Rifampicin 의 임상적 효과

—만성재치료 폐결핵환자에 대한—

이 찬 세

— Abstract —

Clinical Effect of Rifampicin

(In Retreatment of Chronic Pulmonary Tuberculosis)

Chan Sae Lee, M. D.

The author reviewed the results of Rifampicin treatment to 35 pulmonary tuberculosis cases during last one year from 1970-12 to 1971-12 at an out-patient clinic. 32 cases were chronic retreatment patients and only 3 cases were primary treatment patients.

The dose of Rifampicin was 600mg daily one hour before breakfast at once.

It was given daily in the first 3 months and then changed to every other daily. The duration of the medication was 5 to 12 months.

For the retreatment cases only 300mg of INH once daily one hour after the super was combined because they used up already all other drugs but for the primary treatment groups SM. PAS also combined together with INH.

① The sputum conversion Rate was 73% in retreatment cases.

② However there was no remarkable X-ray improvement noticed.

③ There was one case of primary resistance against Rifampicin up to 20mc/ml on J-L medium and this case also showed no sputum conversion.

④ As of side effect of Rifampicin treatment the majority patient tolerates it very well and there was no serious happening except one patient refused to take this drug for severe bodyache and chest discomfort.

⑤ It could be said that Rifampicin is a very effective drug with few side effects and become more popular if the cost were less expensive.

서 론

최근에 Rifampicin(Rifadin, Rimactane)이 새로운 항결핵제로서 등장한 이후 이 약이 매우 유효하고 부작용도 적은 점에 있어서 Isoniazid(INH)와 비견할 정도라고까지 소개되므로써 금후에 새로히 결핵치료를 할 경우에도 물론이지만 과거에 여러가지 약들에 대해서 다 저항성이 생겨버린 만성재치료환자들에게는 새로운 희망을 주게되는 것이라고 할 수 있다.

그러나 이 약이 우리나라에 수입된 것은 극히 최근이고 따라서 우리들 자신의 경험은 이제부터 시작이 되는 것이므로 우리나라에 있어서의 선구자적 시험결과가 발표되어야 할 것이다.

Sensi 일파가 *Streptomyces mediterranei*에서 새로운 항생제를 발견 보고한 것은 1960년이지만 저자가 처음으로 접하게 된 이 약에 관한 종합적인 문헌은 1966년 Bergamini의 것이었다.

저자는 이 약에 관해서 1968년 약간의 문헌을 토대로 해서 신약소개를 했고 그후 약 1년간 자가 경험을 하였고 여기에 그 임상효과에 관한 결과를 발표해서 동료들의 참고에 이바지 하고자 하는 바이다.

관찰재료와 방법

1970년 12월부터 1971년 12월까지 일년 사이에 본 저자가 운영하는 진료소에서 취급한 외래환자 중에서 Rifampicin(이하 RFP로 약칭함)을 투여한 환자 35명

에 대한 관찰을 일반적 임상관례에 따라서 해보았다.

성별을 보면 남자 19명, 여자 16명이었고 연령은 대체로 21세부터 49세 사이였다. 병력의 기간은 평균 6년가량이고 병변의 크기는 경증 1명, 중등증 15명, 중증 19명인데 저자의 폐결핵 분류법에 따르면 1X가 1명, 2Y가 6명, 2Z가 9명, 3Y가 5명, 3Z가 14명이었다. (1은 경증 2는 중등증 3은 중증 X는 변화성이 많은것, Y는 중간, Z는 변화성이 없는것) 이들은 전부 균양성인 만성폐쇄성 환자들이었으나 3명만은 초치료 환자이고 또 이중의 1명은 균음성 경증 환자인데 대학입학시험 준비로 초조한 환자 가족의 특별 간청으로 시험삼아서 RFP를 사용해 본 것이다.

RFP의 사용방법은 대체로 처음 3개월 동안은 매일 600mg을 아침 식전 1시간에 1회에 내복시키고 그다음은 하루걸러 한번씩으로 했다.

과거의 치료력에 관계없이 INH는 300-400mg을 1일 1회 저녁식후 30분 혹은 취침공복에 내복, 병용했으며 다만 2예에서는 과거의 사용하지 않은 2차약이 한개씩 있어서 이것을 병용했고 또 초치료 환자 3명에 있어서는 SM과 PAS도 병용했다. RFP를 사용하면서 그 경과를 관찰한 기간은 7-12개월이 16명, 4-6개월이 15명, 5개월전후가 4명이었다.

경과 관찰을 위해서 폐 X선사진 검사와 객담검사는 2-3개월 간격으로 했으며 환자의 진찰은 매달 한번씩 하고 이 때마다 소변의 색깔과 Urabinogen 검사를 했다.

과거의 간장염을 앓았다던지 초진시에 Urobilinogen 양성인 환자는 우연하게도 한사람도 없었다.

가래침이 없어서 뱀어벌 수가 없는 환자는 5-10cc의 멸균수로 깊은 목양추질을 시킨것과 또 곧 계속해서 기침을 시켜서 객담을 빨도록해서 검사물을 수집했다.

관찰 결과

(A) 5개월 이상 RFP를 사용하면서 관찰한 예 중에서 재치료환자 26명에 있어서 임상적효과를 보면 다음과 같다.

균음성화

균양성자 26명중 최종적으로 균음성화가 된 환자는 19명으로서 73.1%의 음전율을 보였고 양성대로 계속된 것은 7명 26.9%이다. 음성화는 대부분(총 음전자 90%가량)이 치료개시후 2-4개월에 이뤄졌다.

X선사진 소견의 변화

치료개시후 X선사진 소견이 현저하게 호전된 자는 없었고 중등도로 호전된자가 7명(약 27%) 뿐이었고 약간

호전 혹은 불변인 자가 19명(약 73%)이었으며 악화는 없었다.

(B) 초치료 환자에 있어서는 균양성자 2명이 모두 음성화되었고 중등증환자 2명은 모두 현저하게 X선사진 소견이 호전되었으나 1예의 경증음성환자에 있어서는 아무런 변화가 없었다.

(C) 치료전 RFP 감수성검사

20명에 있어서는 치료전에 RFP에 대한 감수성검사를 했는데 이중에 1예에 있어서는 Loewenstein-Jensen 배지에서 20mcg의 발성내성을 보였으며 이예는 균음전도 역시 안됐다.

(D) 치료후의 RFP 내성발현

치료후 4개월이 지나도 균양성인 자 6명과 6개월이 후에도 균양성인자 1명 포함 7명 즉 본관찰에 있어서 균음전이 안된 소위 치료실패자 7명은 전부 Laewenstein-Jensen 배지에서 20mcg의 내성을 보였다.

(E) 신체증상의 호전

대부분 환자에 있어서 RFP 사용 후 수일이내에 기침 가래의 현저한 감소와 기분의 경쾌함을 느낀다고 했다.

(F) 부작용

RFP를 아침 식전 1시간에 내복시켰는데도 불구하고 복약시의 불쾌감이나 부작용은 별로 없었는데 다만 1예에 있어서 복약후 수시간 이내에 흉부 불쾌감과 전신 통증을 심하게 느끼기 때문에 몇번 되풀이해서 시험해 봤으나 결국 RFP 복약이 불가능했다.

고 안

RFP가 결핵치료에 있어서 매우 효과적이고 부작용이 적다는 보고는 Bergamini(1966년), Pines(1967년)을 비롯해서 매우 많은데 Pines는 처음에 재치료환자 9명중 8명이 음전했다고 했고 Rothstein(1968년)은 52명의 재치료환자에게 시험한 결과 모두 음전했다고 했으나 Vall-Spinosa(1970년)는 70% Nitti(1969년)는 66%가 음전했다고 했는데 저자의 경우는 73.1%이니 이들의 중간이라고 할 수 있고 저자가 경험한 DATC(Isoxyl), (4-4'-Diisoamyloxythiocarbanilide)에선 겨우 27%이었고 EBT(myambutol)(2,2'(ethylenediimin) di-1-butanol dihydrochloride)의 경우엔 53.13%이었던 것으로 보아서 이러한 이차약들보다는 균음성화율이 훨씬 높았다.

AFP 투여후에도 X선사진소견의 경쾌율이 재치료 환자에 있어서는 크게 기대하기 어렵다는 점은 여태까지의 모든 보고에서 다 인정된 일이며 병리학적 상식으로 판단해도 이미 파괴되고 불가역적으로 고정된 병변은

화학요법에 의해서 별로 영향될 수 없을 것이라는 것은 당연한 결론일 것이다.

본 관찰에 있어서도 치료환자는 그 예수가 너무 적어서 말하기가 어렵지만 하여간 3예중 2예는 현저히 경쾌되었으며 1예에 있어서 그렇지 못한 것은 미국식분류법에서 경증이라는 것이 병변이 작다는 것일뿐 병변의 변화성이 많다는 것 즉 화학요법의 효과반응이 많을 것이라는 것은 아니라는 점을 재인식할 필요가 있다. 그러므로 저자가 주창하는 분류법을 따라보면 역시 약간의 변화성이 있다고 인정된 군(Y군)에서 중등도로 경쾌된 예가 많았다는 것은 당연한 일이다.

RFP의 MIC는 실험배지에 따라서 다르다는 것이 잘 인정되어 있고 대체로 Dubos 배지에선 0.02~0.04 mcg/ml Loeveustein-Jensen 배지에선 1.0 mcg/ml 라고 한 Coletsos(1967년)의 보고가 인정되고 있다. Verbist(1968년)는 RFP를 식전공복에 한번 투여하면 1~3시간후의 혈중농도가 9.5~7.0mcg/ml로 된다고 했고 Grumbach(1967년)와 그 동료들의 실험에 의하면 원취에 있어서 혈중농도는 10mg/kg BW를 경구투여할 때 8mcg/ml가 되었고 체중당 25~50mg/kg을 투여했을 때 감염폐의 80%살균작용이 인정되었다고 하고 인간에 있어서 유효 최저 투여량을 체중당 10mg/kg BW 정도라고 했으며 Kradolfer(1968년)은 동물실험에서 ED 95 (minimal threshold value)를 얻기 위해서는 11mg/kg BW가 필요하다고 했다. 그래서 본관찰에 있어서는 이러한 대체적의견에 따라서 혈중농도의 최고상승을 위해서 아침식전 1시간전에 복약하도록했고 1일 1회 600mg(10~12mg/kg/BW)을 기준으로 했으며 RFP 투여 후 무균상태로 되는 것이 대부분에 보고자에 의하면 2~3개월 이내라고 했기 때문에 투약을 3개월후에는 경제적인 면도 고려해서 하루결리로 했다. INH나 SM과 비슷하게 RFP도 간헐요법의 유효성을 주창하는 학자도 있으나 Toyohara(1970년)가 물못트를 가지고 실험한것에 의하면 6mg/kg BW를 매일 투여하는 것보다는 18mg/kg BW 혹은 36mg/kg BW를 일주에 2회 주는 것이 더 효과적이었으나 20mg/kg BW 매일 투여가 이것들보다도 더 좋았고 이것은 60mg/kg BW나 120mg/kg BW를 한주 한번씩 주는 것과 비슷하다고 했으나 그러나 이론을 떠나서 실지임상면에서 생각할 때는 아무리 부작용이 적은 약이라고는 하지만 그러한 대량을 일주 일회 투여하는 것은 경제적인에서나 부작용 발생 위험도에서 볼때 부적당한 방법이라고 할수 밖에 없다.

RFP는 부작용이 매우 적다는 점을 모든 보고자가 다 인정하고 있으나 Lees(1971년)나 Raleigh(1972년)들은

대체로 일과성이기는 했지만 간기능검사의 이상을 나타내는 경우가 매우 많으며 137명중에 2명은 간기능장애를 의심하고 투약을 중지했다고 했다 저자의 경우에 선 뇨의 Urobilinogen 검사만을 해봤는데 역시 초기에 소변이 적갈색으로 나올때는 반응유무를 감별하기도 어려우나 수주일 이후에 소변색이 정상화된후에는 이 반응이 양성으로 나온 환자는 한사람도 없었고 물론 임상적으로 간장염이나 황달을 의심할 수 있는 예는 하나도 없었다.

그러나 Acqinas(1971년)가 보고한 것같이 복약후 즉시 전신통증과 흉부압박감이 심해서 복약을 거절한 환자가 1예 있었는데 이러한것이 심하면 Lees(1971년)가 보고한 3예의 격심한 과민성반응이나 Oka(1971년)나 Konno(1971년)가 각각 1예씩 보고한것 같이 Shock도 일으킬 수 있는 것인지 모르겠다. 결국 어떠한 약이나 강력한 효과가 있으면 아무리 좋은 약이라도 역시 약간의 부작용이 있을수도 있다는 점을 잊어서는 안된다고 할수 밖에 없다.

RFP의 효력은 대체로 INH와 SM의 중간이라고 할수 있을것 같고 쥐실험에 있어서 Dono(1968년)는 RFP 10mcg/gm BW $\approx$ SM 10mcg/gm BW $\approx$ INH mcg/gm BW 라고 했고 Rothstein(1968년)은 RFP의 효력이 SM, Ethambutol, Capreomycin, PAS, Ethionamide보다 우수하다고 했는데 제한된 경험이지만 저자의 임상관찰 결과에서도 myambutol이나 Isoxyl 같은 이차약들보다는 훨씬 우수했다.

이러한 여러가지 점으로 봐서 RFP는 당연히 INH와 더불어 일차약으로 채택될 수 있겠지만 우리나라는 물론이지만 다른 나라에서도 너무 비싼 약값때문에 큰 곤란이 있을 것이다.

실지로 이번 관찰중에는 이약이 꼭 필요할 정도로 병이 중대할뿐 아니라 또 사회적으로 재활할 가능성이 있고 경제적 능력도 있을듯 한 환자들에게만 이약을 권고했으나 10명 즉 총 권고자의 22% 가량은 역시 경제적 이유로 복약이 불가능했다.

RFP의 장점중의 하나로서 다른 결핵약들과 교차내성이 없고 또 미사용자에 있어서 자연내성이 매우 드물다는 점을 들수가 있는데(Verbist 1968년 Kim 1970년) 우발적이고 중첩을 수는 없는 발생빈도라고 해야 하겠지만 하여간 Hofman(1968년)은 6예중 1예에서 저자의 경우는 20예중에서 1예의 자연내성을 보았고 또 여러 보고가 다 RFP 사용후 3~4개월 이후에 균이 계속 양성일때는 그 대부분에서 내성출현을 인정할수가 있다는 점을 생각해 보면 금후 특히 우리나라와 같이 약품의

남용이 성행하는 고장에서는 잘못하면 머지않아서 획득성내성균에 의한 감염때문에 RFP의 효과가 반감되기 쉽다는 점을 우려하지 않을수가 없을 것이다.

결 론

1970년 12월부터 1971년 12월까지 일년동안 저자가 운영하는 외래진료소에서 취급한 만성재치료 폐결핵 환자 32명과 초치료 환자 3명 도합 35명에 대해서 Rifampicin(Rifadin, Rimactane)을 사용해서 치료해본 결과를 보고한다. 이약의 용법은 600mg을 하루 한번 아침 식전 1시간에 처음 3달간은 매일 그다음엔 하루 건너서 내복시켰다. 재치료환자들은 이미 여러가지 이차약들을 사용했기 때문에 그렇지 않은 2예를 빼놓고는 범용할 약이 없어서 다만 INH 300~400mg(하루 한번 저녁후 1시간 혹은 취침시 내복)만을 병용했고 초치료환자들은 1NH, PAS, SM과 함께 RFP를 병용했다.

1) 재치료환자에 있어서 균음성화율은 73%로서 우수했으나 X-선사진 소견의 현저한 호전은 없었다.

2) 초치료환자 3명중 2명은 균음성화와 X선사진의 현저한 호전을 인정했던 처음부터 균음성인 경증환자 1예에서는 아무런 효과도 없었다.

3) 미사용자의 자연내성이 일예에 발견되었다(Loewenstein-Jensen 배지에서 20mcg/ml에)

4) 부작용으로 중대한 것은 없었으나 다만 1예에서 심한 전신통증과 흉부압박감 때문에 복약이 불가능했다

5) 약효는 우수했으나 너무 비싼 약값 때문에 1NH와 같이 일차약으로 보급되기는 매우 곤란하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Acquinas, M.: *Rifampin aids in Treatment of Tuberculosis*. Canadian TB & Resp. Dis. Ass. Blt. 1971-9, 50:5
2. Bergamini, N., *Rifamycin SV in the Treatment of Tuberculosis*. Far East Med. J. 1966-1, 2:6
3. Clark, J. et al, *The Susceptibility of Mycobacteria to Rifamide and Rifampicin*. Tubercle, 1967-6, 48:144
4. Dono, et al: *A Study on Antituberculosis Activity of Rifamycin AMP*. Kekkaku 1968-3, 43:55
5. Experimental Antituberculosis Activity of Rifampin, A Derivative of Rifamycin SV. Am. Rev. Resp. Dis. 1968-9, 98:501 (abst)
6. Hofmann, F., *Monotherapy of chronic Pulmonary Tuberculosis with Rimactan (Rifampin AMP)*,

결핵 및 호흡기질환 Vol.19, No. 2, April, 1972

Am. Rev. Resp. Dis. 1969-5, 99:861 (abst)

7. Kim, S. C., et al. *Antimicrobial Activity of Rifampicin in Vitro and in Established Tuberculosis in mice*. TB & Resp Dis(Korea) 1970-10, 17:17
8. Konno, K. et al, *Clinical Studies on Rifampin, Antituberculosis Activity and Two Cases of Side Effects*. Am. Rev. Resp. Dis., 1971-11, 104:751 (notes)
9. Kradolfer, F., *Relationships Between Chemotherapeutic Activity and Blood Concentration of Rifampin in Murine Tuberculosis* Am. Rev. Resp. Dis., 1968-7, 98:104
10. Lee, C. S., *New Antituberculosis Drugs* TB & Resp. Dis. (Korea) 1968-10, 15:88
11. Lee, C. S., *The Clinical Effects of Treatment with Myambutol 2-2'(ethylenediimino) di-l-butanol dihydrochloride*. TB & Resp. Dis., (Korea), 1970-10, 17:5
12. Lee, C. S., *DATC in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis*. TB & Resp. Dis., 1966-7, 24:183
13. Lees, A. W. et al, *Toxicity from Rifampicin plus INH and Rifampicin Plus Ethambutol Therapy*, Tubercle 1971-9, 52:182
14. Nitti, V. et al, *The Therapeutic Activity of Rifampin in Pulmonary Tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis., 1969-1, 99:161 (abst)
15. Qka, S. et al, *A New Antituberculsis Drug, Rifampicin* Jap. J. Thoracic Surg. 1971-2, 30:79
16. Pines, A et al. *Rifamycin with Other Drugs in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis*, Report of Nine Cases, Tubercle, 1967-12, 48:281
17. Pines, A., *The Rifamycins in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis*. Far Eastmed J. 1968-10, 4:334
18. Raleigh, J. W., *Rifampin in Treatment of Advanced Pulmonary Tuberculosis*. Rep. of VA Cooperative Pilot Study Am. Rev. Resp. Dis., 1972-3, 105:397
19. Rothstein, E.: *27th VA AF Pulmonary Disease Research Conference (On Rifampin)* Am. Rev. Resp. Dis., 1968-5, 97:947 (transcrip)
20. Toyohara, *Antituberculosis Activity of Rifampicin*

- for the Experimental Tuberculosis of guinea pigs.* Kekkaku 1970-11, 45:375
21. Vall-Spinosa, A. et al., *Rifampin in The Treatment of Drug Resistant Mycobacteria Tuberculosis Infection*, New Eng. J. Med. 1970-9-17, 283:616
22. Verbist, L. et al: *Antituberculosis activity of Rifampin in Vitro and Vivo and Concentration Attained in Human Blood*, Am. Rev. Resp. Dis., 1968, 98:23
23. Tuberculosis Research Committee: *Studies on the Determination of Clinically Useful Criteria of Resistance of TB Bacilli to Rifampin*, Kekkaku 1970-10, 45:317
-