抗結核劑投與後 胃腸粘膜變化에 對한 研究 (內視鏡所見을 中心으로)

釜山大學校 醫科大學 內科學敎室

許 潤

= Abstract =

Clinical and Endoscopic Study of Gastric Lesion in Patients taking Anti-tuberculous Drug Therapy

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Busan National University Hospital

Yoon, Huh M. D.

Seventy six cases among 5,887 patients who were treated with various antituberculous drugs were clinically and endoscopically observed from January, 1976 to August, 1978 at Busan National University Hospital.

The results were as follows;

1) Gastric troubles were complained in 76 cases among 5,887 cases (1.3%) treated with antituberculous drugs, in 24 cases among 236 cases (10.2%) treated with PAS-containing regimen.

2) The gastrofiberscopic findings of the 76 cases were edematous lesion in 48.7%, hemorrhagic erosive lesion in 47.4% and acute ulcerative lesion in 3.7%, and those of 24 cases treated with PAS-containing regimen were hemorrhagic erosive lesion in 48.5%, edematous lesion in 33.3% and acute ulcerative lesion in 28.2%.

3) The major clinical symptoms of 76 cases were epigastric discomfortness in 96.1%, indigestion in 90.8% and loss of appetite in 82.9% and those of 24 cases treated with PAS-containing regimen; indigestion in 95.8%, loss of appetite in 79.2%, nausea in 70.8% and abdominal pain in 54.2%.

4) The healing processes were as follows: in edematous lesion, edema subsided in a few days to a few weeks; in hemorrhagic erosive lesion, hemorrhage and erosion usually subsided after one week; mucosal edema 2-3 weeks later; in acute ulcerative lesion, hemorrhage subsided after one week and shallow ulcer subsided 3-4 weeks later.

緒 論

各種 疾患의 治療 및 予防目的으로 使用되는 여러가지 藥物 즉 steroid, salicylate, antipyrine, anti-hypertensive drugs, antituberculous drugs, herb drug, aminophylline, diuretics, telepaque, butazolidine, insulin, antibiotics (aureomycin), morphine, contraceptives,

anticancer drugs (5-Fu, methotrexate) 등^{1, 2)}에 依한 粘膜損傷은 臨床의으로는 거의 症狀이 없는 것에서 부터 潰瘍을 의심케 하는 症狀, 出血, 吐血 및 血便을 일으켜 重篤한 狀態에 이르기까지 다양하다. 이러한 胃粘膜損傷으로 인한 消化不良, 食慾不振, 惡心, 嘔吐, 心窩部疼痛 등으로 因하여 治療中 가끔 困境에 부딪히는 경우를 臨床에서 經驗하게 된다. 특히 우리나라 保健問題中 상당히 큰 비중을 차지하고 있는 結核問題

에 있어서 抗結核劑 投與도중에 胃腸障礙로 인하여 다른 抗結核劑로 代치하지 않을 수 없거나, 또한 이러한 副作用으로 인하여 患者自身이 任意로 藥劑를 중단하거나, 他藥劑로 代치함으로 인하여 結核治療에 失敗를 招來하는 경우도 있다.

過去에는 胃粘膜病變의 診斷에 애로가 적지 않았고 또한 이에 대한 形態學的觀察이 그렇게 쉽지 않았으나 近年에는 內視鏡檢査의 發達 및 普及으로 인하여 精確한 診斷을 容易하게 신속히 할 수 있고 또 形態學的 觀察 및 分類도 쉽게할 수 있게 되었다.

著者는 1976年 1월부터 1978年 8월까지 釜山大學校 醫科大學 附屬病院에서 治療하였던 結核患者들중 抗結核劑 投與後 胃腸障礙症狀를 呼訴한 患者 76例를 對象으로 臨床症狀, 胃內視鏡檢査 및 生檢으로 胃粘膜病變을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

觀 察 對 象

著者는 1976年 1월부터 1978年 10월까지 約 3年間 釜山大學病院 內科外來 및 病棟에서 治療하였던 結核患者 總 5,887例中 既往歷上에 胃腸障礙症狀이 없었던 患者中 抗結核劑 投與後 胃腸障礙症狀를 呼訴한 患者 76例를 觀察對象으로 하였다.

觀 察 成 績

1. 各抗結核劑併用群別 胃粘膜損傷 頻度
胃粘膜損傷을 일으킨 抗結核療法은 表1에서 보는 바와 같이 INH+PAS+EMB併用群이 6例(11.1%)로 가장 頻도가 높았으며, 그 다음이 INH+SM+PAS併用群으로 6例(10.7%), INH+PAS併用群이 12例(9.5%)

등의 順이었으며, 特히 PAS 併用群이 다른 併用群보다 胃粘膜損傷을 일으키는 頻도가 높았다.

2. 胃內視鏡 檢査所見

抗結核劑 投與後에 胃腸障礙症狀를呼訴한 76例에 對한 胃內視鏡檢査를 施行한 結果 浮腫型 病變이 37例(48.7%)로 가장 많았으며, 다음으로 出血性糜爛型 病變이 36例(47.4%)였고, 急性潰瘍形成型病變이 3例(3.9%)의 順이었다(表2,3). 各 病變別 胃粘膜所見을 胃內視鏡의 으로 보면 浮腫型 胃炎은 前庭部에서 胃角까지 全般的인 粘膜의 浮腫을 볼 수 있었으며 特히 前庭部에서는 腫大된 皺襞때문에 狹少된 느낌을 볼 수 있었으며 粘膜은 비로도樣으로 光澤이 있고 糜爛은 볼 수 없었다. 出血性糜爛型 胃炎은 胃前庭部에서 胃角까지 全般的으로 粘膜의 浮腫을 볼 수 있었고 따라서 前庭部가 狹少化한 것 같았고 주로 粘膜皺襞上에 糜爛을 볼 수 있었으며 糜爛은 平坦하고 地圖狀으로 融合하여 出血의 傾向이 심하고 暗赤色의 凝血이 粘膜面을 덮고 있고 出血이 없는 곳에서는 白苔附着을 볼 수 있었다. 急性潰瘍形成型 胃炎은 出血性糜爛型과 같이 粘膜浮腫, 糜爛 및 出血을 볼 수 있었으나 一部에 얇은 潰瘍을 볼 수 있었고 때로는 広範한 出血과 糜爛때문에 潰瘍의 存在가 不明한 것도 있었다. 한편 抗結核劑 併用群別로 보면 表2에서와 같이 INH+PAS併用群 및 INH+EMB+PAS併用群에서는 出血性糜爛型 病變이 각각 12例中 6例(50.0%), 6例中 4例(66.7%)로 가장 頻도가 높았고 浮腫型은 각각 12例中 4例(33.3%), 6例中 2例(33.3%)에서 觀察되었으며, INH+SM+EMB 併用群 및 INH+EMB併用群에서는 浮腫型病變이 각각 17例中 15例(55.6%), 11例中 6例(54.5%)로 가장 높은 頻度를 보였고, 出血性糜爛型은 각각 27例中 12例(44.7%), 11例中 5例(45.5%)였다. 한편 PAS併用群 總 236例中 胃粘膜損傷을 일으킨 24例(10.2%)를 胃內視鏡으로 觀

Table. 1 Frequency of Anti-tbc Drug induced Gastric Lesion

Drugs	No. of cases	No. of mucosal lesion
INH+PAS	126	12 (9.5%)
INH+SM	958	3 (0.3%)
INH+SM+PAS	56	6 (10.7%)
INH+EMB+PAS	54	6 (11.1%)
INH+SM+EMB	2,076	27 (1.3%)
INH+KM	265	2 (0.7%)
INH+EMB	1,496	11 (0.04%)
INH+EMB+RMP	856	9 (1.1%)
Total	5,887	76

Table 2. Endoscopic Findings of Gastric Mucosa (according to each regimen)

Drugs	Lesion of stomach mucosa		
	edema	hemorrhagic erosion	acute superficial ulceration
INH+PAS	4	6	2
INH+SM	2	1	0
INH+SM+PAS	2	3	1
INH+SM+EMB	15	12	0
INH+EMB+PAS	2	4	0
INH+KM	2	0	0
INH+EMB	6	5	0
INH+EMB+RMP	4	5	0
Total	37(48.7%)	36(47.4%)	3(3.9%)

Table 3. Endoscopic Findings of Gastric Lesions in all Anti-tbc Drug Regimen

Edematous type	37(48.7%)
Hemorrhagic erosive type	36(47.4%)
Acute superficial ulcerative type	3(3.9%)

Table 4. Endoscopic Findings of Gastric Lesion in PAS Containing Anti-tbc Drug Regimen

Edematous type	8(33.3%)
Hemorrhagic erosive type	13(54.2%)
Acute superficial ulcerative type	3(12.5%)

察한 결과는 表4에서 보는 바와 같이 出血性糜爛型이 13例(54.2%)로 가장 頻도가 높았고, 浮腫型이 8例(33.3%), 急性潰瘍形成型이 3例(12.5%)의 順이었다. 또한 急性潰瘍形成型은 INH+PAS併用群 및 INH+SM+PAS併用群에서만 각각 2例(16.7%), 1例(16.7%), 1例(16.7%)씩 觀察되었다.

3. 臨床 症狀

主要 臨床症狀으로는 總 76例中 心窩部 不快感이 73例(96.1%)로 가장 頻도가 높았고 그다음이 消化不良으로 69例(90.8%), 食慾不振 62例(82.9%), 心窩部 膨滿感 57例(75.0%), 惡心 53例(69.7%) 등의 順이었다(表5). 한편 PAS併用群 總 24例中에서 主要臨床症狀를 보면 消化不良이 23例(95.8%)로 가장 많았고, 그다음으로 食慾不振 19例(79.2%), 惡心 17例(70.8%), 腹痛 13例(54.2%) 등의 順이었다(表6).

4. 胃粘膜病變의 臨床的 經過

原因으로 推定되는 抗結核劑를 中斷한 후에 食餌療法, 対症療法 등으로 治療한 結果 浮腫型에서는 粘膜浮腫 및 光沢, 腫大된 皺襞으로 인한 前庭部缺少 등의 所見은 發

Table 5. Clinical Features in All Anti-tbc Drug Regimen

Symptoms and signs	No. of cases	%
Epigastric discomfort	73	96.1
Indigestion	69	90.8
Poor appetite	63	82.9
Epigastric distention	57	75.0
Nausea	53	69.7
Acid regurgitation	47	61.8
Abdominal pain	41	53.9
Constipation	32	42.1
Diarrhea	30	39.5
Vomiting	18	23.7
Belching	11	14.5
Heart burn	3	3.9
Melena	1	1.3

Table 6. Clinical Features in PAS Containing Anti-tbc Drug Regimen

Symptoms and signs	No. of cases	%
Indigestion	23	95.8
Poor appetite	19	79.2
Nausea	17	70.8
Abdominal pain	13	54.2
Epigastric discomfort	11	45.8
Epigastric distention	6	25.0
Vomiting	6	25.0
Belching	5	20.8
Diarrhea	5	20.8
Acid regurgitation	4	16.7
Constipation	3	12.5
Heart burn	3	12.5
Melena	1	4.2

症부터 數日 내지 數週後에 消失하였으며, 出血性糜爛型에서는 粘膜浮腫, 出血 및 糜爛들의 所見中 出血과 糜爛은 約1週後 消失하였고 粘膜浮腫은 2-3週後 消失하였다. 急性潰瘍形成型에서는 粘膜浮腫內糜爛 및 出血과 같은 潰瘍의 所見을 보였는데 出血은 約1週後 消失하였고 潰瘍은 3-4週後에 消失되었다.

考 按

우리들이 臨床에서 使用하는 藥劑들중 消化不良, 食慾不振, 惡心, 心窩部 不快感 등의 輕한 消化器障礙를 일으키는 藥劑는 허다하다. 실제로 胃粘膜損傷은 粘膜浮腫, 糜爛에서 심한 경우에는 胃腸管의 出血, 潰瘍 및 穿孔 등을 일으키므로 이러한 胃粘膜損傷을 일으키는 藥을 使用時에는 세심한 注意를 요한다. 우리나라에서는 藥劑에 의한 胃粘膜損傷에 관한 臨床의 觀察例의 報告는 現在까지 별로 없는 것으로 알고 있으며 특히 抗結核劑에 의한 胃粘膜損傷의 報告例는 거의 없는 것으로 생각하고 있다.

結核은 慢性疾患이므로 이에 대한 治療도 다른 어떤 疾患보다도 長期間하여야 하며 또한 耐性菌의 出現을 抑制하기 위하여 2-3種以上の 抗結核劑를 併用하여야 하므로 한 藥劑의 副作用이 다른 藥劑의 副作用과 重復될 때 障礙가 더 심해질 수도 있으므로 藥劑의 選擇 및 併用に 관하여 慎重을 기하여야 할뿐 아니라 藥劑의 副作用에 대해서도 관심을 가져야 한다.

胃粘膜損傷을 일으키는 藥劑는 前述한 바와같이 여러 種類가 있는데 一般的으로 藥劑로 인한 胃粘膜損傷은 대부분 小彎部の 前庭部에 온다고 하나 Strengle⁸⁾은 胃体部에 潰瘍이 많이 發生하며 炎症性病變이 수반된다고 한다.

胃炎의 診斷은 1945年 Schindler⁹⁾의 胃鏡檢査에 의하여 可能하게 되었고 그후 Wood, Tomenius等¹⁰⁾이 開發한 生檢이 普及됨에 따라 胃炎의 內視鏡의 形態學은 組織學的 뒷받침을 받게 되었다. 浮腫, 出血性 糜爛, 急性潰瘍形成같은 急性胃粘膜損傷의 成因 내지 發生機轉에 대하여서는 많은 報告가 있으나 아직 精確한 概念은 없으며 Virchow의 血管梗塞說, Bächner의 胃液消化說 등이 있으나 內視鏡檢査가 비교적 容易하게 施行된 이래 唐沢¹¹⁾은 出血性糜爛의 前段階로서 粘膜의 發赤, 浮腫이 內視鏡의 視察됨으로 이러한 炎症狀態의 粘膜에 胃液이 作用함으로서 出血性糜爛이 形成되는 것이라고 생각하였다. 그리고 高木等¹²⁾은 幽門前庭部の 平滑筋痙攣에 의한 急激한 血行障礙의 結果라고 생각하며 이 血行障礙의 程度에 따라 糜爛에 그치거나

潰瘍까지 進展하던지 하는 것이라고 推測하고 있다. 急性胃炎病變에 있어서는 粘膜이 胃液에 의하여 消化된다는 推定은 胃液酸度가 거의 모든 例에서 低酸度를 나타냄으로 糜爛이나 潰瘍形成의 助成因子로서는 推定되지만 主役을 하리라고는 생각하기 어렵다. 誘因으로서 stress의 영향이 많고 쉽게 胃의 過緊張狀態를 초래하고 또한 臨床症狀이 急激하게 發現되는 것을 보아서 血行障礙說이 有力하다고 하겠다. 한편 藥劑, alcohol 및 誘因이 不明인 例도 많이 있다. Sun¹³⁾에 의하면 急性胃粘膜病變의 主因은 胃粘膜閥門의 破綻에 의한다고 한다. 또한 局所的인 것뿐만 아니라 全身性的의 循環障礙도 胃粘膜閥門 破綻의 trigger라고 하는說도 있다. 그러므로 兩者間의 研究가 금후 病變의 解明에 큰 役割을 하리라고 생각한다.

우리들이 흔히 使用하는 藥劑中 胃粘膜損傷을 빈번히 誘發시키는 aspirin, steroid와 그의 alcohol 등에 관한 여러 報告에 의하면 aspirin投與로 인한 胃粘膜損傷時 心窩部 不快感, 惡心, 嘔吐 등이 일어날 수 있는데, 惡心 및 嘔吐의 機轉에 대하여서는 胃粘膜의 局所的인 刺激이 原因이기도 하지만 대부분의 경우 中枢性으로 發生한다고 한다.⁹⁾ 또한 aspirin은 정상적으로 胃粘膜에 存在하는 胃粘膜閥門을 損傷시켜 胃液內의 H⁺ ion의 back diffusion을 增加시켜 胃炎, 胃腸出血 및 胃潰瘍 등을 초래한다고 한다. Baskin等¹⁰⁾에 의하면 aspirin服用後 10分程度지나면 胃粘膜生檢所見上에 損傷을 觀察할 수 있었다고 하며, Muir & Cossar¹¹⁾의 報告에 의하면 胃腸出血로 入院한 患者 106例中 50%에서 出血前 48時間以內에 aspirin을 服用한 사실이 있었다고 하며 Weiss¹²⁾에 의하면 aspirin을 1日 3gm 3-6日間服用한 患者에 있어 大便內 失血量이 平均 1日 5ml.가량 이었다고 하고 胃內視鏡檢査上에서 胃粘膜의 潰瘍과 出血을 証明할 수 있었다고 한다. 또한 aspirin을 1日 1.5-3.0gm 長時日 服用한 患者中 約 90%에서 潛血이 있었다고 한다. Crost等¹³⁾은 aspirin은 많은 患者에서 潛血 및 胃潰瘍의 原因이 되며, 또한 潰瘍患者에 있어서는 潰瘍과 出血을 더욱 惡化시킨다고 한다.

alcohol은 急性胃炎의 가장 흔한 原因으로서 aspirin과 同一하게 胃粘膜閥門을 損傷시키고, 胃液分泌增加 등을 초래하여 胃粘膜의 浮腫, 充血, 糜爛 및 出血 등을 일으키는데 Palmer¹⁴⁾의 報告에 의하면 飲酒後 胃內視鏡檢査 및 生檢을 實施한 結果 急性胃炎病變을 觀察할 수 있었다고 하며, Berry¹⁵⁾는 100例의 慢性alcohol中毒者中 35%에서 胃內視鏡上 慢性胃炎을 視察하였다고 한다.

Steroid製劑가 胃粘膜損傷을 일으키는 機轉에 대하여

는 확실치 않으나 粘膜炎의 抵抗力의 減少, 粘液分泌의 減少, 再生能力等を 沮害함으로써 病變을 유발시키지 않나 推定되고 있다. 一般的으로 steroid製劑로 인한 潰瘍의 特徵은 十二指腸潰瘍보다 胃潰瘍이 잘 생기며 出血, 穿孔等の 合併症이 훨씬 빈번하게 發生하고 또한 炎症性 病變을 수반하지 않는 것이 特徵이다.¹⁶⁾ Henderson⁷⁾은 cortisone을 投與받고 있는 患者 1,440名中 潰瘍의 發生頻度는 5.3%였다고 하며, Thomsen等¹⁸⁾에 의하면 corticosteroid를 投與한 100名의 患者中 副作用의 頻度を 조사해보니 Cushing syndrome이 29%로 가장 많았고, 消化器障礙症狀으로는 消化不良이 18%, 胃潰瘍이 2%, 十二指腸潰瘍이 1%였다고 하며 胃潰瘍患者中 1名은 出血로 인하여 死亡하였다고 한다.

著者が 1976年 1월부터 1978年 10월까지 釜山大學病院 內科病棟 및 外來에서 抗結核療法를 받고 있는 結核患者 總 5,887名中 既往歷上에 胃腸障礙症狀가 없었으나 抗結核劑 投與後에 胃腸障礙症狀를 呼訴한 例는 76例(1.3%)였으며, 特히 PAS併用群은 總 236例中 24例(10.2%)에서 胃粘膜炎病變을 招來하였는데 이는 前述한 aspirin, steroid 및 alcohol보다는 낮은 胃腸障礙의 頻度を 보였다.

著者は 胃腸障礙症狀를 呼訴한 76例에 대한 胃粘膜炎病變을 內視鏡으로 視察하여 본 결과 浮腫型이 48.7%로 가장 많았고 出血性糜爛型이 47.4%, 急性潰瘍形成型이 3.9%였으며 PAS併用群中 胃腸障礙를 呼訴한 24例에서 內視鏡의 病變所見은 出血性糜爛型이 54.2%로 가장 많았고 浮腫型이 33.3%, 急性潰瘍形成型이 12.5%였다. 許¹⁹⁾는 一般的인 여러 原因에 의한 急性胃炎時 胃內視鏡의 病變所見은 出血性糜爛型이 48.5%로 가장 많았고 浮腫型이 33.3%, 急性潰瘍形成型이 18.2%이었다고 報告하고 있다. 反面 著者の 경우 抗結核劑에 의한 病變은 出血性糜爛型보다浮腫型이 48.7%로 가장 많았으며 다음으로 出血性糜爛型이 47.4%, 急性潰瘍形成型이 3.9%이었는데 이는 一般的인 原因에 의한 急性胃粘膜炎病變時의 出血性糜爛型보다浮腫型의 頻度가 높았으며 急性潰瘍形成型은 18.2%에 비해 훨씬 낮은 3.9%의 頻度を 보였다. 이러한 事實은 抗結核劑가 胃粘膜炎에 미치는 急性病變은 一般的인 原因에 의한 것보다 病變의 程度가 輕微하다는 것을 시사하고 있다. 特히 抗結核劑中 PAS에 의한 病變은 出血性糜爛型이 54.2%로 가장 많았고 다음으로 浮腫型이 33.3%, 急性潰瘍形成型이 12.5%로 他抗結核劑에 比하여 浮腫型보다 出血性糜爛型의 頻度가 높았으며 또한 急性潰瘍形成型은 3.9%에 비해 훨씬 높은 頻度인 12.5%이었는데 이는 一般的인 原因에 의한 急性胃炎의 急性潰瘍

瘍形成型 18.2%보다는 약간 낮았다. 이러한 事實로 미루어 보아 抗結核劑中 PAS가 가장 심한 急性胃粘膜炎損傷을 초래한다는 것을 시사하는 것이라고 생각된다.

PAS는 1次藥中 副作用으로 가장 問題가 되는 藥劑로서 중요한 副作用은 消化器系統 特히 胃腸障礙인데 頻度는 10-15%程度라고 하며 治療量(8-12gm)을 投與時 胃腸管에 刺戟症狀으로서 惡心, 嘔吐, 食慾不振, 心窩部痛, 泄瀉等이 나타날 수 있는데 著者の 例에서는 總236例中 胃腸障礙를 呼訴한 例가 24例(10.2%)로서 이들의 臨床症狀를 보면 消化不良95.8%, 食慾不振 79.2% 惡心 70.8%, 腹痛 54.2%, 心窩部 不快感 50.0% 등이었는데 症狀에 대한 他著者の 報告例가 없어 比較觀察은 못하였다. PAS를 靜脈內로 注射하면 消化器障礙가 없는 것으로 보아 胃粘膜炎에 直接的인 局所刺戟으로 因한다고 생각되고 있는데 이를 減少시키기 위해 여러 PAS製劑가 나왔으나 지금은 製造後 시일이 오래된 것일수록 副作用이 많은 것으로 알려져 있어 되도록 新鮮하고 純度가 높은 製品을 使用하는 것이 좋다고 한다. 胃潰瘍이 있는 患者는 1日 6gm程度의 PAS를 投與해도 심한 胃腸障礙를 느낀다고 하며 심한 경우에는 潰瘍을 일으키기도 한다고 하는데 보통 投藥을 중단하면 급속히 治愈된다고 한다. 著者が 親察한 바에 의하면 PAS併用群에서는 10.2%에서 胃粘膜炎病變을 볼 수 있었는데 李의 報告에 의하면 PAS를 投藥한 466例中 7.9%인 37例에서 毒性反應을 나타내었는데 그중 가장 많은 것이 胃腸障礙로 21例(4.5%)였다고 하며 Dewlett等²¹⁾에 의하면 PAS를 投與한 303例의 患者中 8.7%가 毒性反應을 나타내었다고 하고 著者の 例에서는 236例中 10.2%에서 胃腸障礙를 나타내어 李, Dewlett^{20, 21)}의 報告보다 높은 頻度を 보였으며 胃內視鏡의 病變所見은 非PAS併用群보다 PAS併用群에서 急性潰瘍形成型이 많았다.

INH의 副作用은 輕微한 神經系 特히 末梢神經炎을 일으키는 것이 제일 빈번하며²²⁾ 이는 用量이 많을수록²³⁾ 특히 slow inactivator에서 더욱 빈번히 發生하는 것으로 알려져 있다. 이러한 末梢神經炎은 pyridoxine을 檢用함으로써 大部分의 경우는 予防할 수 있다고 한다. Batre²⁷⁾는 INH에 의한 肝傷害 發生頻度는 結核患者의 0.8%에서 볼 수 있다고 報告한 바 있으며 그의 INH를 投與하면 여드름이 많아지고 食慾이 增加되는 경우도 있으며 胃腸障礙를 呼訴하는 例도 있다고 한다. 李²⁰⁾의 報告에 의하면 INH로 治療받고 있는 患者 477例中 1.0%인 5例에서 毒性反應을 나타내었는데 末梢神經炎이 2例로 가장 많았고 1例는 惡心, 嘔吐等の 消化器障礙症狀를 나타내었다고 하며, Dewlett²¹⁾는 INH를 投與한 513例中 0.97%가 毒性反應을 일으켰다고 하며 Curry²⁸⁾에 의하면 予防目的으로 IN

H를 投與한 患子中 0.4%에서 毒性反應을 나타내었으며 胃腸管障礙가 가장 흔한 副作用이었다고 報告하고 있으며 著者の 例에서는 毒性反應의 頻度는 1.2%였으며 胃腸障礙는 0.5%에서 觀察할 수 있었는데 이는 上記報告者들과 비슷한 빈도였다.

EMB로 因한 視神經障礙는 Leibold²⁹의 報告에 의하면 男子에 잘 생기며 35mg/kg以上 使用時는 19%, 30mg/kg以下일때는 3%에서 發生하였다고 하며 보통 治療始作後 18~28週에 發生했으며 投藥中止後 완전히 回復되는 데에는 11個月이 걸렸다고 한다. 때때로 腹痛, 嘔吐, 泄瀉 등의 消化器障礙를 呼訴하는 경우가 併合療法時 나타나나 EMB單獨投與時는 별로 없다고 하며 著者の 例에서는 視神經障礙를 일으킨 例는 볼 수 없었고 消化不良, 惡心, 嘔吐 등의 消化器障礙를 일으킨 例는 1.5%에서 觀察하였는데 著者の 觀察에서는 INH보다 消化器障礙를 일으키는 頻도가 높았다.

SM의 중요한 副作用은 前庭神經障礙로 인한 平衡感覺障礙, 耳鳴 등이 나타나는데, 前庭神經障礙는 出現하더라도 損傷된 迷路를 대신하여 다른 平衡器管이 그 작용을 대 할 수 있지만 聽力障礙는 대처할 수가 없으며 永久의 이라고 하며 이런 第8神經障礙는 대개 治療始作後 3~4週에 나타난다고 한다. 그러나 著者の 例에서는 第8神經障礙症狀 및 胃腸障礙의 症狀를 일으킨 例는 없었다.

KM은 SM과 비슷한 副作用을 가진 藥劑로 內耳의 外有毛細胞 및 Corti organ의 支柱細胞에 損傷을 일으켜 聽力障礙를 나타낸다고 한다. 柳³⁰가 實驗한 結果에 의하면 KM 2gm週 2回投与가 聽力에 미치는 영향은 SM 1gm週 2回投与時와 비슷하다고 했으며, 6個月以內에는 현저한 聽力障礙를 초래하지 않으나 6個月以上 投与時에는 耳鳴, 難聽이 나타나기 前이라도 audiogram 상으로 聽力低下가 관찰되었고 특히 8,000 CPS에서 聽力損傷이 있다고 했다³¹. 著者の 例에서는 聽力障礙 및 胃腸障礙의 症狀를 일으킨 例는 관찰할 수 없었다.

RMP는 抗結核作用이 INH와 거의 비슷한 程度로 強力한 반면 副作用은 매우 적은 藥劑로 副作用은 肝臟障礙와 그외의 副作用으로 나눌 수 있다. 肝臟障礙에 있어서 두 가지 유의할 점은 첫째는 이미 肝疾患이 있었던 患者에 잘 發生되고 둘째는 INH와 함께 쓰는 경우에 肝臟障礙가 많이 온다는 사실이다. Tacquet³²의 報告에 의하면 RMP 600~900mg 單獨投与 또는 INH 300mg 併用에서 10%, Constans 등³³은 RMP 600~900mg와 INH 10mg/kg 併用하면 5.3%에서 黃疸이 發生한다고 하며 RMP와 EMB를 併用한 Lees等³⁴의 報告로는 黃疸는 없었고 일시적인 肝機能障礙를 10.9%에서 볼 수 있었다고 한다. 그 외에 경도의 胃腸障礙症狀이 Tacquet³³은 10%, Br-

ouet³⁵는 11%, constans 등³³은 5.2%에서 觀察할 수 있었다고 하는데 著者の 例에서는 2%에서 胃腸障礙를 관찰하여 上記報告者들 보다는 낮은 頻도를 보였다. 以上 前述한 바와 같이 抗結核藥劑中 胃腸障礙症狀를 일으키는 頻도는 著者の 觀察에서는 PAS 10.2%, RMP 2%, EMB 1.5%, INH 0.5%順이었고, 胃內視鏡의 粘膜所見은 一般的인 여러 原因에 의한 急性胃炎所見인 浮腫型(48.7%), 出血性糜爛型(47.4%), 急性潰瘍形成型(3.9%)로 形態學的인 分類를 할 수 있었는데 불행히도 抗結核劑에 의한 胃粘膜損傷에 따른 胃腸障礙에 대한 研究報告가 稀有하여 比較考察이 不可能하였으며 抗結核劑에 의한 胃粘膜損傷에 대하여 앞으로 계속적인 研究가 필요할 것으로 생각되는 바이다.

結 論

著者は 1976年 1월부터 1978年 8월까지 釜山大學校 醫科大學附屬病院에서 治療하였던 結核患者 總 5,887 例中 既往歷上에 胃腸障礙症狀이 없었던 患者中 抗結核劑 投與後 胃腸障礙症狀를 呼訴한 患者 76例를 대상으로 胃粘膜病變을 胃內視鏡으로 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었기에 報告하는 바이다.

1. 總 5,887 例中 抗結核劑 投與後에 胃腸障礙를 呼訴한 例는 76例(1.3%)였으며, PAS併用群은 總 236例中 24例(10.2%)에서 胃腸障礙症狀를 觀察할 수 있었다.

2. 被檢例 總 76例에 대한 胃粘膜病變을 胃內視鏡으로 觀察한 結果 浮腫型이 48.7%로 가장 많았고 다음으로 出血性糜爛型이 47.4%, 急性潰瘍形成型이 3.9%의 順이었고 한편 PAS併用群中 胃腸障礙를 呼訴한 24例에서 胃粘膜病變所見은 出血性糜爛型이 54.2%로 가장 많았고 다음으로 浮腫型이 33.3%, 急性潰瘍形成型이 12.5%의 順이었다.

3. 被檢例 總 76例의 主要臨床症狀는 心窩部 不快感이 96.1%로 가장 많았고 다음이 消化不良 90.8%, 食慾不振 82.9% 등의 順이었고, PAS併用群 總 24例의 主要臨床症狀는 消化不良이 95.8%로 가장 많았고 食慾不振 79.2%, 惡心 70.8%, 腹痛 54.2% 등의 順이었다.

4. 急性胃粘膜損傷 各型의 胃內視鏡所見特徵으로서는 浮腫型은 主로 前庭部에서 胃角까지 全般的인 粘膜浮腫 및 光沢, 腫大된 皺襞으로 인한 前庭部狹少를 볼 수 있었고 이러한 所見은 發症부터 數日乃至 數週內에 消失하였다. 出血性糜爛型은 前庭部에서 胃角까지 粘膜浮腫과 前庭部狹少가 있고 粘膜皺襞上의 糜爛은 平坦하고 地圖狀으로 融合하여 出血傾向이 심하여 暗赤色の 凝血이 粘膜面을 덮고 있었다. 出血과 糜爛은 約 1

過後 消失하고 粘膜浮腫은 2-3週後 消失하였다. 急性潰瘍形成型은 粘膜浮腫, 糜爛 및 出血을 볼 수 있었으며 一部에 얇은 潰瘍을 나타내었고 約 1週後 出血은 消失하고 얇은 潰瘍은 3-4週後 消失하였다.

References

- Palmer, E. D.: *Clinical gastroenterology*. New York, Paul B. Hoeber, 1957.
- Lewis, C. S., Bauerlein, T. C., Shytles, H. M.: *Effect of aureomycin on the stomach: a gastroscopic study*. *Gastroenterology* 16:586, 1950.
- Stremple, J.: *Current Problem in Surgery*. p. 10, April, 1973.
- Shindler, R.: *Gastroscoy, The Univ. of Chicago press*, 1950.
- Wood, I. J. and Taft, L. I.: *Diffuse lesions of the stomach*. Edward Arnold, London, 1958.
- 唐沢洋一他: いわゆる haemorrhagische Erosion の内視鏡的考察, 胃と腸, 2:777, 1967
- 高木国夫他: 胃幽門前庭部の 急性対称性潰瘍一瘻竇にもとづく出血性ピランおよび急性潰瘍の提唱一瘻の臨床, 15:887, 1969.
- Sun, D. C. H.: *Gastroenterology*, edited by Bockus. p. 579, Saunders, Philadelphia, 1974.
- Goodman and Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* p. 328, 5th edition, 1975.
- Baskin, W. N., Ivey, K. J., Krause, W. J., Jeffrey, G. E., Gemmell, R. T.: *Aspirin-Induced Ultrastructural Changes in Human Gastric Mucosa*, *Annals of Int. Med.*, 85:299-303, 1976.
- Muir, A. and Cossar, I. A.: *Aspirin and Gastric Hemorrhage*, *Lancet*, 1:539, 1959.
- Weiss, A., Pitman, E. R. and Graham, E. C.: *Aspirin and Gastric Bleeding. Gastroscopic Observations with Review of Literature*, *Am. J. Med.*, 31:266-278, 1961.
- Croft, D. N., Wood, P. H. N.: *Gastric mucosa and susceptibility to occult gastrointestinal bleeding caused by aspirin*, *Br. Med. J.*, 1:137-141, 1967.
- Palmer, E. D.: *Gastritis: A re-evaluation*. *Medicine (Balt)* 33:199, 1954.
- Berry, L. H.: *Chronic alcoholic gastritis; evaluation of concept, with gastroscopic studies in 100 cases*. *JAMA.*, 117:223, 1941.
- Bockus: *gastroenterology*, p. 503-505, 3rd edition, 1974.
- Henderson, E.: *New developments in steroid therapy of rheumatic diseases*, *J. M. Soc. New Jersey*. 52:609, 1955.
- Thomsen, K. and Schmidt, H.: *Nord. Med.*, 1966, 76, 1333, per *J. Am. Med. Ass.*, 1967, 199(Jan. 2), A146
- 허윤: 급성 위염의 임상적 관찰 및 내시경적 연구소견, 부산의대 잡지, 18:2, 1978.
- 이혜수: 항 결핵제의 특성, 최신의학, p. 1111-1113, Vol. 5, No. 9, 1962.
- Dewlett, H. J. and Berte, S. J.: *Isoniazid and PAS Toxicity in 513 cases. A study including high doses of INH and Gastrointestinal intolerance to PAS*, *Dis. Chest*, 36:146, 1956.
- Hiens, R.: *Peripheral neuritis following Isoniazid treatment.*, *J. A. M. A.*, 1955, 159, 1197.
- Armstrong, A. R. and Peart, H. E.: *A Comparison between the Behavior of Eskimos and Non-Eskimos to the Administration of Isoniazid*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1960, 81, 588.
- Hughes, H. B., Biehl, J. P. and Schmidt, L. H.: *Metabolism of Isoniazid in Man as related to the occurrence of peripheral neuritis*, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 226.
- Carlson, H. B., Anthony, E. M., Russell W. F., Jr. and Middlebrook, G.: *Prophylaxis of Isoniazid neuropathy with pyridoxine*, *New Eng. J. Med.*, 1956, 255, 118.
- Ungar, J.: *Effect of pyridoxine on the action of Isoniazid*, *Lancet* (ii) 1954, 220
- Batre, S. J.: *INH, PAS and SM intolerance in 1,744 patients*, *Am. Resp. Dis.* 90:1964.
- Curry, F. J.: *Letter*, *New Engl. J. Med.*, 1967, 277, 1207.
- Leiboid: *The Ocular Toxicity of Ethambutol and Its relation to Dose*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 35:904, 1966
- 유광현: Kanamycin이 청력에 미치는 영향, 핵 및 호흡기 질환, 17:31, 1964.
- Wright, K. W., et al.: *Observation on the Use of Kanamycin in Patients in a Tuberculous Hospital*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 76:157.
- Tacquet et al.: *La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:529
- Constans et al.: *Le traitement de la tuberculose pulmonaire recente par l'association rifampicine-isoniazide*. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969. 60:545.
- Lees et al.: *Re-treatment of pulmonary*
- Lees et al.: *Re-treatment of pulmonary tuberculosis with rifampicin and ethambutol*, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1972, 105:129.
- Brouet: *Essais de la rifampicine en monotherapie*. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:527.