

결핵의 초치료와 예방

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

신 계 철

Primary Treatment and Prevention of Tuberculosis

Kye Chul Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju, College of Medicine, Wonju, Korea

서 론

1940년대에 Streptomycin(SM)이 개발되기 이전까지는 결핵 치료로 안정이 중요시 되고 신선한 공기와 영양상태들에 의한 자연 치료가 강조되었으나, 치료 효과는 없었다. 화학요법의 개발로 치료가 개선되었는데, 처음에는 SM 단독 투여로도 치료 효과가 있었으나 곧 약제 내성이 생겨 치료에 실패하게 되고, 재발하였다. INH, PAS, SM의 3자 병합요법으로 치료 성적이 개선되었으나 약제 복용이 불편하고 18-24개월의 장기간 투약에 따른 불편으로 약제들을 꾸준히 복용하지 않게 되어 치료실패가 문제가 되었다. 1970년대 Rifampicin(RFP)의 개발로 INH, RFP과 EMB 또는 SM의 병합요법으로 치료 기간을 9개월로 단축할 수 있었다. 현재처럼 6개월 표준처방이 보편화되기 이전까지는 9개월처방이 전세계적으로 널리 이용되었다. 1950년대에 개발된 Pyrazinamide(PZA)는 처음에는 간독성 때문에 사용이 제한되었으나, PZA 용량을 1.5-2.0gram으로 조정된 결과, 간독성을 나타내지 않아 안전하게 투여할 수 있었다. INH, RFP, PZA와 Ethambutol(EMB) 또는 SM

의 4제 요법으로 치료 기간이 6개월로 단축되어 장기간 투약에 따른 불편이 해소되었다. 우리나라에서 6개월 단기치료가 결핵치료의 기본이 되고있으나 PZA를 투여할 수 없는 경우에는 9개월 단기치료를 하게된다.

우리나라에서는 대한 결핵 학회에서 INH, PAS, SM의 장기치료가 표준처방이었던 1966년에 처음으로 “폐결핵 화학요법 지침”을 마련한 후²⁾, RFP치료가 보편화되던 1990년에 합리적인 치료처방과 치료기간 및 진단과 치료경과 추구검사를 실시하도록 2번째 “대한 결핵 및 호흡기학회 폐결핵 진료의 기준”을 마련하였다³⁾. 3번째로 1997년에 진단 방법, 추구 검사 방법과 치료처방에 약간의 개정을 하였으며 진단 및 분류기준, 신고사항과 치료결과 판정에 관한 사항을 신설하여 새로운 폐결핵 진료의 기준을 제시하고 있다⁴⁾. 미국 흉부 학회에서도 여러 차례의 개정을 거쳐 1994년에 결핵 치료의 기준⁵⁾을 마련하고 있다.

항결핵 화학요법의 이론적 근거

SM이 처음 개발된 당시에는 SM단독 투여로도 결핵

치료에 효과가 있었으나 곧 SM에 대한 내성균의 출현으로 치료에 실패하게 되었다. 1NH처럼 살균력이 강력한 약제라도 INH를 단독으로 투여하면 이차 약제내성균의 출현으로 인하여 치료에 실패하게 된다⁶⁾. 이차 내성은 약제를 단독으로 투여하거나 약제를 불충분하게 투여할 경우에 나타나므로, 최소한 2가지의 감수성있는 약제를 투여하여야 내성이 예방되며, 2가지 약제중 최소한 한가지 약제는 살균력이 있어야 한다.

항결핵제를 투여하지 않아도 결핵균의 소수에서 돌연변이에 의해 일차 약제 내성이 나타난다. 이러한 현상은 공동이 있는 폐결핵처럼 세균수가 많은 병변을 가진 환자에 나타나기 쉽다. 보통 활동성 공동내에는 약 1억(10^8)마리의 결핵균이 있고 고형 건락병변 (solid caseous lesion) 내에는 $10^4 \sim 10^5$ 개의 결핵균이 있으며 폐결절내에는 약 백(10^2)마리의 결핵균이 있다. 항결핵 약제에 대한 일차 내성은 돌연변이에 의해 나타나는데, 1NH 내성은 $1/10^8 \sim 10^{-8}$, RFP 내성은 $1/10^8$ 으로 나타나지만, 1NH와 RFP 2가지 약제에 대한 내성은 $1/10^{16}$ 의 비율로 낮게 나타나므로, 내성균을 치료하고 내성균의 출현을 예방하기 위하여 2가지 이상의 여러가지 약제를 동시에 투여하게 된다⁷⁾. 항결핵약제에 따라 약제에 대한 내성균의 출현을 억제하는 정도가 달라, 1NH와 RFP이 가장 효과적이며, EMB와 SM은 중간 정도이고, PZA와 thiacezalone은 효과적이지 못하다⁸⁾.

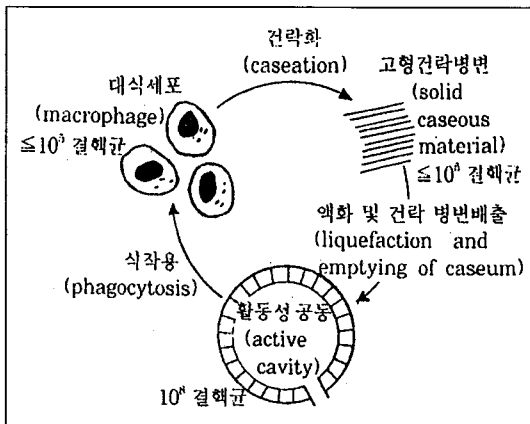


그림 1. 결핵병변에서의 결핵균⁹⁾.

결핵균은 병변에 따라 균의 숫자와 상태가 다르다. 가장 많은 분포는 대사가 활발하고, 세포외에서 증식하는 균주로 살균약제, 특히 1NH 같은 항결핵제로 즉시 사멸된다. RFP은 휴면상태에 있다가 간헐적으로 증식하는 균주에 특히 효과적이다. 세포내나 건락 병소에 있는 균주처럼 산성환경에서 증식하는 균주들은 특히 PZA에 약하다. 휴면상태의 균주는 어떠한 약제에도 영향을 받지 않으며 숙주의 면역에 의하여 소멸된다(그림 2)¹⁰⁾.

일반적으로 항결핵 화학요법은 초기 집중치료기와 지속치료기로 나눌 수 있다. 초기 집중치료기는 2개월간의 1NH, RFP, PZA와 EMB 또는 SM의 투여로 빠른 기간내에 대부분의 결핵균을 사멸시켜서, 약제 내성의 출현을 예방하는 기간이다. 이 기간동안 증상을 호전시키고 전염성을 없애준다. 지속치료기는 계속 존재하며 간헐적인 대사를 보이는 결핵균을 제거하는 기간으로 1NH, RFP과 EMB를 4개월동안 투여한다. 휴면상태에 있으면서 간헐적인 대사를 보이는 균주는 수도 적고, 내성을 나타내는 돌연변이도 보이지 않으나 병변내에 지속적으로 존재하며 재발을 일으킬 수 있으므로 장기간의 약물투여가 필요하게 된다. 결핵치료는 임상적 소견이 소실된 후에도 오랜 동안의 치료가 필요하다. 불충분하게 치료하면 임상적으로 호전되고 나서 수개월 내지 수년 후에 재발할 가능성이 높아진다.

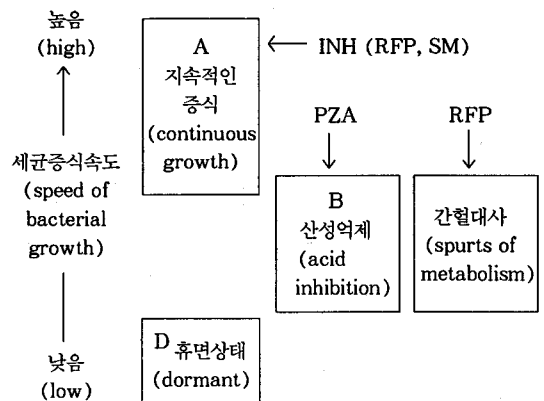


그림 2. 결핵균분포¹⁰⁾.

표 1. 항결핵약제⁴⁾

항결핵약의 종류	체중당 1일 용량(mg/kg)	매일 투여시 1일 최대량	성인의 일일기준 투여량	주요 부작용
Isoniazid	5(5~6)	400mg	400mg, 1회, 식전 또는 식후	말초신경염, 간염, 과민증, 정신병
Rifampicin	10(8~12)	600mg	체중 50kg미만 450mg, 1회, 식전 체중 50kg이상 600mg, 1회, 식전	간염, 발열, 자반증, 신부전 (뇨의 적색변화는 정상 경과임)
Streptomycin	15(12~18)	1gm	0.75~1.0gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 현기증, 운동실조, 입주위 무감각 및 얼얼함, 신독성, 태아 제8신경장애
Ethambutol	15(15~20) 20 이상은 2개월 후 감량	2gm	처음 2개월 체중 50kg미만 800mg, 1회 50kg이상 1,200mg 1회 2개월 이후 800mg 1회, 식후	시력감소, 중심암종 또는 주연성 시야협착증, 적녹색약
Pyrazinamide	25(20~30)	2gm	1.5gm, 1회 또는 2회분복, 식후	간독성, 고노산혈증
Kanamycin	15	1gm	1gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 신독성
Prothionamide			500mg, 1회 또는 2회분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Cyclosporine			500mg, 2회분복, 식후	정신병, 성격변화, 과민증
PAS		12gm	10mg, 2~3회 분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Ofloxacin			체중 50kg미만 400~600mg 1회 또는 2회 분복 체중 50kg이상 600~800mg 1회 또는 2회 분복	두통, 불안, 진전, 아구창
Enviomycin	15	1gm	1gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 신독성

투여량은 체중, 연령 기타 병발증 유무에 따라 적절히 조절 할 것.

INH, EMB, PZA는 식전에 투여할 수도 있음.

Ofloxacin투여량은 표준화가 될 때까지 잠정적으로 적용하는 용량임.

항결핵 약제들

결핵의 치료에 사용되는 약제들은 1차 약제와 2차 약제로 나눌수 있는데 1차 약제인 INH, RFP, PZA, EMB, SM은 EMB를 제외하고는 살균 약제이며, 비교적 독성이 없으며 병용투여시 아주 효과적이어서 단기 치료약제로 사용되고 있다.

2차 약제인 Cyclosporine, Ethionamide, Amikacin, Kanamycin, Viomycin, Capreomycin, Para-aminosalicylic acid, Ciprofloxacin과 Ofloxacin같은 Quinolones^{11, 12)}은 1차 약제에 비하여 효과가 적으며, 독성으로 인한 부작용 때문에 약제에 내성을 보이는 결핵의 치료에만 사용되고 있다. 새로운 약제로, Rifamycin유도체^{13, 14)}, Macrolide항생제, Amoxicillin/clavulanic acid, Ticarcillin/clavulanic acid, Clofazimine, Clarithromycin^{15, 16, 17)}들이 소개되고 있으나, 아직 그 임상 효과가 입증되지 않고 있다. 앞으로 많은 임상연구를 통하여 다제 약제 내성 결핵의 치료에서 이들 약제들의 효과가 기대된다.

결핵치료의 원칙

대한 결핵 및 호흡기학회에서 1997년에 제안한 폐결핵 진료의 기준⁴⁾에 따른 치료원칙은 다음과 같다.

1) 항결핵 치료는 화학요법을 중심으로 한 내과적 치료가 기본이나 내과적 치료만으로 목적을 달성하지 못한 경우 또는 필요에 따라 외과적 치료를 병행할 수 있다.

2) 통원치료를 원칙으로 하나 객혈, 심한 호흡곤란, 고열, 기흉, 농흉, 약제에 의한 심한 부작용, 당뇨병 및 합병증 등 심한 증상이 있는 경우에는 입원치료를 실시할 수 있다.

3) 초치료의 경우, 감수성이 있다고 판단되는 항결핵제를 사용하며 내성획득을 방지하기 위하여 4제를 병용 투여하는 것이 원칙이다. 다만 어린이 및 기타 병발증이 있는 환자는 약제를 적절히 조절할 수 있다.

4) 환자가 규칙적으로 정해진 용량 및 기간 동안 복약하도록 격려 및 확인하는 것이 중요하다.

5) 초치료 약제는 6개월 단기 치료처방이나 9개월 단기 치료처방을 1일 1회 투여하는 것이 원칙이다.

Pyridoxine은 술중독자, 영양결핍증, 임신부나 수유하는 여성, 말초신경염이 동반된 만성신부전, 당뇨, HIV감염자처럼 비타민부족이 우려되는 사람에게는 pyridoxine을 투여하여야 한다¹⁸⁾.

6) 앞으로 투여할 약제에 대한 금기증 유무를 확인한다.

7) 항결핵제 사용에 있어서 부작용의 발현과 항결핵제 이외의 약제와 병용시 약제 상호간의 작용에 충분히 주의하여야 한다.

8) 균음성 환자는 균양성 환자에 준하여 치료하되 치료 기간을 적절히 단축시킬 수 있다.

균도말 및 배양 검사상 균음성을 보이는 폐결핵에서는 6개월 미만의 치료가 가능하여 INH와 RFP 4개월 투여(초기 2개월은 PZA 포함)로도 치료가 된다^{19,20)}. 이러한 치료는 고장성 식염수 흡입에 의한 객담 배출이나 기관지 내시경 세척액 검사 상 확실하게 균음성일 경우에만 가능하며, 객담검사과정에 어떤 의문이 있으면 6개월 표준치료를 하는 것이 좋다⁵⁾. 균

음성 폐결핵의 치료에 대한 반응 평가는 흉부X-선이나 임상소견으로 한다. 치료후에도 흉부X-선 소견이 호전되지 않으면 비활동성 폐결핵이나 다른 질환을 의심해야 한다.

9) 치료 기간은 병용약제에 따라 6개월 또는 9개월 투여하되 필요에 따라 기간을 적절히 연장할 수 있다. 폐외결핵의 치료원칙은 폐결핵의 치료원칙과 동일하지만, 결핵성 뇌막염, 속립결핵, 신경학적 증상이 수반된 척추결핵, 림프절 결핵 등은 그 임상 경과가 다양하므로 치료기간을 적절히 연장할 수 있다.

10) 병발증이 있을 경우에는 투여 용량과 기간을 적절히 조절할 수 있다.

결핵치료의 표준처방

단기요법을 초치료처방의 원칙으로 한다.

1. 6개월 단기치료

치료는 초기 집중치료 2개월과 유지치료 4개월로 나눌 수 있다. 초기 집중치료 2개월동안 INH, RFP, PZA, EMB의 4제를 병용 투여한 후, INH, RFP, EMB의 3제를 4개월 동안 총 6개월간 투여하는 치료를 표준치료로 한다. 초기 2개월간 EMB대신 SM을 사용할 수 있다. 이 경우 유지치료기에는 INH와 RFP을 투여한다. 균도말 및 배양검사상 균음성을 보이는 폐결핵에서는 4개월 치료도 가능하다^{19,20)}.

초기집중치료(2개월)	유지치료(4개월)
INH	INH
RFP	RFP
EMB	EMB
PZA	

2. 9개월 단기치료.

PZA를 투여하지 않는 경우에는 INH, RFP과 EMB 또는 SM의 3제를 9개월간 병용 투여하는 것을 원칙

으로한다.

9개월		2개월	+	7개월
INH		INH		INH
RFP	또는	RFP		RFP
EMB		SM		

3. 약제 내성 결핵의 치료

INH단독에 일차 내성을 보이더라도 INH를 중지하지 않고 6개월 단기요법약제를 투여하여도 RFP과 PZA가 강력하므로 치료에는 지장이 없다. RFP단독에 내성을 보이는 경우도 비슷할 것으로 본다¹⁶⁾. INH를 투여할 수 없는 경우에는 RFP, EMB, PZA를 6개월간 투여하거나¹⁵⁾, RFP, EMB, PZA(처음 2개월 동안)를 9개월 투여한다¹⁹⁾. INH와 PZA를 투여할 수 없는 경우에는 RFP과 EMB를 최소한 12개월간 투여한다^{5, 22, 23)}. RFP을 투여할 수 없는 경우에는 처음 2개월 동안 PZA를 투여하고 INH와 EMB를 18개월간 투여한다. INH와 RFP을 투여할 수 없는 경우에는 아직까지 병합요법과 치료기간에 관한 연구가 불충분하지만, 최소한 3가지 이상의 감수성 있는 약제를 투여하며 주기적으로 객담검사를 시행하고 지속적으로 임상경과를 관찰하여야 한다. EMB, PZA, SM, Ofloxacin을 투여하는 경우 12~18개월간 투여하는데 균배양 음전후 최소한 9개월¹⁹⁾~12개월⁹⁾간 투여한다.

다제 약제내성을 보이는 폐결핵의 병변이 광범위하지만 일정한 부위에 국한되어 있는 경우에는 외과적 절제가 효과적이며, 외과적 치료로 치료성적을 현저히 증가시킬 수 있다²⁴⁾.

치료경과 관찰 및 치유 판정

폐결핵 치료를 판정하는 가장 좋은 검사 방법은 객담 결핵균 검사이다. 연속적으로 객담을 채취하여 결핵균 도말과 배양을 시행한다. 원칙적으로는 치료 시작 후

균음전 될 때까지는 2주마다 객담검사를 시행한다. 그 후로는 매달 또는 배양 검사상 균음전 될 때까지 객담 검사를 시행하며, 치료종결시 마지막으로 객담검사를 시행한다. 환자가 객담을 배출할 수 없는 경우는 고장성 식염수를 이용한 초음파 분무나 기관지 내시경 세척 검사로 객담 배출을 시도한다.

환자의 치료효과는 임상 증세의 변화로도 알 수 있다. 치료후 2-3주 이내에 증상이 호전되기 시작하여 기침이 감소하고 체중이 다시 증가하기 시작한다. 임상 증세가 호전되지 않으면 치료실패나 다른 질환이 동반된 경우를 의심하게 된다.

치료효과를 판정하는데 정기적인 흉부 X-선 촬영은 예민하거나 효과적이지 못하다, X-선상 호전은 간혹 서서히 나타나서, 객담배양 검사상 균음전 되고, 임상 증상이 호전된 뒤에 X-선상 호전이 나타나기도 한다.

6개월 단기 요법으로 일차 내성이 없는 환자의 80% 이상은 치료후 2개월말에 균배양 음성이 되고 치료 시작후 3개월말까지는 거의 모든 환자에서 균배양 음성이 된다. 치료 3개월 이후에 균배양 양성이거나 치료 5개월 후에도 객담도말양성을 보이면 치료실패를 의미한다. 커다란 크기의 공동처럼 다량의 균을 배출하는 경우는 균배양 음전후에도 균도말 양성을 보일 수 있다. 이러한 현상은 아마도 죽은 균주가 배출되기 때문으로 여겨진다. 치료를 시작할 당시의 초회 검사 및 그 이후의 검사에서 모두 균음성이면 처방에 따른 일정 기간 동안 투약하고 치료를 종결한다.

균음성 폐결핵의 치료에 대한 반응 평가는 흉부 X-선이나 임상소견으로 한다. 3개월 치료후에도, 흉부 X-선 소견이 호전되지 않으면 비활동성 폐결핵이나 다른 질환을 의심해야 한다. 때로는 치료개시 3개월 이내에 흉부 X-선 사진상 이상 음영이 확대되고, 흉막염이 발생하거나 종격동 림프절이 커지는 경우가 있으나, 이는 대체로 일시적인 현상이므로 결핵균 검사 결과가 호전되고 있으면, 투여중인 약제를 변경할 필요가 없다. 그러나 다른 질환이 병발하였는지는 관찰할 필요가 있다.

폐외결핵에서 주기적인 새균검사는 어려우므로 치료에 대한 반응 평가는 임상적으로 하게된다.

치료중 각 약제에 대한 부작용 발생을 조기에 발견하기 위하여 환자에 대한 문진과 필요한 임상병리검사를 시행한다.

결핵의 예방

결핵을 예방하는 방법으로 예방적인 화학요법과 BCG 예방접종이 있다. 예방적인 화학요법은 결핵 감염후 결핵으로 발전하여, 다른 사람에게 전염시키는 것을 예방하기 위함이다. 6-12개월간 INH 단독 투여로 튜버큐린 피부반응 양성을 보이는 결핵 감염 환자가 결핵질환으로 발전할 위험성을 줄이게 된다²²⁾. 피부반응의 양성 기준은 환자 대상군에 따라 다르다. 1994년 미국 흉부 학회기준⁵⁾에 의하면, HIV 감염자, 전염성 결핵 환자와 가까이 접촉하는 사람이나, 흉부 X-선상 섬유소 병변을 보이는 사람에서는 5mm 이상의 피부반응을 양성으로 판정한다. 그 이외의 위험인자를 가진 성인이나 아이들에서는 10mm 이상을 양성으로 판정한다. 결핵감염의 위험인자가 없는 사람에서는 15mm 이상을 양성으로 판정한다⁵⁾. 또한 미국 흉부 학회에서는 피부반응 검사상 양성이며 다음의 위험 인자를 가진 사람은 예방적 치료를 받도록 권고하고 있다. 결핵감염의 위험 인자를 가진 사람으로는 HIV 감염자, 최근에 진단된 전염성 있는 결핵환자로 객담균 양성인 환자와 가까이 접촉하는 사람, 최근 감염된 사람 (최근 피부반응 전환자)과 결핵의 위험성이 있는 질환을 가진 사람이 있다. 최근 감염된 사람은 튜버큐린 반응 검사상 35세 미만에서는 2년 내에 10mm 이상 증가하거나, 35세 이상에서는 2년 내에 15mm 이상 증가한 경우이다⁵⁾. 결핵의 위험성이 있는 질환으로는 당뇨, 부신피질호르몬이나 다른 면역억제제치료, 정맥내 약물 남용자, 혈액종양, 말기 신장질환, 만성영양결핍증이 있다. 우리나라에서의 예방적 치료기준은 아직 없는 실정이며, 미국 흉부 학회의 기준과는 다를 것으로 보며 특히 당뇨처럼 위험인

자를 가진 사람에서의 예방적 화학요법의 필요성은 앞으로 논의가 필요할 것으로 생각된다.

전염성 환자와 가까이 접촉하는 아이들 에서는, 피부반응이 음성이라도 예방적인 치료가 필요할 것으로 본다. 새로 진단된 전염성 결핵환자와 가까이 접촉하는 경우는 결핵의 위험성이 높아 첫해에는 2-4% 정도에 달하며, 튜버큐린 양성반응자에서 위험성이 크다. 아이들이나 청소년 들에서의 위험성은 어른의 2 배에 이른다. 처음에 예방적 치료를 시작하지 않았으면 튜버큐린 음성(5mm미만)인 아이들이나 청소년에서는 3개월후에 피부반응검사를 시행하여 피부반응이 양성으로 전환되면 예방적 치료를 시작한다. 최근 3개월동안 전염 위험이 있는 환자와 가까이 접촉한 아이들과 청소년들로서 피부 반응 음성인 경우 예방적 치료를 시작하고 전염 위험이 있는 환자와 마지막 접촉후 12주에 다시 피부반응검사를 시행하여 피부반응이 양성(5mm이상)이면 치료를 계속하고 음성이면 중단한다⁵⁾.

예방적 치료로 성인에서는 300mg/day, 아이들에서는 10-15mg/kg/day로 INH를 단독 투여하며, 6개월 투여로도 예방효과가 있다지만^{25, 26)}, 대부분에서 12개월간의 예방적 치료가 권장되고 있다. HIV 감염자에서는 12개월치료가 필요하다^{5, 27)}. 미국 소아과 학회는 아이들에서 9개월 치료를 권장하고 있다²⁸⁾.

INH 내성 균주를 가진 환자와 접촉한 경우에는 RFP를 투여하며, RFP과 EMB를 동시 투여하기도 한다. 투여 기간은 6개월이며, 아이들에서는 9개월 치료가 권장되고 있다⁵⁾. INH와 RFP에 모두 내성인 균주를 가진 환자와 접촉한 경우는 아직까지는 예방치료에 관하여 어떠한 약제들도 그 효과가 평가되지 않았으므로 예방적 치료없이 관찰만 하도록 권장되고 있다. 그러나 HIV 감염자 처럼 결핵의 위험이 높은 경우에는 예방적 치료가 필요하다²⁹⁾. 만일 균주가 INH와 RFP이외의 약제에 감수성이 있다면 EMB와 PZA를 6개월간 투여한다. 균주가 EMB에도 내성을 보인다면 PZA와 Quinolone을 6개월간 투여한다⁵⁾.

BCG예방접종에 의한 감염예방 효과는 보고자에

따라 0~80%로 다양하게 보고되고 있다³⁰⁾. 최근 많은 사람을 대상으로 South India에서 시행된 WHO의 연구 결과는 예방 효과를 증명하지 못하였다³¹⁾. 그 이후의 여러 연구를 보면, 성인에서는 BCG의 예방 효과가 의심스럽지만, 영유아에서는 결핵성 뇌막염이나 속립결핵같은 중증 결핵을 예방하는 것으로 알려지고 있다³²⁾. 우리나라에서는 가능한 어릴때 일찍 BCG를 접종하도록 하고 있으며, 초등학교 1학년 아동기에 BCG 접종여부를 확인하여 BCG를 접종하지 않았으면 BCG를 접종하도록 하고 있다. 6학년 아동기의 BCG 재접종은 면역력이나 예방효과와 무관하므로 폐지되었다. BCG접종은 안전하지만 간혹 부작용이 나타나서, 드물게 골수염을 보이고 HIV 감염자처럼 면역체계가 손상된 사람에서는 BCG 감염이 전파되어 사망하기도 한다. 흔히 나타나는 국소적인 림프선염은 1~10%에서 나타난다.

참 고 문 헌

1. Riggins HM, Hinshaw HC : The streptomycin-tuberculosis research project of the American Trudeau Society. *Am Rev Tuberc* 96 : 168, 1947
2. 대한결핵학회 : 폐결핵 화학요법 지침. 결핵 및 호흡기질환 23 : 81, 1966
3. 대한결핵 및 호흡기학회 : 폐결핵 진료의 기준. 결핵 및 호흡기질환 37 : 235, 1990
4. 대한 결핵 및 호흡기학회 : 폐결핵 진료의 기준. 결핵 및 호흡기질환 44 : 1447, 1997
5. American Thoracic Society/Medical Section of the American Lung Association : Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1359, 1994
6. Ferebee SH, Theodore A, Mount F W : Long-term consequences of isoniazid alone as initial therapy : United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trials. *Am Rev Respir Dis* 82

- : 824, 1960
7. Gangadharam PRJ : Drug resistance, in Tuberculosis, Reichman LB and Henshfield ES Ed., p293, NY, Marcel Dekker, 1993
8. Mitchison DA : The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 66 : 219, 1985
9. Grosset J : Bacteriologic basis of short-course chemotherapy of tuberculosis. *Clinics Chest Med* 1 : 231. 1980
10. Mitchison DA : Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 76 : 6(Suppl), 1979
11. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H : Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 131 : 352, 1985
12. Yew WW, Kwan SY, Wing KM, Manng AK, Pak YC : In vitro activity of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 26 : 227, 1990
13. Heifets LB, Lindholm-Levy PF, Iseman MD : Rifabutine : minimal inhibitory and bactericidal concentrations for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 137 : 719, 1988
14. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE : Rifabutin (Ansamycin LM427) : a new rifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 9 : 519, 1987
15. Wong CS, Palmer GS, Cynamon MH : In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, and *Mycobacterium kansasii* to amoxicillin and ticarcillin in combination with clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 22 : 863, 1988
16. Shafran SD : A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex

- bacteremia in AIDS : Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 335 : 377, 1996
17. Parenti F : New experimental drugs for the treatment of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 11 : S479, 1989
18. 홍영표 : 제17장 초치료, 홍영표, 김상재, 결핵, 제4판, p184, 서울, 대한결핵협회 대한결핵 및 호흡기학회, 1993
19. Raviglione MC O'Brein RJ : Tuberculosis, In Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Ed., p1004, New York, McGraw-Hill, 1998
20. Dutt AK, Moers D, Stead WW : Smear-and culture-negative pulmonary tuberculosis : four-month short course chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 139 : 867, 1989
21. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council : A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 139 : 871, 1989
22. Blackwell PB : Tuberculosis. *Med J Aust* 2 : 1055, 1969
23. Zierski M : Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients : a critical review. *Lung* 154 : 91, 1977.
24. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M : Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 141 : 623, 1990
25. International Union against Tuberculosis : Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis. *Bull WHO* 60 : 555, 1982
26. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP : Preventive therapy with isoniazid. *JAMA* 255 : 1579, 1986
27. Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis : The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States. *MMWR* 39 : 9, 1990
28. American Academy of Pediatrics : Report of the committee on Infectious Diseases, 22nd Ed., p487, Elk Grove, IL, American Academy of Pediatrics, 1991
29. Centers for Disease Control : Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis. *MMWR* 41 : 59, 1992
30. Luelmo F : BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 125 : 70, 1982
31. World Health Organization : Vaccination against tuberculosis. WHO/Technical Report Series 651, 1980.
32. Immunization Practices Advisory Committee and Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis : Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis. *MMWR* 37 : 663, 1988