

□ 원 저 □

다제 내성 폐결핵환자의 폐절제술에 관한 연구

국립마산결핵병원

권은수, 하현철, 황수희, 이흥렬, 박승규, 송선대

= Abstract =

Pulmonary Resection in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis

Eun Soo Kwon M.D., Hyun Cheol Ha M.D., Su Hee Hwang M.D.,
Hung Yol Lee M.D., Seung Kyu Park M.D., Sun Dae Song M.D.

National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

Background : Recent outbreaks of pulmonary disease due to drug-resistant strains of *Mycobacterium Tuberculosis* have resulted in significant morbidity and mortality in patients worldwide. We reviewed our experience to evaluate the effects of pulmonary resection on the management of multidrug-resistant tuberculosis.

Method : A retrospective review was performed of 41 patients undergoing pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis between January 1993 and December 1997. We divided these into 3 groups according to the radiologic findings : (1) patients who have reasonably localized lesion (Localized Lesion Group ; LLG) (2) patients who have cavitory lesions after pulmonary resection on chest roentgenogram (Remained Cavity Group : RCG) (3) patients who have Remained infiltrative lesions postoperatively (Remained infiltrative group : RIG). We evaluated the negative conversion rate after resection and overall response rate of the groups. Then they were compared with the results of the chemotherapy on the multidrug-resistant tuberculosis which has been outcome by Goble et al. Goble et al reported that negative conversion rate was 65% and overall response rate, 56% over a mean period of 5.1 months.

Results : Seventy five point six percent were men and 24.4% women with a median age of 31 years (range, 16 to 60 years). Although the patients were treated preoperatively with multidrug regimens in an effort to reduce the mycobacterial burden, 22 of 41 were still sputum culture positive at the time of surgery. 20 of 22 patients (90.9%, $p < 0.01$) responded which is defined as negative sputum cultures within 2 months postoperative. Of 26 patients with the sufficient follow up data, 19 have Remained sputum culture negative for a mean duration of 25.7 months (73.1%, $p < 0.05$). The bulk of the disease was manifest in one lung, but lesser amounts of contralateral disease were demonstrated in 15, consisted of 8 in RIG and 7 in RCG, of 41. 12 of 12 patients (100%, $p < 0.01$) who were sputum positive at the time of surgery in LLG converted successfully. 14 of 15 pa

tients (93.3%, $p < 0.05$) with the follow up have completed treatment and not relapsed for a mean period of 25.7 months. The mean length of postoperative drug therapy of LLG was 12.2 months. In RIG, postoperative negative conversion rate was 83.3% which was not significant statistically. There was a statistical significance in overall response rate (100%, $p < 0.05$) of RIG for a mean period of 24.4 months with a mean length of postoperative chemotherapy, 11.8 months. In RCG a statistically lower overall response rate (14.3%, $p < 0.01$) has been revealed for a mean duration of follow up, 24.2 months. A negative conversion rate of RCG was 75% which was not significant statistically.

Conclusion : Surgery plays an important role in the management of patients with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infection. Aggressive pulmonary resection should be performed for resistant Mycobacterium tuberculosis infection to avoid treatment failure or relapse. Especially all cavitory lesions on preoperative chest roentgenogram should be resected completely. If all of them could not be resected perfectly, you should not open the thorax. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1143-1153)

Key words : Multidrug-resistant tuberculosis, Pulmonary resection.

서 론

항결핵 화학치료에 있어서 약제내성 문제는 화학치료 시대 초기에 이미 알려졌다¹⁾. 결핵은 1950년대 SM, INH, PAS 등을 사용한 다제 병합 요법의 도입으로 성공적으로 치료되고, 1970년대 후반 이후 INH와 RFP를 축으로 하는 단기요법이 도입되면서 감수성 환자에서 100% 가까운 치료효과가 보고되고 있다²⁾. 이러한 치료 효율의 상승은 고무적이라 할 수 있지만, 아직도 전세계적으로 결핵은 1년에 800만에서 1000만의 신 환자가 발생하고 1년에 200만에서 300만의 결핵환자가 사망하는 전세계 공중 보건의 중요한 문제가 되고있다³⁾. 또한, 1950년대 결핵에 대한 효과적인 화학요법이 시작된 이후 결핵균들은 여러 가지 항결핵제에 대해 내성을 획득하기 시작하였으며, 1960년대 말에는 항결핵제를 복약하는 환자는 public health에 해가 없다고 생각되어 외래치료로 전환되면서 환자의 치료 순응도를 떨어뜨렸으며 이로 인해 치료실패율과 재발을 그리고 획득 내성율이 증가하였다. 특히, INH와 RFP에 함께 내성을 가진 것으로 정의⁴⁾ 되는 다제내성결핵의 유병율이 증가하여 치료가 잘되지 않고 종종 치명적인 결핵으로 이환 하는 경우가 많아졌다. 실로 다제내성결핵의 치료에 대한 연구는 많지 않고 또

몇몇 연구의 결과는 대단히 실망스러운 정도이다⁵⁻⁷⁾. 따라서 화학요법시대에 폐결핵의 합병증의 치료를 목적으로 하던 수술요법이 폐결핵 자체를 치료하는 목적으로 다시 대두되게 되었다. 이에 저자는 화학치료 실패율이 높은 다제내성 폐결핵 환자에서 폐절제술과 화학요법으로 병합 치료한 결과와 화학요법으로 치료한 결과를 비교 분석하여 다제내성 폐결핵의 효과적인 치료에 지표를 삼고자 하였다.

대상 및 방법

국립마산결핵병원에서 1993년 1월부터 1997년 12월까지 입원 치료를 받은 폐결핵 환자 중 폐절제술을 시행 받은 79예 중 INH와 RFP을 포함하는 2제 이상의 항결핵제에 내성을 가지는 다제내성폐결핵 41예를 대상으로 진료기록을 중심으로 후향적으로 조사하였다.

술전 조사로 흉부 X-선 촬영, 폐기능 검사, 심전도, 일반혈액검사 등을 실시하였고, 대부분의 경우 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 실시하여 병변의 범위와 위치를 확인하고 절제범위를 결정하였다. 수술은 전신마취하에 측와위에서 후방의측흉벽 개흉술로 절개하여 전 폐절제술, 폐엽절제술, 폐구역절제술 등을 시행하였다.

술후 투약기간동안 매월 객담도말 및 객담배양검사와 2개월 간격으로 흉부 X-선 촬영을 실시하였고, 치료 종결후 추적관찰기간에는 1개월 내지 6개월 간격으로 추적 관찰하면서 객담도말 및 배양검사, 흉부 X-선 촬영을 하였다.

전체 41예의 환자는 흉부 X-선 소견상 병변이 한 쪽 폐야에 국한되어 술후에 잔류 병변이 보이지 않았던 국소병변군(Localized Lesion Group : LLG)과 병변이 광범위하거나 양측성으로 나타나 주병변만을 절제한 잔류병변군(Remained Lesion Group : RLG)으로 나누었고, 잔류병변군은 다시 주병변의 절제후 잔류병변에 공동이 있는 잔류공동군(Remained Cavity Group : RCG)과 잔류병변에 침윤성 소견이 남은 잔류침윤군(Remained Infiltration Group : RIG)으로 나누어 객담 배양 검사 결과를 기준으로 각 군의 술후 균음전율(Negative Conversion Rate), 전체치료반응율(Overall Response Rate)을 측정하여 Goble 등에 의한 다제내성폐결핵에 대한 화학치료의 균음전율과 전체치료반응율과 비교하였다. 또한 국소병변군에서 술후에 일차약제로 치료 종결한 경우의 전체치료반응율을 측정하여 같은 방법으로 비교하였다.

통계적 처리 :

균음전율의 비교는 단일 분율의 분석 (analysis of single proportion)중에 이항분포(Binomial distribution)를 이용한 직접 산출법(exact model)을 이용하였고, 전체치료반응율은 단일비율의 분석(analysis of single rate)중에 포아송 분포(poisson distribution)를 이용한 직접산출법(exact model)을 이용하여 p 값을 구하였고, 통계학적 의의는 p 값이 0.05 이하일 때 그 유의성을 인정하였다.

용어 정의 :

- 술후 균음전율 (Negative Conversion Rate) — 수술직전 객담배양결과 양성인 예에서 술후 2개월 이내에 음전된 예의 분율
- 전체치료반응율(Overall Response Rate) — 각 군의 대상 환자들 중 현재 술후 투약기간으로 투약중인 경우, 술후 투약기간중 환자에 의한 투약 임의 중단

및 추적관찰 상실(Follow Up Loss) 된 경우, 치료종결과 함께 추적관찰 상실된 경우, 전화 등의 연락이 불가능했던 경우 등을 제외한 추적관찰 가능했던 환자 중 치료종결하고 재발 없는 상태로 있는 환자의 비율 # Goble 등⁷⁾의 “Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isonizid and rifampin. N Eng J Med. 328 : 527 1993”의 결과; 171명의 환자 중 134명이 추적관찰이 가능하였고 이중 87명이 균음전화되어 균음전율은 65% 였고 47명이 치료 실패하였으며 치료종결 87명중 12명이 재발하여 전체치료반응율은 56% 였고, 추적관찰기간은 투약시작일 부터 산정하여 평균 51개월이었다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

전체 대상 환자는 41예로 남자가 31예, 여자가 10예이었고 16세에서 60세의 연령 분포를 보였으며 중앙치가 31세였다. 이들은 두 차례에서 여섯 차례의 화학치료 과거력을 가지고 있으며 술전에 평균 4.9제의 약제를 사용하였고 술전에 내성을 보인 약제수는 평균 4.8제이었다. 치료 종결한 환자에서 술후 사용하였던 약제수는 평균 4.7제 였고 투약 기간은 평균 12.5개월이었으며, 수술날짜를 기준으로 평균 18.3개월 동안 추적 관찰하였다. 국소병변군은 26예로 남자가 21예, 여자가 5예이었고 술전 내성 약제수는 평균 4.6제이었고, 치료종결환자에서 술후 투약 기간은 평균 12.2개월이었으며 추적관찰기간은 평균 17.0개월이었다. 잔류병변군은 15예로 남자가 10예, 여자가 5예이었고 술전 내성 약제수는 평균 5.3제이었고, 치료종결환자에서 술후 평균 13.4개월간 투약하였고, 평균 20.4개월간 추적 관찰되었다(Table 1).

2. 수 술

주로 이차약제(51.2%)를 술전에 사용하여 평균 4.8개

Table 1. Clinical characteristics

Group	Total	LLG	RLG
No. of patients	41	26	15
Male : female	31 : 10	21 : 5	10 : 5
Age(median)	16-60(31)	16-60(34.5)	17-47(28)
No. of used drugs	4.7	4.6	4.8
No. of resistant drugs	4.8	4.5	5.3
Duration of chemotherapy*	12.5	12.2	13.4
Length of follow up†	18.3	17.0	20.4

* 치료종결된 환자들의 수술 후 투약 기간 (개월수)

† 수술날짜기준 추적관찰기간 (개월수)

Total : 전체환자군

LLG : Localized Lesion Group, 국소병변군

RLG : Remained Lesion Group, 잔류병변군

Table 2. Postoperative regimens

Regimens	LLG	RLG	Total
A : Failed initial treatment			
A1-regimen with previously unused drugs	6	4	10
A2-regimens with previously unused drugs and sensitive first-line drugs	1	1	2
A3-regimen with previously used first-line drugs	6*	1	7
B : Failed retreatment using second-line drugs			
B1-regimen with sensitive drugs	4	0	4
B2-regimen with first-line drugs and sensitive second-line drugs	3	4	7
B3-regimen with second-line drugs and sensitive first-line drugs	2	0	2
B4-regimen with first and second-line drugs	2	2	4
C : Irregular medication			
C1-regimen with sensitive drugs	2	1	3
C2-regimen with first and second-line drugs	2	2	4
Total	26	15	41

*first-line drugs : isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide

Total : 전체환자군

LLG : Localized Lesion Group, 국소병변군

RLG : Remained Lesion Group, 잔류병변군

월간 투약한 후 수술을 시행하였고, 수술 방법은 전폐절제술이 14예, 폐엽절제술이 24예, 구역절제술이 1예, 폐엽절제술과 구역절제술을 병합한 경우가 2예이었다. 수술 합병증 발생율은 14.6%였고 수술로 인한 사망은 없었다.

3. 수술 약제의 조합

환자의 자세한 화학치료력과 내성 약제의 종류를 바탕으로 수술에 사용한 약제를 다음과 같이 분류하였다 (Table 2). 특히, 국소병변군중 다제내성 폐결핵임에

Table 3. Outcome of the resection & chemotherapy in 41 patients with MDR-TB (%)

Group	LLG	RLG	Total
Negative Conversion Rate	100**	80 ^{NS}	90.9**
Treatment Failure	0	45.5	17.2
Treatment Completion	100	54.6	82.8
Relapse	6.7	16.7	9.5
Relapse Free	93.3	83.3	90.5
Overall Response Rate	93.3*	45.5*	73.1*

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ NS : not significant

LLG : Localized Lesion Group, 국소병변군

RLG : Remained Lesion Group, 잔류병변군

Total : 전체환자군

도 불구하고 슬후에 일차약을 사용한 경우가 6에 있었다.

4. 수술의 결과

다제내성 폐결핵 41예 중 현재 투약 중이거나, 슬후 환자가 투약을 임의 중단하고 추적관찰이 불가능해 진 경우나 전화상 연락도 불가능한 경우 등 12예는 조사에서 제외하였다. 슬전 객담 배양 검사 결과 양성인 경우가 22예 중 슬후 2개월 이내에 20예가 음전화되어 수술에 의한 균음전화율은 90.9%로 통계적으로 유의성있게 높았다. 판정불가 12예를 제외한 29예 중 5예 (17.2%)의 치료실패가 있었고, 나머지 24예 (82.8%)는 치료종결 하였으며, 치료 종결한 환자의 슬후 투약 기간은 평균 12.5 개월이었다. 24예의 치료 종결 환자 중 치료종결과 동시에 추적관찰이 불가능해 진 3예를 제외한 21예 중 2예 (9.5%)에서 재발이 있었고, 나머지 19예 (90.5%)에서는 재발이 발생하지 않았다. 따라서 추적관찰이 가능했던 26예 중 5예의 치료실패와 재발 2예가 나타났고 수술날짜를 기준으로 하여 평균 25.7 개월 추적 관찰한 바 19예의 결과가 양호하여 전체치료반응율은 73.1%로 통계적으로 유의하게 높았다(Table 3, Fig. 1). 국소병변군과 잔류병변군의 슬후 사용 약제수, 슬전 내성 약제수, 슬전 과거 치료력, 슬후 투약 기간, 수술날짜

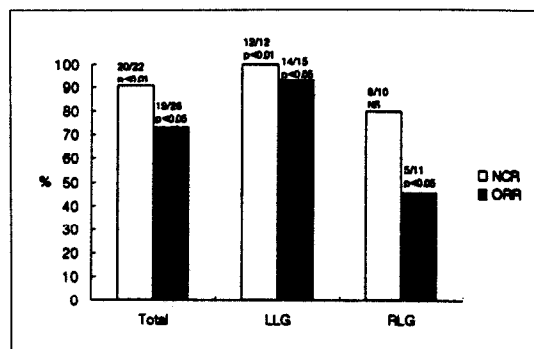


Fig. 1. Negative conversion rate & overall response rate.

N S : not significant

LLG : Localized Lesion Group, 국소병변군

RLG : Remained Lesion Group, 잔류병변군

Total: 전체환자군

NCR : Negative Conversion Rate

ORR : Overall Response Rate

기준 추적관찰기간등은 Student t-test를 이용하여 서로 비교하였으나 통계적 유의성이 없었다.

1) 국소병변군

국소병변군 26예 중 슬전 객담 배양 검사 결과 12예가 수술 직전까지 양성이었으나 슬후 2개월 이내에

모두 음전되어 술후 균음전율은 100%로 통계적 유의성이 있었다. 판정불가 8예를 제외한 18예의 술후 투약 기간은 평균 12.2 개월이었다. 18예 중 3예에서 치료종결과 동시에 추적관찰이 불가능하였고, 나머지 15예 중 1예의 재발이 있었다. 재발 1예는 술전 객담 배양 검사상 양성이었다가 술후에 음전되어 투약 중 술후 5개월에 투약을 임의 중단하고 추적관찰 중 38개월째에 재발된 경우로 그 원인은 투약의 조기 중단에 의한 것으로 여겨지며 현재 투약중이다. 따라서 15예 중 수술 날짜기준으로 평균 25.4 개월의 추적관찰 기간 중 14예의 결과가 양호하여 전체치료반응율은 93.3%로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. INH와 RFP을 포함하는 다제 내성 결핵임에도 불구하고 술후에 일차약제를 사용한 경우가 6예 있어 그 결과를 살펴보면 1예가 판정불가에 해당되었고 5예 중 1예가 치료종결과 동시에 추적관찰이 불가능하였다. 나머지 4예 모두 술후 투약기간 평균 7.5개월로 치료 종결하였는데 1예에서 재발하고 3예는 수술날짜 기준으로 평균 25.7개월의 추적관찰기간 중 양호한 결과를 보였다. 재발한 1예는 수술 직전까지 객담 배양 검사상 양성이었다가 술후에 음전되었으나 술후 5개월 투약후 환자가 투약을 임의 중단하여 추적관찰 38개월 재발하였고 현재 투약중이다. 국소병변군중 술후에 일차약으로 투약한 군의 전체치료반응율은 75%로 통계적으로 유의하게 좋은 결과를 보였다 (Table 3, Fig. 1).

2) 잔류공동군

잔류공동군 7예 중 술전 객담 배양 검사 결과 양성 환자는 4예 였고 그 중 3예에서 술후 2개월 이내에 음전되어 수술에 의한 균음전율은 75%로 통계적으로 차이가 없었다. 잔류공동군 7예 중 5예의 치료실패(71.4%)가 있었고, 2예 (28.6%)는 치료 종결하였으며, 치료종결환자의 술후 투약 기간은 평균 16.7 개월이었다. 전체환자군의 치료실패 5예가 모두 잔류공동군에서 나타났는데, 이중 첫째 예는 술전 객담 배양 검사상 양성이고 술후에도 계속 양전, 음전을 거듭하

다가 술후 1년간 투약후 타대학병원에서 전폐절제술을 시행 받고 9개월간 투약후 치료종결하고 1년간 추적관찰에서 재발 없이 양호한 결과를 보였다. 이 환자의 치료실패원인은 좌하엽의 상구역절제술 후에 좌 상엽에 공동의 발생이 원인으로 추정된다. 둘째 예는 술전 객담 검사 양성이었다가 술후 2개월 내에 음전되었다가 술후 3개월에 양전 되어 현재 39개월째 투약중이고, 셋째 예는 술전 양성이었다가 술후 2개월 내에 음전되었다가 술후 4개월부터 양전 되어 일차약제에서 일차약제와 이차약제를 혼합한 약제조합으로 4개월간 투약후 다시 전폐절제술을 시행하였으나 기관흉막루와 농흉이 발생하여 이차약제로 다시 변경하여 2개월 투약후 타 병원에서 개방성 배농술 시행 후 추적관찰이 불가능하여졌다. 넷째 예는 술전 양성이었다가 술후에 음전된 뒤 술후 3개월부터 양전 되어 술후 14개월간 정도 투약하다 추적관찰이 불가능해지고 전화연락도 불가능하게 되었다. 다섯째 예는 술전 객담 배양 결과 음성이었으나 술후 3개월에 양전 되어 3년 5개월간 투약중이나 현재 객담 검사상 양성 상태이다. 이 환자는 좌측 전폐절제술후 우 하엽에 남은 공동이 원인이 되어 치료 실패한 것으로 추정된다. 치료종결 2예 중 1예 (50%)에서 술후 18개월 투약후 치료종결하고 이후 추적관찰 2개월째에 재발하여 재투약 10월째에 추적관찰이 불가능하게 되었다. 따라서 7예 중 수술날짜기준으로 평균 24.2 개월의 추적관찰 기간 중 1예의 결과가 양호하여 전체치료반응율은 14.2%로 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다 (Table 4, Fig. 2.).

3) 잔류침윤군

잔류침윤군 8예 중 술전 객담 배양 검사 결과 양성 환자는 6예 였고 그 중 5예에서 술후 2개월 이내에 음전되어 수술에 의한 균음전율은 83.3%로 통계적으로 차이가 없었다. 잔류침윤군 8예 중 판정불가가 4예 있었고, 나머지 4예는 치료 종결하였으며, 치료종결환자의 술후 투약 기간은 평균 11.8개월이었다. 치료종결 4예는 수술날짜기준 평균 24.4개월의 추적관찰

Table 4. Outcome according to the postoperative remained lesion on CXR (%)

Group	RCG	RIG	RLG
Negative conversion rate	75 ^{NS}	83.3 ^{NS}	80 ^{NS}
Treatment failure	71.4	0	45.5
Treatment completion	28.6	100	54.6
Relapse	50	0	16.7
Relapse free	50	100	83.3
Overall response rate	14.3 ^{**}	100 [*]	45.5 [*]

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ NS : not significant

RCG : Remained cavity group, 잔류공동군

RIG : Remained infiltration group, 잔류침윤군

RLG : Remained lesion group, 잔류병변군

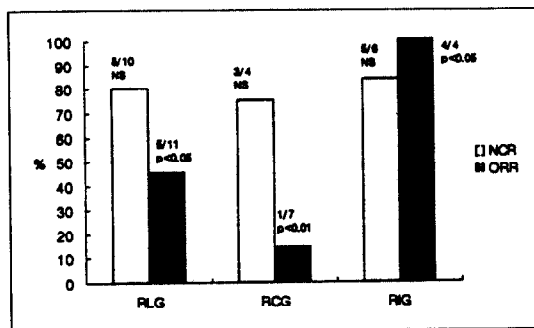


Fig. 2. Outcome according to the postoperative remained lesion on CXR.

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

NS : not significant

RCG : Remained cavity group, 잔류공동군

RIG : Remained infiltration group, 잔류침윤군

RLG : Remained lesion group, 잔류병변군

NCR : Negative conversion rate

ORR : Overall response rate

기간 중 모두 결과가 양호하여 전체치료반응율은 100%로 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 4, Fig. 2).

고 찰

결핵균은 염색체상의 변이가 생겨 항결핵제에 내

성을 유발하게 되는데 INH와 RFP을 동시에 투여하면 INH내성균은 RFP에 의해서 RFP내성균은 INH에 의해서 사멸됨으로 결핵은 치유될 것이다. 그러나 이러한 모델은 화학요법을 부적절하게 시행할 때 무너지게 된다. 단독요법, 불규칙적인 복약, 병용 처방된 약 중에서 한 두 가지 약제를 생략하는 경우, 치료기준에 미치지 못하는 적은 용량, 약의 흡수가 불량한 경우 혹은 잘못된 처방 등으로 인해서 감수성을 가진 결핵균이 치료 후 수개월 이내에 여러 가지 약제에 내성을 가지게 되는 것이다*. 약제내성의 발현 중에서도 INH와 RFP을 포함하는 2제 이상의 항결핵제에 내성을 가지는 것으로 정의*되어지는 다제내성결핵의 발생은 우리 나라에서도 1980년에는 미미하였던 것이 1990년에는 전체 약제내성의 10%미만, 1995년에는 전체 약제내성의 20%이상으로, 급격히 늘고 있다고 할 수 있다¹⁰. 그러나, 불행하게도 다제내성 폐결핵의 치료성적은 50~70%의 균음전율을 보이는 것으로 그 결과가 만족스럽지 못하다^{5,6,7,11}. 그 중에서도 1976년부터 1983년 사이에 National Jewish Center Hospital에서 HIV-negative이며 INH와 RFP을 포함한 여러 가지 약제에 내성이 생긴 환자 171명을 대상으로 하여 연구한 적이 있다. 내성약제의 평균숫자는 5.8가지였고 그들이 투여 받은 약제의 평균숫자는 5.7가지였

다. 균음전환 후 평균 24개월간 복약을 시켰다. 이 연구의 결과, 초기 균음전환율은 65% 였으며 이후 재발된 경우가 있어서 전체치료반응율은 단지 56%였다⁷⁾. 이와 같이 다제 내성 결핵에 대한 내과적 치료성적이 만족스럽지 못하자 폐절제술 등의 외과적 요법이 다제내성폐결핵의 치료목적으로 대두되게 되었다. 이후 다제내성 폐결핵의 수술적 치료에 의한 수술 사망률, 이환율, 합병증 발생률, 균음전환 등에 관한 연구^{12,13)}가 발표되었다. 이네 저자 등은 수술 자체보다도 전체치료반응율로써 폐절제술이 다제내성 폐결핵의 치료에 미치는 영향을 평가하고, 이것을 HIV 음성인 환자들에서 다제내성 폐결핵의 화학치료결과를 연구한 Goble 등⁷⁾의 전체치료반응율, 균음전환율과 비교 분석하였다.

일반적으로 폐결핵의 수술의 적응은 크게 두가지로 나누어 볼 수 있는 데, 첫째 절대적 적응증으로는 하루 600cc이상의 대량 각혈 또는 하루 200cc이상의 심한 각혈, 객담 양성이면서 파괴폐, 기관흉막루, 종양이 의심되는 경우 등이며, 둘째 상대적 적응증에는 중등증의 각혈, 약제 내성 결핵, 기관지 협착, 6개월 이상 계속되는 객담 배양 검사 결과 양성, 개방성 음성 공동, 결핵성 농흉, 비정형 항산균에 의한 감염 등이 알려져있다¹⁴⁾. 그러나 실제로 환자를 놓고 볼 때 이상적인 적응증을 가려내기란 쉬운 일이 아니며 환자 개개인의 상황에 따라 결정되어야 하는 경우가 많으므로 확고한 적응증을 구체적으로 나열하기는 쉬운 일이 아니다^{14,15)}. 본 연구에서 저자들은 병변이 일측 폐야에 국한되어 있는 경우를 우선적으로 수술적응으로 하였고, 주병변이 오랜 약물치료에 변함없이 균양성이거나 반대측 폐가 활동성 미정이거나 작은 공동이 있을 때 또는 일부에 국한된 침윤상 소견이 있는 경우라면 수술로써 주병변 수술후 균수를 줄여 감수성 약물의 치료효과를 극대화하는 것으로 수술적응을 삼았다. 일단 수술의 적응이 되면 수술 안전도를 측정하게 되는데 폐활량

(VC : Vital Capacity)이 기대치의 44~55% 이상, 1초간 강제 호기량 (FEV₁ : Forced Expiratory Volume in 1 second)이 800cc이상이 일반적인 판단기준이 된다¹⁶⁾. 본 저자 등의 연구에서도 수술전 폐기능 검사를 시행하였으나 절제대상이 되는 결핵병소가 있는 폐, 엽, 또는 분절은 통상 폐로서의 기능은 거의 없는 것으로 판단하고 술전 환자의 상태가 일상 생활을 유지 가능한 경우라면 크게 문제시하지 않았다.

수술을 시행하는데 적응증 못지 않게 중요한 것이 수술 시기의 결정이라고 할 수 있다. 수술시기의 결정은 임상적 판단에 크게 의존하게 되는데 Pomerantz 등^{12,17)}은 국한된 병소가 존재하고 내과적 치료가 실패할 가능성이 높을 때 3개월간의 적절한 약물투약후에 내성결핵에 대한 수술이 시행되어야 한다고 하였다. 즉 수술의 이상적인 시기는 재치료 약제로 주병소 및 주위 폐조직의 결핵균의 수를 최소화하되 체내의 결핵균이 아직 현재 쓰고 있는 약제에 감수성을 유지하고 있는 시기가 이론적으로는 최적의 시기가 된다. 이 시기는 재치료 개시후 대략 3~4개월이 지난 시점인 경우가 많다. 본 연구에서도 재치료 약제에 의한 투약이 평균 4.7개월 정도에서 수술이 시행되어졌다. 수술은 전폐절제술, 폐엽절제술, 구역절제술, 폐엽절제술과 구역절제술의 병합요법이 이루어졌다.

수술 후 투약기간에 대해서는 De Groot 등¹⁸⁾은 평균 8.7개월 투약하여 치료율이 80%라고 하였고 Iseman 등¹⁹⁾은 수술 후 18~24개월의 투약으로 치료율이 90%라고 하였다. 이와 같이 수술 후 투약기간에 대한 명확한 기준이 없긴 하지만 본 연구에서의 각 군의 수술 후 투약기간은 전체환자군이 평균 12.5개월, 국소병변군이 12.2개월, 잔류침윤군이 11.8개월이었다. 모두 약 12개월의 투약기간으로 각 군의 전체치료반응율이 73.1%, 93.3%, 100%로 통계적으로 유의하게 증가하였다. 그러나 잔류 공동군은 수술 후 투약기간이 평균 16.7개월로 잔류

침윤균과 비교하여 그 기간이 길었으나 오히려 전체치료반응율은 14.3%에 불과하였고 또한 전체 치료실패 5예가 모두 잔류공동균에 속하였다. 그러므로 국소병변균이나 잔류침윤균은 술후 평균 12개월의 투약으로도 다른 연구^{15,16)}에 못지 않은 결과를 얻을 수 있었다.

술후 약제의 조합에 관한 명확한 기준은 없으나 환자의 자세한 화학치료력과 내성 약제의 종류를 바탕으로 술후에 사용한 약제를 표 2와 같이 분류하였는데 각각의 약물의 조합에 의한 결과에 대해서 연구가 필요하겠지만 한가지 흥미 있는 것은 국소병변균에서 다제내성 폐결핵환자임에도 불구하고 술후에 일차약제를 사용한 경우가 6예 있었고 그들의 전체치료반응율은 75%로 Goble 등⁷⁾의 화학치료의 그것과 통계적으로 유의하게 좋은 결과를 보였고 술후 투약기간도 7.5개월이었다. 앞으로는 수술 시기, 술후 투약기간, 술후 약제 조합에 대한 기준을 정립하는 것이 중요한 문제로 대두 될 것으로 판단된다.

수술에 의한 균음전율과 전체치료반응율을 감안하여 폐 절제의 범위를 정하는 것 또한 어려운 문제로 남아 있다. 본 저자의 연구에 의하면 국소병변균과 잔류침윤균의 전체치료반응율은 93.3%, 100%로서 유사한 결과를 보였으나 잔류공동균에서는 치료실패와 재발로 인하여 전체치료반응율이 14.3%로 통계적으로 의미 있게 감소하였다. 이는 술후에 공동이 잔류하게 될 경우는 광범위 절제를 시행하여야 하고 광범위 절제가 불가능하면 오히려 절제술을 시행하지 않는 것이 타당하리라는 결론에 도달하게 된다. 206예의 폐결핵 환자를 대상으로 폐절제술을 시행한 Rizzi 등¹³⁾은 수술 사망률 3%, 술후 이환율 29.1%, 전체치료반응율을 90%로 보고하면서 이와 같은 높은 술후 합병증 발생율에도 불구하고 환자의 장기적 합병증을 피하기 위해 광범위 절제를 강조하였다. 이 외 다제내성 폐결핵의 폐절제술과 관련한 연구 등에서 Iseman 등¹⁸⁾, Pomerantz 등¹⁷⁾, Van Leuven 등¹⁵⁾,

Robert 등¹⁹⁾도 역시 술후 합병증 발생율이나 이환율을 감수하고 수술을 시행하여 80~90%의 전체 치료반응율을 보고하면서 광범위 절제의 타당성과 다제내성 폐결핵 치료의 보조적 역할로서의 폐절제술의 중요성을 강조하였다.

Park 등²⁰⁾은 다제내성결핵 173예를 대상으로 - 이 중 52%의 환자가 HIV 양성이었다. - 연구한 결과 HIV 양성인 환자와 음성인 환자의 사망률이 각각 72%, 20%로 유의하게 차이가 나긴 하였으나 결과적으로 적절한 치료에 의하여 생존기간을 중앙값 22개월로 연장할 수 있다는 보고를 하면서 새로운 진단기법과 치료전략의 개발을 강조하였다. 본 저자 등은 이번 연구에서 치료자체가 환자의 생명연장과 삶의 질을 향상시킬 것으로 생각되나 치료효율을 증대시키기 위해서는 수술과 화학요법의 병합이 이루어져야 하고 외과적 요법에서는 수술적응에 대한 좀더 명확한 기준, 수술의 시기, 술전 투약 약제의 조합, 수술전 투약기간, 술후 약제의 조합 및 술후 투약기간 등에 대한 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 판단된다.

요 약

연구배경 :

다제내성 폐결핵 환자에서 폐절제술이 다제내성 폐결핵의 치료에 미치는 영향에 관심을 두어 폐절제술과 화학요법 즉 병합요법의 치료 효과를 화학치료 효과와 비교 분석하여 그 결과를 지표로 다제내성 폐결핵의 치료효과를 증가시키는 데 지표를 삼고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

국립마산결핵병원에서 1993년 1월부터 1997년 12월까지 폐결핵 환자 중 폐절제술을 시행 받은 79예 중 INH와 RFP를 포함하는 2제 이상의 항결핵제에 내성을 가지는 다제내성폐결핵 41예를 대상으로 진료기록을 중심으로 후향적으로 조사하였다. 전체 41예의 환자는 흉부 X 선 소견상 한쪽

폐야에 국한된 병변을 절제한 국소병변군과 주병변의 절제후 잔류병변에 공동이 남은 잔류공동군과 침윤성 소견이 남은 잔류침윤군으로 나누어 각 군의 술후 균음전율, 전체치료반응율을 측정하여 Goble 등에 의한 다제내성폐결핵에 대한 화학치료의 균음전율, 전체치료반응율과 비교하였다. 균음전율의 비교는 단일분율의 분석 (analysis of single proportion)중에 이항분포(Binomial distribution)를 이용한 직접산출법(exact model)을 이용하였고, 전체치료반응율은 단일비율의 분석(analysis of single rate)중에 포아송 분포(poisson distribution)를 이용한 직접산출법(exact model)을 이용하여 p 값을 구하였고, 통계학적 의의는 p 값이 0.05 이하일 때 그 유의성을 인정하였다.

결 과 :

전체 대상 환자는 41예로 남자가 31예, 여자가 10예이었고 16세에서 60세의 연령 분포를 보였으며 중앙치가 31세였다. 평균 2.3회의 화학치료 과거력을 가지고 있으며 술전에 평균 4.9제의 약제를 사용하였고 술전 평균 내성 약제수는 4.8제이었다. 수술은 전폐절제술이 14예, 폐엽절제술이 24예, 구역절제술이 1예, 폐엽절제술과 구역절제술을 병합한 경우가 2예이었다. 단순 흉부 X-선 사진상 국소병변군이 26예, 잔류공동군이 7예, 잔류침윤군이 8예 였다. 전체환자군에서 균음전율은 90.9%로 통계적으로 유의하게 높았으며 치료실패 5예와 치료종결후 추적관찰이 가능했던 21예 중 재발 2예가 나타나 전체치료반응율은 73.1%로 통계적으로 유의하게 높았다. 국소병변군의 술후 균음전율은 100%로 통계적 유의성이 있었고, 전체치료반응율은 93.3%로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며 술후 투약기간은 평균 12.2개월이었다. 국소병변군중 술후에 일차약으로 투약한 군의 전체치료반응율은 75%로 통계적으로 유의하게 좋은 결과를 보였고 술후 투약기간은 평균 7.5개월이었다. 잔류공동군의 수술에 의한 균음전율은 75%로 통계적으로 차이가 없었으며, 전체치료반

응율은 14.19%로 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였고 술후 투약기간은 평균 16.7개월이었다. 잔류침윤군의 술후 균음전율은 83.3%로 통계적으로 차이가 없었고, 전체치료반응율은 100%로 통계적으로 유의하게 높았고 술후 투약기간은 평균 11.8개월이었다.

결 론 :

다제내성 폐결핵의 화학치료 과정 중 적절한 시기에 수술을 시행하는 것은 그 치료결과를 상승시키는 효과가 있다. 그러나, 술후에 공동이 남은 환자들은 가능한 광범위 절제를 시행하여야 하며 모든 공동의 절제가 불가능한 경우는 수술하지 않는 것이 타당할 것으로 판단된다. 국소병변군과 잔류병변군중의 잔류침윤군의 술후 투약기간은 평균 12개월 정도로 굳이 18개월 이상의 투약이 아니라 하더라도 그 결과는 양호하며 국소병변군에서 술후 일차약제의 사용도 치료효과를 상승시키는 데 장애가 되지 않는다고 조심스럽게 말할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. McDermott W, Muschenheim C, Hadley SJ, Burn PA, German RV : Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. *Ann Intern Med* 27 : 769, 1947
2. Hong kong chest service/British Research Council : Controlled trial of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6 month, three times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis including an assessment of a combined preparation isoniazid, rifampin and pyrazinamide : result at 30 months. *Am Rev Respir Dis* 143 : 700, 1991
3. Huebner RE, Castro KG : The changing face of tuberculosis. *Annu Rev Med* 46 : 47, 1995
4. Kochi A, Varelzdis B, Styblo K : Multi-resistant

- tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 144 : 104, 1993
5. Somner AR, Brace AA : Ethionamide, pyrazinamide, and cycloserine used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 43 : 345, 1962
6. Jancik E, Zelenka M, Makova M : Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. *Tubercle* 44 : 443, 1963
7. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR : Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 328 : 527, 1993
8. David HL : Drug-resistance in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin Chest Med* 1 : 227, 1980
9. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL : An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 117 : 177, 1992
10. Kim SJ, Bai KH, Hong YP : Drug-resistant tuberculosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 1(4) : 302, 1997
11. 이재철, 이승준, 김계수, 유철규, 정희순, 김영환, 한성구, 심영수 : 다제 내성 폐결핵 환자의 임상상 및 치료에 대한 고찰. *결핵 및 호흡기 질환* 43 : 14, 1996
12. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M : Surgical Management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 52 : 1108, 1991
13. Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, Rossi G, Della Pona C, Massera F : Results of surgical management of tuberculosis : Experience in 206 patients undergoing operation. *Ann Thorac Surg* 59 : 896, 1995
14. Arthur DB, Bernard KC, Lawrence G : Chapter 38, Surgical therapy of tuberculosis, In Rom WN, Garay SM. (Ed.) *Tuberculosis*, p 513, Little, Brown and Company, 1996
15. Van Leuven M, De Groot M et al : Pulmonary resection as an Adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 63 : 1368, 1997
16. Yu HS : Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Assoc* 19 : 634, 1976
17. Pomerantz M, Brown JM : Surgery in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 18(1) : 123, 1997
18. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M : Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Resp Dis* 141 : 623, 1990
19. Treasure RL, Seaworth BJ : Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 59 : 1405, 1995
20. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN : Outcome of MDR-TB patients : Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Med* 153 : 317, 1996