*肺結核患者에 있어서의 甲状腺 I^{131} 攝取率에 관한 研究

釜山大學校 醫科大學 內科學教室

申 永 基

=Abstract=

Studies on I^{131} Uptake of Thyroid Glands in Pulmonary Tuberculosis Patients.

Yung Kee Shin, M. D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Busan National University. Busan, Korea

Author studied 24 hours I^{131} uptake as a thyroid function test of 80 tuberculosis patients treated at the Dept. of Internal Medicine, Busan National University Hospital. Neither the extent of diseases nor the duration of disease had relationships with I^{131} uptake. But significant relationship was observed between PAS-taking and I^{131} uptake. Among 25 cases of PAS-taking group, there observed 15 cases of lower uptake below 15% and the mean uptake of PAS-taking 25 cases was 18.8%, on the other hand, those of initial untreated group and secondary drug group without PAS were 27.6% and 26.6% respectively.

緒 論

Paraaminosalicylic acid(以下 PAS 로 略함)를 장기 투여받은 환자에서 甲状腺腫이 올 수 있으며 때로는 粘液水腫을 동반한다는 것을 처음으로 報告한 것은 1951年 Clausen 및 Kjerulf-Jensen¹⁾에 의해서이고 以來 Komrower²⁾, Librach³⁾ 등 외에도 많은 學者들에 의해서 PAS와 甲状腺機能의 關係에 對해서 研究發表되었다. 著者は 肺結核患者에 있어서 甲状腺機能을 調査하기 위하여 24時間 I^{131} 攝取率을 檢査하였으며 藥物의 종류에 따른 甲状腺機能에 미치는 영향, 그리고 病變의 범위, 病歷의 期間과의 關係에 대해서 檢討를 시도하여 보았기에 報告하는 바이다.

觀察對象 및 方法

1970年 1월부터 1976年 8월까지 사이에 釜山大學校 本 研究의 研究經費의 一部는 結核學會 補助費로 이루어졌음.

醫科大學 附屬病院 內科에서 진료한 외래 및 입원환자 80例를 觀察對象으로 하였다. 그중 結核化學療法을 전혀 받지 않았던 例가 35例였고 나머지 45例에 있어서는 여러가지 化學療法을 받고 있는 患者들이었으며 이중 25例는 PAS를 포함하지 않는 2次藥投與群이었는데 rifampicin, ethambutol, prothionamide, pyrazinamide, capreomycin, kanamycin 등을 두 가지 혹은 그 이상을 병합투약 하고 있는 患者들이었다. 투약기간은 1次藥群은 4個月 정도이었다.

觀察對象 例의 男女別 및 年齡分布를 보면 男子가 60例 女子가 20例였고 年齡은 20세 이상 50세 미만이 대부분을 차지하여 73例가 이 年齡層이었다 (Table 1).

病變의 범위는 美國 N. T. A. 分類上 輕症에 속한 例가 23例, 中等症이 27例, 重症이 30例이었고 14例에서 空洞을 認定할 수 있었다 (Table 2). 病歷은 6個月以內的 비교적 診斷된지 오래 안되는 例들이 37例로 約半數를 차지하였고 3년 이상의 長期病歷을 가진 例가 13例였다 (Table 3).

I^{131} 攝取率을 檢査할 對象患者의 선택에 있어서 유의

Tabel 1. Age & Sex Distribution of Patients observed

Age	Sex	Male	Female	Total
10—19		1	2	3
20—29		17	5	22
30—39		15	7	22
40—49		14	3	17
50—59		10	2	12
60—69		3	1	4
Total		60	20	80

Table 2. Extent of Diseases (NTA)

Extent	Sex	Male	Female	Total
Min.		17	6	23
M-A		18(5)	9(2)	27
F-A		25(6)	5(1)	30

() : Cavitory cases

Table 3. Duration of Diseases

Duration	Extent	Minimal	M-A	F-A	Total
-6mos		9	14	14	37
6 mos-1 yr		7	5	2	14
1 yr -2 yrs		3	4	3	10
2 yrs -3 yrs		1	2	3	6
3 yrs-		3	2	8	13

한 것은 檢査前에 I^{131} 攝取率에 영향을 줄 수 있는 食餌 또는 藥物投與의 유무를 調査하여 그러한 事實이 없음을 確認한 후에 檢査를 施行하였으며 또한 I^{131} 攝取率에 영향을 줄 수 있는 疾患이나 狀態에 있는 患者들은 對象에서 除外하였다. 그리고 觀察例中 肉眼的으로나 觸診上 뚜렷한 甲狀腺腫을 認定할 수 있었던 例는 1例도 없었다.

成績分析에 있어서는 病變의 범위, 病歷의 기간 그리고 投藥藥物群과의 關係를 주로 관찰하였다. 그리고 病變의 範圍, 病歷기간의 成績檢討에 있어서는 顯著하게 I^{131} 攝取率의 低下를 보인 PAS 含有群은 除外시키고 攝取率 平均値가 거의 비슷하게 나온 未投藥群과 2次藥群 55例를 對象으로 하였다.

觀 察 成 績

1. 全對象患者의 24時間 I^{131} 攝取率의 範圍

總觀察例 80例의 初回 24時間 I^{131} 攝取率의 범위는 5.6~45.7%이었으며 15% 未滿의 소위 低甲狀腺機能狀態라 할 수 있는 例는 9例(11.25%)였고 그 중 7例가 PAS 併合投藥群에 속한 환자였음은 주목할만 하다. 16~30%의 범위에 있었던 例가 55例로서 대부분을 차지하였고 31~50%의 범위에 있었던 例가 16例였다. 50%를 넘는 患者는 1例도 볼 수 없었다(Table 4).

Table 4. Range of 24 hrs. I^{131} uptake

Uptake(%)	Sex	Male	Female	Total
—15		6	3	9
16—30		41	14	55
31—50		13	3	16

2. 病變의 범위와 24時間 I^{131} 攝取率

美國 N. T. A. 分類別로 I^{131} 攝取率을 보던 輕症이 平均 26.7% (16.9~39.0%)이었으며, 中等症이 28.1% (9.2~37.4%), 重症이 27.1% (6.3~45.7%)로 나왔다. 따라서 病變의 범위와 I^{131} 攝取率間에는 有意義한 差異를 認定할 수 없었다(Table 5).

3. 病歷의 期間과 24時間 I^{131} 攝取率

病歷期間을 1年미만, 1~2年, 2年以上으로 임의 구분하여 攝取率과의 關係를 調査하여 보았는데 1年未滿群이 平均 27.7% (6.3~45.7%), 1~2年群이 平均 25.7% (9.2~34.7%), 2年以上群이 平均 27.6% (18.4~34.5%)로 나와 病歷의 기간과 I^{131} 攝取率間에도 有意義한 關係를 보지 못하였다(Table 6).

4. 投藥群別 24時間 I^{131} 攝取率

전혀 投藥을 받은 일이 없는 初診群의 攝取率 平均値는 27.6% (6.3~45.0%)였고 2次藥을 投藥받는 群에서는 26.6% (9.2~37.4%)로서 兩群間에는 有意義한 差異를 認定할 수 없었고 PAS 含有群에서는 平均攝取率이 18.8% (5.6~32.9%)로 上記兩群에 比해서 有意義한 差異 ($P < 0.01$)를 볼 수 있었다. 더구나 이 群에서는 25例中 7例에서 攝取率이 15%未滿의 低甲狀腺機能狀態를

Table 5. I^{131} uptake and Extent of Diseases

Extent	Minimal	M-A	F-A	
Uptake(%)	33.3	34.7	26.6	20.6
	39.0	36.2	18.4	24.0
	34.2	27.9	20.1	37.2
	16.9	25.0	22.0	27.3
	25.4	9.2	31.4	29.0
	23.7	37.4	45.0	27.0
	18.2	33.0	26.3	24.2
	26.5	22.2	30.2	18.0
	20.3	33.5	19.2	28.3
	27.0	28.8	25.2	
	30.2	25.1	25.3	
	25.2	35.2	29.8	
	28.0	27.5	6.3	
	27.8	25.5	45.7	
		27.3	34.5	
		21.5	21.0	
Mean	25.84 $\pm$ 5.91	28.13 $\pm$ 6.90	26.90 $\pm$ 8.33	

Table 6. I^{131} uptake & Duration of Diseases

Duration	1 yr. ↓		1-2yrs.	2yrs. ↑
Uptake (%)	26.6	39.0	27.9	30.2
	33.3	34.2	23.7	27.3
	20.1	19.2	9.2	20.0
	22.0	37.4	28.3	27.0
	16.0	18.2	34.0	25.2
	25.3	21.0	20.3	28.0
	25.4	25.0	24.2	27.8
	28.8	36.2	25.5	18.4
	29.8	36.2	27.3	31.4
	6.3	18.0	27.5	33.0
	25.1	35.2	34.7	26.3
	45.7	37.2		30.2
	45.0	27.0		25.2
	22.2	21.5		34.5
	33.5			20.6
Mean	27.67 $\pm$ 8.79	25.69 $\pm$ 6.57	27.61 $\pm$ 4.11	

Table 7. I^{131} uptake & Drug Regimen

Regimen	Initial group (35 cases)			PAS group (25 cases)		Secondary group (20 cases)	
Uptake (%)	26.5	26.6	28.8	28.2	5.6	34.7	27.3
	28.3	23.7	29.8	17.3	22.2	36.2	25.5
	18.0	33.3	6.3	14.3	19.4	18.4	24.2
	37.2	20.1	25.1	19.0	18.0	27.9	29.0
	21.5	22.0	45.7	17.7	9.3	9.2	27.0
	34.0	45.0		10.1	18.5	37.4	
	27.3	22.2		14.0	20.2	31.4	
	27.5	30.2		16.3	18.2	33.0	
	20.3	33.5		20.7	14.2	26.3	
	35.2	39.0		21.3	20.7	25.2	
	27.0	34.2		31.0		18.2	
	30.2	19.2		29.8		21.0	
	25.2	16.9		8.3		34.5	
	28.0	25.3		32.9		25.0	
	27.8	25.4		23.7		20.6	
Mean	27.61 $\pm$ 7.67			18.84 $\pm$ 6.74		26.60 $\pm$ 6.81	

나타내었다 (Table 7).

5. 2次 追跡試驗

藥物投與歴이 없는 初診群中 PAS 併合투여한 6例에서 3個月以上 투약한 後 2次 檢査를 施行하였는데 그中 2例에서 15%未滿의 低機能狀態를 보였고 平均値는 투약前 30.7%에서 투약後 2次 攝取率 檢査에서는 26.3%로 되었다. 그리고 PAS 併合群 5例에서 投藥變更없이 約 3個月後에 2次 攝取率 檢査를 해본 결과 1例에서 뚜렷한 減少를 보인 以外에 대체로 큰 변동이 없어 平均値도 1次 2次가 各各 25.4%, 23.9%였다. 2次 投藥群 4例에서도 投藥變更없이 3~4個月後에 2次 檢査를 해보았는데 뚜렷한 變動을 볼 수 없었다. 그러나 PAS 併合治療에서 2次 藥으로 變更한 3例中 1例에서 攝取率이 14.0%였던 것이 4個月後에 25.3%로 增加함을 볼 수 있었다. (Table 8).

考 按

肺結核과 甲狀腺機能사이에 어떤 關係가 있는지 究明해 보기 위하여 本研究을 시도해 보았는데 甲狀腺機能

Table 8. Serial I^{131} uptake & Drug Regimen

Drug regimen	First uptake (%)	Second uptake (%)
Initial→PAS regimen	33.5	30.5
	29.8	32.5
	22.0	12.8
	37.2	14.8
	34.0	35.1
	27.5	32.1
Average	30.7	26.3
Continuously PAS regimen	32.5	21.2
	23.7	20.0
	21.3	25.5
	20.7	23.2
	28.2	29.5
Average	25.4	23.9
Continuously Secondary regimen	21.0	21.5
	18.2	14.2
	36.2	33.5
	21.0	26.2
Average	24.1	23.9
PAS regimen	22.7	25.1
→Secondary regimen	19.0	20.4
	14.0	25.3
Average	18.6	23.6

檢査로서는 24時間 I^{131} 攝取率을 보았고 I^{131} 攝取率과 病變의 범위, 病歷의 期間 그리고 抗結核藥劑와의 關係를 調査檢討해 보았다. 그 結果 病變의 범위 및 病歷의 期間과 I^{131} 攝取率間에는 相關關係를 設定하지 못하였고 藥物 特히 PAS을 含有하는 投藥群에서 攝取率의 低下를 볼 수 있었다. PAS가 甲狀腺機能에 影響을 준다는 것은 Clausen 및 Kjerulf-Jensen¹⁾이 1951년에 처음으로 報告한 以來 많은 研究家들이 PAS를 持續的으로 투여할 경우 粘液水腫, 甲狀腺腫등을 유발할 수 있으며 肉眼的으로 뚜렷한 變化가 보이지 않은 경우에도 抗甲狀腺作用이 分明히 있음을 報告하고 있다.

Hanngren⁸⁾은 사람에게서 PAS 靜脈投與後 45분에 甲狀腺에서 放射性沃素의 攝取가 中止되는 것을 觀察하였으며 이 抑制效果는 15時間 지속되었고 그後에는 다시 iodine 攝取가 可能해짐을 보았다. Sutherland⁹⁾도

類似한 所見을 發表한 바 있다. Kjerulf-Jensen¹²⁾ 등은 쥐에서 PAS와 aminophenol을 먹인 後 甲狀腺細胞의 增殖을 觀察하였다.

Angel R.W.⁶⁾ 등은 實驗的研究을 통하여 PAS가 直接的인 抗甲狀腺作用에 있음을 報告하였는데 機轉으로서는 間接的으로 다른 因子나 他內分泌臟器를 통해서가 아니고 直接的으로 甲狀腺에 作用하여 diiodotyrosine 및 thyroxine의 形成을 차단하는데 起因된다고 하였다. 그리고 그 抗甲狀腺效果는 thiouracil보다 조금 弱한 정도라고 하였다. Horn¹¹⁾ 등은 實驗的研究에서 PAS는 iodine 溶液에서 大量的 iodine과 結合할 수 있음을 證명한 바 있다. Angel⁶⁾ 등은 PAS뿐만 아니라 isoniazid, streptomycin에 대해서도 實驗하였는데 前者는 10^{-3} molar concentration에서는 뚜렷한 抗甲狀腺作用을 나타내나 10^{-4} molar에서는 그 作用이 현저히 감소된다고 하였고 後者는 直接的인 抗甲狀腺作用을 거의 볼 수 없었다고 하였다. 그리고 iodine治療는 PAS로 초래된 甲狀腺腫에 效果가 없으나 甲狀腺製劑의 治療는 效果가 있었다고 하였다. 이 事實은 MacGregor⁴⁾도 報告한 바 있다.

一般的으로 甲狀腺에서 thyroxine合成을 妨害하는 物質을 두가지 系統으로 大別할 수 있다. 卽 thiocarbamides와 sulfaguanidine, benzoic acid, salicylic acid 등으로 대표되는 aromatic antithyroid compounds라 할 수 있다. 前者의 作用기전은 甲狀腺내에서 직접적인 化學的 還元作用을 함으로서 無機 iodine을 有機複合 iodine으로 轉換하는데 필요한 酸化作用을 下可能하게 함으로서 thyroxine合成을 妨害하게 된다. 그러나 後者의 作用機轉에 대해서는 아직도 一致된 知見이 없다. Fawcett¹²⁾ 등은 이들 物質이 甲狀腺內에서 어떤 基本的인 iodine과 分子結合을 形成해 버림으로서 tyrosine과 基本的인 iodine과의 結合을 妨害함으로서 hormone合成을 妨害한다고 實驗報告한 바 있으며 앞서 말한 바와 같이 Horn¹¹⁾등도 비슷한 概念을 實驗發表한 일이 있다. Brinkman, G.L.⁷⁾ 등은 11例의 PAS併合治療를 한 患者에서 甲狀腺腫의 發生을 報告하였는데 甲狀腺腫은 PAS투여후 4個月 내지 12個月 사이 平均 6,7個月에 보았다고 하며 그중 2例에서는 粘液水腫이 發生하였다고 한다. 그리고 이들 患者에서 iodine治療는 甲狀腺腫을 退縮시키는데 效果가 없었으나 甲狀腺製劑投與로는 4例에서 完全消失을 보았다고 하며, 3例에서는 PAS投與를 中止하거나 治療가 完了되어 PAS를 끊었더니 2—3週後에 甲狀腺腫이 消失함을 볼 수 있었

다. Balint, J. A., Fraser, R.¹³⁾ 등도 30例의 患者에서 PAS 治療中 그리고 投與中止後에 ^{131}I 攝取率을 檢査하여 若干의 低下를 報告하였는데 6個月以內의 治療인 경우에는 甲状腺增殖에 의해서 代償이 된다고 하며 萬一 大量療法을 6個月以上 으로 하는 경우에는 沃度加里 같은 iodide를 週 1回程度 주는 것이 좋을 것이라고 示唆하였다.

Komrower²⁾는 8세의 小兒에 발생한 粟粒性 肺結核, 結核性 關節炎을 치료하기 위하여 PAS를 1日 9gm을 투여하다가 나중에는 12gm까지 올렸는데 投與 9個月정도 되어서 粘液水腫의 發生을 보았으며 藥物中斷後에 곧 正常으로 回復된 例를 報告하였다. 그런데 이 例에서 同時에 低加里血症과 Prothrombin Time의 延長을 수반하였다고 한다. 興味있는 것은 Torikai¹⁴⁾ 등은 甲状腺機能亢進症 患者 13例에 發熱 등 副作用이 없는 限 2個月以上 투여하여 6例에서 完全한 治療을 보았고 3例에서는 調節이 일단 되었다가 다시 惡化되었으며 4例에서는 전혀 改善을 볼 수 없었다고 報告하고 모든 甲状腺機能亢進症例에 PAS치료를 추천할 수는 없으나 肺結核에 合併된 경우에는 有用할 것이라고 하였다.

著者は PAS를 成人 肺結核患者에서 每日 10gm 투여한 後 3個月以上 平均 6個月 정도 된 患者에서 24時間 ^{131}I 攝取率이 15% 未滿으로 떨어진 例가 25例中 7例이었고 PAS 投藥群의 平均攝取率이 18.8%로 나타나서 이는 藥物未投藥群의 27.6%, PAS를 包含하지 않는 2次藥物投藥群의 26.6%에 比해서 有意義한 差異를 보여주었으며 뿐만 아니라 藥物投藥群에 있어서 PAS를 投與한 前後에 있어서의 ^{131}I 攝取率을 檢査하였는데 例數는 적으나 投與後에 뚜렷하게 下降을 나타내었다. 그리고 PAS 併合治療에서 2次藥으로 變更한 3例中 1例에서 뚜렷한 增加를 보여주었다.

結 論

著者は 釜山大學病院 內科에서 진료한 肺結核患者 80例에서 甲状腺機能을 研究하기 위하여 24時間 ^{131}I 攝取率을 檢査하여 다음과 같은 結論을 얻었다. 即 肺結核 病變의 범위 및 病歷의 期間과 ^{131}I 攝取率과는 關係가 없었으나 藥物投與中 PAS 投與群에서는 有意義한 ^{131}I 攝取率의 低下를 나타내어서 PAS 投與群 25例中 7例에서 攝取率이 15%以下로 떨어졌으며 25例 全例에서 平均攝取率은 18.8%로서 이는 藥物未投與群의 27.6%, PAS를 包含하지 않는 2次藥群의 26.6%에 比해서 현저히 낮은

值였다.

(本 研究의 遂行에 있어서 始終 도와준 釜山大學病院 內科教員 및 聖분도病院 內科長 李光雄先生에게 感謝하는바이다.)

References

- 1) Clausen, K. H., Kjerulf-Jensen, K.: Artificial myxedema during para-aminosalicylic acid therapy, *Nord. Med.*, **45**: 475, 1951.
- 2) Komrower, G. M.: A case of myxedema developing during p-aminosalicylic acid therapy, *Brit. Med. J.*, No. 4741: 1193, 1951.
- 3) Librach, I. M.: Antithyroid action of PAS (Letter to the editor), *Lancet*, **2**: 538, 1952.
- 4) MacGregor, A. G., Sommer, A. R.: The antithyroid action of para-aminosalicylic acid. *Lancet*, **2**: 931, 1954.
- 5) Higgins, G. M., and Larson, R. A.: Hyperplasia of thyroid gland induced by promizole, *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.*, **19**: 137, 1944.
- 6) Angel R. W., Mayer S. W., Morton M. Z.: The direct antithyroid action of para-aminosalicylic acid and isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, **71**: 889, 1955.
- 7) Brinkman, G. L., Coates, E. O.: The goitrogenic effect of para-aminosalicylic acid during the therapy of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **69**: 458, 1954.
- 8) Hanngren, A.: Determination of the antithyroid action of para-aminosalicylic acid using radioactive iodine, *Lancet*, **2**: 117, 1952.
- 9) Sutherland, D. A.: The antithyroid effect of PAS, *Transactions of the Twelfth Conference of the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans administration, Army, Navy*, February 9-12, p. 314, 1953.
- 10) Kjerulf-Jensen, K., and Wolffbrandt, G.: Antithyroid effect of para-aminosalicylic acid and m-aminophenol, *Acta pharmacol. et toxicol.*, **7**: 376, 1951.
- 11) Horn, Z., Bogisch, S.: Chemical properties of PAS (Letter to the editor), *Lancet*, **2**: 773,

- 1950.
- 12) Fawcett, D. M., Kirkwood, S. : The mechanism of the antithyroid action of iodide ion and of "aromatic" thyroid inhibitors, *J. biol. Chem.* **204**: 787, 1954.
- 13) Balint, J. A., Fraser, R., Hanno, M. G. W. : Radio-iodine measurement of thyroid function during and after PAS treatment of tuberculosis, *Brit. Med. J.* **1**: 1234, 1954.
- 14) Torikai, T., Kumaoka, S., : The effect of para-aminosalicylic acid on hyperthyroidism. *Lancet*, **1**: 84, 1956.
-