Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 49, No. 2, Aug, 2000

□원 저□

1차 항결핵약제 치료 후에도 지속적으로 발열을 보인 폐결핵 환자의 임상상

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 방사선과학 교실[1]

김은경, 황정화[1], 송군식[1], 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선

= Abstract =

Clinical Characteristics of Pulmonary Tuberculosis Presenting Prolonged Fever Despite Primary Short-Course Anti-tuberculosis Treatment

Eun Kyung Kim, M.D., Jung Hwa Hwang, M.D.[1], Kun Sick Song, M.D.[1], Chae-Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Diagnostic Radiology[1], University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Usually fever subsides within one week in over 90% of pulmonary tuberculosis (TBp) patients after the start of short-course anti-tuberculosis therapy, but occasionally it persists over two weeks after treatment. When the fever persists, drug resistance, combined infection, or drug fever, and so on, are considered as an etiology and, in some cases, drugs are changed. But inadvertent discontinuation of a short-course regimen inevitably will extend the duration of treatment, and the treatment completion may be delayed. This study was performed to investigate the causes of prolonged fever (PF) and to identify the predictors of PF in drug-susceptible TBp patients in Korea.

Method : Five hundred-ninety-eight patients, who were admitted to Asan Medical Center from January 1996 to March 1999 ,diagnosed with TBp and prescribed short-course, anti-tuberculosis treatment, were reviewed. PF was defined as having fever over two weeks despite treatment. The causes of PF were analyzed. Drug-sus-

Address for correspondence :
Tae Sun Shim, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-600, Korea
Phone : 82-2-2224-3892 Fax : 82-2-2224-6968 E-mail : shimts@www.amc.seoul.kr

ceptible TBp patients who presented no causes for PF, except turberculosis itself, were selected(n=22), and they were compared with those who had no fever at diagnosis (n=22) and those who had fever at diagnosis, which had subsided within two weeks after treatment (n=22). Clinical, laboratory, and radiological parameters were compared among the three groups.

Results : Twenty-eight (4.8%) of 598 patients showed PF over two weeks despite short-course treatment. The causes of PF were drug fever (n=2), multi-drug resistant tuberculosis (n=3), disseminated *Mycobacterium kansasii* infection (n=1), and drug-susceptible tuberculosis itself (n=22). The patients with PF had more risk factors for tuberculosis, long duration of symptoms before treatment, night sweats, weight loss, numerous acid fast bacilli on sputum smear, anemia, hyponatremia, hypoalbuminemia, over three lung cavity numbers and extensive infiltration, indicating that they had prolonged and extensive lung diseases.

Conclusion : The main cause of PF in TBp despite short-course regimen seems to be drug-susceptible but extensive disease in Korea. Any changes to the drug regiment provided for TBp patients with prolonged fever despite treatment should be carefully considered. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 169-178)

Key words : Fever, Prolonged fever, Pulmonary tuberculosis, Treatment.

서 론

발열은 폐결핵 환자에서 흔히 나타나는 임상증상 중의 하나로 초회 균양성 환자의 59%, 균음성 환자의 42%에서 발생한다[1]. 항결핵약제 치료 후 열의 소실까지의 기간에 대하여 여러 보고가 있었는데, isoniazid (INH), para-amiosalicylic acid (PAS), 그리고 streptomycin (SM) 약제의 병합치료 시에는 치료 시작 후 34%의 환자가 2주 뒤에 열이 소실되었고[2], INH, ethambutol (EMB), SM을 사용하였을 때는 64%의 환자가 2주이내에 열이 소실 되었다[3]. 그러나 INH에 RFP과 pyrazinamide (PZA)가 포함된 4제 병용요법(내성율이 높은 지역에서는 EMB을 포함하여 치료)을 사용하는 최근의 보고에서는 약 93%가 치료 시작 후 2주 내에 열이 소실되는 것으로 보고되었다[4].

균양성 결핵의 경우에는 균의 음전을 확인하는 것이 치료 반응 평가에 가장 좋은 방법이지만, 균음성 결핵에서는 임상증상 또는 방사선학적 소견의 변화를 치료에 대한 반응의 평가 기준으로 사용할 수 있다. 흉부사진상 호전 소견을 보이면 약제에 반응이 있는 것으로 평가할 수도 있지만, 일부에서는 감수성 균주임에도 불구하고 일시적으로 방사선 소견이 악화되는 경우가 있어서 임상 소견도 같이 고려하여야 한다[5,6]. 일반적으로 치료에도 불구하고 열이 지속되면 약제에 반응하지 않는 내성 결핵의 가능성을 고려할 수 있고[2], 그 외에도 다른 세균성 감염의 동반 또는 약제열 등의 가능성을 생각하여 약제의 변경을 고려하게 된다. 그러나 불필요하게 약제를 변경하게 되면 치료기간이 길어지고 치료 완결율이 떨어질 수 있다.

항결핵 치료 후 지속되는 열에 대한 기존의 연구들은 결핵의 유병율이 낮은 국외의 자료로서 대부분 약제 내성 보다는 진행된 폐결핵 자체가 지속적 발열(prolonged fever, 이하 PF로 함)의 주된 원인으로 보고하였으나[2-4], 아직도 결핵의 유병율 및 발생율이 높은 국내에서 4제 병용 1차 항결핵약제 치료 후 지속적 발열이 있는 환자에 대한 연구는 없었다.

본 연구에서는 국내에서 폐결핵으로 진단 받고 4제 병용 1차 항결핵약제로 치료를 시작한 후 2주가 경과되어도 열이 지속되는 환자를 대상으로 지속적 발열의 원인을 알아보고자 하였으며, 또한 다른 원인 없이 약제 감수성 폐결핵 자체만으로 지속적 발열을 보인 예

에서 지속적 발열과 관련된 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

1996년 1월부터 1999년 3월까지 서울중앙병원에 입원한 환자 중 호흡기검체에서 결핵균이 증명되거나 조직학적으로 폐결핵으로 진단된 환자 중에서 isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), 그리고 ethambutol (EMB)의 4가지 1차 항결핵약제로 치료를 시작한 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 균혈증, 요로감염, 세균성 뇌막염, 췌장염, 봉와직염, 농양 등 명백하게 폐 외에서 열의 원인이 증명된 경우는 대상환자에서 제외하였다. 항결핵요법은 처음 2개월간 매일 INH (300-400 mg), RFP (450-600mg), EMB (25 mg/kg, 최고 1200 mg), PZA (15-30 mg/kg, 1000-1500mg)을 투약하였고, 2개월 경과 후에는 PZA를 끊고 EMB는 15 mg/kg로 감량하였다. 1명은 균 배양 및 동정에서 *Mycobacterium kansasii*으로 증명되었으나, 치료 초기에는 항산균 도말 양성이어서 결핵으로 생각하고 치료하였으므로 환자군에 포함시켰다. 환자들의 발열상태를 확인하여 진단 당시 발열이 없었던 환자, 열이 있었으나 치료시작 후 2주 이내에 소실된 환자, 그리고 치료시작 후에도 2주 이상 열이 지속된 환자군으로 구분하였다. 체온은 액와에서 측정하여 38.3℃ 이상인 경우에 열이 있는 것으로 정의하였으며, 2주 이상 열이 지속된 경우를 지속적 발열로 정의하였다.

첫째, 치료 시작 후에도 2주 이상 열이 지속된 환자들에서 지속적 발열의 원인 및 임상경과를 조사하였으며, 둘째, 약제감수성이면서 지속발열의 다른 원인을 찾지 못하여 결핵 자체가 지속적 발열의 원인이라고 생각되는 환자(F_{long})를 '지속발열군'으로 정의하고, 진단 당시 발열이 없었던 환자와 열이 있었으나 치료시작 후 2주 이내에 소실된 환자 군과 임상상을 비교하였다.

진단 당시 발열이 없었던 환자와 열이 있었으나 치료시작 후 2주 이내에 소실된 환자는 지속발열군과 같은 숫자의 환자를 무작위로 추출하였으며, 각각 "비발열군" (F_{no})과 "열소실군" (F_{short})으로 정의하였다.

각 군에서 대상 환자의 나이, 성별, 흡연력, 음주력, 결핵 발병의 위험 인자, 과거 결핵의 병력, 동반된 폐외 결핵 유무, 치료까지의 증상의 기간, 임상 증상, 결핵의 진단 방법, 결핵균 도말 및 배양 결과, 약제감수성검사 결과, 혈액 검사 소견 및 흉부 방사선 소견을 조사하여 비교하였다. 결핵 발병의 위험 인자는 당뇨, 악성 종양, 면역억제제의 사용, 만성 음주(알코올을 하루 160g 이상씩 8년 이상 마셨을 경우로 정의), 만성 신부전 또는 만성 간질환, 위 절제술의 병력, 임신, 규폐증, 전신 스테로이드의 사용여부, 그리고 HIV (human immunodeficiency virus) 감염여부를 조사하였다.

임상증상으로는 발열, 오한, 객담, 기침, 야간 발한, 객혈, 흉통, 다른 이유없이 1개월에 2 kg이상의 체중감소, 그리고 호흡곤란 여부를 조사하였다. 혈액 검사소견으로는 백혈구, 적혈구, 혈소판, 호중구 및 임파구, 일반화학검사, 그리고 진단 당시 객담의 항산균 도말정도를 비교하였다. 도말 결과는 고배율(×1000)로 300시야에서 1-2개의 균이 보이는 경우를 '±', 100시야당 1-9개의 균이 보이는 경우를 '1+', 10시야당 1-9개의 균이 보이는 경우를 '2+', 1시야당 1-9개의 균이 보이는 경우를 '3+', 그리고 1시야당 9개 이상의 균이 보이는 경우를 '4+'로 정의하였다[7,8].

흉부방사선 소견은 속립성 결핵의 특징적 소견인 미만성 속립성 결절, 공동의 수와 크기, 폐침윤의 범위, 흉막액의 동반여부를 조사하였다. 전 폐야를 6등분으로 나누어 폐침윤의 정도를 면적 비율로 표시하였으며, 공동이 있는 경우에는 가장 큰 공동의 직경과 공동의 수를 기록하였다. 흉부방사선 소견은 흉부 방사

선과 전문의와 내과의사 2명이 각각 독립적으로 판독하여 종합하였다. 치료시작 후 2주에 가까운 시기에 시행한 흉부방사선소견을 판독하여 방사선소견의 변화 여부를 관찰하였다.

통 계

SPSS/PC+ (Statistical package for the social science, Version 8.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 사용하였다. 연속형 변수에서 3 군의 비교에서는 ANOVA (analysis of variance)와 Duncan's multiple range test를 사용하였고, 범주형 변수들의 비교는 chi-square test와 Fisher's exact 검정법을 사용하였다. 모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고, p값이 0.05미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

발열의 원인이 명백하게 폐 외에 있는 경우로 증명된 환자를 제외한 후, 호흡기 검체에서 폐결핵으로 진단되어 1차 항결핵약제로 치료를 시작한 환자는 총 598명 이었으며, 이 중 진단 당시 열이 없었던 환자는 435명(72.7%), 1차 항결핵약제 치료 후 2주 이내에 열이 소실된 환자는 134명(22.4%), 그리고 2주 이상 열이 지속된 환자는 28명(4.8%)이었다. 2주 이상 열이 지속된 환자 중 25명은 객담에서 균이 배양되었고, 나머지 3명은 각각 기관지 내시경 조직검사, 흉막 조직검사 및 임파절 조직검사상 결핵이 진단되었다. 객담에서 항산균 도말 양성이었던 1명은 균 배양 및 동정에서 *Mycobacterium kansasii*으로 확인되어 미만성 비결핵항산균증으로 진단되었다.

1. 지속적 발열의 원인 및 임상경과

2주 이상 발열을 보인 28명의 평균 나이는 41±16세, 남녀 비는 19:9이었고, 9명(32%)에서 과거에 결핵 치료의 병력이 있었다. 지속적 발열의 원인은 약제열 2명(7.1%), 다제내성결핵 3명(10.7%), 그리고 미만성 *Mycobacterium kansasii* 감염 1명(3.6%)이었으며, 나머지 22명(지속발열군, F_{long})은 약제감수성 결핵이면서 다른 원인이 밝혀지지 않아서 폐결핵 자체가 발열의 원인으로 생각되었다(Fig. 1). 22명 모두 호흡기 검체의 반복적인 일반 세균검사상

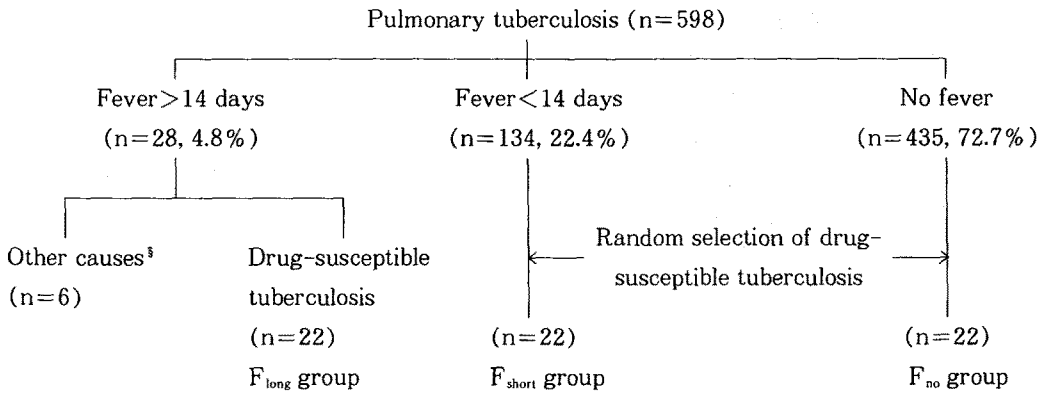

Fig. 1. Patient selection.
Records of a total of 598 patients, who were admitted to Asan Medical Center from January 1996 to March 1999, were reviewed.
§Other causes : drug fever (n=2), multi-drug resistant tuberculosis (n=3), *Mycobacterium kansasii* infection (n=1).

Table 1. Comparison of clinical characteristics and symptoms among groups.

	F_{long} (%)	F_{short} (%)	F_{no} (%)	p Value
Number	22	22	22	
Age (years)	43±16	41±18	43±18	0.95
Sex (M:F)	16 : 6	13 : 9	10 : 12	0.18
Smoking	12 (55)	8 (36)	5 (23)	0.09
Alcoholism	8 (36)	3 (14)	2 (9)	0.05
Risk factors[1]	12 (55)*	2 (9)	4 (18)	<0.01
Extrapulmonary tuberculosis	4 (18)	7 (32)	4 (18)	0.46
Past history of anti-tuberculosis treatment	8 (36)	4 (18)	2 (9)	0.08
Duration of symptom[2] (days)	51±24*	30±20	38±29	0.02
Treatment duration (months)	12.4±3.9*	8.6±3.2	8.3±2.8	<0.01
Symptom				
Chill	5 (23)	11 (50)	1 (5)**	<0.01
Cough	20 (91)	18 (82)	17 (77)	0.61
Sputum	9 (41)	5 (23)	1 (5)	0.06
Chest pain	1 (5)	3 (14)	0 (0)	0.16
Weight loss	16 (73)*	3 (14)	1 (5)	<0.01
Dyspnea	8 (36)	5 (23)	4 (18)	0.36
Hemoptysis	4 (18)	1 (5)	3 (14)	0.37
Night sweat	8 (36)*	3 (14)	1 (5)	0.02

[1]Risk factors for tuberculosis : diabetes mellitus, malignancy, immune suppression, chronic alcoholism, chronic renal failure, chronic liver disease, gastrectomy, use of steroid, and HIV infection.
[2]Duration of symptom from onset of symptoms to the start of treatment.
Data are shown as mean±SD.
*$p<0.05$ compared with F_{short} and F_{no} groups.
**$p<0.05$ compared with F_{long} and F_{short} groups.

세균성 감염의 증거는 없었으며, 폐 외에서도 열의 원인은 찾을 수 없었다. 지속적 발열을 보인 28명 모두에서 치료시작 후 2주 경까지 임상증상, 반복된 항산균 도말검사, 그리고 단순흉부방사선 소견상 뚜렷한 악화를 보인 예는 없었다.

28명 중에서 13명은 동반된 세균감염의 가능성을 고려하여 항생제를 같이 투약하였다. 이 중 12명은 화농성 객담과 같은 전형적인 폐렴의 소견을 보이지 않고 항생제 치료에도 효과가 없어서 단기간 사용 후 중단하였으며, 한 명은 지속적으로 항생제를 병용하여 사용하였다. 3명의 환자는 약제열을 의심하여 일시적으로 약제를 끊었으며, 8명에서는 약제 내성을 의심하여 2차약으로 약제를 변경하였다. 17명에서는 지속적 발열에도 불구하고 계속 1차 약제로 치료하였다. 9명에서 *rpoB* 유전자 돌연변이 검출을 위하여 INNO-LiPA Rif. TB kit (Innogenetics, Belgium) 검사를 시행하였으며, 이 중에서 2명은 RFP 내성으로 판단되었고 나머지 7명은 감수성으로 판명되어 다

Table 2. Comparison of laboratory results among groups

	F_{long} (%)	F_{short} (%)	F_{no} (%)	p Value
Number	22	22	22	
WBC (/mm^3)	9,305±3,419	7,850±2,946	7,218±2,263	0.06
Hemoglobin (g/dL)	10.9±1.9*	12.3±1.7	12.3±1.5	0.01
Platelet($\times 10^3$/mm^3)	299±143	299±124	341±105	0.44
Neutrophil (%)	79.1±11.9	75.6±8.6	61.7±8.1**	<0.01
Lymphocyte (%)	13.1±9.6	14.5±6.3	27.6±7.9**	<0.01
Protein (g/dL)	6.3±1.0	6.5±0.7	7.3±0.5**	<0.01
Albumin (g/dL)	2.8±0.7*	3.2±0.6	3.9±0.5	<0.01
Serum sodium (mEq/L)	131.3±4.9*	134.3±3.1	139.3±2.5	<0.01
AFB smear>2+	13 (59)***	8 (36)	3 (14)	<0.01

Data are shown as means±SD.
*$p<0.05$ compared with F_{short} and F_{no} groups.
**$p<0.05$ compared with F_{long} and F_{short} groups.
***$p<0.05$ compared with F_{no} group.

시 1차 항결핵약제를 투약하였다. *RpoB* 유전자 검사상 RFP 내성으로 진단되었던 2명 모두 후에 약제감수성검사에서 다제내성결핵균으로 판명되었다. *M. kansasii* 감염과 다제내성결핵균 감염을 제외한 24명 모두에서 치료종료가 가능하였으며, 이들의 평균치료기간은 13.1±3.5개월이었다. 약제내성, *M. kansasii* 감염 및 약제열을 제외한 22명에서 열의 지속기간은 평균 21일 이었다(14-102일).

2. 각 군의 임상상, 검사실 소견 및 방사선학적 검사 소견 비교

F_{long}군, F_{short}군, 그리고 F_{no}군 모두 약제감수성 결핵환자이었다. 평균 연령, 성별, 흡연력 및 알코올리즘 환자 수, 폐외결핵 동반 환자 수, 과거 결핵치료력이 있는 환자 수는 각 군 간에 통계학적 차이는 없었다. F_{long}군에서 F_{short}군과 F_{no}군에 비하여 결핵 발병의 위험인자가 있는 환자가 많았으며(55% vs. 9% & 18%, 각각, $p<0.01$) (Table 1), 치료 시작 전 증상의 지속기간이 51±24일로 다른 두 군에 비하여 유의하게 길었다(Table 1).

임상증상을 비교하면 F_{long}군과 F_{short}군에서 F_{no}군에 비하여 오한이 많았으며(23% & 50% vs. 5%, 각각, $p<0.05$), F_{long}군에서 다른 두 군에 비해 체중감소 환자 수가 많았다(73% vs. 14% & 5%, 각각 $p<0.05$). 야간발한은 F_{long}군에서 F_{no}군에 비하여 많았다(37% vs. 5%, $p<0.05$) (Table 1).

내원 당시 시행한 검사 소견상 F_{long}군에서 양 군에 비하여 혈색소, 임파구, 단백질, 알부민, 혈청나트륨이 유의하게 낮았으며, 객담 균도말 검사상 F_{long}군에서 F_{no}군에 비해 균 수가 더 많았다(Table 2).

F_{long}군에서 F_{short}군과 F_{no}군에 비하여 폐침윤의 범위가 넓었으며, 3개 이상의 공동이 있는 경우가 많았다(Table 3). 공동의 존재 여부, 공동의 크기, 속립성 결핵 양상 및 흉막액의 존재 여부는 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

치료기간은 F_{long}군에서 F_{short}군과 F_{no}군에 비하여 의미있게 길었다($P<0.05$).

고 찰

본 연구결과 국내에서 폐결핵으로 입원하여 1차 항결

Table 3. Comparison of radiological findings among groups

	F_{long} (%)	F_{short} (%)	F_{no} (%)	p Value
Number	22	22	22	
Miliary pattern	3 (14)	1 (5)	0 (0)	0.16
Cavity	12 (55)	7 (32)	6 (27)	0.14
Size of cavity (cm)†	3.7±0.4	3.6±1.2	3.2±0.7	0.47
Cavity>3	10 (46)*	2 (9)	0 (0)	<0.01
Extent of infiltrate (%)†	41±22*	26±21	14±17	<0.01
Pleural effusion	10 (46)	12 (55)	5 (23)	0.09

†Data are shown as means±SD.
*$p<0.05$ compared with F_{short} and F_{no} groups.

핵약제로 치료를 시작한 환자 중에서 치료 후에도 2주 이상의 지속적 발열을 보인 환자는 전체 환자의 4.8%에 해당하였다. 아직도 결핵의 유병율 및 약제내성율이 높은 국내에서도 1차 항결핵약제 치료에도 불구하고 지속적인 열의 원인은 대부분에서(79%) 진행된 폐결핵 자체가 원인임을 알 수 있었다. 다제내성결핵은 약 10%(3/28)에서 지속적인 열의 원인이었으나 *rpoB* 유전자 돌연변이 검출법을 이용하여 빠르게 확인할 수 있었고, 동반된 세균성 감염의 가능성은 임상적 판단이 중요하였으며, 약제열은 수일간 약제를 끊어 봄으로서 확인이 가능하였다. 그러나 많은 예에서 성급한 약제의 변경으로 치료기간이 연장됨을 알 수 있었다.

국내의 경우 1995년 전국 결핵실태조사 결과 다제내성율이 5.3%로 보고되어 아직도 국외에 비하여 높은 내성율을 보여주고 있다[9]. 따라서 치료에도 불구하고 열이 지속되면 항상 약제내성의 가능성을 고려하게 된다. 지금까지의 국외 보고들은 지속적 발열 환자와 그렇지 않은 환자군 사이에 약제내성율의 차이가 없었음을 보고하였지만[2-4], 이는 결핵 및 내성결핵의 유병율이 낮은 미국에서 보고된 자료이므로 국내의 현실과는 다를 수 있다. Salomon등은 지속적 발열군에서 의미 있게 약제내성율이 높음을 보고하였다[10]. 그러나 본 연구 결과 국내에서도 지속적 발열의 원인은 약제내성보다는 대부분에서 진행된 폐결핵 자체가 지속적 발열의 원인임을 알 수 있었다. 그러나 약 10%는 다제내성 결핵이었으므로 아직 국내의 현실에서 지속적 발열시 다제내성결핵의 가능성은 항상 염두에 두어야 하겠다. 약제내성이 PF의 원인이라면 열 뿐만 아니라 치료에도 불구하고 세균학적 및 방사선학적 다른 소견들도 악화될 가능성이 있다. 그러나 본 연구 결과에서 보듯이 다제내성결핵 환자도 치료초기에는 뚜렷한 흉부방사선 소견의 악화 또는 균 도말 소견의 악화를 확인하기 어려웠다. 또한 약제 감수성 결핵이라도 치료초기에 방사선 소견이 일시적으로 악화되는 paradoxical response[5,6]를 보일 수 있으므로 치료초기의 일시적인 악화를 보고 약제내성으로 단정하여 약제를 변경하는 것은 부적절 할 가능성이 있다. 약제내성의 가장 큰 위험인자는 과거에 결핵을 앓은 병력이 있는 경우이고, 특히 부적절한 치료를 하였거나 불규칙하게 약제를 복용한 병력이 있다면 약제내성의 가능성이 많으므로 이러한 병력을 고려하여야 하겠다. 최근에는 *rpoB* 유전자를 이용하여 다제내성의 지표로 볼 수 있는 RFP내성을 분자생물학적인 방법을 이용하여 신속하게 확인할 수 있으므로 이 방법을 임상에서 적용할 수 있겠다. 본 연구에서도 9예에서 INNO-LiPA Rif. TB kit (Innogenetics, Belgium)을 이용하여 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 확인하여 RFP내성 여부를 확인하였다. 이 중 7명의 환자는 약제감수성으로 판명되었으며 2명의 환자는 내성으로 진단되었으며,

후에 결핵균 배양을 통한 감수성검사 결과와 일치하였다.

치료 시작시에는 열이 없었으나 치료 도중에 열이 발생하고, 그렇지만 오한을 동반하지 않으며, 피부발진 또는 말초혈액 호산구증다증 등을 동반하면 약제열의 가능성을 먼저 생각하게 된다. 이 경우에는 약제를 수일간 끊어보고 열이 소실되면 약제열로 진단할 수 있으며, 이후 한 가지씩 약제를 시도하여 원인 약제를 가려내어야 한다. 그러나 본 연구에서 지속적인 열을 보인 환자들은 치료 당시부터 열이 있었고, 도중에 열의 양상의 뚜렷한 변화가 없었으며, 피부발진이나 말초혈액 호산구증다증 등도 동반되지 않았다. 그렇지만 2명에서 약제를 끊은 후 열이 가라앉았고, 이후 약제를 한 가지씩 다시 투약하여서 1명은 EMB, 그리고 다른1명은 EMB과 PZA에 의한 약제열로 진단되었다. 따라서 항결핵 치료 시작 전부터 열이 있었고 치료 도중에 열의 양상이 변화가 없어도 약제열의 가능성을 고려하여 일시적으로 약제의 중단을 시도할 필요가 있다고 생각된다.

한 예에서는 1달간의 원인불명열로 검사도중 객담 항산균도말 양성과 폐 침윤으로 폐결핵으로 진단 후 치료를 시작하였다. 그러나 후에 균 배양 및 동정에서 *M. kansasii*로 밝혀졌고, 기저 면역장애로 특발성 CD4+T 임파구감소증으로 판명되었다[11]. 아직 국내에서 비결핵항산균 감염은 결핵과 비교하여 빈도가 낮으므로 항산균 도말 양성이면 결핵을 먼저 생각하고 결핵에 대한 치료를 시작하는 것이 원칙이지만, 비전형적인 양상을 보이거나, 기전 면역질환이 동반된 경우, 미만성 결핵인 경우등에서는 비결핵항산균의 가능성도 염두에 두어야 하겠다. 본 예에서는 *rpoB* 유전자의 염기서열비교법[12]으로 신속하게 *M. kansasii* 감염으로 진단하였고, 약제 변경 후 열이 호전되었다[11].

본 연구에서 약제감수성이면서 지속적 발열을 보인 군은 병력상 결핵발병의 위험인자, 체중감소, 야간발한 등이 많았으며, 치료시작 전 증상의 지속기간이 길었다. 검사상 중성구치는 증가되어 있었고 혈색소, 임파구, 혈장단백질, 알부민, 혈청나트륨의 감소소견을 보였고, 진단 당시 시행한 객담 도말 검사상 더 많은 수의 결핵균이 관찰되었다. 방사선학적으로 3개 이상의 공동이 보이는 경우가 많았으며, 폐침윤의 범위가 넓었다. 이러한 소견은 이전에 보고된 결과들과 유사하며, 장기적이고 진행된 병변임을 시사한다고 생각된다.

따라서 이상의 결과를 고려할 때, 임상적으로 약제내성의 위험인자가 없고, 열이 지속되지만 방사선학적 및 세균학적으로 악화의 증거가 없으며, 폐결핵 자체가 진행된 상태로 판단되는 경우에는 지속적으로 1차 항결핵약제를 투여하면서 경과를 관찰하는 것이 필요하리라 생각된다. 약제 내성의 위험인자가 있거나, 치료에도 불구하고 방사선 소견 또는 임상소견이 지속적으로 악화되는 경우에는 *rpoB* 유전자 검사를 시행하여 조기에 약제내성 여부를 확인하는 것이 도움이 되겠으며, 유전자 검사상 약제내성으로 진단된 경우에는 약제를 2차약제로 바꾼 후 결핵균 배양검사 및 약제내성검사를 확인하는 것이 필요하겠다. 약제열이 의심되는 경우에는 일시적으로 약제를 중단해 볼 수 있으며, 병발된 세균 감염의 가능성도 배제하여야 하겠다.

본 연구결과 지속 발열이 있는 환자군에서 치료기간이 의미있게 길었다($p<0.05$). 성급한 약제변경 등으로 인하여 결핵치료에 가장 효과적인 1차약제를 다른 약제로 변경하므로 인하여 치료기간이 연장되된 것으로 판단되었다. 치료시작시 열이 없거나 2주내에 호전된 군에서도 치료기간이 평균 8개월 이상인 것을 보면 지속 발열 환자에서 치료기간 연장의 원인을 모두 지속 발열로 돌릴 수는 없겠지만, 과거 결핵치료력 및 폐외결핵의 빈도 등 치료기간을 연장할 수 있는 요인들이 각 군간에 차이가 없는 점을 고려하면 지속 발열이 치료기간 연장의 중요한 요인으로 생각된다.

기존의 연구들은 결핵자체에 의한 지속적 발열 환자들 만을 선택하여 분석하였으므로, 지속적 발열 환자 중에서 다른 원인, 예를 들면 약제열, 이 얼마나 되는지 등에 대한 자료는 없었다. 반면에 본 연구에서는 다른 부위의 명백한 열의 원인이 있는 경우를 제외한 모든 환자를 포함하였으므로, 실제 임상에서 지속적

발열을 보이는 환자가 어느 정도인지, 그리고 그 원인의 분포가 어느 정도가 되는지를 확인할 수 있었다. 또한 기존의 연구들에서는 같은 연구에서도 대상 환자들이 사용한 항결핵약제의 조합이 다양했음에 비하여 본 연구는 후향적 연구임에도 불구하고 모두 동일한 약제로 치료한 환자를 대상으로 하였으므로 기존의 연구들에 비해 장점이 있다. 또한 지속적 발열의 원인뿐만이 아니라 지속적 발열에 대한 임상의의 반응, 열이 지속되는 동안 다른 임상적 및 방사선학적 소견의 변화 등도 같이 분석하였다. 그러나 기본적으로 후향적 연구로 시행되었으며, 국내의 특정 3차병원에 입원한 환자들만을 대상으로 하였으므로 국내 전체 환자에 적용하기에는 어렵다는 단점이 있다. 결핵으로 입원하는 환자들은 결핵 자체, 치료의 합병증 또는 병발된 다른 문제가 입원의 원인일 것으로 추정되나, 이 환자들에서 입원 이유에 대한 분석이 이루어지지 않았으므로 열 자체가 입원의 주 원인인 예가 얼마나 되는지는 알 수 없었다. 그러나 진단 당시 38.3℃ 이상의 열이 있거나 치료에도 불구하고 열이 지속되는 환자는 대부분 입원하였을 것으로 추측할 수 있으며, 대부분의 결핵 환자는 외래에서 진료 받는 것이 국내의 현실임을 고려할 때 실제 열이 동반되는 폐결핵 환자의 분율은 훨씬 더 낮을 것으로 생각된다.

결론적으로, 아직 결핵의 유병율 및 약제 내성율이 높은 국내의 현실에도 불구하고 폐결핵 환자에서 1차 항결핵약제 치료 후 2주이상 발열이 지속된 경우는 대부분 약제감수성 폐결핵 자체가 원인이었고 임상 증상, 검사실 소견 및 흉부방사선 소견상 진행된 폐결핵을 시사하고 있음을 알 수 있었다. 약제내성의 위험인자가 없고 진행된 폐결핵의 경우에는 성급한 약제변경에 신중을 기하여야 하겠다.

요 약

연구배경 :

발열은 폐결핵 환자에서 흔히 볼 수 있는 임상증상 중 하나로서, 4제 병합 1차 항결핵요법(6HREZ$_2$) 시작 후 90% 이상에서 1주 이내에 열이 소실되며, 2주 이상 지속되는 경우는 드문 것으로 보고되어 있다. 치료 후에도 열이 지속되는 경우 일부에서는 다른 감염의 동반, 약제 내성, 또는 약제열 등을 의심하여 조기에 약제를 변경하게 되고, 이로 인하여 치료기간이 연장되기도 한다. 아직 약제내성율이 높은 국내의 현실에서 치료에도 불구하고 열이 지속되는 폐결핵 환자의 원인 및 임상상을 알아보고, 적절한 치료지침을 만들기 위하여 본 연구를 수행하였다.

방 법 :

1996년 1월부터 1999년 3월까지 서울중앙병원에 입원하여 폐결핵으로 진단된 후 4제 병합 1차 항결핵요법을 시작한 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 2주 이상 열이 지속된 환자를 대상으로 지속적 발열의 원인을 조사하였고, 이 중에서 지속적 발열의 다른 원인이 없으며 약제감수성인 환자를 "지속적 발열군"으로 정하였다(22명). 진단 당시 발열이 없었던 환자(비발열군)와 치료 시작 후 2주이내에 열이 소실된 환자(열소실군)에서 무작위로 같은 숫자의 환자를 추출하여 각 군간에 임상상 및 검사소견을 비교하였다.

결 과 :

598명의 폐결핵환자 중 28명(4.8%)에서 치료에도 불구하고 2주 이상 열이 지속되었다. 134명(22.4%)은 2주 이내에 열이 소실되었으며, 435명(72.7%)은 진단 당시부터 열이 없었다. 2주 이상 열이 지속된 28명 중 2명은 약제열, 3명은 다제내성결핵, 그리고 1명은 *Mycobacterium kansasii* 감염이 지속적 발열의 원인이었다. 나머지 22명은 약제감수성이면서 결핵 자체이외의 다른 발열의 원인이 없었다. 지속적 발열군은 비발열군 및 열소실군에 비하여 결핵발병의 위험인자가 많았고, 중성구의 증가 및 임파구의 감소와 빈혈 소견이 많았으며, 혈청단백질, 알부민 및 나트륨이 감소되어 있었고, 흉부방사선 소견상 폐침윤의 범위가 넓었으며, 3개 이상의 공동이 존재하는 빈도가 더 높아서, 장기적이고 진행된 폐결핵임을 시사하였다.

결 론:

아직 결핵의 유병율 및 약제 내성율이 높은 국내의 현실에도 불구하고 1차 항결핵약제 치료 후 지속적 발열의 주된 원인은 약제 내성보다는 진행된 폐결핵 자체가 원인이었다. 약제내성의 위험인자가 없고 진행된 폐결핵의 경우에는 성급한 약제변경에 신중을 기하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Mori T, Shimao T, Jin BW, Kim SJ. Analysis of case-finding process of tuberculosis in Korea. Tubercle Lung Dis 1992;73:225-31.
2. Berger HW, Rosenbaum I. Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1968;97:140-3.
3. Kiblawi SO, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1981;123:20-4.
4. Barenes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1987;68:255-60.
5. Bobrowitz ID. Reversible roentgenographic progression in the intial treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1980;121:735-42.
6. Hung S, Chang S. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. Chest 1999;116:1794-7.
7. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: ASM press;1995.
8. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology : A Guideline for the level III laboratory. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention;1985.
9. 보건복지부. 대한결핵협회 : 제7차 전국 결핵실태조사결과, 1995.
10. Salomon N, Perlman D, Firedmann P, Buchstein S, Kreiswirth B, Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Inf Dis 1995;21:1245-52.
11. 박소연, 박재형, 제갈양진, 이지현, 임채만, 이상도 등. 미만성 *Mycobacterium kansasii* 감염과 폐포단백증을 동반한 특발성 CD4+ 림프구감소증 1예. 결핵 및 호흡기질환. 2000;48:377-82.
12. Kim BJ, Lee SH, Lyu MA, Kim SJ, Bai GH, Chae GT, et al. Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA polymerase gene (*rpoB*). J Clin Microbiol 1999;37:1714-20.