肺結核에 對한 Capreomycin 의 臨床的 效果

國立醫院 胸廓內科

吳重根 · 吳尙伯 · 李柱炅 · 林一澤 · 李正熙 · 金才媛 · 鄭惠英

—Abstract—

Clinical Effects of the Capreomycin on Pulmonary Tuberculosis

Joong K. Oh, M. D., Sang Baik Oh, M. D., Joo Kyung Lee, M. D., Il Taik Lim, M. D.

Jung Hee Lee, M. D., Jai Won Kim, M. D. and Hae Young Chung, M. D.

Department of Chest Medicine The National Medical Center

(Head: Joong K. Oh, M. D., F. C. C. P.)

- A: Patients, having been on primary triple therapy under the diagnosis of pulmonary tuberculosis, were chosen for the subjects among the ambulatory cases at the Department of Chest Medicine, National Medical Center.
- B: The subjects were divided into 2 groups and put on the scheduled one year anti-tbc medication during the period of March 1968 to March 1969.
- The therapeutic regimens were as follows:
- Group I : 1) PAS+INH+SM (2.0—3.0 gm/W) for the first 6 months period
2) PAS+INH+CAPREOMYCIN (2.0—3.0 gm/W) for the second 6 months period
- Group II : 1) PAS+INH+SM (2.0—3.0 gm/W) for the 12 months of the full course of the project
- C: Chest X-ray views were studied at every 2 to 3 months period throughout the full course of the project as of the improvement of the pulmonary lesions, ie: infiltrations and cavitory lesions separately.
- With the above study the comparison study was done between the Group I and Group II.
- D: Throughout the full course of the therapy the rates of the improvement of the pulmonary infiltrations were as follows:
- 1) Moderately to markedly improved cases
Group I :	45%
Group II :	11%
- 2) Slightly improved cases
Group I :	28%
Group II :	44%
- E: The rates of the improvement of cavitory lesions are as follows:
- 1) Markedly improved cases

Group I : 50%

Group II : 43%

2, Slightly improved cases

Group I : 20%

Group II : 28%

F: The net improvement rates of the pulmonary infiltration, excluding those of the first 6 months period, that is called absolute comparison are as follows:

1) Moderately to markedly improved cases

Group I : 45%

Group II : 0

2) Slightly improved cases

Group I : 50%

Group II : 40%

G: The net improvement rates of the cavitary lesions, excluding those of the first 6 months period, ie: the absolute comparison, are as follows:

1) Markedly improved cases

Group I : 34%

Group II : 0

2) Slightly improved cases

Group I : 22%

Group II : 40%

序 論

Capreomycin은 streptomycetes capreolus에서分離된 새로운抗結核注射劑로서 1962년과 1963년에 Herr와 Stark氏等に依하여 그性狀과細胞學的作用效果가發表되었으며 1965년에는 Kass氏에依하여 그臨床的成績이發表되었다. 일본의 Donomae氏도 1966년에 Capreomycin의臨床的效果를發表하여 그効力이 Streptomycin과類似함을證明하였다. Capreomycin은 그血中濃도가 streptomycin의血中濃도와 비슷한値를 나타내고 있으며 PAS, INH 및 Streptomycin과交叉耐性이 없는 것으로報告되어 있다.

方法 및 材料

國立醫療院 胸廓內科에서는 1968년 3月에서 1969년 3月까지 12個月에 걸쳐 外來患者中 主로 PAS, INH 및 SM(2.0gm~3.0gm/week)을使用治療中인患者中에서 20歲以上の男女患者 54名을擇하여 2群으로區分하였다. 12個月間의觀察期間을各 6個月式的前半期와後半期로 나누어 前半期에는兩群共히 PAS, INH 및 SM(2.0gm~3.0gm/week)을投與하였고 後半期 6個月間은第一群에 PAS, INH 및 Capreomycin(2.0~3.0gm

/week)을投與하였으며 第2群에는 계속하여 PAS, INH 및 SM을投與하였다. 本觀察始作前에 모든患者의喀痰檢査를實施하였으며治療期間中에는每 2~3個月마다胸部 X—線檢査를施行하여 그好轉像을第一群과第二群 및前半期와後半期別로各各比較觀察하였다. 比較及觀察의標準은胸部 X—線像의變化에重點을두었으며好轉像의評價基準은日本の Donomae氏等이使用한方法에서引用適用하였으며 그基準은 다음과 같다.

Methods of the Evaluation of the Course of the Subjects :

1. Standard for Evaluation of the Course of the Basic Lesion

a) Markedly Improved: More than 90% of the shadows disappeared.

b) Moderately Improved: 50 to 90% of the shadows disappeared.

c) Slightly Improved: 10 to 50% of the shadows disappeared.

d) Unchanged: The findings other than a.b.c. and e.

e) Worsened: Enlargement of the total shadow area.

2. Standard for the Evaluation of the Cavity Nature :

a) Markedly Improved:

- ① Linear scar: The cavity disappears completely, leaving a linear or string-like shadow.
- ② Inspissated-a: The cavity is closed and the residual diminishes in diameter to less than 1cm.

b) Moderately Improved:

- ① Inspissated-b: The cavity is closed and the residual lesion diminishes in size to less than one quarter but does not reach inspissated-a.
- ② Cyst-like change-a: Marked diminution of the thickness of cavity wall to less than 2 cm throughout entire circumference.

c) Slightly Improved:

- ① Filled-in: The cavity is closed and the residual lesion diminished in size, but still remains more than one quarter of original size.
- ② Diminished: The cavity diminishes in size to less than half.
- ③ Cyst-like change-b: Moderate diminution of thickness of cavity wall to 2~4 cm throughout entire circumference, but does not reach cyst-like change.

d) Unchanged: The finding is other than a. b. c. and e.

e) Worsened: Enlarged.

성績

이와 같은 관찰을 통하여 第一群과 第二群에서 各各 11名, 都合 22名の 對象者에서 臨床的 成績을 얻을 수 있었다. 對象患者들의 年齡은 21歲以上 50歲까지가 가장 많았으며, 第一群에서 8名, 第二群에서 10名을 占하고 있었다(Table 1).

性別로 區分하면 第一群에서 男子 5名 女子 6名,

Table 1. Distribution by age

Group	G-1	G-2
Age		
20	1	1
21~30	4	4
31~40	1	3
41~50	3	3
51	2	—
Total	11	11

G-1 (Group 1): PAS+INH+SM for the 1st 6 months
PAS+INH+CM for the 2nd 6 months

G-2 (Group 2): PAS+INH+SM for full 12 months

第二群에서는 男子 10名 女子 1名이었다. 本觀察 始作前に 實施한 喀痰檢査에서 第一群은 塗沫染色法과 培養에서 어느 한 方法 또는 兩方法을 通해 모두가 結核菌 陽性이었으나, 第二群에서는 4名이 陰性이었다. 그러나 이들 4名은 胸部 X-線像과 其他 臨床症狀에서 肺結核이 確實한 患者들이었기 때문에 本觀察의 對象者로 選擇한 것이다. 對象者들을 美國 N. T. A. 分類法으로 分類한 結果 第一群에서 中等症以上 患者가 11名이었고 第二群에서는 中等症以上 患者의 數가 10名이었다(Table 2).

胸部 X-線像에서 空洞이 없는 患者는 第一群에서 1名, 第二群에서 2名이었으며, 空洞이 있는 患者는 第一群에 10名, 第二群에 8名있었다(Table 3).

Table 2. Diagnostic classification

Diag.	Min.	M-A	F-A	Total
Group				
Group 1	—	6	5	11
Group 2	1	7	3	11
Total	1	13	8	22

Table 3. Radiological views as of cavity

State	NO CAV.	CAVS. <4cm	CAVS. >4cm	Total
Group				
Group 1	1	7	3	11
Group 2	3	5	3	11
Total	4	12	6	22

12個月間의 治療期間中 前半期 5~6個月間의 兩群의 肺 浸潤의 好轉像을 百分比로 比較하면 markedly improved-moderately improved case가 第一群에서는 18%, 第二群에서는 22%, slightly improved case가 前者에서 37%, 後者에서 44%로서 第二群이 第一群보다 어느 정도 優秀하다. 더우기 第一群은 worsened case가 18%

Table 4. Comparison of infiltr. changes by percentage: the 1st 6 months

Duration	2-3 M		5-6 M	
Changes	G-1	G-2	G-1	G-2
Mark Imp.	—	10	—	11
Mod. Imp.	18	20	18	11
Sl. Imp.	46	30	27	44
Unchanged	27	40	37	34
Worsened	9	—	18	—

Fig. 1. Comparison of infilt changes the 1st 6 months

Table 5. Comparison of infilt changes by percentage: the 2nd 6 months

Changes	8-9 M		11-12 M	
	G-1	G-2	G-1	G-2
Mark Imp.	—	11	9	11
Mod. Imp.	19	—	36	—
Sl. Imp.	45	22	23	44
Unchanged	27	56	9	33
Worsened &/or Dis.	9	11	18	12

Fig. 2. Comparison of infilt changes the 2nd 6 months

임에 비하여 第二群은 worsened case 가 0 이다(Table 4. 및 Fig. 1).

그러나 後半期 5~6個月의 治療結果를 보면 moderately improved-markedly improved case 가 第一群에서 45%

임에 비하여 第二群은 11%를 나타내고 있다. 第一群은 後半期 治療를 통하여 markedly improved case와 moderately improved case가 현저하게 증가되었음을 나타내었다. 全體의으로 好轉된 경우가 第一群에서 73%이고, 第二群에서는 55%이다(Table 5 및 Fig. 2).

지금까지는 全治療期間中の 肺 侵潤의 好轉狀態를單純히 前後半期로 區分하여 綜合의으로 比較 檢討한 것이라고 할 수 있겠으나 後半期 5~6個月間의 治療成績을 前半期의 成績과 完全히 分離하여 觀察하기로 하며 이것을 便利上 “Absolute Comparison”이라고 부르기로 한다(Table 6).

Table 6. Absolute comparison of infilt by percentage the second 6 months period

Changes	8-9 M		11-12M	
	G-1	G-2	G-2	G-1
Mark Imp.	—	—	9	—
Mod. Imp.	18	—	36	—
Sl. Imp.	45	25	27	50
Unchanged	27	63	10	38
Worsened &/or Dis.	10	12	18	12

後半期 治療 5~6個月에서만 moderately improved-markedly improved case는 第一群에서 45%임에 비하여 第二群은 0이다. Slightly improved case는 前者에서 27%, 後者에서 50%이고 unchanged case는 第一群에서 10%로 前半期의 37%에 비하여 27%나 減少되었다. Worsened-case는 第一群이 18% 前半期의 경우와 같은 數値를 나타내고 있으나, 第二群은 12%로서 많이 增加되어 있다.

空洞의 好轉像

前半期中 처음 3個月間의 空洞의 治癒率을 보면 moderately improved-markedly improved case가 第一群(G-1)에는 없으며 第二群(G-2)에서는 24%이고, Slightly improved case는 第一群에서 20% 第二群에서 38%이었다. 第二群의 38%中 13%는 人工氣胸을 併用한 경우이다.

前半期 6個月間의 成績을 比較하면 moderately improved~markedly improved case가 第一群(G-1)에서 10%이며, 第二群(G-2)에서는 43%를 나타내었다. 그中 第一群의 10%와 第二群의 14%는 人工氣胸을 併用한 경우이다. Slightly improved case는 第一群에서 40%, 第二群에서 14%였으며, unchanged case는 各各 40%

Fig. 3. Comparison of cavity changes the 1st 6 months

와 43%였다(Fig. 3). 이것은前半期 6個月間의治療結果第二群이第一群보다優秀하였음을 나타내고 있다.

前半期治療成績과後半期の처음3個月間의成績을綜合한結果는 moderately improved-markedly improved case가第一群에서30%,第二群에서43%였으며,後者中14%는人工氣胸을併用한 경우였다. Slightly improved case는第一群이30%,第二群이14%였으며, unchanged case는第一群이40%,第二群이43%였다. 12個月間의治療가完了된後半期6個月에서의綜合의인成績을보면 markedly improved case가第一群에서50%였고,第二群에서43%였으며,그中第一群의20%와第二群의14%는人工氣胸을併用한 경우였다. moderately improved case는兩者共히 없었으며, slightly improved case가第一群에서20%,第二群에서28%였으며, unchanged case가第一群에서만10%

Fig. 4. Comparison of cavity changes The 2nd 6 months

었다. worsened case는各各20%와29%를 나타내었다(Fig. 4). 이것은大體의으로兩群이 비슷한結果를 나타낸 것으로 思料된다. 後半期6個月間의空洞의好轉率을前半期에서分離하여所謂“absolute comparison”值를算出하여 여기에서 다시人工氣胸의 경우를除外하고單純히 PAS+INH+capreomycin 및 PAS+INH+SM의治療結果만을 살펴보면,第一群에서 markedly improved case가34%,第二群은 없었다. slightly improved case는第一群에서22%였으며,第二群에서는40%였다. 全體의으로 improved case가第一群에서56%,第二群에서40%를 나타내어第一群이優秀하였다(Table 7 및 Fig. 5). 지금까지의觀察結果를要約하면 12個月의全治療期間을通한肺結核의好轉率을肺侵潤과肺空洞을區分하여觀察한結果,肺侵潤의好轉率은어느모로보나第一群即 capreomycin 群이優秀하였으며(Table 7, 8, 및 Fig. 5, 6), 空洞의治療率乃至好轉率은綜合的으로第一群과第二群이 비슷한結果를 나타내었다. 그러나後半期治療結果에서空洞의治療率의絶對比(absolute comparison)를보면第一群이第二群보다優秀하였다(Table 7, 8 및 Fig 5, 6).

Table 7. Absolute comparison of improvement between infilts and cavities at 11-12 months by percentage

Group Changes	G-1		G-2	
	Infilts.	Cavs.	Infilts.	Cavs.
Mark Imp.	9	34	—	—
Mod. Imp.	36	—	—	—
SL Imp.	27	22	50	40
Unchanged	10	11	38	—
Worsened &/or DDis.	18	22	12	40

Table 8. Comparison of improvement between infilt and cavities at 11-12 months by percentage

Group Changes	G-1		G-2	
	Infilts	Cavs	Infilts	Cavs
Mark Imp.	9	30	11	29
Mod. Imp.	36	—	—	—
SL Imp.	28	20	44	28
Unchanged	9	10	33	—
Worsened &/or Dis.	18	20	12	29

Fig. 5. Absolute comparison of improvement between infilts and cavities at 11-12 months

Fig. 6. Comparison of improvement between infilts and cavities at 11-12 months

討 論

Kass 나 Griffith 氏 등은 capreomycin 을 retreatment case 에만 投與하여 報告하였으며 日本의 Donomae 氏 등은 初期治療 및 第二次藥 混合投與 兩者에 모두 投與하여 各各 區分하여 報告하였다. 그러나 著者들은 capreomycin 을 6個月間의 primary anti-tbc medication 後에 SM 을 中斷시키고 SM 代身에 投與 觀察하므로써 前者 들과는 全然 다른 方向에서 研究 觀察하였다. 著者들과 같은 方法으로 capreomycin 을 投與하는 경우에 이것을 "semi-secondary drug" 라고도 생각할 수 있으리라 料된다. 이와 같이 capreomycin 을 semi-secondary drug 의 立場에서 投與하게 된 目的是 肺 結核의 治療 速度를 促進시킴으로서 治療期間을 短縮시키는 方法을 試圖하는데 있었다.

더우기 이 capreomycin 을 適用시킨 患者를 선택할 때 에는 胸部 X-線像, 臨床 症狀等을 参照하여 前半 6個月間 primary triple therapy 의 結果가 良好하지 않은 경우를 先의으로 選擇하였다. Donomae 氏 등은 Retreatment case 로서 5~6年間 primary drugs 를 使用하던中 失敗한 경우를 選擇하여 capreomycin+INH 및 capreomycin +cycloserine 과 같은 方法으로 5~6個月間 投與하여 胸部 X-線像의 好轉狀態를 報告한 바 著者들의 경우보다는 어느모로 보나 成績이 不良하였다. 即 capreomycin 의 SM 와의 代置도 適當한 時期에 너무 늦지않게 하여야 臨床의으로 좋은 成績을 얻을 수 있는 것으로 料된다. 著者들의 觀察結果가 이것을 立證하는 것이 될 수도 있겠다. 더우기 本治療 觀察中 後半期 6個月의 好轉率이 第二群보다 第一群에서 優秀하게 나타난 結果는 臨床의으로 應用할 價値가 있는 것이 아닌가 생각하고 있다.

結 論

國立醫療院 胸廓內科 外來患者를 對象으로 1968年 3 月에서 1969年 3月까지 12個月에 걸쳐 primary triple therapy 를 받는 肺 結核患者를 選擇하여 二群으로 나누 었다. 前半期 6個月間은 二群 共히 PAS+INH+SM(2.0 ~3.0gm/w)를 投與하였고 後半期 6個月間은 第一群에 서는 SM 을 capreomycin(3.0gm/w)으로 代置하고 第二 群은 계속하여 PAS+INH+SM 을 投與하였다. 全治療 期間을 通하여 2~3個月마다 胸部 X-線撮影을 하여 肺 結核病變의 好轉狀態를 肺侵潤과 空洞을 各各 分離 區分 하여 第一群과 第二群을 比較 觀察하였다.

(a) 全治療期間을 通하여 觀察한 肺 侵潤의 好轉率은 moderately improved-markedly improved case 가 第一 群에서 45%, 第二群에서 11%, slightly improved case가 第一群에서 28%, 第二群에서 44%였다. 即 moderately improved~markedly improved case 가 第一群에서 34% 더 많다.

(b) 全治療期間을 通한 空洞의 治療率은 markedly improved case 가 第一群에서 50%, 第二群에서 43%로 비슷한 結果를 나타내었다.

(c) 肺 侵潤 및 空洞 共히 第一群에서는 後半期 6個月間에 好轉된 경우가 많았다. 即 治療完了 12個月째에 서 後半期 6個月間의 好轉率의 絶對比(absolute comparison)는 肺 侵潤에서 第一群이 moderately improved-markedly improved case 가 45%, 第二群은 0이며, slightly improved case 가 第一群에서 50%, 第二群에서 40%였다. 空洞의 好轉率의 絶對比는 markedly improved

case가 第一群에서 34%, 第二群은 0였다. slightly improved case는 第一群이 22%, 第二群이 40%이었다.

References :

1. Herr, E. B., JR., M. E. Haney & G. E. Pittenger. 1961. Capreomycin: a new peptide antibiotic. *American Chemical Society. 140th Meeting* 49C.
2. Herr, E. B., JR., W. B. Sutton & W. M. Stark. 1962. *Chemical and biological studies of capreomycin. Trans. 21st Res. Conf. Pulm. Dis., VA-Armed Forces.* p. 367.
3. Herr, E. B., JR. 1962. *Chemical and biological properties of capreomycin and other peptide antibiotics. Antimicrobial Agents & Chemother.:* 201.
4. Stark, W. M., C. E. Higgins, R. N. WP:FE, M. M. Hoehn & J. M. McGuire. 1962. *Capreomycin, a new antimycobacterial agent produced by streptomyces capreolus sp. n. Antimicrobial Agents & Chemother.:* 596.
5. Robinson, L. B. & R. H. Wichelhausen. 1962. *In vitro studies on two recently developed antituberculous agents: ethambutol and capreomycin. Trans. 21st Res. Conf. Pulm. Dis., VA-Armed Forces.* 351.
6. Blach, H. R., R. S. Griffith & J. F. Brickler. 1963. *Preliminary laboratory studies with capreomycin. Antimicrob. Agents & Chemother.:* 522.
7. Koseki, Y. & S. Okamoto. 1963. *Studies on cross-resistance between capreomycin and certain other antimycobacterial agents. Jap. J. Med. Sci. Biol.* 16:31.
8. Donomae, I., H. Tachibana, K. Yamamoto, I. Inoue, Y. Shimomura & S. Maeda. 1964. *Studies on antituberculosis activity of capreomycin. Kekkaku.* 39:429.
9. Verbist, L. & A. Gyselen. 1964. *Capreomycin susceptibility of strains resistant to streptomycin and/or viomycin. Amer. Rev. Resp. Dis.* 90:640.
10. Nakamura, R. M., K. Kamai & T. Murohashi. 1964. *Effectiveness of capreomycin against experimental tuberculosis of mice and guinea pigs. Kekkaku.* 39:161.
11. Donomae, I. & I. Inoue. 1964. *Laboratory and clinical studies on capreomycin. J. Chest Dis.* 8:

- 1080.
12. Trnka, L., J. Kuska & A. Havel. 1964. *Zur probelmatic der antibakteriellen wirkung und kreuzresistenz von capreomycin. Praxis der pneumologie* 18:798.
13. Wada, T. 1965. *The antituberculosis activity of capreomycin. Kekkaku.* 40:283.
14. Miller, J. D., A. Landwehr, M. E. Greene & A. G. Popplewell. 1962. *Effect of capreomycin in humans with pulmonary tuberculosis. Trans. 21st Res. Conf. Pulm. Dis. VA-Armed Forces.:* 370.
15. Popplewell, A. G., J. D. Miller, A. Landwehr & M. E. Greene. 1962. *The treatment of advanced pulmonary tuberculosis with capreomycin. Trans. 21st Res. Conf. Pulm. Dis., VA-Armed Forces.:* 375.
16. Popplewell, A. G., J. D. Miller, A. Landwehr & M. E. Greene. 1963. *Capreomycin used in original treatment cases of advanced pulmonary tuberculosis-a continuing study. Trans. 22nd Res. Conf. Pulm. Dis., VA-Armed Forces.:* 275.
17. Popplewell, A. G., J. D. Miller, M. E. Greene & A. Landwehr. 1963. *Capreomycin in retreatment cases of pulmonary tuberculosis. Trans. 22nd Res. Conf. Pulm. Dis., Va-Armed Forces.:* 281.
18. Cuthbert, J. & L. G. Bruce. 1964. *Treatment of pulmonary tuberculosis by capreomycin and PAS, a small preliminary trial. Tubercle.* 45:205.
19. Popplewell, A. G., J. D. Miller, A. Landwehr, M. E. Greene & J. G. Evans. 1964. *Capreomycin therapy in pulmonary tuberculosis, present status. Abstract of VIII International Congress on Diseases of the Chest, Mexico City.:* 150.
20. Newman, L. B. & W. S. Schwartz. 1964. *Capreomycin compared to streptomycin in original treatment of pulmonary tuberculosis: Preliminary report. Trans. 23rd Res. Conf. Pulm. Dis., VA-Armed Forces.:* 31.
21. Donomae, I. 1957. *A classification of pulmonary tuberculosis, for evaluation of effect of chemotherapy. Japan Med. J.* 1752:37.
22. Donomae, I. 1958. *Criteria for evaluation of effects of chemotherapy. Japan Med. J.* 1770:20.
23. Donomae, I. 1958. *Clinical studies of kanamycin*

- treatment of pulmonary tuberculosis. Ann. New York Acad. of Sciences.* 76(2): 166.
24. Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis. 1964. "Gakken" classification of pulmonary tuberculosis and standard for evaluation of course of disease. *The Japan Antituberculosis Association. Tokyo, Japan.*
25. The Co-operative Study Unit of Chemotherapy on Tuberculosis of National Sanatorium of Japan. 1960. *Comparison of regimens of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Report 1. On 5 regimens of SM-PAS, INH (intermittent or daily use)-PAS, and SM-INH (intermittent or daily use)-PAS. Recent advances in tuberculosis research.* 28:1.
-