

## Tetracyclines이 원인으로 생각되는 약제성 식도궤양 3례

영남대학교 의과대학 내과학교실

이헌주 · 정문관 · 김종설

를 보고하고자 한다.

### 서 론

최근 세계적으로 약물에 의하여 유발된 식도궤양의 보고가 증가되고 있는 실정이며<sup>1)</sup> 식도궤양을 유발할 수 있다고 알려진 약제로는 Emeprium bromide(Cetiprin), Tetracycline, Doxycycline, Clindamycin, Potassium tablets, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Cytotoxic drugs, Fluorouracil 등이 있으며,<sup>1,11-17,23-31)</sup> 이 중 Tetracyclines에 의한 식도궤양은 1975년 Bokey 등이 보고한 이래 30예 이상이 알려져 있으나. 국내 보고로는 1983년 김 등에 의한 1예가 있을 뿐이다.<sup>3-9,18,23,24)</sup>

약제성 식도궤양 발생의 유발 원인으로 생각되는 요소들은 식도협착. 횡격막열공탈장, Levin관 삼관으로 인한 자극, reflux esophagitis의 악화 등 식도에 내인적인 장애가 있거나, 좌심방 비대로 인한 식도압박 등의 외적인 장애를 들 수 있으나<sup>1,3,6,14)</sup> tetracycline로 인한 식도궤양은 대부분이 정상식도를 가진 환자에서 발생하였다.<sup>3,5,6,9,18)</sup>

저자들은 1983년 5월부터 1984년 12월까지 5예의 약제성 식도궤양을 경험하였으며, 이 중 tetracyclines이 원인으로 생각되는 식도궤양 환자 3례

### 증 례 1

27세의 여자 환자로써 갑자기 발생한 4일간의 흉골하 작열감, 연하통과 상복부 불쾌감을 주소로 영남대학 부속병원 내과 외래에 1984년 3월 2일 내원하였다. 내원 6일전 인공 임신중절 수술후 doxycycline을 복용하기 시작하였으며, 복용 2일째인 오후 8시경에 두모금의 물과 함께 capsule 한개를 먹

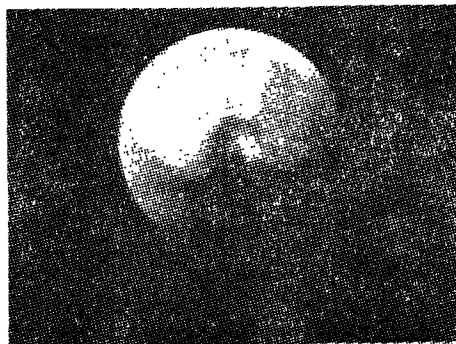


Fig. 1. Endoscopic finding; Sharply demarcated ulcers with grayish white exudate surrounded by mucosal edema.

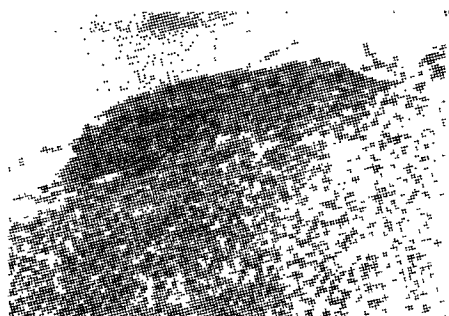
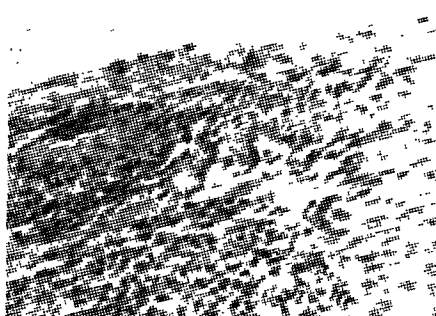


Fig. 2. A. Microphotograph shows ulceration with massive infiltration of polymorphonuclear leucocytes and mononuclear cells around and near the base of the ulcer  $\times 100$



B. (200 $\times$ )

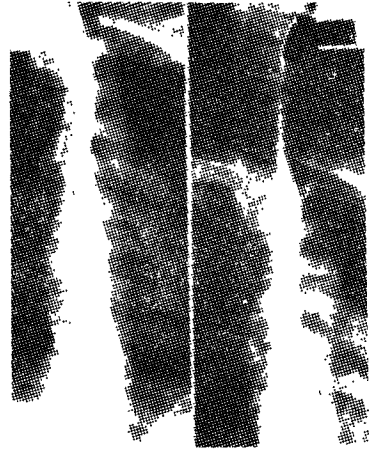
고 바로 수면 자세를 취했으며 수면중 새벽 3-4시경에 흉골하 작열감과 불쾌감으로 잠이 깨었다. 내원시의 혈압, 맥박, 체온, 호흡수와 신체 이학적 소견은 정상이었다. 증상 발생후 4일째에 Olymplus GIF type P<sub>3</sub>을 사용하여 상부 소화기 내시경 검사를 시행하였으며, 식도 중간부인, 문치로부터 25-30cm되는 위치에서 다수의 식도궤양을 관찰할 수 있었다. 궤양들은 0.5-1.7cm직경의 크기로 둥글고, 저면과 가장자리는 회색된 조직과 백색의 삼출물로 덮여 있었으며, 경계는 분명하였고 주위 점막에는 부종과 발적이 있었다(Fig. 1). 병리조직소견은 양성, 급성궤양으로서 식도의 증후편평상피는 완전히 파괴되어 궤양을 형성하고 있었고 그 주위와 저면에는 많은 다핵백혈구와 소수의 단핵구들의 침윤을 볼 수 있었다(Fig. 2.).

흉부 X-선, 심전도, 간기능, 혈액학적검사 및 소변 검사는 정상이었다. 환자는 5일간의 제산제 복용 및 대증치료를 자각증상이 호전되었으며 이후 7일간의 추가복용으로 완전히 증상이 소실되었으므로 투약을 중지하였다.

## 증 례 2

25세의 남자 환자로 갑자기 발생한 4일간의 상복부 불쾌감, 오심, 연하통 및 흉골하 이물 삼입감을 주소로 1984년 1월 27일 영남의대 부속병원 내과 외래에 내원하였다. 이 환자는 비뇨기과에서 전립선염의 진단하에 1983년 12월 26일부터 doxycycline 100mg 1일 2회 경구 투여를 1984년 1월 24일까지 복용해 왔으며 24일 오후 5시경 물 한모금과 doxycycline capsule 한개를 복용한 후 바로 잠자리에 들었으며, 오후 10시경 갑자기 발생한 하부 흉골하 이물감, 불쾌감 및 작열감으로 잠이 깰다고 하였다. 그후 계속 흉골하 작열감, 연하통, 이물 삼입감 및 오심은 느껴서 4일 후 내원하였다. 내원시의 혈압, 체온, 맥박, 호흡수는 정상이었으며 이학적 소견상으로도 특기할 사항이 없었다. Olymplus GIF type P<sub>3</sub>로 내시경 검사를 시행하였으며 문치에서 28cm되는 위치의 식도 중간부에 경계가 분명한 0.4-1.0cm직경의 둥글고 얇은 궤양이 다발성으로 나타났고, 궤양의 저면은 회백색 점액으로 덮여있었고 주위 점막은 접촉시 쉽게 출혈되었고 점막부종과 발적이 있었다. 악성을 배제하기 위한 조직 검사소견은 식도궤양 및 출혈성, 회색성 및 비특이성 염증이 있는 것으로 나타났다. X-선

식도조영술 결과는 정상이었다(Fig. 3).



**Fig. 3.** Esophagographic finding; Abnormal findings were not noted.

이 환자는 제산제 복용 및 대증치료를 3일간 받은 후 임상증상이 완전히 소실되었으며 이후 1주간의 제산제를 복용한 후에 투약을 중단하였다.

## 증 례 3

25세의 남자 환자로써 갑자기 발생한 흉골하 작열감, 상복부 통증 및 연하통을 주소로 1984년 12월 4일 영남의대부속병원 내과외래에 내원하였다. 환자는 내원하기 전날, 상기도 감염으로 인한 증세때문에 인근 개원약국에서 구입한 oxytetracycline capsule 한개를 오후 9시 30분 경에 두모금의 물과 함께 복용한 후 발한을 목적으로 바로 잠자리에 들었으며 새벽 2시경에 갑자기 발생한 흉골하 작열감으로 잠이 깰다고 하였다. 내원당시의 혈압, 체온, 맥박, 호흡수는 정상이었으며 이학적 소견으로도 특별한 이상이 없었으며, 흉부 X-선, 심전도, 간기능, 혈액학적소견 및 소변분석검사는 정상이었다. Olymplus GIF type P<sub>3</sub>를 사용한 식도, 위, 십이지장내시경검사서, 문치로부터 30cm위치의 식도점막에 각각 직경이 0.8cm와 1.0cm인 경계가 분명하고 얇은 궤양이 두개 발견되었으며 주위점막의 충창과 발적을 동반하고 있었다.

치료로는 제산제 복용 및 대증치료를 7일간 하였으며 수일 내에 자각증상은 호전을 보였다.

## 고 찰

Tetracyclines에 의한 식도궤양발생은 약제복용시에 마신 물의 양과 복용당시와 직후의 자세에 밀접

한 연관성이 있는 것으로 알려져 있고<sup>1,4,10,20)</sup> 본 3예의 환자들에서도 모두 소량의 물과 복용직후 갑자리에 누운 자세를 취한 것으로 나타났다. 약제성 식도궤양의 병인은 약제가 식도 점막에 직접 자극을 주어 발생된다고 하며,<sup>1,3,6,9,14)</sup> 이는 약제의 통과장애로 약물이 식도에 정체되는 것과 관계 있으며, 약제성 식도궤양의 유발요인으로는 식도협착, 횡격막 열공탈장, 식도연동운동장애, 좌심실비대 등으로 인한 식도압박, Levin관삽관으로 인한 식도 기능장애 및 자극 등을 들고 있으며,<sup>3,9,14)</sup> 이 중 특히 좌심실비대나 대동맥류 등의 외부 압박은 KCl quinidine 등에 의한 심한 식도궤양과 협착을 일으킬 수 있다는 보고가 많으나,<sup>19,28)</sup> 정상식도를 가진 환자에서도 복용한 정제가 90분까지 정체할 수 있는 것으로 밝혀졌고,<sup>21)</sup> 특히 노인이 좌위에서 정제를 복용했을 때 식도를 통과하는 시간이 가장 많이 지연이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>21)</sup> 본 3예의 환자에서도 식도에 특별한 이상이 없는 정상식도를 가진 것으로 나타났다. 또, 정상식도를 가진 환자를 대상으로 경와위에서 조영제로 만든 경계를 복용시켜 식도에 정제가 5분 이상 정체될 수도 있음을 밝힌 보고도 있다.<sup>21)</sup> Tetracyclines가 식도궤양을 일으키는 병리기전으로는 tetracyclines의 용액은 식도의 PH보다 훨씬 낮은 강산성을 형성하게 되고 이에 의해 식도점막의 부식이 일어날 것으로 추측되며,<sup>3,5,6,9,23)</sup> 동물실험에서 tetracyclines에 의한 기계세포의 세포괴사가 확인되어 보고된 바도 있다.<sup>22)</sup>

Tetracyclines에 의한 식도궤양발생은, 문헌 및 본 3예를 대상으로 조사한 결과 남녀간에 발생빈도의 차이는 없었으며,<sup>3-6,9,18,22)</sup> 연령분포는 대부분 20대와 30대에 많은데 본 3예도 이에 일치된다. 노인에서 식도내에 약물정체의 가능성이 높고, 따라서 식도궤양이 노인에서 더 잘 발생할 수 있는지에 대해서는 더 많은 관찰과 연구가 필요한 것으로 생각된다.

본 3예의 tetracyclines이 원인으로 생각되는 식도궤양 발생시의 양상과 증상은 잠에서 갑자기 깨어날 정도의 급발성이며 흉골하 작열감, 연하통, 이물 삼입감, 상복부 불쾌감 및 오심 등이었고 이는 대부분의 다른 문헌보고 내용과 동일하였다.

Tetracyclines에 의한 식도궤양의 내시경소견의 특징은 궤양의 경계가 분명하며 회백색의 삼출물로 덮여있고 주위점막의 발적이 있다. 궤양은 단독 또는 다수로 나타나고 크기는 0.5-3.0cm로 보고 되어 있는데,<sup>3-6,9,18,22)</sup> 본 3예의 환자들에서도 이에 해당

되는 소견이 나타났다. 궤양의 위치는 주로 식도중간부에 발생하며 때로는 하부 및 상부 식도에서도 생길수 있다고 알려져 있지만, 본 3예에서는 모두 식도중간부인, 문치에서 25-30cm되는 위치에 있었다.

Tetracyclines에 의한 식도궤양의 조직소견은 양성궤양, 비특이성 궤양 및 비특이성염증이 있는 것으로 나타나 있으며, 종종 편평상피의 각층이 호중구의 침윤과 부종으로 분리되어 보이며 lamina propria와 muscularis mucosa에 호중구의 침윤이 심하다고 하며,<sup>3,5-9,22,24,25)</sup> 저자들은 2예의 조직검사에서 유사한 소견을 얻을 수 있었다.

본 3예중 1예에서 시행한 식도조영술결과에는 의심할 만한 이상소견이 나타나지 않았는데, 이는 tetracyclines에 의한 식도궤양은 X-선 식도조영술로는 이상소견이 나타나지 않았다는 다른 보고와 일치하였다.<sup>3,5,6,9)</sup>

치료로는 대증적인 치료를 하며, 대개 2-3일내에 불쾌감이 사라진다고 하고<sup>10)</sup>, 본 3예에서도 tetracyclines복용 중단과 제산제 및 대증 치료로 2-5일 이내에 완전히 증상이 소실되었으며, 그 이상의 투약이 필요치 않았다.

## 요 약

Tetracyclines복용으로 유발된 것으로 생각되는 약제성 식도궤양 3예를 보고하고 문헌의 내용을 고찰하고 비교해 보았다. 갑작스런 흉골하 작열감, 상복부 불쾌감 및 연하통을 호소할 때는 약제에 의한 식도궤양을 생각해보고 더 많은 관심을 가지고 내시경검사를 시행하면 쉽게 진단할 수 있을 것으로 생각되어지나, 병력과 문진으로도 대개 진단할 수 있다.<sup>10)</sup> 또한, 식도궤양을 유발할 수 있는 약물의 capsule이나 정제를 투약할 때는 복용방법과 시각에서, 약이 쪼개 내려갈 정도의 충분한 양의 액체를 같이 복용하도록 하고 잘자리 들기 바로전의 시각은 피하여 복용한 후 약이 내려갈 정도의 충분한 시간동안 눕지 않도록 권유하면 쉽게 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 율

1. Ian A.D. Bouchier et al. : Textbook of Gastroenterology, Bailliereall, Tind ondon, 1984, p.70.
2. Collins, F.J., et al. : Drug induced esophageal injury. Br. Med. J., 1673, 1979.

3. Bokey, L., T.B. Hugh: Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. *Med. J. Aust.*, 1 : 236-237, 1975.
4. 김순길, 박태현, 이만호, 민영일, 박경남 : Doxycycline이 원인으로 사료되는 약제성 식도궤양 1예. *대한소화기병학회잡지*, 15 : 143-147, 1983.
5. Crowson, T.D., et al.: Esophageal ulcer-associated with tetracycline therapy. *J. Am. Med. Ass.*, 235 : 2747-2748, 1976.
6. Schneider, R.: Doxycycline esophageal ulcers. *Am. J. Dig. Dis.*, 22 : 805-807, 1977.
7. Channer, K.S., et al.: Tetracycline induced esophageal ulceration. *British Med. J.*, 282 : 1359-1360, 1982.
8. Papazian, A., et al.: Doxycycline-induced esophageal ulcer: Value of Lugol's solution vital staining. *Gastrointest. Endosc.* 27 : 201, 1981.
9. Winckler, K.: Tetracycline ulcers of the Oesophagus, *Endoscopy, and Roentgenology in Two cases, and Review of Literature. Endoscopy*, 13 : 225-228, 1981.
10. Sleisenger M.H. *Gastrointestinal disease*. 3rd ed., Saunders, Philadelphia, 1983, p.502.
11. Habeshaw, T., et al.: Ulceration of mouth due to Emepromium bromide. *Lancet* 2 : 1422, 1972.
12. Kavin, H.: Oesophageal ulceration due to Emepromium bromide. *Lancet*. 1 : 424-425, 1977.
13. Kenwright, S. et al.: Esophageal ulceration due to Emepromium bromide. *Lancet*. 1 : 548, 1977.
14. Teplick, J.G., et al.: Esophagitis caused by oral medication. *Radio'ogy*. 134 : 23-25, 1980.
15. Abbarah, T.R., Fredell, J.E., Ellenz, G. B.: Ulceration by oral ferrous sulfate. *JAMA* 236 : 2320, 1976.
16. Howie, A.D., Strachan, R.W.: Slow release potassium chloride treatment. *Br. Med. J.* 2 : 176, 1975.
17. Sutton, D.R., et al.: Oesophageal ulceration due to Clindamycin. *Br. Med. J.*, 1 : 1958, 1977.
18. Kobler, E. et al.: Medikamentös induzierte Ösopagosulzera. *Dsch. Med. Wschr.*, 103 : 1035-1037, 1978.
19. Pemberton, T.: Oesophageal obstruction and ulceration caused by potassium therapy. *British Heart J.*, 32 : 267-268, 1970.
20. Angel, J.E.: Physicians desk reference. 37th ed., Medical economics company, Oradell, N.J., 1983, p.1567.
21. Evans, K.T. and Roberts, B.M.: Where do all the tablets go? *Lancet*, 2 : 1237-1239, 1976.
22. Giger, M., et al.: Das Tetracycline-Ulkus der Speiseröhre. *Klinisches Med. Wschr.*, 103 : 1038-1040, 1978.
23. Walter, D.C., et al.: Localized proximal esophagitis secondary to ascorbic acid ingestion and esophageal motor disorder. *Gastroenterology*, 70 : 766-769, 1976.
24. Schmidt-Wilcke, A.H. Tetracycline-Ulkus der Speiseröhre. *Dtsch. Med. Wschr.*, 103 : 2053, 1978.
25. Khera, D.C., et al. Tetracycline-induced esophageal ulcers. *Postgraduate Medicine*, 68 : 113-115, 1980.
26. Kobler, E., et al. Medikamentös bedingte Ösophagusulzera. *Schweiz. Med. Wschr.* 109 : 1180-1182, 1979.
27. Kunert, H. et al. Medikamentös induzierte Ösopagusulzera. *Dtsch. Med. Wschr.*, 103 : 1278, 1978.
28. Peters, J.L. Benign esophageal stricture following oral potassium chloride therapy. *Br. J. Sur.*, 63 : 698-699, 1976.
29. Rosenthal, T., et al. Esophageal ulceration and oral potassium chloride therapy. *Chest*, 65 : 463-465, 1974.
30. Bjarnason, I. et al. Oesophageal ulcer: An adverse reaction to Co-trimoxazole. *Acta. Med. Scand.*, 209 : 431-432, 1981.
31. Barrison, I.J., et al. Oesophageal ulceration due to Emepromium bromide. *Endoscopy*, 12 : 197-199, 1980.

—Abstract —

## Three Cases of Tetracyclines Induced Esophageal Ulcer

Heon Ju Lee, Moon Kwan Chung, and Chong Suhl Kim

*Department of Internal Medicine  
College of Medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

In recent years, an increasing number of drugs have been reported to cause direct esophageal damage.

More than 30 cases on tetracyclines induced esophageal ulcer have been reported since the first description of tetracycline induced esophageal ulcer by Bokey and Hugh in 1975.

In Korea, only one case of doxycycline-induced esophageal ulcer has been reported.

Authors have experienced 3 cases of esophageal ulcer probably caused by tetracyclines.

The patients had taken their capsules just before going to bed with little fluid intake. About 6-8 hours later they had felt substernal burning sensation and epigastric discomfort.

Gastrofiberscopy revealed relatively well demarcated circular ulcers on the mid esophagus.

An esophagogram showed no apparent abnormality.

Patients's symptoms became negligible with antacid treatment within 2-5 days.

One of the causes of the esophageal ulcer is thought to be the delay in transit time of drugs and direct esophageal damage from mucosal contact when tablets are ingested in the recumbent position without an accompanying proper quantity of fluid.

If only physicians endow patients with more concern about drug induced esophageal ulcer, they could find out more increasing number of drug induced esophageal ulcers by gastroscopic examination and thereby could prevent tetracycline induced esophageal ulcer.