

다제내성 폐결핵의 화학치료

국립마산결핵병원

박승규, 권은수, 하현철, 황수희

= Abstract =

Outcome of Chemotherapy with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin

Seung Kyu Park, M.D., Eun Soo Kwon, M.D., Hyun Cheol Ha, M.D., Su Hee Hwang, M.D.

Clinical Institute, National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

Background : The treatment for multi-drug resistant tuberculosis(MDRTB) is encountered to be important clinically, but there are still a few reports about it all over the world. So, we evaluated the outcomes of only chemotherapy for the pulmonary MDRTB retrospectively.

Method : We reviewed the clinical courses of 63 patients with pulmonary disease due to *M.tuberculosis* resistant to rifampin and isoniazid who were under follow-up between March 1996 and June 1996 after hospitalization at our hospital between January 1993 and January 1996. We performed cohort retrospective study for all these patient's records. Their regimens were selected individually and preferably included four medications that they had not been given previously and to which the strain was fully susceptible.

Results : The 63 patients(mean age, 43.2 years) had previously received a median 5.1drugs. Fifty two(82.5 %) patients responded to chemotherapy(as indicated by negative sputum cultures for at least three consecutive months) ; eleven patients(17.5%) had no response, as shown by continually positive cultures. In a univariate analysis, an unfavorable response was significantly associated with greater number of resistant drugs before the current courses of therapy(relative risk 21.5 ; 95 percent confidence interval, 1.2-3.0 ; $p < 0.05$). The mean period of follow-up was seventeen months. There was no relapse subsequently among the patients with responses. There was no death related to tuberculosis.

Conclusion : In this report from National Masan Tuberculosis Hospital in Korea, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis responded relatively well to carefully selected regimens. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 25-35)

Key words : MDRTB, Tuberculosis, Chemotherapy.

서론

현재 결핵의 화학요법은 약제감수성이 있는 *Mycobacterium tuberculosis*에 의한 초치료환자의 경우 적절한 처방과 투여만 된다면 98-99%의 치료율을 보이고 있다¹⁾. 이전에 항결핵제에 한번도 노출되지 않은 결핵균도 약제내성을 가질수 있는데 이는 돌연변이 때문인 것으로 알려져 있다²⁾. 이러한 내성균주라 하더라도 적절한 다제 화학요법으로 치료가 가능하지만 만약 이에 적절히 대처하지 못하면 내성결핵균주에 의한 심각한 위기상황이 야기될 수도 있다. 항결핵화학요법의 초기에는 1-3%의 환자만이 약제내성균에 감염되어 있었고 내성양상도 한가지 약제에만 내성을 보이는 경우가 대부분이었다^{3,4)}. 그러나 1982년에서 1986년에 미국에서 보고된 자료를 보면 이전에 한번도 항결핵제를 투여받지 않은 환자의 8.8%가 한가지 이상의 항결핵제에 내성이 있는 결핵균에 감염되어 있었고 재치료환자의 경우 내성균의 비율이 23%나 되었다⁵⁾. 한국의 경우 이와는 조금 다른 양상을 보이고 있는데 1980년에 초치료환자의 경우 30.6%, 재치료환자의 경우 75.4%가 1가지이상의 약제에 내성을 보이던 것이 1995년에는 각각 5.5%, 25.0%로 감소하였고 대부분이 isoniazid와 streptomycin에 내성이 집중되어 있었고 최근까지도 rifampin에 대한 내성은 비교적 낮은편이다. Rifampin은 1970년대 초에 우리나라에 도입되어 빈번하게 처방되었고 이후 이 약제에 대한 내성이 문제가 되기 시작하였다. 1995년에 대한결핵협회에서 실시한 전국결핵실태조사에 의하면 초치료환자의 1.9%, 재치료환자의 17.9%에서 rifampin에 대한 내성이 있는 것으로 나타났다⁶⁾.

현대의 화학요법에서 rifampin과 isoniazid는 가장 주된 항결핵제이므로 rifampin에 대한 내성은 아주 중요한 의미를 가진다. Isoniazid나 streptomycin 혹은 다른 약제에 내성이 있는 균주에 감염된 환자를 치료하는데 있어서 rifampin을 사용할 수 있다는 사실은 성공적으로, 환자가 편하게 치유될 수 있는 가능성을 높여준다⁷⁻¹⁰⁾. 반면에 isoniazid에 내성이 있는

상태에서 rifampin에도 내성이 생긴다면 치료가 어려워질 것이다. 이전의 연구들에서도 내성균주의 화학요법에 대한 반응율에 대해 낮게 보고하고 있다^{7,11)}. 폭발적으로 증가하고 있는 다제내성결핵에 대한 최근의 조사에서도 아주 높은 사망률과 함께 사망까지의 평균기간이 4-16주인 것으로 보고하고 있다¹²⁻¹⁵⁾. 거의 모든 경우에 이러한 현상은 HIV에 감염된 것과 같은 면역기능이 심하게 저하된 환자에서 관찰되었다. 그러나 더 최근의 보고에서 다제내성결핵균에 감염된 환자라 할지라도 내성검사에서 감수성이 있는 것으로 판명된 2가지 이상의 약제로 초기에 화학요법을 시작한다면 좋은 치료성적을 보인다고 하였다¹⁶⁻¹⁸⁾. 우리나라에서는 1970년도 초반에 rifampin이 도입된 이후 다제내성결핵이 꾸준히 증가하여 1995년도에는 5.3%에 달하였는데도 불구하고 이에 대한 연구나 보고가 미흡한 실정이다²⁹⁾. 이에 저자는 HIV에 감염되지 않고 isoniazid와 rifampin에 내성이 있는 결핵균에 감염된 다제내성결핵환자 63명을 대상으로 치료결과에 영향을 미치는 요소들에 대해 조사하여 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1993년 1월부터 1996년 1월까지 본원에 6개월이상 입원치료후 1996년 3월 1일부터 1996년 6월 30일 동안 추적조사가 가능 했던 환자중 다제내성결핵으로 진단받고 화학요법을 시행하였던 63명의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 조사하였다. 63명의 환자 모두가 HIV에는 음성이고 화학요법을 시작할 때 isoniazid와 rifampin에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵으로 진단받았다. 약제에 의한 치료성적을 구하기 위해 다음에 해당되는 환자는 대상에서 제외되었다. 3개월 연속적으로 객담배양검사서 음성으로 판단되기 전에 수술을 시행받은 환자, 약제부작용으로 처음의 치료약제에서 두가지 이상의 약제를 투여할 수 없었던 환자, 그리고 화학치료의 결과를 판정할 정도의 충분한

Table 1. Administered dosages of antituberculosis drugs in 107 patients with tuberculosis

Drugs	Usual Dosages
Isoniazid	300 to 600mg daily by mouth
Rifampin	450 to 600mg daily by mouth
Ethambutol	800 to 1,200mg daily by mouth
Pyrazinamide	1.5 to 2.0g daily by mouth
Prothionamide	250 to 375mg 2 times daily by mouth
Para-aminosalicylic acid	3.3 to 5.0g 2 times daily by mouth
Cycloserine	250mg 2 times daily by mouth
Ofloxacin	150 to 300mg 2 times daily by mouth
Streptomycin	6.0g/week for 2 mo, 3.0g/week for 2 mo, and then 2.0g/week for 2 mo intramuscularly (≥ 60 years old : 0.5g 3 times/week for 6 mo ; < 60 years old or < 50 kg of body weight : 0.75g of daily dose)
Kanamycin	As above
Tuberactinomycin*	As above

*Tuberactinomycin means enviomycin sulfate

한 기간동안 추적할수 없었던 환자.

2. 약제감수성 검사

감수성검사는 Canetti 등에 의해 기술되었던 Löwenstein-Jensen(L-J)배지를 이용한 절대농도법을 사용하였다^{19,20}. 내성으로 판정할 수 있는 약제에 따른 농도는 다음과 같다 : isoniazid(INA) 0.2 μ g/ml; rifampin(RFP) 40 μ g/ml; ethambutol(EMB) 2 μ g/ml ; streptomycin(SM) 10 μ g/ml ; kanamycin(KM) 40 μ g/ml; prothionamide(TH) 20 μ g/ml ; cycloserine(CS) 30 μ g/ml ; para-aminosalicylic acid(PAS) 1 μ g/ml ; ofloxacin(OFX) 2 μ g/ml. Pyrazinamide(PZA)에 대한 감수성검사는 pyrazinamidase test를 시행하였다. 모든 검사배지에는 결핵균이외 다른 mycobacteria를 배제하기 위해 500 μ g/ml의 *p*-nitro-benzoic acid를 첨가하였다. 모든 colony중 1% 이상이 약제를 함유한 배지에서 성장하였을 때 내성으로 판정하였다.

3. 약제선택원칙

2개월 이하로 투여된 적이 있는 약제는 이전에 사용하지 않은 약제로 분류하였다. 환자에 따라 개별적으로 약제가 선택되었으며 감수성검사 결과에서 감수성이 있는 것으로 나타난 약제와 이전에 사용하지 않았거나 사용기간이 짧았던 약제가 선택되었다. 약제에 따른 용량은 Table 1에 표기하였다.

가능한한 감수성이 있는 약제 중 이전에 한번도 투여받지 않았던 약제를 선택하였으며 한가지의 주사제(aminoglycoside)를 포함한 4제를 투여하였다. 이런 선택기준에 부합되는 약제를 찾을 수 없었던 환자들에게는 부분적으로 감수성이 있는 약제(고농도의 배지에서 자라지 않음)나 이전에 비교적 짧은 기간동안 투여되었던 약제를 4제이상 선택하여 투여하였다. Prothionamide, para-aminosalicylic acid 와 cycloserine은 drug tolerance를 높이기 위해 분복시켰고 약제부작용이 발생하더라도 중증의 부작용이 아니면 최대한으로 가능한 한 약복용을 지속시켰다. 대

부분의 환자들은 3개월이상의 연속적인 객담배양검사
에서 음성으로 판정되거나 최소한 3개월이상의 화학
요법후 치료실패로 판정될때까지는 입원한 상태에서
투약을 받았으며 입원기간 중의 약복용은 간호사에 의
해서 관찰되었다. 기대했던 입원기간보다 더 조기에
퇴원하게된 경우도 있었는데 이런 환자들에게는 퇴원
시 규칙적인 복약의 필요성과 화학요법 시작시부터 6
개월간 주사제제를 투여해야 한다는 것 그리고 마지막
객담배양양성일로부터 24개월이상을 복용해야하는 것
을 자세하게 교육한 후 적어도 한달에 한번 이상 본원
외래로 방문하도록하여 치료순응도를 높이고자 하였
다. 치료성공의 판정은 3개월이상 연속적으로 객담배
양검사에서 음성일 때 하였다. 이것이 불충분할 경우
bronchoscopic alveolar lavage specimen으로 도말
검사 및 7H11배지와 Löwenstein-Jensen배지를 이
용한 배양검사를 실시하였다.

본 연구의 대상이 되는 환자들의 병력 및 자료들은
수집, 조사되었으며 단순흉부촬영에서 공동성 병변의
유무, 과거의 약제투여력, 본원에서 투약을 시작하기
전의 약제감수성검사 결과 및 본원에서 투여된 약제에

대한 사항 등에 대해 상세히 검토되었다.

4. 통계적 처리

수집된 자료들을 t-test 및 χ^2 -test로 검증하였으며
몇가지 가능한 변수들에 따른 결과를 알기 위하여 95
%의 신뢰도로 각각의 변수에 따른 비교위험도를 계
산하였다. 모든 변수들은 SPSS program을 이용한
multiple-regression model에 입력되었다.

결 과

1996년 3월1일부터 1996년 6월 30일 사이의 기간
동안 다제내성결핵으로 본원외래를 방문했던 환자는
107명이었고 이 중 자료가 충분한 63명의 환자를 대
상으로 조사하였다.

모든 환자가 isoniazid와 rifampin을 포함하여 항
결핵제제에 내성을 갖고 있었고 평균 내성약제의 수는
5.9제였다(Fig. 1). 객담배양검사에서 3달 이상 연속
적으로 음성인 환자를 치료성공군으로 그렇지 않은 환

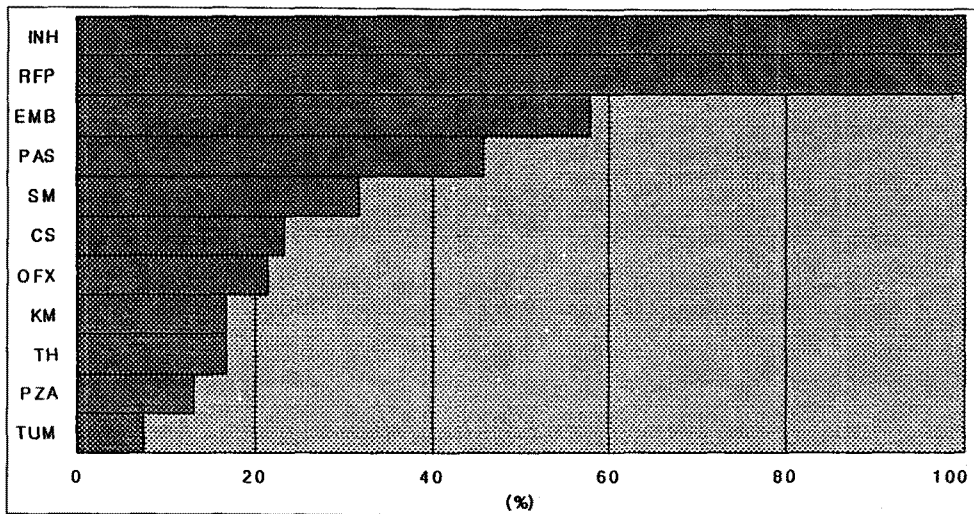


Fig. 1. Drug Resistance Rate of M.tuberculosis in 107 Patients on Admission.

Definition of abbreviations : TUM=enviomycin sulfate ; PZA=pyrazinamide ; TH=prothio-
namide ; KM = kanamycin ; OFX = ofloxacin ; CS = cycloserine ; SM = streptomycin ; 4PAS =
para-aminosalicylic acid ; EMB=ethambutol ; RFP=rifampicin ; INH=isoniazid

Table 2. Clinical characteristics of 63 patients

	Success* Group	Failure Group
No. of patients	52(82.5%)	11
Male : female	38(80.9%) : 14(87.5%)	9 : 2
Age(mean)	21-69(43.9)	27-71(39.8)
Cavity in CXR*	24(46.2%)	10(90.1%)
No. of used drugs	4.8(±1.9)	6.4(±2.1)
No. of resistant drugs	3.8(±1.4)	8.0(±2.8)

*Success was designated by three consecutive months of consistently negative cultures

*Chest X-ray

Table 3. Outcome of treatment according to various regimens

Regimens*	No. of patients	Treatment failure(%)
Failed initial treatment		
• Regimen with previously unused drugs	43	4(8.5)
• Regimen with previously unused drugs and sensitive first-line drugs	2	0
Failed retreatment using second-line drugs		
• Regimen with sensitive drugs	5	0
• Regimen with first-line drugs and sensitive second-line drugs	2	1(50)
• Regimen with second-line drugs and sensitive first-line drugs	1	1(100)
• Regimen with first and second-line drugs	1	1(100)
Irregular medication		
• Regimen with sensitive drugs	7	3(42.9)
• Regimen with first and second-line drugs	1	1(100)
• Regimen with previously unused drugs	1	0

*first-line drugs mean isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide

*Various regimens were used on the basis of the history of medication and susceptibility test on admission

자를 치료실패군으로 분류하여 임상적 특징을 비교하였다. 환자의 평균 연령은 41.9세였고 남자 47명 중 38명의 환자가 화학요법에 반응이 있어 80.9%의 치료성공률을 보였고 여자의 경우 16명 중 14명이 치료에 반응하여 치료성공률은 87.5%였다. 본원에 내원하기전에 투여받은 약제의 수는 치료 성공군에서 4.

8제, 치료 실패군에서 6.4제로 평균 5.6제였다. 내성 약제의 수는 치료 성공군에서 3.8제, 치료 실패군에서 8.0제로 큰 차이를 보였다. 흉부단순사진상 1개 이상의 공동이 있는 환자는 34명으로 전체의 53.9%였고 치료성공군에서 24명(46.2%), 치료실패군에서 10명(90.1%)였다(Table 2).

Table 4. Predictors of outcome of chemotherapy in 63 patients with pulmonary tuberculosis resistant to Isoniazid and rifampin

Variable	No. with failure/No. treated	Relative risk(95% CI)*
Sex		
Female	2/14	1
Male	9/38	2.8(0.9-1.4)
Age(year)		
≥45	2/23	1
<45	9/29	3.6(0.7-12.6)
Cavity in CXR		
Absence	2/28	1
Presence	9/24	5.3(1.0-1.6)
No. of used drugs		
3-5	5/38	1
6-11	6/14	3.3(0.9-1.7)
No. of resistant drugs		
3-5	2/43	1
6-11	9/9	21.5(1.2-3.0)

*CI denotes confidence interval. The relative risks are for treatment failure, as compared with the reference category of each variable.

*Treatment failure was indicated by continually positive sputum cultures after at least three months of therapy

다양한 종류의 처방이 사용되었는데 가장 많이 사용된 처방은 하나의 aminoglycoside 주사제를 포함하여 pyrazinamide, prothionamide, cycloserine, ofloxacin 및 para-aminosalicylic acid로 조합된 것이었다. 표본의 수가 적어 각각의 처방에 따른 치료성적은 통계적 처리가 어려웠으나 Table 3에 제시되어 있다.

전체 63명 중 52명(82.5%)의 환자가 균음전화에 성공하였는데 균음전화시기는 치료시작일로부터 1개월에서 10개월까지로 다양하였으나 평균 2개월이었다. 화학요법으로 객담배양검사상 균음전화에 성공하지 못한 치료실패군은 11명으로 17.5%였다. 평균 추적기간은 17개월이었고 치료성공군 52명 중 재발은 없었으며 결핵으로 인한 사망도 없었다.

Univariate analysis에서 한가지 요소만이 치료실패와 유의한 연관이 있는 것으로 나타났는데 약제내성

검사상 나타난 내성약제의 수가 많을수록 치료실패율이 높았다(비교위험도 21.5 ; 95% 신뢰구간, 1.2-3.0 ; $P < 0.05$)(Table 4).

고 찰

다제내성결핵은 우리나라뿐만 아니라 전세계적으로 심각한 문제로 대두되고 있다. 이러한 문제는 환자의 치료순응도가 낮거나^{21, 22)} 이미 내성이 형성된 결핵균이 전파됨으로써 더욱 문제가 되고 있다²³⁻²⁵⁾. 대한결핵협회가 1995년도에 전국적으로 실시한 조사에 따르면 결핵환자의 9.9%가 적어도 한가지 이상의 약제에 내성이 있고 isoniazid와 rifampin에 내성이 있어 다제내성결핵으로 분류되는 환자도 5.3%에 달한다고 한다⁶⁾. 결핵환자 중 치료에는 실패했지만 생존해있는

경우가 공중 보건을 위협하는 주요한 요인이 된다. 이 환자들이 실제적으로 난치성 결핵을 전파시키는 위험원이 되므로 격리가 꼭 필요한 대상이 된다. 한때 다제내성결핵균은 활성도가 감소되어 있어 전염력이 약한 것으로 생각되어져 왔다. 그러나 최근의 한 연구에서 다제내성결핵환자와 접촉한 사람들의 감염율을 tuberculin skin test로 조사하여 약제감수성이 있는 환자와 비교해 본 결과 거의 비슷하다고 보고되었다²⁶⁾. 결국 다제내성결핵환자는 장기적으로 균을 보균하고 있기 때문에 그렇지 않은 환자보다 다른 사람에게 전염시킬 위험이 증가하는 것이다. 다제내성결핵균에 의한 치명적인 결핵성 뇌막염이나 파괴성 폐병변 등의 전파가 보고되고 있다^{27-28, 30-32)}. 치료실패환자를 집에 격리시키는 것도 이러한 전염을 방지할 수 있는 한 방법이 되기는 하지만 대개의 경우 완전한 격리는 어렵다. 또한 이런 환자들을 완전히 격리시키는 경우에는 환자들이 스스로가 고립감과 이에 대한 정신적인 부담을 갖지 않을 수 없을 것이다.

항결핵제제의 종류가 한정되어 있기 때문에 재치료를 해야되는 경우 부작용이 있거나 복용이 어려운 약들도 치료처방에 포함되는 경우가 종종 있었다. 저자의 경우 부작용이 발생했을때 다른 약으로 대체할 약이 없어 계속 사용해야 되는 경우에 생명을 위협할 정도로 심각한 부작용이 아니라면 증상을 호전시킬 수 있는 약을 같이 처방하고 환자에게 정신적 지지를 하면서 환자가 최대한으로 약을 복용해내도록 하는데 많은 노력을 기울였다. 다제내성결핵의 치료는 쉽지 않으며 위험도가 높고 또한 치료실패의 가능성도 높다. 초치료처방은 많은 연구를 통해 비교적 잘 정립되어 있으나 약제내성결핵 특히 다제내성결핵의 경우 그렇지 못한 실정이다. Mitchison과 Nunn등의 연구에 의하면¹¹⁾ 8212명의 환자 중 1041명(12.7%)이 한 가지 이상의 약제에 내성이 있었고 256명(3.1%)이 isoniazid와 streptomycin에, 11명이 rifampin에 내성이 있었다. Rifampin에 내성이 있는 11명 중 5명이 화학요법에 실패하였으며 나머지 6명 중 3명이 치료 후 재발되었다. 이 연구는 rifampin이외의 약제

에 초회내성이 있는 경우 치료 반응률이 높고 재발률이 낮다는 것을 보여주었다. 이 논문의 저자는 이런 결과에 대하여 rifampin과 pyrazinamide의 높은 살균력과 rifampin이 화학요법 도중에 내성발생을 억제하는 효과때문으로 분석하였다.

미국의 덴버에 있는 National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine에서는 1973년부터 1983년까지 11년동안 171명의 다제내성결핵환자를 치료한 결과를 보고하였다³³⁾. 이 환자들은 이전에 평균 6가지의 항결핵제제를 복용하였으며 평균 내성약제의 수는 6가지였다. 추적관찰이 가능하였던 134명의 환자 중 87명(65%)이 치료에 반응을 보였고 47명(35%)이 계속 객담배양검사상 양성으로 치료에 실패하여 이후에 재발한 환자를 포함한 치료반응률이 56%, 결핵으로 인한 사망률이 22%로 좋지 않은 결과를 보였다. 또 다른 한 보고는 Bronx-Lebanon Hospital Center에서 발표되었는데 1991년 3월부터 1994년 9월까지 isoniazid와 rifampin에 내성이 있는 26명의 다제내성결핵환자를 대상으로 하였다³⁴⁾. 자료가 충분했던 25명의 환자 중 24명(96%)이 임상적 호전이 있었는데 17명이 검사상으로 증명되었고 검사자료가 미비한 나머지 8명의 환자중 7명은 임상적 호전으로 보고되었다. 다제내성결핵의 치료에 관한 국내보고는 거의 없는 실정이며, 1996년 이등²⁹⁾이 71명의 환자를 대상으로 조사한 결과 이 가운데 90%가 다제내성결핵이었으며 치료결과와 판정이 가능하였던 55예중 35예(67%)의 환자가 치료후 호전을 보였다고 하였다.

1990년대 초반에 발표된 논문들에서 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)와 다제내성결핵을 동시에 갖고 있는 환자들의 평균 수명은 4-16주로 보고되었다¹²⁻¹³⁾. 다른 한 연구에서는 HIV에 감염되었으나 AIDS로 진단되지 않은 다제내성결핵환자의 평균 수명이 14개월로 보고된 바 있다¹⁵⁾.

본 연구에서는 적절한 치료를 받은 63명의 환자 중 52명(82.5%)이 치료에 성공하여 HIV에 감염되지 않은 다제내성결핵환자도 화학요법으로 좋은 결과를 기

대할 수 있다는 것을 보여주었으며 평균 17개월의 추적관찰 중 재발이나 결핵으로 인한 사망은 없었다. 결핵의 과거치료력은 Denver에서 발표된 논문과 비슷한 양상을 보였으나 Bronx에서 기술된 것과는 달랐다. Bronx study 에서는 단지 8명의 환자만이 과거 치료력을 갖고 있었으나 저자의 경우에는 환자들이 이전에 많은 약을 투약했음을 알 수 있었다(평균 투약 약제의 수, 5.6, Denver 6, Bronx 3.5). Denver study에서는 이전에 투약한 약제의 수가 많을수록 그리고 남자의 경우에 치료실패가 많았다고 기술하고 있으며 남자의 경우가 치료실패율이 높은 이유는 정확히는 알 수 없었지만 생물학적인 원인의외에 행동적인 요인도 관련되어 있다고 추측하고 있다. 저자의 경우에는 내성약제의 수가 치료실패와 가장 밀접한 연관이 있는 것으로 나타났다. 이전에 많은 수의 약제로 치료 받은 과거력이 치료실패와 관련이 있다는 사실은 환자를 치료할 때 세밀한 병력청취가 중요하다는 것을 알 수 있게하며 불충분하게 약제를 투약할 경우 내성이 발현된다는 사실은 실험적으로도 증명되고 있다. 그러므로 이전에 많은 수의 약제를 투여한 과거력이 있는 환자는 상대적으로 감수성이 있는 약제의 수가 적고 그만큼 성공적으로 치료될 확률이 낮아진다. 그러나 어떤 환자들의 경우 통상적인 검사 방법으로 감수성이 있다고 보고된 약제들을 투약했음에도 불구하고 치료에 반응을 보이지 않는 경우가 있다. 이러한 사실은 적절한 치료처방을 선택하기 위해서는 더 진보된 방법의 감수성검사가 필요하다는 것을 의미한다.

저자의 경우 수술적 절제도 병소가 수술의 적응이 되고 약물치료로 병변이 완전하게 치유되기 힘들다고 생각되는 경우에 다제내성결핵치료의 보조적인 방법으로 시행하였으며 적절한 수술시기는 객담으로 배출되는 균의 수가 가장 적다고 생각되는 시기를 선택하려고 노력하였다. 그러나 본 연구에는 화학요법만의 치료성적을 조사하기 위해 수술을 시행받은 환자는 대상에서 제외되었다.

본 연구는 우리나라의 한 국립결핵병원의 환자만을 대상으로 하였기 때문에 검사실의 기술적요인이나 환

자분류 및 처방선택에 있어 타 논문과 약간의 차이점이 있을 수 있으나 결론적으로 다제내성결핵도 적절한 화학요법을 통해 비교적 좋은 성적을 기대할 수 있다고 생각된다. 또한 장기적인 결과를 알기 위해서 앞으로 더추적관찰이 필요할 것이다. 끝으로 새로운 항결핵제의 개발과 더 좋은 감수성검사 방법이 다제내성결핵환자의 치료에 있어 우리의 선택의 폭을 넓혀줄 것으로 기대한다.

요 약

연구배경 :

다제내성결핵환자의 치료는 임상적으로 심각한 문제를 야기하고 있으나 이에 대한 보고는 거의 없는 상황이다. 이에 저자 등은 다제내성결핵환자의 치료처방에 따른 치료성적을 후향적으로 조사하여 보고하는 바이다.

방 법 :

1993년 1월부터 1996년 1월까지 국립마산결핵병원에 입원하여 *M. tuberculosis*에 의한 폐결핵으로 치료를 받은 환자 중 INH와 RMP를 포함하는 항결핵제에 내성이 있는 63명의 임상적 경과를 조사하여 코호트분석(cohort retrospective study)을 시행하였다.

결 과 :

환자의 평균 연령은 38.3세였고 이전에 투여받은 약제의 수는 평균 5가지였으며 내성약제의 수는 평균 4가지였다. 화학요법에 의하여 객담배양검사상 연속적으로 3개월이상 음성으로 나타난 치료성공군은 전체 63례 중 52례(82.5%)였고 11례(17.5%)에서는 반응이 없었다. Univariate analysis로 통계처리한 결과가 좋지 않았던 환자는 내성약제의 수와 밀접한 연관을 보였다.(비교위험도 21.5 ; 95%신뢰구간, 1.2-3.0 ; $p < 0.05$) 평균추적기간은 17개월이었고 치료에 반응을 보인 환자들중 재발은 없었으며 결핵으로 인한 사망은 없었다.

결 론 :

저자의 연구에 의하면 다제내성결핵이라할지라도 잘

선택된 약제의 투여로 비교적 좋은 성적을 기대할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Fox W : Whither short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest* 75 : 331, 1981
2. McClatchy JK : Antimycobacterial drugs : mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In : Lorian V, ed. *Antibiotics in laboratory medicine* 2nd ed. p181. Baltimore, Williams and Wilkins, 1986
3. Hobby GL, Johnson PM, Boytar-Papirnyik V : Primary drug resistance : a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population in the United States—September 1962 to September 1971. In : *Transactions of the 31st VA—Armed Forces Pulmonary Disease Research Conference, Cincinnati, January 24-25, 1972.*, 36-41. Washington, D.C., Government Printing Office, 1972
4. Idem : Primary drug resistance : a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States. X. September 1970 to September 1973. *Am Rev Respir Dis* 110 : 95, 1974
5. Cauthen GM, Kilburn JO, Kelly GD, Good RC : Resistance to antituberculosis drugs in patients with and without prior treatment survey of 31 state and large city laboratories. 1982-1986. *Am Rev Respir Dis* 137 : Suppl:260, 1986
6. 보건복지부, 대한결핵협회 : 제7차 전국결핵실태조사 결과, 1995
7. Vall-Spinosa A, Lester W, Moulding T, Davidson PT, McClatchy JK : Rifampin in the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *N Engl J Med* 283 : 616, 1970
8. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrell WF, Fallon RJ : Rifampin plus isoniazid in initial therapy of pulmonary tuberculosis and rifampin and ethambutol in retreatment cases. *Chest* 61 : 579, 1972
9. A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong : a Hong Kong Tuberculosis Treatment Services, Brompton Hospital, British Medical Research Council investigation. *Tubercle* 55 : 1, 1974
10. Babu Swai O, Aluoch JA, Githui WA : Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 69 : 5, 1988
11. Mitchison DA, Nunn AJ : Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 133 : 423, 1986
12. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons—Florida and New York. 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40 : 585, 1991
13. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a hospital—New York City. 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42 : 427, 1993
14. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH : An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 326 : 1514, 1992
15. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB : Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 117 : 184, 1992

16. Telzak EE, Turett G, Torian L, Fazal B, Weisfuse I : Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) in the South Bronx. New York City : clinical characteristics and improved outcome. Presented at the Eighth International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, Davos, Switzerland. June 19, 1994. abstract.
17. Edlin BR, Attoe LS, Grieco MH, Williams J, Schneider N, Grillgan M : Recognition and treatment of primary multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) in HIV-infected patients. In : Abstracts of the Ninth International Conference on AIDS/Fourth STD World Congress. Berlin, Germany, June 6-11, 1993. London : Wellcome Foundation. 1993. abstract.
18. Sharp V, Sepkowitz KA, Lockhart B. Survival with MDR-TB and AIDS depends on proper selection of initial therapy. Presented at the Eighth International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. Davos, Switzerland, June 19, 1994. abstract.
19. Canetti G, Froman S, Grosset J : Mycobacteria : laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. Bull World Health Organ 29 : 565, 1963
20. Canetti G, Fox W, Khomenko A : Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bull World Health Organ 41 : 21, 1969
21. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW : The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 328 : 521, 1993
22. Brudney K, Doblin J : Resurgent tuberculosis in New York City : human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. Am Rev Respir Dis 144 : 745, 1991
23. Alland D, Kalkut GE, Moss AR : Transmission of tuberculosis in New York City : an analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Engl J Med 330 : 1710, 1994
24. Small PM, Hopewell PC, Singh SP : The epidemiology of tuberculosis in San Francisco : a population-based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 330 : 1703, 1994
25. Shafer RW, Small PM, Larkin C : Temporal trends and transmission patterns during the emergence of multidrug-resistant tuberculosis in New York City : a molecular epidemiologic assessment. J Infect Dis 171 : 170, 1995
26. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO : Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am Rev Respir Dis 132 : 125, 1985
27. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis-Texas, California, and Pennsylvania. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 39 : 369, 1990
28. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital-Florida. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 39 : 718, 1990
29. 이재철, 이승준, 김계수, 유철규, 정희순, 김영환, 한성구, 심영수 : 다제내성 폐결핵환자의 임상상 및 치료에 대한 고찰. 결핵 및 호흡기질환 43 : 14, 1996
30. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M.A : Continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the Kings County Hospital Medical Center between the

- years 1961 and 1980. *Am Rev Respir Dis* 128 : 425, 1983
31. Steiner P, Rao M, Mitchell M, Steiner M : Primary drug-resistant tuberculosis in children : emergence of primary drug-resistant strains of *M.tuberculosis* to rifampin. *Am Rev Respir Dis* 134 : 446, 1986
32. Reves R, Blakey D, Snider DE Jr, Farer LS : Transmission of multiple drug-resistant tuberculosis: report of a school and community outbreak. *Am J Epidemiol* 113 : 423, 1981
33. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr : Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 328 : 527, 1993
34. Edward ET, Kent S, Peter A : Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 333 : 907, 1995