Thiacetazone (Thiosemicarbazone)에 의한 全身性 剝脫性皮膚의 4例

延世大學校 醫科大學 皮膚科學教室

鞠泓一·吳柱益·金永來·禹泰河

—Abstract—

Generalized Exfoliative Dermatitis due to Thiacetazone: A Report of Four Cases

Hong Il Kook, M.D., Joo Ik Oh, M.D.

Yong Rae Kim, M.D. and Tae Ha Woo, M.D.

Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University

Four cases of generalized Exfoliative Dermatitis due to Thiacetazone were reported. All of the cases took this drug for the treatment of pulmonary tuberculosis.

Systemic manifestations such as headache, nausea, Vomiting, drug fever, and weight loss preceded the skin eruptions and then generalized exfoliations were developed about 3 weeks later.

Two patients of all showed transient proteinuria but all patients had almost normal C.B.C. findings and liver function tests. All patients were able to treat readily within a few weeks but the careful consideration should be given for the proper use of thiacetazone.

緒 論

Thiacetazone (Thiosemicarbasone)은 Domagk¹⁾ 등이開發한 抗結核劑로써 結核에 對한 臨床的인 効果는 이 科學者들에 의해 報告된 바 있으나 現在도 그 甚한 副作用 때문에 그 使用에 對해서 論議가 많다.

Hinshaw, Mc Dermott²⁾ 등은 結核에 對한 이 藥劑의 좋은 效果를 認定했으나 甚한 副作用이 있으며 그 副作用은 主로 毒性作用으로써 그에 依하면 梅毒治療에 使用되는 砒素製劑와 類似하게 強力한 것이라고 報告했다. Thiacetazone은 Iso-niazide와의 併用療法時 價値이 적고 服用量의 少量으로써도 좋은 初果를 낼 수 있다는 利點 때문에 現在도 未開發 國家에서의 使用를 추천하고 臨床的 效果 研究가 繼續되고 있다.

現在까지 文獻上 報告된 副作用³⁾은 造血臟器, 肝臟, 胃臟 및 皮膚에 미치는 影響이며 皮膚에 나타나는 發疹으로는 單純한 丘疹과 水泡性發疹으로부터 Stevens-Johnson Syndrome⁴⁾에 이르는 報告가 있으나 全身性 剝脫性 皮膚炎의 文獻的 報告는 없다.

이에 本教室에서는 最近 Thiacetazone의 服用으로 發生했으리라고 思料되는 全身性 剝脫性 皮膚炎 患者 4例

를 經驗하였기에 이를 報告하는 바이며 副作用에 對한 文獻的 考察을 함으로써 앞으로 Thiacetazone의 使用에 參考資料가 되고자 한다.

〔症 例〕

4名의 患者에 對한 過去歷, 現病歷, 前驅症狀, 全身 症狀, 諸臨床検査 成績을 表 1에 記述하였다.

服用理由 및 動機:

4例 全例가 結核治療을 目的으로 服用했으며 2例는 醫師의 指示에 依해 2例는 自意로 服用했다 한다.

他藥劑와의 併用:

3例는 Thiacetazone單獨 投與를 했으며 1例는 Isoniazid와 처음부터 併用하였다.

服用量과 皮膚炎程度와의 關係:

2例는 1日 300mg씩 服用했으나 1例는 600mg, 1例는 900mg씩 매일 服用하였으며 600mg와 900mg를 服用한 例에서 좀더 甚한 皮膚症狀을 나타내는것 같았다.

前驅症狀 및 全身症狀:

剝脫性 皮膚炎을 일으키기前은 4例의 全例에서 程度의 差異는 認定되나 頭痛, 食慾減退, 嘔吐症, 消化不良 등의 症狀을 呼訴하였으며 皮膚炎을 일으킨 後의 全

전신성 박탈성 피부염 4예

환자성명	박○○	원○○	홍○○	박○○
년 령	33	27	46	58
성 별	여	이	남	남
첫내원일자	68.4.18	68.5.11	5.20	8.22
복 용 이 유	결 핵 폐	결핵폐 중등도	결핵폐경증	결핵폐경증
복 용 동 기	신분광고	의사추천	라디오광고	보진소투약
티약품사용	있 음	있 음	있 음	I.N.H.
하루복용량	300mg	900mg	300mg	600mg
피부발진 시기	투이시작 4주	2 주	6 주	3 주
진구증상				
1)두 통	(+)	(++)	(+)	(++)
2)식욕감퇴	(+)	(+)	(+)	(+)
3)구 토 증	(+)	(+)	(+)	(++)
4)구 토	(+)	(+)	(-)	(+)
5)발 열	(+)	(+)	(-)	(+)
6)구강점막 의 궤양	(+)	(++)	(-)	(++)
7)소화장애	(+)	(+)	(+)	(+)
피부증상	소 양 증 전신박탈	탈 모 증 전신박탈	전신박탈	Pellagra jaundice 자 반 증 전신박탈
전신증상	매우치악	매우치악 심한탈수 인공유산	치 악	영양실조 탈 수
임상검사 상 적				
1)혈 액	백혈구 4,500 Hb=12.6 Diff; Count Normal	백혈구 5,250 Hb=10.4 Eosino- phile 20% Atypical Lympho- cyte	W.B.C 9,000 Hb=14.4 Diff; Normal	W.B.C. 8,450 Hb=10.1 Promy- elocyte Aniso- cytosis Diff; Normal
2)Alb	Albumin (±)	Albumin (-)	Albumin (-)	Albumin (+)
3)간 기 능	Total Protein =7.1 A/G=1:1 A=3.4 G=3.7 C.C.F +++/48H TTT 4.3U	Total Protein =6.4 A/G=1:1 A=3.1 B=3.3 C.C.F +++/24H TTT 5.6U	Total Protein =8.2 A/G=2:1 A=6.1 G=2.9 S.G.O.T 30U C.C.F +/24H TTT =4.6U	Not

身症狀으로는 全例가 全身치악, 甚한 脫水狀態에 있었으며 1例에서는 甚한 榮養 不足, 脫水狀態 등의 理由로 妊娠中絶을 했었다.

初診時的 皮膚症狀:

全例는 全身性的 剝脫性 皮膚炎의 特有한 症狀을 보였으며 그외에 紫斑과 黃疸 및 脫毛症을 보였던 例가 2例 있었다.

諸臨床檢査 成績:

血液檢査上 白血球過多症이나 血色素値가 顯著하게 低下된 例는 하나도 없었으며 白血球의 百分比에서 Eosinophilia가 1例 Promyelocyte와 Anisocytosis를 보인 것이 1例였다. 尿檢査上에서 蛋白尿를 輕하게 보인 例가 2例 있었으며 肝機能檢査를 施行한 3例에서 異常을 볼 수 없었다.

治療 및 經過:

4例中 3例는 通院加療를 했으며 1例의 重患者는 2週間の 入院加療를 했다. 모든例는 藥投與中止後 Prednisolone, 抗生劑 및 其他의 對症療法으로 平均 3週內에 治癒했다.

[考 察]

Thiacetazone (Conteban, TB, Berculon A, Amithiozone, Thiosemicarbazone)은 抗結核劑로서의 作用뿐만 아니고 Nishimura⁵⁾는 癩病治療劑로서의 效果를 報告했으며 最近에는 抗癌劑⁶⁾로서의 使用을 企圖하고 있다. 알려진 가장 普遍的인 이 藥劑의 副作用으로는 食欲減退, 嘔吐等이며 造血臟器에 미치는 副作用으로는 骨髓의 機能을 抑制시킴으로써 發生되는 貧血, 白血球減少症, 無顆粒細胞症等이 報告되어 있으며 冬量の 服用으로는 急性溶血性貧血等の 甚한 副作用을 볼 수 있다고 했으나 그 機轉에 對하여는 論議된 바 없다. 腎臟에 미치는 作用으로써 蛋白尿의 發生 報告가 있으나 直接的인 毒性作用인지 其他의 原因에 依한 것인지는 未詳이며 肝臟에 障礙로 招來되리라 思料되는 黃疸은 이 藥劑의 直接的인 毒性作用으로 說明되고 있다. Francis⁷⁾는 이 藥劑에 對한 動物實驗에서 많은 毒性을 證明했으며 興味있는 것은 Vaccinia Virus에 對한 作用으로 核蛋白의 合成에 미치는 影響으로써 白血病을 誘發할 수 있다는 것이다. 副作用의 發生頻度에 對해서는 報告者에 따라 差異가 있으며 Mc Dermott²⁾는 約 0.5%에서 甚한 造血臟器에 副作用을 일으킨다고 했으며 Kim⁸⁾ 등은 服用한 患者의 16%에서 嘔吐, 頭痛, 皮膚發疹等の 副作用을 일으킨다고 報告했으며 우리 나라의 林⁹⁾ 등도 21.7%란 相當한 數에서 여러가지의 副作用을 일으키는 報告했으며 이기에서 Thiacetazone의 副作用은

순수한 알레르기(allergy)性作用, 뿐만아니고 毒性効果(Toxic effect)가 있음을暗示하였다. 皮膚에 나타나는 症狀에 對한 文獻의 報告에서는 單純한 皮膚發疹에서부터 Stevens-Johnson Syndrome¹⁾에 이르는 것이 있으나 全身性 剝脫性 皮膚炎에 對한 報告는 없다.

著者들이 經驗한 4例의 全身性 剝脫性 皮膚炎의 特有의 疾患의 경우 甚한 皮膚症狀에 비해 造血臟器, 肝臟에 미치는 影響은 諸檢査成績上 輕微한 程度가 大部分이 있으며 皮膚剝脫現象도 藥을 中止하고 適切한 治療를 함으로써 容易하게 回復은 왔던 患者였다.

[結 論]

1) 結核治療를 目的으로 Thiacetazone 服用後 發生한 全身性 剝脫性 皮膚炎 患者 4例를 報告한다.

2) 副作用으로는 貧血, 黃疸, 皮膚發疹 등이 있으며 皮膚發疹의 경우 單純한 皮疹, 水泡性 發疹以外에 Stevens-Johnson Syndrome 등이 있다.

3) 著者들이 經驗한 4例는 全身의인 皮膚剝脫以外에는 輕微한 變化만을 諸臨床檢査上 볼 수 있었다.

4) 앞으로 이 藥劑의 投與에는 副作用에 對한 細心한 注意가 必要하리라 思料된다.

References:

- 1) Domagk, G.: *Investigation on the antituberculous activity of the thiosemicarbazones in Vitro and in Vivo.* Amer. Rev. Tuberc. 61: 8-19 1950
- 2) Hinshaw, H.C. and McDermott, W.: *Thiosemicarbazone therapy of Tuberculosis in Human.* Amer.

Rev. Tuberc. 61:145-157 1950

- 3) Hathaway, W.E.: *Possible cause of bone marrow aplasia.* New Eng. J. Med. 276:1328-1967
- 4) Ingle VN, and Banoo Q.: *Stevens-Johnson disease associated with administration of a combination of isonicotinic acid hydrazide and thiacezone.* Indian Pediat. 2: 305-307 1965
- 5) Nishimura, M., Ogawa, J., Kanetsuna, F., Toda, E., and M. Furuta: *Comparative electron microscope study of the therapeutic effects Sulfone and Ciba 1906 on lepromatous lesions.* Int. J. Lepr. 31: 555- 1963
- 6) Francis, J., Spinks, A. and Stewart, G.T.: *The toxic and antituberculous effects of two thiosemicarbazones and streptomycin in dog, monkeys and guinea pigs.* Brit. J. Pharmacol. 5: 549-564 1950
- 7) Prescott B. and Li CP: *Long chain thiosemicarbazone as anticancer and antiviral agents.* J Med. Chem. 7: 383-4 1964
- 8) NG Yook Kim and S. Devi: *Thiacetazone/INAH and PAS/INH in the treatment of TB.* Far East Med. J. 2: 189- 1966
- 9) Sung Uee Park and Hyo Keun Lee: *Thiacetazone trial for its toxicity and acceptability by patients on Domiciliary basis in Korea.* Korean J. TB. and Respiratory dis. 26: 41-44 1967

증례 3.

증례 4.