스트렙토마이신 과민성 쇼크에 대한 조사성적

대한결핵협회 결핵연구원

홍 영 표 · 장 승 칠

=Abstract=

Survey on the Anaphylactic Shock due to Streptomycin at Health Centres

Young Pyo Hong and Sung Chil Chang

The Korean National Tuberculosis Association, Korean Institute of Tuberculosis

The anaphylactic shock due to streptomycin occurs much less frequently than that of penicillin, according to various reports. However, when the patient expires it not only is a tragedy for the patient and his family, but it also makes the medical personnel and the institution involved to experience overwhelming difficulties. Therefore, streptomycin injections outside of the National Tuberculosis Programme have been hampered considerably, and it has some problems even within the Programme at the present time. To investigate the incidence of streptomycin shock, all health centres throughout the country have been asked to report the incidence of streptomycin shock, clinical findings, and eventual outcome. And review of the references were made on the incidence and the pathogenesis of streptomycin shock.

Present paper reports the result of the retrospective survey on streptomycin shock within the National Tuberculosis Control Programme based on the information gathered from 192 health centres among total 204 health centres. The rate of streptomycin injections given at the health centres and subcentres was around 30%. There were 21 cases of anaphylactic shock and four of them expired during three years commencing from 1 January 1977 through 31 December 1979. The incidence of shock out of the total doses of streptomycin supplied to the patients was one out of approximately 500,000 gram doses of streptomycin (0.0002% or 0.2 in 100,000), and one out of 160,000 gram injections given at the health centres and subcentres (0.0006% or 0.6 in 100,000). The death rate in the light of the total doses of streptomycin supplied to the patients was one out of 2,600,000 gram (0.00004% or 0.4 in 1,000,000) and by the injections given to the patients at health centres and subcentres was one out of 1,000,000 grams (0.00009% or 0.9 in 1,000,000). The incidence of shock by the numbers of patients on streptomycin treatment was one out of 13,000 (0.008 or 8 in 100,000) and the death rate was one out of 68,000 (0.0015% or 1.5 in 100,000) cases.

* 본 논문의 요지는 1980년 제51차 추계결핵학술대회에서 발표하였음.

서 론

Streptomycin (SM)에 의한 속크(anaphylaxis 또는 anaphylactoid reaction)의 발생율은 penicillin 속크에 비해서는 매우 드문것으로 알려져 있다. 그러나 그러한 속크가 일단 일어났을때는 흔히 치명적이어서 환자 자신 및 가족이 불행하게 될 뿐 아니라 SM 시주에 의한 사망으로 인해서 받는 의료기관 및 의료요원의 곤욕과 때로 경제적인 손실이 적지 않기 때문에 국가 결핵관리 체계 외에 있어서의 SM 시주가 대단히 어렵고 국가결핵관리 체계내에서도 문제가 되고 있는 실정이다. 따라서 SM을 포함하고 있는 표준 치료 처방의 실제 적용이 커다란 장애를 받고 있으므로 차제에 전국보건소를 대상으로 하여 SM 속크의 발생율, 증상 및 그 전구등에 관하여 조사(retrospective study)한 결과를 보고하는 바이다. 아울러서 발생기전 및 기타 관련 사항의 문헌 고찰을 하고자 한다.

대상 및 방법

제 1 차로 전국 각 보건소에 대하여 1977년 1월 1일부터 79년 12월 31일까지의 SM총투여량과 보건소 및 보건지소에서의 직접 SM 시주량의 조사보고 및 상술 각 연도의 SM 속크 환자수의 보고를 의뢰 하였다. SM시주량이라함은 보건소 및 보건지소에서 SM을 근육주사한량이고 SM 투여량이라 함은 보건소 및 보건

지소에서 환자에 직접 시주한 SM량과 시주하지 않고 환자에게 내준량을 합한 것을 말한다.

보건소의 보고에서 SM에 대한 속크라고 사료되는 예가 있었다고 보고된 보건소에 대해서는 제 2 차로 속크예에 대한 임상소견의 보고를 의뢰하였는바 조사표의 내용은 다음과 같았다.

보건소명

조사표 작성자명

환자성명

남·여 연령

발생년월일

I. 속크증세 (○, × 표시)

- 1) 급격한 의식소실
- 2) 급격한 불안감
- 3) 급격한 쇠약감
- 4) 피부가 차가워짐
- 5) 맥이 약하고 빨라짐
- 6) 혈압강하
- 7) 소변량이 적어짐

II. 속크발생시기

- 8) 몇회제의 SM주사시에 발생했는가
- 9) 주사후 속크발생까지의 시간

III. 회복환자에 대하여

- 10) 회복하기까지의 시간
- 11) 처치내용(간단히)

IV. 사망환자에 대하여

- 12) 사망하기까지의 시간
- 13) 처치내용(간단히)

V. 기타증상 또는 특기사항

Table 1. Total amount of SM supply and total dose of injection given to the patients at the health centres

Cities & provinces	Total No. of health centres	No. of health centres reported	Total amount of SM supply	Total dose of SM injection (%)
Seoul	15	13	1,476,376	525,644(35.6)
Busan	8	8	974,286	768,447(78.9)
Kyunggi	27	27	1,338,207	405,003(30.3)
Kangwon	19	19	730,573	302,519(41.4)
Choongbuk	12	12	473,886	142,040(30.0)
Choongnam	18	18	1,149,118	312,531(27.2)
Jeonbuk	16	11	464,275	52,061(11.2)
Jeonnam	27	22	1,217,693	173,902(14.3)
Kyungbuk	34	34	1,503,177	152,380(10.1)
Kyungnam	25	25	951,060	338,680(35.6)
Cheju	3	3	147,844	54,720(37.0)
Total	204	192	10,426,495	3,227,927(31.0)

Table 2. Rate of SM injection at the health centres

Rate of SM injection (%)	0	Less than 10%	11% ~ 20%	21% ~ 30%	31% ~ 40%	41% ~ 50%	51% ~ 60%	61% ~ 70%	71% ~ 80%	81% ~ 90%	Over 90%
No. of health centres	10	55	33	20	21	12	5	11	10	9	6
(%)	(5.2)	(28.7)	(17.2)	(10.4)	(10.9)	(6.3)	(2.6)	(5.7)	(5.2)	(4.7)	(3.1)

결 과

전국의 204보건소중 192보건소(94%)가 조사결과를 보고하였다. 조사대상 보건소의 등록 결핵환자에 대한 1977년 1월 1일부터 1979년 12월말까지의 3년간의 SM 총투여량 및 보건소에서의 시주량은 표 1과 같다. SM 총투여량은 1000만 gm이 넘으며 이중 320여만 gm을 보건소에서 시주 하였다.

SM의 시주량은 시·도 또는 보건소에 따라 현격한 차이가 있으며 시·도별로는 총 투여량에 대한 보건소에서의 시주량은 부산직할시가 가장 많아서 78.9%에 달하였고, 경상북도가 가장 적어서 10.1%이었으며 전국적으로는 31.0%가 된다.

보건소에서의 SM시주 비율 분포는 표 3과 같다. 즉 3년간 SM을 1gm도 시주하지 않은 보건소가 10개 보건소(5%)나 된다. 총 투여량의 10% 미만만 보건소에서 시주한 곳이 55개소(29%)가 되며 11%이상 50% 미만 시주한 곳이 86개소(45%), 그리고 51%이상 시주한 곳이 41개소(21%)이다.

Table 3. Numbers of SM shock and expired case

Cities & provinces	Numbers of SM shock	Recovered	Expired
Seoul	4	4	0
Busan	0	0	0
Kyunggi	2	2	0
Kangwon	0	0	0
Choongbuk	3	3	0
Choongnam	0	0	0
Jeonbuk	1	0	1
Jeonnam	6	4	2
Kyungbuk	1	0	1
Kyungnam	3	3	0
Cheju	1	1	0
Total	21	17	4

과민성 속크 환자의 판정은 말초 순환부전증(peripheral circulatory failure)의 증거가 있는 것으로 하였다. 따라서 혈압의 급격한 강하와 이에 따르는 증상들—급격하고 격심한 불안감 및 탈력감, 또는 급격한 의식소실, 빠르고 약한 맥박등의 증상을 주증으로 하는 환자만을 속크환자로 집계 하였다. 급격한 혈압강하의 증거가 없는 환자는 속크에서는 제외하였으며 따로 집계하기로 한다.

과민성 속크 예는 조사해당기간중 21예가 있었다(표 3). 연도별로 보면 77년의 3예는 모두 회복 하였고, 78년의 8예중 1예는 사망하고 7예는 회복하였으며 79년에는 10예중 3명이 사망하고 7예가 회복 하였다. 사망 예는 보건소 및 보건지소에서 SM시주를 받았거나 보건소에서 수령하여 자택에서 시주후 곧 사망한 것이다.

사망 환자의 증례를 보면 다음과 같다.

증례 1 : 62세의 남자로서 보건소에서 SM skin test 10분 후에 사망 하였다.

증례 2 : 20세의 여자로서 보건소에서 첫 SM시주 1분 후부터 구역, 구토, 어지러움증을 호소 하다가 곧 의식이 소실되었고, 10분 이내에 사망하였다.

증례 3 : 45세의 남자로서 약 1년전에 등록 치료받다가 중단 했었다. 재등록시 보건소에서의 첫 SM주사시 shock에 빠져서 5분 이내에 사망 하였다.

증례 4 : 57세의 남자로서 보건소 등록후 13일째 아침에 집에서 본인이 직접 시주한후 의식을 잃었고 1시간후에 사망하였다고 한다.

이상 4예중 3예는 10분 이내에 사망하였고 1예는 1시간후에 사망 하였다.

과민 반응이 발생한후 회복된 환자의 수는 17명인바 이들에 대한 성별 및 연령분포를 보면 다음과 같다. 남자가 8명, 여자가 9명이었다. 연령은 10대가 2명, 20대가 3명, 30대가 4명, 40대가 3명, 50대가 4명, 60대가 1명이었다. SM의 초회투여시(피내반응포함)에 발생한 예가 10예 있었고 제 7일에 1예, 제10일에 1예,

2개월에 1예, 6개월에 1예, 시기를 알수 없는 것이 2예, 제숙투여후에 발생하기는 했으나 그 시기가 불분명한 것이 1예 있었다. SM의 피내검사에 의해서 속크가 발생한 것이 2예 있었다.

증세로는 9예는 혈압을 측정할 수 없을 정도로 강하였고 4예에서는 각각 90/60, 95/90, 70/?, 40/10이하로 강하하였다. 나머지 4예는 혈압이 강하 하였다고 하나 기록이 없어서 혈압치는 불분명 하였다. 14예에서 급격히 의식이 소실되었고 1예는 의식이 있었으나 주사기를 뽑으면서 주저앉으며 극심한 불안감을 호소했고 맥박도 빠르고 약했다고 한다. 그 외의 증상으로는 구역 및 구토를 호소한 환자가 2명, 호흡곤란이 3명, 사지의 경련이 4명, 발진 1명, 심한 발한이 2명씩 있었다.

발생 시간은 주사 즉시 또는 1분이내가 6명, 1분이상 10분미만이 8명, 10분이 1명, 15분정도 쉬었다가 200여m 걸어간후 발생한 예가 1명, 불명한 것이 1명 있었다. 회복시간은 30분이내가 4예, 30분에서 1시간 사이가 4예, 1시간 이상이 5예 있었고 나머지 4예는 병원에 이송한후 회복하였는데 회복 시간은 알 수 없었다. 5예는 보전소자체에서 응급치료를 시행했고 10예는 인근 병원으로 이송 하였다.

말초 순환 부전증의 증거는 없으나 중한 증상으로 구역, 구토, 어지러움증, 급격한 쇠약감 및 허탈감, 발진 및 빈맥, 격심한 불안감등을 호소한 환자도 23예 있었다.

조사 해당기간 이전의 속크 예도 보고된 것이 있는데 보전소에서 시주하여 속크에 빠졌다가 회복한 환자가 5예, 그리고 사망 예가 2예 있었다고 한다. 그리고 조사기간중 개인의원 또는 무자격자의 주사후 속크로 인하여 사망한 환자 5예도 보고 되어 있다. 그외에 비결핵성 질환으로 보전소에서 의료시혜 치료를 받던 환자의 속크 사망 1예도 보고가 있었다.

실제로는 속크가 아니나 보전소요원들이 심한 부작용 또는 속크로 오인하여 보고한 부작용등이 있었는데 과민반응이 3예, 중독부작용 58예, 그리고 폐결핵의 합병증에 의한 증상이 3예 있었다.

고 찰

Streptomycin (SM)에 의한 부작용은 크게 중독부작용(toxic reaction)과 과민반응(hypersensitivity reaction)으로 나눌수 있을 것이다. 그중 중독 부작용은 주로 제 8 뇌신경장애이다. 그리고 드물게 근위요세관(proximal tubule)에 장애를 주는 경우가 있다고

한다. 때로 주사후에 구역, 두통, 안면홍조 및 구토등이 올 수 있는데 구역, 구토 등은 과민반응으로 분류하는 경우도 있고 중독 부작용으로 해석 하기도 한다(Isdoe등 1968). 그외에 심근염, 경련 또는 무뇨증이 생기는 예, 그리고 시신경위축, 뇨붕증도 있었다고 한다. 구순 주위의 이상감각은 흔히 볼 수 있는 부작용으로서 위험한 부작용이 아니며 주사후 곧 생겼다가 수시간만에 소실하는데 치료시작 수주일 후에는 자연히 소실되는 것이다. 복막강 또는 흉막강에 대량의 SM을 주입하는 경우 신경근육차단(neuromuscular block)을 일으킬 가능성이 있어서 수술후에 호흡기능 부전증에 빠질 염려가 있다. 중증 근무력증(myasthenia gravis)환자에게는 금기증이 된다.

과민반응의 가장 흔한 임상징세는 발열과 발진이다. 대체로 처음에는 발열로 먼저 시작되며 뒤에 발진이 발생한다. 심한 경우에는 낙설성 피부염이 생긴다. 때로 경부림프선의 종창이 생기기도 하며 이때 림프구증가증(lymphocytosis)이 동반 되기도 한다. 구역, 구토도 생길 수 있다. 매우 희귀하지만 단순 포진을 합병한 기관지천식의 보고예가 있었고 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), angioedema, 구내염, 뇌병(encephalopathy)등도 보고되어 있다. 혈액병변으로는 흔히 치명적일수 있는 용혈성빈혈, 재생불능성 빈혈, 혈소판 감소성자반증, 무과립증, 백혈구 감소증등이 보고 되어 있다. 본 조사의 주제인 SM에 대한 과민성속크(anaphylactic shock)는 대단히 드물다고 한다. SM을 취급하는 사람 즉 간호원 및 약사들 중에 SM에 의한 접촉성 피부염이 생기는 경우도 있고 중년 이후의 남자에서 치료 8주 이후에 사지의 만성습진이 생겨서 치료에 잘 반응하지 않는 예가 있다.

1950년 초기까지 결핵성 뇌막염환자에 대하여 척추강 내에 주입한 일이있었다. 이로 말미암아 사망한 환자도 있었고 속크양반응 및 뇌증상을 포함하여 여러가지 중독한 부작용이 보고 되었었다.

SM에 기인하는 과민성속크(anaphylaxis 또는 anaphylactoid reaction 또는 shock)는 대개의 결핵 및 호흡기질환 교과서(Crofton & Douglas 1975, Baum 1974, Heaf & Rusby 1968, Pagel등 1964, Hinshaw 1980)에는 언급이 되어 있지 않다.

SM의 과민성 속크에 관한 초기의 기록으로서는 Robertson & Dufrenoy(1949) 의 것이 있는데 SM의 급성 부작용중에는 과민성 속크와 흡사한 반응이 나타나서 혈압이 떨어지고 노작성호흡 및 천식양 증상이 있다고 기술하였다. Harrison의 내과교과서(Cluff and Caldwell 1977)에는 과민성 속크를 일으

킬 수 있는 약의 일람표중에만 기록되어 있고 Goodman & Gilman의 약리학 교과서(1975)에도 과민성 속크를 일으킬 수 있다고 언급되어 있을 뿐이다. Gell, Coombs & Lachmann의 면역학 교과서(1975)에도 Smith & Zirk (1961)의 문헌이 인용되어 매우 드물다고만 기술되어 있으며 Ross & Horn의 저서(1976)에도 극히 드물다고 하며 과민성 속크의 발생율에 대해서는 기록이 없다. 일본 결핵예방회 발생의 신결핵 병학 개론(Shimao편)에는 「과민성 속크도 보고되어 있으나 몇만회에 1회가량의 아주 드문 것이다」(Kino木野, 1977)라고 기재되어 있다. 이와같이 SM에 기인하는 과민성 속크는 매우 드문 것으로만 이해되어 있다.

SM개발 초기의 SM에 관한 광범위한 연구 업적으로는 미국 National Research Council의 The Committee on Chemotherapeutics and other Agents (Keefer 등 1946)의 여러가지 감염증 환자 1,000명에 대한 SM치료성적 조사 보고가 있었는데 여기에는 과민성 속크에 관한 기록이 없었고 Farrington 등(1947)의 보고에는 과민성 속크 2예가 보고되어 있다. 2예 모두 여성이었으며 치료 제 9일에 발진, 발열, 구역, 구토 및 혈압강하가 있었다. SM치료 중단후 회복되었는데 소량의 SM제투여로 같은 부작용이 생겼었으나 수주일후에는 SM치료를 받을 수 있게 되었다고 한다.

그후 American Trudeau Society Investigation (1949)이 있었다. 585명의 결핵환자가 조사 대상이 되었는데 이중 anaphylaxis의 증례보고로는 Bogen (1949)의 2예가 있었다. 이 2명은 모두 SM의 국소치료(local treatment)를 받은후의 첫 근육주사에 과민성 속크가 생겼다고 한다.

이하 다른 저자들의 업적 및 증례보고들을 인용해 보기로 한다.

Farber 등 (1954)은 미국 California주의 의사 1,000여명을 대상으로 하여 각종 항생제에 대한 과민반응 경향을 조사하였던바 다음과 같은 결과를 얻었다고 한다. 즉 penicillin에 대해서는 520예의 환자에서 중등도의 심한 anaphylaxis를 볼 수 있었다고 하며 323예에서는 극심한 anaphylaxis, 그리고 7명이 사망하였다고 한다. 이에 비해서 SM에 의해서는 49예에서 중등도의 심한 반응, 10예에서 극심한 반응을 보였다고 하나 사망에는 없었다고 한다.

미국에서의 또다른 광범위한 조사로는 Welch 등 (1957)의 보고가 있다. 1953년 후기부터 1957년초 까지 당시의 미국전병원의 약 1/3에 해당하는 800개의 병원을 대상으로해서 1,600명의 의사를 면담하여 각종 항생제에 대한 중독한 반응을 조사한바 있다. 이것은 미

국 전국을 대표할 수 있는 적절한 표본일 것이라고 한다. 조사결과 anaphylactic shock환자는 penicillin에 기인하는 것이 793명이 있었고 이중 72명이 사망한데 비해서 SM은 dihydro-streptomycin을 포함해서 12명의 shock환자가 있었고 이중 2명이 사망하였다고 한다.

Gupta (1957)의 보고에도 SM에 기인하는 과민반응은 많지 않으며 치명적인 경우는 매우 드물다고 하면서 1예를 보고 하였다. 이 환자는 SM을 1개월간 계속 사용한 후에 설사, 피부발진, 그리고 발열이 생겼고 일단중단했다가 이런 징세 발생 4일후에 다시 SM시주에 의해서 shock에 빠졌고 심근 및 신장경색이 동반되었다고 한다. 5일간 중단했다가 cortisone의 엄호하에 SM 0.5gm을 다시 시주해본 결과 재차 shock에 빠졌고 4시간후에 회복 되었다고 한다.

Fein (1959)의 조사에 의하면 연간 8,000여명씩 그리고 주사회수 20,000여건씩 3년간 SM치료를 시행한바 3예에서 anaphylactoid reaction을 볼 수 있었다고 한다. 그중 1예에 대한 증례기재가 있었다. 53세의 남자로서 SM치료 시작한지 2년 9개월만에 평상시대로 SM주사후 곧 구역과 함께 흥분하게 되었고 이어서 힘이 빠졌으며 어지럽고 부측을 받게 되었다. 그후에 경한 경련과 함께 의식을 잃었다고 한다. 대증치료에 의해서 회복 되었으나 그후에는 환자의 거부로 말미암아 결핵치료는 계속하지 못하였다고 한다. 나머지 2예는 치료개시후 6개월에서 12개월 사이, 그리고 18개월에서 24개월 사이에 각 각 1예씩 생겼었다고 한다.

McCoy (1960)의 보고에는 shock발생 8개월전에 SM을 사용한 기왕력과 그때 사용도중 경미한 발진이 있었다고 한다. 얼마후에 호흡기 감염증이 있어서 SM을 투여한 결과 속크가 발생하였다고 하며 산소를 23시간 계속 흡입시킬만큼 상태가 중독하였다. 의식이 장시간 소실되었었고 혈압도 장시간 측정할 수 없었고 여러가지 응급치료에 반응하지 않다가 서서히 회복되었다고 한다.

폐결핵 초치료 환자 3,143명을 대상으로 한 Kalinowsky 등 (1961)의 조사 성적중에 anaphylaxis증례가 1예 있었다. 53세의 남자로서 4주반후에 발열과 발진을 동반한 과민반응이 발생해서 일단 투약을 중단했었다. 14일간 중단한 후에 SM 0.1gm을 주사한바 허탈 상태에 빠져서 심한 발한과 함께 맥이 약하고 빨라졌으며 혈압이 80/70으로 떨어졌고 혼수 상태후 1일만에 사망하였다고 하는데 부검에 의해서 좌심실의 심근경색과 뇌수종 및 뇌교(pons)에 소출혈이 발견되었다고 한다. 이런 심근경색과 SM투여는 우연의 일치일 가능성도 있으나 이와 같은 소량의 provocation test로도

심한 속크가 생길 수 있다는 것도 인정되어 있으므로 SM주사에 의한 속크의 가능성도 전연배제할 수는 없다고 한다. 또한 이와 유사한 예로서 penicillin에 의한 anaphylactic shock시에 심전도상 coronary insufficiency or anoxia를 나타내는 소견을 경험한 보고 (Farber 등 1954)가 있다.

Kavelman (1961)의 보고도 특이한 예로서 인용되는 보고 예이다. 50세의 남자로서 12시간 간격으로 SM을 0.5gm씩 근육 주사하다가 제 8회째의 근육주사 2분후에 anaphylaxis가 생겼다고 하며 몸서 흥분되고 격앙된 상태(agitation)에서 안면홍조, 구순 및 손톱의 청색증이 생겼고 침대에서 몸부림쳤고, 맥이 빨라지고 혈압은 측정할 수 없을 만큼 강하하였으며 의식이 혼탁해졌다고 한다. 그리고 약 20분후에 shock에서 회복되면서 massive faecal urgency가 생겨서 대단히 많은 양의 대변을 보았으며 이러한 faecal urgency는 약 12시간 지속하였는데 후에는 선혈이 나올 정도로 되었다고 한다. 이 환자는 이러한 반응후에 24시간만에 정상으로 회복되었다고 한다.

British Medical Research Council (1962)의 만성 공동성결핵환자 284명의 장기치로 성적 조사중에서 심근경색까지 일으킨 SM에 기인하는 급성순환부전증 1예가 보고 되어 있다.

우리나라에서의 예로는 1967년 이배석의 보고가 있다. 안질환환자에게 SM 1gm시주 2분후부터 청색증, 구순부종, 호흡곤란, 의식소실 및 구토가 생겼고 맥이 촉진되지 않게 되었으며 응급처치에 반응하지 못하고 40분후에 사망하였다고 한다. 이철(1975)등의 보고로는 경부임파선종창환자에 대한 치료로 SM 1gm시주 3분후에 흉부압박감, 호흡곤란 및 혈압강하가 생겼고 응급처치에 의해서 4시간후에 회복하였다고 한다.

약제에 대한 과민반응은 증상 발생의 시기 및 증세 등에 따라서 임상적으로는 immediate, accelerated, late 그리고 usually late reaction의 넷으로 나눌 수 있다고 한다(Bellanti J.A. 1978). 가장 위중한 반응은 투여 수분 이내에 담마진, 혈압강하 및 속크등을 특징으로 해서 생기는 것인데 이 경우 생명에 위험을 줄만큼 중독한 반응을 anaphylactic 또는 anaphylactoid reaction이라고 한다. 이 반응은 immediate reaction이며 IgE reaginic antibodies에 의해서 매개가 된다고 한다. Accelerated reaction은 투약 1시간 내지 72시간후에 생겨서 거의 항상 담마진을 동반한다고 하는데 때로 홍역양 발진과 후두수종을 병발하기도 한다. 아직 확실치는 않으나 이 반응은 IgE에 의해

서 매개 된다고 생각되고 있다. Late reaction은 치료 3일 이후부터 시작되며 여러가지 모양의 발진을 일으킬수 있고 혈청병(serum sickness)과 약물열(drug fever)이 생긴다. 그외에 희귀하며 대체로 늦게 발현되는 것으로 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 파립구감소증, Steven-Johnson증후군, 급성신기능부전증, 낭창양증후군, 담즙울체성 황달 등이 있다고 한다.

본 조사의 대상이 되는 환자는 이러한 네가지 반응 중 immediate reaction을 일으킨 환자로서 다음의 증상들에 부합이 되어야 한다. 첫째로는 급격한 혈관 허탈(vascular collapse)에 기인하는 증상들로서 초단위 또는 몇분 이내에 빈맥 및 급속호흡, 격심한 피부혈관수축, 피부 창백, 발한, 입모, 피노증, 불안감, 의식장애가 있으며, 둘째로는 여러가지 형태의 발진 또는 angioedema가 생길 수 있다. 셋째로는 상기도 및 하기도의 폐쇄에 의한 증세가 생길 수 있다. 상기도 폐쇄는 후두수중에 의해서 목속에 덩어리가 있는것처럼 느껴지고 목소리가 쉬어지고 stridor를 들을 수 있다. 기관지의 협착에 의해서 wheezing과 흉부압박감을 느끼게 된다. 이와같은 증세들이 다른 원인에 기인하지 않고 SM에 의해서 일어났다고 인정 되어야 한다. 과민반응의 진단은 일차적으로 정확한 병력 파악에 의해서 index of suspicion이 높은 것과 약물투여의 중단에 의해서 증세들이 소실하는 것에 바탕을 두게 된다고 한다(Bellanti, 1978). 과민성 속크를 제외한 다른 과민반응은 우선 투약을 중단했다가 증세들이 소실한 후에 challenge dose에 의한 재투여에 의해서 같은 증세들이 나타났을때 확진이 되는것인데 과민성 속크가 의심되는 환자에 대하여서는 같은 약제를 재 투여하는 것은 위험하기 때문에 단지 index of suspicion이 높은 것으로 진단을 부칠 수 밖에 없다. 따라서 다른 원인에 의한 비슷한 증세가 생겼을때도 이것을 약물에 의한 과민반응으로 간주할 수 밖에 없게 되는 경우도 있을 것이다.

이와같이 과민성 속크가 아닌 다른 원인들 가운데 약물이 근육으로 들어가지 않고 정맥으로 잘못 들어가서 embolism에 의하여 속크와 유사한 증세를 일으킬 수 있다는 보고들이 penicillin투여예에서 보고되어 있다(Batchelor 등 1951, Bell 등 1954, Bell 1954, Popper 1964). Popper (1964)에 의하면 그의 진료소에서 1,000번 근육주사한 것을 조사한 결과 16번 정맥에 주사가 되었다고 하며 (약 200회에 3회가량), Bell 등 (1954)에 의하면 숙련된 의료직원에 의해서도 50회의 근육주사에 한번 가량 정맥주사가 된다고 한다. 그외에 SM개발 초기에 거론되었던 것으로는 SM에 불

순물질이 오염되었을 가능성도 지적된 일이 있었고 (McDermott 1947), penicillin에 오염된 주사기를 사용했기 때문에 생긴 예도 있었다(Welch 등 1957). Psychological reaction의 예로서 anaphylactoid reaction을 방불케 하는 심한 반응을 일으킨 환자도 아주 없다고 할 수는 없을 것이다.

SM과민반응에 대한 진단을 위해서 피부검사 또는 그외의 면역학적 방법의 시도도 있었다. 초기의 것으로는 Rauchwerger 등 (1948)의 보고가 있는데 간호원들중 SM에 의한 접촉성피부염이 생긴 환자들이 생겨서 이에 대한 진단목적으로 시작되었다. 의사, 사무직원 및 간호원들을 대상으로 하여 피내검사를 하여 24시간후에 판정했다고 하는데 간호원 97명중 7명 (7.2%)이 양성으로 판독되었고 6명 (6.2%)이 의양성으로 판독되었다고 한다. Patch test의 결과는 일정치 않았다고 한다. 뒤이어 Rosen (1948)은 피부발진 및 소양감을 호소한 간호학생에 대하여 SM피내결사를 시행했던바 속크가 발생하였다고 하였다. 이 환자는 다른 많은 항원에 대해서도 allergic하였다고 한다. Cohen 등 (1951)의 시도도 있었다. Patch test는 정량적으로 시행할 수 없는 결점이 있다고 하였고 판독은 24시간후의 홍반, 수종 및 수포형성을 양성으로 판정하였다고 하며 피내검사로 1:1,000의 SM용액을 이용하여 시도했는데 1예에서 피내검사 45분후부터 심한 과민반응을 보였다고 한다. 그리고 이와 함께 SM에 노출된 경력이 있으면서 과민반응은 나타내지 않는 사람에서도 피내검사에 양성으로 나오는 예도 있다고 하였다. 즉 위양성이 있다는 것이 된다. 이와같이 피내검사는 주로 간호원에 있어서 지연성 과민반응(delayed hypersensitivity)의 하나인 접촉성 피부염을 예지하기 위한 방법으로 쓰여졌었다. 그리고 Gupta (1957)도 SM 속크예의 보고에서 피내검사를 시행한바 음성이었다고 하며 따라서 피내검사는 신빙성이 없다고 논급한바 있다.

피부검사가 아닌 test dose투여에 의한 provocation test는 이미 1953년 Crofton에 의해서 시행된바 있다. 그후 1961년의 Kalinowsky의 과민반응의 조사보고를 보면 INH, SM 및 PAS 등의 항결핵약제에 대한 allergy는 provocative test에 의해서만 증명할 수 있고 다른 방법들 즉 patch 또는 피내검사는 전적으로 정확하지 않았다고 보고 하였다. 같은 해에 Smith and Zirk의 보고에도 SM 및 PAS에 대한 patch 및 prick test에 대한 성적이 나와 있는데 patch test는 48시간 침부한 후에 판독하였고 prick test는 10~15분 후에 판독하였다고 한다. 그 결과 두방법 모두 drug allergy를

알아내는 데는 아무런 가치가 없었다고 한다. 즉 test dose에 의하여 SM에 대해서 과민반응이 이미 증명된 21명에 대해서 prick test를 시행한바 5명만이 양성 반응을 나타냈다고 하며 마찬가지로 과민 반응이 증명된 19명에 대한 patch test는 모두 음성으로 나타났다고 한다. 이와같이 SM에 대한 피부검사는 SM 사용 초기에 제 4형인 지연성 과민반응을 예측하려고 한 시도로서 이용이 되었으나 그후 점차 신빙성이 없다는 것이 밝혀져서 과민반응을 예측하기 위한 피부검사는 시행치 않게 되었다. Bellanti (1978)에 의하면 피내검사는 현재 penicillin과 protein hormone에 대한 과민반응에 있어서만 임상적인 가치가 있고 그외의 약제에 대한 검사에는 신뢰성이 없다고 결론지었다. 그 이유는 이 반응의 원인이 되는 haptenic determinants에 대한 정확한 지식이 없기 때문이라고 한다. 마찬가지로 Gell 등 (1977)의 면역학 교과서내의 Smith and Gell의 기술에도 penicillin 이외의 약에 대한 직접피부검사는 신뢰성이 없다고 하였다.

과민반응을 알기위한 검사로서 피부검사에외에 항체반응검사가 있다. Favez and Hadorn (1963)의 보고에 의하면 SM에 대한 과민반응이 없는 환자에서도 SM에 대해서 specific한 haemagglutinating antibody가 검출되었었다고 한다. 그리고 일반적으로도 drug specific antibody가 검출되었다고 해서 그 약에 대해서 과민반응이 있다고 진단할 수도 없고 또한 그 약에 대한 allergy를 예측할 수도 없다고 한다 (Levine 1968). 요약하면 아직까지 SM에 대한 과민성 유무를 미리 알 수 있는 방법은 없다고 결론 지을 수 있다.

본 조사에서는 보고되어 온 자료중 실제로 SM에 기인하는 과민성 속크 환자인지 혹은 다른 기전에 기인하는 유사한 반응인지 또는 전혀 다른 질환 또는 상태인지의 감별진단이 필요하였다. 보건소의 관리요원 중에는 속크가 전 SM시주 환자의 12% 또는 27%이라고 보고한 예도 있었다. 어지러움증, 난청 등의 중독부작용을 속크로 보고한 보건소 요원들도 상당수 있었다. 그리고 psychological reaction으로 해석할 수 있는 반응도 있었다. 이와같이 SM에 의한 과민성 속크에 대한 정확한 정의를 모르기 때문에 모든 부작용 또는 심한 부작용을 모두 SM물크라고 표현하여 SM속크가 많은 것처럼 잘못 인식되는 바탕이 되기도 했을 것으로 생각된다.

실제로 immediate type중에도 anaphylactic 또는 anaphylactoid reaction에 해당하는 SM에 기인하는 과민성 속크로 판단되는 환자는 본 조사에서는 1977년,

1978년 및 1979년 3년간에 사망한 4예를 포함해서 21예가 있었다. 같은 기간중의 SM총투여량은 1000여만 gm이므로 약 50만 gm투여시에 1명씩의 과민성 속크가 있었다. 이것을 보건소망에서 실제로 시주한 양과의 관계를 보면 320여만 gm시주중 20명의 과민성 속크환자가 발생했으므로 과민성 속크의 발생율은 약 16만여 gm시주에 1명(0.0006%)의 비율이 된다. 사망의 경우 SM총투여량에 대한 비율은 약 260만 gm투여시 1명 뿐이며 보건소 직접시주로 3명이 사망했으므로 100여만 gm투여에 1명이 사망하는 비율이 된다. 이것을 다시 SM치료환자의 수로 환산해 보기로 한다. 조사 첫해인 1977년의 환자는 그 전년도(1976) 부티의 SM치료 계속환자 약 30,000명과 연간 약 80,000명의 신규 등록 환자를 합하면 약 11만명이 SM주사를 맞은 것이 된다. 제 2차 및 3제차년도 (1978년, 1979년)의 신규등록 환자가 각각 80,000명이 되며 이들이 모두 초치료로서 SM치료를 받았다고 추산된다. 전부 합하 27만여명이 된다. 이로써 추정한다면 환자수로 보아서 약 13,000명에 1명(0.008%)의 과민성 속크환자가 발생하고 약 68,000명에 1명(0.0015%)씩 과민성속크에 의해서 사망한 것으로 된다. Penicillin과 비교해 보면 과민성 속크의 발생율은 적으나 사망율은 비슷하다. Isdoe등의 종설(1968)에 의하면 penicillin의 과민성속크의 발생율은 대체로 0.7~10%이고 사망율은 0.0015~0.002%라고 하므로 본 조사에서의 SM사망율 0.0015%와 비슷하다.

우리나라 보건소에서의 SM속크의 발생율을 연간으로 계산해 보면, 보고해온 보건소 192개소에서 1년간 약 7명의 과민성 속크가 발생하고 1년에 1~2명이 속크로 인하여 사망하는 것으로 된다. 이와같은 수명의 불행한 환자가 발생하는 것이 이유가 되어서 현재 192개소의 보건소중 10개소는 3년간 전혀 SM을 시주하지 않았으며 10% 미만 밖에 시주하지 않은 보건소가 55개소에 이른다. 합산하면 65개소로서 보고해온 보건소의 약 34%에 이른다. 그리고 전국적으로 보면 약 30%만이 보건소에서 직접 시주해주고 있는 실정이다. 즉 국가처방에 의한 SM시주가 국가기관인 보건소에서조차도 충실히 시행되고 있지않기 때문에 보건소 이외의 의료기관에서의 SM시주 기피현상은 더욱 심할 것이다. 나머지 70%가량의 SM시주상황은 정확히 알길이 없으나 조문환의 보고(1978)에 의해서 그 편모를 어느정도 짐작할 수 있을 것이다. 전라북도 한 군에서 2개읍 및 3개면에 거주하고 있는 보건소 및 보건지소에 등록된 폐결핵환자중 SM처방을 받고 있는 환자 108명을 대상으로 하여 조사하였다. 44명(41%)

은 처방대로 전부맞고 있었고 51명(47%)은 불규칙하게 그리고 13명(12%)은 1개월이상 맞지 않았다고 한다. 이들 1개월이상 시주를 중단하고 있는 환자의 중단이유는 “주사놓아줄 사람이 없어서”가 가장 많았다(8명). 불규칙하게 맞고 있는 환자 51예중 “바쁘기 때문”과 “통증때문”등외에 “주사놓을 사람의 출타때문”이 22%에 이르고 있다. 즉 놓아줄 사람이 없다는 것이 큰 이유의 하나가 되어 있다. 전체적으로 보아 처방에 대한 주사비율은 69%이었다고 한다. 주사시주장소 또는 시주자의 종류를 보면 다음과 같았다. 보건소, 보건지소, 병·의원 또는 간호원등 의료기관 및 의료인이 시주한것은 16%에 불과하였고 약국 또는 간호학생이 합해서 4%, 이웃사람 또는 이웃의 결핵환자에 의한 시주가 15%, 환자가족의 시주가 가장 많아서 40%, 본인 직접시주가 3%이었고 제대한 위생병및 무자격 상습의료행위자에 의한 시주가 22%에 달하고 있다. 한마디로 간추리면 의료인의 시주는 16%에 불과하고 84%는 모두 비의료인에 의해서 시주되고 있다는 사실에 주목해야 한다.

1979년 전반기까지의 보건소 초치료 처방인 INH+SM+PAS에 있어서 PAS는 소화가 안되고 양이 많아서 먹기 힘들어 복용치 않고, 삼자병용 처방에서의 두기둥이라고 할 수 있는 INH 및 SM에서 SM은 속크가 두려워서 맞지 못한다면 결국 INH단독 치료한것과 다를것이 없게되어 버린다. 즉 부적절한 치료에 의해서 치료실패 환자가 증가하게 된다. 다시 말하면 이와같은 치료실패로 말미암아 값이 대단히 비싸고 부작용이 많을수 있는 재치료를 받아야 하게되더 여기에도 실패하여 난치환자로 된후 마지막에는 사망하게 이르는 환자의 수는 SM속크에 비할바가 아닐것이다. 현재의 표준처방인 INH+SM+EMB도 EMB의 효과가 SM의 효과에 훨씬 미치지 못하므로 SM을 뺀 INH+EMB의 치료효과는 크게 기대될 수가 없다. 따라서 SM은 반드시 사용되어야 하는데 이를 위해서는 SM의 속크사에 대한 법적 뒷받침이 있어야 한다. 문국진(1979)에 의하면 1973년에 4세의 소아에서의 SM속크 사망예에 대해서 법원에서는 불가항력적인 예지할 수 없는 약물 투여시의 부작용의 경우 이를 의사의 책임이라 할 수 없다고 판시하여 무죄를 선고한바 있다. 그러나 실제로는 사망환자의 가족과 의료인간의 변측적인 교섭에 의해서 해결이 되는 사례도 없지 않아서 보건소 의료요원의 SM시주 기피를 더해주고 있는 실정이다. 우리나라에서도 1978년에 penicillin과민성 속크 사고에 대한 처리에 대하여는 법적인 뒷받침이 마련되었고 이어 1980년에는 SM속크사에 대해서도 사후처리

가 적절하였을 경우에는 신중히 처리하게 되었으므로 향후 적극적으로 SM시주를 시행해야 할 것이다.

다음으로 SM치료경력과 SM속크와의 관계를 살펴보기로 한다. 본 조사에서는 초회 주사에 속크가 발생한 예가 12예 있었고 주사를 계속 맞다가 속크가 발생한 환자가 7예 있었다. 2예는 발생시기를 알수없었다. 이와같이 초회주사에 생긴예가 많기는 하나 속크는 초회 주사에만 생기고 그후에는 안생기는 것이 아니다. 과민반응은 SM을 포함해서 멀저 감각이 된후에 생기는 것이다. 따라서 초회 주사시의 속크도 자기자신이 모르는 사이에 감각되었을 가능성이 크다. 이와 관련된 것이 감추어진 노출(hidden contacts)문제이다. 이 문제에 대해서도 penicillin연구에서 많이 조사되었으므로 (Isdoe등 1968) 이를 바탕으로 해서 논급해 보기로 한다. penicillin과 마찬가지로 우유등의 낙농품 및 육류의 부패 방지 또는 소독제로 또는 가축의 사료에 SM을 이용했을 가능성이 있는데 이런것이 hidden contacts가 되어 멀저 감각되었을 가능성이 있다. 때로 세균성설사에 SM분말을 경구복용하는 경우가 있는데 이것도 감각의 원인이 될 수 있을 것이다. 그 외에 penicillin에 의한 속크의 예로서 극소량이기에는 하나 penicillin을 생산하는 saprophytic 또는 병원성 진균의 감염에 의해서 감각되는 경우도 있을 수 있다고 한다. SM의 경우도 SM을 생산하는 saprophytic 또는 병원성 진균의 감염에 의해서 감각될 가능성이 있을 수 있을 것이다. 따라서 SM의 경우는 SM을 생산하는 *Streptomyces griseus*와 교차적인 항원성이 있는 *actinomyces*의 기생에 의해서 감각될 가능성도 전혀 배제될 수 없다고 한다(김상재 personal communication, 1980). 병원의 공기중에 penicillin particle이 부유되어 이것 때문에 생긴 속크예도 있었다고 하며 병원 마루의 penicillin함유 멀저 때문에 감각될 수도 있다고 한다. 따라서 SM도 같은 기전에 기인하는 감각이 없다고 말할수는 없을 것이다.

약물에 의한 감각과정중 가장 중요한것이 피부를 통한 감각이다. 피부가 약물 감각의 가장 좋은 부위라는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이고 실제로 초기의 Bogen의 2예(1949)도 국소 치료후 첫근육주사에 속크가 발생한 사례이다. 그리고 SM에 의한 접촉성 피부염을 가진 간호원에 대한 피부검사로 속크가 발생된 예(Rosen 1948)도 전형적인 사례가 된다. 따라서 penicillin과 마찬가지로 SM의 외용제 사용(연고 등)은 금지하여야 할 것이다.

사실은 penicillin속크임에도 불구하고 SM속크로 인정될 가능성이 있는 사례로서 penicillin의 오염이 있

다. Penicillin을 사용한 주사기는 다른 목적을 위하여 사용하지 말아야 할 것이다. Welch등 (1957)의 보고에 penicillin을 사용한 주사기를 사용하여 속크가 일어난 예가 있다. Penicillin을 사용한 주사기를 소독한 물중에 penicillin이 소량 섞여 있어서 과민성반응을 일으킨 예도 있었다고 하며 16시간 자발한 물속에서도 penicillin의 항원성이 파괴되지 않고 남아 있었다는 보고가 있었다. 따라서 penicillin을 사용한 주사기와 다른 주사기를 함께 자발소독하지 말아야 하고 같은 물로 다시 자발 소독 하지 말아야 한다.

예방과 관련하여 SM의 과민성 속크의 조기발견을 위한 피부검사는 전술한바와 같이 신뢰성이 없으므로 사용할 필요가 없다. 많은 환자에게 오히려 위양성이 나타날 수 있으므로 SM시주에 장애가 될 것이다. 그리고 실제로 보건소에서 피내검사에 양성으로 나타난 환자에게 SM을 시주해본 결과 아무런 반응이 없었던 사례도 있었다(박종달 personal communication 1979). SM시주에 의한 사고에 대해서는 법적으로 보호가 되어야 국가 결핵관리체제내 또는 외부에서 현재 약 100만명이라고 일컬어지고 있는 폐결핵 환자에 대해서 합리적인 처방에 의한 적절한 치료를 시행할 수 있을 것이다.

SM에 기인하는 과민성 속크에 대한 치료는 일반적인 속크치료와 다를 것이 없다. 속크치료는 분초를 다투므로 적절한 응급치료의 시작시간이 문제가 된다. 일찍 할수록 효과를 얻을수 있고 조금이라도 늦으면 생명을 잃을 수 있다. 이를 위해서는 응급처리에 필요한 epinephrine, 주사기 등을 kit로 만들어서 상비해야 할 것이다.

마지막으로 Welch등 (1957)의 항생제에 대한 부작용의 조사성적 보고의 고찰중에서 한문장을 인용해 보기로 한다. "Penicillin has saved tens of thousands of lives in the past 14 years and the tremendous reduction in mortality, morbidity, and complicating diseases has affected the lives of millions. Nevertheless, major advances in drug therapy inevitably are accompanied by untoward side reactions varying from mild transient skin reactions to acute shock and death". SM도 마찬가지이다. 1944년 SM의 개발이래 거의 40년간 폐결핵 환자를 포함하여 무수하게 많은 감염증 환자들이 SM의 치료에 의해서 생명을 건지고 건강한 생활을 영위하게 된데 반하여 극소수의 과민성 속크에 의한 불행한 환자가 있었던 것은 유감이다. 그러나 이로 인하여 많은 사람을 구하기 위한 치료 체계 전반에 큰 지장이 초래

된것은 교정되지 않으면 안될것이다.

결 론

Streptomycin (SM)에 의한 shock (anaphylaxis 또는 anaphylactoid reaction)의 발생율은 penicillin shock에 비해서는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그러나 그러한 속크가 일단 일어났을때는 흔히 치명적이어서 환자자신 및 가족이 불행하게 될 뿐 아니라 SM시주에 의한 사망으로 인해서 받는 의료기관 및 의료원의 곤욕과 때로 경제적인 손실이 적지 않기 때문에 국가결핵관리체제외에 있어서의 SM시주가 대단히 어렵고 국가결핵관리체제내에서도 문제가 되고 있는 실정이다. 따라서 SM을 포함하고 있는 표준 초치료처방의 실제적용이 커다란 장애를 받고 있으므로 전국보건소를 대상으로 하여 SM 속크의 발생율, 증상 및 그 전귀등에 관하여 조사한 결과를 보고하며 아울러서 발생기전 및 기타 관련사항의 문헌고찰을 시행하였다. 전국 보건소중 192개 보건소에서의 SM속크 환자수, 사망자수 및 임상소견, 그리고 SM투여수, 시주수등을 수집하여 우리나라 결핵관리 체제망중에서의 SM속크에 관한 조사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

보건소에서의 SM의 직접 시주율은 약 30%이었다. 1977년 1월 1일부터 3년간 SM에 기인한것으로 판단되는 파민성 속크환자는 21명이 발생하였고 이중 4명이 사망하였다. SM총투여량에 대한 파민성속크 발생율은 약 50여만gm투여시에 1명 (0.0002% 또는 100,000gm투여에 0.2)의 비율이며 직접보건소에서의 시주한 양에 의한 발생율은 약 16여만gm주사에 1명 (0.0006% 또는 100,000gm주사에 0.6)이 된다. 파민성 속크에 의한 사망율은 SM전체투여량으로 보아서는 260만gm에 1명 (0.00004% 또는 1,000,000gm투여에 0.4)이고 SM직접 시주에 의한 사망율은 100여만gm주사에 1명 (0.00009% 또는 1,000,000gm주사에 0.9)의 비율이 된다. 환자수로 보아서는 파민성속크의 발생율은 13,000명에 1명 (0.008% 또는 100,000명에 0.8)이고 사망율은 68,000명에 1명 (0.0015% 또는 100,000명에 1.5)의 비율이었다.

문헌조사에 의해서도 SM 속크의 발생율은 대단히 드문 것으로 보고되어 있고 현재로서는 SM속크를 사전에 예지할 수 있는 검사방법이 없는 것으로 결론지어 있다.

본 조사자료 수집에 협조하여 주신 각 시·도 결핵 관리의사, 지도간호원 및 보건소장과 결핵관리 요원여러분에게 심심한 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- American Trudeau Society Investigation, Streptomycin in the Treatment of Clinical Tuberculosis, in *Streptomycin and Dihydrostreptomycin in Tuberculosis*, ed Riggins H.M., Hinshaw H.C. National Tuberculosis Association 1949, p.105.
- Batchelor R.C.L., Horne G.O., and Rogerson H. L., An unusual reaction to procaine penicillin in aqueous suspension, *Lancet*, 1951, ii : 195.
- Baum G.L. ed : *Textbook of Pulmonary Diseases*, 2nd ed., Boston, Little, Brown and Co., 1974.
- Bell R.C., Sudden death following injection of procaine, genicillin, *Lancet*, 1954, i : 13.
- Bell R.C., Rannie I, and Wynne N.A., Adverse reactions to procaine penicillin in cats and man, *Lancet*, 1954, ii : 62.
- Bellanti J.A. Chapter 20. Immunologically mediated diseases, in *Immunology II*, ed Bellanti J.A., Saunders, Philadelphia. 1978, p. 528.
- Bogen E., The treatment of tuberculosis with streptomycin A review of 110 patients, in *Streptomycin and Dihydrostreptomycin in Tuberculosis*, ed. Riggins H.M., and Hinshaw H.C. National Tuberculosis Association, 1949. p. 107.
- British Medical Research Council, Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation, *Tubercle*, 1962, 43 : 201.
- 조문환. 보건소 결핵환자의 Streptomycin주사 시주실태. 결핵 및 호흡기질환, 1978, 25 : 129.
- Cluff L.E. and Caldwell J.R., chapter 67. Reactions to Drugs, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Ed. Thorn G.W., Adams R.D., Braunwald E., Isselbacher K.J. and Petersdorf R.G., McGraw-Hill, New York. 8th ed., 1977, p. 351.
- Cohen A.C., and Glinsky G.C., Hypersensitivity to streptomycin, *J. Allergy*, 1951, 22 : 63.
- Crofton J., Desensitization to streptomycin and PAS, *Brit med J.*, ii : 1014.

- Crofton J. and Douglas A., *Respiratory Diseases*, Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 2nd ed., 1975.
- Farber J.E., Ross J. and Stephens, G. Antibiotic anaphylaxis, *Calif Med*, 1954 **81** : 9.
- Farrington F.F., Hull-Smith H., Bunn P.A. and McDermott W., Streptomycin toxicity, *J. Amer. Med. Assn*, 1947, **134** : 679.
- Favez G. and Hadorn L., Detection d'anticorps antimedicaments dans le sang circulant, *Path et Microbiol* (Basel). 1963, **26** : 834, Quoted in Chapter 32 Immunological mechanisms in drug hypersensitivity, *Clinical Aspects of Immunology*, Ed. Gell, Coombs and Lachman. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 3rd ed., 1975, p. 916.
- Fein B. T., Allergic and toxic reactions of prolonged chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Dis. Chest*, 1957, **36** : 286.
- Goodman G.S. and Gilman A. ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMillan Publishing Co., New York. 5th ed., 1975, p.1170.
- Gupta S.K., Myocardial infarction following streptomycin anaphylactic reaction, *Tubercle* 1957, **38** : 416.
- Heaf F. and Rusby N.L., *Recent Advances in Respiratory Tuberculosis*, London, J. & A. Churchill Ltd., 6th ed, 1968.
- Hinshaw H.C. and Murray J.F., *Diseases of the Chest*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 4th ed., 1980.
- Isdoe O., Guthe T., Wilflcox R.R. and De Weck A.L., Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock, *Bull Wld Hlth Org.*, 1968, **38** : 159.
- Kalinowsky S.Z., Lloyd T.W. and Moyes E.N. Complications in the chemotherapy of tuberculosis, *Amer Rev Resp Dis.*, 1961, **83** : 359.
- Kavelman D.A., Streptomycin and acute anaphylaxis, *Canad Med Assn J.*, 1961 **84** : 332.
- Keefer CS., Blake F.G., Lockwood J.S., Long P. H., Marshall Jr. E.K., and Barry Wood Jr, W., Streptomycin in the treatment of infections, The Committee on Chemotherapeutics and Other Agents, National Research Council, *J. Amer Med Assn*, 1946, **132** : 4.
- 木野智慧光, 肺結核症의 治療, 島尾忠男編集 新結核病學概論, 東京, 財團法人結核豫防會, 1977, p. 245.
- 이백석, Streptomycin과 acute anaphylaxis, 항공의학. 1967, **15**(1) : 117.
- 이철, 홍용우, 이희용, Streptomycin에 의한 acute anaphylaxis처럼 1예. 항공의학, 1975, **23** : 85.
- Levine B.B., Immunochemical mechanisms of drug allergy in *Immunopharmacology*, ed., Schild, Pergamon. 1968, p. 143.
- McCoy (1960), Anaphyleaction to streptomycin, *J. Med Assn Alabama*, 1960, **29** : 328.
- McDermott W. (1947), Toxicity of Streptomycin, *Amer J. Med*, 1947, **2** : 491.
- 문국진, 약물의 경구투여 및 주사에 관한 법의학적 고찰, 제 3 회 법의학 월례집담회 연제, 고려의대 법의학교실 동문회, 1979, 27페이지.
- Pagel W., Simmonds F.A.H., Macdonald N., and Nassau E., *Pulmonary Tuberculosis* London, Oxford University Press. 4th ed 1964.
- Popper M. Unitentional intravascular injection of penicillin, *Publ Hlth Rep (Wash.)*, 1964, **79** : 610.
- Rauchwerger S.M., Erskine T.A. and Nalls W. A., and Nalls W.A., Streptomycin sensitivity, *J Amer Med Assn*, 1948, **136** : 614.
- Robertson P. and Dufrenoy, J. Chapter 6. Streptomycin, in *Antibiotics*, Philadelphia, J. B. Lippincott Co. 1949, p. 119.
- Rosen F. L., Sensitivity to streptomycin, *J. Amer Med Assn*, 1948, **137** : 1128.
- Ross J.D. and Horn N.W., *Modern Drug Treatment in Tuberculosis*, London, The Chest, Heart and Stroke Association, 1976.
- Smith J.M. and Gell P.G.H. Serum sickness and acute anaphylaxis in man, in *Clinical Aspects of Immunology*, Ed., Gell P.G.H., Coombs R.R. A. and Lachmann P.J., Oxford, Blackwell Scientific Publications, 3rd ed., 1975, p.903.
- Smith J.M. and Zirk M.H. Toxic and allergic drug reactions during the treatment of tuberculosis, *Tubercle*. 1961, **42** : 287.
- Welch H., Lewis C.N., Weinstein H.I., and Boeckman B.B. Severe reactions to antibiotics, *Antib Med Clin Ther.*, 1957, **4** : 800.