

Para-aminosalicylic acid(PAS)가 포함된 처방으로 치료한 다제내성 결핵환자에서 치료경과 중 균음전 후 PAS 중단시 재발율에 관한 조사

국립마산결핵병원 임상연구소, 국제결핵연구센터¹

박승규¹, 김병주¹, 신동욱, 전병률

A Retrospective Study for Relapse Rate According to the Discontinuation of Para-aminosalicylic acid(PAS) after Bacteriological Conversion during the Course of Chemotherapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis(MDR-TB)

Seung-Kyu Park, M.D., Ph.D.¹, Byoung-Ju Kim, M.D.¹, Dong-Ohk Shin, R.N., Byung-Yool Jun, M.D., Ph.D.

Clinical Research Center, National Masan TB Hospital, ¹International Tuberculosis Research Center, Masan, Korea

Background : Para-aminosalicylic acid(PAS) is a 2nd-line drug that can cause severe adverse reactions leading to poor patient compliance. This study evaluated the relapse rate according to the discontinuance of PAS at a certain point after bacteriological conversion during the course of chemotherapy for multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB).

Methods : 42 out of 452 MDR-TB patients were enrolled in this study. All subjects were receiving chemotherapy including PAS at National Masan TB Hospital between Jan. 1, 2000 and Dec. 31, 2001. The relapse rate was evaluated after the discontinuance of PAS from their initial regimen as a result of the severe adverse reactions at a certain point after the bacteriological conversion during the course of chemotherapy for MDR-TB.

Results : The male to female ratio was 2.5:1, and the mean age was 47.2 years old. The average number of past histories, used drugs and resistant drugs was 1.2, 3.9 and 4.3. The mean number of sensitive drugs included in the initial regimen was 3.9. The mean time for bacteriological conversion and discontinuance of the PAS was 2.3 months after initiating treatment and 6 months after bacteriological conversion, respectively. There was no relapse after discontinuing PAS during a mean follow up period of 31.6 months.

Conclusion : PAS may be discontinued in the cases of serious gastrointestinal problems approximately 6 months after bacteriological conversion without concern about relapse.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 180-186)

Key words : Para-aminosalicylic acid(PAS), Multidrug-resistant tuberculosis, Compliance

서 론

폐결핵은 치료가 가능한 병이며, 표준화된 약제로 정해진 치료기간동안 규칙복약하면 재발하지 않는 것으로 기대가 된다. 하지만 결핵재발율은 2.4%에서 20.9%로 보고되고 있으며 특히 치료순응도가 불량한 환자에서 재발이 높게 나타나고 있다¹⁻⁸. CDC에 보고된 결핵환자의 재발에 관한 자료에서는 부적절한 치

료와 불량한 치료순응도(nonadherence)가 재발의 두 가지 주요한 인자로 밝혀졌으며, 또 다른 연구에서도 불량한 치료순응도가 치료실패의 주요한 원인으로 지적되었다⁹⁻¹².

일부 연구에서는 다제내성 결핵환자의 20-50%에서 24개월 이내에 치료를 종결하지 못하고 있음을 보고하였으며^{13,14}, CDC조사에 따르면 12개월 시점에 치료유지율은 66.8%이며 대부분의 재발은 치료종결 후 6-12개월 이내에 발생한다고 하였다^{15,16}.

불량한 치료순응도는 궁극적으로 내성균의 발현과 치료실패로 이어지게 되는데, 잠재되어 있던 결핵균(dormant bacilli)이 다시 증식하게 됨으로 생기는 내인성 재발(endogenous reactivation)은 재발결핵의 가장 흔한 형태로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹.

환자의 치료순응도가 불량한 원인은 경제적인 이

Address for correspondence : Seung-Kyu Park, M.D., Ph.D.

Director of International Tuberculosis Research Center, Kapo-dong, Masan, Gyeongnam, 631-710, Korea
Phone : 055-249-3728 Fax : 055-241-0992

E-mail : pulmo116@empal.com

Received : Dec. 20. 2005

Accepted : Feb. 2. 2006

유, 불규칙한 생활습관, 결핵치료에 대한 이해의 부족 등 여러 가지가 있을 수 있겠지만 재발 혹은 치료실패환자와의 면담에서 치료경과 중 나타나는 부작용이 불규칙복약 혹은 치료중단의 주요한 이유인 것으로 생각된다.

본 연구는 다제내성 결핵환자에서 이차약제로 구성된 처방복약시 특히 PAS는 심한 위장장애 등의 부작용으로 환자의 치료순응도 저하에 중요한 요인이 되므로 균음전 후 PAS를 처방에서 제외한 경우의 치료경과 특히, 치료종결 후 재발률에 대한 조사를 통해 치료경과 중에 적절한 시점에 처방에서 PAS제외 가능성에 대하여 평가하고자 하였다.

방 법

1. 대상환자

2000년 1월 1일부터 2001년 12월 31일 동안에 국립마산결핵병원에서 치료를 받았던 환자 중에서 본원 검사실에서 시행한 약제감수성검사에서 최소한 isoniazid(INH)와 rifampin(RFP)에 내성을 보인 다제내성 결핵환자는 nontuberculous mycobacteria(NTM)으로 확인된 7명을 제외하고 452명이었다. 이 중 다제내성 결핵임에도 일차약제로 구성된 처방을 받은 환자 41명과 처방에서 PAS가 포함되지 않았던 194명, 임상기록이 분실된 21명, 진단직후 퇴각하여 복약유무를 확인할 수 없었던 2명을 제외한 194명을 대상으로 하였다.

다제내성 결핵으로 진단되고 처방에 PAS가 포함된 194명 중 심한 위장장애 등의 부작용 때문에 PAS를 중단한 환자는 80명이었으며, 이 중 균음전 후 PAS를 제외한 처방을 12개월 이상 유지할 수 있었던 42명을 대상으로 임상적 특성 및 경과를 분석하였다.

2. 약제감수성검사법

약제감수성검사는 Canetti 등²⁰에 의해 기술되었던 Lowenstein-Jensen(L-J)배지를 이용한 절대농도법

을 사용하였다. 약제별로 두 가지 혹은 세 가지의 농도를 사용하였으며 최저농도에서만 균이 자라는 경우에도 내성으로 판정하였으며, 다음과 같은 약제별 농도($\mu\text{g/ml}$)를 사용하였다: isoniazid(INH) 0.2, 1; rifampin(RFP) 32, 64; ethambutol(EMB) 2, 2.8, 4; streptomycin(SM) 4, 10, 20; kanamycin(KM) 25, 50, 100; ethionamide(ETH) 46, 56, 80; cycloserine(CS) 28, 40; para-aminosalicylic acid(PAS) 1, 2; ofloxacin(OFX) 1.25, 2.5; pyrazinamide(PZA) 50, 100.

3. 다제내성 결핵의 화학치료 처방

국립마산결핵병원에서 다제내성 결핵으로 진단된 환자에서의 처방구성의 지침은 이전에 이차 항결핵제를 일회 이상 투약 받았으나 균음전에 실패한 환자에 대하여는 약제감수성검사에 근거하여 일차 및 이차 감수성약제가 혼용된 개별처방을 시행하며 aminoglycoside를 포함하여 5제 이상으로 처방을 구성한다. 그리고 결핵으로 진단된 후 일회 이상 단기표준처방으로 치료하였으나 균음전에 실패한 다제내성 결핵환자에 대하여는 과거치료력에 따라서 두 가지의 표준처방 중 한 가지 처방을 시행한다. 즉, 표준처방에는 aminoglycoside(SM 혹은 KM), ofloxacin, prothionamide, cycloserine의 네 가지 약제가 공통으로 포함되며, 다섯 번째 약제로는 PZA 혹은 PAS가 포함된다. 이전에 PZA 사용력이 2개월 이하인 경우에는 PAS대신에 PZA를 처방에 포함시킨다. Aminoglycoside는 이전의 실패한 처방에 SM의 사용력이 있거나, SM에 과민반응을 보이는 경우를 제외하고는 일반적으로 SM을 먼저 사용한다. 따라서 표준처방은 치료초기에는 다섯 가지 약제로 구성이 되며, 최소한 이전에 사용력이 없는 네 가지의 약제를 포함하도록 한다. PZA는 최소 3개월 이상 혹은 균음전이 될 때까지 투약하며, aminoglycoside는 7개월 동안 100-120마이크로그램을 투약한다. PAS는 가능한 치료기간 동안 지속적으로 복용하는 것을 원칙으로 하고 있다. 치료기간은 객담도말검사에서 균음전 후 최소 18개월 이상 유지한다.

Table 1. Clinical characteristics of 42 subjects who have stopped taking PAS after conversion during the course of MDR-TB chemotherapy

Sex(male:female)	30:12
Age(years)	47.2±15.1
Past history(No.)	1.3±1.1
Used drugs(No.)	3.9±2.8
Resistant drugs(No.)	4.3±1.6
Sensitive drugs included in regimen(No.)	3.9±1.1
Conversion time(months)	2.3±2.0
Time of discontinuance of PAS(months)*	6.0±3.9
Follow up(months)	31.6±10.5
Relapse rate(%)	0

*months after bacteriological conversion

4. 자료분석을 위한 정의

환자의 과거치료력 유무는 결핵으로 2개월 이상 항결핵치료를 받고 치료종결, 완치, 혹은 치료중단 등의 사유로 2개월 이상 항결핵제 복용이 중단된 경우로 하였다. 균음전율은 항결핵 처방이 결정되고 복용을 개시한 후 3회 연속해서 객담도말 검사상 음성인 경우로 하였으며, 균음전시기는 최초 균음전일로 하였다. 추구관찰 기간은 처방 개시일로 부터 2004년 12월 31일까지로 하였다. 임의중단(default)은 처방 개시일 부터 12개월 이내에 추구관찰이 소실된 경우로 하였으며, 재발유무는 균음전 후 12개월 이상 항결핵치료를 유지하였던 환자 중에서 재배균 되는 경우로 정의하였다.

결 과

대상환자의 남녀성비는 2.5:1, 평균나이는 47.2세였다. 과거 2개월 이상 항결핵제 복용력은 1.3회이며 이때 사용한 약제는 평균 3.9제였다. 본원에서 시행한 약제감수성검사상 내성약제수는 평균 4.3제였으며 aminoglycoside를 포함하여 5제이상의 약제로 구성된 처방에 포함된 감수성약제수는 평균 3.9제였다. 치료가 시작된 후 균음전 시기는 치료직후부터 9개월까지로 다양하였으나 대부분은 2-3개월 사이에 균음전이 이루어졌다. 균음전 후 PAS복약에 따른 부작용을 심하게 호소하여 계속해서 복용을 권유시 치료순응

Table 2. Anti-tuberculosis drug resistance in 42 MDR-TB subjects

Drug	Resistance rate(%)
EMB	57.1(24/42)
SM	45.2(19/42)
PAS	33.3(14/42)
OFX	28.6(12/42)
PZA	21.4(9/42)
KM	19.0(8/42)
CS	11.9(5/42)
ETH	7.1(3/42)

EMB: ethambutol; SM: streptomycin; PAS: para-aminosalicylic acid OFX: ofloxacin; PZA: pyrazinamide; KM: kanamycin; CS: cycloserine; ETH: ethionamide

도가 낮아질 것으로 염려하여 PAS를 처방에서 제외한 시점은 대부분 균음전 후 평균 6개월째였다. 평균 31.6개월의 추구관찰 기간 중 재발은 없었다.

대상환자 42명 중 33명의 환자에서 이전 치료력이 있었으며, 이 중 11명은 2차 항결핵제 복용력이 있었다. INH와 RFP이외 EMB가 42명 중 24명에서 내성을 보여 57.1%의 가장 높은 약제내성율을 보였으며, PAS는 33.3%에서 내성을 보였다. ETH는 7.1%로 가장 낮은 내성율을 보였다.

고 찰

다제내성 결핵으로 진단된 환자에서 처방을 결정하는 것은 간단한 문제가 아니다. 특히, 약제감수성검사의 결과와 예상한 임상경과가 서로 상이할 때는 더욱 곤란을 느끼게 된다.

처방을 어떻게 구성할 것인가 하는 문제를 논외로 하더라도 다제내성 결핵을 관리하는 데는 고려해야 할 중요한 또 다른 사항이 있다. 이전 박 등²¹⁾은 다제내성 결핵의 화학치료 경과 중에 30% 가까운 치료중단율을 보고하였으며, 김 등²²⁾은 39%의 높은 치료중단율을 보고하였듯이 아무리 좋은 처방을 구성할 수 있다고 하더라도 치료순응도가 불량하면 치료성적 또한 나쁠 수밖에 없을 것이다. 치료를 중단하지는 않더라도 불규칙하게 복용하는 것 또한 치료경과에 큰 영향을 미치게 된다. 치료순응도가 불량한 이유 즉, 환자가 불규칙하게 복용하거나 임의중단 하는 것을 흔히 환자들의 탓으로 돌린다. 그리고 치료순응도를

높이기 위한 방안들에 대해서는 직접관찰하 복용이 정답인 것으로 이야기하지만 DOT(Directly Observed Therapy)가 치료성공률을 높이는 정답이 아닐 수 있다는 보고도 있을 뿐만 아니라^{23,24} 우리나라에서는 여러 가지 현실적 여건을 고려할 때 적용하기가 어렵다고 생각된다.

다제내성 결핵환자들이 복용하는 소위 2차 항결핵제는 복용기간이 길고, 매일 2회 이상 분복하며, 부작용이 심하다. 환자들이 호소하는 부작용은 다양하지만 특히, 위장장애를 많이 호소한다. 과립 PAS의 경우는 보기만 해도 오심증세가 생긴다고 호소하는 환자가 있다. 의사들은 이러한 부작용을 호소하는 환자들에게 참고 계속해서 복용할 것을 권고하던지 혹은 그 약제를 처방에서 제외하게 된다. 이 두 가지 모두 문제가 될 수 있다. 만약 계속 복용을 권고하면 환자는 불규칙 복용 혹은 임의중단하게 될 가능성이 매우 높으며, 그 약제를 일방적으로 처방에서 제외하면 치료효율이 떨어질 가능성이 높아질 것이다.

본 연구는 다제내성 결핵환자에서 치료순응도를 개선할 수 있는 방안을 찾고자 하였다. 2차 항결핵제로 구성된 처방을 복용중인 환자가 특히, PAS 복용 시 심한 위장장애를 호소할 때 균음전 후 어느 시점에 PAS를 처방에서 제외하였을 때 재발율에 어떤 영향을 미치는 지를 살펴보고자 의무기록을 중심으로 후향적 연구를 수행하였다.

PAS는 1940년 Bernheim²⁵이 salicylates와 benzoates가 결핵균의 산소소모량을 증가시킨다고 보고하면서 이 물질이 결핵균에 의해 대사물질로 산화된다는 것을 보고한 이후 Lehman²⁶이 50가지의 관련 물질을 연구하여 PAS가 가장 강력한 항결핵 물질임을 발견하고 사람의 결핵치료에서 PAS의 효과를 입증하였다.

PAS는 결핵균의 p-aminobenzoic acid(PABA)를 이용한 엽산합성에서 PABA의 유사화합물로 작용함으로써 결핵균의 엽산합성을 방해하여 항균력을 나타내므로 결핵균이외의 균에는 작용하지 않는다²⁷. 또한 PAS는 식균세포내로 침투도 잘 안되지만 세포내에 침투하더라도 엽산이나 핵산염기가 많이 있으므로 식균세포내의 결핵균은 작용을 받지 않게 된다. 과

거에는 INH와 SM에 대하여, 그리고 최근에는 살균작용을 가진 다른 항결핵제에 대하여 내성발현을 예방하는 효과를 기대하고 사용하는 정균제이다. 하지만 아직도 PAS의 작용기전은 정확하게 밝혀지지 않고 있으며 최근 *thyA*유전자의 돌연변이가 PAS뿐만 아니라 엽산대사를 방해하는 다른 약제의 내성발현에 관련이 있는 것으로 알려지고 있다²⁸.

PAS는 신속하게 배설되므로 임상적 효과를 얻기 위해서는 다량을 투여하여야 한다. PAS복용 시 나타날 수 있는 부작용 중에서 위장관계통의 부작용이 가장 흔하며 거의 모든 환자에서 식욕저하, 오심, 구토, 그리고 설사 등을 호소하게 되어 일부 환자는 조기에 치료를 중단하는 경우도 있다²⁹. 처방에 PAS가 포함된 109명의 외래환자를 대상으로 소변검사를 실시한 결과 29%만이 규칙적 복용을 의미하는 적정한 수치를 보였으며, 30%는 PAS의 대사물이 전혀 확인되지 않았으며, 41%는 간헐적 복용을 나타내었다는 보고도 있다³⁰.

PAS는 보통 일일 10g을 식후 2회 분할 투여하며 오심 등 위장관계통의 부작용을 호소하면 3회 분할투여하기도 한다. 또한 우유와 함께 복용을 권유하기도 하지만 계속해서 부작용을 호소하여 지속적 복용의 어려움을 호소하면 PAS를 처방에서 제외할 수밖에 없게 된다. 만약 이 때 계속 복용을 강권하면 환자는 PAS뿐만 아니라 병용하는 모든 약제의 복용을 중단하거나 불규칙 복용을 하게 될 가능성이 많아지게 될 것이다.

본 연구에서 다제내성 결핵으로 진단되고 초기처방에 PAS가 포함되었으나 부작용이 경미하거나 부작용을 호소함에도 끝까지 복용을 유지하도록 하였던 114명은 추후관찰 기간 동안에 치유 22명(19.3%), 실패 22명(19.3%), 추후관찰 소실 34명(29.8%), 전원 24명(21.1%), 그리고 사망 12명(10.5%)으로 역시 높은 치료중단율을 보였다. 또한 치료를 중단하지는 않더라도 불규칙하게 복용하였을 가능성도 높았을 것으로 추정된다.

치료결과 중에 PAS를 중단한 환자 80명 중 4명은 6개월 이내에 추후관찰이 소실되었으며, 6개월 이상 추후관찰이 가능하였던 76명 중에서 32명은 균음전

에 실패하였다. 균음전에 성공한 44명 중 한 명은 치료시작 후 1개월째 균음전 되었으나 10개월째 추구관찰이 소실되었으며, 또 다른 한 명은 2개월째 균음전 되고 10개월째부터 임의중단 하였다가 임의중단 20개월째 재발되어 내원하였으나 재발진단 후 추구관찰이 소실되었다.

균음전 후 12개월 이상 추구관찰이 가능하였던 42명의 연구대상 환자 중에서 균음전 후 PAS 중단 시기는 3개월 미만 9명, 3-6개월 사이 14명, 6-9개월 사이 10명, 그리고 9개월 이후에 9명으로 54.8%의 환자가 6개월 이내에 PAS를 중단하였다.

2001년 11월 하순경부터 2002년 1월 초순경까지 PAS의 생산 및 공급이 중단된 경우가 있었다. 이 시기에 연구대상 환자 42명 중 5명의 환자가 평균 56.6 ± 10.7 일간 PAS를 복용하지 못하다가 PAS의 재공급으로 다시 복용을 유지하였으며, 5명의 환자는 치료경과 중 폐절제 수술을 시행 받았으며 3명은 수술 직후, 그리고 2명은 수술 후 6.2개월, 8.4개월째 균음전 되었다.

대개 다제내성 결핵의 처방결정은 환자의 약제감수성 검사결과에 따라 감수성이 있는 일차 약제를 포함하여 개별화해야 할 것과, 주사제를 포함하여 감수성 약제를 최소한 5제로 처방을 구성하여 객담 배양검사상 음전 될 때까지 사용해야 하며, 균음전이 되면 최소 3가지 약제를 최소 9개월 이상 추가 복용해야 할 것을 권유하는 보고도 있으나³¹ 보통은 균음전 18개월 이상 복용을 유지하게 된다.

균음전 후 18개월 이상 복용 후 치료성공으로 판정을 받을 수 있었던 환자는 42명 중 38명이었으며, 4명은 12.1-14.6개월 사이에 추구관찰이 소실되었다. 따라서 치료경과 중 균음전 후 PAS를 중단한 환자에서 치료중단율은 9.5%(4/42)로 매우 낮음을 알 수 있었다. 하지만 이들 4명은 그 후 다시 본원에 내원하지 않았기 때문에 재발유무는 판단할 수 없었지만 이들의 처방에 포함된 감수성 약제가 4.0 ± 0.8 개였고 균음전 후 최소 12개월 이상은 복용을 유지하였으므로 Ormerod³¹의 의견에 따르면 재발되지 않았을 것으로 기대되었다.

본 연구의 대상환자들은 평균 4.3제의 항결핵제에 내성을 가지고 있었으며 14명(33.3%)의 환자는 약제감수성 검사에서 PAS에 내성을 보였다. 이들은 PAS에 내성을 보이더라도 이전에 PAS 복용력이 없었기 때문에 PAS를 처방에 포함시켰다. 치료시작 당시 평균 3.9제의 감수성 약제를 포함하여 5제 이상을 투약 받았으며 aminoglycoside는 약 7개월 정도 투약 후 중단하므로 그 이후에는 PAS를 포함하여 4제 이상으로 유지하게 된다.

아직까지 균음전 후 PAS를 처방에서 제외하였을 때 치료경과에 미치는 영향 즉, 균음전은 이루어졌지만 남은 치료기간 중 재배균의 가능성과 치료종결 후 재발을 등에 대한 참고자료가 없는 실정이다. 본원에서는 균음전이 이루어진 후 aminoglycoside를 제외하고 나머지 약제는 치료종결시점까지 지속적으로 복용하는 것을 원칙으로 하고 있지만 외래환자의 경우에는 DOT를 할 수 없는 한계와 부작용을 심하게 호소하는 환자에서 PAS를 제외하고 최소 3제를 사용할 수 있다면 치료순응도를 유지하기 위하여 그 원인 약제, 특히 PAS를 처방에서 제외하는 것이 바람직할 것이라는 판단을 하게 되었다. 결과적으로 장기적인 경과관찰(long-term follow up)이 부족한 제한점이 있으나 균음전이 이루어진 환자에서 평균 6개월째 PAS를 처방에서 제외하였을 때 평균 31.6개월의 경과관찰 기간 동안 재배균이나 재발된 환자는 없었다.

결론적으로 새로운 항결핵제의 개발이 요원하고, 사용가능한 약제가 제한된 현 상황에서 치료순응도 개선방안을 강구하는 것은 치료효율을 높일 수 있는 최선의 방법 중 하나라고 생각된다. 따라서 다제내성 결핵환자에서 PAS가 포함된 처방으로 균음전이 되고 환자가 PAS 복용에 따른 부작용을 호소하여 치료순응도가 나빠질 것으로 염려가 되면 균음전 후 6개월 즈음에는 PAS를 처방에서 제외하여 치료 순응도를 높이는 것이 바람직하다고 사료된다. 향후 불규칙 복용 혹은 치료경과 중 임의중단의 원인과 그 빈도, 그리고 이것이 다제내성 결핵의 치료성적에 어떻게 영향을 미치는 가에 대한 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경:

다제내성 결핵환자에서 이차약제로 구성된 처방복약시 특히 PAS는 심한 위장장애 등의 부작용으로 환자의 치료순응도 저하에 중요한 요인이 되므로 균음전 후 PAS를 처방에서 제외한 경우의 치료경과 특히, 치료종결 후 재발율에 대한 조사를 통해 치료경과중에 적절한 시점에 처방에서 PAS제외 가능성에 대하여 평가하고자 하였다.

방법:

2000년 1월 1일부터 2001년 12월 31일 동안에 국립마산결핵병원에서 입원 혹은 외래치료를 받았던 452명의 다제내성 결핵환자 중에서 처방에 PAS가 포함된 194명 중 심한 위장장애 등의 부작용 때문에 PAS를 중단한 환자 중 균음전 후 PAS를 제외한 처방을 12개월 이상 유지할 수 있었던 42명을 대상으로 임상적 특성 및 치료종결 후 재발율을 분석하였다.

결과:

대상환자의 남녀성비는 2.5:1, 평균나이는 56.2세였다. 1.2회의 과거치료력이 있었으며, 사용한 약제는 평균 3.9제였다. 내성약제수는 평균 4.3제였으며 처방에 포함된 감수성약제수는 평균 3.9제였다. 치료가 시작된 후 균음전시기는 평균 2.3개월째였으며, PAS 중단 시기는 균음전 후 평균 6개월째였다. 31.6개월의 추구관찰 기간 중 재발환자는 없었다.

결론:

새로운 항결핵제의 개발이 요원하고, 다제내성 결핵에 사용가능한 약제가 제한된 현 상황에서 치료순응도 개선방안을 강구하는 것은 치료효율을 높일 수 있는 최선의 방법 중 하나라고 생각되며, 다제내성 결핵환자에서 PAS가 포함된 처방으로 균음전이 되고 환자가 PAS복약에 따른 부작용을 호소하여 치료순응도가 나빠질 것으로 염려가 되면 균음전 후 6개월 즈음에는 PAS를 처방에서 제외할 수 있을 것으로 판단되었다.

감사의 글

자료정리를 도와주신 국제결핵연구센터의 이희숙

씨에게 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997;111:1162-7.
2. Bechan S, Connolly C, Short GM, Standing E, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:704-7.
3. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
4. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
5. Pearce SJ, Horne NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? *Lancet* 1974;2:641-3.
6. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1147-50.
7. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Johnson M. Recurrent tuberculosis: why do patients develop disease again? *Am J Public Health* 1988;78:30-3.
8. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest* 1997;111:1168-73.
9. Jarvis B, Lamb HM. Rifapentine. *Drugs* 1998;56:607-16.
10. Addington WW. Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States. *Chest* 1979;76:741-3.
11. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis: 1992. *Drugs* 1992;43:651-73.
12. Kilpatrick GS. Compliance in relation to tuberculosis. *Tubercle* 1987;68:31-2.
13. Cueno WD, Snider DE Jr. Enhancing patient compliance with tuberculosis therapy. *Clin Chest Med* 1989;10:375-80.

14. Snider DE Jr, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992;326:703-5.
15. Bloch AB, Cauthen GM, Simone PM, Kelly GD, Dansbury KG, Castro KG. Completion of tuberculosis therapy for patients reported in the United States in 1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:273-80.
16. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-77.
17. Centers for Disease Control. Patients with recurrent tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 30:645-7.
18. la Raja M, Screm C, Talmassons G, Pasquadibisceglie A, Pitzalis G, Pitzus E. Antituberculosis drug-resistance surveillance as a tool for tuberculosis control programmes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:450-4.
19. Strull GE, Dym H. Tuberculosis: diagnosis and treatment of resurgent disease. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:1334-40.
20. Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, Mahler HT, et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ* 1963;29:565-78.
21. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:361-8.
22. Kim HK, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1129-36.
23. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000;355: 1345-50.
24. Mangura B, Napoltano E, Pascannante M, Sarrel M, McDonald R, Galanowsky K, et al. Directly observed therapy(DOT) is not the entire answer: an operational cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:654-61.
25. Bernheim F. Effect of salicylates on oxygen uptake of tubercle bacillus. *Science* 1940;92:204.
26. Lehman J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1946;250:15-6.
27. Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986.
28. Rengarajan J, Sassetti CM, Naroditskaya V, Sloutsky A, Bloom BR, Rubin EJ. The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria. *Mol Microbiol* 2004;53: 275-82.
29. Kucers A, Bennett N. The use of antibiotics. 3rd ed. London: Heinemann; 1979.
30. Pfuete K, de la Huerga J, Frakis A. Out-patient acceptance of PAS: transactions of the 20th research conference in pulmonary diseases. Washington, DC: Veterans Administration Department of Medicine and Surgery; 1961.
31. Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. *Br Med Bull* 2005;73:17-24.