

폐결핵 재치료에서 이차항결핵제 복합처방의 효과에 관한 비교 연구

국립마산결핵병원

하현철, 권은수, 최인환, 황수희, 박승규, 송선대

= Abstract =

A Comparative Study of Effect of Secondary Anti-tuberculosis Drugs in the Retreatment of Pulmonary Tuberculosis

Hyun Cheol Ha M.D., Eun Soo Kwon M.D., In Hwan Chio M.D.,
Su Hee Hwang M.D., Seung Kyu Park M.D., Sun Dae Song M.D.

National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

Background : In the management of patients whose primary chemotherapy has failed, 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 purpose of present study is establishment of retreatment regimen for pulmonary tuberculosis. The present report concerns the results of retreatment of pulmonary tuberculosis patients treated at National Masan Tuberculosis Hospital.

Methods : Retrospective cohort study was made of 104 drug-resistant pulmonary tuberculosis patients who were treated by five regimens between Jan. 1994 and Nov. 1996. All the patients taken medicine for second anti-tuberculosis regimens for the first time. We separated the patients by three groups(Group I : OFX+PTA+CS+PAS+Aminoglycoside, Group II : PZA+ PTA+CS+PAS+Aminoglycoside, Group III : PZA+OFX+PTA+PAS+Aminoglycoside).

Results : The age distribution was most frequent in fourth decade(36patients, 34.6%) and the mean age was 42.6 year. The sex distribution was more frequent in the males(81 patients, 85.7%). There was 31 patients(29.8%) with combined diseases, 18 patients with complication and 24 patients(27.9%) with family history. Primary chemotherapy regimens were HERZ(S or K) in 48 patients (46.2%), HER(S or K) in 41 patients(39.4%) and others in 15 patients(14.4%). Result of drug sensitivity test showed that the resistance to INH and RFP is in 68 patients(65.4%), RFP is 12 patients(11.5%), INH is in 3 patients (2.9%) and all sensitive to INH and RFP is 3 patients(2.9%). The clinical symptoms on admission were coughing(89.4%), sputum (69.2%), dyspnea on exertion(37.5%), weight loss(33.7%) blood tinged sputum (15.4%) and others. The extent of

disease on the radiograph was far-advanced in 73 patients (70.2%), moderate in 28 patients(26.9%) and minimal in 3 patients(2.9%). The side effects for drugs were gastrointestinal troubles in 31 patients(29.8%), arthralgia in 22 patients(21.2%), skin rash in 12 patients (11.5%) and others. The negative conversion rate on sputum AFB smear was 85.6%(87.5% in Group I, 80.0% in Group II and 90.5% in Group III). The average negative conversion time on sputum was 4 month(4.0 month in Group I, 4.6 month in Group II and 3.0 month in Group III)

Conclusion : In the retreatment of pulmonary tuberculosis, ofloxacin is useful drug for the patients who are not available to use PZA and combination of PZA and OFX can be use effectively substituting for CS. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1154-1166)

Key words : Retreatment, Pulmonary tuberculosis.

서론

폐결핵은 처음 발병하였을 때 표준 처방에 의하여 적절히 치료하면 대부분 완치할 수 있으나 실제로 상당수의 환자들이 불규칙적 또는 부적절한 치료를 함으로써 악화되고 장기치료를 받게되며 내성균이 증가하게 되었고, 현재는 적절한 초치료의 경우에도 다제내성균에 의한 일차감염으로 인하여 치료에 실패하는 경우가 점차 증가하고 있는 실정이다. 폐결핵의 재치료는 일찍부터 중요한 문제로 부각되었으나 1960년대까지는 과거에 사용하였던 Isoniazid(이후 INH)에 한가지 새로운 약제를 첨가할 수밖에 없었고 성적은 전반적으로 좋지 않았다. 그 후 1970년대에 Rifampicin(이후 RFP)이 도입됨에 따라 RFP과 Ethambutol(이후 EMB)의 양제병용 또는 한가지를 첨가한 삼제병용에 의하여 비교적 부작용 없이 재치료에 성공할 수 있게 되었다. 폐결핵의 재치료 처방은 과거에 사용한 적이 있는 약제의 사용은 가급적 피하고 현재까지 사용하지 않았던 새로운 약제들을 가능한대로 복합 처방하여 사용하는 것을 원칙으로 한다. 그러나 국가결핵관리중 초치료 단기 표준요법에서 처방으로 1980년대 9EHR (Ethambutol + Isoniazid + Rifampicin, 이후 EHR)이후 최근에는 개발 초기엔 부작용이 많다하여 재치료에만 사용되었던 PZA가 그 중요성이 인정되면서 단기요법의 표준처방에 포함되어 6EHRZ

(Ethambutol + Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide, 이후 EHRZ)^{1,2)}를 사용하게 되었고 폐결핵의 재치료 처방은 약제에 감수성 재발로 판단될 경우 초치료에서 사용하였던 처방을 기간을 연장하여 사용하고, 약제에 내성 재발로 판단되거나 감수성검사 결과 초치료 처방에 내성이 획득된 것으로 판단될 경우 Prothionamide(이후 PTA) + Cycloserine(이후 CS) + Para-amino salicylic acid(이후 PAS)를 근간으로 PZA의 사용에 커다란 문제가 없을 경우 PZA를 첨가하여 재치료를 하게 되었으며 이러한 처방으로 치료를 종결할 수 있었던 환자에서의 치료성적은 나쁘지 않다고 보고되고 있다^{3,4)}. 국가결핵관리중 초치료 단기 표준요법에서 PZA는 6EHRZ에 포함되어 치료초기에 2개월간만 사용되고 있지만, 약제에 감수성 재발로 재치료에 장기간 사용된 경우와 감수성 검사 결과 내성이 획득된 경우는 PZA를 사용하지 않는 것이 바람직하며 PZA를 추가하여 사용하지 못하는 경우 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 나라의 경우는 재치료 처방에 대하여 100% 신뢰를 하기 힘든 실정으로 PZA와 대치가 가능하거나 재치료 처방을 보완해 줄 수 있는 약제의 개발이 시급한 실정이다. 최근 4-Fluoroquinolone 제제가 개발되면서 약간 희망을 가질 수 있게 되었으나 현재까지 효과가 있는 것으로 알려진 제제는 Ofloxacin(이후 OFX)과 Ciprofloxacin(이후 CPF)에 불과하고 일부에

서 이러한 제제에 대한 약효가 입증되었다고는 하지만 대부분이 실험실적인 결과와 약제의 살균작용이 강한 약제와 같이 투여하여 얻어진 결과⁷⁻¹²⁾이기 때문에 항결핵제로는 일부에서만 사용되고 있으며, 결핵 치료 효과에 대한 충분한 자료가 없기 때문에 확실한 효과가 알려져 있는 다른 항결핵제 대신에 사용하거나 이 제제를 한가지만 사용해서는 안되고 단지 폐결핵 재치료의 최후에 사용하되 최소한 2-3개의 효과적인 다른 2차약제와 병용해야 한다고 알려져 있다¹³⁾. 또한 우리나라에서 OFX와 CPFX가 사용되고 있는 경우에도 일부에서는 정립된 지침이 없이 무분별하게 사용되고 있으며, 이에 대한 연구 또한 미흡한 실정이다. 더욱이 1996년말 CS의 생산 중단에 따라 결핵 재치료에 대한 Regimen의 정립과 이러한 제제들의 효과에 대한 검증이 시급해졌으며 재치료 처방은 초치료 처방에 비하여 독성부작용의 발생률이 높으므로 사전에 간기능, 신기능검사 등을 포함해서 기왕력, 가족력 등 앞으로 사용할 약의 부작용에 관련된 사항을 자세히 알아봄과 동시에 이러한 약제의 독작용을 극복해 가면서 충분한 기간동안 장기치료를 완수할 수 있도록 담당의사와 환자의 노력이 절실한 실정이다^{5,6)}.

이 연구는 PTA+CS+PAS+Aminoglycoside 주사제(Streptomycin, 이후 SM; Kanamycin, 이후 KM; Tubercin, 이후 TUM 중 하나)에 PZA를 포함시켜 치료한 환자군과 PZA를 사용할 수 없기 때문에 OFX를 포함시켜 치료한 환자군, 그리고 CS의 생산 중단에 의해 PZA+OFX+PTA+PAS+Aminoglycoside 주사제로 치료한 환자군에서의 치료효과를 비교함으로써 결핵 재치료시의 올바른 Regimen을 정립시키고자 실시하였다.

대상 및 방법

1994년 1월부터 1997년 12월까지 국립마산병원에 입원하였던 재치료 환자로서 2차약제를 처음 처방한 104명을 OFX+PTA+CS+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용한 처방군 48명(이후, Group I)

과 PZA+PTA+CS+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용한 처방군 35명(이후, Group II) 그리고 PZA+OFX+PTA+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용한 처방군 21명(이후, Group III)으로 분류하여 연구하였다. 재치료 처방은 원칙적으로 과거 치료력과 내성검사 결과를 참고하여 전에 사용하지 않았던 약제를 복합처방 하였으며, Group I은 PZA를 사용할 수 없는 경우로 처방에 OFX를 포함시킨 군이고, Group II는 PZA를 과거 초치료에 처방 않거나 2개월만 쓴 경우로 처방에 PZA를 포함할 수 있었던 군이었다. Group III는 CS의 생산 중단에 의해 CS를 사용하지 못한 군이었다. 사용한 항결핵 약제의 용량은 환자의 상태에 따라 PTA 500~750mg/day, CS 500~750mg/day, PAS 6.6~10g/day, PZA 1.5~2.5g/day, OFX 300~600mg/day를 사용하였다. 주사제는 SM, KM, TUM 중 하나를 선택하여 전체 용량 100~120g 이내로 투여하였으며, 각 주사제 종류에 따른 효과는 같은 Aminoglycoside임을 감안하여 구분하지 않았다. 기본 처방 기간은 18개월~24개월이었다. 추적기간은 1년 이상이었고 균음전이 계속하여 6개월 이상 지속된 경우는 1년 이하도 포함시켰다. 연구에서 사용한 결핵환자의 진단기준과 분류는 1969년 미국의 기준 중 병변의 범위에 따른 분류¹⁴⁾를 사용하였고, 과거 치료력상 약을 복용하지 않은 일수가 주 1회, 1개월에 4회 이내인 경우는 규칙적 치료로 판정하였다. 통계처리는 SPSS 프로그램을 이용하여 X²-test를 사용하여 분석하였고, p<0.05인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 일반 특성

연령분포는 전체적으로는 50세 이상이 36례(34.6%)로 가장 많았고 평균연령은 42.6세였다. Group I은 50세 이상이 19례(39.6%)로 많았고, Group II는 30대가 13례(37.1%)로 많았으며, Group III는

Table 1. General characteristics

Characteristics	Group I	Group II	Group III	Total
Age group(year)				
-29	8(16.7%)	6(17.1%)	3(14.3%)	17(16.3%)
30-39	14(29.2)	13(37.1)	4(19.0)	31(29.8)
40-49	7(14.6)	9(25.7)	4(19.0)	20(19.2)
50-	19(39.6)	7(20.0)	10(47.6)	36(34.6)
Mean	43.9	39.1	45.6	42.6
Sex				
Male	33(68.8)	30(85.7)	18(85.7)	81(77.9)
Female	15(31.3)	5(14.3)	3(14.3)	23(22.1)
Smoking				
Yes	28(58.3)	24(68.6)	17(81.0)	69(66.3)
No	20(41.7)	11(31.4)	4(19.0)	35(33.7)
Drinking				
Yes	26(54.2)	24(68.6)	14(66.7)	64(61.5)
No	22(45.8)	11(31.4)	7(33.3)	40(38.5)
Total	48	35	21	104

50세 이상이 10례(34.6%)로 많았다. 평균연령은 Group I이 43.9세, Group II가 39.1세, 그리고 Group III가 45.6세였다. 성별중 남자는 81례(77.9%)로 Group I이 33례(68.8%), Group II가 30례(85.7%), Group III가 18례(85.7%)이었고, 흡연을 한 경우는 69례(66.3%)로 Group I이 28례(58.3%), Group II가 24례(68.6%), Group III가 17례(81.0%)이었으며, 음주를 한 경우는 64례(61.5%)로 Group I이 26례(54.2%), Group II가 24례(68.6%), Group III가 14례(66.7%)이었다(Table 1).

2. 과거력

당뇨, 고혈압, 간, 신장, 위장, 심장, 관절질환, 뇌 신경계 질환 등의 동반질환이 있는 경우는 31례(29.8%)로 Group I이 16례(33.3%), Group II가 11례(31.4%), Group III가 4례(19.0%)이었고, 늑막

염, 폐기종, 기흉, 농흉, 기관지 흉막루 등의 합병증이 있는 경우는 18례(17.3%)로 Group I이 9례(18.7%), Group II가 3례(8.6%), Group III가 6례(28.6%)이었으며, 가족력이 있는 경우는 29례(27.9%)로 Group I이 14례(29.2%), Group II가 10례(28.6%), Group III가 5례(23.8%)이었다. 처음 진단 받은 기관은 전체적으로 보건소가 67례(64.4%), 병원 23례(22.1%), 의원 14례(13.5%)의 순이었으며, Group I은 보건소 29례(60.4%), 의원 10례(20.8%), 병원 9례(18.8%)의 순 이었고, Group II는 보건소 22례(62.9%), 병원 11례(31.5%), 의원 2례(5.7%)의 순 이었으며, Group III는 보건소 16례(79.2%), 병원 3례(14.3%), 의원 2례(9.5%)의 순 이었다. 초치료처방은 전체적으로 HERZ(S or K) 48례(46.2%), HER(S or K) 41례(39.4%), 기타 15례(14.4%)의 순 이었으며, Group I은 HERZ(S or K)가 29례(60.4%)로 가장 많았고 HER(S or K) 15례(31.3%), 기타 4례

Table 2. Past histories

Characteristics	Group I	Group II	Group III	Total
Combined disease				
Yes	16(33.3%)	11(31.4%)	4(19.0%)	31(29.8%)
No	32(66.7)	24(68.6)	17(81.0)	73(70.2)
Complication				
Yes	9(18.7)	3(8.6)	6(28.6)	18(17.3)
No	39(81.3)	32(91.4)	15(71.4)	86(82.7)
Family history				
Yes	14(29.2)	10(28.6)	5(23.8)	29(27.9)
No	34(70.8)	25(71.4)	25(71.4)	75(72.1)
First diagnosis				
PHC	29(60.4)	22(62.9)	16(76.2)	67(64.4)
Clinic	10(20.8)	2(5.7)	2(9.5)	14(13.5)
Hospital	9(18.8)	11(31.5)	3(14.3)	23(22.1)
Regimens of past Tx				
HERZ(S or K)	29(60.4)	11(31.4)	8(38.1)	48(46.2)
HER(S or K)	15(31.3)	20(57.1)	6(28.6)	41(39.4)
Others	4(8.3)	4(11.4)	7(33.3)	15(14.4)
Number of Tx.				
Mean	2.4	2.0	2.0	2.2
Regularity of Tx.				
Regular	26(54.2)	15(42.9)	8(38.1)	49(47.1)
Irregular	22(45.8)	20(57.1)	13(61.9)	55(52.9)
Total	48	35	21	104

(8.3%)의 순이었으며, Group II는 HER(S or K)이 20례(57.1%)로 가장 많았고 HERZ(S or K) 11례(31.4%), 기타 4례(11.4%)의 순이었으며, Group III는 HERZ(S or K)가 8례(38.1%) 기타 7례(33.3%), HER(S or K) 6례(28.6%)의 순이었다. 입원전 치료 횟수는 평균 2.2회로 Group I이 2.4회, Group II가 2회, Group III가 2회였으며, 입원전 항결핵 치료에서 규칙적으로 치료한 경우가 49례(47.1%)로, Group I이 26례(54.2%), Group II가 15례(42.9%), Group III가 8례(38.1%)이었다(Table 2).

3. 입원시 환자상태

입원시 배양검사서 양성인 경우는 86례(82.7%)로 Group I이 44례(91.7%), Group II가 26례(74.3%), Group III가 16례(76.2%)였고, 약제 내성검사와 전체적으로 INH와 RFP 동시에 내성이 있는 경우가 68례(65.4%)로 가장 많았고 RFP에 내성이 있는 경우는 12례(11.5%), INH에 내성이 있는 경우는 3례(2.9%)이었으며, 모든 약제에 감수성이 있는 경우도 3례(2.9%)이었다. INH와 RFP 동시에 내성이 있는 경우는 Group I이 36례(75.0%),

Table 3. Patient states on admission

Characteristics	Group I	Group II	Group III	Total
Culture				
Positive	44(91.7%)	26(74.3%)	16(76.2%)	86(82.7%)
Negative	4(8.3)	9(25.7)	5(23.8)	18(17.3)
Resistance of INH, RFP				
All sensitive	2(4.2)	1(2.9)	-	3(2.9)
INH Only	1(2.1)	1(2.9)	1(4.8)	3(2.9)
RFP Only	5(10.4)	2(5.7)	5(23.8)	12(11.5)
INH+RFP	36(75.0)	22(62.9)	10(48.0)	68(65.4)
No growth	4(8.3)	9(25.7)	5(23.8)	18(17.3)
Resistance of OFX, PZA				
None	26(54.2)	18(51.4)	15(71.4)	59(56.7)
PZA	15(31.3)	6(17.1)	1(4.8)	22(21.2)
OFX	3(6.3)	2(5.7)	-	5(4.8)
No Growth	4(8.3)	9(25.7)	5(23.8)	18(17.3)
Symptoms				
Cough	41(85.4)	34(97.1)	18(85.7)	93(89.4)
Sputum	29(60.5)	25(71.4)	18(85.7)	72(69.2)
Dyspnea	12(23.0)	15(42.9)	12(57.1)	39(37.5)
Weight loss	14(29.2)	9(25.7)	12(57.1)	35(33.7)
Bloody sputum	8(16.7)	3(8.6)	5(23.8)	16(15.4)
Chest pain	2(4.2)	1(2.9)	4(19.0)	7(6.7)
Others	1(2.1)	1(2.9)	-	2(1.9)
None	1(2.1)	-	-	1(0.9)
Classification				
Minimal	1(2.1)	2(5.7)	-	3(2.9)
Moderate advanced	18(37.5)	7(20.0)	3(14.3)	28(26.9)
Far advanced	29(60.4)	26(74.3)	18(85.7)	73(70.2)
Total	48	35	21	104

Group II가 22례(62.9%), Group III가 10례(48%)였다. OFX와 PZA에 대한 약제내성검사결과 전체적으로 PZA와 OFX 모두에 감수성이 있는 경우가 59례(56.7%)로 가장 많았고, Group I이 26례(54.2%), Group II가 18례(51.4%), Group III가 15례(71.4%)였다 PZA에 내성이 있는 경우는

22례(21.2%)로 Group I이 15례(31.3%), Group II가 6례(17.1%), Group III가 1례(4.8%)였다, OFX에 내성이 있는 경우는 5례(4.8%)로 Group I이 3례(6.3%), Group II가 2례(5.7%)였고, Group III에서는 내성이 있는 경우가 없었다. 입원시 호소한 증상은 전체적으로 기침이 93례

Table 4. Treatment results

Characteristics	Group I	Group II	Group III	Total
(-) Conversion of smear*				
Yes	42(87.5%)	28(80.0%)	19(90.5%)	89(85.6%)
No	6(12.5)	7(20.0)	2(9.5)	15(14.4)
Mean(months)	4.0	4.6	3.0	4.3
(-) Conversion of culture*				
continuous (-)	4(8.3)	9(25.7)	5(23.8)	18(17.3)
Yes	40(83.3)	20(57.1)	14(66.7)	74(71.2)
No	4(8.3)	6(17.1)	2(9.5)	12(11.5)
Mean(months)	3.1	3.1	2.1	2.9
Side effect				
None	20(41.7)	12(34.3)	4(19.0)	36(34.6)
GI. problem	12(25.0)	5(14.3)	11(52.4)	31(29.8)
Arthralgia	3(6.3)	13(37.2)	6(28.6)	22(21.2)
Skin effects	6(12.6)	4(13.2)	2(9.5)	12(11.5)
Psychosis	3(6.3)	4(13.2)	3(14.3)	10(9.6)
Hepatitis	1(2.1)	3(8.6)	2(9.5)	6(5.8)
Headache	2(4.2)	1(2.9)	-	3(2.9)
Fever	2(4.2)	-	-	2(2.4)
Hypothyroidism	1(2.1)	-	-	1(0.9)
Others	-	2(5.8)	-	2(1.9)
Cause of stopping				
Completion	46(95.8)	34(97.1)	20(95.2)	100(96.2)
Side effect	1(2.1)	-	-	1(0.9)
Death	1(2.1)	1(2.9)	1(4.8)	3(2.9)
Total	48	35	21	104

* : $p > 0.05$ (not significant)

(89.4%)로 가장 많았고, 객담 72례(69.2%), 호흡 곤란 39례(37.5%), 체중감소 35례(33.7%), 혈담 16례(15.4%)의 순이었으며, 증상이 없는 경우도 1례(0.96%)이었다. Group 간에 입원시 호소한 증상은 유사하였다. 입원시 방사선 소견에 의한 병변의 범위에 따른 분류는 전체적으로 중증이 73례(70.2%)로 가장 많았고 중등증 28례(26.9%), 경증 3례(2.9%)의 순이었으며, Group I은 중증이 29례(60.4%), 중등증이 18례(37.5%), 경증이 1례(2.1%),

Group II는 중증이 26례(74.3%), 중등증이 7례(20.0%), 경증이 2례(5.7%)였으며, Group III는 중증이 18례(85.7%), 중등증이 3례(14.3%)로 경증은 없었다.(Table 3).

4. 치료결과

치료 후 객담 도말 검사상 균이 음전화된 경우는 89례(85.6%)로 Group I이 42례(87.5%), Group

II가 28례(80.0%), Group III가 19례(90.5%)였고, 평균 균음전 기간은 4.0개월로 Group I이 4.0개월, Group II가 4.6개월, Group III가 3.0개월이었으며, 지속적 양성을 보인 경우가 15례(14.4%)로 Group I이 6례(12.5%), Group II가 7례(20.2%), Group III가 2례(9.5%)이었다. 객담 배양 검사상 균이 음전화된 경우는 74례(71.2%)로 Group I이 40례(83.3%), Group II가 20례(57.1%), Group III가 14례(66.7%)였고, 처음부터 배양이 되지 않은 경우가 18례(17.3%)로 Group I이 4례(8.3%), Group II가 9례(25.7%), Group III가 5례(23.8%)이었다. 지속적 양성을 보인 경우는 12례(11.5%)로 Group I이 4례(8.3%), Group II가 6례(17.1%), Group III가 2례(9.5%)이었고, 평균 균음전 기간은 2.9개월로 Group I과 Group II는 3.1개월로 같았으며, Group III는 2.1개월이었다. 치료 후 객담 결핵균 도말 및 배양 검사상 균 음전화율에 대한 각 Group간의 통계적 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 약제에 대한 부작용을 호소한 경우는 위장장애 31례(29.8%), 관절통 22례(21.2%), 피부질환 12례(11.5%) 등을 호소한 경우가 많았고, 그 외 정신장애, 간독성, 두통, 발열, 갑상선 기능부전 등이었다. Group I에서는 위장장애를 호소한 경우가 14례(29.2%)로 가장 많았고 피부관련 증상을 호소한 경우가 6례(12.6%), 관절통 및 정신장애가 각각 3례(6.3%)순 이었고, Group II에서는 관절통을 호소한 경우가 13례(37.2%)로 가장 많았고 위장장애 6례(17.1%), 피부질환 및 정신장애가 각각 4례(13.2%)였으며, Group III에서는 위장장애를 호소한 경우가 11례(52.4%)로 가장 많았고 관절통을 호소한 경우가 6례(28.6%), 정신장애가 3례(14.3%)순 이었고, 피부질환 및 간독성이 각각 2례(9.5%)에서 나타났다. 추적기간동안 치료를 끝까지 지속한 경우는 100례로 전체의 96.2%였으며, Group I에서는 약제에 의한 부작용으로 1례(2.1%), 사망으로 1례(2.1%)가 완료하지 못하였고, Group II와 Group III에서는 사망으로 1례(2.9%, 4.8%)가 치료를 끝까지

완료하지 못하였다(Table 4).

고 찰

결핵은 다제 병합 요법과 결핵 관리 사업 등을 통하여 해마다 환자 수가 꾸준히 감소하고 있지만, 1980년대 후반에 들어 감소하는 추세가 점차 둔화되고 있고 약제 내성 결핵의 증가로 내성 결핵의 적절한 치료가 임상적으로 중요한 문제가 되고 있다.

결핵 치료의 기본 원칙은 첫째 세균의 감수성이 있는 다수의 약제를 복합 사용하여야 하며, 약제복용을 정해진 기간동안 충분히 해야하고, 셋째 정해진 용량을 규칙적으로 투여하는 것으로 되어있지만, 상당수의 환자들이 부적절하게 치료하여 치료의 기간이 연장되거나 치료에 실패하여 초치료 약제보다 항균력이 약한 약제를 사용하여 결핵의 난치화나 심한 경우 사망하는 예가 적지않은 실정이다.

폐결핵 재치료에 있어서 치료처방은 감수성 재발인지 내성 재발인지 추정할 수 없는 경우 우선 과거에 사용한 약제를 써서 경과를 보면서 재치료 시작시의 약제내성검사 결과가 보고되면 환자의 임상상에 따라 처방을 조정해야 한다. 그러나 환자의 상태가 심각할 경우는 재치료의 처음부터 과거에 사용하지 않은 약제들의 병용처방으로 약제내성검사 결과에 따라 처방을 수정하는 등 초치료 처방과는 달리 처방의 종류가 다양해질 수 있는 여건을 안고 있다. 한편 재치료처방은 과거에 사용하였던 약은 쓰지 말고 모두 새 약으로 바꾸어 쓰고, 효과가 약한 약은 삼제병용으로 만족하지 말고 사용 가능한 모든 약을 환자의 상태를 참고하여 사용하는 것을 원칙으로 한다⁵⁾. 1976년 국제항결핵 연맹 치료위원회에서 추천한 재치료 처방¹⁵⁾이 있으나 초치료 처방이 과거와는 많이 달라졌고, 우리나라의 경우 국민들의 생활여건이 많이 향상되었기 때문에 재치료 처방은 다시 한번 재고되어야 할 것이다. 1950-60년대에는 초치료로 INH+PAS+SM의 3제 병용 치료가 주로 이루어졌고, 이에 실패한 환자에 대해 1961년 개발된 EMB가 한동안 재치료 약제로 사용되

었다. 1970년대는 초치료로 INH, EMB, SM이 표준 처방으로 많이 이용되었으며 그 당시 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 많았으며 재치료에만 사용되었던 PZA가 그 중요성이 인정되면서 최근에 와서는 단기요법의 표준처방에 포함됨으로써 재치료의 처방은 PTA, CS, PAS 등을 포함한 처방을 많이 사용하게 되었다. 그러나 초치료 단기 표준요법에서 PZA는 6EHRZ에 포함되어 치료초기에 2개월간만 사용되고 있고, 최근 4-Fluoroquinolone 제제가 개발되어서 PZA와 OFX 이들 약제를 재치료 처방에 사용할 수 있게 되었다. 재치료의 치료기간에 관해서는 아직 명확하게 밝혀진 연구결과가 없으나 환자의 임상상태를 참고하여 18개월 또는 그 이상의 치료를 하고 있는 경향이다.

저자들은 초치료에 PZA를 처방 않거나 2개월만 처방한 경우 PZA+PTA+CS+PAS+SM(KM or TUM) 처방과 새로운 치료약제 OFX를 처방한 경우 OFX+PTA+CS+PAS+SM(KM or TUM) 처방 그리고 CS를제외한 PZA+PTA+PAS+OFX+SM(KM or TUM) 처방에 의한 5제요법을 시도하여 치료결과를 비교 연구하였다. 본 연구에서 사용한 약제 중 PZA는 산성 조건하에서 만 인형 결핵균에 살균작용을 하는데 이러한 이유는 PZA는 균이 가지고 있는 효소인 amidase에 의하여 ammonia와 pyrazinoic acid로 분해되면 ammonia는 신속히 확산되지만 pyrazinoic acid는 식포(phagosomes)내에 축적되어 PZA가 작용할 수 있도록 충분히 식포내의 환경을 산성으로 만들기 때문으로 추측하고, OFX는 새로운 Quinolone제제로서 결핵균의 DNA supercoils(초나사)형성에 관여하는 topoisomerase II(DNA-gyrase)를 방해함으로써 주로 작용하고 결핵균 외에도 Enterobacteriaceae와 Pseudomonas aeruginosa를 포함한 대부분의 그람 음성 호기성 균

과 penicillinase-producing 및 methicillin-resistant staphylococci를 포함한 많은 그람 양성 호기성 균에도 매우 잘 들고 다른 항결핵제와 교차내성이 없다고 알려져 있다. 또한 CS는 D-alanine의 유사체로 균세포벽을 이루는 peptidoglycan층의 합성에 필수적인 D-alanine과 경쟁함으로써 결핵균 및 다른 균들에 작용하며 용해(lysis)에 의해서 세포를 죽이는데 단독으로 사용할 때는 마이코박테리아에 대하여 비교적 약한 효과밖에 없으나 삼자병용 요법시 Ethionamide의 내성균 출현을 예방할 수 있다고 알려져 있다¹³⁾.

우리나라의 경우 폐결핵 재치료 처방은 1993년 병의원에 대한 치료조사에 따르면 74개에 이르고, 정부의 표준처방이 결정되어 있는 초치료 처방도 35개에 이른다고 보고하였으며¹⁶⁾, 1994년 일반 개원의를 대상으로 한 조사에서는 초치료에 사용된 처방의 종류는 다양하여 96종이나 되는 것으로 보고하였는데 전체의 11%만이 우리나라 결핵관리 표준처방인 HERZ(S)를 쓰고 있었고, 16.2%는 한가지 약 또는 INH를 포함하지 않은 약제병합이나 RFP를 포함하지 않은 12개월미만 처방 그리고 RFP과 PAS의 병합처방 등 부적합한 처방을 쓰고 있었으며, 나머지 73.2%는 병합약제수가 많거나 기간이 짧거나 초과되는 등 기간이 불명확한 처방이었다고 보고하였으나^{17,18)}, 본 연구에서는 진단 후 처음 치료에서 표준 처방을 사용하지 않은 경우는 14.4%로 대부분의 환자가 표준 처방을 사용하였으나 Group I은 45.8%, Group II는 57.1%, Group III는 61.9%에서 전체적으로 55%에서 불규칙적 또는 조기 치료중단 한 것으로 나타나 결핵 진단을 받고 치료를 시작한 뒤의 관리가 더욱 중요하며, 입원치료가 절실히 필요함을 보여주고 있다. 그리고 가족력의 경우는 부모가 결핵을 앓은 경우가 많았는데 이것은 가족간에 전염원의 차단이 중요함을 보여주는 일면으로 생각할 수 있을 것이다.

폐결핵 치료의 실패 원인은 부적절한 처방, 불규칙 치료, 조기중단, 부작용, 치료전 약재내성등을 들 수 있고 우리나라에서 치료실패의 가장 큰 원인은 조기중

단 및 불규칙 치료로 알려져 있다. PZA+PTA+CS 삼제병용 재치료에서 치료를 끝까지 견딜 수 있었던 환자에서의 치료성적은 나쁘지 않은 편이었으나 약제의 중독 부작용에 의한 조기중단이 많아지므로 전체적으로 볼 때는 치료성적이 떨어지는 것으로 알려져 있다. 1960년대 초 영국에서의 보고에 의하면 57명중 9명만이 치료를 종결할 수 있었다고 보고하였고¹⁹⁾, 14개국이 참가한 재치료 시험에서는 전체의 22%가 부작용으로 치료를 종결할 수 없었다고 보고하였다²⁰⁾. 1993년 대한결핵협회와 대한결핵 및 호흡기학회에서 발행한 결핵 제4판에서 정리한 연구결과에서는 치료 중단은 주로 독성부작용에 기인하는데 용량이 높을수록 중단율이 높다고 보고하고 있는데⁵⁾, 용량이 높을 경우 중단율이 84%였으나, 본 저자들의 사용량과 같은 용량에서는 중단율이 9%로 보고하고 있다. 본 연구에서도 치료도중 약제에 대한 부작용을 호소한 경우는 전체적으로 64.3%였으며, 부작용을 호소한 경우는 위장장애 31례(29.8%), 관절통 22례(21.2%), 피부질환 12례(11.5%) 등을 호소한 경우가 많았고, Group I 과 Group III에서는 위장장애를 호소한 경우가 14례(29.2%), 11례(52.4%)로 가장 많았고, Group II에서는 관절통을 호소한 경우가 13례(37.2%)로 가장 많아 처방에 따른 부작용의 차이를 보여 주고 있었으나 약제를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소하고 증상에 따른 대증 요법을 실시하는 등 적극적인 대처로 대부분 치료를 계속할 수 있었으며, 추적 기간동안 치료를 끝까지 계속한 경우는 100례로 전체의 96.2%였으며, Group I에서는 약제에 의한 부작용으로 1례(2.1%), 사망으로 1례(2.1%)가 완료하지 못하였고, Group II와 Group III에서는 사망으로 1례(2.9%, 4.8%)가 치료를 끝까지 완료하지 못하였다

재치료성적을 보면 치료를 종결할 수 있었던 환자에서의 균음전율은 73%-96%에 달하고^{19, 21-23)}, 우리나라의 경우는 82%이었다고 알려져 있다²⁴⁾. 신 등²⁵⁾은 PTA+CS+PAS+주사제의 사제요법으로 64%, 송 등²⁶⁾은 OFX+PTA+CS+주사제의 사제요

법으로 73%의 균음전을 보고하였다. 본 연구에서는 객담도말검사상 균이 음전화된 경우는 전체적으로 85.6%로 Group I 이 42례(87.5%), Group II가 28례(80.0%), Group III가 19례(90.5%)였고, 각 Group간의 통계적 유의한 차이는 없었으며, 이는 우리나라의 타 보고와 성적이 유사하였다. 재치료의 균음전 시기는 윤 등²⁴⁾은 1개월에 43%, 3개월에 85%, 신 등²⁵⁾은 14%, 85%, 송 등²⁶⁾은 36%, 75%의 균음전을 보고하였는데, 본 연구에서도 균음전화된 환자중에서 Group I 은 1개월에 40.5%, 3개월에 62%, 4개월에 81%, 6개월에 93%가 균음전되었으며, Group II에서는 각각 32%, 64%, 86%, 96%의 균음전을, Group III에서는 각각 32%, 63%, 79%, 89%의 균음전을 보여 유사하게 나타났다. 처음부터 배양이 되지 않은 경우는 18례(17.3%)로 Group I 이 4례(8.3%), Group II가 9례(25.7%), Group III가 5례(23.8%)로 나타났는데 도말 검사는 양성이나 배양에서 음성으로 나타나는 경우는 사균이 배출되는 것으로 볼 수 있으며 주로 RFP이 포함된 처방으로 치료할 경우에 나타나는 경우가 있고, 치료하고 있지않는 경우에는 객담을 부적절한 환경에서 오래동안 보관했을 때, 오염균 제거를 위한 전 처치가 너무 강했거나 처리시간이 길었을 때에도 볼 수 있다.

재치료 환자들을 관리하는데 중요한 점은 타인에게 전염시키는 것을 방지하는 것이라고 생각되는데 내성균의 감염성은 저하되어 있다고 알려져 있으며 만성 내성균 보관자로부터의 감염후의 발병 위험률은 감수성 미치료자보다 약 15분의 1로 떨어지는 것으로 추정하고 있다²⁷⁻²⁹⁾. 전염방지를 위해서는 격리와 계속적인 화학요법의 시행이라고 생각되는데 이를 위해서는 치료종결시까지의 적절한 입원치료가 필요하다. 현재 이들을 입원 치료하는 곳은 결핵병원과 결핵요양원 등이고 일반병원에서는 입원치료가 어려운 것이 현재의 실정이다. 오랜 입원생활에서 오는 지루함과 소외감이나 활동의 제한 등으로 환자가 입원 치료를 기피하는 이유도 있겠고 생활을 위하여 환자가 일을 해야

하는 경우, 경제적인 부담 그리고 입원치료시설에 대한 이해 부족 등 여러 가지 이유로 인하여 적지 않은 수의 환자들이 입원 치료되지 않고 있다. 이러한 환자들을 격리하고 적절히 치료할 수 있도록 또한 환자들이 치료에 전념할 수 있도록 적극적 대책이 필요할 것으로 사료된다.

제한점으로 연구대상환자들을 치료종결시까지 추적 관찰하여 얻어진 결과가 아니기 때문에 치료종결시의 결과와는 다소 차이가 있을 것으로 생각되나 치료자가 성의를 가지고 적극적으로 노력하면 무난히 치료종결을 할 수 있을 것으로 생각되며, 치료종결 후 재발여부에 대한 지속적 추적관찰이 계속 되어야 할 것이다. 그리고 보다 많은 환자들을 대상으로 한 보다 발전적인 연구와 폐결핵의 재치료에서 어느 약제가 주된 치료제로 작용하는 지 그리고 새로운 결핵약제 개발에 대한 다각적인 연구도 필요할 것이다.

요 약

배 경 :

현재 우리나라에서 사용되어지고있는 여러 가지 재치료 결핵제제 조합의 치료효과를 비교함으로써 결핵 재치료시의 올바른 Regimen을 정립시키고자 실시하였다.

방 법 :

1994년 1월부터 1996년 11월까지 국립마산병원에 입원하였던 재치료 환자로서 2차약제를 처음 처방한 104명을 OFX+PTA+CS+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용하는 처방군 48명과 PZA+PTA+CS+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용하는 처방군 35명 그리고 PZA+OFX+PTA+PAS+Aminoglycoside 주사제를 사용하는 처방군 21명으로 분류하여 일반적인 임상 특성 및 치료효과를 연구하였다.

결 과 :

연령분포는 전체적으로는 50세 이상이 36례(34.6

%)로 가장 많았고 평균연령은 42.6세였다. 성별은 남자가 81례(77.9%)로 많았다.

동반질환이 있는 경우는 31례(29.8%)였고, 합병증이 있는 경우는 18례(17.3%), 가족력이 있는 경우는 29례(27.9%)로 나타났다.

초치료처방은 HERZ(S or K) 48례(46.2%), HER(S or K) 41례(39.4%), 기타 15례(14.4%)의 순이었으며, 입원전 항결핵 치료에서 규칙적으로 치료한 경우가 49례(47.1%)로 나타났다.

약제 내성검사결과 INH와 RFP 동시에 내성이 있는 경우가 68례(65.4%)로 가장 많았고 RFP에 내성이 있는 경우는 12례(11.5%), INH에 내성이 있는 경우는 3례(2.9%)이었으며, 모든 약제에 감수성이 있는 경우도 3례(2.9%)이었다.

입원시 호소한 증상은 전체적으로 기침이 93례(89.4%)로 가장 많았고, 객담 72례(69.2%), 호흡곤란 39례(37.5%), 체중감소 35례(33.7%), 혈담 16례(15.4%)의 순이었으며, 증상이 없는 경우도 1례(0.96%)이었다.

입원시 병변의 범위에 따른 분류는 전체적으로 중증이 73례(70.2%)로 가장 많았고 중등증 28례(26.9%), 경증 3례(2.9%)의 순이었다.

약제에 대한 부작용은 위장장애 31례(29.8%), 관절통 22례(21.2%), 피부질환 12례(11.5%) 등의 순이었다.

객담도말검사상 균이 음전화된 경우는 89례(85.6%)로 Group I이 42례(87.5%), Group II가 28례(80.0%), Group III가 19례(90.5%)였고, 평균균음전 기간은 4.0개월로 Group I이 4.0개월, Group II가 4.6개월, Group III가 3.0개월이었다.

결 론 :

재치료 병합치료에서 OFX는 PZA를 사용하지 못하는 환자에게 투여하여 PZA를 사용할 때와 유사한 결과를 얻었으며, CS를 사용할 수 없는 환자에게 OFX와 PZA를 복합 처방함으로써 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 홍영표 : VIII 초치료. 결핵 4판, p184, 서울, 대한결핵협회 1993
2. 보건복지부 : 1996년도 결핵관리사업지침. 1996
3. British Tuberculosis Association : Ethionamide, prazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 44 : 195, 1981
4. Committee on Treatment of the International Union against Tuberculosis : A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Un Tuberc* 42 : 7, 1969
5. 홍영표 : I IX 재치료. 결핵 4판, p207, 서울, 대한결핵협회 1993
6. 홍영표 : 폐결핵의 치료. p18, 서울, 대한결핵협회 1991
7. Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR : Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1, 1989
8. Rastogi N, Goh KS : In vitro activity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin(AT-4140) against Mycobacterium tuberculosis compared with activities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 35 : 1933, 1991
9. Uttley AHC, Collins CH : In vitro activity of ciprofloxacin in combination with standard antituberculosis drug against Mycobacterium tuberculosis. *Tubercle* 69 : 193, 1988
10. Chadwick M, Nicholson G, Gaya H : Brief report : combination chemotherapy with ciprofloxacin for infection with M. tuberculosis in mouse model. *Am J Med* 87(Suppl 5a) : 355, 1989
11. Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S : In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 22 : 548, 1982
12. 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
13. 권동원 : II 차 항결핵제의 약리작용. 결핵 4판, p246, 서울, 대한결핵협회 1993
14. American Thoracic Society : Diagnostic standards and classification of tuberculosis. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, 12th edition. New York, 1969
15. Committee due Traitement de L'UICT : Consideration sur les medicaments antituberculeux et recommandations dur les regimes de chimiotherapie. *Rev Fr Mal Resp* 80 : 157, 1976
16. 홍영표 : 우리나라 결핵치료의 문제점. 대한내과학회 춘계학술대회 연세집, p11, 서울, 대한내과학회 1996
17. 대한결핵협회 : 결핵에 대한 지식, 태도 및 실천도 조사보고서. p34, 서울, 대한결핵협회 1994
18. Hong YP, Kwon DW, Kim SJ, Chang SC, Kang MK, Lee EP, Moon HD, Lew WJ : Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners. *Tubercle Lung Dis* 76 : 431, 1995
19. British Tuberculosis Association : Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 44 : 195, 1963
20. Committee on Treatment of the International Union against Tuberculosis : A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Un Tuberc* 42 : 7,

- 1969
21. Zeirski M, Zachara A : Late results in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 51 : 172, 1970
22. Horsefall PAL : Treatment of resistant pulmonary tuberculosis in Hong Kong with regimens of second-line drugs. *Tubercle* 53 : 166, 1972
23. Ramakrishnan CV, Parthasarathy R, Sambamoorthy S, Somasundaram PR, Subbamaal S : Cycloserine plus ethionamide plus pyrazinamide in the treatment of patients excreting isoniazid-resistant tubercle bacilli following previous chemotherapy. *Ind J Med Res* 64 : 76, 1976
24. 윤영자, 홍영표 : 폐결핵 통원 재치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 29 : 11, 1982
25. 신철식, 임영재, 김영준, 고석신, 김문식 : 폐결핵 재치료의 Prothionamide, Cycloserine, PAS, Streptomycin(Kanamycin or Tubercinomyacin) 4제요법의 임상효과. 결핵 및 호흡기질환 39 : 167, 1992
26. 송주영, 유민규, 홍재락, 정재만, 김영준, 김문식 : 폐결핵 재치료에서 Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine, Streptomycin(Kanamycin or Tubercinomyacin) 4wp 요법의 임상효과. 결핵 및 호흡기질환 42 : 295, 1995
27. Cohn ML, Davis CL-Infecitivity and Pathogenecity of drug-resistant strains of tubercle bacilli studied by aerogenic infection of guinea pigs. *Am Rev Resp Dis* 102 : 97, 1970
28. Devadatta S, Dawson JJY, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna CV, Ramakrishnan CV, Velu S : Attack rate of tuberculosis in a 5-year period among close family cocontacts of tuberculous patients under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone. *Bull Wld Hlth Org* 42 : 337, 1970
29. 홍영표 : 제 5 장 결핵의 감염과 발병. 결핵, p120, 서울, 대한결핵협회. 대한결핵학회. 1984