Ethambutol 이 안내압에 미치는 영향

=Abstract=

국립 마산결핵병원

오 중 근

Ethambutol and Intra-ocular Pressure

Joong Keun Oh, M.D.

National Masan Tuberculosis Hospital

Two groups of tuberculosis patients who were admittee to the National Masan Hospital, matched in pairs for age and duration of chemotherapy, have been studied. One group had received ethambutol in a mean dosage of 14.4 mg/kg and the other anti-tuberculosis chemotherapy not including ethambutol, for at least 3 months.

All patients had routine ophthalmological assessments on admission to the study, including examination of the fundi, visual fields and macular thresholds. Intra-ocular pressures were measured and a water-drinking test was then carried out.

There was no evidence of ocular toxicity or that ethambutol in the dosages studied has an effect on intra-ocular pressure.

I. 서 론

근래 보고된 문헌을 보면 ethambutol 이 시신경에 대한 독작용과 더불어 안내압의 상승, 시신경유두와 안저의 변화를 가져온다고 하였다(Bhola and Purohit, 1976). 안저검사가 정상인 환자 15명에게 ethambutol 치료를 한 결과 치료시작 4개월에 14명에게서 양안에 녹내장성 변화를 나타냈다. 이것은 영국의학연구위원회에서의 놀랄만한 조사성적이며 (British Medical Research Bouncil Co-operative Study, 1973) 99명의 결핵환자에게 ethambutol 을 12개월 투여하고 대조군은 89명의 결핵환자에게 PAS 를 12개월 투여하였으며 치료전, 치료후 3, 6, 12개월에 안과전문의로 하여금 안과검사를 하였다. 물론 안과 의사에게는 어느 환자가 무슨 약을 복용하는지는 알리지 않았다. 1년간의 검사 결과는 시야 이상을 초래한 환자 수는 ethambutol 에서 6, PAS에서 3명이었으며 ethambutol group에서 안내압의 상승이나 안저검사 이상을 나타낸 환자는 없

었다.

저자는 여기서 (1) ethambutol 복용환자와 기타 항결핵약제복용 환자를 대상으로 시야와 안저검사를 하고 (2) 이들에게 안내압을 측정하며 (3) 음수시험이 안내압에 미치는 영향을 시험하여 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 조사 대상 및 방법

국립 마산 결핵 병원에 입원 중인 폐결핵 환자 중에서 (1) 25세 이상 (2) 시험 당시를 기준으로 3개월 이상 항결핵약제를 복용하는 환자를 대상으로 ethambutol group(항결핵약제에 ethambutol 이 포함된 환자)과 control group(ethambutol 이 포함되지 않은 항결핵약제 복용환자)의 2군으로 나누어 각 환자는 A·B 군의 구별없이 음수시험(water-drinking test)의 전후에 걸쳐 안내압을 측정하였다.

시험대상 환자에 대하여는 사전에 체중, 항결핵약제의 복용기간, 용량 등을 기록하고, Snellen chart 에

Table 1. Patients in this Study

	Ethambutol group	Control group
Exclusion:		
unable to co-operate with tonometry	2	1
infected tear sac	0	1
Intra-ocular pressures measured	30	30
Exclusions from water-drinking test because of high initial pressure	1	1
Water-drinking test performed	29	29
Matched pairs of patients in this test	27	27

의한 시력검사, american optical color confusion Chart에 의한 색신검사, Friedmann central visual field analyser에 의한 visual fields와 macular thresholds를 조사하였다.

안저검사는 안과전문의의 도움을 받았다.

Water-drinking test는 시험 전날밤 10시부터 모든 경구투여를 금하고 다음날 아침에 Perkins 또는 Heine applanation tonometer로 양안의 내압을 측정한다. 다음 환자에게 1 lit.의 물을 5분 이내에 마시도록 한 후 15, 30, 45, 60분 간격으로 안내압을 측정한다.

도합 64명이 일반적 안과검사를 받았으나(Table 1) 안내압검사에서 3명이 탈락(2 ethambutol, 1 control)하였는데 이들은 검사에 협조가 잘 안되고 control군의 한 사람은 누낭(tear sac)에 염증이 있었다.

다음 60명의 대상환자(ethambutol 30, control 30)의 안내압검사결과 안내압이 양안 32mm 보다 높은 2명(각군 1명씩)에 대하여는 water-drinking test에서 제외되었다.

모든 환자에서 안저 및 시야검사는 정상이었다.

대상환자 58명(ethambutol, control 각 29명) 중에서 4명(각군 2 식)은 음수시험에서 제외되었는데 이들 중 3명은 안압측정에 협조가 안되고 1명은 누낭염증으로, 또 다른 2명의 비정상적인 높은 안내압으로 음수시험에서 제외하고 처음 선택한 32쌍의 대상환자에서 27쌍 54명만이 모두 음수시험을 받았다.

III. 조사 성적

1. 기본 안과 검사

피검자 64명에서 안저검사, 시야 및 황반역치는 ethambutol 군의 1명(외상후유증) 이외에는 모두 정상이었다.

Table 2. Distribution of 64 Patients by Sex and Age Group

	EMB group			Control group			Total		
	M.	F.	T.	M.	F.	T.	Male	Female	Total
25-34	5	2	7	1	3	4	6	5	11
35-44	18		18	9	5	14	27	5	32
45-54	3	1	4	8	1	9	11	2	13
55 or more	3		3	3	2	5	6	2	8
Total	29	3	32	21	11	32	50	14	64

Table 3. Age Distribution of Patients whose Intraocular Pressure was Measured

Age (years)	Ethambutol group	Control group
25-34	6	3
35-44	18	13
45-54	3	9
55 or more	3	5
Total patients	30	30
Mean age (years)	40.9	44.4

Table 4. Distribution of Ethambutol Dosage

Ethambutol dosage (mg/kg body weight)	Number of patients
11-	4
13-	14
15-	9
17-	3
Total patients	30
Mean dosage	14.4

2. 피검자 64명에 대한 성별 연령별은 표 2과 같이 EMB군에서 남자 29명 여자 3명, 대조군에서 남자 21명 여자 11명으로 각군에서 32쌍이었다.

안내압검사를 받은 60명의 연령분포는 표 3에서 보는 바와 같이 양군이 대체로 비슷하나 평균연령에 있어서 EMB군이 약간 젊은 편이며 평균연령은 40.9년에 대하여 대조군은 44.4년이었다.

2. Ethambutol의 용량

Ethambutol의 투여 용량은 표 4와 같이 평균 14.4 mg/kg이었으며 3명은 17mg/kg 이상 최고 18.2mg/kg을 투여하였고 ethambutol 치료기간은 3~55개월이

Table 5. Intra-ocular Pressure Before the Water-drinking Test

Intra-ocular pressure (mmHg)	Number of patients Ethambutol group	Control group
10.0—	0	1
12.0—	4	6
14.0—	5	2
16.0—	8	11
18.0—	9	4
20.0—	1	3
22.0—	1	2
24.0 or more	2	1
Total patients	30	30
Mean pressure	18.4	17.5

*If the readings were different in the two eyes, the higher of the two is recorded.

Table 6. Maximum Increase in Intra-ocular Pressure* in the Water-drinking Test

Maximum increase in intra-ocular pressure (mmHg)	Ethambutol group	Control group
Decrease—	10	7
2—	6	5
4—	8	5
6—	3	8
8—	1	1
10—	1	3
Total patients	29	29
Mean maximum increase	3.0	4.4

*Higher of the two increases, if different in the two eyes.

었다.

3. Water-drinking test 전의 안내압

음수시험전의 안내압검사는 표 5와 같이 양군에서 대동소이한 성적을 보였다. EMB 군의 평균치는 18.4 mmHg 이고 대조군에서는 17.5 mmHg 이었다. 환자 3명 (EMB 군 2, 대조군 1)은 안내압이 24 mmHg 보다 높고 양안에서 40/32 mmHg, 50/17 mmHg (EMB 군), 50/38 mmHg (대조군)을 보였다.

4. Water-drinking test

일반적으로 안내압의 이상치는 한쪽 또는 양안의 안내압이 32 mmHg 이상인 경우와 음수시험에서 한쪽 또

Table 7. Increase in Intra-ocular Pressure in Each Eye, For Patients With One Increase Of At Least 8 mmHg

	Age (years)	Maximum increase in mmHg	
		Right eye	Left eye
Ethambutol	Patient 1 43	6	10
	2 44	4	9
Control	Patient 1 37	8	8
	2 45	9	11
	3 43	4	10
	4 50	10	4

Table 8. Changes in Intra-ocular Pressure in the Matched Pairs

	Matched Contrl patients	
	Maximum increase of 8mm Hg or more	No change or increase of less than 8mmHg
Ethambutol patient		
Maximum increase of 8mm Hg or more	1	1
No change or increase of less than 8mmHg	2	23

는 양안의 안내압이 40 mmHg 이상으로 향진된 경우를 말한다. 금번 water-drinking test에서는 32mmHg 이상의 안내압을 나타낸 환자는 없었다. 시험성적은 표 6에서와 같이 최고 향진평균치는 EMB 군에서 3.0 mmHg 대조군에서 4.4 mmHg 이었다. 그러나 예비검사 때에는 표 7과 같이 6명 (EMB 군 2명, 대조군 4명)에서 한쪽 또는 양안에서 8 mmHg의 상승을 보였다.

결과적으로 보면 표 8과 같이 27쌍의 검사에서 양군에서 1쌍은 최고 8 mmHg의 상승을, EMB 군에서 1쌍과 대조군에서 2쌍은 역시 8 mmHg 또는 그 이상의 상승을 나타냈다. 또 23쌍의 검사에서는 안내압 상승치가 양군에서 8 mmHg 이하이었으며 상승율도 양군에서 2쌍이 같은 수치이었고 EMB 군에서 9쌍과 대조군에서 12쌍이 평균치 보다 약간의 향진을 보였다.

IV. 고 찰

일반적으로 ethambutol의 투여량에 관련하여 시신

경에 독성작용을 나타낸다는 사실은 잘 알려진 사실이나(Leibold, 1966, Pyle, 1966) 이에 따라 안내압 상승과 시신경유두와 안저나 시야에 병변을 가져온다는 것은 Bhola와 Purohit(1976)의 연구 이전에는 잘 알려지지 않았던 사실이다. 이들은 17명의 환자를 관찰하였는데 그 중 11명은 30세 미만이었고 ethambutol 25 mg/kg의 투여전과 치료후 4개월간 매월 정기적으로 검사하였다. Ethambutol의 25 mg/kg 투여량은 대체로 일반적으로 쓰이는 15 mg/kg에 비하여 높은 toxic optic neuropathy의 발생빈도를 나타낸다(Bobrowitz, 1967, Pyle, 1966). 그들의 보고에는 시력의 저하를 현저하게 나타냈으며 34명에서 치료전에는 30명이 정상이었으나 치료 4개월에는 단 9명에서 정상시력을 유지하였다. Ethambutol 치료 중 17명의 대상 중에서 peripheral field의 이상은 1예이었고 paracentral field의 이상은 14명이었다. 그러나 특히 맹점(blind spot)의 확대는 조기 개방성 녹내장에는 특징이 있는 것은 아니며 또한 비부의 수축 역시 주위에서의 nasal step과는 특별한 연관성이 없다고 알려져 있다. 이것은 또한 의외로 환자에게 반복되는 시야검사의 비정상의 높은 발생빈도를 나타내는 것을 확인하는데에는 아무 관계가 없다. 환자에게 안내압검사를 치료전과 치료 중에 시행하여 간헐성 상승을 보인 것은 33안에서 19예이었으나 ethambutol 치료전의 안내압은 정상이었다. 음수시험에 있어서 비정상적으로 높은 안내압은 양안에서 2예와 1안에서는 12예에서 2차 시험 때에 보았고 3차 시험에는 44예에서 양안에, 9예에서 1안에 변화를 보았다. 그러나 이 시험은 환자들이 ethambutol 치료전에는 하지 않았다. 또한 ethambutol 치료를 받지 않는 대조군 환자는 포함되지 않았다. Bhola와 Purohit(1976)는 glaucomatous fundi의 발생은 15예 중에서 1안 또는 양안에서 1예이었으며 나머지 14예는 치료전의 안저소견은 정상이었다. 그러나 개방성 녹내장에서 망막정맥의 충혈이나 확장은 특이하지 않았다.

이번 시험에서는 ethambutol 투여량은 체중당 평균 14.4 mg/kg을 3개월 이상(3~55개월) 투여하였으며 대조군은 EMB를 제외한 항결핵약제를 같은 기간동안 투여하였다. 여기서 각각 32예의 EMB군 또는 대조군에서 안저나 시신경유두의 이상을 나타낸 것은 한 예도

없었고 시야의 이상도 없었다.

저자는 이 연구에서 다른 문헌이나 Bhola and Purohit(1976)의 연구에서의 이상 결과를 입증할만한 하등의 이상을 발견하지 못하였다.

V. 결 론

국립 마산 결핵병원에 입원한 환자 중 항결핵약제로 ethambutol 치료를 받는 EMB군과 EMB를 제외한 다른 항결핵약제로 치료받는 대조군의 2군에서 연령과 치료기간을 감안하여 쌍으로 취합하여 연구하였다. 치료기간은 최소한 3개월 이상이며 ethambutol 평균 투여량은 14.4 mg/kg이었다.

모든 환자는 안저검사와 반전상한계치검사를 받았고 안내압측정은 안과전문의의 도움을 받아 이루어졌다.

이 연구에서는 ethambutol 투여량이 안내압에 미치는 영향이나 ocular toxicity는 발견할 수 없었다.

Reference

1. Bhola, S.S. and Purohit, S.D.: Ocular toxicity with ethambutol in tuberculis patients, Indian J. Chest Dis. 18:189, 1976.
2. Bobrowitz, I.D. and Robins, D.E.: Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis, Am. Rev. Resp. Dis. 96:428, 1967.
3. British Medical Research Council Co-operative Study: Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain, Tubercle, 54:99, 1973.
4. Leibold, J.E.: The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose, Ann. N.Y. Acad. Sci. 135:904, 1966.
5. Pyle, M.M.: Ethambutol in the retreatment and primary treatment of tuberculosis: a four-year clinical investigation, Ann. N.Y. Acad. Sci. 135:835, 1966.