항결핵제가 췌외분비기능에 미치는 영향에 대한 실험적 연구

연세대학교 의과대학 내과교실

李 沅 永

약리학교실

金 源 准 · 洪 思 奭

=Abstract=

Effect of anti-tuberculous agents on pancreatico-biliary function in rats

Won Young Lee, M.D., * Won Joon Kim, M.D., ** Sa Suk Hong, M.D., **

Departments of Internal Medicine and Pharmacology**,
Yonsei University College of Medicine*

The first evidence of human tuberculosis had been noted in bones of mummies since the age of neolithic. "Phthisis" which was the first nomenclature of tuberculosis was introduced into the history in ancient Greek era. Laennec(1804) described the pathologic process of tuberculosis, and Villemin(1865) had successfully transmitted the disease to the experimental animal. Koch(1882) declared his famous Koch's postulation and reconfirmed that tuberculosis was an infectious disease.

New turning point of chemotherapy against tuberculosis was made after introduction of streptomycin, para-aminosalicylic acid, and isoniazid. Subsequently various drugs have been developed for clinical use. Rifampicin is the most recent antibiotic developed for tuberculosis.

Molitor(1949) reported side reactions induced by streptomycin such as hearing difficulty, tinnitus, vertigo, and etc.

Waksman (1958) also reported some side reactions caused by kanamycin, capreomycin, and viomycin. Isoniazid which is the most potent and least toxic drug, might also cause serious peripheral neuritis, and rarely cause hepatic necrosis which is almost fatal. Ethambutol is another less toxic drug, but it might cause retrobulbar optic neuritis. The latest rifampicin has rather bizarre untoward reactions which include digestive disturbances, hepatotoxicity, and thrombocytopenia.

So far various toxicities of anti-tuberculous drugs such as in gastrointestinal, hepatic, and nervous systems have been studied, but few studies were attempted for the secretory func-

tion of glands, particularly about the pancreas. Sometimes, we notice an overt diabetes while we treat tuberculosis patients with one or more of following drugs such as ethambutol prothionamide, and pyrazinamide.

Singh(1972) experimented with a sliced pancreas of rat for excretory function through incubation, and reported that streptomycin increased amylase secretion and decreased tissue content.

Choi(1972) studied an in vivo pancreatco-biliary function with several anti-cancer drugs such as bleomycin, 5-FU, ICRF-159, and methotrexate, and reported that amylase secretion was remarkably increased in methotrexate treated group.

So far, there is no definite study of pancreatco-biliary function on influence of various antituberculous drugs, and this study is particularly designed for this purpose.

Method and Materials:

1. Experimental animal: Albino rats with body weight ranging from 150 to 250 grams were used.

Pancreatco-biliary juice was collected for 2 hours after cannulation.

2. Experimental group:

- a. Experiment 1: Single massive dose of anti-tuberculous drugs (I.P.) administered.

- 1) Control group, saline.
- 2) Streptomycin, 100mg/kg.
- 3) Isoniazid, 100mg/kg.
- 4) Ethambutol, 200mg/kg.
- 5) Cycloserine, 200mg/kg.
- 6) Viomycin, 100mg/kg.
- 7) Pyrazinamide, 600mg/kg.
- 8) Rifampicin, 200mg/kg. (in DMSO solution and oral)

- b. Experiment 2: Repeated administration (I.P.) of anti-tuberculous drugs were used in this series of experiments.

- 1) Rifampicin, 10mg/kg, p.o., twice a week
- 2) Streptomycin, 15mg/kg, i.p. twice a week
- 3) Ethambutol, 25mg/kg, i.p., twice a week

Similar experiment were conducted both first and fourth weeks respectively, and liver and pancreas were taken out for pathologic examination.

- c. Determination of enzymes:

Bilirubin and cholate values were checked by method modified by Irvin et al (1944) and Magee et al (1952).

Amylase determination was made by Sumner's method (1924).

Lipase determination was made by Cherry and Crandall's method (1932).

Results:

The effect of anti-tuberculous drugs on the pancreatco-biliary function were studied using albino rats. The drugs were administered in two ways: single toxic dose and repeated therapeutic doses.

The followings are summary of results obtained from the experiment:

1. Pancreatco-biliary secretion was remarkably inhibited in viomycin and rifampicin

treated groups, and significant inhibition was observed in streptomycin, isoniazid, cycloserine treated groups. Ethambutol, kanamycin, and pyrazinamide treated groups showed no significant changes to compare with the control group.

2. Bilirubin concentration was significantly increased in ethambutol, kanamycin, and cycloserine treated groups, however, it was somewhat decreased in streptomycin group.
3. Amylase secretion was remarkably decreased both in viomycin and rifampicin treated groups, and it was significantly decreased in streptomycin treated group.
4. Lipase secretion was remarkably decreased both in streptomycin and rifampicin treated groups, but it was significantly increased in cycloserine, kanamycin, and pyrazinamide treated groups.
5. Cholate secretion was decreased in ethambutol treated group, but it was rather increased in viomycin treated group.
6. In repeated therapeutic doses, pancreatobiliary secretion was remarkably decreased in one week in ethambutol treated group. But rifampicin treated group showed slight decrease both in one week and four weeks after treatment. There were little changes in bilirubin.
7. In repeated therapeutic doses, amylase secretion was remarkably decreased in ethambutol treated group for one week, and slightly decreased in rifampicin treated group for four weeks. Lipase secretion was remarkably decreased in ethambutol treated group for one week.
8. Pathological examination of excised liver showed some degree of fatty degeneration in streptomycin treated groups for one and four weeks and in ethambutol treated group for one week.

I. 서 론

결핵은 역사적으로 이미 신석기시대에 찾아 볼 수가 있었다. 즉 그 증거로 미이라의 뼈에 골결핵이 인정되었고, 페루시아의 미이라에서 폐와 폐문부 임파절의 석회화병변이 인정된 것들을 들 수가 있다. 그 후 회랍시대에는 "phthisis"라는 말로서 소개된 것도 있다. 근대에 와서 Laennec(1804)이 결핵의 병리학적인 진전에 대하여 기술하였고, Villemin(1865)은 실험동물에서 결핵을 감염시킨 보고도 있고, 동물 감염의 감수성에 대하여 보고한 바도 있다. 그 후 Koch(1882)가 결핵균을 발견하고 Koch's postulation으로 병원성을 입증하여 비로서 전염성 질환임을 결정적으로 확인하게 되었다. (결핵 1974).

결핵치료에 획기적인 계기를 가져오게 한것은 Waksman(1945)의 streptomycin 개발을 선두로 하여 Lehman(1946)의 para-aminosalicylic acid 및 Fox(1951)의 isonicotinic acid hydrazide 개발로 인한다고 하였

다. 그후 여러가지 우수한 약제 개발이 계속되어 최근에는 rifampicin이 출품되기까지 이르렀다(결핵 1974).

항결핵제의 최초의 물질인 streptomycin은 투약중 난청, 이명, 현훈이 나타난다고 보고 하였고(Molitor 등, 1946), 그 후 개발된 aminoglycoside제 항생제인 kanamycin과 polypeptide제인 capreomycin 및 viomycin은 내이조직의 병변을 일으켜서 청력장애를 초래함을 보고하였다(Waksman, 1958).

Isoniazid는 비교적 부작용이 적은 약제이나 pyridoxine과 포함하여 배설됨으로 pyridoxine 결핍증상으로 말초신경염과 신경증을 일으키며(Oestreicher 등, 1954), 소수의 예에서는 독성간염과 유사한 간세포의 괴사를 초래한 보고도 있다(Mitchell, 1972). Ethambutol은 후안구성시신경염과 scotoma를 일으키고 (Leibold, 1966), insulin의 요구량이 늘어난다고 하였다. Pyrazinamide도 insulin 요구량의 증가, 통풍양관절염(Cullen 등, 1957), 및 간염을 일으킨다고 보고하였다(McDermott 등, 1954). Cycloserine은 주로 중추신경계에 이상으로 신경증 내지는 정신분열증 까지도 유발한

다. Rifampicin은 *Streptomyces mediterrani*에서 추출한 항생물질로 최근에 널리 사용되면서 각종 부작용이 보고되고 있다. 항균작용기전은 RNA polymerase의 억제로 인한다고 알려져 있다. 주요 부작용은 위장장애, 간장독성으로 간염을 일으키고, 혈소판감소성자반병을 일으키고, 심하면 용혈까지도 일으킨다고 보고하였다(Binda 등 1971).

항결핵제의 독성은 있으나 임상적으로 장기투여에 있어서 특히 영향이 중요하여, 따라서 인체장기에 주는 영향에 대하여 많은 추구가 있었다. 주로 간위장장애와 신경제에 대하여 추구하고, 신장기 분비기능 특히 취장에 대한 연구는 찾아보기 힘들다. 당뇨병이 항결핵제 사용도중에 발견되는 수가 있는데 특히 ethambutol, prothionamide 및 pyrazinamide 사용에서 지적되고 있다. 이와 같이 내분비에 영향을 주는 것으로 미루어 항결핵성 약물이 취외분비선에도 영향을 줄 수가 있다고 사료된다.

Streptomycin을 첨가하여 흰쥐의 취장결편을 조직배양액에 넣어 incubate하면서 영양액과 조직의 amylase치를 관찰하여 영양액에는 증가되고, 조직에는 감소된다고 보고하였다(Singh 등, 1972).

일반 흰쥐에 항암제인 bleomycin, 5-FU, ICRF-159 및 methotrexate를 처리한 실험에서 담취액분비량은 현저히 증가되고, 담취액의 amylase치는 methotrexate 투여군에서 현저히 감소되었고, lipase치는 모든 군에서 증가 되었다고 보고한바 있다(崔 1972).

실험적으로 항결핵제가 취외분비에 미치는 영향에 대하여 Singh 등 (1972)의 in vitro 보고가 있으나 in vivo에서의 기능에 대한 보고는 찾아볼 수 없었다. 이에 저자는 임상적으로 널리 사용되는 항결핵제가 취외분비에 미치는 영향을 검색하여 보고 하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험재료

실험동물로 체중 150~250gm의 흰쥐를 사용하였다. 실험약제는 수용성인 streptomycin (SM), isoniazid (INH), ethambutol (EMB), cycloserine (CS), viomycin (VM), kanamycin (KM), 및 pyrazinamide (PZA), 와 비수용성인 rifampicin (RP)을 사용하였다.

B. 실험군배치

단회대량투여실험 : 각군에 10마리씩 흰쥐를 배치하고

흰쥐의 복강내에 하기 약물을 대량(체중 매 kg 당 치료량의 10배이상) 주입하였다.

대조군, 생리적 식염수

Streptomycin, 400mg/kg

Isoniazid, 100mg/kg

Ethambutol, 200mg/kg

Cycloserine, 200mg/kg

Viomycin, 100mg/kg

Kanamycin, 400mg/kg

Pyrazinamide, 600mg/kg

Rifampicin 200mg/kg

장기반복투여실험 : Rifampicin (10mg/kg, 경구), streptomycin (15mg/kg, 복강내주입) 및 ethambutol (25mg/kg, 복강내주입)을 주2회씩 계속 투여하여 제 1주와 제 4주에 각각 담취액을 채취하고, 채취후에 취장 및 간을 적출하여 10% formalin에 고정하여 paraffine 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색 후에 검정하였다.

C. 담취액채취

Secobarbital(30mg/kg)을 흰쥐 복강내에 주입하여 마취를 하고, 실험대에 배면으로 고정하였다. 복부중앙선을 절개하여 미세한 polyethylene 관을 담취관 내에 삽입 고정하고 2시간 동안 채취하였다.

D. 효소측정

담즙성분 및 효소측정에 있어서 bilirubin과 cholate 측정에는 Irvin 등(1944)과 Magee 등(1952)의 방법을 사용하였다.

Amylase 측정은 전분기질에서 유리되는 maltose를 Sumner(1924)법으로 측정하여 mg maltose 로 산출하였다.

Lipase 측정은 Cherry 및 Crandail (1932) 법으로 olive 유 기질에서 유리되는 유리지방산을 Titrator TTT2b(Radiometer, Copenhagen, Denmark)를 이용하여 그 적정에 사용된 N/20 NaOH의 소비량으로 표시하였다.

III. 실험 성적

임상적으로 흔히 쓰이는 항결핵제를 선택하여 취외분비에 미치는 영향을 검색하고자 흰쥐에 약제를 처리하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

Table 1. Effect of anti-tuberculous drugs on pancreatico-biliary secretion in rats after single administration of toxic dose.

	No. of animal	Volume (ml/hr/100gBW)	Bilirubin (mg/ml)	Amylase (mgMaltose/ml)	Lipase (ml N/20NaOH/ml)	Cholate (mg/ml)
Control	19	0.36±0.03	4.3±0.18	5,184±504	72±7.9	6.2±0.26
SM	9	0.27±0.02*	3.4±0.07**	3,363±517*	31±5.0**	4.2±0.25
INH	8	0.27±0.02*	3.7±0.35	6,892±589	42±3.2*	7.5±0.44
EMB	7	0.39±0.04	5.8±0.52**	6,150±549	38±4.4*	3.6±0.42***
CS	9	0.27±0.02*	6.7±0.79***	4,819±619	135±6.1**	5.9±0.75
VM	10	0.19±0.01***	6.8±0.50	1,086±256	20±4.0***	8.2±0.94*
KM	9	0.38±0.05	6.2±0.92**	5,746±1,060	120±17.5*	6.8±0.59
PZA	8	0.31±0.03	5.0±0.54	3,155±610*	100±7.8*	4.4±0.46
RP, I.P.	9	0.19±0.03***	—	688±147***	20±2.5***	5.1±0.52
oral	9	0.24±0.03	—	1,132±168	32±5.9	8.3±0.04

Mean±S.E. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Fig. 1. Changes of pancreatic juice volume by antituberculous drugs after single administration of toxic dose.

A. 단회투여 실험

담취의분비량은 대조군의 0.36 ± 0.03 (ml/hr/100gm BW)에 비하여 viomycin 투여군은 0.19 ± 0.01 로 현저한 감소를 보였다. Rifampicin 투여군(경구)은 0.24 ± 0.03 으로 유의있는 감소를 보였다. 복강내 투여군은 0.19 ± 0.03 으로 현저히 감소 되었는데 용매인 DMSO (dimethyl sulfoxide) 자체의 osmolarity의 영향도 받은것 같다. Streptomycin 투여군은 0.27 ± 0.02 , isoniazid 투여군은 0.27 ± 0.02 , cycloserine 투여군은 0.27 ± 0.02 로 유의있는 감소를 보였다. 그외의 약물들에서는 큰 변동이 없었다(제1표 및 제1도).

Amylase 치는 대조군의 5184 ± 504 (mg maltose/ml)에 비하여 viomycin 투여군은 1086 ± 256 으로 현저한 감소를 보였고, rifampicin(경구) 투여군도 1132 ± 168 로 현저한 감소를 보였다. Rifampicin (복강내) 투여군은 688 ± 147 을 나타내 일층 감소됨을 관찰하였다. Strept-

Fig. 2. Changes of pancreatic amylase by antituberculous drugs after single administration of toxic dose.

Fig. 3. Changes of pancreatic juice lipase by antituberculous drugs after single administration of toxic dose.

omycin 투여군은 3363 ± 517 , pyrazinamide 투여군은 3155 ± 610 으로 유의있는 감소를 보였으나 그외의 약물로서는 대조군과 별 차이가 없었다(제1표 및 제2도).

Lipase 치는 대조군의 72 ± 7.9 (ml N/20 NaOH/ml)

Table 2. Effect of anti-tuberculous drugs on pancreatico-biliary secretion in rats after repeated administration of therapeutic doses

	No. of animal	Volume (ml/hr/100gBW)	Bilirubin (mg/ml)	Amylase (mg Maltose/ml)	Lipase (mLN/20NaOH/ml)
Control	5	0.43±0.09	4.8±0.94	4,800±1,080	78± 9.1
EMB, 1wk	5	0.23±0.03**	8.0±0.53	2,381± 417**	32± 2.6**
4wk	9	0.43±0.07	3.5±0.32	4,743± 617	72± 7.1
SM, 1wk	7	0.38±0.13	6.1±0.21	5,881± 868	61±10.6
4wk	7	0.42±0.03	5.0±0.16	4,366± 630	57± 9.3
RP, 1wk	7	0.32±0.04*	5.4±0.42	5,035±1,026	76± 7.7
4wk	8	0.32±0.03*	5.5±0.69	3,551± 432*	67± 5.8

Mean±S.E. *p<0.05 **p<0.01

Fig. 4. Changes of pancreatic juice volume by anti-tuberculous drugs after repeated administrations of therapeutic doses.

Fig. 5. Changes of pancreatic juice amylase by anti-tuberculous drugs after repeated administration of therapeutic doses.

Fig. 6. Changes of pancreatic juice lipase by anti-tuberculous drugs after repeated administrations of therapeutic doses

에 비하여 viomycin 투여군은 20±4.0으로 현저한 감소를 보였고, streptomycin 투여군의 31±5.0과 rifampicin(경구) 투여군의 32±5.9는 역시 유의있는 감소를 보였다.

Ethambutol 투여군 및 isoniazid 투여군에 있어서 유의 있는 감소를 보였다. 반대로 pyrazinamide 투여군, kanamycin 투여군 및 cycloserine 투여군에 있어서는 유의있는 증가를 나타냈다(제1표 및 제3도).

Bilirubin 치는 대조군의 4.3±0.18(mg/ml)에 비하여 streptomycin 투여군은 3.4±0.07로 감소를 보였으나 cycloserine 투여군(6.7±0.79), kanamycin 투여군(6.2±0.92) 및 ethambutol 투여군(5.8±0.52)은 유의있게 상승하였다. Rifampicin 투여군은 약제의 본래 색채 때문에 측정이 불가능 하였다. 그외의 약제투여군은 큰 변동이 없었다(제1표).

Cholate 치는 대조군의 6.2 ± 0.26 (mg/ml)에 비하여 ethambutol 투여군은 3.6 ± 0.42 로 현저한 감소를 보였고, viomycin 투여군은 반대로 8.2 ± 0.94 로 증가를 보임이 특이하였다(제1표 참조).

B. 장기투여 실험

Streptomycin, ethambutol, 및 rifampicin 투여군에서 1주후와 4주후에 각각 실험하였다.

담취의분비량은 대조군의 0.43 ± 0.09 (ml/hr/100g BW)에 비하여 1주후에 ethambutol 투여군은 0.23 ± 0.03 으로 감소를 보였으나 4주후에는 대조군차와 큰 차이가 없었다. Streptomycin 투여군은 1주후에 0.38 ± 0.13 과 4주후에 0.42 ± 0.03 으로 큰 차이가 없었고 rifampicin 투여군에서도 1주후와 4주후에 대조군과 큰 차이가 없었다(제2표 및 제4도).

Amylase 치는 대조군의 4800 ± 1080 (mg maltose/ml)에 비하여 ethambutol 투여군에서 1주후에 2381 ± 417 로 감소를 보였고, 4주후에는 대조군치와 차이 없었다. Streptomycin 투여군에서는 각별한 변동을 볼 수 없었고 rifampicin 투여군은 1주후에는 5035 ± 1026 으로 대조군과 차이가 없으나, 4주에는 355 ± 432 로 감소를 보였다. (제2표, 제5도).

Lipase 치는 대조군의 78 ± 9.1 (ml N/20NaOH/ml)에 비하여 ethambutol 투여군은 1주후에 32 ± 2.6 으로 현저한 감소를 보였으나, 4주후에는 대조군치에 비해 약간 감소하는 경향을 보였다. Streptomycin 및 rifampicin 투여군은 1주후 및 4주후에도 대조군에 비하여 약간 낮은 경향을 보이나, 유의있는 차이는 아니었다(제2표, 및 제6도).

Bilirubin 치는 대조군의 4.8 ± 0.94 (mg/ml)에 비하여 ethambutol 투여군에서 8.0 ± 0.53 으로 현저한 증가를 보였다. Streptomycin 투여군은 1주후에 경한 증가를 나타냈으나, 4주후에는 대조군치와 차이가 별로 없었다. Rifampicin 투여군에서는 대조군치에 비해서 변동을 볼수가 없었다(제2표 참조).

C. 조직학적 소견

Streptomycin 투여군과 ethambutol 투여군의 1주후에 경미한 간의 지방변성을 볼 수가 있었다. 4주후에는 streptomycin 투여군에서 간의 지방변성이 약간 있었다. 쥐장에는 아무런 병변이 없었다.

IV. 총괄 및 고찰

임상적으로 사용되는 항결핵제는 그 작용기전이 알려진 것도 있지만 아직 확실치 않고, 혹은 거의 불명인 것도 있다. 일례로 항결핵제의 주요 약제인 isoniazid는 명확한 작용기전에 관한 보고는 아직 없다. (Selikoff 등, 1952). Streptomycin은 균세포에서 oxaloacetic pyruvate condensation의 억제제로 세포막의 선택투과성이 변화되고, ribosomal surface에서 m-RNA의 기능을 저해하여 단백질합성장애를 초래함이 지적되고 있다. 기타 aminoglycoside계의 kanamycin과 polypeptide계의 capreomycin이나 viomycin도 작용기전이 streptomycin과 유사한 점이 많은은 시인되고 있다(Garrod 및 O'Grady, 1971).

Ethambutol은 결핵균의 번식에 필수적인 대사물의 합성을 억제한다고 보고 있다(Forbes 등, 1962). Forbes 등(1965)은 ethambutol에 접촉된 결핵균에 RNA의 결핍이 온다고 발표하였다. 즉 배지에 ethambutol을 첨가한 첫 3시간에는 DNA와 기타 단백질합성에 이상이 없으나, 그후에는 점차 감소되어 RNA와 단백질의 비율이 감소되며, 이는 핵산 합성에 중요한 polyamine과 magnesium ion(Mg^{++})의 결핍으로 인한다고 한다(Forbes 등, 1965).

Rifampicin은 RNA nucleotide 사이의 diphosphoric ester bond형성에 필요한 RNA-polymerase의 작용을 억압하여서 항균작용이 있고, rifampicin 내성균에서는 RNA-polymerase activity의 억제제를 볼 수 없다고 주장하고 있다(Binda 등 1971).

본 실험에 사용한 약제중 streptomycin, viomycin과 rifampicin이 막대한 효소단백을 합성분비시키는 쥐장의 기능을 억제하였음은 그 약제의 작용기전과 관련이 있을 것이며 아마도 단백질합성의 억제기전에 쥐액 amylase치의 감소에 반영되었을 가능성이 많다. 항암제에 있어서 methotrexate 투여로 흰쥐 담취액 amylase와 lipase가 현저히 감소되었고 이는 효소단백 합성을 강하게 억제하기 때문이라 추측하고 있다(崔, 1972). 그의 쥐 단백질생성, 이동, 분비과정의 저해로 분비감소를 초래할 수 있다. Singh 등(1973)은 pancreatic macromolecular transport에 관한 연구에서 약제가 쥐장단백합성, 세포내 이동 및 분비에 미치는 효과를 in vitro에서 추구하여 bethanecol은 합성과 이동에는 이상이 없으나, zymogen 과립의 분비촉진 효과가 있고, tetracycline과

amphotericin B는 합성된 단백을 ribosome에서 zymogen 과립으로 이동시키는 과정 뿐만 아니라 zymogen 과립배출도 저해하였다. 본 실험에서도 가장 현저히 취효소분비를 억압한 viomycin과 rifampicin은 합성뿐 아니라 효소단백의 이동 및 배출도 억제되는 것이 아닌가 추측할 수가 있다. 즉 viomycin과 rifampicin은 담취액분비량은 물론 amylase 치와 lipase 치가 공히 억제되어 분비과정이 모두 현저히 억제됨을 알 수가 있다. Lipase 치가 cycloserine, kanamycin 및 pyrazinamide 투여군에서 상승되었음은 특이하여 흥미 있는 현상으로 검색이 필요하다.

Singh 등(1972)은 취장절편을 조직배양액에 넣어 streptomycin 첨가로 amylase가 영양액에 분비된 것과 조직내에 남은 것을 비교한 결과 amylase 치가 영양액에 증가된다고 보고 하였다. 그러나 본 실험에서는 생체내에서 실험한 차이가 있기는 하나 반대의 결과를 관찰하였다. 이와 같은 사실은 in vitro에서 인위적 조건하에 출현되는 결과는 생체내에서 영위되는 현상과 판이한 일이라고 하겠다.

원취에서 rifampicin이 담즙 분비를 증가시킨다는 단편적 보고도 있으나(Binda 등, 1971) 본 실험에서는 단회투여에서 공히 담즙분비 억제를 나타냈고 특히 단회대량투여로 심히 억제됨을 확인하였으며, 다만, rifampicin 자체가 담즙 혹은 취액으로 배출됨으로 보아 분비배출과정에 담즙 혹은 취액구성 물질과 상경적 억제를 나타낼 가능성이 있으므로 앞으로 확인을 요하는 과제이다.

Benz 등(1972)은 취장 amylase 분비가 Mg^{++} 과 cyclic AMP에 의하여 조절받는지여부를 검색하였다. 즉 Mg^{++} 의 배지내 농도가 높을수록 amylase 분비를 자극하지 못한다고 하였다. Ethambutol 항균작용이 군대사에 필수적인 Mg^{++} 의 결합과 관계가 있음이 지적되고 있으나 본 실험에 있어서 ethambutol은 취분비에 큰 영향을 미치지 못하였다.

Guelrud 등(1972)은 취장분비에 대한 adenosine triphosphatase inhibitor인 ouabain, furosemide와 ethacrynic acid의 영향을 검토하여 분비량 및 HCO_3^- 의 감소를 관찰하였으나, Na^+ 와 K^+ 의 농도는 변화 없었다고 하였다. 본 실험에서도 viomycin과 rifampicin에서 분비량의 현저한 감소를 보인 것으로 미루어 ATPase 억제의 관여 여부도 장차 추구할 과제로 생각한다.

반복투여에 따른 영향에 있어서 ethambutol은 일시적 담취액분비 감소를 보일뿐 4주후는 정상으로 복귀

되었고, rifampicin은 4주에 감소 경향이 뚜렷하여지는 것으로 미루어 ethambutol보다 rifampicin의 분비억제가 우세하고 특히 amylase 치는 4주에 억제되므로 반복투여로 인한 단백합성 억제기전의 출현에 연유하지 않나 생각된다.

Actinomycin D와 작용기전이 비슷한 viomycin, streptomycin 및 rifampicin도 microstructure 검색으로 actinomycin D같은 병변을 가져오고 pancreatic acinar cell의 손상도 일으킨다고 지적되었다(Yamaguchi 등, 1971). 또한 Lazarus 및 Shapiro(1972)는 streptozotocin을 사용하여 동물에 당뇨병을 유발하고 islet cell의 변화를 관찰한 바 있다. 그러나 본 실험의 장기투여 예에서는 streptomycin 및 ethambutol 투여로 간세포에 지방변성이 관찰 되었을 뿐 rifampicin 투여군에서는 별 병변을 볼 수가 없었다.

Furesz(1970)는 원취에 rifampicin을 매일 50mg/kg를 투여하여 6개월 관찰하여도 별 이상이 없었다고 보고함으로써 보아 이 약물이 비교적 조직독성이 근소함을 알 수 없다.

Rifampicin 투여군의 복강내 주입과 경구 투여에 있어서 취외분비기능의 차이는 복강내 주입시에 용매로 DMSO를 사용하여 그 osmolarity의 영향이 가미되어 더욱 억제 경향이 심하였으나, 억제하는 양상은 비등하였다.

이상의 실험성적을 종합하여 보면 일부 항결핵제의 대량처치로 간 및 취외분비기능 저하는 비교적 현저하나 임상적으로 가장 많이 사용하는 streptomycin, isoniazid, ethambutol 및 rifampicin 등의 독성은 비교적 경미함을 인지하였다.

V. 결 론

결핵치료에 사용되는 각종 약물을 실험적으로 원취에 단회 혹은 반복 투여하여 초래되는 간 및 취외분비기능의 변동을 검색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 담취액분비량은 streptomycin, isoniazid, cycloserine rifampicin 및 viomycin 투여군에서 현저히 감소되었다. Ethambutol, kanamycin 및 pyrazinamide 투여군에서는 담취액분비량에 큰 영향이 없었다.

2) 담즙의 bilirubin 함량은 ethambutol, kanamycin, 및 cycloserine 투여군에 있어서는 증가를, streptomycin 투여군에서는 저하를 나타내었다.

3) 담취액 amylase 치는 viomycin 투여군과 rifam-

picin 투여군에서 현저한 감소를 나타냈고, streptomycin 군에서도 유의있는 감소를 나타내었다.

4) 담취액 lipase 치는 streptomycin 및 rifampicin 투여군에 있어서 현저한 감소를 보였고, cycloserine, kanamycin, 및 pyrazinamide 투여군에서는 증가를 나타내었다.

5) 담취액 cholate 치는 ethambutol 투여군에서는 감소를, viomycin 투여군에서는 증가를 나타내었다.

6) 장기투여 실험에 있어서 담취의분비량은 ethambutol 1주투여군에서 현저히 감소되고, rifampicin 1주 및 4주투여군에서 약간 감소 되었다.

7) 장기투여 실험에 있어서 담취액 amylase 및 lipase 치는 ethambutol 1주 투여군에서 현저한 감소를 나타냈고, rifampicin 4주투여군에서는 amylase 치의 경한 감소를 나타내었다.

8) 병리조직 소견으로 streptomycin 1주 및 4주 투여군과 ethambutol 1주 투여군에서 간 지방변성을 볼 수 있었으나, 취장 조직에는 특별한 변화를 볼 수 없었다.

참 고 문 헌

결핵 : 대한결핵학회 · 대한결핵협회, 1974.

Benz, L., Eckstein, P.B., Matthew, E.K., and Williams, J.A.: Control of pancreatic amylase release in vitro; effects of ion, cyclic AMP, and colchicine. *Br. J. Pharmac.*, **46**:66, 1972.

Binda, G., Domenichini, E., Gottardi, A., Orlandi, G., Ortelli, F., Pacini, B., and Fowst, G.: Rifampicin, a general review. *Arzneimittel Forschung*, **12a**, December, 1971.

崔龍萬 : 수중항암제가 흰쥐의 간취의 분비선에 미치는 영향, 연세의학대 논문집, **5**:81, 1972.

Cherry, I.S. and Crandall, L.A. Jr.: The specificity of pancreatic lipase: Its appearance in blood after pancreatic injury. *Am. J. Physiol.* **100**:266, 1932.

Cullen, J.H., Levine, M. and Fiore, J.M.: Further studies of the hyperuricemia produced by pyrazinamide. *Am. J. Med.* **23**:587, 1957.

Forbes, M. and Kuck, N.A.: Studies on the mode of action of ethambutol. *Bacteriol. Prom.*,

123, 1962. (cited from Grassic C., *Minerva Medica* **58**:3, 1967)

Forbes, M., Kuck, N.A., and Peets, E.A.: Effect of ethambutol on nucleic acid metabolism in *Mycobacterium smegmatis* and its reversal by polyamines and divalent cations. *J. Bact.*, **89**:1299, 1965.

Furesz, S.: Chemical and biological properties of rifampicin. *Antibiotica et Chemotherapia (Switzerland)*, **16**:1, 1970.

Garrod, L.P. and O'Grady, F.O.: *Antibiotics and Chemotherapy*, 3rd Ed., London: Churchill, 1971.

Guelrud, M., Rudick, J., and Janowitz, H.D.: Effects of some inhibitors of sodium transport (Adenosine Triphosphosphatase Inhibitors) on pancreatic secretion. *Gastroenterology*, **62**:540, 1972.

Irvin, J.L., Johnston, C.G. and Kopalz, J.: A photometric method for the determination of cholates in blood and bile. *J. Biol. Chem.* **153**:439, 1944.

Lazarus, S.S., and Shapiro, S.H.: Streptozotocin induced diabetes and islet cell alterations in rabbits. *Diabetes*, **21**:129, 1972.

Leibold, J.E.: The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann. N.Y. Acad Sci.*, **135**:904, 1966.

Magee, D.F., Kim, K.S. and Ivy, A.C.: Dietary factors influencing output of bile acid: amino-acids. *Am. J. Physiol.* **169**:317, 1952.

McDermott, W., Ormond, L., Muschenheim, C., Deuschle, K., McCune, R.M., and Tompsett, R.: Pyrazinamide-Isoniazid in tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, **69**:319, 1954.

Mitchell, R.S.: INH hypersensitivity and toxicity reaction. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **105**:139, 1972.

Molitor, H., Grassle, O.E., Kuna, S., Mushett, C. W., and Silber, R.H.: Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **86**:151, 1946.

Oestreicher, R., Dressler, S.H. and Middlebrook,

- G.: Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, **70**:504, 1954.
- Selikoff, I.J., Robitzek, E.H., and Ornestein, G.G.: Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazide derivatives of isonicotinic acid. *J.A.M.A.*, **150**:973, 1952.
- Singh, M., Black, O. and Webster, P.D.: Effect of drugs on pancreatic amylase secretion in vitro. *Gastroenterology*, **64**:449, 1972.
- Singh, M., Black, O. and Webster, P.D.: Effects of selected drugs on pancreatic macromolecular transport. *Gastroenterology*, **64**:983, 1973.
- Sumner, J.B.: The estimation of sugar in diabetic urine, using dinitrosalicylate. *J. Biol. Chem.* **62**:287, 1924.
- Yamaguchi, K., Kobayashi, Y., Sato, T., Herman, L., Marsh, W.H., Rosenstock, L. and Fitzgerald, P.J.: Pancreas acinar cell regeneration. IX. Effect of actinomycin D on microstructure. *Amer. J. Path.*, **64**:337, 1971.
-