

□ 원 저 □

폐결핵 재치료에서 Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine, Streptomycin(Kanamycin or Tuberactinomycin) 4제요법의 임상 효과

국립 공주 결핵병원

송주영 · 유민규 · 홍재락 · 정재만 · 김영준 · 김문식

= Abstract =

A Clinical Effect of Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine Streptomycin (Kanamycin or Tuberactinomycin) in Retreatment of Pulmonary Tuberculosis

Ju Young Song, M.D., Min Kyu Yoo, M.D., Jae Rack Hong, M.D., Jae Man Jeong, M.D.,
Young Jun Kim, M.D. and Moon Shik Kim, M.D.

National Kongju Tuberculosis Hospital, Kongju, Korea

Background: The serious problems in retreatment of pulmonary tuberculosis are a significant proportion of drug resistance. Preferably retreatment should contain the drugs which has never used before, so drug retreatment is limited in selection. A new antibacterial substance, ofloxacin(OFX) is the activity against mycobacterium tuberculosis and it has been used in the treatment of pulmonary tuberculosis. The present report concerns the result of retreatment of pulmonary tuberculosis patients containing OFX treated at National Kongju Tuberculosis Hospital.

Method: A retrospective study was made through the regular follow up of 92 smear positive cases, who were treated by four drugs regimen between Mar 1991 and June 1994 at National Kongju Tuberculosis Hospital. Four drugs were, namely prothionamide, cycloserine, ofloxacin and streptomycin(kanamycin or tuberactinomycin). The duration of follow up was over one year.

Results:

- 1) Out of 92 cases with positive sputum AFB smear, 67(73%) achieved the negative conversion.
- 2) Considering the negative sputum conversion in all the groups, the vast majority(85%) of sputum conversion occurred within the first 4 months.
- 3) The roentgenological improvement occurred in 49 percent on the whole and when the extent of disease was minimal, moderately, far advanced pulmonary tuberculosis, sputum AFB smear negative response to retreatment was 100%, 93%, 68%, respectively.
- 4) When the duration of patient's illness was less than 1 year, 1 to 3 years, 3 to 5 years and more than 5 years, sputum AFB smear negative response to retreatment was 87%, 76%, 65% and

55%, respectively.

5) Adverse reaction to prothionamide, with complaints of gastrointestinal troubles was common and hepatic dysfunction without jaundice was observed in 7 percent, convulsion in 1 percent. that to cycloserine occurred renal dysfunction & psychosis & convulsion, 2%, 1%, 1%, respectively. Tinnitus with KM occurred in 1% and diarrhea with OFX in 4%.

Conclusion: The duration of patient's illness was shorter, sputum AFB smear negative response rate was better. Radiologic responses were not remarkable, but extent of disease by national tuberculosis association was smaller, the result of retreatment was better. Adverse reaction of the secondary antituberculosis agent was mainly observed gastrointestinal troubles. as regard to tolerance to the secondary drugs the role of the physician is of very important value and toxic effects can be overcome by the strong confidence.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, Retreatment chemotherapy, Four drug regimen, Clinical effect

서 론

대상 및 방법

폐결핵의 재치료는 일찍부터 중요한 문제로 부각되었으나 1960년대까지는 그 당시 재치료 약제가 개발 도입될 때마다 과거에 사용하였던 Isoniazide(INH)에다가 한 가지 새로운 약제를 첨가할 수 밖에 없었고 성적은 전반적으로 좋지 않았다. 그후 1970년대에 Rifampicin(RFP)이 도입됨에 따라 RFP과 Ethambutol(EMB)의 양제병용 또는 한가지를 첨가한 3제 병용에 의하여 비교적 부작용 없이 재치료에 성공할 수 있게 되었다. 현재의 재치료 처방은 Prothionamide(PTA) + Pyrazinamide(PZA) + Cycloserine(CS)을 기본으로 해서 사용가능한 약제를 동원하여 4제 또는 5제 병합 요법을 실시하고 있다.

한편 1980년대에 개발된 Quinolone 계통의 Ofloxacin(OFX)은 광범위 항생제로서 호흡기 질환을 비롯한 여러 감염성 질환에 널리 사용되어 오고 있을 뿐만 아니라 최근에는 폐결핵의 치료에도 일부 사용되고 있으며 그 효능 또한 입증된 바 있다^{1,2)}. 이에 따라 저자들은 재치료 처방으로 PTA + CS + OFX와 주사제로서 Streptomycin(SM), Kanamycin(KM), Tubercinomyacin(TUM)중 하나를 첨가한 4제 요법으로 치료 받았던 환자를 대상으로 하여 임상효과를 조사하였다.

1991년 3월부터 1994년 6월까지 국립 공주 결핵병원에 입원하였던 도말양성 환자중 초치료 또는 재치료에 실패한 환자 92명을 대상으로 하였다.

재치료 처방은 원칙적으로 전에 사용하지 않았던 약제나 내성검사 결과를 참고 하였다. 그러나 병력이 오래되어 효과적인 4제 요법이 어려웠던 경우에는 전에 사용한 적이 있어도 복용기간이 짧았으면 처방에 포함시켰다. 주사제는 SM, KM, TUM중 하나를 선택하였으며 하루 용량은 0.5g~1.0g 였고, 전체 사용량은 100~116gm 이었다. 각 주사제 종류에 따른 효과는 같은 Aminoglycoside임을 감안하여 구분하지 않았다. 경구 약제의 용량은 PTA 500~750mg, CS 500~750mg, OFX 300~600mg을 1일 2회 또는 3회 분복하였다.

OFX + PTA + CS + KM or SM or TUM으로 처방하여 18개월 이상 24개월까지 투여하였다. 추적기간은 1년 이상 이었고 균음전이 계속하여 6개월 이상 지속된 경우는 1년 이하도 포함시켰다.

결 과

1. 성별 및 연령

남자는 58명, 여자는 34명 이었으며, 연령은 31~40

세가 30명(33%)으로 가장 많았다(Table 1).

2. 과거력

치료 시작전의 질병기간은 2년 미만인 45명(49%), 2년이상 5년이내가 36명(39%) 그리고 5년 이상이 11명(12%) 이었다.

3. 임상분류(National Tuberculosis Association)

경증은 1명(1%), 중등증은 15명(16%), 중증은 76명(83%) 이었다. 균음전은 경증이 1명(100%), 중등증이 14명(93%) 그리고 중증은 52명(68%) 이었다(Table 2).

4. 재치료 전의 약제 내성 검사 성적

재치료 전에 모든 대상 환자에 대하여 OFX를 제외한 약제 내성 검사를 실시하였다.

Table 1. Age and Sex Distribution

Age (Years)	Sex		Cases (%)
	Male	Female	
< 20	1	3	4 (4)
21~30	4	13	17 (18.5)
31~40	22	8	30 (33)
41~50	12	5	17 (18.5)
51~60	12	3	15 (16)
> 61	7	2	9 (10)
Total	58	34	92 (100)

Table 2. Extent of Disease by NTA* Classification AND RESULT

Extent of Disease	SPT AFB SMEAR(AFTER TX)		
	Cases(%)	No of POSITIVE	No of NEGATIVE
		Pt(%)	Pt(%)
Minimal	1 (1)	-	1(100)
Moderately	15(16)	1 (7)	14 (93)
Far advanced	76(83)	24(32)	52 (68)
Total			92 (100)

* NTA : National Tuberculosis Association

92명의 환자중 80명이 배양양성으로서 내성검사 결과를 알 수 있었다. INH에 대한 내성은 64명(80%), RFP는 59명(74%), Para-aminosalicylic acid(PAS) 51명(64%), EMB 44명(55%), KM과 SM은 각각 16명(20%), PTA 5명(6%), CS 3명(4%) 그리고 내성이 없는 예도 1명(1%) 있었다.

5. 항결핵제의 과거력

INH는 92명(100%) 전부가 사용하였고, EMB 90명(98%), RFP 87명(95%), PZA 71명(77%), SM 50명(54%), PAS 49명(53%), CS 19명(21%), PTA 18명(20%), KM 15명(16%), TUM 10명(11%) 그리고 OFX 11명(12%) 이었다.

6. 균음전 시기

균음전시기는 치료시작 후 1개월 이내가 24명(36%)으로 제일 많았고, 1~2개월이 14명(21%), 2~3개월은 12명(18%) 그리고 3~4개월은 7명(10%)으로서 4개월 이내의 균음전율은 85% 였다(Table 3).

7. 치료 결과

흉부 엑스선 사진의 변화로 호전, 무변화, 악화의 3그룹으로 분류하였다. 공동 또는 결핵성 음영이 소실되거나 감소된 것을 호전, 변화가 없는 경우를 무변화, 그리고 공동의 크기와 두께가 증가하거나 결핵성 음영이 증가한 것을 악화로 하였다.

세균학적 검사와 흉부 방사선 검사결과를 함께 고려하여 양호(favourable), 불량(favourable)으로 구분하였

Table 3. Time of Negative Conversion

Months	Total Cases	%
<1	24	36
1~2	14	21
2~3	12	18
3~4	7	10
4~5	4	6
5~6	4	6
>7	2	3
Total	67	

Table 4. Overall Results of Treatment

Results of Treatment	Sputum AFB Smear Exam	Chest X-ray	cases(%)
Favourable	+ → -	Improved	45(49)
		Unchanged	22(24)
			67(73)
Unfavourable	+ → +	Improved	4(4)
		Unchanged	11(12)
		Aggravated	10(11)
			25(27)
			92(100)

Table 5. Relation Between Duration of Illness and Sputum AFB smear negative conversion

Duraron of Illness(Year)	Total Cases	Spt AFB smear negative Cases(%)
<1	16	14(87)
1~3	49	37(76)
3~5	17	11(65)
>5	10	5(55)
	92	67(73)

다. 양호로 판정된 67명의 균음전자중 엑스선 사진상 호전은 45명(49%), 무변화는 22명(24%), 악화는 없었다. 그리고 균음전이 안된 25명중 호전은 4명(4%), 무변화 11명(12%), 악화는 10명(11%) 이었다(Table 4).

8. 질병기간과 균음전

균음전은 1년 미만의 질병기간을 가진 16명중 14명(87%), 1년에서 3년 미만은 76%, 3년에서 5년미만은 65%, 5년 이상은 11명중 6명(55%) 이었다(Table 5).

9. 내성 정도와 균음전

3가지 약제에 대한 감수성 및 내성예의 균음전은 71명의 감수성 환자중 52명(73%), 9명의 내성환자중 5명(56%) 그리고 배양이 안된 환자 12명중 10명(83%) 이었다(Table 6).

Table 6. Bacteriological Status, Pretreatment Drug Sensitivity

	Total Cases	Spt AFB smear negative case(%)
Sensitive	71	52(73)
Resistant	9	5(56)
No growth	12	10(83)
	92	67(73)

Table 7. Untoward Reaction

Regimen	Total(%)
No of pts.	92(100)
None	43(47)
G-I Trouble	29(32)
Temporary interruption	2 (2)
Hepatic dysfunction	
Non-icteric	6 (7)
Temporary interruption	2 (2)
Permanent discontinuation	1 (1)
Icteric	-
Renal Dysfunction	
Temporary reduction of dosage	2 (2)
Permanent discontinuation	-
Dermatitis	
Temporary pruritus & rash	9(10)
Others	
Dizziness/convulsion	
Psychosis/tinnitus	8(9)/2(2)
	1(1)/1(1)

10. 부작용

부작용은 위장기능, 간기능(SGOT, SGOT), 신기능, 피부 그리고 기타 장애로 나누었다.

위장기능장애는 소화장애, 구역, 복부 불편감 및 설사를 29명(32%)에서 주로 호소하였다.

간기능 장애는 일시적인 간효소치의 상승이 6명(7%)에게 나타났으며 1명을 제외한 나머지 6명은 PTA의 일시적 중단 또는 자연적으로 간기능이 곧 회복되었다.

신기능 장애는 Creatinine의 일시적인 상승이 2명(2%)에게 나타났으나 CS의 일시적 중단과 용량감소로 신기능은 정상으로 회복되었다.

피부장애는 일시적인 소양감과 발진이 10명(11%)이었고 기타 장애로는 현기증 8명(9%), 경련 2명(2%), 정신병 1명(1%), 이명 1명(1%) 이었다(Table 7).

고 찰

항결핵제의 역사는 1940년대의 SM, PAS를 필두로 해서 1950년대의 INH, PZA, CS, Ethionamide(ETA), PTA 그리고 1960년대의 EMB, 1970년대에 새롭고 강력한 항생제인 RFP이 발표되면서 결핵치료에 신선한 활기를 불어 넣게 되었다.

우리 나라에서 1979년까지의 초기치료는 INH + SM + PAS(또는 EMB)의 18개월 요법이 표준처방으로 이용되었고 1980년대에 들어와서 INH + EMB + RFP의 9개월 요법을 실시하다가 INH + RFP + PZA + EMB(또는 SM)의 6개월 표준 단기요법이 정착되었다. 그후 폐결핵의 초기치료 성적은 매우 괄목할만한 결과를 보여 주었으나 초기치료 실패 및 재치료 실패 환자들의 경우 약제 내성균 빈도가 증가함에 따라 사용 가능한 약제가 매우 제한될 수 밖에 없었다.

재치료 성적은 앞서 언급한 바와 같이 RFP이 사용되기 전까지는 좋지 않았다. ETA, CS에 의한 양제 병합 요법으로 Ramadrishan 등³⁾은 58%의 균음전율, Chaves⁴⁾는 20%의 균음전율을 보고한 바 있다. 또한 3제 병합요법으로 Petty 등⁵⁾은 53%의 균음전율, 한 등⁶⁾은 50%의 균음전율을 보고하였다. 그리고 RFP이 개발되고 나서 재치료 성적은 좋아지기 시작하였는데, Pines 등⁷⁾

은 RFP + other drugs(EMB, capreomycin, PZA, CS or thiacetazone)에 의하여 91%의 균음전율, 홍 등⁸⁾은 RFP + EMB의 양제 병합요법으로 80%의 균음전율, 윤 등⁹⁾은 RFP + PZA + EMB(or PTA or CS)의 3제 병합요법으로 93%의 높은 균음전율을 보고하였다.

한편 재치료를 위한 흉부 엑스선 사진소견은 정 등¹⁰⁾은 20%의 호전을, 서 등¹¹⁾은 70%의 호전을 보고한 바 있으며 본 조사에서는 49%의 호전을 보여 주었다. 이는 재치료를 받고 있는 폐결핵 환자의 상당수는 광범위한 비가역성 병변을 갖고 있기 때문에 균음전율과 흉부 엑스선 사진소견이 일치하지 않는다는 것은 이미 주지하고 있는 바와 같다.

재치료를 균음전시기는 윤 등⁹⁾은 1개월 이내가 43%, 3개월 이내가 85%, 서 등¹¹⁾은 1개월이내가 24%, 3개월이내가 92% 그리고 신 등¹²⁾은 1개월에 14%, 3개월이내가 85%로 보고하였다. 본 조사에서는 1개월이내가 36%, 3개월이내가 75%, 4개월이내가 85%로서 3개월이내의 균 음전율이 타보고보다 낮았으나 대체로 4개월이내에 대부분 음전이 되는 것으로 나타났다. 6개월 이후의 균 음전 경우도 소수 볼 수 있었다.

항결핵제에 대한 감수성 환자의 73%와, 내성 환자의 56%가 그리고 배양이 안된 환자의 83%가 균음전되었다. 균음전은 내성환자보다 감수성 환자에서 높았고 배양이 안된 환자에서는 더 높았다. 이는 감수성균에 의한 감염자와 균이 소량 배출되는 배양음성인 환자의 경우 치료결과가 좋았음을 의미한다.

소위 2차약에 의한 치료성적은 치료를 계속할 수 있었던 환자의 성적뿐만 아니라 부작용으로 인하여 얼마만한 환자가 필요한 기간동안 치료를 계속할 수 있었는가가 문제되었다. 윤 등⁹⁾은 499명의 환자중 193명이 1년 이내 퇴원 하도록하였고 영국결핵협회¹³⁾ 보고에 의하면 117명중 1년이상 치료를 계속한 사람은 14명뿐이었다고 하였다.

부작용은 투약중단을 불가피하게 하는 요소이므로 중요한 일이다. 4제 병용시 부작용은 92명중 49명(53%)에서 관찰할 수 있었으며, 대체로 위장장애, 간기능장애, 신기능장애 및 정신장애로 나눌 수 있었다. 영국결핵협회¹³⁾에 의하면 117명의 환자중 22%가 ETA에 의한 구토증이 있었고, CS을 투여한 예에서 4%의 간

질, 4%의 정신 이상이 나타났다고 보고하였다.

위장장애는 구역, 구토 및 설사 등이 주 증세였으며 구역 및 구토를 일으키는 원인약제는 PTA로 알려져 있는 바 투약을 일시적으로 중단한 예는 2명(2%)이었으나 대부분은 일과성으로 끝났다. 설사의 원인약제는 OFX으로 판단되었으나 투약의 중단없이 대증요법으로 치료되었다.

간기능장애는 간효소치의 상승을 주로 나타내며 이의 원인약제는 PTA로 알려져 있으며 이로 인한 투약의 일시적 중단 예가 2명, 영구적 중단 예도 1명 있었다. 신기능장애의 원인 약제는 CS로 알려져 있으며 본 조사에서는 Creatinine의 일시적인 상승이 2명(2%)에게 나타났으나 용량을 줄임으로써 신기능장애는 곧 소실되었다.

정신장애는 경련 및 정신상태 이상 등이 각각 2명(2%)과 1명(1%) 이었는데 PTA에서 경련 1명(1%), CS에서 정신상태 이상 1명(1%)을 제외한 CS으로 인한 경련 1명(1%)은 용량감소로 소실될 수 있었다.

투약의 영구적인 중단은 꾸준한 대증치료에도 불구하고 PTA에서 2명(2%), CS에서 1명(1%) 있었다. Kobayashi 등¹⁴⁾은 OFX에 대한 부작용은 2%의 설사 이외에는 현저한 부작용은 없었다고 보고한 바 있고, 본 조사에서도 일시적인 설사가 4명(4%)으로서 유사한 결과를 보여 주었으며 그외 특이한 부작용은 관찰되지 않았다.

요 약

연구배경: 우리나라에서 1979년까지의 초치료는 INH + SM + PAS(또는 EMB)의 18개월 요법이 표준처방으로 이용되었고 1980년대에 들어와서 INH + EMB + RFP 의 9개월 요법을 실시하다가 INH + RFP + PZA + EMB(또는 SM)의 6개월 표준 단기요법이 정착되었다. 그후 폐결핵의 초치료 성적은 매우 괄목할만한 결과를 보여 주었으나 초치료 실패 및 재치료 실패 환자들의 경우 약제 내성균 빈도가 증가함에 따라 사용 가능한 약제가 매우 제한될 수 밖에 없었다.

1980년대에 개발된 Quinolone 계통의 Ofloxacin (OFX)은 광범위 항생제로서 호흡기 질환을 비롯한 여

러 감염성 질환에 널리 사용되어 오고 있을 뿐만 아니라 최근에는 폐결핵의 치료에도 일부 사용되고 있으며 그 효능 또한 입증된 바 있다. 이에 재치료 처방으로 PTA + CS + OFX와 주사제로서 Streptomycin (SM), Kanamycin(KM), Tuberactinomycin(TUM) 중 하나를 첨가한 4제 요법으로 치료받았던 환자를 대상으로 하여 임상효과를 조사하였다.

방법: 1991년 3월부터 1994년 6월까지 국립 공주 결핵병원에 입원하였던 도말양성 환자중 초치료 또는 재치료에 실패한 환자 92명을 후향적으로 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과:

1) 객담도말 양성환자 92명중 67명(73%)에서 균음전되었다.

2) 균음전시기는 치료시작후 1개월 이내에 24명(36%)로 제일 많았고 4개월 이내에 85%의 균음전율을 보였다.

3) 흉부 엑스선 사진의 호전은 전체적으로 49% 이었고 균음전율은 흉부 엑스선상 경증, 중등증, 중증에서 각각 100%, 93%, 68% 이었다.

4) 균음전율은 1년미만, 1년에서 3년미만, 3년에서 5년미만, 5년이상의 질병기간에서 각각 87%, 76%, 65%, 그리고 55%이었다.

5) PTA의 부작용은 위장장애가 대부분이었으며 간기능장애, 경련이 각각 7%, 1% 나타났다. CS의 부작용은 신기능장애, 정신병, 경련이 각각 2%, 1%, 1% 이었고, KM에 의한 이명은 1%, OFX에 의한 설사는 4% 이었다.

결론: 환자의 병력이 짧을 수록, 흉부 엑스선상 경증과 중등증 일수록 좋은 성적을 보여 주었다. 초치료 실패환자에서 흉부 엑스선상 중증으로 이행되기전에 재치료가 성공적으로 이루어지면 균음전은 물론 흉부 엑스선상 호전도 보여줄 수 있다.

소수 2차 항결핵제가 부작용으로 중단된 경우도 있었지만, 2차 항결핵제의 부작용은 대부분 위장장애를 호소하기 때문에 환자의 협조하에 규칙적으로 복용토록 하여 완치 되도록 하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Ag. Chemother* **22**:548, 1982
- 2) 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
- 3) Ramakrishnan CV, Devadatta S, Evans C, Kamat SR, Menon NK, Radhakrishna S, Rajagopalan S, Stott H, Tripathy SP, Velu S: Cycloserine plus ethionamide in the treatment of patients excreting isoniazid-resistant tubercle bacilli following previous chemotherapy. *Tubercle* **48**:114, 1967
- 4) Chaves AD, Abeles H, Robins AB: Ethionamide-cycloserine therapy for ambulatory patients with pulmonary tuberculosis unresponsive to standard drugs. *Am Rev Respir Dis* **88**:254, 1963
- 5) Petty TL, Mitchell RS: Successful treatment of advance isoniazid and streptomycin resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide and isoniazid. *Am Rev Res Dis* **86**:503, 1962
- 6) 한지영, 송병석: 2차 항결핵제의 임상효과에 대한 관찰. *결핵 및 호흡기 질환* **20**:13, 1973
- 7) Pines A: Result after retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin and other drugs. *Am Rev Respir Dis* **104**:126, 1971
- 8) 홍영표, 송호성: RFP을 주제로 한 폐결핵 재치료 환자 46예에 대한 임상적 보고. *결핵 및 호흡기 질환* **19**:5, 1972
- 9) 윤영자, 홍영표: 폐결핵 통원 재치료 성적. *결핵 및 호흡기 질환* **28**:51, 1981
- 10) 정종화, 박상임, 김영자, 오옥모, 장병하, 유광현: 장기화학요법을 시행해 오던 중증결핵환자에 대한 PZA, CS, 1314th, KM의 임상효과. *결핵 및 호흡기 질환* **17**:27, 1970
- 11) 서기초: 2차 항결핵제의 효과에 대한 임상적 관찰. *결핵 및 호흡기 질환* **17**:27, 1970
- 12) 신철식, 임영재, 김영준, 고석신, 김문식: 폐결핵 재치료의 prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, streptomycin(kanamycin or tuberactinomycin) 4제 요법 임상효과 **39**:167, 1992
- 13) British Tuberculosis Association: Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* **44**:195, 1963
- 14) Kobayashi H, Takamura K, Kona K, et al: Comparison of DL8280 and amoxicillin in the treatment of respiratory tract infections. *J infect (Tokyo)* **58**:525, 1984