

## 6개월 단기 항결핵 화학요법의 성적

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이항주 · 민철홍 · 이선우 · 박인원 · 최병휘 · 허성호

= Abstract =

### Results of 6 Month Short Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis with 2SHRZ/4HR

Hyang Ju Lee, M.D., Chul Hong Min, M.D., Sun Woo Lee, M.D.

In won Park, M.D., Byoung Whui Choi M.D. and Sung Ho Hue, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

A clinical trial was made on 76 patients with pulmonary tuberculosis to determine the effectiveness and acceptability of 6 month 2SHRZ/4HR antituberculosis regimen. Out of 76 patients, 13 patients (17.1%) dropped out and 11 patients (14.5%) were excluded due to drug resistance. In 3 patients (3.9%), regimen was changed due to adverse effects.

Treatment failure rate was 2.0% in 50 patients. One patient, who had far advanced lesion, was treated longer than 6 months due to failure of sputum conversion.

The most common adverse effect was arthralgia, which was controlled by the administration of allopurinol and nonsteroidal anti-inflammatory drug.

In conclusion, 2SHRZ/4HR for 6 months was effective regimen in treating the newly-diagnosed patients with tuberculosis, but change of the regimen and duration might be carefully considered by the severity of the lesion and adverse effect of the drug

But further study will be needed to evaluate not only the efficacy and efficiency of 6 month chemotherapy but also relapse rates.

## 서 론

우리나라의 폐결핵 유병률은 1985년 현재 2.2%, 내성균 발현율은 35.3%로 감소하는 추세이나 아직 다른 나라들에 비하여 높은 편이다. 재래 표준 요법에 의한 18~24개월의 장기치료는 대상 환자의 조기탈락과 불규칙한 치료로 치료실패율이 높고 약제 내성을 초래하는 단점이 있었다<sup>1-2)</sup>. 이에 대한 해결책은 가능한 짧은 기간내에 완치를 하는 것으로, pyrazinamide, rifampin 등의 강력한 항결핵제의 개발로 치료기간의 단축이 가능해졌다<sup>3-4)</sup>. 9개월단기요법은 이미 그 효과가 인정되었으며, 최근 6개월 요법으로도 외국에서는 좋은 결과를

얻었으며 국내에서도 보고가 있기는하다<sup>5-6)</sup>. 그러나 우리나라처럼 초회 내성률이 높은 지역에서는 일선에서 환자를 직접 대하는 책임을 맡은 임상가들이 활동성 폐결핵 환자들에서 자신있게 6개월에 투약을 중단하기에는 어려운 경우가 많다. 이에 저자들은 우리나라에서의 6개월 단기요법의 적용가능성을 알아보고자 2SHRZ/4HR의 표준처방에 의한 결핵치료를 시행하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1989년 1월부터 1990년 4월까지 중앙대학교 의과대학

## 결 과

부속 용산병원 내과에서 1회 이상의 객담 및 기관지 내시경으로 얻어진 검체의 도말 또는 배양 검사상 결핵균 양성으로 판정된 환자와 결핵균은 음성이나 흉부 방사선 검사소견상 활동성 폐결핵이 의심되는 환자중 초치료 환자이거나 내원하기 최소 1년 이전에 3개월 미만의 치료 경력이 있는 76명을 대상으로 하였으며 다음의 환자들은 제외하였다.

- 1) 기존의 간질환이 있는 경우는 치료 초기에 간기능 수치가 정상 2배 이상으로 증가한 환자.
- 2) 폐결핵의 감수성을 증가시키는 당뇨 등의 만성질환자들
- 3) 결핵성 늑막염이외의 폐외결핵환자들

### 2. 방 법

INH, REP, PZA를 첫 2개월동안 매일 투여하였고 이후 4개월동안 INH, RFP을 매일 투여하였다(Table 1). Streptomycin은 첫 2개월간 주 5회 근주를 원칙으로 하였다. 치료중에 결핵약의 효과를 판정하기 위하여 흉부방사선 검사를 1~2개월마다 실시하였고 치료후 2~4개월에 결핵균에 대한 객담도말검사 및 배양검사를 시행하였으며 또 치료효과 판정을 위해 필요한 경우에도 추가로 시행하였다. 치료효과는 균양성 환자의 경우 2회 이상의 객담도말검사와 배양검사에서 균음전되는 것으로, 균음성인 환자에서는 흉부방사선 추적검사서 호전되는 것으로 판정하였다. 간독성은 SGOT나 SGPT가 정상 상한선의 2배 이상 증가한 경우로 판정하였으며 간기능 수치가 정상 3~4배 이상 증가하면서 심한 증상이 있을 때에는 처방을 수정하였다. 고요산혈증은 10 mg/dl 이상으로 정하였다.

**Table 1. Regimen Used for 6 Month Chemotherapy**

		First 2 months	next 4 months
less than 50 kg	INH	400 mg/day	400 mg/day
	RFP	450 mg/day	450 mg/day
	PZA	1.5 g/day	
	SM	0.75 g/day*	
50 kg or more	INH	400 mg/day	400 mg/day
	RFP	600 mg/day	600 mg/day
	PZA	2.0 g/day	
	SM	1.0 g/day*	

\*5 times weekly for 2 months

대상 환자는 총 76명이었으며 이들의 성별은 남자가 46명(60.5%), 여자가 30명(39.5%)이었다. 연령분포는 16세 이상의 10대 및 20대가 38명(50.0%)으로 가장 많았으며 30대, 40대의 순이었다(Table 2). 흉부 방사선 검사상 병변의 크기별 분포는 경증이 44명(56.6%)으로 제일 많았으며 중등증이 24명(31.6%), 중증이 9명(11.8%)이었다(Table 3).

객담 및 기관지 세척액을 이용한 결핵균 도말 또는 배양검사상 60명이 양성을 보여 양성율은 약 80%였다. 약제감수성 검사가 가능했던 경우는 44명(56.6%)이었으며 약제내성을 보인 환자는 12명(27.3%)이었다. 이들 중 1가지 약제에 대한 내성이 3명, 2가지 약제가 2명이었으며 3가지 약제에 대하여 내성을 보인 경우가 7명으로 가장 많았다. 약제별로는 INH가 11명에서 내성을

**Table 2. Profiles of Study Subjects**

		No.	%
Sex	male	46	60.5
	female	30	39.5
Age	16~29	38	50.0
	30~39	17	22.4
	40~49	11	14.5
	50~59	8	10.5
	60~69	2	2.6
	Total	76	100.0

**Table 3. Clinical Characteristics of Study Subjects**

Extent of disease	No.	%
minimal	43	56.6
moderate advanced	24	31.6
far advanced	9	11.8
Assessment of drug sensitivity	No.	%
available (culture-positive)	44	57.9
smear positive	30	39.5
smear negative	14	18.4
unavailable (culture-negative)	32	42.1
smear positive	16	21.1
smear negative	16	21.1

**Table 4. Drug Resistance Rates**

	No.	%
Number of culture positive	44	100.0
Total No. of resistant strains (to)	12	27.3
One drug	3	6.8
Two drugs	2	4.6
Three drugs or more	7	15.9
INH	2	4.5
PAS	1	2.3
INH+PAS	1	2.3
INH+PZA	1	2.3
INH+PAS+EMB	1	2.3
INH+EMB+KM	1	2.3
INH+RFP+KM	1	2.3
INH+EMB+PAS+SM	1	2.3
INH+PAS+RFP+OFX	1	2.3
INH+PAS+EMB+OFX+KM	1	2.3
INH+PAS+EMB+RFP+PZA	1	2.3

**Table 5. Reasons for Early Discontinuation**

	No.	%
Total admitted	76	100.0
Early discontinuation	26	35.5
drop out	13*	17.1
resistant strain	10**	14.5
side effect	3	3.9

\*One patient who had resistant strain was included.

\*\*One patient who showed resistance to PAS only and one who dropped out were excluded.

보여 제일 많았으며 PAS, EMB등의 순으로 내성률이 높았다(Table 4). PAS에만 내성을 나타낸 1명은 치료 효과 판정 대상에 포함시켰다.

치료기간중 임의로 탈락한 환자는 13명(17.1%)이었다. 2개월째 3명, 3개월째 4명으로 제일 많았으며 4, 5개월에도 각 2명으로 치료경과중 지속적인 탈락을 보였다(Table 5). 임의 탈락 13명(균양성자 12명, 균음성자 1명)과 2SHRZ/4HR 처방 약제에 내성을 나타낸 11명(이중 1명은 임의탈락됨) 및 약제부작용으로 중간에 치료 약제를 변경한 환자 3명을 제외한 50명을 6개월 단기 요법의 치료효과 판정을 위한 대상으로 하였다. 이들중 균양성자는 38명이었는데 치료종결후 균음전율(치료효

**Table 6. Time of Drop Out**

Month	1	2	3	4	5	Total
Number	2	3	4	2	2	13

**Table 7. Results of 6-Month Short-Course Chemotherapy**

	Bacteriological positive		Radiological positive		Total Positive	
	No.	%	No.	%	No.	%
No. assessed	38	100.0	12	100.0	50	100.0
success	37	97.4	12	100.0	49	98.0
failure	1*	2.6	0	0.0	1	2.0

\* far-advanced case

**Table 8. Adverse Drug Reactions**

	No.	%
Total No. of patients	76	100.0
No. of patients with adverse reaction	38	50.0
Type of reaction		
arthralgia	26	34.2
itching, skin eruption	12	15.8
hepatotoxic	10	13.5
asymptomatic	8	10.5
symptomatic	2	2.6
GI discomfort	5	6.6
oral numbness	4	5.3
dizziness	2	2.6
flu-like syndrome	2	2.6
vestibular dysfunction	1	1.3

과)은 97.4%(37명)였다. 치료 개시 후 균음전된 시기를 보면 89.5%인 34명이 2개월째에, 97.4%인 37명이 4개월째에 균음전되었다. 대상 환자 50명중 치료에 실패한 1명(2%)은 흉부방사선 검사상 공동은 없었으나 중증의 폐결핵 환자로서 객담도말 검사에서 3+였으며 약제 감수성 검사에서는 모든 약제에 감수성을 나타냈다. 6개월 이후에 객담내 균배출수는 1+로 감소하였으나 균음전이 안되어 처방을 변경하여야 했다(Table 6~7).

약제부작용은 38명(50.0%)에서 나타났고 관절통, 피부소양증, 간독성 등의 순으로 많았다. 2예에서 간독성

으로 인하여 각각 RFP과 PZA를 EMB로 변경하였고 1 에에서는 RFP에 의한 심한 flu-like syndrome으로 약 제를 변경하였다(Table 8).

## 고 안

장기간의 항결핵 치료의 단점은 불규칙한 약제복용, 약제부작용 및 치료비의 가중 등이다<sup>1-27)</sup>. 특히 우리나라와 개발도상국들에 있어 약제의 조기 중단은 치료 실패의 가장 큰 원인이며 이로 인한 내성균의 발현이 문제로 대두되고 있다. 이에 대한 개선책은 적극적인 환자 관리와 강력한 항균제로 가능한 조기에 완치를 시키는 것이다<sup>2)</sup>. McCune<sup>9)</sup>과 Grumbach<sup>4)</sup>등의 동물실험에서 pyrazinamide와 rifampin의 우수한 항균효과가 증명된 후 치료기간의 단축이 가능해졌다. 9개월 단기요법은 국내에서도 이미 항결핵 치료의 통상처방으로 사용되었으며 근래 다양한 처방의 6개월 단기요법이 시행되고 있다<sup>8-11)</sup>. 6개월 단기요법의 치료원칙은 초기집중치료기인 첫 2개월에 4가지 약제를 사용하여 분열이 빠른 균과 대식세포내 결핵균을 죽이고 다음 4개월의 유지기동안 INH와 RFP으로 persister까지 소멸시킴으로써<sup>12)</sup> 병소내 결핵균을 완전 멸균하는 것이다. 2SHRZ/4HR의 단기요법은 1980년대 이래 싱가포르, 동아프리카, 일본 등지에서 시행되어 5~8년간의 추구검사 결과, 재발률 2%를 나타냈다. 이는 American Thoracic Society가 항결핵 화학요법에서 사용가능한 처방으로 규정하는 재발률 5% 미만의 기준에 포함되는 우수한 성적이었다<sup>13)</sup>.

일반적으로 조기 재발은 잔존하는 약제감수성균의 번식 때문이며 예방책으로 INH, RFP, PZA의 3차요법이나 SM 또는 EMB를 추가하는 4차요법이 권장되고 있다<sup>14)</sup>. Snider등에 의하면 EMB는 독성이 낮다는 장점에도 불구하고 6개월 치료에 추가시 유의한 효과가 없었으나 SM과 PSA는 초기 2개월동안에 추가시 우수한 효과를 나타냈다<sup>15)</sup>.

SM은 초기치료기에 객담내 항산균음전에 유용하며, PZA는 대식세포내 결핵균에 대하여 효과적이거나 유지기에는 치료효과가 크지 않은 것으로 나타나 결핵 치료의 초기 2개월간 사용한다. 2SHRZ/4HR의 6개월 단기요법은 종래의 9개월 치료보다 치료 중절률과 완치율이 높고 재발률이 낮은 효과적인 처방으로 인정되어 각국에서 시행되었고 최근에는 이를 변형하여 처음 2개월간 4가지

약제를 매일 투여하고 다음 4개월간 INH와 RFP를 주 2회 혹은 주 3회 간헐적으로 투여하는 방법도 시행되고 있다<sup>16-17)</sup>.

저자들은 76명의 대상환자에게 2SHRZ/4HR 처방을 시행하였다. 약제내성은 모두 12명에서 있었는데 이중 1명은 PAS에만 내성을 보여 치료약제의 변경없이 6개월 치료를 계속하였다. 임의탈락환자 13명과 2SHRZ/4HR 처방 약제에 내성을 나타낸 환자 11명 (이중 1명은 임의탈락됨) 및 약제부작용 환자 3명을 제외한 50명을 치료효과 판정을 위해 대상으로 삼았다. 임의탈락 환자는 13명으로 탈락률은 17.6%였다. 이 탈락률은 9개월 처방인 최등<sup>2)</sup>의 39.6%, 최등<sup>6)</sup>의 38.6% Combs등<sup>18)</sup>의 29.2%보다 낮았고, 6개월 처방과 비교할때 최등<sup>6)</sup>의 29%보다도 낮았으며 Combs등의 16.8%와는 비슷한 수준이었다. 탈락률의 시기적 차이는 없었고 치료 후반기인 5개월 이후에도 탈락이 계속되므로 치료기간중 적극적이고 지속적인 환자관리가 필요하다고 생각된다. 또 가능한 단기요법을 시행하여 조기에 완치할 수 있는 처방의 개발이 요구된다.

치료전의 결핵균 도말 또는 배양검사서 양성률은 80%로 최등<sup>2)</sup>의 47.4%, 최등<sup>6)</sup>의 43.4%보다 높았으며 결핵균배양검사 양성률은 Combs등의 87.6%보다 낮았다. 최등보다 양성률이 높았던 것은 객담균 음성인 환자들에서 저자들은 가능하면 기관지내시경을 실시하여 추가로 배양검사를 실시하였기 때문이고 Combs등보다 낮았던 것은 아직 우리나라에서는 기관지 내시경과같은 적극적인 진단방법보다는 임상치료적으로 진단을 하는 경우가 있었기 때문이라고 생각된다.

결핵균에 대한 약제감수성검사 결과 약제내성은 12명으로 Combs등의 5.7%보다 높은 27.3%의 내성률을 보였다. 특히 INH에 대한 내성이 11명으로 가장 많았으며 INH, RFP 모두에 내성을 보인 경우도 3명이었다. PAS에만 내성을 보인 1명은 2SHRZ/4HR의 6개월 치료에 성공하였다.

치료기간중 객담내 균음전률은 2개월에 89.5%, 4개월에 97.4%로 최등<sup>6)</sup>의 2개월에 86.3%와 비슷하였으나 1명은 6개월까지 균음전이 되지 않았다.

부작용은 38명(50.0%)에서 발생하였으나 대개 경미하였다. 10명(13.2%)에서 간기능 상승이 관찰되었으며 2배에서 5배사이가 7명(9.2%), 5배 이상 상승한 경우가 3명(4.0%)이었다. 이는 대부분 일시적인 현상이었으며

치료 경과중 정상화되었다. 유의한 간독성은 다른 보고자들이 2~10%<sup>15,19~20)</sup>로 보고한 것과 비슷하게 2.6%에서 나타나, 이들에서는 약제를 변경하여야 했다. 고요산혈증은 55%에서 발생하여 최등<sup>6)</sup>의 8.2%보다 유의하게 높았으며 Combs등의 52.2%와 비슷하였고 Cohn등 보다는 낮았다. 이처럼 최등<sup>6)</sup>보다 고요산혈증이 많았던 것은 직접적인 PZA의 영향 이외에도 결핵환자들이 민간 요법으로 개소주등을 섭취하는 습관이 있고 최근 경제발전애 따른 생활양식과 식습관의 변화로 단백질섭취량이 증가했기 때문으로 보여진다. 고요산혈증으로 인한 관절통은 다른 보고들보다 높은 34.2%의 환자들에서 나타났다. PZA의 중단과 함께 정상화되었으나 관절통으로 인하여 이들 대부분에게 allopurinol이나 nonsteroidal anti-inflammatory drug를 투여하여야 했다.

6개월 단기요법 적용대상자 50명중에서 치료에 실패한 경우는 1명으로 2%의 치료실패율을 나타냈다. 이환자는 중증의 폐결핵 환자로 모든 치료 약제에 감수성을 나타냈으나 치료종결 시기까지 객담내 균음전이 안되어 치료약제를 변경하여야 했다. 균음전이 안된 확실한 원인은 알 수 없으나 환자수가 적으므로 의미를 부여하기가 어렵다 하겠다.

이상의 결과로 미루어보면 6개월 단기요법은 98%의 우수한 치료성공률은 나타냈으나 4가지 약제를 병용함으로써 비교적 부작용이 많이 나타나므로 이에 대한 주의가 필요하다고 생각된다. 또한 초치료 환자에서도 약제 내성률이 외국보다 높으므로 결핵균 배양과 약제감수성 검사를 시행하고 그 결과에 따라 처방을 수정하는 등, 신중하게 약제 선택을 해야 할 것이다.

저자들은 약제 감수성 검사를 시행하여 그결과 처방약제에 내성을 나타낸 환자들은 대상에서 제외시켰는데 Fox<sup>21)</sup>에 의하면 6개월 단기치료는 한가지 또는 두가지 약제에 대하여 초회내성을 갖는 환자들에서도 실패율 2%, 재발률 3%로 효과가 우수하다고 하므로, 앞으로 초회내성 환자들에서 6개월 단기요법을 조심스럽게 시도하여 치료성공률 관찰할 필요가 있다.

이상의 본 연구는 2SHRZ/4HR 6개월 단기요법의 치료효과 판정을 위한 일차적 예비보고로, 치료 후의 재발률이 조사되지 않았으며 대상 숫자가 적으므로 전체 결핵환자에서의 2SHRZ/4HR 처방의 치료효과를 반영한다고 보기는 어렵기때문에 향후 충분한 수의 환자를 대상으로 재발률 조사까지 실시되어야 할 것으로 사료된다.

다.

## 결 론

1989년 1월부터 1990년 4월까지 중앙대학교 의과대학 부속 용산병원 내과 외래에서 폐결핵으로 진단받은 환자 76명을 대상으로 6개월단기요법을 실시한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 치료기간중 중간 탈락자는 26명이었고 이들중 13명(17.1%)이 임의탈락하였고 11명(14.5%) 1명은 임의탈락함-이 약제내성으로, 3명(3.9%)이 약제 부작용으로 치료약제를 변경하였다.

2) 6개월 단기요법의 치료효과는 97.4%, 치료효율은 84.1%이었다. 단기요법의 적용대상자 50명중 치료실패율은 2%(1명)이었다.

3) 약제 부작용은 38명(50.0%)에서 나타났으며 관절통, 피부소양증, 간독성등의 순으로 많았다. 이들중 2예에서 간독성으로, 1예에서 flu-like syndrome으로 약제를 변경하였다.

이상의 결과 2SHRZ/4HR의 6개월 단기 항결핵 화학요법은 초치료 환자에서 비교적 좋은 효과를 가지나, 약제부작용과 병변의 진행정도를 고려하여 약제변경 및 치료기간의 연장을 고려해야 할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) 이명혜, 한성구, 심영수, 한용철 : 폐결핵 치료에 있어서의 단기요법의 성과, 결핵 및 호흡기 질환 28:145, 1981
- 2) 최병휘, 김용훈, 우준희, 이영현, 심영수, 김건열, 한용철 : 항결핵 단기요법의 추구검사, 결핵 및 호흡기 질환 29:183, 1982
- 3) McCune RM Jr, Tompsett R, McDermott W: Fate of mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by microbial enumeration technique; conversion of tuberculous infection to the latent state by damistration fo pyrazinamide and companion drug. J Exp Med 104:763, 1956
- 4) Grumbach F, Rist N: Activite antituberculeuse experimentale de la rifampicine, derive de la rifamycine SV. Rev Tuberc 31:749, 1967
- 5) 장승철, 윤용만, 홍영표 : 폐결핵에 대한 9개월 및 6개월 단기 치료종결 1년 이내의 재발률, 결핵 및 호흡기

- 질환 34:137, 1987
- 6) 최철준, 김미나, 유지홍, 강홍모, 김원동 : 폐결핵에 대한 6개월 및 9개월 단기로법의 성적. 결핵 및 호흡기 질환 36:10, 1989
  - 7) Addington WW, Agarwal MK, Banner AS: Toward shorter-course antituberculosis chemotherapy (editorial). Chest 71:565, 1977
  - 8) British Thoracic Society: A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. Br J Dis Chest 78: 330, 1984
  - 9) Singapore/British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 62:95, 1981
  - 10) East and Central African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: first report. Tubercle 64:153, 1983
  - 11) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 133:779, 1986
  - 12) Dutt AK: Chemotherapy of Tuberculosis for the 1980's. Clinics in Chest Medicine 1:243, 1980
  - 13) American thoracic society: Guidelines for short-course Tuberculosis chemotherapy. Am rev Respir Dis 121:611, 1980
  - 14) Mitchison DA: Basic mechanisms of chemotherapy. Chest 76:771, 1979
  - 15) Zierski M, Bek E, Long MW, Snider DE: Short course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 months after completion of treatment. Am Rev Respir Dis 124:249, 1981
  - 16) Snider DE, Rogowski J, Zierski M, Bek E, Long MW: Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in 6 months: a cooperative study in Poland. Am Rev Respir Dis 125: 265, 1982
  - 17) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA: A 62 dose, 6 month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Ann Intern Med 112:407, 1990
  - 18) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. The report of final results. Ann Intern Med 112:397, 1990
  - 19) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. second report: the results upto 24 months. Tubercle 63:89, 1982
  - 20) Girling DJ: The hepatic toxicity of antituberculous regimens containing isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Tubercle 59:13, 1978
  - 21) Fox W: Whither short-course chemotherapy? Br. J Dis Chest 75:331, 1981