

□ 원 저 □

지속적인 객담 도말양성 및 배양음성인 폐결핵환자에서 일차항결핵제로 치료종결한 후의 임상성적

국립마산결핵병원

권은수, 이종욱

= Abstract =

Clinical Outcome after Treatment with the First-line Drugs in Patients with Persistent Positive Sputum Smear and Negative Sputum Culture Results

Eun Su Kwon M.D., Jong Youk Lee M.D.

National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, South Korea

Background : This study aimed to estimate the clinical outcome and identify the characteristics of a group of patients with pulmonary tuberculosis who completed anti-tuberculosis therapy with the First-line drugs in spite of having positive smear results with negative sputum culture results over the previous six months.

Method : A retrospective chart review of 21 patients who fulfilled the above criteria between 1995 and 1999 was performed. The laboratory data as well as the clinical data of the patients with positive smear results and negative culture results over a six months period were reviewed.

Results : The negative conversion of sputum culture results was achieved within 1.3 ± 1.2 months and the negative conversion of the sputum smear results was accomplished during 9.5 ± 3.3 months. Chest X-rays at 5 months following the institution of anti-tuberculosis therapy from all patients revealed improvements. Four out of 21 patients (19%) relapsed during the follow up, 15.2 ± 13.4 months after administering anti-tuberculosis therapy for 13.3 ± 3.1 months. Relapses were confirmed from between 3 months and 4 months after the treatment completion. Only one of the four relapses had no past history of anti-tuberculosis therapy and the others had prior treatment twice ($p < 0.01$). The period of anti-tuberculosis treatment was extended to a mean of 4.6

Address for correspondence :

Eun Su Kwon, M.D.

National Masan Tuberculosis Hospital

486 Kapodong, Happpogu, Masan, South Korea 631-710

Phone : 055-249-3777 Fax : 055-242-1135 E-mail : respkes@orgio.net

± 2.6 months in 12 patients. However, prolongation of anti-tuberculosis therapy had no effect on the relapse rate (odds ratio, 95% CI 0.18, 2.15).

Conclusion : Prolongation of therapy with the First-line drugs is not necessary for patients with persistently positive smear results over 6 months and negative culture results. A patient who has had prior anti-tuberculosis therapy more than twice should be paid the closest attention. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 325-333)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Smear-positive, Culture-negative.

서 론

결핵치료의 궁극적인 목표는 병변내의 결핵균의 멸균과 병변의 정상회복에 있다. 실제 임상에서는 객담 또는 다른 가검물에서 결핵균이 소실하는 것이고, 흉부방사선사진상 병변이 해소 또는 경감되는 것이며, 호흡기능의 정상 회복과 이러한 상태를 나머지 생애 동안 계속 유지하는 것이 치료의 목표가 될 것이다. 결국 결정적인 것은 세균학적인 검사로서 첫째 목표인 균음전의 달성 여부가 가장 중요한 치료 경과 관찰 및 치유 판정 또는 악화의 지표가 된다¹.

폐결핵환자의 85% 이상은 투약 3개월 이내에 배양 음전되고²⁻⁴, 9개월 처방(2HRE/7HR)의 치료성공 예에서는 치료 후 4개월까지 98%가 배양검사 상 균음전되고⁵, 6개월치료 처방(2HREZ(S)/4HR)의 치료성공 예는 치료개시 3-4개월 후에 97-99%가 배양음전⁶되므로 American Thoracic Society⁷에서는 투약 5-6개월 후까지 배양이 음전 되지 않는 환자는 치료실패가 고려된다고 하였다. 그러나, 배양결과 는 대개 2개월 이후에 알게 되므로 실제로는 치료개시 후 4개월의 배양결과와 치료개시 후 6개월¹ 또는 5개월의⁸ 도말 결과를 함께 가지고 판단하게 된다.

원활한 치료성공 예는 대개 도말이 1~2개월 먼저 음전하고 그 후에 배양도 음전하며 그 후 계속해서 음성상태를 유지한다. 그런데, Kim 등⁹의 조사에 의하면 성공적으로 치료된 환자 중 20.4%에서 배양이 도말보다 먼저 음전되는 도말양성·배양음성 현상을 볼 수 있었다고 한다. 이 중에 드물긴 하지만¹⁰ 특히, 배

양은 치료개시 후 4개월 이전에 음전되었더라도 도말이 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 양성을 보이는 경우에는, 임상적으로 치료실패여부를 판단하는데 어려움이 있다. 이에 본 연구는 일차 항결핵제로 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 도말양성·배양음성 현상을 보이는 예 중에 일차 항결핵제로 치료종결한 예를 대상으로 임상적 특성, 치료종결 후의 임상성적 그리고 문헌고찰과 함께 보고하여 임상 진료에 참고가 되고자 하였다.

대상 및 방법

국립마산결핵병원에서 1995년 1월부터 2000년 12월 사이에 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 도말양성·배양음성 현상을 보였고, 일차 항결핵제로 치료종결된 21예를 대상으로 진료기록을 중심으로 임상적 특성과 치료종결 후의 임상성적을 조사하였다.

전체환자의 흉부방사선 소견을 비롯한 임상적 특성과 치료종결 후 재발율을 포함한 임상 성적을 조사하고, 재발균과 비재발균으로 분류하여 각 군의 임상적 특성의 차이가 있는지를 확인하였다. 그리고 투약기간의 연장여부, 내성약제 수, 과거력 수, 흉부 방사선 소견상 병변의 크기에 따른 재발율을 비교하고 각각의 변수가 재발에 영향을 주는지를 확인하였다.

단순 흉부방사선사진을 이용하여 임상 자료를 모르는 방사선과 전문의로 하여금 치료초기 사진과 치료개시 후 20~24 주의 사진을 서로 비교해서 호전(improvement), 악화(progress), 무변(no change)으

Table 1. Drug resistance and treatment regimen

Resistant Drugs	Used Drugs	Duration of Treatment (months)	Duration of Follow Up (months)	Relapse
All sensitive	HREZ	9.1	13.5	No
All sensitive	HREZK	14.9	34.1	No
All sensitive	HREZ	12.3	4.6	No
All sensitive	HREZ	12.2	5.5	No
All sensitive	HREZ	15.9	9.1	No
All sensitive	HREZ	13.4	10.0	Yes
P	HREZK	9.2	52.6	No
P	HREZK	12.1	26.1	No
C	HREZ	11.5	22.8	Yes
RC	HREZ	12.2	7.1	Yes
ZP	HREZS	20.1	2.6	No
PCOS	HREZ	14.0	23.8	No
HEPSK	HREZ	12.2	9.1	Yes
ZPTCO	HREZ	14.4	8.3	No
No results	HREZK	18.6	8.0	No
No results	HREZK	19.1	39.3	No
No results	HRE	9.8	1.1	No
No results	HREZ	10.1	14.3	No
No results	HREZ	12.2	12.8	No
No results	HREZ	14.1	3.3	No
No results	HREZ	11.1	11.4	No

H—isoniazid R—rifampicin E—ethambutol Z—pyrazinamide S—streptomycin
 K—kanamycin P—para-aminosalicylic acid T—prothionamide C—cycloserine
 O—ofloxacin

로 분류하게 하였다. 흉부 방사선사진상 좌·우측의 각 폐야를 상, 중, 하 3개의 지역으로 나누어 병변이 1~2개의 지역을 침범하는 경우를 국소병변(localized lesion), 3~4개의 지역을 침범한 경우는 중등병변(moderate lesion), 5~6개의 지역을 침범한 경우를 확장병변(extensive lesion)으로 분류하였다.

재발의 판정은 증상, 치료종결시 흉부방사선 사진과 추구관찰 중 사진의 비교, 배양검사 결과를 근거로 하

였다.

도말검사는 환자의 객담에 4% NaOH를 처리하여 원심분리하여 집균된 검체를 중성화하여 슬라이드에 도말한 후, AFB 염색을 현미경으로 관찰하였다. 배양검사는 집균되어 중성화된 검체를 Ogawa 배지에 접종하여 37℃ 배양기에서 8주에서 10주간 배양하였다. 약제감수성검사는 Ogawa 배지에서 충분히 배양된 균을 채취하여 균액을 McFarland No.1으로 맞

Table 2. Clinical characteristics

No. of patients	21
Age (years)	44.2±11.2
Male : female	17 : 4
No. of resistant drugs	1±1.7 (0~5)
No. of prior treatment	0.6±1.1(1st.~5th.)
Used drugs*	HRE(ZSK)
Chest x-ray†	L : M : E=1 : 7 : 13
Negative conversion of culture (weeks)	5.7±4.8
Negative conversion of smear‡(months)	9.5±3.3
Duration of treatment (months)	13.3±3.1
Duration of prolonged therapy (months)	4.6±2.6
Duration of follow up (months)	15.2±13.4
No. of relapse	4

* : H—isoniazid R—rifampicin E—ethambutol Z—pyrazinamide S—streptomycin
K—kanamycin

† : L—localized lesion M—moderate lesion E—extensive lesion

‡ : not including 3 cases with persistent smear positive results till treatment completion

추어 조정 한 후, 1/3로 희석하여 바로 항결핵제가 함유된 Lowenstein-Jensen 배지에 접종한 다음 37℃ 배양기에서 4주에서 6주간 배양시킨 후 감수성 결과를 판단하였다.

연속형 변수의 통계적 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 비율의 비교는 Fisher's exact test와 χ^2 -test 이용하였으며, 두 변수 사이의 연관성은 Odds Ratio를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

전체 대상 환자는 총 21예로 남자가 17예, 여자가 4예였고, 20세부터 60세까지의 연령분포를 보였으며, 평균 나이는 44.2세 였다. 과거력에 의하면 신환이 14예(66.7%)로 가장 많았고, 두 번째 4예(19%)였고, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째 치료가 각각 1예씩 있었다. 동반질환으로는 당뇨병이 4예, B형 간염

이 2예, 고혈압이 1예, 천식이 1예, 청력장애가 1예 있었다. 약제 내성검사 결과로는 6예(28.6%)에서 모든 약제에 감수성을 보였고, 약제내성을 보인 경우가 8예 있었다. 약제 내성 8예에는, 다섯 약제에 내성을 보인 경우가 2예, 네 가지 약제에 내성을 보인 경우가 1예, 두 가지 약제에 내성을 보인 경우가 2예, 한 가지 약제에 내성을 보인 경우가 3예 있었다. 치료 초기부터 배양이 되지 않아 내성검사 결과를 알 수 없었던 경우가 7예 있었다. 두 가지 약제에 내성을 보인 2예 중에 RFP에 내성을 보인 경우가 1예 있었다. 평균 내성 약제 수는 1제 였다. 사용한 항결핵제는 INH, RFP, EMB, PZA 네 가지 약제에 SM이나 KM이 첨가된 경우가 6예 있었고 INH, RFP, EMB 세 가지 약제만으로 처음부터 투약된 경우가 1예 있었다(Table 1). 투약기간은 9.1개월에서부터 20.1개월까지 다양하였고, 평균 13.3개월의 투약을 하였다. 배양검사상 대상 환자 모두 3.1개월 이내에 음전되었으며, 치료개시 후 배양음전이 되기까지 기간은 평균 5.7주 였다. 대상 환자 21예 중 투약기간 동안 계속

하여 도말검사상 양성을 보인 3예를 제외한 18예의 도말검사상 평균 음전기간은 9.5개월 이었다. 흉부 방사선 소견상 1예를 제외한 20예에서 공동성 병변을 보였고, 확장병변이 13예(61.9%)로 가장 많았고, 중등병변이 7예(33.3%)였으며, 국소병변이 1예 있었다. 치료개시 후 20~24주 경의 흉부 방사선 사진과 치료 개시 때의 사진을 비교한 결과 모든 예에서 호전을 보였다. 치료종결 후 평균 15.2개월의 추적관찰 기간 중 4예의 재발이 있어 재발율은 19% 였으며, 재발의 시기는 모두 치료종결 후 3개월에서 4개월 사이에 발생되어 치료 종결 후 재발시기는 평균 14.1주 였다. 치료개시 때의 계획된 투약기간보다 연장투약된 경우가 12예(57.1%) 였고, 연장되지 않은 경우가 9예(42.9%) 였으며, 투약기간의 연장된 정도는 2개월에서 9.9개월까지로 다양하였고, 투약이 연장된 기간은 평균 4.6개월 이었다(Table 2).

2. 임상 결과 및 분석

치료종결 후 평균 15.2개월의 추적관찰 기간 중 4예의 재발이 있어 재발율은 19% 였다. 재발군의 남녀비는 3:1 이었고, 평균 연령은 52.8세 였고, 비재발군의 남녀비는 14:3 이었고, 평균 연령은 42.2세 였으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 재발군의 흉부 방사선 소견은 중등병변이 2예, 확장병변이 2예 였고, 비재발군의 경우 국소병변이 1예, 중등병변이 5예, 확장병변이 11예 였으나 각 군의 병변의 넓이의 유의한 차이는 없었다. 국소병변 1예 중에는 재발이 없었으며, 중등병변 7예 중 재발이 2예(28.6%) 였었고, 확장병변 13예 중 재발이 2예(15.4%) 발생하였으나 병변의 넓이에 따른 재발율의 유의한 차이는 없었다. 이전에 치료한 과거력의 수는 재발군에서는 평균 2.3회 였고, 비재발군에서는 평균 0.2회 였으나 각 군의 과거력 수의 유의한 차이는 없었다. 14예의 신환 중 1예의 재발이 있어 재발율이 7.1% 였고, 두 번째 치료를 하는 4예에서는 재발이 없었고, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째 치료를 하는 나머지 3예는 모두

재발하여 과거력의 수에 따른 재발율은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4, $p<0.01$). 재발군의 내성 약제 수는 평균 2제 였고, 비재발군에서는 평균 0.7제 였으나 각 군의 내성 약제 수의 유의한 차이는 없었다. 한 가지 약제에 내성을 보인 3예 중 1예(33.3%)의 재발이 있었고, 두 가지 약제에 내성을 보인 2예 중 1예(50%)가 재발하였고, 네 가지 약제에 내성을 보인 1예는 재발하지 않았으며, 다섯 가지 약제에 내성을 보인 2예 중 1예(50%)가 재발하였고, 치료 개시부터 배양 음성으로 인해 내성 검사결과가 없거나 모든 약제에 감수성을 보인 13예 중에는 1예(7.7%)의 재발을 보였으나 내성 약제 수에 따른 재발율의 유의한 차이는 없었다. 재발군에서는 평균 12.3개월의 투약을 하였고, 배양이 음전되는데는 평균 6.1주의 소요기간이 있었다. 비재발군은 평균 13.5개월의 투약을 하였고, 배양이 음전되는데는 평균 5.8주의 기간을 보였으나 각군의 투약기간과 배양음전기간의 유의한 차이는 없었다. 재발군에서 1예, 비재발군에서 2예의 경우가 투약기간 중 계속적인 도말양성을 보여 각군의 도말이 음전되는 시기를 구하기는 어려웠다. 재발군 1예에서 4.3개월의 투약기간 연장이 있었고, 비재발군 17예 중 11예에서 평균 4.5개월의 투약기간이 연장되었다. 각군의 투약기간의 연장 여부도 유의한 차이가 없었으며, 또한 투약기간의 연장여부가 재발에 영향이 없는 것으로 나타났다(odds ratio, 95% 신뢰구간 0.18, 2.15). 투약기간이 연장된 12예 중 1예(8.3%)가 재발되었고, 투약기간이 연장되지 않은 9예 중 3예(33.3%)가 재발을 보였으나 투약기간의 연장군과 비연장군 사이에 유의한 재발율의 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

폐결핵 치료의 궁극적인 목표는 병변내의 결핵균의 멸균과 병변의 정상회복에 있다. 그러나, 실제 임상에서는 객담 또는 다른 가검물에서 결핵균이 소실하는 것이고, 흉부방사선사진상 병변이 해소 또는 경감되는

Table 3. Clinical characteristics : relapse group vs. non relapse group

	Relapse Group	Non Relapse Group
No. of Patients	4	17
Age (years)	52.8±7.8	42.2±11.0
Male : Female	3 : 1	14 : 3
No. of Resistant Drugs	2.0±2.1	0.7±1.5
No. of Prior Treatment	2.3±1.7	0.2±0.4
Chest X-Ray [†]	0L : 2M : 2E	1L : 5M : 11E
Negative Conversion of Culture (weeks)	6.1±4.8	5.8±5.1
Duration of Treatment (months)	12.3±0.8	13.5±3.4
Cases of Prolonged Therapy	1	11
Duration of Prolonged Therapy (months)	4.3	4.5±2.8

[†]: L—localized lesion M—moderate lesion E—extensive lesion

Table 4. Relapses according to the prior treatment

	1st. Tx.	2nd. Tx.	3rd. Tx.	4th. Tx.	5th. Tx.
Non-Relapse	13	4	0	0	0
Relapse	1	0	1	1	1
Total	14	4	1	1	1

p<0.01 by χ^2 -test Tx. : Treatment

것이며, 호흡기능의 정상 회복과 이러한 상태를 나머지 생애 동안 계속 유지하는 것이 치료의 목표가 될 것이다¹. 결국 결정적인 것은 세균학적인 검사 즉, 객담 도말 및 배양검사상 균음전의 달성 여부가 가장 긴요한 치료 경과 관찰 및 치유 판정 또는 악화의 지표가 된다.

폐결핵환자의 85% 이상은 투약 3개월 이내에 배양 음전되고²⁻⁴, 9개월 처방(2HRE/7HR)의 치료성공 예에서는 치료 후 4개월까지 98%가 배양검사 상 균음전되고⁵, 6개월치료 처방(2HREZ(S)/4HR)의 치료성공 예는 치료개시 3-4개월 후에 97-99%가 배양음전⁶되므로 American Thoracic Society⁷에서는 투약 5-6개월 후까지 배양이 음전 되지 않는 환자는 치료실패가 고려된다고 하였다. 그러나, 배양검사는 도말검사보다 더 정확한 반면 검사 결과가 나오기 까지 기간이 오래 걸리고 숙련된 인력과 장비 및 시설

이 필요하며 도말에서의 위양성율보다 오염율이 꽤 높다¹¹는 결점을 갖고 있다. Devadatta 등¹¹은, 이에 비해 도말검사는 어디서나 간단하게 시행할 수 있는 장점이 있고, 과거의 소위 일차약 삼제비용 치료성적의 분석에 의하면 치료 6개월 후의 도말양성인 환자 중 97%가 결국 치료에 실패한데 비해서 6개월 후의 도말음성 환자 중 88%가 성공하여 6개월 후의 검사 결과와 치료성패의 일치율이 90%가 된다고 하였다. 즉, 치료 후 6개월의 도말 검사결과로 치료성공여부를 미리 추정할 수 있다고 하였으며, WHO (World Health Organization) 등⁸도 투약 5개월 또는 그 이후에 객담도말 양성인 경우를 치료실패의 정의로 하였다. 그러므로 치료개시 3-4개월 후의 배양이 양성이었다더라도 치료 5-6개월 후의 도말이 음성인 예에서는 좀더 기다려 볼 수가 있다. 그러나, 치료개시 6개월 후에도 도말이 양성인 경우에는 재치료를 시작해도 좋

을 것이다¹. 실제 임상에서도 원활히 치료에 성공하는 예는 대개 도말이 1~2개월 먼저 음전하고 그 후에 배양도 음전하며 그 후 계속해서 음성상태를 유지한다¹². 그런데, 치료에 성공하는 또 다른 예로 Kim 등⁹의 조사에 의하면 727명의 환자 중 20.4%에서 배양이 도말보다 먼저 음전되는 도말양성·배양음성 현상을 볼 수 있었다고 하였고, Newman 등¹³에 의하면 투약제 10주에 약 1/3의 환자에서 도말양성·배양음성 현상을 볼 수 있었고, 투약제 14주에는 2/3의 환자가 여기에 해당되었다고 한다. 하지만, 이런 예 중 드물긴 하지만¹⁰ 특히, 배양은 치료개시 후 4개월 이전에 음전되었다고도 도말이 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 양성을 보이는 경우에는, 임상적으로 치료실패여부를 판단하는데 어려움이 있는 것이 사실이다.

실제 임상에서 장기 초치료의 예로 영국 의학협회의¹⁴의 성적을 본다면 INH+SM+PAS의 치료초수 6개월 사이에 도말양성·배양음성 환자가 증가해 가서 치료 6개월 후에는 182명의 치료환자 중 31명(17%)이 균양성이었는데 이중 18명(9.9%)이 도말양성·배양음성을 보였다고 한다. 이런 예는 살아 있는 균이 아니라는 결론을 내려서 음성으로 판정하였다. Vidal 등¹⁵은 6개월 또는 9개월 단기요법으로 치료종결한 453명의 환자중 치료종결 시점에 객담 도말 양성이 10명(2.2%)에서 나타났고, 이 중에 8명은 배양음성이었으므로 사균으로 추정되었고, 나머지 2명은 배양에도 양성으로 나타난 비정형결핵균이 원인이 되었다고 하였다. Al-Moamary 등¹⁶의 연구에 의하면, 428명의 환자 중 투약 20주 이상에서 도말양성을 보인 예는 30예(7.1%)로, 이중 23(77%)예가 도말양성·배양음성소견을 보였고, 평균 13개월의 투약과 6-48개월의 추적관찰 기간 중에 재발이 없었다고 하였다. 나머지 7예(23%)는 배양 양성으로 치료실패로 분류되었다. 이들은 도말양성·배양음성군에 비하여 흉부방사선 소견상 상대적으로 국한된 병변을 가졌고, 치료실패군의 71%의 환자에서 방사선허적 호전이 없었으며, 약제내성율이 높았고, 치료순응도가

낮았다는 결과를 보이고, 결론적으로 지속적인 도말양성 환자에서 방사선허적 호전을 보이는 경우는 사균에 의한 도말 결과로 여겨져야 하며, 약제변성은 필요치 않았다고 하였다. 그러므로 지속적인 도말양성·배양음성 환자를 실제 임상에서 치료실패로만 판단하면 약제변경과 그에 따른 치료기간의 연장이 불가피할 수 있다¹⁷.

본 연구에서는 투약 6개월을 초과하여 지속적인 도말양성·배양음성인 경우에 일차약제로 치료종결한 21예 중 1예만이 방사선허적으로 국소병변을 보였고, 치료 초기의 흉부방사선 사진과 투약 20~24주의 사진을 비교하였을 때 모두 호전상태를 보여 약제 변경 없이 투약을 계속하여 모두 치료종결하였으나, 12예(57.1%)에서는 처음 계획하였던 기간보다 평균 4.6개월의 투약기간 연장이 있었고, 치료종결 후 3~4개월에 4예(19%)의 재발이 있었다. 이들 중 3예가 모두 2회 이상의 과거력이 있었다($p<0.01$). 따라서 지속적인 도말양성·배양음성이며 방사선허적 호전을 보여 약제 변경없이 유지하는 경우에 과거 치료력이 2회 이상인 환자에서는 약제 유지 및 변경에 대하여 신중함이 있어야 할 것으로 생각된다. 투약기간이 연장된 것은 의사의 고민과 환자의 불안에 의한 산물로 생각된다. Al-Moamary 등¹⁶은 지속적인 도말양성·배양음성 환자에서 재발의 위험을 피하기 위하여 항결핵제의 연상투여가 필요한 지는 확실하지 않다고 하였다. 본 연구에서도 재발군 1예에서 4.3개월의 투약기간 연장이 있었고, 비재발군 17예 중 11예에서 평균 4.5개월의 투약기간이 연장되었으나 투약기간의 연장 여부가 재발 여부에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(odds ratio, 95% 신뢰구간 0.18, 2.15).

결론적으로, 투약 개시 후 6개월을 초과하는 도말양성·배양음성 현상은, 의사가 지속적인 도말양성을 치료실패로 잘못 해석하거나 부적절한 치료처방을 할 가능성이 있으므로, 지속적인 객담 도말양성·배양음성 현상의 임상적 중요성을 인식하는 것이 중요^{9,18} 하겠으며, 투약 20~24주의 방사선허적 호전을 근거로 일차 항결핵제를 유지하고자 하는 경우에는 투약기간

의 연장은 필요치 않으며, 과거력이 2회 이상인 경우에는 재발에 대한 세심한 관심이 있어야 한다.

요 약

연구배경 :

폐결핵의 치료경과 중에 원활하게 치료에 성공하는 예는 대개 도말이 1~2개월 먼저 음전하고 그 후에 배양도 음전하며 그 후 계속해서 음성상태를 유지한다. 그런데, 배양이 도말보다 먼저 음전되는 도말양성·배양음성 현상을 임상에서 볼 수 있고, 이런 예 중에서도 흔하지는 않으나 특히, 배양은 치료개시 후 4개월 이전에 음전되었다고도 도말이 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 양성을 보이는 경우에는 임상적으로 치료실패여부 및 약제변경여부를 판단하는데 어려움이 있다. 이에 본 연구는 일차 항결핵제로 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 도말양성·배양음성 현상을 보이는 예 중에 일차 항결핵제로 치료종결한 예를 대상으로 임상적 특성, 치료종결 후의 임상성적 그리고 문헌고찰과 함께 보고하여 임상 진료에 참고가 되고자 하였다.

방 법 :

국립마산결핵병원에서 1995년 1월부터 2000년 12월 사이에 치료개시 후 6개월을 초과하여 지속적인 도말양성·배양음성 현상을 보였고, 일차 항결핵제로 치료종결된 21예를 대상으로 전체 환자의 흉부방사선 소견을 비롯한 임상적 특성과 치료종결 후 재발율을 포함한 임상 성적을 조사하고, 재발군과 비재발군으로 분류하여 각 군의 임상적 특성의 차이가 있는지를 확인하였다. 그리고 투약기간의 연장여부, 내성약제 수, 과거력 수, 흉부 방사선 소견상 병변의 크기에 따른 재발율을 비교하고 각각의 변수가 재발에 영향을 주는지를 확인하였다.

결 과 :

전체 대상 환자는 총 21예로 남자가 17예, 여자가 4예였고, 20세부터 60세까지의 연령분포를 보였으며, 평균 나이는 44.2세였다. 평균 내성 약제 수는 1제

였다. 사용한 항결핵제는 INH, RFP, EMB, PZA 네 가지 약제에 SM이나 KM이 첨가된 경우가 6예 있었고 INH, RFP, EMB 세 가지 약제만으로 처음부터 투약된 경우가 1예 있었다. 평균 13.3개월의 투약을 하였다. 배양검사상 대상 환자 모두 3.1개월 이내에 음전되었으며, 투약기간 동안 계속하여 도말검사에서 양성을 보인 3예를 제외한 18예의 도말검사상 평균 음전기간은 9.5개월이었다. 흉부 방사선 소견상 1예를 제외한 20예에서 공동성 병변을 보였고, 확장병변이 13예(61.9%)로 가장 많았고, 중등병변이 7예(33.3%)였으며, 국소병변이 1예 있었다. 치료개시 후 20~24주 경의 흉부 방사선 사진과 치료 개시 때의 사진을 비교한 결과 모든 예에서 호전을 보였다. 치료종결 후 평균 15.2개월의 추적관찰 기간 중 4예의 재발이 있어 재발율은 19%였으며, 재발의 시기는 모두 치료종결 후 3개월에서 4개월 사이에 발생되어 치료 종결 후 재발시기는 평균 14.1주였다. 14예의 신환 중 1예의 재발이 있어 재발율이 7.1%였고, 두 번째 치료를 하는 4예에서는 재발이 없었고, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째 치료를 하는 나머지 3예는 모두 재발하여 과거력의 수에 따른 재발율은 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 재발군 1예에서 4.3개월의 투약기간 연장이 있었고, 비재발군 17예 중 11예에서 평균 4.5개월의 투약기간이 연장되었으나 투약기간의 연장여부가 재발에 영향이 없는 것으로 나타났다(odds ratio, 95% 신뢰구간 0.18, 2.15).

결 론 :

투약 개시 후 6개월을 초과하는 도말양성·배양음성 현상은, 의사가 지속적인 도말양성을 치료실패로 잘못 해석하거나 부적절한 치료처방을 할 가능성이 있으므로, 지속적인 객담 도말양성·배양음성 현상의 임상적 중요성을 인식하는 것이 중요하겠으며, 투약 20~24주의 방사선학적 호전을 근거로 일차 항결핵제를 유지하고자 하는 경우에는 투약기간의 연장은 필요치 않으며, 과거력이 2회 이상인 경우에는 재발에 대한 세심한 관심이 있어야 한다.

참 고 문 헌

1. 홍영표. 치료경과 및 결과판정. 홍영표, 김상재. 결핵. 제4판, 대한결핵협회·대한결핵 및 호흡기 학회:서울;1993. p. 227-45.
2. Long MW, Snider DE, Farer LS. U.S. Public Health Service cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:879-93.
3. Curry F. The effect of acceptable and adequate outpatient treatment on the length of hospitalization and on readmission for relapse or activation of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1973;63:536-46.
4. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:124-9.
5. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1975;i:117-24.
6. British Thoracic and Tuberculosis Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1981;75:141-53.
7. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
8. World Health Organization (Headquarters and Regional Offices), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Royal Netherlands Tuberculosis (KNCV). Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):213-215.
9. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid fast-bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:264-8.
10. Toman K. How can progress of treatment be monitored and treatment results be assessed? World Health Organization. *Tuberculosis*. Geneva; 1979. p.179.
11. Devadatta S, Radhakrishna S, Fox W, Mitchison DA, Rajagopalan S, Sivasundramanian S, et al. Comparative value of sputum smear examination and culture examination in assessing the progress of tuberculous patients receiving chemotherapy. *Bull Wld Hlth Org* 1966;34:573-87.
12. 홍영표. 치료경과 및 결과판정. 홍영표, 김상재. 결핵. 제 4판, 대한결핵협회·대한결핵 및 호흡기 학회:서울;1993. p. 227-45.
13. Newman R, Doster BE, Murrar FM, Woolpert SF. Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:216.
14. Medical Research Council. Long-chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. *Tubercle* 1962;43:201.
15. Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A, Falgueras T, Miravittles M. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest* 1996;109:1562-5.
16. Al-Moamary MS, Balck W, Bessuille E, Elwood RK, Vedal S. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999;116(3):726-31.
17. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:725-35.
18. Tsai WH, Bohmen J, Chan CK. Persistent smear positivity for mycobacterium tuberculosis in a patient with occult malignancy. *Can Respir J* 1995;2:32-3.