

□ 원 저 □

## 폐결핵 재치료 환자에서 Prothionamide, Cycloserine, Paraminosalicylic acid, Ofloxasine을 이용한 경구 4제 요법의 임상 효과

국립 공주 결핵병원

홍재락 · 유민규 · 정재만 · 김영준 · 손말현

= Abstract =

Clinical Effects of Prothinoamide, Cycloserine, Para-Aminosalicylic Acid, Ofloxasine in Retreatment of Pulmonary Tuberculosis.

Jae-Rak Hong, M.D., Min-Kyu Yoo, M.D., Jae-Man Jeong, M.D.,  
Young-Jun Kim, M.D., Mal-Hyeon Son, M.D.

National Kongju Tuberculosis Hospital

**Background** : Antituberculous therapy is set a short-term therapy used isoniazid(INH), rifampin(RFP), ethambutol(EMB), pyrazinamide(PZA) from 1970s' and treatment rate has been very improved.

But drug interruption or irregular medication due to side effects and resistance of drug are serious problem to retreatment cases, specially. Ofloxasine(OFX), developed from Quinolone at 1980's is effective not only other respiratory infectious disease but also pulmonary tuberculosis. And this is useful drug instead of injection agents for retreatment patients who have side effects to other drugs, lived far distance from medical clinics. So, we will evaluate the effectiveness as four oral drugs involving OFX.

**Method** : A retrospective study was made through the regular follow up of smear positive cases, who treated by four drug, namely, prothionamide (PTA) cycloserine(CS), OFX, paraminosalicylic acid(PAS).

**Results** :

- 1) Out of 66 case with positive sputum AFB smear, 42(64%) cases achieved the negative conversion.
- 2) Considering the negative conversion in all group, 34 case (52%) of sputum conversion

occured within first 6 months, on the extent of disease was minimal, moderate, far advanced pulmonary tuberculosis, sputum AFB smear negative response to treatment was 100%, 78%, 46% respectively.

3) The roentgenological improvement occurred in 38(58%), extent of disease was minimal, moderately, far advanced pulmonary tuberculosis, Roentgenological improvement to retreatment was 75%, 64%, 46%.

4) When the duration of patients 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 100%, 88%, 80%, 52%.

5) On side effects, major problems are gastrointestinal troubles, mild liver function abnormality, psychotic problems, and skin problem(urticaria, itching sensation).

**Conclusion :** The duration & extents of patients illness was shorter & minimal, sputum AFB smear negative response rate was better. Radiologic response is better as shorter duration and minimal extent of disease. But, as disease is longer duration & far advanced, sputum negative conversion & Roentgenological improvement is poor and limited. The adverse reaction was mainly observed gastrointestinal troubles(indigestion, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea) and are well controled by symptomatic management in most patients, as regard to tolerance to the secondary drugs.

---

**Key Words :** Pulmonary tuberculosis, Retreatment chemotherapy, fourdrug regimen clinical effect

## 서 론

1952년 INH가 개발되어 인간은 결핵균에 대하여 강력한 치료를 할 수 있게 되었으며, 곧이어 PZA와 CS이 개발되었으며, 그 뒤로 PTA, Kanamycin(KM), EMB등이 개발되어 결핵의 재치료에 효과적인 병합 요법이 가능해 졌다.

1980년대에 Quinolone 계통의 OFX은 광범위 항생제로 개발되었으나, 폐결핵 치료에 효과를 발휘하여 폐결핵 및 기타 호흡기 감염 치료제로 널리 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 하지만 이와같은 약제의 개발에도 불구하고 폐결핵의 재치료는 여전히 많은

문제를 안고 있다. 어떤 약제의 병합이 가장 효과적이고, 약제의 부작용을 감소시킬수 있을지가 관심의 대상이 되었다. 또한 폐결핵 재치료의 경우, 일반적으로 PTA, CS, PAS등의 3개 약제를 기본으로하여 주사제를 첨가하는 방법이 많이 이용하였으나 주사제는 그것의 효과에도 불구하고 사용상의 어려움및 의료기관에서 멀리 떨어져 거주하는 환자들의 재가 재치료에 상당한 제약을 가져다 주어 오랜 기간에 걸쳐 지속적이며 정기적인 치료를 요하는 환자들에게 치료 중단으로 이어지는 결과를 가져오곤 하였다. 그래서 본 저자들은 결핵의 재치료 처방으로 주사제 제

외한 경구 약제만으로써 PTA, CS, PAS, OFX 등의 4제 요법으로 폐결핵 재치료 환자를 대상으로 하여 그효과를 조사하였다.

## 대상 및 방법

1993년 3월부터 1995년 8월까지 국립 공주 결핵병원에서 입원 치료를 받거나 외래로 통원 치료를 하였던 객담도말 양성 환자중 추적이 가능한 66명의 재치료이상의 환자를 대상으로 후향적인 관찰을 통해 조사하였다. 4가지 경구 재치료 약제는 원칙적으로 전에 사용하지 않았던 약제이거나 내성 검사를 참조하였다. 효과적인 4제 요법이 어려웠던 경우에는 전에 사용한 적이 있어도 처방에 포함시켰다. 약제의 용량은 PTA(375-500mg), CS(500-750mg), PAS(granule, 3.3-10gm), OFX(300-400mg)이며, 1일 2회 또는 3회 분복하였다. PTA, CS, PAS, OFX으로 처방하여 12개월이상 18개월까지 투여하였다.

## 결 과

1) 성별 및 연령 : 남자 51명, 여자 15명이었으며 연령은 40-49세가 20명(30.3%)으로 가장 많았다 (Table 1).

Table 1. Age and Sex distribution.

Age(Years)	Male	Female	Total
10 -19	2	0	2(3%)
20 - 29	4	3	7(11%)
30 - 39	10	4	14(21%)
40 - 49	17	3	20(30%)
50 - 59	10	4	14(21%)
> 60	8	1	9(14%)
Total	51	15	66(100%)

2) 과거력 : 치료 시작전의 질병 기간은 1년이 하는 1명(2%), 1-3년이 8명(12%), 3년-5년이 15명(23%), 그리고 5년 이상의 질병 기간을 가진 환자는 42명(64%)이었다.

3) 임상 분류(National Tuberculous Association) : 경증은 4명(6%), 중등증이 36명(55%), 그리고 중증이 26명(39%)이었다.

4) 약제내성 : 치료 전에 모든 대상 환자에 대하여 OFX을 제외한 내성검사를 시행하여 66명의 환자중 41명이 배양 양성으로서 그 결과를 알수 있었다. INH에 대한 내성은 23명(56%), RFP 23명(56%), EMB 18명(27%), PZA 18명(27%), PAS 11명(17%), PTA 9명(14%), CS 11명(17%), 그리고 KM은 3명(5%)이었으며, 내성이 전혀 없는 예도 10명(15%)이었다. PTA, CS, PAS등의 3개 약제 모두에 내성이 없는 경우는 26명(40%)이었고, 2개 약제에 내성이 없는 예는 9명(14%), 1개 약제에 내성이 없는 경우는 3명(5%), 그리고 3개 약제 모두 내성이 있는 예는 3명(5%)이었다.

5) 항결핵제의 과거력 : INH와 RFP은 모두가 사용하였고 PZA와 EMB은 각각 48명(73%), Streptomycin(SM) 21명(32%), PAS 37명(56%), PTA 38명(58%), CS은 37명(56%), OFX은 13명(20%), KM은 30명(46%), Tuberactinomycin(TUM)은 35명(49%)이었다. PTA, CS, PAS, OFX의 4가지 약제 모두를 처음 복용하는 경우가 32명(49%), 3가지 약제가 처음인 경우 6명(9%), 그리고 2가지 약제 이하는 4명(6%)이었으며, 4가지 약제 모두 복용한 경력이 있는 경우는 20명(30%)이었다.

6) 균음전시기 : 균음전시기는 치료 시작 후 2개월이내가 12명(18%), 6개월 이내는 34명(52%), 12개월내는 40명(61%) 그리고 18개월 내는 42명(64%)이 균음전에 성공하였다.

7) 임상 분류에 따른 치료 성적 : 경증환자 4명은 모두가(100%), 중등증 36명중 21명(58%), 그

리고 중증환자 26명중 17명(65%)에서 균음전되어 전체 대상 환자 66명중 42명(64%)에서 균음전되었으며, 흉부X-선상의 결핵성 음영의 감소는 모두 38명(58%)에서 일어났다(Table 2).

8) 폐결핵 병력에 따른 치료 성적 : 1년 미만의 병력을 가진 환자 1명은 균음전및 흉부X-선상의 호전을 나타내었으며, 1-3년의 병력을가진 환자는 8명중 7명(88%)에서 균음전과, 5명(63%)에서 흉부X-선상의 호전을 보였다.

3-5년의 병력이 있는 환자는 15명중 12명(80%)

에서 균음전과 9명(60%)의 X-선상의 호전을 그리고, 5년 이상의 병력을 갖고 있는 환자는 42명중 22명(52%)의 균음전과 23명(55%)의 흉부 X-선상의 호전을 나타내었다(Table 3).

9) 연령에 따른 균음전 결과 : 20세 미만의 경우는 2명 모두가 (100%) 균음전 되었고, 60세 이상의 경우는 30%의 균음전율을 보여 나이가 증가할수록 균음전율이 감소하는 경향을 보였다 (Table 4).

Table 2. Extent of Disease by NTA (National Tuberculous Association) classification & result

Extent of Disease	Case(%)	No. of Sputum negative conversion	
		No. of(-) Patient	X-ray improvement
Minimal	4(6%)	4(100%)	3(75%)
Moderate	36(55%)	21(58%)	23(64%)
Far Advanced	26(40%)	17(65%)	12(46%)
Total	66	42(64%)	38(59%)

Table 3. Relationship between Duration of illness & Sputum AFB Smear, Chest X-ray Improvement. X-ray Improvement.

Duration of illness(years)	Cases	AFB(-) Conversion	X-ray improvement
< 1	1	1(100%)	1(100%)
1-3	8	7(88%)	5(83%)
3-5	15	12(80%)	9(60%)
> 5	42	22(52%)	23(55%)
	66	42(64%)	38(58%)

Table 4. Result of Sex & Age Distribution and Sputum Negative Conversion.

Age	Case(%)	Spt AFB(-)conversion(%)
10-19	2(3%)	2(100%)
20-29	7(11%)	4(57%)
30-39	14(21%)	11(79%)
40-49	20(30%)	14(70%)
50-59	14(21%)	8(57%)
>60	9(14%)	3(33%)
Total	66(100%)	42(64%)

10) 부작용 : 항결핵제의 부작용은 크게 위장기능 이상, 간기능 이상, 신장기능 이상 및 피부 및 정신 기능 장애등으로 나누었다. 위장기능 이상으로는 소화장애, 구역, 구토, 복부통증, 복부 불편감 및 설사 등으로 41명(62%)에서 나타났다. 간기능 장애는 간효소치의 상승이 3명(5%)에서 나타났으며, PTA의 중단후 1명은 간 효소치가 정상으로 회복되었고 1명은 모든 항결핵제를 중단한후 감소하였으나 다른 1명은 추후 검사가 이루어지지 못하였다. 신기능의 장애는 일시적인 Creatinine 의 상승이 1명(2%)에서 나타났으나, 별 처치없이 정상으로 곧 회복되었다. 피부 이상은 주로 피부 발진 및 소양감과 두드러기가 23명(35%)에서 관찰(Table 5)되었고 정신및 신경기능 장애는 8명(12%)에서 현기증 및 경한 정신병등의 증세를 보였다(Table 5).

Table 5. Side Reaction

Side Reaction	Cases(%)
Gastrointestinal Troubles	41(62)
Hepatic Dysfunction	3(5)
Renal Dysfunction	23(35)
Skin Problems	18(12)
Psychotic Problems	1(2)

Table 6. Result of Sensitivity Drug(Culture (+) in 41)

Number of sensitive drug	case	Spt AFB(-)conversion
3	26	20(77%)
2	9	7(78%)
1	3	2(67%)
0	3	1(33%)
Culture(+)	41	30(73%)
Culture(-)	25	12(48%)
Total	66	42(64%)

11) 감수성 약제 복용에 의한 결과 : 배양 양성 환자 41명중 3개 약제에 감수성이 있는 경우는 26명으로 이중 20명(77%)이 균음전을 보였고, 2개 약제에 감수성이 있는 경우는 9명으로서 이중 7명(78%)이 균 음전 되었다. 1개 약제에만 감수성이 있는 경우는 3명으로 이중 2명(67%)이 균음전되었고, 3개 약제 모두에 감수성이 없는 경우도 3명이 있었으나 이중에도 1명(33%)이 균음전되었다(Table 6).

## 고 찰

폐결핵의 초치료 처방인 6개월 단기요법은 여러나라의 연구 결과에서 그 효과가 입증된 바 있으며, 우리 나라에서도 1981년 이후부터는 4제요법(INH, RFP, PZA, EMB(또는 SM)에 의한 6개월 단기치료를 시행하여 그 결과가 만족할만한 수준에 도달하였다.

화학치료 초기에는 초치료에 실패한 환자의 재치료는 여러 면에서 어려운 점이 많았다. 우선 재치료를 사용할 수 있는 약제(PZA, CS)의 수가 적어 자연히 단독 또는 양제치료를 할수 밖에 없어 그효과가 낮아 대부분은 치료에 실패하였다.

그후에 Ethionamide(ETA)가 개발되어 양제 치료 보다는 약간의 치료 효과를 기대할 수 있게 되었으나, 약의 부작용으로 인한 치료의 조기 중단 및 불규칙 복용이 재치료의 장애가 되어 끝까지 화학치료를 계속하였던 예가 매우 적었다. 곧이어 EMB과 RFP이 개발되어 큰 부작용없이 재치료에 효과적으로 사용되었으나 이들 두 약제가 초치료에 사용된 후에는 재치료 처방이 다시 어렵게 되었다.

한편, 초치료 실패환자와 재치료 실패환자들의 경우는 대부분 약제 부작용으로 큰 고통을 받게 되고 이로 인하여 재치료 성적은 초치료에 비하여 매우 큰 차이를 보여 주게 되었다. 따라서 재치료 처방은 환자 개개인의 과거치료력과 병변의 크기 및 성격에 따라 결정되어야 하고 또한 재치료 및 재재치료에 성공하기 위해서는 주치의와 환자의 정성과 노력을 요구하게 되었다.

본 환자들의 경우에는 수년간 폐결핵으로인하여 고통을 받아온 환자들로서 약제의 다제내성을 보인 경우가 대부분으로 이는 병력, 공동의 수, 투약기간, 그리고 불규칙한 복용등이 내성균과 밀접한 관련이 있는 것<sup>2)</sup>으로 알려져 있다. 본 연구에서는 41명의 배양 양성환자중 3개 약제(PTA, CS, PAS)모두에 감수성인 경우가 26명이었는데 이들중 20명(77%)서 균 음전이 되었다. 이는 이들 약제의 과거 복용여부와는 무관하게 새로운 감수성 약제들의 병합 요법에 의한 결과로 생각된다.

한편 재치료의 균 음전율에 있어서, Ramadrishan<sup>3)</sup> 등은 ETA+CS의 양제요법에 의하여 58%, Chaves<sup>4)</sup>는 20%의 균음전율을 보고하였다. 그리고 전술한 바와같이 RFP과 EMB이 개발되고 나서는 재치료 성적이 좋아지기 시작하였는데, Pines<sup>5)</sup>은 RFP+EMB (PZA, CS 또는 Thioacetazone)에 의하여 91%의 균 음전율을, 홍등<sup>6)</sup>은 RFP + EMB

의 양제요법으로 80%를, 윤등<sup>7)</sup>은 RFP+PZA+EMB (PTA 또는 CS)의 3제 요법으로 93%를 그리고, 신등<sup>8)</sup>은 PTA+CS+PAS+ SM(KM 또는 TUM)의 4제 요법으로 85%의 균 음전율을, 그리고 송<sup>9)</sup>등은 OFX+PTA+CS+SM (KM 또는 TUM)의 4제 요법에 의해 73%의 균음전율을 보고한 바 있으며, 본 연구에서는 성적이 다소 낮은 61%의 균 음전을 보여주었다.

재치료의 흉부 X-선 사진 소견에 있어서, Papovic등은<sup>10)</sup> 내성균 환자의 경우도 내성 약제를 복용시 29%의 호전을 그리고 감수성 약제의 복용시에는 90%의 호전을 보고하였다. 또한 정등<sup>11)</sup>은 20%를, 서등<sup>12)</sup>은 70%, 송등<sup>10)</sup>은 49%를, 그리고 본 연구에서는 58%의 호전을 보여주었다. 이와같이 보고자마다 흉부X-선 사진의 호전 결과가 차이를 보이는 것은 잘 알고 있는 바와 같이 폐결핵 재치료 환자들에서 자주 볼수있는 광범위한 비가역성 병변이 그 원인일 것으로 판단된다.

폐결핵 재치료 있어서 중요한 또 다른 문제는 약제 부작용이다. 이로 말미암아 치료의 조기중단으로 이어져 치료 실패의 큰 원인이 되고 있다.

본 연구에서는 퇴원 환자 중 많은 수가 타 병원 및 의료기관, 결핵 협회등에서 치료를 계속하여 정확한 부작용에 대한 평가는 할 수 없었으나 조사기간을 통하여 보면 총 62명(94%)에 이르는 많은 수의 환자들에서 부작용으로 의심되는 증상을 호소 하였으나 투약중인 약제에 의한 부작용으로만으로 보기에 어려운 경우도 상당수 있었다. 항결핵제의 복용으로 인한 부작용으로 생각되는 것중 가장 많은 것은 소화기계 이상이었으나 대부분의 경우에서는 항결핵제의 중단없이 대증치료로 많은 예에서 증상의 개선을 가져왔다.

한편 감수성 약제의 수와 균 음전율과의 관계에 있어서, 그 수가 많을수록 균음전율이 증가하

는 경향을 보여주었다. 이는 폐결핵 치료의 원칙 중의 하나로 병합요법이 들어가는데 여기에는 감수성 약제의 수가 중요한 역할을 한다는 것은 이미 잘 알고 있는 바와 같다.

## 요 약

**연구 배경 :** 1980년대 들어서 폐결핵의 치료는 INH, RFP, EMB(또는 SM)의 6개월 표준 단기 요법이 정착되었고 치료 성적또한 괄목한 만한 향상을 보여왔으나 초치료 실패 및 재치료 실패 환자에서는 약제 내성 및 약제 부작용으로 인한 치료 중단이 큰 문제가 되었다. 1980년대 개발된 Quinolone 계통의 항생제인 OFX은 감염성 호흡기 질환 치료제로서의 역할을 할 뿐만 아니라, 최근에는 결핵 치료제로 사용되고 있다. 이에 따라 저자들은 PTA, CS, PAS, OFX을 사용하여 폐결핵 환자들의 재치료 또는 재재치료의 임상효과를 알아보았다.

**방법 :** 1993년 3월부터 1995년 8월까지 국립 공주 결핵병원에 입원하였던 객담내 결핵균 양성 환자중 초치료 및 재치료에 실패한 환자로 추적이 가능한 66명을 대상으로하여 후향적 조사를 하였다.

### 결과 :

- 1) 객담내 균음전 : 객담 도말 양성 환자 66명 중 42명(64%)이 15개월내에 객담내 균음전되었다.
- 2) 흉부 X-선상의 호전은 경증에서는 3명(75%), 중등증에서는 23명(64%), 중증은 12명(46%)이었고, 전체적으로는 38명(58%)에서 호전되었다.
- 4) 질병 기간에 따른 균 음전율은 각 100%(병력이 1년 미만), 88%(1-3년), 80%(3-5년) 그리고 52%(5년 이상)이었다.
- 5) 부작용  
PTA의 부작용은 위장관 장애(소화불량, 구역,

구토, 복통등)와 경한 간기능 장애를 보여주었고, CS은 정신상태 이상(주로 불면과 감정장애)이 8명(12%)에서 있었으며, 경련은 없었다. PAS에 의한 위장 장애는 오심, 구토, 복부 불쾌감과 같은 위장장애가 대부분으로 41명(62%)에서 관찰되었다(Table 5).

**결론 :** 폐결핵 치료 역시 다른 모든 질환과 마찬가지로 환자의 병력이 짧을수록, 흉부 X-선상의 병변이 적을수록 좋은 성적을 보였으며, 38명(58%)의 경우에는 X-선상의 호전을 보였으나 일부에서는 매우 제한적이고 더 이상의 호전을 기대하기가 어려울 것으로 생각되는 예도 있었다. 부작용으로는 위장장애(소화장애, 오심, 구토, 변비, 설사)가 주가 되었으며, 위장장애는 대부분의 경우에는는 규칙적인 증상 치료로 많은 호전을 가져왔다

또한 무엇보다도 전문가에 의한 적절한 치료약제의 결정과 지속적인 항결핵제 복용을 위한 정기적인 의사와의 면담 및 추후검사가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H : Therapeutic effect of new antibacterial substance Ofloxacin(DL 8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 131 : 352, 1985
- 2) Julka Papovic : Clinical significance of bacterial resistance to tuberc ulostatics. Disease of chest 34 : 6, 1961
- 3) Ramadrishnan CV, Devadatta S, Evans C, Kamat SR, Menon NK, Rad hkrishna S, Rajagopalan S, Stott H, Tripathy SP, Velu S :

- Cycloserine plus ethionamide in treatment of patients excreting isoniazid resistant tubercle bacilli following previous chemotherapy. *Tubercle* 48 : 1967
- 4) Chaves AD, Abeles H, Robins AB : Ethionamide-cycloserine Therapy for ambulatory patients with pul tuberculosis unresponsive to standard drug. *Am.Rev.Resp.Dis.* 88 : 254, 1963.
  - 5) Pines A : Result after retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin and other drug. *Am. Rev. Resp. Dis.* 104 : 126, 1971
  - 6) 홍영표, 송호성 : RFP을 주제로 한 폐결핵 재치료 환자 46예에 대한 임상적 보고. 결핵 및 호흡기질환 28 : 51, 1981
  - 7) 윤영자, 홍영표 : 폐결핵 통원 재치료 성적. 결핵 및 호흡기 질환 28 : 51, 1981
  - 8) 신철식, 임영재, 김영준, 고석신, 김문식 ; 폐결핵 재치료의 Prothionamide, Cycloserine, Para-aminosalicylic acid, streptomycin (Kanamycin 또는 Tuberactinomycin)의 4제 요법의 임상 효과 측정.결핵 및 호흡기 질환 : 제39권 제2호 1992
  - 9) 송주영, 홍재락, 유민규, 정재만, 김영준, 김문식 : 폐결핵 재치료에서 Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine, Streptomycin(Kanamycin 또는 Tuberactinomycin)의 4제 요법의 임상 효과. 결핵 및 호흡기 질환 42 제3호 1995.
  - 10) 정중화, 박상임, 김영자, 오옥모, 장병하, 유광현 : 장기화합요법을 시행해 오던 중증결핵 환자에 대한 Pyrazinamide, Cycloserine, Prothionamide, Kanamycin의 임상효과.결핵 및 호흡기 질환 17 : 27,1970
  - 11) 서기초 : 이차 항 결핵제 효과에 대한 임상적 관찰. 결핵 및 호흡기 질환 17 : 27, 1970