

□ 원 저 □

# 폐결핵 재치료의 Prothionamide, Cycloserine, Para-Aminosalicylic Acid, Streptomycin (Kanamycin or Tuberactinomycin)

## 4제 요법 임상 효과

국립 공주 결핵병원

신철식 · 임영재 · 김영준 · 고석신 · 김문식

= Abstract =

### A Clinical Effect of Retreatment by Prothionamide, Cycloserine, Para-Aminosalicylic Acid, Streptomycin (Kanamycin or Tuberactinomycin) on Pulmonary Tuberculosis

Cheol Shick Shin, M.D., Young Jae Im, M.D., Young Jun Kim, M.D.

Seok Shin Koh, M.D. and Moon Shik Kim, M.D.

National Kongju Tuberculosis Hospital, Kongju, Korea

**Background:** In the management of patients whose primary chemotherapy has failed, very careful assessment is essential. It is important to find out as accurate a chemotherapy history as possible. Preferably it should contain the drugs which has never used before. The present report concerns the results of retreatment of pulmonary tuberculosis patients treated at National Kongju Tuberculosis Hospital.

**Method:** A retrospective study was made through the regular follow-up of 112 smear positive cases, who were treated by four-drug regimen between July 1985 and June 1990. Four drugs were, namely prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid and streptomycin (kanamycin or tuberactinomycin). The duration of follow-up was over one year.

**Results:** 1) Out of 112 cases with positive sputum AFB smear, 72 (64%) achieved the negative conversion.

2) Among the 72 patients, 85% achieved negative conversion within 3 months after treatment.

3) When the duration of patient's illness was less than 2 years, 2 to 4 years and more than 5 years, the favourable response to retreatment was 86%, 62% and 54%, respectively.

4) When the number of sensitive drugs was 4, 3, 2 and 1, the favourable response rate was 74%, 68%, 39% and 0%, respectively.

**Conclusion:** The shorter the duration of patient's illness was, the larger the number of sensitive drugs was. And the larger the number of sensitive drugs was, the better the result of treatment was. Thus it is very crucial to successfully treat newly discovered patients with adequate regimens and proper case-holding.

**Key Words:** Pulmonary tuberculosis, Retreatment chemotherapy, Four-drug regimen, Clinical effect

서 론

초치료 실패 환자들에 대한 재치료는 과거에 사용하지

않았던 약을 처방함이 원칙인 바 과거력을 아는 것이 중요하다. 1950~60년대는 초치료로 Isoniazid (INH), Para-aminosalicylic acid (PAS), Streptomycin (SM) 의 3제 병용치료가 주로 이루어졌고, 이에 실패한 환자

에 대해 1961년 개발된 Ethambutol (EMB)이 한동안 재치료 약제로 사용되었다.

1970년대는 초치료로 INH, EMB, SM이 표준처방으로 많이 이용되었으며 그당시 초치료 실패 환자에서 Rifampin(RFP)이 재치료로 사용되어 큰 성과를 보기도 하였다. 그후 INH, RFP, EMB이 초치료로 사용되면서 재치료 처방은 Pyrazinamide (PZA), Prothionamide (PTA), Cycloserine (CS)이 포함된 처방이 많았다.

개발 초기엔 부작용이 많다하여 재치료에만 사용되었던 PZA가 그 중요성이 인정되면서 최근에 와서는 단기 요법의 표준처방에 포함되므로써 재치료의 처방은 PTA, CS, PAS등을 포함한 처방이 많아질 것으로 생각된다.

여기에 주사제 SM, Kanamycin (KM), Tuberactinomycin (TUM)중 하나를 추가한 4제 요법에 대하여 1985년 7월부터 1990년 6월까지 본원에서 치료 받았던 도말양성 환자중 추적 가능한 112명을 대상으로 하여 세균학적, 방사선학적 결과를 조사하였다.

### 대상 및 방법

1985년 7월부터 1990년 6월까지 국립 공주병원에 입원하였던 도말양성 환자중 추적가능한 112명을 대상으로 하였으며, 추적기간은 1년 이상이었다. 균 음전이 계속하여 6개월 이상 지속된 경우는 1년 이하도 포함시켰다.

재치료 처방은 원칙적으로 전에 사용하지 않았던 약제나 내성검사 결과에 의한 약제를 참고 하였다. 그러나 병력이 오래되어 효과적인 4제 병합 처방이 어려웠던 경

우에는 전에 사용한 적이 있어도 복용기간이 짧았으면 처방에 포함시켰다. 주사처방은 SM, KM, TUM중 하나를 선택하였으며 사용한 전체 용량은 100~120 gm 이었다. 각 주사제 종류에 따른 효과는 같은 Aminoglycoside임을 감안하여 구분하지 않고 조사하였다. 경구 약제의 용량은 PTA 500~750 mg, CS 500~750 mg, Granule-PAS 10 gm을 1일 2회 또는 3회 분복하였다.

### 결 과

#### 1) 성별 및 연령

남자 72명 여자 40명 이었으며, 연령은 31~40세가 36명으로 가장 많았다(Table 1).

#### 2) 과거력

치료 시작전의 질병기간은 2년 미만인 22명(20%)이고, 5년 이상이 48명(43%)으로 장기간의 병력을 가진 환자가 많았다.

#### 3) 임상분류(National Tuberculosis Association)

경증은 1명(1%)에 불과하였고, 중등증 19명(17%), 중증 92명(82%)으로 대부분 심한 상태이었다(Table 2).

#### 4) 약제 내성

내성검사가 시행된 93명중 4가지 약제 모두 감수성이 있는 경우가 31명(33%)이었고, 3가지인 경우가 34명

Table 1. Age and Sex Distribution

Age (Years)	Sex		Cases (%)
	Male	Female	
< 20	2	3	5 ( 4)
21 - 30	4	10	14 ( 13)
31 - 40	17	19	36 ( 32)
41 - 50	19	2	21 ( 19)
51 - 60	22	2	24 ( 21)
> 61	8	4	12 ( 11)
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>40</b>	<b>112 (100)</b>

Table 2. Extent of Disease by NTA\* Classification

Extent of Disease	Cases (%)
Minimal	1 ( 1)
Moderately advanced	19 ( 17)
Far advanced	92 ( 82)
<b>Total</b>	<b>112 (100)</b>

\* NTA : National Tuberculosis Association

Table 3. Time of Negative Conversion

	Cases (%)
< 1 Month	10 ( 14)
1 - 3 Months	51 ( 71)
4 - 5 Months	11 ( 15)
<b>Total</b>	<b>72 (100)</b>

Table 4. Overall Results of Treatment

Results of Treatment	Sputum AFB Smear Exam	Chest X-ray	Cases (%)
Favourable	+ → -	Improved	42 ( 38)
	+ -	Unchanged	27 ( 24)
			69 ( 62)
Unknown	+ -	Aggravated	3 ( 3)
Unfavourable	+ +	Improved	5 ( 4)
		Unchanged	26 ( 23)
		Aggravated	9 ( 8)
			40 ( 35)
			112 (100)

(37%), 2가지인 경우가 23명(25%), 한가지만 감수성이 있는 경우는 5명(5%)이었다.

5) 균 음전 시기

대부분(85%)이 3개월 이내에 이루어졌고 6개월 이상인 경우는 발견할 수 없었다(Table 3).

6) 치료 결과

세균학적 검사와 흉부 방사선 검사결과를 함께 고려하여 양호(favourable), 불분명(unknown), 불량(unfavourable)으로 구분하였다. 양호로 판정된 69명의 균음전자 중 42명은 엑스선 사진상 호전을, 27명은 불변을 보였고, 균음전이 안되어 불량으로 판정된 40명중 엑스선상 호전 5명, 불변 26명, 악화가 9명이었다. 불분명으로 판정된 3명의 경우는 균음전은 되었으나 엑스선 사진상 악화된 경우인데 이는 더 지속적인 추구검사를 한 후 양호에 해당하는가를 결정해야 될 것으로 생각된다(Table 4).

7) 질병기간과 치료결과

2년 미만의 질병기간을 가진 22명중 19명(86%)이 양호하였고, 5년 이상은 48명중 26명(54%)이 양호하였다(Table 5).

8) 내성정도과 치료결과

4가지 약제 모두 감수성이 있는 31명중 23명(74%)이 양호하였고, 3가지인 경우 34명중 23명(68%), 2가지인 경우 23명중 9명(39%)이 양호하였다. 한가지만 감수성이 있는 5명은 모두 불량이었다(Table 6).

Table 5. Relationship Between Duration of Illness and Result

Duration of Illness (Year)	Total Cases	Favourable Cases (%)
< 2	22	19 (86)
2 - 4	37	23 (62)
> 5	48	26 (54)
Unknown	5	1 (20)
	112	69 (62)

Table 6. Relationship Between the Number of Sensitive Drugs and Result

Number of Sensitive Drug	Total Cases	Favourable Cases (%)
4	31	23 (74)
3	34	23 (68)
2	23	9 (39)
1	5	0 ( 0)
	93	55 (59)

고 안

재치료의 치료성적은 연대별, 국가별 그리고 보고자에 따라 상이하다. EMB 및 RFP이 개발되기 전에는 초치료 처방이 주로 INH, SM, PAS등이었으므로 당시의 재치료 약제로는 PZA, Ethionamide (ETA), CS

등을 생각할 수 있었다<sup>1)</sup>. 처방은 3제 병용 또는 양제 병용 이었는데 PZA, ETA, CS의 3제 병용 치료성적을 보면, Horsfall<sup>2)</sup>은 89%가 양호해졌고, Zierski<sup>3)</sup>는 97%의 균 음전을 보고하였으며, 국내의 윤<sup>4)</sup> 등은 84%의 균 음전이 이루어졌다고 하였다. 양제 병용 치료성적으로 보면, Zierski<sup>3)</sup>가 ETA, PZA 또는 ETA, CS로 약 82%의 균 음전을 보였는 반면, Chaves<sup>5)</sup>는 ETA, CS로 20%만이 균 음전되는 심한 차이를 보였다. 한<sup>4)</sup>등은 INH, PTA, PZA 그리고 INH, PTA, CS 3제 병용치료로 각각 50%, 44%의 균 음전을 보고하였다.

RFP이 나온 이후로 윤등<sup>4)</sup>은 RFP, PZA외에 PTA, CS, EMB중 하나를 추가한 3제 병용 요법으로 93%의 균 음전을 보고하였고, RFP, EMB의 양제 병용 요법으로는 홍<sup>7)</sup>등이 80%, Pines등<sup>8)</sup>이 91%의 균 음전을 보고하여 초치료에 근접하는 좋은 성적을 나타내었다.

INH, RFP, EMB등이 초치료로 정착되고, 그후 PZA까지 초치료로 사용된 후에 여기서 실패한 환자의 처방은 경구약제로 PTA, CS, PAS, Ofloxacin등을 생각할 수 있으나, 이에 대한 보고는 아직 거의 없는 실정이다.

소위 이차 약제에 의한 치료성적은, 치료를 계속할 수 있었던 환자에서는 그리 나쁘지 않으나 부작용에 의한 조기중단이 큰 문제가 된다. 실례로 윤<sup>4)</sup>등은 499명의 환자중 193명이 1년내 퇴락하였고 영국 결핵 협회<sup>9)</sup> 보고에 의하면 117명중 1년이상 치료를 계속한 사람은 14명 뿐이었다고 하였다.

본 조사에서는 퇴원환자중 많은 수가 결핵 협회나 자기치료를 계속하여 중단퇴락에 대한 정확한 조사를 할 수 없었다. 그리고 4제 병용시 Compliance 및 부작용의 종류와 빈도등 문제점은, 본원 입원 환자의 상당수가 장기간의 병력으로 이미 입원전부터 여러 증상을 갖고 있어 어느 약제에 의한 것인지 정확히 알 수 없는 경우가 많아 조사에 포함시키지 못하였다. 또한 완치 기간 및 재발율등의 장기 추적 조사가 더 이루어져야 하겠다.

치료가 효과적으로 된 경우, 균 음전시기는 본처방의 타 논문과 정확히 비교할 수 없지만, 재치료로서 윤<sup>4)</sup>등은 1개월 이내가 43%, 3개월 이내가 85% 그리고 서<sup>10)</sup>는 1개월 이내가 24%, 3개월 이내가 92%로 보고하였다. 본 조사에서는 1개월 이내가 14%, 3개월 이내가 85%로서 1개월 이내의 균 음전율이 타 보고보다 낮았으나 대체로 3개월 이내에 대부분이 음전되는 것으로 나타

났다. 6개월 이후의 균 음전 경우가 없었던 것에 대하여는 더 지속적인 추구검사가 필요할 것으로 생각된다.

본 조사에서는 지속적인 치료에도 불구하고 35%가 불량이었는데, 이는 2년 이상의 병력을 가진 환자가 79%나 되고, 감수성 약제수가 2가지 이하인 경우도 30%나 되어 효과적인 처방으로 치료하지 못하였기 때문이라고 생각된다. 초치료시 적절한 처방과 효과적인 관리로 치료실패가 생기지 않도록 노력해야 할 것이다<sup>11)</sup>.

## 요 약

PTA, CS, PAS, SM (KM 또는 TUM) 4제 요법의 임상효과를 알고자 지난 5년동안 국립 공주 병원에 입원 하였던 도말양성 환자중 추적 가능한 112명을 대상으로 한 조사에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

균 도말검사상 64%가 음전을 나타내었고 그 시기는 85%가 3개월 이내에 이루어졌다. 방사선 소견은 반응이 없는 경우가 약 반 정도이었으며, 세균학적 검사를 함께 고려하여 판단할 때 62% 정도만이 양호한 결과를 나타내었다.

양호한 결과는 병력이 짧고 내성정도가 적을수록 좋았다. 그리고 병력이 오래된 환자의 재치료 처방은 적어도 3제 이상의 감수성을 가진 약제를 선택해야 되며, 두가지 이하의 감수성이 있는 경우는 INH 단독 요법등의 고려가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) 대한 결핵 협회, 대한 결핵 학회: 결핵 p239, 서울, 대한 결핵 협회, 대한결핵학회 1984
- 2) Horsfall PAL: Treatment of resistant pulmonary tuberculosis in hong kong with regimens of second-line drugs. Tubercle 53:166, 1972
- 3) Zierski M: Treatment of patients with culture resistant to the primary antituberculosis drugs. Tubercle 45:96, 1964
- 4) 윤영자, 홍영표: 폐결핵 통원 재치료 성적. 결핵 및 호흡기 질환 28:51, 1981
- 5) Chaves AD, Abeles H, Robins AB: Ethionamide-Cycloserine therapy in the treatment for ambulatory patients with pulmonary tuberculosis unresponsive to standard drugs. Am Rev Respir Dis 88: 254, 1963.

- 6) 한지영, 송병석 : 2차 항 결핵제의 임상 효과에 대한 관찰. 결핵 및 호흡기 질환 **20:13**, 1973
- 7) 홍영표, 송호성 : RFP을 주제로 한 폐결핵 재치료 환자 46예에 대한 임상적 보고. 결핵 및 호흡기 질환 **19:5**, 1972
- 8) Pines A: Result after retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin and other drugs. Am Rev Respir Dis **104:126**, 1971
- 9) British Tuberculosis Association: Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. Tubercle **44:195**, 1963
- 10) 서기초 : 이차 항 결핵제의 효과에 대한 임상적 관찰. 결핵 및 호흡기 질환 **17:27**, 1970
- 11) Horne NW: Chapter 3, principles of chemotherapy, Modern drug treatment of tuberculosis 7th Ed. London. CHSA. 1990