結核의 化學療法과 解熱에 對한 觀察

延世大學校 醫科大學 胸廓內科

咸 聖 淑 · 金 炯 德

—Abstract—

A Clinical Study on the Antipyretic Action of Anti Tb Chemotherapy

Sung Sook Ham, M.D. and Hyung Duck Kim, M. D.

Department of Chest Medicine
Yonsei University, College of Medicine

The subjects were taken at random among the 960 in-patients of minimal, moderately advanced and far advanced pulmonary tuberculosis patients, who had been admitted to chest clinic of Severance hospitalin last two years.

Those who had no previous anti-Tb chemotherapy, no intra or extrapulmoary complications and no history of the administration of steroid or ordinary antibiotics were 194, 20.2% of the whole number of 960.

Among these 194 patients, 73(37.6%) had the temperature of above normal limits.

Miliary tuberculosis of the lung was not included here, and the most of the patients were adult typed tuberculosis.

The fever was usually subsided around 4 days (1~15days) after the administration of triple primary anti-Tb drugs.

We also have observed that those who had anemia were more prone to febrile reactions. Among the 73 febrile patients, 61 patients (83%) had the hemoglobin concentration of below 10 gm %.

Besides, there were no particular relationships noticed between the febrile reaction of tuberculosis and the presence of AFB in sputum, daily amount of sputum, leukocyte counts in the peripheral blood or the presence of hemoptysis.

緒 論

細菌의 感染에 依하여 생기는 熱에 對하여 두 가지를 생각할 수 있다. 첫째는 細菌自體에서 나오는 毒素에 依하여 생기는 熱과 둘째는 感染을 받은 組織이나 細胞가 破壞됨으로써 생기는 熱이다.

結核에 있어서도 같은 理論을 생각할 수 있으며 一般의으로 結核의 發熱은 다른 傳染性 疾患에 比하여 그다지 높지는 않다고 볼 수 있다. 抗結核劑의 使用으로 結核菌을 죽이거나 그의 發育을 抑制함으로써 體溫을 正常으로 下降시킬 수 있는 것은 우리가 다 알고있는 것이나, 著者는 患者를 가까이 觀察할 수 있는 條件 即 入院患者를 對象으로 이 事實을 臨床의으로 觀察하였다.

材料 및 方法

1967年 1월부터 1968年 12月末까지 過去 2年間 延世大學校 醫科大學 附屬세브란스病院 胸廓內科에 入院한 患者中 任意的으로 選擇한 960名의 活動性 肺結核患者를 對象으로 하였고 輕症, 中等症 및 重症 各各 320名式이다. 이 患者들은 肺外結核 또는 合併症이 없는 患者들이며 過去에 抗結核劑의 使用이 없었던 者 大部分이 成人結核이었고 Steroid의 使用이 없는 者를 擇하였기 때문에 粟粒性 結核은 除外하였다. 一般抗生物質의 使用도 하지 않았으며 大部分의 患者는 一次藥의 三者療法으로 治療를 始作하였다.

入院하는 날 부터 熱이 있는 患者를 擇하였으며 同時

에 抗結核劑를 使用하기 始作하여 下熱하는 날 까지의 平均値를 보았다. 其外에 咯痰의 結核菌 檢出有無와 發熱과의 關係, 咯痰의 排出量과의 關係, 血色素, 白血球數와의 關係. 咯血과의 關係 등을 考察하였다.

成 績

960 名中 觀察의 對象이 되는 患者數는 194 名으로 20.2%이었다. 其中 輕症이 76 名, 中等症이 85 名, 重症이 33 名이었다. (第 1 表)

Table 1. Classification of the pts.

Diagnosis	No. of patients	%
Total	960	(100.0)
No. of selected pts.	194	(20.2) (100.0)
Min.	76	(39.2)
M.A.	85	(43.8)
F.A.	33	(17.0)

男女의 性別差를 보면 男子가 137 名, 女子는 57 名으로 되어있다. (第 2 表)

Table 2. Sex distribution

Diagnosis	Male		Female	
	No.	%	No.	%
Min.	55	(40.1)	21	(36.8)
M.A.	55	(40.1)	30	(52.6)
F.A.	27	(19.8)	6	(10.5)
above all	137	(100.0)	57	(100.0)

$$X^2=3,536, \quad d.f.=2, \quad 0.20>P>0.10$$

年齡의 分布를 보면 20 才~29 才가 61 名(31.4%)으로 가장 높게 나와 있으며 50~59 才群이 다음으로 47 名(24.2%)이며 30~39 才가 33 名(17.0%), 40~49 才가 24 名(12.4%), 그 다음이 10~19 才, 60~69 才의 順位로 되어 있다. (第 3 表)

咯痰의 結核菌 檢出狀態를 보면 輕症에서는 76 名中 6

名(7.9%)이 陽性이며 中等症에서는 85 名中 42 名(49.5%)이 陽性 重症에서는 33 名中 29 名(87.8%)에서 陽性을 나타내고 있다. (第 4 表)

Table 4. AFB in Sputum

Sputum status	Diagnosis		
	Min.	Mod.	Far
Negative	70(92.1)	43(50.5)	4(12.2)
Positive	6(7.9)	42(49.5)	29(87.8)
Total	76(100.0)	85(100.0)	33(100.0)

$$P<0.001$$

咯痰의 結核菌檢出과 空洞의 有無와의 關係를 보면 空洞이 없는 群에서는 46.2%에서 咯痰의 菌이 陽性이 나오오 空洞이 있는 群에서는 77.3%에서 陽性率을 보였다. (第 5 表)

總 194 名의 對象者 中에서 熱이 있는 患者가 73 名

Table 5. Sputum status with cavitory condition

Sputum status	No cavity	Cavity	Total
Negative	35(53.8)	12(22.7)	47(39.9)
Positive	30(46.2)	41(77.3)	71(60.1)
Total	65(100.0)	53(100.0)	118(100.0)*

* Excluded the patients of Min., 76 from the total.

$$X^2=10.60, \quad d.f.=1, \quad 0.001<P<0.01$$

Table 6. Incidence of Pyrexia

Diagnosis	Status of Pyrexia		
	Pyrexia	None	Total
Min.	18(23.7)	58(76.3)	76(100.0)
M.A.	39(45.8)	46(54.2)	85(100.0)
F.A.	16(48.5)	17(51.5)	33(100.0)
Total	73(37.6)	121(62.4)	194(100.0)

Table 3.

Age distribution

Age group(Yr.)	Min.			M.A.			F.A.			Grand Total
	M.	F.	Total(%)	M.	F.	Total(%)	M.	F.	Total(%)	
10—19	3	4	7(9.2)	5	2	7(8.2)	—	1	1(3.0)	15(7.7)
20—29	15	8	23(30.3)	16	14	30(35.3)	6	2	8(24.2)	61(31.4)
30—39	12	4	16(21.1)	12	4	16(18.8)	1	—	1(3.0)	33(17.0)
40—49	10	—	10(13.2)	5	3	8(9.4)	6	—	6(18.2)	24(12.4)
50—59	10	4	14(18.4)	14	6	20(23.5)	11	2	13(39.4)	47(24.2)
60—69	4	—	4(5.3)	3	1	4(4.8)	3	1	4(12.2)	12(6.3)
70—	1	1	2(2.5)	—	—	—(—)	—	—	—(—)	2(1.0)
Grand Total	55	21	76(100.0)	55	30	85(100.0)	27	6	33(100.0)	194(100.0)

(37.6%)이었고 121名(62.4%)이 正常 體溫이었다.

(第 6 表)

入院後 化學療法을 始作하고 正常 體溫으로 돌아올 때까지의 平均日值를 보면 4~1日이었고, 1~3日間이 가장 많은 38名(52.1%)이고, 그 다음이 4~6日으로 24名(32.9%), 7~9日이 8名(11.0%), 10~12日이 2名(2.7%)의 順位이고 13~15日이 1名(1.3%)으로 가장 오랜 時日이었다. (第 7 表)

Table 7. Duration of Pyrexia(after chemotherapy)

Duration (Days)	Min.	M.A.	F.A.	Total
1-3	10 (55.5)	20 (51.2)	8 (50.0)	38 (52.1)
4-6	7 (38.8)	11 (28.2)	6 (37.5)	24 (32.9)
7-9	—	7 (17.9)	1 (6.2)	8 (11.0)
10-12	1 (5.5)	1 (2.5)	—	2 (2.7)
13-15	—	—	1 (6.2)	1 (1.3)
Total	18(100.0)	39(100.0)	16(100.0)	73(100.0)
Mean	3.7	4.2	4.3	4.1

發熱과 喀痰의 結核菌 有無와의 關係를 보면 194名中 133名(68.6%)이 菌이 陰性이고 61名(31.4%)이 喀痰의 結核菌이 陽性이다. 이 中에서 14名은 熱도 있고 喀痰의 菌도 陽性이며, 59名은 熱이 있어도 菌은 陰性이다. 47名은 熱이 없고 菌은 陽性이며 74名은 熱도 없고 菌도 陰性이었다. (第 8 表)

Table 8. Pyrexia and Sputum status

	Fever		Total
	+	-	
Sputum +	14 (23.7%)	61 (31.4%)	61 (31.4%)
-	59 (76.3%)	74 (61.1%)	133 (68.6%)
Total	73(100.0%)	121(100.0%)	194(100.0%)

$$X^2=7.281, \quad 0.02>P>0.001, \quad d.f.=1$$

喀痰의 一日量과 發熱과의 關係를 보면 10 cc 以下가 31名(41.5%)이고, 11~30 cc는 30名(41.1%)이며 12名(16.4%)이 1日의 喀痰量이 31~50 cc 이었다 (第 9 表)

Table 9. Pyrexia and Sputum amount

Diagnosis	Min.	M.A.	F.A.	Total
Sputum daily amount (c.c.)				
-10	13 (72.2)	13 (33.3)	5 (31.3)	31 (41.5)
11-30	3 (16.7)	18 (46.2)	9 (56.2)	30 (41.1)
31-50	2 (11.1)	8 (20.5)	2 (12.5)	12 (16.4)
Total	18(100.0)	39(100.0)	16(100.0)	73(100.0)

發熱과 血色素의 關係를 보면 61名(83.6%)이 10 以下이었고, 12名(16.4%)이 血色素 10 以上이었다.

(第10表)

Table 10. Pyrexia and Hemoglobin status

Diagnosis	Min.	M.A.	F.A.	Total
Hemoglobin				
-10	15 (83.3)	32 (82.1)	14 (87.5)	61 (83.6)
10 & over	3 (16.7)	7 (17.9)	2 (12.5)	12 (16.4)
Total	18(100.0)	39(100.0)	16(100.0)	73(100.0)

白血球數와 發熱과의 關係를 보면 發熱者 73名中 62名(84.9%)이 12,000 以下이었고 11名(15.1%)이 12,000 以上이었다. (第11表)

Table 11. Prexia and W.B.C. status

Diagnosis	Min.	M.A.	F.A.	Total
W.B.C.				
-12,000	16 (88.9)	33 (84.6)	13 (81.2)	62 (84.9)
12,000 & over	2 (11.2)	6 (15.4)	3 (18.8)	11 (15.1)
Total	18(100.0)	39(100.0)	16(100.0)	73(100.0)

喀血과 熱의 關係를 보면 輕症, 中等症, 重症 合하여 51名(69.9%)에서 喀血이 없었고 22名(30.1%)에서 喀血을 볼 수 있었다. (第12表).

Table 12. Pyrexia and Hemoptysis status

Diagnosis	Min.	M.A.	F.A.	Total
Hemoptysis				
Absence	11 (61.6)	25 (64.1)	15 (93.7)	51 (69.9)
Presence	7 (38.9)	14 (35.9)	1 (6.3)	22 (30.1)
Total	18(100.0)	39(100.0)	16(100.0)	73(100.0)

考 察

結核에서의 發熱은 다른 急性 感染性疾患에 比해 比較的 낮은 편이라고 생각되며 抗結核劑의 使用으로 正常 體溫으로 내려올 수 있게 된다. 即 化學療法에 依하여 結核菌을 죽이거나 菌의 發育을 阻止함으로써 菌의 毒性이 차차 없어지게 되며 이에 따라 破壞된 組織이나 細胞가 再生하게 됨으로서 體溫의 正常化를 가져오게 된다. 過去 2年間 本病院에 入院한 患者中 960名中에서 20.2%의 194名이 觀察對象者로서 該當이 되었고, 其中 73名의 37.6%만이 發熱者이었고 121名의 62.4%가 正常 體溫을 가지고 있었다. 熱이 있는 73名을 分

析하여 보면 輕症에서 18名인 23.7%, 中等症이 39名の 45.8%, 重症이 16名の 48.5%로 차차 病巢가 심해짐에 따라 熱이 있는 數가 늘어가고 있는 것을 알아 볼 수 있었다. 熱이 있는 73名이 入院前에도 얼마 동안 發熱期日이 있었는가는 알아 볼 수 없으며 入院後 抗結核劑를 使用하기 始作하고 下熱될 때까지의 期間을 보면 最少 1일부터 最大 15일까지 있으며 平均値는 4.1日이었다.

Selikoff 와 Robitzek 의 報告에 依하면 Iproniazid의 使用으로 1週日 以內에 下熱이 되었고 大抵는 2~3日에 正常 體溫으로 된다고 하였다. 一般의으로는 最大 3週以內(8~10日)에 熱이 내릴 수 있다고 알 수 있다. Berger 등은 그의 考察에서 發熱期間이 21日이 30%에서 60日이 14%, 129日이 1名으로 2%에서 볼 수 있었다고 말하였다.

著者の 觀察을 보면 1~3일의 發熱期間이 38名の 52.1%로 가장 많았으며 4~6日이 24名の 32.9%, 7~9日이 8名の 11.0%의 順位로 되어있으며 大部分이 1週日 以內로 되어 있는 것은 Selikoff 등의 報告와도 近似한 結果라고 하겠다.

咯痰의 結核菌 檢出有無와 發熱과의 關係에서는 別로 큰 意義를 發見할 수 없었다.

咯痰의 每日의 分量과 發熱과의 사이에도 意義가 없었으며 오히려 熱이 있는 患者中에서도 咯痰量이 10 cc 以下인 것이 31名の 41.5%이었고 11~30 cc 가 30名の 41.1%이고 31~50 cc 가 12名の 16.4%로 가장 낮은 率을 보이고 있다.

貧血과 發熱을 보면 73名の 發熱者中 61名の 83.6%에서 血色素가 10 以下이며 12名の 16.4%가 血色素 10 以上이었다. Berger 등의 報告에서도 長期發熱群에 貧血이 더 많았다고 하는데 著者の 그것과도 近似한 結果라고 말할 수 있다. 이는 貧血에서 細菌의 感染이 더 잘 일어난다는 事實과도 一致되는 것이라고 生覺할 수 있다.

末梢血液의 白血球數와 發熱과의 關係를 보면 73名中 62名の 84.9%에서 12,000 以下이었고 11名の 15.1%에서 12,000 以上이었다. 即 結核의 發熱은 다른 混合感染없이 結核自體에서 올수있는 것이며, 그것만으로는 白血球數의 上昇은 거의 오지 않는다는 것을 말할 수 있다.

咯血과의 關係를 보면 發熱者 73名中에서 51名の 69.9%가 咯血이 없었고 오히려 적은 數의 22名(30.1%)에서 咯血이 있었던 것을 보아 咯血의 有無와도 큰 意義는 없다고 본다.

抗結核劑를 使用한 後 2~3個月 以上 熱이 繼續하면

結核外에 다른 것도 疑心해야 된다. 即 混合感染, 腫瘍 抗結核劑에 對한 耐性菌의 感染, 其外 過敏性反應을 生覺할 수 있다. 抗結核劑의 過敏性反應은 使用後 3~5週日에 發熱이 오고 同時에 皮膚發疹, Eosin 細胞가 늘어나고 肝機能의 障礙도 일어나게 된다.

其外에 肺에 混合感染이 있다고 生覺될 때는 Penicillin 또는 Tetracycline 을 10~14日間 抗結核劑와 併用하여도 無妨하다고 본다.

結 論

過去 二年間 本病院에 入院한 肺結核患者 가운데서 任意的으로 選擇한 輕症, 中等症, 重症, 活動性 肺結核患者 960名中 抗結核劑를 使用한 일이 없고 肺內 또는 肺外에도 合併症이 없으며 Steroid 또는 一般 抗生劑의 使用도 없는 患者는 20.2%의 194名으로서 正常値以上の 熱이 있는 患者는 其中 37.6%의 73名이었다. 粟粒性肺結核은 이에 包含되지 않았으며 患者의 大部分은 成人型 結核이었고 一次藥의 三者併合療法으로 治療를 始作하였으며 平均 4日만에 下熱이 되었다.

結核의 發熱과 臨床所見間의 關係를 觀察하여 보면 貧血이 있는 患者에서 더 많은 發熱者가 있는 것을 볼 수 있었다. 即 血色素가 10 以下인 群에서 對象者 73名中에서 83.6%의 61名の 發熱者이었고 12名인 16.4%는 血色素가 10 以上이었다.

其外에 咯痰의 結核菌檢出有無와의 關係, 咯痰 排出量, 末梢血液의 白血球數, 咯血과의 關係에 있어서는 큰 意義를 찾아 볼 수 없었다.

References:

- Beighton P. et al.: Pyrexia as a presenting feature of TB in asian immigrants, Brit. J. Dis. Chest, 61: 83, 1967.
- Berger H.W. and Berte S. J.: Hypersensitivity to Isoniazid. Report of a case with discussion of management and oral desensitization, Amer. Rev. Resp. Dis., 85: 100, 1962.
- Berger H.W. et al.: Prolonged fever in patients treated for tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 97: 140, 1968.
- Dubos and Hirsch: Bacterial and Mycotic Infection of Man, p.307-310, 4th Edition, Lippincott Igaku-Shoin, 1966.
- Herbert W. Berger and Isaac Rosenbaum: Prolonged fever in patients treated for tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 97: 140, 1968.

John B. Miale: *Laboratory medicine, Hematology, 3rd Edition, 1967.*

Selikoff I. J. and Robitzek E.H. : *Tuberculosis chemotherapy with Hydrazine Derivatives of Isonicotinic acid, Dis. Chest, 21 : 385, 1952.*

Simpson D.G. and Walker J. H. : *Hyposensitivity to Para-amino-salicylic acid, Amer. J. Med., 29 : 297, 1960.*

William F. Ganong : *Text book of Medical physiology, p.186, 3rd Edition, Lange, 1967.*

Witkind E. and Willner I. : *Clinical experience with Isonicotinic acid hydrazide in tuberculosis, Dis. Chest, 23 : 16, 1953.*