병용 사용하였다. 치료시작전과 치료후 2-3개월마다 일반 혈액검사, 간기능 검사, 소변검사를 시행하였으며 매 추적진료 때마다 콜키신으로 인한 부작용을 확인하였고 통증, 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지

위축, 피부 오무라짐(tethering) 등을 처음과 비교하여 악화(-1), 변화 없음(0), 호전(1), 정상화(2)로 판정하였다.

## 결 과

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Patients with Dupuytren's contracture

Case	Age/Sex	Disease duration(Mo)	Underlying disease
1	39/F	4	OA
2	45/F	11	OA, DM, HTN
3	39/F	7	RA
4	51/F	4	HCV carrier
5	54/F	12	DM, HTN
6	53/F	7	PMR, HTN
7	59/F	3	OA
8	51/F	24	Behcet's disease, CTS
9	52/F	1	DM
10	68/F	1	DM, HTN

OA : Osteoarthritis, DM : Diabetes Mellitus  
 HTN : Hypertension, RA : Rheumatoid Arthritis  
 HCV : Hepatitis C Virus  
 PMR : Polymyalgia Rheumatica  
 CTS : Carpal Tunnel syndrome

1. 대상환자 모두에서 기저질환이 있었고 기저질환은 퇴행성관절염 3명, 당뇨병 4명, 고혈압 4명, C형 간염 보균자 1명, 류마티스성 다발성 근통 1명, 베체트 병 1명, 류마티스 관절염 1명, 수근 터널 증후군이 1명이었다(Table 1).

2. Dupuytren 연축 부위는 네 번째 손가락이 7명으로 가장 많았고 세 번째 손가락은 5명, 다섯 번째 손가락은 2명이었고 양쪽 손을 침범한 경우는 3명이었다(Table 2).

3. 콜키신 치료후 1~2개월 사이에 5명에서 Dupuytren 연축으로 인한 통증의 호전을 보였으며, 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축 및 피부 오무라짐(tethering) 등도 호전을 보였다(Table 2).

4. 콜키신 치료후 6~8개월 사이에 4명은 통증의 소실 및 손가락 운동장애, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축, 피부 오무라짐(tethering) 등이 모두 소실되어 정상화되었다. 이들중 최대 12개월간 치료 및 추적기간중 Dupuytren 연축이 소실된 후 재발된 경우는 없었다.

**Table 2.** Outcome after the colchicine treatment

Case	Site (Finger)	Treatment duration(mo)	Diagnostic criteria				Outcome	
			nodule	tethering	band	contracture	Pain	Objective
1	Rt 3, 4th	2	-	+	+	+	1	1
2	Rt 3, 4th	12	+	+	-	+	2	2
3	Rt 4, 5th	11	-	+	-	+	1	1
4	Rt, Lt 3rd	7	-	+	+	+	1	1
5*	Rt 4th	7	-	+	+	+	1	1
6	Rt 4, 5th	7	-	+	-	+	2	2
7	Rt 4th	3	-	+	-	+	1	1
8	Rt, Lt 3rd	5	-	+	+	+	1	1
9	Rt, Lt 3rd	11	-	+	-	+	2	2
10	Lt 4th	11	-	+	-	+	2	2

- : absent, + : present, Outcome : aggravation(-1), no change(0), improvement(1), disappearance(2)  
 Objective : finger movement, nodule or band size, digital contracture, skin tethering

\* : Not improved 5 months after initial colchicine therapy and then improved after steroid injection, but recurrence 5 months after steroid injection, and finally improved 2 months after colchicine therapy

5. 다섯 번째 환자는 콜키신을 5개월간 투여한 후에도 병변 및 통증의 호전이 없어 트리암시놀론 20mg을 병변 부위에 국소 주사한 후 증상의 호전을 보였으나 5개월후 재발하여 다시 콜키신을 2개월간 투여하였고 통증 및 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축, 피부 오무라짐 등에서 호전을 보였다(Table 2).

6. 콜키신 치료중 콜키신으로 인한 부작용은 임상 증상이나 검사상 한 예에서도 관찰되지 않았다.

## 고 찰

Dupuytren 연축은 이전에도 보고가 있었으나 1831년 프랑스 의사 Baron Guillaume Dupuytren이 이 질환을 자세히 기술한 이후 Dupuytren 연축으로 명명된 질환으로<sup>9)</sup> 섬유화 및 콜라겐 침착이 특징이며 남녀비가 2 - 10:1 정도로 남자에게서 흔히 관찰되나 당뇨병 등 기저질환이 있는 경우에는 여자에서의 발생빈도가 증가하게 된다<sup>3,22)</sup>. 본 연구에서 대상환자가 모두 여자인 것은 아마도 모두 당뇨병 등 기저질환이 있는 환자들이기 때문일 것으로 생각된다. Dupuytren 연축은 네 번째 손가락을 가장 흔히 침범하고 다음으로 다섯 번째, 세 번째, 두 번째 손가락순으로 침범하는데 본 연구에서도 네 번째 손가락이 가장 흔히 침범되었다.

Dupuytren 연축의 원인은 뚜렷하지는 않지만 유전적 소인, 기저질환 등과 강한 연관이 있다<sup>16)</sup>. 연령, 가족력, HLA-DR3 양성인 경우, 당뇨병, 류마티스 관절염, 고지혈증, 알코올중독증, 흡연, 간질약 복용, 수부손상, 말초혈관질환 등과 연관이 있고 elastin과 콜라겐에 대한 자가항체들이 검출되고 있어 자가면역질환일 가능성도 제기되고 있다<sup>17,19,21)</sup>. 병리학적으로 Dupuytren 연축은 초기에 현저한 섬유아세포 증식과 혈관증식이 특징이고 이후 수장근막의 비후와 결정형성에 콜라겐의 과도한 침착이 관찰된다<sup>20)</sup>. 섬유성 결절이나 대(cord)에 있는 근섬유아세포들은 콜라겐 원섬유와 완전히 막히거나 부분적으로 폐쇄된 모세혈관에 둘러싸여있고 이러한 근섬유아세포들이 Dupuytren 연축에만 특이하게 있는 것은 아니지만 수장근막의 위축과 수지변형에 관

여하는 것으로 여겨진다<sup>14)</sup>. Dupuytren 결절에 있는 혈관 활성 프로스타글란딘인 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> 등이 근섬유아세포에 작용하거나<sup>4)</sup>, 근막의 허혈과 미세혈관의 폐쇄로 인해 과다하게 생성된 과산화물, 과산화수소, 수산기등이 조직손상과 섬유아세포 증식을 증가시킬 수 있어 이런 산소유래성 유리기들이 발병기전에 관여할 수도 있다<sup>7)</sup>. Dupuytren 연축은 다른 섬유화성 질환 예를 들면 결절성 족 섬유종증, 슬와근 근막의 결절성 근막염, 지관절 배결절증(knuckle pads) 및 Peyronie 병 등과 연관되어 나타나기도 하는데 이런 경우를 "Dupuytren 소인(diathesis)"이라고 하는데 이들 섬유화성 질환들의 원인 또한 분명하지 않다<sup>27)</sup>.

18세기 이후부터 통풍치료에 사용되고 있는 콜키신은 Colchicum autumnale라는 식물의 알칼로이드 유도체로<sup>13)</sup> 콜키신의 작용기전은 첫째로 미세관상 단백질인 tubulin과 결합하여 백혈구의 이동과 유착을 억제하고, 둘째로 세포 방추체(spindle)와 결합하여 세포분열을 억제하고, 셋째로 arachidonic acid의 lipoxxygenase 경로를 억제하여 염증과 화학주성을 감소시키고, 넷째로 전콜라겐의 세포이동을 방해하여 콜라겐 합성을 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>8,15)</sup>. 콜키신의 이러한 작용들 때문에 기관지 천식, 베체트 병에 사용되기도 하고 콜키신의 항섬유화 작용 때문에 특발성 폐섬유화증, 간경변증, 경피증, Peyronie 병 등 섬유화가 특징인 여러 질환에서 비교적 효과적인 치료 결과를 보였다<sup>1,2,11,17,23)</sup>.

Dupuytren 연축에서 콜키신의 치료효과는 확실하지 않다. Dupuytren 연축에서 콜키신의 치료효과에 대한 연구는 매우 부족하고 대상환자도 각각 1명, 4명으로 아주 적었으며 치료결과도 서로 상이하였다<sup>2,6)</sup>. Dominguez-Malagon등<sup>6)</sup>은 섬유아세포의 증식과 콜라겐 침착이 특징인 섬유종증인 근건막 유선종(desmoid), Dupuytren 연축과 Peyronie 병 환자 각각 한 명씩을 콜키신으로 치료한 후 두환자 모두에서 임상증상의 뚜렷한 호전, 결절 크기의 감소, 위축의 호전과 병리학적으로 병변에서 근필라멘트와 콜라겐의 감소를 확인하여 콜키신이 Dupuytren 연축 치료에 효과적이라고 보고하였다. 그러나

Akkus등<sup>2)</sup>은 Dupuytren 연속이 동반된 Peyronie 병 환자를 대상으로 콜키신을 3개월에서 5개월간 투여했을 때 Peyronie 병에는 효과적이었지만 네명의 Dupuytren 연속이 동반되었던 환자에서 Dupuytren 연속에는 효과가 없었다는 결과를 보고하여 Dominguez-Malagon 등<sup>6)</sup>과는 다른 결과를 보고하였다. 저자들의 연구에서 콜키신은 평균 7.6개월 투여하였고 10명중 4명에서 병변의 소실과 5명에서 병변의 호전을 보였고 나머지 한 명은 콜키신을 5개월 투여 후에도 호전이 없어서 병변내 스테로이드투여 후 호전되었으나 5개월후 다시 재발하여 콜키신을 2개월간 재투여후 호전을 보여 Dupuytren 연속에서 콜키신은 효과적인 치료결과를 보였다. 콜키신의 부작용으로 근육병, 말초 신경염, 백혈구 감소증, 무과립증, 재생 불량성 빈혈, 신부전, 탈모, 무정자증 등이 보고된바 있으나<sup>12,28)</sup> 본 연구에서 콜키신 투여 중 임상증상이나 검사상 부작용은 관찰되지 않았다. 비록 저자들의 연구가 대상환자가 적고 대조군 연구가 아닌 예비연구이고, 추적기간이 최대 12개월로 길지는 않았지만 저자들은 콜키신이 Dupuytren 연속 치료에 있어서 효과적일 수 있다고 생각한다. 향후 Dupuytren 연속에서 콜키신의 치료효과에 대한 전향적인 대조군 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 콜키신은 섬유아세포의 증식을 억제하고, 콜라게나제 활성도를 증가시키고 콜라젠 합성을 억제하는 것으로 알려져있어 이론적으로 Dupuytren 연속 치료에 효과적일 수 있지만 콜키신의 실제 치료효과에 대해서는 아직 확실하지 않다. 저자들은 Dupuytren 연속에서 콜키신의 치료 효과를 알아보고자 하였다.

**방법 :** 비대조군 예비 연구로서 전에 치료를 받은 적이 없는 Dupuytren 연속 환자 10명을 대상으로 하여 2-12개월간 콜키신을 경구 투여하였다. 콜키신의 치료효과는 통증, 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축, 피부 오무라짐(tethering) 등을 처음과 비교하여 악화(-1), 변화 없음(0), 호전(1), 정상화(2)로 판정하였다.

**결과 :** 1. 콜키신 치료후 5명에서 Dupuytren 연속으로 인한 통증의 호전을 보였으며, 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축 및 피부 오무라짐(tethering) 등도 호전을 보였다.

2. 콜키신 치료후 4명은 통증의 소실 및 손가락 운동장애, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축, 피부 오무라짐(tethering) 등이 모두 소실되어 정상화되었다. 이들중 최대 12개월간 치료 및 추적기간중 Dupuytren 연속이 소실된 후 재발된 경우는 없었다.

3. 한 환자는 콜키신을 5개월간 투여한 후에도 병변 및 통증의 호전이 없어 트리암시놀론 20mg을 병변 부위에 국소 주사한 후 증상의 호전을 보였으나 5개월후 재발하여 다시 콜키신을 2개월간 투여하였고 통증 및 손가락 운동정도, 결절 또는 대(band) 크기, 수지 위축, 피부 오무라짐 등에서 호전을 보였다.

4. 콜키신 치료중 콜키신으로 인한 부작용은 임상증상이나 검사상 한 예에서도 관찰되지 않았다.

**결론 :** 비록 비대조군 예비연구이기는 하지만 콜키신은 Dupuytren 연속 치료에 효과적인 것으로 생각된다. 향후 Dupuytren 연속에서 콜키신의 치료효과에 대한 전향적인 대조군 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 6:705-712, 1979.
- 2) Akkus E, Breza J, Carrier S, Kadioglu A, Rehman J, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 44:291-295, 1994.
- 3) Arkkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Dupuytren's disease: Association with chronic diabetic complications. *J Rheumatol* 24:153-159, 1997.
- 4) Badalamente MA, Hurst LC, Sampson SP. Prostaglandins influence myofibroblast contractility in Dupuytren's disease. *J Hand*

- Surg 13:867-871, 1988.
- 5) Diegelmann RF, Peterkofsky B. Inhibition of collagen secretion from bone and cultured fibroblast by microtubular disruptive drugs. Proc Natl Acad Sci USA 69:892-896, 1972.
  - 6) Dominguez-Malagon HR, Alfeiran-Ruiz A, Chavarria-Xicotencatl P, Duran-Hernandez, MS. Clinical and cellular effects of colchicine in fibromatosis. Cancer 69:2478-2483, 1992.
  - 7) Duthie RB, Francis MJO. Free radicals and Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg 70:689-691, 1988.
  - 8) Ehrlich HP, Bornstein P. Microtubules in trans-cellular movement of procollagen. Nature 238: 257-260, 1972.
  - 9) Elliot D. The early history of contracture of the palmar fascia. J Hand Surg 13:371-378, 1988.
  - 10) Fam AG. Dupuytren's contracture. In: Kleppel JH, Dieppe PA al., eds. Rheumatology. Baltimore: Mosby, 1994:5.10.7-5.10.10.
  - 11) Famaey JP. Colchicine in therapy. State of the art and new perspectives for an old drug. Clin Exp Rheumatol 6:305-317, 1988.
  - 12) Finklestein M, Goldman L, Grace ND, Foley M, Randall N. Granulocytopenia complicating colchicine therapy for primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 93:1231-1235, 1987.
  - 13) Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Drug therapy of inflammation. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW al., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. New York: Macmillan, 1985:674-715.
  - 14) Gelberman RH, Amiel D, Rudolph RM, Vance RM. Dupuytren's contracture. An electron microscopic, biochemical and clinical correlative study. J Bone Joint Surg 62:425-32, 1980.
  - 15) Harris ED, Krane SM. Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 14:669-684, 1971.
  - 16) Kelly C, Varian J. Dermatofasciectomy: a long term review. Ann Chir Main Memb Super 11:381-382, 1992.
  - 17) Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez TR, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N Engl J Med 318:1709-1713, 1988.
  - 18) Lyall HA. Dupuytren's disease in identical twins. J Hand Surg 18:368-370, 1993.
  - 19) Murrell GA. An insight into Dupuytren's contracture. Ann R Coll Surg Engl 74:156-160, 1992.
  - 20) Murrell GA, Francis MJO, Howlett CR. Dupuytren's contracture. Fine structure in relation to aetiology. J Bone Joint Surg 71:367-373, 1989.
  - 21) Neumuller J, Menzel J, Millesi H. Prevalence of HLA-DR3 and autoantibodies to connective tissue components in Dupuytren's contracture. Clin Immunol Immunopath 71:142-148, 1994.
  - 22) Noble J, Heathcote JG, Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. J Bone Joint Surg 66:321-325, 1984.
  - 23) Peters SG, McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. Chest 103:101-104, 1993.
  - 24) Pitter B, Rubbia-Brandt L, Desmouliere A, Sappino AP, Roggero P, Gurrer S, Grimaud JA, Lacher R, Montandon D, Gabbiani G. Effect of  $\gamma$ -interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: An open pilot study. Plast Reconstr Surg 93:1224-1235, 1994.
  - 25) Shelley WB, Shelley ED. Response of Dupuytren's contracture to high potency topical steroid. Lancet 342:366, 1993.
  - 26) Sibbitt WL. Fibrosing syndromes-Dupuytren's contracture, diabetic stiff hand syndrome, plantar fasciitis, and retroperitoneal fibrosis. In: Koopman WJ, McCarty DJ al., eds. Arthritis and allied conditions, 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1847-1858.
  - 27) Wooldridge WE. Four related fibrosing diseases. When you find one, look for another. Postgrad Med 84:269-74 1988.
  - 28) Younger DS, Mayer SA, Weimer LH, Alderson LM, Seplovitz AH, Lovelace RE. Colchicine-induced myopathy and neuropathy. Neurology 41:943, 1991.