

□ 원 저 □

폐결핵 재치료에서 Pyrazinamide 복합처방과 Ofloxacin 복합처방의 효과에 관한 비교 연구

국립마산결핵병원 흉부내과, 흉부외과

최인환, 박승규, 김경호, 김진호, 김천태, 송선대

= Abstract =

Comparative Study on the Regimens with Pyrazinamide or
Ofloxacin in the retreatment of pulmonary tuberculosis

In Hwan Choi, M.D., Seung Kyu Park, M.D., Kyeong Ho Kim, M.D.,
Jin Ho Kim, M.D., Cheon Tae Kim, M.D., Sun Dae Song, M.D., Ph.D.

Department of Chest Medicine & Surgery, National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

Objective : In the early short-term therapy of pulmonary tuberculosis, PZA is used for the first two months on 6EHRZ therapy but PZA is not effective in the case of long-term use PZA for retreatment in the sensitive relapse or acquired drug resistance for PZA. But in the endemic area as Korea, if we can't use PZA in the retreatment of pulmonary tuberculosis, we can't expect the success for retreatment of pulmonary tuberculosis, therefore we need new drugs substituting for PZA. In these days, 4-fluoroquinolone derivatives were investigated and only ofloxacin and ciprofloxacin of derivatives were known to be effective but the effectiveness was also not certain because the result was experimental or combined with other bacteriocidal drugs and datas on effectiveness of pulmonary tuberculosis were so little. Therefore these drugs should be use with other two or three strong-acting drugs in the last period of retreatment of pulmonary tuberculosis. The ofloxacin or ciprofloxacin is used in some area in Korea but randomly and needed more study. We did this study for proving the effectiveness of these drugs and establishment of retreatment regimen for pulmonary tuberculosis.

Methods : Retrospective cohort study of 83 drug-resistant pulmonary tuberculosis patients at National Masan Tuberculosis Hospital from Jan. 1994 to dec. 1995 was made. All the patients taken medicine for 2nd anti-tuberculosis regimens for the first time. We separated the patients by two groups. (Group I : OFX+PTA+CS+PAS+Injection, Group II : PZA+PTA+CS+PAS+Injection). We compared the difference between two groups and tested the confidence limit about results after treatment by χ^2 -test and T-test.

Results :

1. The age distribution was most frequent in fourth decade(29.2% in Group I, 37.1% in Group II) and the mean age was 43.9 year in Group I, and 39.0 year in Group II, but had no significant difference between two groups. The sex distribution was more frequent in the males(68.8% in Group I, 85.7% in Group II), but had no significant difference.
2. Family history was 29.2% in Group I, 28.6% in Group II, but had no significant difference.
3. In the respect of extent of disease, far-advanced state was 60.4% in Group I, 74.3% in Group II, but had no significant difference.
4. The side effects for drugs showed in 58.3% in Group I and 65.7% in Group II, and the gastrointestinal trouble showed 25.0% in Group I and arthralgia 34.3% in Group II predominantly respectively and had the significant difference($p<0.05$).
5. The negative conversion rate on sputum AFB smear was 87.5% in Group I and 80.0% in Group II, but had no significant difference. But the negative conversion rate on sputum AFB culture was 83.3% in Group I and 57.1% in Group II and had the significant difference($p<0.05$).
6. The success rate of treatment was 87.5% in Group I and 83.3% in Group II but had no significant difference.

Conclusion : In the retreatment of pulmonary tuberculosis, ofloxacin is useful drug for the patients who are not available to use PZA and can be use effectively substituting for PZA.

Key Word : Retreatment, Pulmonary tuberculosis

서 론

폐결핵의 재치료 처방은 과거에 사용한 적이 있는 약제의 사용은 가급적 피하고 현재까지 사용하지 않았던 새로운 약제들을 가능한대로 복합 처방하여 사용하는 것을 원칙으로 한다. 그러나 단기 폐결핵 초치료 처방으로 1980년대 9EHR (Ethambutol + Isoniazid + Rifampicin, 이후 EHR)과 1990년부터 6EHRZ(Ethambutol + Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide, 이후 EHRZ)^{1,2)}를 사용한 이후 폐결핵의 재치료 처방은 약제에 감수성 재발로 판단될 경우 초치료에서 사용하였던 처방을 기간을 연장하여

사용하고, 약제에 내성 재발로 판단되거나 감수성 검사 결과 초치료 처방에 내성이 획득된 것으로 판단될 경우 PTA(Prothionamide, 이후 PTA)+CS (Cycloserine, 이후 CS)+PAS (Para-aminosalicylic acid, 이후 PAS)를 근간으로 PZA의 사용에 커다란 문제가 없을 경우 PZA를 첨가하여 재치료를 하게 되며 이러한 처방으로 치료를 종결할 수 있었던 환자에서의 치료성적은 나쁘지 않다고 보고되고 있다^{3,4)}.

그러나 재치료 처방은 초치료 처방에 비하여 독성부작용의 발생률이 높으므로 사전에 간기능, 신기능검사 등을 포함해서 기왕력, 가족력 등 앞

으로 사용할 약의 부작용에 관련된 사항을 자세히 알아봄과 동시에 이러한 약제의 독작용을 극복해 가면서 충분한 기간동안 장기치료를 완수할 수 있도록 담당의사와 환자의 노력이 절실한 실정이다^{5,6)}.

한편 국가결핵관리중 초치료 단기 표준요법에 PZA는 6EHRZ에 포함되어 치료초기에 2개월간만 사용되고 있지만, 약제에 감수성 재발로 재치료에 장기간 사용된 경우와 감수성검사 결과 내성이 획득된 경우는 PZA를 사용하지 않는 것이 바람직하며 PZA를 추가하여 사용하지 못하는 경우 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 나라의 경우는 재치료 처방에 대하여 100% 신뢰를 하기가 힘든 실정으로 PZA와 대치가 가능하거나 재치료 처방을 보완해 줄 수 있는 약제의 개발이 시급한 실정이다. 최근 4-Fluoroquinolone 제제가 개발되면서 약간 희망을 가질 수 있게 되었으나 현재까지 효과가 있는 것으로 알려진 제제는 Ofloxacin(이후 OFX)과 Ciprofloxacin(이후 CPFX)에 불과하고 일부에서 이러한 제제에 대한 약효가 입증되었다고는 하지만 대부분이 실험실적인 결과와 약제의 살균작용이 강한 약제와 같이 투여하여 얻어진 결과⁷⁻¹²⁾이기 때문에 항결핵제로는 일부에서만 사용되고 있으며, 결핵 치료 효과에 대한 충분한 자료가 없기 때문에 확실한 효과가 알려져 있는 다른 항결핵제 대신에 사용하거나 이 제제를 한가지만 사용해서는 안되고 단지 폐결핵 재치료의 최후에 사용하되 최소한 2-3개의 효과적인 다른 2차약제와 병용해야 한다고 알려져 있다¹³⁾. 또한 우리나라에서 OFX와 CPFX가 사용되고 있는 경우에도 일부에서는 정립된 지침이 없이 무분별하게 사용되고 있으며, 이에 대한 연구 또한 미흡한 실정으로 폐결핵 재치료에 대한 Regimen의 정립과 이러한 제제의 효과에 대한 검증이 시급하다.

이 연구는 PTA+CS+PAS+주사제(Streptomycin, 이후 SM; Kanamycin, 이후 KM; Tuberactinomycin, 이후 TUM 중 하나)에 PZA를 포함시켜 치료한 환자군과 PZA를 사용할 수 없기 때문에 OFX를 포함시켜 치료한 환자군에서의 치료효과를 비교함으로써 결핵 재치료시의 올바른 Regimen을 정립시키고자 실시하였다.

대상 및 방법

1994년 1월부터 1995년 12월까지 2년동안 국립 마산병원에 입원하였던 재치료 환자로서 2차약제를 처음 처방한 83명을 OFX+PTA+CS+PAS+주사제를 사용하는 처방군(이후, Group I)과 PZA+PTA+CS+PAS+주사제를 사용하는 처방군(이후, Group II)으로 분류하여 연구하였다. 재치료 처방은 원칙적으로 내성검사 결과를 참고하여 전에 사용하지 않았던 약제를 복합처방하였으며, Group II는 PZA를 과거 초치료에 처방받거나 2개월만 쓴 경우로 처방에 PZA를 포함할 수 있었던 군이고 Group I은 PZA를 사용할 수 없는 경우로 처방에 OFX를 포함시킨 군이었다. 사용한 항결핵 약제의 용량은 환자의 상태에 따라 PTA 500~750mg/day, CS 500~750mg/day, PAS 6.6~10g/day, PZA 1.5~2.5g/day, OFX 300~600mg/day를 사용하였다. 주사제는 SM, KM, TUM중 하나를 선택하여 전체 용량 100~120g 이내로 투여하였으며, 각 주사제 종류에 따른 효과는 같은 Aminoglycoside임을 감안하여 구분하지 않았다. 기본 처방 기간은 18개월~24개월이었고, OFX의 투약기간은 1년으로 하였다. 추적 기간은 1년 이상이었고 균음전이 계속하여 6개월 이상 지속된 경우는 1년 이하도 포함시켰다. 연구에서 사용한 결핵환자의 진단기준과 분류는 ATS(American Thoracic Society)의 분류¹⁴⁾를 사용하였다.

자료의 수집은 잘 고안된 조사표를 이용하였고, 수집된 자료는 Dbase III+를 이용하여 입력하였으며, 입력된 자료는 SPSS 6.01 for windows를 이용하여 χ^2 -test와 T-test를 실시하여 유의성 검증을 하였다.

결 과

1. 일반 특성

연령분포는 Group I 이 50세 이상이 39.6%로 많았고 Group II는 30대가 37.1%로 많았으나 유의한 차이는 아니었고, 평균연령도 Group I 이 43.9세로 Group II의 39.1세보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 성별중 남자는 Group II가 85.7%로 Group I 의 68.8%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 1).

Table 1. General Characteristics

Characteristics	Group I	Group II
Age Group($\chi^2=4.18$, $p>0.05$)		
-29	8(16.7%)	6(17.1%)
30-39	14(29.2%)	13(37.1%)
40-49	7(14.6%)	9(25.7%)
50-	19(39.6%)	7(20.0%)
Mean \pm SD	43.9 \pm 13.6	39.1 \pm 10.8
Sex($\chi^2 = 3.18$, $p>0.05$)		
Male	33(68.8)	30(85.7)
Female	15(31.3)	5(14.3)
Total	48(100.0)	35(100.0)
	(57.8)	(42.2)

2. 생활 습관

흡연을 하는 경우는 Group II가 68.6%로 Group I 의 58.3%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었고, 음주를 하는 경우도 Group II가 68.6%로 Group

I 의 54.2%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 2).

Table 2. Habitual Characteristics

Characteristics	Group I	Group II
Smoking($\chi^2=0.91$, $p>0.05$)		
Smoker	28(58.3)	24(68.6)
Non Smoker	20(41.7)	11(31.4)
Drinking($\chi^2=1.75$, $p>0.05$)		
Drinker	26(54.2)	24(68.6)
Non Drinker	22(45.8)	11(31.4)
Total	48(100.0)	35(100.0)
	(57.8)	(42.2)

3. 과거력

동반질환이 있는 경우는 Group I 이 33.3%로 Group II의 31.4%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었고, 합병증이 있는 경우도 Group I 이 18.7%로 Group II의 8.6%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 가족력이 있는 경우는 Group I 이 29.2%로 Group II의 28.6%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 3).

Table 3. Patient History

Characteristics	Group I	Group II
Combined Disease($\chi^2=0.33$, $p>0.05$)		
Yes	16(33.3%)	11(31.4%)
No	32(66.7%)	24(68.6%)
Complication($\chi^2=6.30$, $p>0.05$)		
Yes	9(18.7%)	3(8.6%)
No	39(81.3%)	32(91.4%)
Family History($\chi^2=0.00$, $p>0.05$)		
Yes	14(29.2%)	10(28.6%)
No	34(70.8%)	25(71.4%)
Total	48(100.0)	35(100.0)
	(57.8)	(42.2)

4. 치료력

처음 진단받은 기관으로 Group I 은 보건소 60.4 %, 의원 20.8%, 병원 18.8%의 순이었고 Group II 는 보건소 62.9%, 병원 31.5%, 의원 5.7%의 순이었으나 유의한 차이는 아니었다. 초치료처방은 Group I 이 HERZ(S or K)가 60.4%로 가장 많았고 HER(S or K) 31.3%, 기타 8.3%의 순이었고 Group II 는 HER(S or K)가 57.1%로 가장 많았고 HERZ(S or K) 31.4%, 기타 11.4%의 순으로 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)가 있었다. 입원전 치료 횟수는 Group I 이 2.4회로 Group II 의 2.0회보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 입원전 항결핵치료에서 규칙적으로 치료한 경우는 Group I 이 54.2%로 Group II 의 42.9%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 4).

Table. 4. Treatment History

Characteristics	Group I	Group II
First Diagnostic Place($\chi^2=6.03$, $p>0.05$)		
Public Health Center	29(60.4)	22(62.9)
Clinic	10(20.8)	2(5.7)
Hospital	9(18.8)	11(31.5)
Regimens of Past Treatment($\chi^2=6.95$, $p<0.05$)		
HERZ(S or K)	29(60.4)	11(31.4)
HER(S or K)	15(31.3)	20(57.1)
Others	4(8.3)	4(11.4)
Number of Treatment		
Mean \pm SD	2.4 \pm 1.1	2.0 \pm 0.9
Regularity of Previous Medication Intake ($\chi^2=1.04$, $p>0.05$)		
Regular	26(54.2)	15(42.9)
Irregular	22(45.8)	20(57.1)
Total	48(100.0) (57.8)	35(100.0) (42.2)

5. 입원시 증상 및 질병 분류

입원시 호소한 증상은 전체적으로 기침이 90.4%로 가장 많았고, 가래 65.0%, 호흡곤란 32.5%, 체중 감소 27.7%, 혈담 13.2%의 순이었으며, 증상이 없는 경우도 1.2%였다. Group 간에 입원시 호소한 증상의 차이가 없었다. 입원시 병변의 범위에 따른 분류는 전체적으로 중증이 66.3%로 가장 많았고 중등증 30.1%, 경증 3.6%의 순이었으며, Group I 은 중증이 60.4%, 중등증이 37.5%, 경증이 2.1%, Group II 는 중증이 74.3%, 중등증이 20.0%, 경증이 5.7%였으나 Group 간에 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table. 5. Symptom & Classification of Disease

Characteristics	Group I	Group II
Symptoms on Admission		
Cough 41(85.4%)	34(97.1%)	
Sputum	29(60.5)	25(71.4)
Dyspnea	12(23.0)	15(42.9)
Weight Loss	14(29.2)	9(25.7)
Blood-tinged Sputum	8(16.7)	3(8.6)
Chest Pain	2(4.2)	1(2.9)
Others	1(2.1)	1(2.9)
None	1(2.1)	-
Classification of Disease($\chi^2 = 3.38$, $p>0.05$)		
Minimal	1(2.1)	2(5.7)
Moderately Advanced	18(37.5)	7(20.0)
Far Advanced	29(60.4)	26(74.3)
Total	48(100.0) (57.8)	35(100.0) (42.2)

6. 입원시 검사 소견

입원시 객담도말검사에서는 모두 양성이었으며, 배양검사에서 양성인 경우는 Group I 이 91.7%로 Group II 의 74.3%보다 유의($p < 0.05$)하게 많

았다. 약제 내성검사결과 INH와 RFP 동시에 내성이 있는 경우는 Group I 이 75.0%로 Group II의 62.9%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었고 RFP에 내성이 획득된 경우는 Group I 이 11.4%, Group II가 7.7%, INH에 내성이 획득된 경우는 Group I 이 2.3%, Group II가 3.8%였으나 유의한 차이는 아니었다. OFX와 PZA에 대한 약제내성검사결과 PZA에 내성이 있는 경우는 Group I 이 34.1%, Group II가 23.1%, OFX에 내성이 있는 경우는 Group I 이 6.8%, Group II가 7.7%이었으나 유의한 차이는 아니었다(Table 6).

Table 6. Laboratory Finding

Characteristics	Group I	Group II
Culture($\chi^2 = 4.63, p < 0.05$)		
Positive	44(91.7)	26(74.3)
Negative	4(8.3)	9(25.7)
Resistance of INH, RFP($\chi^2 = 0.40, p > 0.05$)		
None 2(4.5)	1(3.8)	
INH Only	1(2.3)	1(3.8)
RFP Only	5(11.4)	2(7.7)
INH + RFP	36(81.8)	22(84.6)
Resistance of OFX, PZA($\chi^2 = 0.95, p > 0.05$)		
None	26(59.1)	18(69.2)
PZA	15(34.1)	6(23.1)
OFX	3(6.8)	2(7.7)
Total	48(100.0)	35(100.0)
	(57.8)	(42.2)

7. 처방에 대한 부작용 및 치료중단 사유

약제에 대한 부작용을 호소한 경우는 전체적으로 61.4%였으며, 부작용중 위장장애(20.4%), 관절통(19.3%), 피부관련 증상(12.0%) 등을 호소한 경우가 많았다. Group I에서는 위장장애를 호소한 경우가 25.0%로 가장 많았고 피부관련 증상을 호소

한 경우가 12.6%로 많았으나 Group II에서는 관절통을 호소한 경우가 37.2%로 가장 많았고 위장장애(14.3%), 피부관련 증상(13.2%), 정신과적 증상(13.2%) 등을 호소한 경우가 많았다. 치료를 끝까지 완료한 경우는 전체의 96.4%였으며, Group I에서는 약제에 의한 부작용으로 1예, 사망으로 1예가 완료하지 못하였고, Group II에서는 사망으로 1예가 치료를 끝까지 완료하지 못하였다(Table 7).

Table 7. Side Effect of Treatment

Side Effect	Group I	Group II
None	20(41.7)	12(34.3)
Abdominal Discomfort	12(25.0)	5(14.3)
Arthralgia	3(6.3)	13(37.2)
Skin Effects	6(12.6)	4(13.2)
Psychosis	3(6.3)	4(13.2)
Drug Hepatitis	1(2.1)	3(8.6)
Diarrhea	2(4.2)	1(2.9)
Headache	2(4.2)	1(2.9)
Drug Fever	2(4.2)	-
Hypothyroidism	1(2.1)	-
Others -	2(5.8)	
Stopping Causation of Medication		
Side Effect of Drug	1(50.0)	-
Death	1(50.0)	1(100.0)
Total	48(100.0)	35(100.0)
	(57.8)	(42.2)

8. 치료결과

객담도말검사상 균이 음전화된 경우는 Group I 이 87.5%로 Group II의 80.0%보다 높았고, 평균 균음전 기간도 Group I 이 4.0개월로 Group II의 4.6개월보다 짧았으나 유의한 차이는 아니었다. 객담배양검사상 균이 음전화된 경우는 Group I 이 91.7%로 Group II의 82.9%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었고 평균 균음전 기간은 Group I 이

2.1개월로 Group II의 2.2개월보다 짧았으나 유의한 차이는 아니었다. 치료결과는 Group I이 87.5%로 Group II 80.0%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 8).

Table. 8. Treatment Result

Characteristics	Group I	Group II
Negative Conversion by Smear($\chi^2=0.86, p>0.05$)		
Yes	42(87.5%)	28(80.0%)
No	6(12.5)	7(20.0)
Mean \pm SD	2.1 \pm 0.3	2.2 \pm 0.4
Negative Conversion by Culture($\chi^2=1.48, p>0.05$)		
Yes	44(91.7)	29(82.9)
No	4(8.3)	6(17.1)
Mean \pm SD	3.1 \pm 3.3	3.1 \pm 4.2
Result of Antituberculosis Medication ($\chi^2=0.86, p>0.05$)		
Success	42(87.5)	28(80.0)
Failure 6(12.5)	7(20.0)	
Total	48(100.0) (57.8)	35(100.0) (42.2)

고 찰

폐결핵 재치료에 있어서 치료처방은 감수성 재발인지 내성 재발인지 추정할 수 없는 경우 우선 과거에 사용한 약제를 써서 경과를 보면서 재치료 시작시의 약제내성검사 결과가 보고되면 환자의 임상상에 따라 처방을 조정해야 한다. 그러나 환자의 상태가 심각할 경우는 재치료의 처음부터 과거에 사용하지 않은 약제들의 병용처방으로 약제내성검사 결과에 따라 처방을 수정하는 등 초치료처방과는 달리 처방의 종류가 다양해질 수 있는 여건을 안고 있다. 한편 재치료처방은 과거에 사용하였던 약은 쓰지 말고 모두 새약으로 바꾸어 쓰고, 효과가 약한 약은 삼제병용으로 만족

하지 말고 사용가능한 모든 약을 환자의 상태를 참고하여 사용하는 것을 원칙으로 한다⁵⁾. 1976년 국제항결핵연맹 치료위원회에서 추천한 재치료처방¹⁵⁾이 있으나 초치료처방이 과거와는 많이 달라졌고, 우리나라의 경우 국민들의 생활여건이 많이 향상되었기 때문에 재치료처방은 다시 한번 재고되어야 할 것이다. 따라서 우리나라의 표준 초치료처방이 INH+RFP+EMB의 9개월 단기치료나 INH+RFP+PZA+EMB(SM)의 6개월 단기치료가기 때문에 추천된 재치료처방 중 현재 우리나라에서 사용할 수 있는 처방은 PZA+PTA+CS를 근간으로 한 것으로 우리나라가 결핵의 호발지역임 생각하여 사용가능한 약들을 모두 동원해야 할 것이다. 재치료의 치료기간에 관해서는 아직 명확하게 밝혀진 연구결과가 없으나 환자의 임상상태를 참고하여 18개월 또는 그 이상의 치료를 하고 있는 경향이다.

저자들은 초치료에 PZA를 처방않거나 2개월만 처방한 경우 PZA+PTA+CS+PAS+SM(KM or TUM)처방과 새로운 치료약제 OFX를 처방한 경우 OFX+PTA+CS+PAS+SM(KM or TUM)처방에 의한 5제요법을 시도하여 치료결과를 비교연구하였다. 본 연구에서 사용한 약제 중 PZA는 산성 조건하에서 만 인형 결핵균에 살균작용을 하는데 이러한 이유는 PZA는 균이 가지고 있는 효소인 amidase에 의하여 ammonia와 pyrazinoic acid로 분해되면 ammonia는 신속히 확산되지만 pyrazinoic acid는 식포(phagosomes)내에 축적되어 PZA가 작용할 수 있도록 충분히 식포내의 환경을 산성으로 만들기 때문으로 추측하고, OFX은 새로운 Quinolone제제로서 결핵균의 DNA supercoils(초나사)형성에 관여하는 topoisomerase II(DNA-gyrase)를 방해함으로써 주로 작용하고 결핵균 외에도 Enterobacteriaceae와 Pseudomonas aeruginosa를 포함한 대부분의 그람 음성 호기성 균과 peni-

cillinase-producing 및 methicillin-resistant staphylococci를 포함한 많은 그람 양성 호기성 균에도 매우 잘 듣고 다른 항결핵제와 교차내성이 없다고 알려져 있다¹³⁾.

우리나라의 경우 폐결핵 재치료 처방은 1993년 병의원에 대한 치료조사에 따르면 74개에 이르고, 정부의 표준처방이 결정되어 있는 초치료 처방도 35개에 이른다고 보고하였으며¹⁶⁾, 1994년 일반개원의를 대상으로한 조사에서는 초치료에 사용된 처방의 종류는 다양하여 96종이나 되는 것으로 보고하였는데 전체의 11%만이 우리나라 결핵관리 표준처방인 HERZ(S)를 쓰고 있었고, 16.2%는 한 가지 약 또는 INH를 포함하지 않은 약제병합이나 RFP를 포함하지 않은 12개월미만 처방 그리고 RFP과 PAS의 병합처방 등 부적합한 처방을 쓰고 있었으며, 나머지 73.2%는 병합약제수가 많거나 기간이 짧거나 초과되는 등 기간이 불명확한 처방이었다고 보고하였으나^{17,18)}, 본 연구에서는 진단후 처음 치료에서 표준 처방을 사용하지 않은 경우는 9.6%로 대부분의 환자가 표준 처방을 사용하였으나 Group I은 45.8%, Group II는 57.1%에서 불규칙적으로 치료한 것으로 나타나 결핵진단을 받고 치료를 시작한 뒤의 관리가 더욱 중요함을 보여주고 있었다. 그리고 가족력의 경우는 부모가 결핵을 앓은 경우가 많았는데 이것은 가족간에 전염원의 차단이 중요함을 보여주는 일면으로 생각할 수 있을 것이다.

PZA+PTA+CS 삼제병용 재치료에서 치료를 끝까지 견딜 수 있었던 환자에서의 치료성적은 나쁘지 않은 편이었으나 약제의 중독 부작용에 의한 조기중단이 많아지므로 전체적으로 볼 때는 치료성적이 떨어지는 것으로 알려져 있다. 1960년대 초 영국에서의 보고에 의하면 57명중 9명만이 치료를 종결할 수 있었다고 보고하였고¹⁹⁾, 14개국이 참가한 재치료 시험에서는 전체의 22%가

부작용으로 치료를 종결할 수 없었다고 보고하였다²⁰⁾. 1993년 대한결핵협회와 대한결핵 및 호흡기학회에서 발행한 결핵 제4판에서 정리한 연구결과에서는 치료중단은 주로 독성부작용에 기인하는데 용량이 높을수록 중단율이 높다고 보고하고 있는데⁹⁾, 용량이 높을 경우 중단율이 84%였으나, 본 저자들의 사용량과 같은 용량에서는 중단율이 9%로 보고하고 있다. 본 연구에서도 치료도중 약제에 대한 부작용을 호소한 경우는 전체적으로 61.4%였으며, 부작용중 위장장애(20.4%), 관절통(19.3%), 피부관련 증상(12.0%) 등을 호소한 경우가 많았고 Group I에서는 위장장애를 호소한 경우가 25.0%로 가장 많았으며 Group II에서는 관절통을 호소한 경우가 37.2%로 가장 많아 처방에 따른 부작용의 차이를 보여주고 있었으나 약제를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소하고 증상에 따른 대증 요법을 실시하는 등 적극적인 대처로 치료를 끝까지 완료한 경우는 전체의 96.4%였으며, Group I에서는 약제에 의한 부작용으로 1예(2.1%), 사망으로 1예(2.1%)가 완료하지 못하였고, Group II에서는 사망으로 1예(2.9%)가 치료를 끝까지 완료하지 못하였다. 재치료성적을 보면 치료를 종결할 수 있었던 환자에서의 균음전율은 73%~96%에 달하고^{19,21-23)}, 우리나라의 경우는 82%이었다고 알려져 있다²⁴⁾. 신 등²⁵⁾은 PTA+CS+PAS+주사제의 사제요법으로 64%, 송 등²⁶⁾은 OFX+PTA+CS+주사제의 사제요법으로 73%의 균음전을 보고하였다. 본 연구에서도 객담도말검사상 균이 음전화된 경우는 전체적으로 84.3%로 비슷하였고, 재치료의 균음전 시기는 윤 등²⁴⁾은 1개월에 43%, 3개월에 85%, 서 등²⁷⁾은 24%, 92%, 신 등²⁵⁾은 14%, 85%, 송 등²⁶⁾은 1개월에 36%, 75%의 균음전을 보고하였는데, 본 연구에서도 균음전화된 환자중에서 Group I은 1개월에 40.5%, 3개월에 62%, 4개월에 81%, 6개월에 93%가 균음

전되었으며, Group II에서는 각각 32%, 64%, 86%, 96%의 균음전을 보여 비슷하였다. 이와같이 균음전율이 Group I 이 87.5%로 Group II의 80.0%보다 높았고 평균 균음전 기간도 Group I 이 4.0개월로 Group II의 4.6개월보다 짧았는데 이는 Group II에서 PZA에 대한 약제 내성률이 Group I에 비하여 높았기 때문인 것으로 생각되며, PZA를 사용하지 못할 경우 OFX로 대체하여 병합치료하여도 재치료시 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각되나 PZA와는 달리 위장장애가 많기 때문에 이러한 부작용에 대한 적절한 조절이 병행되어야 할 것으로 생각되며, 폐결핵 재치료 처방에서 PZA의 역할에 대한 고려도 필요할 것으로 생각된다. 그리고 처음부터 배양이 되지 않은 경우도 Group II가 25.7%로 Group I의 8.3%보다 많았다.

추가로 객담배양검사상 배양이 안된 13명의 환자 중 Group I에서는 4명, Group II에서는 3명의 환자가 치료를 실패하여 배양이 안된 환자에 대한 처방결정시 제삼 고려하여야 할 것으로 생각되며, Group I에서 OFX에 내성이 획득안된 환자들 중의 치료결과와 Group II에서 PZA에 내성이 획득안된 환자들 중의 치료결과도 비교하여 보았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 이는 배양이 안된 환자들에서의 치료결과가 반영되었기 때문일 것으로 생각된다.

제한점으로 일부 연구대상환자들을 12개월까지만 추적관찰하여 얻어진 결과이기 때문에 치료종결시의 결과와는 다소 차이가 있을 것으로 생각되나 추적관찰시 치료자가 성의를 가지고 적극적으로 노력하면 무난히 치료종결을 할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 결과는 일개 국립병원을 대상으로 하였기 때문에 다른 연구 결과와는 다소 차이가 있을 것으로 생각된다. 그리고 보다 많은 환자들을 대상으로 한 보다 발전적인 연구와 최근 CS의 생산이 중단으로 재치료처방에서 CS가

빠진 경우에 대한 치료 결과에 대한 다각적인 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 폐결핵의 재치료에서 어느 약제가 주된 치료제로 작용하는 지에 대한 다각적인 연구도 필요할 것이다.

요 약

목적 : 국가결핵관리증 초치료 단기 표준요법에 서 PZA는 6EHRZ에 포함되어 치료초기에 2개월간만 사용되고 있지만, 약제에 감수성 재발로 재치료에 장기간 사용된 경우와 감수성검사 결과 내성이 획득된 경우는 PZA를 사용하지 않는 것이 바람직하며 PZA를 추가하여 사용하지 못하는 경우 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 나라의 경우는 재치료 처방에 대하여 100% 신뢰를 하기가 힘든 실정으로 PZA와 대체가 가능하거나 재치료 처방을 보완해 줄 수 있는 약제의 개발이 시급한 실정이다. 최근 4-Fluoroquinolone 제제가 개발되면서 약간 희망을 가질 수 있게 되었으나 현재까지 효과가 있는 것으로 알려진 제제는 Ofloxacin(이후 OFX)과 Ciprofloxacin(이후 CPFX)에 불과하고 일부에서 이러한 제제에 대한 약효가 입증되었다고는 하지만 대부분이 실험실적인 결과와 약제의 살균작용이 강한 약제와 같이 투여하여 얻어진 결과이기 때문에 항결핵제로는 일부에서만 사용되고 있으며, 결핵 치료 효과에 대한 충분한 자료가 없기 때문에 확실한 효과가 알려져 있는 다른 항결핵제 대신에 사용하거나 이 제제를 한가지만 사용해서는 안되고 단지 폐결핵 재치료의 최후에 사용하되 최소한 2-3개의 효과적인 다른 2차약제와 병용해야 한다고 알려져 있다. 또한 우리나라에서 OFX와 CPFX가 사용되고 있는 경우에도 일부에서는 정립된 지침이 없이 무분별하게 사용되고 있으며, 이에 대한 연구 또한 미흡한 실정으로 폐결핵 재치료에 대한 Regi-

men의 정립과 이러한 제제의 효과를 검증하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

방법 : 1994년 1월부터 1995년 12월까지 2년동안 국립마산병원에 입원하였던 재치료 환자로서 2차약제를 처음 처방한 83명을 OFX+PTA+CS+PAS+주사제를 사용하는 처방군(이후, Group I)과 PZA+PTA+CS+PAS+주사제를 사용하는 처방군(이후, Group II)으로 분류하여 Group 간에 일반적인 특성에 차이가 있는가를 검증하고, 치료에 따른 결과를 χ^2 -test와 T-test를 하여 신뢰성을 검증하였다.

결과 :

1. 연령분포는 Group I 과 Group II 모두 30대가 각각 29.2%, 37.1%를 많았고, 평균 연령은 Group I 이 43.9세, Group II 가 39.0세로 Group I 이 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 성별로는 Group I 과 Group II 모두 남자가 각각 68.8%, 85.7%로 많았으나 유의한 차이는 아니었다.

2. 가족력이 있는 경우는 Group I 이 29.2%로 Group II 28.6%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다.

3. 병변의 범위에 따른 구분은 Group I 과 Group II 모두 중증이 각각 60.4%, 74.3%로 많았으나, Group 간에 차이는 없었다.

4. 약제에 대한 부작용을 호소한 경우는 Group II 가 65.7%로 Group I 58.3%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었고, Group I 에서는 위장장애를 호소한 경우가 25.0%, Group II 에서는 관절통은 호소한 경우가 34.3%로 많아 Group 간에 유의한 차이($p<0.05$)가 있었다.

5. 객담도말검사상 균음전화는 Group I 이 87.5%로 Group II 80%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었고, 객담배양검사상 균음전화는 Group I 이 91.7%로 Group II 82.9%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었다.

6. 치료 성공률은 Group I 이 87.5%로 Group II 80.0%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었다.

결론 : 재치료 병합치료에서 OFX는 PZA를 사용하지 못하는 환자에게 투여하여 PZA를 사용할 때와 유사한 결과를 얻을 수 있는 대체 약제로 사용이 가능할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 홍영표 : I VII 초치료. 결핵 4판, p184, 서울, 대한결핵협회 1993
- 2) 보건복지부 : 1996년도 결핵관리사업지침 1996
- 3) British Tuberculosis Association : Ethionamide, prazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. Tubercle 44 : 195, 1881
- 4) Committee on Treatment of the International Union against Tuberculosis : A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 42 : 7, 1969
- 5) 홍영표 : I IX 재치료. 결핵 4판, p207, 서울, 대한결핵협회 1993
- 6) 홍영표 : 폐결핵의 치료. p18, 서울, 대한결핵협회 1991
- 7) Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR : Mycobacteria and the new quinolones. Antimicrob Agents Chemother 33 : 1, 1989
- 8) Rastogi N, Goh KS : In vitro activity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin(AT-4140) against Mycobacterium tuberculosis compared with activities of ofloxacin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 35 : 1933, 1991
- 9) Uttley AHC, Collins CH : In vitro activity of ciprofloxacin in combination with standard

- antituberculosis drug against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* **69** : 193, 1988
- 10) Chadwick M, Nicholson G, Gaya H : Brief report : combination chemotherapy with ciprofloxacin for infection with *M. tuberculosis* in mouse model. *Am J Med* **87(Suppl 5a)** : 355, 1989
 - 11) Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S : In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother* **22** : 548, 1982
 - 12) 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
 - 13) 권동원 : II II 항결핵제의 약리작용. 결핵 4 판, p246, 서울, 대한결핵협회 1993
 - 14) American Thoracic Society : Diagnostic standards and classification of tuberculosis. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, 12th edition. New York, 1969
 - 15) Committee due Traitment de L'UICT : Consideration sur les medicaments antituberculeux et recommenations dur les regimes de chimiotherapie. *Rev Fr Mal Resp* **80** : 157, 1976
 - 16) 홍영표 : 우리나라 결핵치료의 문제점. 대한 내과학회 춘계학술대회 연제집, p11, 서울, 대한내과학회 1996
 - 17) 대한결핵협회 : 결핵에 대한 지식, 태도 및 실천도 조사보고서. p34, 서울, 대한결핵협회 1994
 - 18) Hong YP, Kwon DW, Kim SJ, Chang SC, Kang MK, Lee EP, Moon HD, Lew WJ : Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners. *Tubercle Lung Dis* **76** : 431, 1995
 - 19) British Tuberculosis Association : Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* **44** : 195, 1963
 - 20) Committee on Treatment of the International Union against Tuberculosis : A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Un Tuberc* **42** : 7, 1969
 - 21) Zeirski M, Zachara A : Late results in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis *Tubercle* **51** : 172, 1970
 - 22) Horsefall PAL : Treatment of resistant pulmonary tuberculosis in Hong Kong with regimens of second-line drugs. *Tubercle* **53** : 166, 1972
 - 23) Ramakrishnan CV, Parthasarathy R, Sambamoorthy S, Somasundaram PR, Subbamal S : Cycloserine plus ethionamide plus pyrazinamide in the treatment of patients excreting isoniazid-resistant tubercle bacilli following previous chemotherapy. *Ind J Med Res* **64** : 76, 1976
 - 24) 윤영자, 홍영표 : 폐결핵 통원 재치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 **29** : 11, 1982
 - 25) 신철식, 임영재, 김영준, 고석신, 김문식 : 폐결핵 재치료의 Prothionamide, Cycloserine, PAS, Streptomycin(Kanamycin or Tuberactinomycin) 4제요법의 임상효과. 결핵 및 호흡기질환 **39** : 167, 1992
 - 26) 송주영, 유민규, 홍재락, 정재만, 김영준, 김문식 : 폐결핵 재치료에서 Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine, Streptomycin(Kanamycin or Tuberactinomycin) 4제 요법의 임상효과. 결핵 및 호흡기질환 **42** : 295, 1995