2, 2'(ethylenediimino)-di-1-butanol dihydrochloride (Myambutol)의 임상효과

가톨릭의대 내과 외래교수

이 찬 세

—Abstract—

The Clinical Effects of Treatment with Myambutol, 2, 2'(ethylenediimino) di-1-butanol dihydrochloride

Chan-Sae Lee, M.D.

Visiting Prof. Intern. Med. Catholic Medical College, Seoul

Author's Summary:

1) The author reviewed the results of administration of Myambutol on 107 cases of pulmonary tuberculosis under ambulatory system. 77 cases continued the treatment for more than 6 months were subjected for further evaluation of clinical effects.

2) 67 patients were retreatment cases with long standing history of various chemotherapy including most of secondary drugs, average for 6.5 years duration but 14 of those had no secondary drugs. Only 10 patients were initial treatment cases with less than 3 months duration of disease.

The doses of myambutol were 25~15 mg per KgBW, once daily one hour before breakfast.

For the initial treatment cases INH and SM or INH SM and PAS were combined together. For the retreatment cases only INH was combined because they had all the drugs already. Several cases who had no secondary drugs previously were given one or two secondary drugs together.

3) The overall results of myambutol treatment at 6~12 months showed that the rate of rentgenologic improvement more than moderate degree were 70% for the initial cases, 31.34% for the retreatment cases and the rates of sputum conversion were 100% for initial, 53.13% for retreatment cases. And one case showed definite progression of X-ray picture with persistent positive sputum. The sputum conversion occurred earlier than the improvement of X-ray picture, 28.57% to 17.86% at 3 months, but most improvements of both categories were achieved between 4 to 8 months of the treatment, 92.86% to 82.15% accumulately.

4) It was impossible to measure the differences of the results according to the variance of the combination regimes. However the group treated with myambutol and INH only showed the poorest results in X-ray improvement(16.42%) but the author interpreted it as a reasonable consequence, because they were the group with the longest duration of the disease and the least degree of changeability of the lesions. The sputum conversion rate was not much inferior (50%) in this group than others, because

myambutol worked as a chemotherapeuticum directly toward to the pathogenic organisms.

5) As the side effects of myambutol there were 3 cases of visual disturbances(2.8% of 107 patients), and 2 cases (1.87%) of hypersensitivity reaction with chief complaints of nausea, fever, general bodyache, although not severe. The former developed after several months treatment and the later occurred with only one or two doses of myambutol.

Most side effects were disappeared soon after the cessation of the drug but one case of slight degree visual disturbance persisted for more than 6 months after the withdrawl of the drug.

6) It would be an author's opinion that myambutol could be one of the additional potent drugs in case of initial treatment of severe cases as well as resistant cases to primary drugs, but the occurrence of visual disturbance as a side effect and the high cost of the drug could be the main drawbacks as other secondary drugs already we have.

서 론

마이암부톨(Myambutol, MBT 로 약칭함)은 1959년에 미국에서 발견된 결핵치료용 화학제제이며 미국에서의 일반 명칭은 Ethambutol(EB 혹은 EMB로 약칭)이며 현재 우리나라에서는 MBT 외에 Etibi 이라는 이태리 제통의 약도 발매되고 있다. MBT는 결핵균의 RNA 합성을 방해해서 증식을 저지한다고 하며 시험관내에서의 최소저지농도(MIC)는 2.5~5.0mg/ml이며 성인에서 1gm을 내복시킨 후 혈중농도는 2~4시간에서 2.0~5.0mg/ml로서 peak를 이루고 24시간 후에는 대부분이 배설되며 축적작용은 없다고 한다. 그런데 이의 80~90%는 별변화가 없이 소변과 대변으로 배설되고 10~20%만이 불활성인 aldehyde형 혹은 carbonic acid형으로 변한다고 한다.

이 약의 임상적인 장점으로서의 약 5%이내의 시력장애를 위주로 하는 부작용 이외에는 별로 특기할 부작용이 없으며 또 다른 결핵치료제들과의 교차내성이 없다는점 그리고 내복용이기 때문에 사용이 간편하다는 점을 쳐들고 있다. 이 약이 우리나라에 소개 된지도 벌써 3년 가까이 되지만 그러나 아직도 비교적 새로운 약이라고 할 수가 있으며 아직까지 우리나라에서의 임상경험에 대한 지상발표는 별로 없으므로 저자는 그 동안 경험한 중에서 얻은 약간의 관찰결과를 발표하여 여러 동료의 비판을 얻고자 하는 바이다.

재료 와 방법

1968년 초부터 1970년 6월까지 2년반 사이에 저자의 진료소에서 취급한 폐결핵 통원치료 환자중에서 마이암부톨을 복용한 자는 도합 107명인데 이 중에서 이 약을 6개월이상 계속하고 정기적으로 통원한 환자 77명에 대해서 다음과 같은 관찰을 한 것이다. 이중에서 10

명은 초치료 67명은 재치료 환자이었다.

남녀의 비율은 남자 2.5대 여자 1이며 연령은 최저 18세 최고 62세인데 34세까지가 53%가량으로서 제일 많고 50세이상은 겨우 9%가량 뿐이었다.

병변의 크기는 중등증이 가장 많아서 약 64%이고 중증은 약 24%이며 공동이 있는 것이 65%이고 치료초에 객담검사에서 균음성자는 약 6.9%(5예)뿐이었는데 이들은 중증 혹은 공동성 중등증이였다.

MBT 치료전의 병력기간은 초치료자 10명만이 3개월 이내이고 재치료자 67명은 전부 일년이상인데 평균 6.5년가량이였다.

병변의 변화성 유무에 따르는 저자의 분류법에 의하면 대부분(55.84%)는 변화성이 없었으며(부호 Z) 변화성이 많은 것(부호 X)는 15.58%뿐이였다.

그리고 특히 재치료 환자중에서도 다음의 기록된 ③번 치료를 받은 자들은 과거의 병력기간이 더 길어서 전부 5년이상이었으며 병변의 변화성도 90%가량이(Z)에 해당 되였다.

재치료환자 67명에 있어서 과거의 치료를 조사해 보면 INH, SM, PAS, 1314(1321), PZA, CS, KM, TB-1(Thiacetazone)중에서 이것들을 전부 써본 자가 37명 C.S만을 안써본 자가 16명, 그리고 이 차약을 한가지도 안 써본 자가 14명이였다.

마이암부톨의 용법과 병용 약물

마이암부톨은 1일 1회 아침식전 1시간에 내복시켰으며 용량은 지시된 대로 처음 2~3개월은 25~20mg/kg BW. 그 다음은 15~(20mg)/kg BW로 했으며 계속기간은 6~11개월이 대부분으로 77.92%이고 12개월이상은 22.08%이며 최장 18개월까지 계속한 것이 2예 있었다.

Drug Combination Regimes

④ For Initial Treatment Cases (10 cases)

- ① INH+SM+ MBT 5 cases
 ② INH+SM+PAS+MBT 5 cases
 ③ For Retreatment Cases (67 cases)
 ③ MBT+INH 44 cases
 ④ MBT+INH +CS+CPM 9 cases
 ⑤ MBT+INH+1321 10 cases
 ⑥ MBT+INH+1321+PZA 4 cases

※ ③은 과거에 모든 이차약을 다 사용한 환자와 CS를 사용하지 않은 환자 일부에게 ④는 CS를 사용하지 않은 환자의 일부에게, ⑤⑥은 이차약을 도무지 안써 본자에게 처방했다.

Duration of Treatment with MBT

6~11 mos	60 cases(77.92%)
12~18 mos	17 cases(22.08%)
※ (Less than 5 mos	30 cases)

관찰결과 와 검토

총체적인 치료효과를 대체적으로 보면 초치료 환자 10명은 렌트겐사진 상에서 중등도 이상의 호전을 가져 온 것이 70%이며 균음성화율은 100%인데 비해서 재치료환자군에서는 렌트겐사진 소견이 중등도 이상으로 호전된 것이 겨우 31.34%뿐이고 균음성화율은 53.13%이었다. 이러한 성적들은 대체로 Bobrowitz(1965) (1967), Donomae (1966), Kim, K. S. (1970) 등의 것과 대동소이하고 마이암부들의 효과를 판정하는데 있어서 대체적인 기준은 이정도라고 할 수가 있을 것이다.

결핵균의 억제내성 문제만을 도의시 한다면 INH와 SM 만으로도 균음성화율은 95% 이상이 될 수 있을 것이라는 것이 일반적인 상식이지만 그러나 MBT의 첨가가 여기에 대해서 약간의 증가를 가져올 수 있을 것은 물론이며 만약 우리나라와 같이 내성균에 의한 결핵감염의 위험성이 높은 곳에서는 이미 오래동안 사용된 바 있

는 여러가지의 이차약들까지도 무력화되어 있을 것이 예상되므로 초치료에 있어서도 MBT를 사용할 수 있는 소지가 예견된다고도 할 수 있을 것이다. 그러나 과연 이렇게 고가인 약을 얼마나 자주 사용할 수 있겠느냐 하는 점과 또 이때에 PAS와 대체할 수 있느냐 하는 문제가 제기될 것이다. 저자가 여기에 대해서 명확한 해답을 할 수는 없지만 초치료 환자라도 그 병세가 중할 때는 MBT를 첨가 병용하는 것이 좋다고 믿는다.

그런데 이때에 Bobrowitz (1967) Donomae(1966) 등은 PAS를 대체할 수 있다고 했는데 SM, INH, MBT로 하고 PAS를 빼느냐 혹은 SM, INH, PAS, MBT로 해서 PAS까지도 병용하느냐 하는 문제는 병세의 경중과 PAS의 부작용 유무에 따라서 개별적으로 결정할 것이라고 생각된다. 균음성화와 렌트겐소견의 호전 시기를 구분해 보면 일반적인 화학요법에 있어서의 경우와 마찬가지로 균음성화가 렌트겐소견의 호전보다 좀 빨리 시작되어서 치료개시 후 3개월이 되면 28.57% 대 17.86%로 되는데 그후 8개월 까지에는 두가지가 모두 최대한으로 달성되어서 균음성화의 92.86%와 렌트겐소견 호전의 82.15%가 달성되고 9개월 이후에는 극소수만이 이루어지는 것을 알 수 있었다. MBT 치료 중에 악화에는 1예

Time Table of Sputum Conversion

Duration of Treatm.	Initial cases	Retreat cases	Total	%
→3mos	3	9	12	28.57%
4~8mos	5	22	27	64.29%
9mos→		3	3	7.14%
Total	8	34	42	100%
No. observed	8	64	72	
Rate. conversion	100%	53.13%	58.33%	

Time Table of X-ray Improvement(The cases with a slight improvement were disregarded)

Duration of treatm.	Moderate improve		Marked improve		Total	
	Initial	Retreat	Initial	Retreat	No.	%
→3mos	2	2	1		5	17.86%
4~8 mos	2	10	2	4	18	64.29%
9mos→		4		1	5	17.86%
Total	4	16	3	5	28	100%
No. observed	10	67	10	67	77	
Rate. improvem.	40%	23.88%	30%	7.44%	36.36%	

1었는데 18개월간 계속 치료중에 렌트겐사진 소견은 후 1에 가서 현저히 악화되어서 다른 병질을 더 형성하게 되고 객담은 계속 양성이었다. 이 환자는 중등증 재치 환자이며 과거에 모든 이차약을 다 사용해 봤기 때문에 MBT와 INH 만을 사용했으며 정신적 육체적 과로를 계속했다는 결핵치료 중의 섭생의 결합이 있었던 것도 약조건의 하나라고 지적된다. 이런 점에서 볼 때 화학요법의 발달과 더불어 안정요법을 무시하게 되었고 심지어는 입원치료의 불필요성을 주장하기도 하지만 그러나 임상가로서의 주장은 역시 적당한 안정의 병용의 필요성을 인식하지 않을 수가 없다고 믿는다(Lee, J. S. 1964)는 저자의 소신은 여전하다.

재치료환자에 있어서 각개 병합군의 수효와 병세는 대칭적이 못됨으로 확실한 비교를 할 수가 없지만 그러나 대체적인 인상으로 보면 균음성화율에는 별다른 차이점을 찾아내기가 어려운데 렌트겐사진의 호전율에 있어서는 Regime ③이 현저하게 나쁜데 이것은 MBT 이외의 이차약을 사용하지 않았다는 이유 즉 MBT도 다른 이차약들과 병합하므로써 효과가 증강한다는 것을 증명한다는 것 보다는 오히려 과거의 모든 이차약들을 다 사용했는데도 효과가 없었던 환자들이므로 결국 그 병변이 몹시 진구하고 변화성이 없으므로 렌트겐사진의 호전을 가져올 수 있는 여지가 없었다는 것이라고 해석하는 것이 옳을 것이다. 이것을 뒷바침하는 단적인 증거는 렌트겐사진의 현저한 호전이 초치료 자에서는 30%인데 재치료 환자에서는 겨우 7.46%뿐이라는 점이나 또는 병변의 변화성이 많은 X군은 중등도 이상의 호전율이 91.67%인데 비해서 변화성이 없는 Z군에서는 겨우 16.28%뿐이라는 점이라고 하겠다. 화학요법의 일차적 목표는 원인균의 근절이니가 결국 치료효과의 판정은

균음성화의 다과에 따르는 것이라고 할 수가 있을 것이다. 이것도 병변이 진구성이고 변화성이 적은 경우에는 저율이며 화학요법제가 강력하면 이론적으로는 어떠한 경우에도 균음전 만은 이루어질 수가 있다고 할수도 있겠지만 그러나 역시 조기진단 조기치료가 결국은 균음성화율을 상승시키는 데에 있어서도 매우 중요한 요인이 된다는 것을 인정하지 않을 수가 없을 것이다.

Effectiveness of Different Combinations

	X-ray Improvem.	Sputum conversion
(Initial Treatment cases)		
Regime ① 5 cases	80%	100%
② 5 cases	60%	100%
(Retreatment cases)		
Regime ③ 44 cases	16.42%	50%
④ 9 cases	44.44%	62.5%
⑤ 10 cases	40%	60%
⑥ 4 cases	50%	50%

MBT의 부작용

단기간 사용자 까지 합해서 MBT 사용자 총수 107명 중에서 부작용의 출혈율은 도합 4.67%(5명)으로서 이들은 모두 투약을 중지했다. 이 중에서 2예(1.87%)는 과민성반응이라고 할수 있으며 구토감, 열감, 전신관절과 근육의 동통을 단 일회 혹은 이회 복약 후 호소했는데 일에는 과거력에서 페니실린주사 후 속에 빠졌던 일이 있으며 다른 일에는 아스피린에 대한 과민성이 있어서 fixed exanthem을 가지고 있었다. 이들은 소량씩 MBT를 다시 투여해서 같은 과민성반응이 나타남을 확

Differences of Results and the Classifications of the Disease

	No. observed	X-ray Improvement			No. observed	Sputum converted
		moderate	marked	total		
Min.	10	3(30%)	2(20%)	5(50%)	8	8(100%)
MA	49	14(28.59%)	4(8.16%)	18(36.75%)	47	24(55.32%)
FA	18	3(16.67%)	2(11.11%)	5(27.78%)	17	8(47.06%)
total	77	20(25.97%)	8(10.39%)	28(36.36%)	72	42(58.33%)
X	12	6(50%)	5(41.67%)	11(91.67%)	10	10(100%)
Y	22	8(36.36%)	2(9.09%)	10(45.45%)	21	12(57.14%)
Z	43	6(13.95%)	1(2.33%)	7(16.28%)	41	20(48.78%)

※ X=Easily Changeable Y=Intermediate Z=Hardly Changeable according to author's classification

※ The results were more well correlated with the dynamic classification rather than usual extent classification

인했다.

시력장애는 3예(2.8%)에서 나타났는데 출현시기는 3 내지 5개월간 복약중이었으며 2예는 그 증상이 아주 경미해서 약 중지 후 2~3주일에 회복되었는데 1예는 약 중지후 6개월이 되었어도 완전 회복이 안되어서 신문의 잔글씨를 보기가 거부하다는 상태에 있다. 이 밖에 환자가 약설명서를 보고서 시력장애의 부작용이 있다는 것에 겁을 먹고 복약을 거부한 것이 1예 있으며 상상적인 가성시력장애를 호소한 자가 2예 있었으나 이들은 모두 중증인 재치료 환자로서 MBT의 부작용이 약간 있더라도 이것을 사용하지 않을 수가 없다는 점과 또 불가역적인 심한 시력장애라는 것은 의사의 지도를 잘 받으면 대부분이 예방될 수 있다는 점을 잘 설명하고 이해시키므로써 치료를 계속할 수가 있었다. 그러나 하야간 현재로서 MBT의 가장 큰 결점은 시력장애의 부작용과 약값이 너무 비싼 것이라고 안할수가 없다.

부작용의 발생빈도에 있어서 다른 보고들과 비교해 보면 Kim, K. S. (1970)이나 Baba et al(1967)보다는 적지만 Bobrowitz(1965)나 Kass(1965)보다는 좀 많은 편이며 특히 다른 보고에서는 별로 지적된 바가 없는 전신반응 광민성 현상 때문에 복약을 할수가 없는 예도 있다는 점에 대해서는 금후에 유의해야 할 문제라고 하겠다.

결 론

1) 통원치료 중인 폐결핵 환자 107명에 대하여 마이암부틀을 복용시켰으며 이 중에서 6개월 이상의 치료를 계속한 77명에 대하여 그 임상결과를 검토해 보았다.

이 중에서 10명은 초치료 환자이고 67명은 과거 병력이 평균 6.5년인 재치료 환자들인데 과거의 이차약을 써보지 않은 자는 겨우 14명뿐이었다.

2) 마이암부틀의 사용량은 25~15mg/kg BW를 아침 식전 한시간에 일회에 주었으며 초치료의 경우엔 INH, SM 혹은 INH, SM, PAS와 겸용했고 재치료환자에게는 대부분 INH 한가지 만을 겸용했으나 약간에 있어서는 과거의 사용한 일이 없는 이차약을 한가지 혹은 두가지 골라내서 겸용했다.

3) 치료 개시후 6개월 내지 12개월사이에 나타난 치료효과를 보면 초치료자에서는 렌트겐사진 소견이 중등도 이상으로 호전된 것이 70%이고 객담검사 음성화율이 100%인데 비해서 재치료환자에서는 대체로 렌트겐사진 호전율이 31.34%이고 균음성화율이 53.13%뿐이었다.

그리고 1예에 있어서는 균이 계속 양성이고 병변이 확실히 악화하였다. 치료효과의 발현시기는 균음성화가

엑스사진 소견의 호전보다 빨라서 치료개시 후 3개월엔 28.57%대 17.86%이지만 두 경우가 다 치료개시 후 4~8개월 사이에 대부분의 효과가 발생되어서 도합 누적 효과율이 균음성화의 92.86%, 렌트겐사진 소견 호전율의 82.15%가 이기간 중에 달성되었다.

4) 재치료환자에 있어서 각기 다른 병용방식에 따른 차이들은 정확하게 비교할 수는 없었지만 과거에 모든 이차약들을 사용했으므로 할수 없이 INH 만을 마이암부틀과 같이 사용한 그룹에선 렌트겐사진 소견의 호전율이 현저히 낮아서 겨우 16.42%뿐이었다. 그러나 저자의 의견으로는 이것은 이들환자군이 가장 변화성이 적은 진구한 병변을 가지고 있었기 때문이라고 했다. 이 환자군에서도 균음성화율은 다른 군과 비슷하게 50%인 것은 마이암부틀이 화학요법제로서 결핵균과 직접 대결했기 때문이라고 할수 있을 것이다.

5) 마이암부틀의 부작용 발생빈도는 총사용자 107명 중에서 볼 때 치료개시 후 수개월에서 나타난 비교적 경한 시력장애가 3예(2.8%)이었고 투약 일회 혹은 2회에 나타난 구토감, 열감, 전신동통 등을 주소로 한 과민성 반응이 2예(1.87%)있었는데 이들은 모두 투약중지 후 곧 회복되었으나 1예의 시력장애는 투약중지 후 6개월이 지나도 아직 완전회복이 못 되었다.

6) 마이암부틀은 일차약에 대한 내성이 있을 때 뿐만 아니라 초치료 환자에 있어서도 병세가 중할 때는 사용될 수 있는 효력이 있는 약들 중의 한가지라고 인정되지만 시력장애의 부작용과 약값이 비싼 점은 큰 결점이라고 하지 않을 수가 없다.

References:

- 1) Baba, H. et al: *Clinical studies on D-2, 2-(ethylenediimino,) di-1-butanol(Ethambuyol, Ebutol), Report 2, Studies on the Side effects. Kekkaku, 1967-1, 42;1.*
- 2) Bobrowitz, I. D., et al: *Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Dis. Chest, 1965-9, 48;239.*
- 3) Bobrowitz, I. D., et al: *Ethambutol-Isoniazid versus PAS-Isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Resp. D., 1967-9, 96;428.*
- 4) Donomae, I. et al: *Treatment of pulmonary tuberculosis with Ethambutol, I, Comparison of the effects of ethambutol and Isoniazid, and Isoniazid and PAS. Jap. J. Chest Dis.,*

1960-10, 25;747 2 Results in retreatment cases.
Ibid, 798.

- 5) Kim, K. S. ; *Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Korean J. Internal Medicine*, 1970-7, 13;473
- 6) Kass, I. ; *Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis, I, Observations on efficacy of combination of KM, Ethambutol and either CS or PZ. Tubercle*, 1965-6, 46; 151
2, *Observations of the efficacy of combinations of*

ethambutol, capreomycin and companion drugs, including 4,4 Diisoamyloxy thiosemicarbanilid. Ibid, 166.

- 7) Lee C. S. , *A clinical study of some important problems in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tb. & Resp. D, Kerea*, 1964, 16;41.
- 8) Sakurrai, H. , et al; *Treatment of Severe and intractable cases of pulmonary tuberculosis with 2,2'-(ethyldiimino)di-I-butanol(Ebutol). Jap. J. Chest D.*, 1965-3, 24;216.