

□ 원 저 □

재치료 폐결핵환자의 임상적 세균학적 특성

경희대학교 의과대학 내과학교실

오승준 · 윤기현 · 유지홍 · 강홍모

= Abstract =

Clinical and Bacteriologic Characteristics of Retreated Tuberculosis Patients

Seoung Joon Oh, M.D., Ki Heon Yoon, M.D., Jee Hong Yoo, M.D. and Hong Mo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Although pulmonary tuberculosis is effectively controlled with 6 months or 9 months short course standard regimens, comparable numbers of treatment failures ensued because of inadequate treatment mainly due to patient's poor compliance. Inadequate treatment with standard regimens during initial treatment may cause emergence of drug resistance and prolong the duration of chemotherapy. Also it may make the patient lesser compliant and finally increase the morbidity and the mortality.

Methods: A clinical study was done to evaluate clinical and bacteriological characteristics of 94 patients who were retreated for pulmonary tuberculosis.

Results:

1) 62 of the 94 patients were male and 32 patients were female. Mean age is 51 years old in male and 45 years old in female.

2) The extent of the disease on the chest radiograph was minimal in 10(11.1%) patients, moderate in 31(33.3%) patients, and far advanced in 52(55.6%) patients.

3) On sputum bacteriologic examination, 73(77.7%) patients were positive in sputum AFB smear and/or culture for *Mycobacterium tuberculosis*.

4) Results of drug sensitivity test performed in 42 patients showed that the resistance to one drug is in 9(20.5%) patients, two drugs in 18(40.8%) patients, and more than three drugs in 14(31.8%) patients.

5) Poor patient's compliance was the leading cause of the retreatment of pulmonary tuberculosis (43.6%)

6) Only 24(25.5%) patients of the 94 retreatment patients were successfully treated and 39 (41.6%) patients were dropped out during follow-up.

Conclusion: We concluded that poor patient's compliance was the most important cause of treatment failure not only in primary treatment patients but also in retreatment patients. Primary treatment of pulmonary tuberculosis should be completed under strict monitoring of the patient because significant number of retreatment patients had multiple drug resistance and poor outcome.

Key Words: Pulmonary Tbc, Retreatment, Drug Resistance

서 론

폐결핵은 처음 발병하였을 때 표준처방에 의하여 적절히 치료하면 대부분 완치할 수 있는 질환이나 실제로 상당수의 환자들이 부적절한 치료를 함으로써 악화되고 장기적인 치료를 받는 경우가 있다.

Rifampin의 출현 이전에는 결핵의 화학요법에 있어서 주된 문제점은 치료기간동안에는 실패율이 높고 치료후에는 재발율이 높은 것이었다. 전자는 병소내의 군집단(특히 공동내에)이 클때에 치료초기에 약제내성균주의 출현에 기인하며 후자는 장기간의 치료에도 불구하고 잠복상태로 존속하는 균들의 재발육에 기인하였다¹⁾. 그러나 Rifampin이 추가된 현재의 표준처방에 의하면 이론상으로는 치료에 실패하는 경우가 거의 없겠으나 실제로는 환자가 약물복용을 조기 중단하거나 불규칙적으로 함으로써 치료에 실패하는 예가 적지 않다. 이에 저자들은 초치료를 중단 또는 실패하거나 재발한 폐결핵환자들의 특성과 문제점들을 알아보기 위하여 다음과 같은 연구를 시행하였다.

재치료시 약제선택은 초치료 조기탈락환자와 재발환자는 초치료시와 동일한 약제로 재치료를 하였으며, 치료실패환자들은 초치료시 투여받은 약제를 제외한 4가지 이상의 약제를 복합투여 하였다. 재치료환자의 치료성적 판정은 균양성환자는 균음전과 흉부방사선학적소견을 기준으로, 균음성환자는 흉부방사선학적소견으로만 치료여부를 판정하였다. 치료개시후 1년 6개월 내에 투약종결후 1년간 추적관찰하여 재발되지 않은 경우에 완치판정을 하였으며, 재치료개시후 치료실패 등의 이유로 약제를 변경하여 치료기간이 1년 6개월 이상 지속되는 경우 만성경과로 판정하였다.

이들 환자의 병력과 객담검사 및 흉부엑스선 사진소견 등을 토대로 하여 균양성률, 약제내성검사결과, 치료경력에 대하여 조사하여 이환자들의 임상적, 세균학적 특징과 치료와 관련된 여러 제반 문제들, 특히 재치료를 하게된 원인과 결핵을 악화시킬 수 있는 질환의 동반 여부, 재치료 경과등에 대하여 분석하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

결 과

1. 성별 및 연령

재치료 폐결핵환자 94명중 남자 62명, 여자 32명이었으며 연령은 50대가 24명(25.5%)으로 가장 많았고 평균연령은 49.5세이었다(Table 1).

2. 재치료를의 원인

초치료시 환자가 조기탈락을 하는 등의 순응도가 나빴던 경우가 41명(43.6%)으로 가장 많았으며 재발이 25명(26.6%), 일차약제에 대한 내성으로 인한 치료실패가 8명(8.5%), 부적절한 약제의 선택이 3명(3.2%)순이었으며 원인을 알 수 없었던 경우도 15명(16.0%)이

Table 1. Age and Sex Distribution of the Patients

Age(yrs)	Male	Female	Total(%)
<20	1	2	3 (3.2)
20~29	6	5	11 (11.7)
30~39	8	7	15 (16.0)
40~49	8	4	12 (12.8)
50~59	17	7	24 (25.5)
60~69	17	2	19 (20.2)
≥70	5	5	10 (10.6)
Total	62	32	94(100.0)

Table 2. Causes of Retreatment

Causes	No. (%)
Poor compliance	41 (43.6)
Inadequate regimen	3 (3.2)
Primary drug resistance	8 (8.5)
Severe underlying disease	2 (2.1)
Relapse	25 (26.6)
Unknown	15 (16.0)

Table 3. Underlying Disease Aggravating Tuberculosis

Disease	No. (%)
Diabetes Mellitus	24 (25.5)
End stage renal disease	1 (1.1)
Malignancy	2 (2.1)
Silicosis	1 (1.1)
COPD	1 (1.1)
None	65 (69.1)

있었다(Table 2).

3. 재치료 환자들의 흉부 엑스선 소견

흉부엑스선상 경증이 10명(11.1%), 중등도가 31명(33.3%), 중증이 52명(55.6%)이었다.

4. 결핵을 악화시킬 수 있었던 동반질환

전체 환자중 29명이 동반질환을 갖고 있었으며 이들 중 24명이 당뇨병으로 대부분을 차지하였으며 그밖에 말기신부전, 악성종양, 규폐증, 만성폐쇄성 폐질환도 소수 있었다(Table 3).

5. 재치료 개시시 객담검사 소견

전체 환자중 도말양성 배양양성의 경우가 64명(68.1%)으로 가장 많았으며 도말양성 배양음성의 경우가 2명(2.1%), 도말음성 배양양성의 경우 7명(7.4%), 도말음성 배양음성의 경우는 18명(19.1%)이었다(Table 4).

6. 재치료환자의 약제감수성검사 소견

약제 감수성 검사를 시행할 수 있었던 42명의 환자 중 모든 약제에 대한 감수성이 있는 경우는 2명(4.6%)

Table 4. Bacteriologic Status at Admission

Sputum AFB		No (%)
Smear	Culture	
—	+	18 (19.1)
+	—	2 (2.1)
—	+	7 (7.4)
+	+	64 (68.1)
Unknown		3 (3.3)

Table 5. Profile of the Resistance to Drugs

Drugs	No.	%
All sensitive	2	4.6
H	9	20.5
H+E	4	9.1
H+R	14	31.7
H+E+R	6	13.6
H+E+R+Z	6	13.6
H+E+R+S	2	4.6
Others	1	3.2
Total	42	100.0

에 불과하였고 isoniazide 단독에 대한 내성은 9명(20.5%), isoniazide와 ethambutol에 대한 내성은 4명(9.1%), isoniazide와 rifampicin에 대한 내성은 14명(31.7%)이었다. 그외에 isoniazide, ethambutol, rifampicin 3제에 대한 내성은 6명(13.6%)이었고 일반적으로 사용하는 4제 isoniazide, ethambutol, rifampicin, pyrazinamide 또는 streptomycin에 대한 내성은 8명(18.2%)이었다(Table 5).

7. 재치료의 결과

재치료를 시행한 후 1년 6개월내에 호전을 보이지 않았던 경우는 16명(17.0%)이었으며 호전되어 치료종결을 한 환자는 24명(25.5%)에 불과하였다. 치료도중 사망한 경우는 13명(13.8%)이었으며 치료도중 환자가 탈락한 경우는 39명(41.6%)이나 되었다(Table 6).

고 찰

결핵의 치료는 과거 45년간 상당한 발전이 이루어져

Table 6. Results of Retreatment

Disease	No. (%)
Chronic course*	16 (17.0)
Cure	24 ((25.5)
Death	13 (13.8)
Dropping out	39 (41.6)
Others**	2 (2.1)

* Retreated more than 1.5 year without improvement

** Referred to other hospital

서 화학요법의 기간이 1년반 내지 2년의 장기간에서 현재는 6개월까지 단축되었다. 1960년말 Rifampicin (RMP)의 출현으로 결핵의 치료에 팔목할만한 진전이 있어서 INH, SM과의 3제 병용으로 과거의 절반밖에 안되는 9개월 치료에 의해 거의 100%의 환자에서 완치를 거두게 되었다. 그 후 수년뒤 Pyrazinamide(PZA)의 결핵균 살균 작용이 알려져 현재는 6개월 요법이 보편화되고 있다.

이러한 결핵치료의 기본 원칙은 첫째 세균에 감수성이 있는 다수의 약제를 복합 사용하여야 하며, 둘째 약제복용을 정해진 기간동안 충분히 해야하고, 셋째 정해진 용량을 규칙적으로 투여하는 것으로 되어있지만, 상당수의 환자들이 부적절하게 치료하여 치료의 기간이 연장되거나 치료에 실패하여 초치료 약제보다 항균력이 약한 약제를 사용하여 결핵의 난치화나 심한 경우 사망하는 예가 적지 않은 실정이다.

재치료를 하게된 환자들의 임상적, 세균학적 특성을 조사하여 그 문제점을 찾아보고자 재치료 결핵환자 94명을 대상으로 그들의 재치료를의 원인과 결핵치료 경력, 입원하여 시행하였던 객담검사 결과와 약제 감수성 결과 그리고 결핵 이외의 동반질환 및 악화시킬 수 있었던 인자들을 살펴보았다.

남녀성비에서는 남자가 많았으며, 연령에서는 50대가 24명(25.5%)으로 가장 많았다. 그러나 그외의 연령층은 20대 미만을 제외하고 10%에서 19%의 비교적 고른 분포를 보였으며 평균연령은 49.5세였다.

재치료를 하게된 원인을 살펴보면 치료중단, 즉 중간탈락이 41예(43.6%)로 가장 많았는데, 최 등³⁾의 항결핵 단기요법의 추구검사에 관한 보고의 중간탈락율인

48.3%, 최 등³⁾이 보고한 6개월 요법군에서 약 30%, 9개월 요법군에서 40%의 탈락율을 볼때 통원 폐결핵환자 관리에 중요한 문제점이 있다고 생각된다. 이러한 조기탈락의 원인은 김 등⁴⁾의 보고에서는 뚜렷한 치료효과가 없기 때문인 경우가 30.8%로서 가장 많아 치료효과에 대한 이해가 부족하였던 경우가 대부분이라고 하였으며 그외에 치료장소가 너무 멀거나 약제의 부작용 및 경제적 부담 등의 이유로 인한 경우가 소수 있었다고 하였으며, Teklu⁵⁾는 중도탈락자의 21.5%가 임상증상의 호전 때문이었고 그외에 사회 경제적인 이유, 치료효과가 없어서, 약제의 부작용, 교육 부족 등의 이유가 있었다고 하였고, Shears⁶⁾는 중도탈락자의 63.0%는 사회 문화적인 이유 혹은 병의 증상이 호전되어 치료동기를 잃은 경우였고 16.0%만이 약제 부작용으로 인한 경우였다고 하였다. 다음으로 재발이 25예(26.6%)로 많았다. 6개월 및 9개월 단기요법의 재발율은 1.5%~5.3%까지 보고^{3,7,8~11)} 되었으나, 본 연구에서의 대상은 대학병원에 입원하였던 재치료 결핵환자이므로 비교하기가 어려울 것으로 생각된다. 그 이외에 뚜렷이 재치료를의 원인을 알 수가 없었던 경우가 15예(16.0%)가 있었으며 약제에 대한 1차 내성이 있었던 경우가 8예(8.5%), 부적절한 약제를 선택한 경우 3예(3.2%)이었다. 재치료를 하게된 환자들의 동반된 질환을 알아보면, 결핵이외에 다른 질병이 없었던 환자는 65예(69.1%)였으며, 가장 많은 동반질환은 당뇨병으로 24예(25.5%)였다. 정 등¹²⁾에 의하면 당뇨병이 동반된 폐결핵환자에서 흉부엑스선상 폐침윤의 범위는 중증이 64%, 중등증이 46%로 당뇨병이 없는 군에 비하여 중증이 더 많고, 당뇨병을 동반한 폐결핵환자를 치료함에 있어 당뇨병이 결핵의 치료기간을 지연시키는데 약간의 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다. 그 외에 소수이긴 하지만 말기 신부전 1예, 악성종양 2예, 규폐증 1예, 만성 폐쇄성 호흡기 질환 1예가 있었다.

내원당시 시행한 객담도말 검사소견을 살펴보면 결과를 확인할 수 없었던 3예를 제외하곤 64예(68.1%)에서 도말양성, 배양양성의 소견을 보이고 있었다. 그리고 도말음성, 배양음성의 환자가 18예(19.1%), 도말양성 배양음성의 환자가 2예(2.1%)있었고, 도말음성 배양양성의 환자의 경우가 7예(7.4%)나 되었는데 결핵연

요 약

구원 세균부에서 조사한 바에 의하면 보건소로부터 검사의뢰된 객담 중 도말검사에서 양성으로 판명된 신환자 가운데서 9.8%, 구환자 중에서는 13.8%가 배양에서 음성으로 나타났다¹³⁾. 이러한 경우는 사균이 배출되는 것으로 볼 수 있으며 주로 rifampicin이 포함된 처방으로 치료할 경우에 나타나는 경우가 있다. 치료하고 있지 않은 경우라면 객담을 부적절한 환경에서 오래동안 보관했을 때, 오염균 제거를 위한 전처치가 너무 강했거나 처리시간이 길었을 때에도 흔히 볼 수 있다.

약제감수성 검사를 확인할 수 있었던 환자 42예를 살펴보면 본 연구에서는 3제 이상의 약제에 대한 내성이 31.8%로 폐결핵 치료에서 기본적으로 사용하는 INH, RFP, EMB의 3제에 대한 내성이 13.6%이었으며, 6개월 단기요법에 사용하는 INH, RFP, EMB, PZA, 또는 INH, RFP, EMB, SM의 4제에 대한 내성이 18.2%이었다. 신 등¹⁴⁾은 prothionamide, cycloserine, PAS, SM(or KM or TM)의 4제요법으로 재치료를 시작한 결핵환자에서 이들 약제에 대한 내성검사를 시행한 결과 이들 4제중 2제 이상에 내성을 보인 환자가 30%로 내성률이 높았으며 1차약제에 대한 내성은 없었으나 이들을 포함하면 다제약제 내성률이 더욱 높을 것으로 생각되며 저자들의 내성률은 신 등¹⁴⁾의 보고보다는 적지만 많은 수의 환자에서 초치료를 제대로 받지 않고 재발한 경우 이미 사용할 약제에 대한 내성이 발생하여 재치료가 어려워 진다는 것을 알 수 있었다. 재치료 환자의 재치료 결과는 역시 완치가 되는 경우는 25.5% 밖에 되지 않고 치료에 반응하지 않아 사망하는 경우가 13.8%, 아니면 만성경과를 띄는 경우도 17.0%나 되었다. 더우기 중요한 사실은 재치료 환자가 초치료가 실패했던 원인중에 가장 많았던 나쁜 환자 순응도가 재치료에서 역시 마찬가지임을 알 수 있었다. 이는 화학요법에 의한 치료실패의 원인으로 Fox¹⁵⁾나 Teklu⁵⁾가 화학치료에 대한 치료실패의 원인중에서 불규칙한 투약과 화학요법제의 조기중단이 가장 중요한 원인이라 지적한 것과 같은 것이며 아울러 이러한 치료실패를 막기 위해서는 결핵환자에 대한 계몽과 철저한 추적관찰이 필요할 것으로 생각되었다.

연구배경: 폐결핵은 처음 발병하였을 때 표준처방에 의하여 적절히 치료하면 대부분 완치할 수 있는 질환이나 실제로 상당수의 환자들이 부적절한 치료를 함으로써 악화되고 장기적인 치료를 받는 경우가 있다. 또한 약제 내성이 발생할 경우 초치료 약제보다 항균력이 약한 약제들로 치료하게 됨으로써 치료기간이 길어짐은 물론 정상적인 생활을 하지 못할 정도로 심한 장애를 초래하거나 사망하는 경우까지도 있다.

방법: 저자들은 초치료에 실패하거나 재발한 폐결핵환자들의 특성과 문제점을 알아보고자 1986년 3월부터 90년 2월까지 입원하여 치료한 폐결핵환자 484명 가운데 94명의 재치료 환자들의 기록을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과:

- 1) 총 재치료환자 94명중 남자 62명, 여자 32명이며 평균연령은 남자 51.43 ± 15.56 , 여자 45.00 ± 18.40 세이었다.
- 2) 흉부엑스선상 경증이 10명(11.1%), 중등도가 31명(33.3%), 중증이 52명(55.6%)이었다.
- 3) 객담내 균양성환자가 73명 이었다.
- 4) 약제감수성검사를 시행한 42명중 1제 내성자가 9명(20.5%), 2제 내성자가 18명(40.8%), 3제이상 내성자가 14명(31.8%)이었다.
- 5) 표준처방에 의한 초치료를 완료하지 못하였던 경우가 41명(43.6%)이었으며 재치료시 완치한 환자는 24명(25.5%)에 불과한 반면 도중에 환자가 치료를 포기한 경우가 39명(41.6%)나 되었다.

결론: 재치료시 중요한 치료실패 원인은 환자의 중도탈락이었으며, 따라서 초치료 및 재치료시 철저한 환자관리가 이루어져야 할것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Jacques Grosset: Bacteriologic basis of short course chemotherapy for tuberculosis. Clinics in

- Chest Medicine 1:231, 1980
- 2) 최병휘, 장승철, 우준희, 이영현, 심영수, 김진열, 한용철: 항결핵 단기요법의 추구검사. 결핵 및 호흡기 질환 29:183, 1982
 - 3) 최철준, 김미나, 유지홍, 강홍모, 김원동: 폐결핵에 대한 6개월 및 9개월 단기요법의 성적. 결핵 및 호흡기질환 36:10, 1989
 - 4) 김한중, 신동천, 김일순, 유승훈, 조우현, 손명세: 보건소 등록 결핵 환자중 완치퇴록자와 중간 퇴록자의 비교연구. 결핵 및 호흡기질환 30:68, 1983
 - 5) Taklu B: Reasons for failure in treatment of pulmonary tuberculosis in Ethiopians. Tubercule 65:17, 1984
 - 6) Shears P: Tuberculosis control in somali refugee camps. Tubercle 65:111, 1984
 - 7) British Thoracic Association: A controlled trial of six-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: Results during chemotherapy. Br J Dis Chest 75:141, 1981
 - 8) British Thoracic Association: A controlled trial of six-month chemotherapy in tuberculosis. Second report: Results during the 24 months after the end of chemotherapy. Am Rev Resp Dis 126: 460, 1982
 - 9) British Thoracic Association: A controlled trial of six-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: Results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. Br J Dis Chest 78:330, 1984
 - 10) 장승철, 윤용만, 홍영표: 폐결핵에 대한 9개월 및 6개월 단기치료종결 1년 이내의 재발율. 결핵 및 호흡기질환 33:137, 1987
 - 11) 홍영표, 장승철: 일부지역 보건소에서 폐결핵 9개월 단기치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 32:19, 1984
 - 12) 정진영, 김준호: 당뇨병을 동반한 폐결핵의 임상적 관찰. 결핵 및 호흡기질환 35:241, 1988
 - 13) 보건사회부, 대한결핵협회: 결핵 관리 p38, 1990
 - 14) 신철식, 임영재, 김영준, 고석진, 김문식: 폐결핵 재치료의 Prothinamide, Cycloserine, Para-Aminosalicylic Acid, Streptomycin (Kanamycin or Tuberactinomycin) 4제 요법 임상 효과. 결핵 및 호흡기질환 39:167, 1992
 - 15) Fox W: General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 47: 49, 1972