재치료 폐결핵환자에 대한 Rifampicin의 임상적 효과

연 세 의 대 홍 광 내 과

함 성 숙 · 김 형 덕 · 이 원 영 · 김 기 호

—Abstract—

The Clinical Effect of Rifampicin for Retreatment Cases for Pulmonary Tuberculosis

Sung Sook Ham, M. D., Won Young Lee, M. D.

Hyung Duk Kim, M. D. and Kiho Kim, M. D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Yonsei University

The authors analyzed the clinical benefits and toxic effects of Rifampicin in 32 patients with prolonged previous chemotherapy without effect (5cases were post-operative). The Rifampicin was given with one or more other anti-Tb. drugs for 3 to 12 months. The doses were 450—600mg once daily or biweekly.

Sputum conversion: 14 patients had positive sputum on the beginning and 7 patients (50%) became negative with Rifampicin treatment.

X-ray improvement: There was no remarkable change noticed except slight improvement in 7 cases.

Symptomatic improvement: Majority of cases showed a decrease of cough and sputum sense of well-being, soon after the administration of Rifampicin and also showed some gain of bodyweight.

Side effects: There was no serious side effect and serious liver function disturbance detected but one case had chill, fever and general bodyache and another case complained of general bodyache 6 to 7 months after the Rifampicin treatment.

Rifampicin은 Rifamycin SV 유도체의 반합성물질로서 경구적으로 투여 할수있고¹⁾²⁾³⁾ 효과적이며 부작용이 적은 새로운 항결핵제라는 점에서 많은 주목을 끌고 있다.

우리 나라에 이 약이 수입된 것은 극히 최근의 일인 고로 과거 1년동안 우리들이 경험한 바를 토대로 이 약의 효과와 부작용에 관해서 동료들의 참고를 위하여 여기에 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

본세브란스병원 내과에 입원한 환자 또는 외래환자중 대부분 1차 및 2차 항결핵제를 장기간 사용한 폐결핵환자 가운데서 Rifampicin을 주제로해서 3개월 이상 12개월간 사용한 환자 32명을 관찰대상으로 선택하였다.

Rifampicin은 450mg—600mg을 한번에 매일 또는 1주

2회 투여하였는데 전부 INH는 병용했으며 많은 예에 있어서는 이차약을 한두가지 더 병용투여되었다. (Table 3참조)

대상환자의 연령 및 성별을 보면 49세 미만이 대부분이었고 32명중 남자가 19명 여자가 13명이었다(Table 1참조).

대상환자의 진단적분류를 보면 중등증환자가 20명으로 62.5%를 차지하고 있으며 중증환자는 12명으로 37.5%를 차지하고 있고 중등증환자중에서 남자 12명중 3명은 흉곽수술을 받은 환자이며, 2명은 각각 우측과 좌측의 성형수술을 받았고 다른한명은 좌측상엽수술을 7년 전에 다른병원에서 받았으나, 수술실패로 수술후에도 물론 Rifampicin을 투여해도 계속 객담에 결핵균이 양성으로 나왔다. 중등증 여자환자 8명중에는 2명의 수술환자가 포함되고 있으며 각각 우측, 좌측의 전폐절제

수술을 하였으며, 대상자의 대부분이 진행된 환자였다 (Table 2참조).

Table 1. Material (Sex and Age, 32 Cases)

Age(yrs)	Male	Female	Total (%)
Under 29	4	3	7 (21.8)
30 — 39	4	6	10 (31.3)
40 — 49	8	3	11 (34.4)
50 — 59	2	1	3 (9.4)
Over 60	1		1 (3.1)
Total	19	13	32 (100.0)

Table 2. Material (Diagnostic Classification)

Diagnosis	Male	Female	Total (%)
M. A.	12*	8**	20 (62.5)
F. A.	7	15	12 (37.5)
Total	19	23	32 (100.0)

* Included 3 post-operative cases.

** Included 2 post-operative cases.

Table 3. Drug Combination and Its Duration

Drug Combination	3ms	6	9	12	Total
INH—EMB—RP	1	2	2	4	9
INH—ETM—RP		4	1		5
INH—KM—RP	1	1			2
INH—PZA—RP		2			2
INH—PAS—KM—RP				1	1
INH—PAS—RP		1			1
INH—RP	4	4	3	1	12

치 료 결 과

객담검사 소견을 보면 32명중, Rifampicin (이하 RP로 약칭함) 치료전에 결핵균 양성자 14명중 7명이 RP 치료후 음성되었고, 3, 4, 6개월후에 각각 1명이, 7개월에 3명이 그리고 나머지 1명은 투약후 8개월만에 이루

어졌다. RP을 투여하기 전에도 음성이던 18명은 RP 사용후에도 계속 음성이었다(Table 4참조).

Table 4. Sputum Status for A.F.B. (32 Case)

Before Rx	After Rx
14 (+)	→ (+) 7
14 (+)	→ (—) 7
18 (—)	→ (—) 18

X-선상의 변화를 보면 성공적으로 끝낸 4명의 수술 환자를 제외하고 28명을 고찰 하였는데 21명은 무변화 상태이었고 7명만이 RP 투여후에 약간의 호전을 보여 주었다(Table 5참조).

Table 5. Comparison of Chest X-ray (28 Cases*)

No change	21
Improvement	7

* Excluded 4 post-operative cases.

전신증상은 투약즉후부터 호전되는 경우가 많아서 매우 기분이 상쾌하다고 말하는 환자가 대부분 이었고 기침, 가래등의 호흡기증상도 대체로 호전 되었다. 체중 증가를 보인 환자도 많아서 투약후 1-2kg의 증가를 보인 환자가 10명, 3-4kg 6명, 5-5kg 4명이었다.

Rifampicin의 부작용은 대체로 경미한 편이었으며 7예에서 SGOT, SGPT 등 간기능검사를 RP 사용전후에 시행하였는데 아무런 이상을 볼수 없었다.

그러나 복약후 6내지 7개월에 전신동통과 오한을 호소한 환자가 2명이었다. 그중 1명은 60세 남자 환자는 심한 오한과 전신동통을 호소하였으며 일단 중지한후 수일후 다시 한번 RP를 복용할때도 같은 증상을 일으켜 도저히 투약을 계속할 수가 없었다(Table 6참조).

고 안

Rifampicin은 여러 학자들⁴⁻¹³⁾에 의해서 임상효과가 많고 부작용이 적은 점에 대해서 크게 평가되고 있다.

영국의 Pines¹⁴⁾는 SM, PAS, INH에 내성이 생긴 만성중증폐결핵환자 30명에게 주로 RP와 Ethambutol을 2년 까지 사용한 결과를 보고 하였는데 그중 21명이 치료가 끝난후 1-24개월간 결핵균이 배양에서 음성이었다. 저자들은 과거 습관상, 또는 병용투약이 중요하다는 개념이 있어선지 INH는 계속 투여하였었고 화학요법의 과거력과 부작용 없는약을 기준으로 해서 병용치

로 틀어졌는데 그 결과는 Pines의 것보다 좋지 못했지만 역시 상당히 좋은 편이라고 할 수 있다.

그리고 Pines와 또 다른 몇몇 보고자들은 RP 투여 초기엔 간기능검사 성적이 일시적으로 좋지않게 나타나지만 치료를 거듭하는데도 다시 정상으로 돌아왔다고 했는데 저자들의 관찰에서도 간기능의 이상을 발견할 수 없었다.

항결핵제가 항균력을 강력하게 발휘하기 위해서는 충분히 높은 혈중농도가 비교적 오래동안 계속되어야 할것은 물론인데 Canetti¹⁵⁾ 등은 INH와 RP의 혈청농도를 비교 관찰 한결과 RP가 상위가 될수 있는 가능성을 지적하였다.

VALL-SPinosa 등¹⁶⁻²⁰⁾도 역시 30명의 중증만성폐결핵환자에 대하여 한개 이상의 다른 항결핵제를 병용하여 RP 600mg 1일 1회씩 4~12개월간 투여한 결과 저자들의 결과보다 월등하게 좋은 효과를 보아서 객담내 결핵균의 음전화가 70%나 되었다고 했으며 나머지 30% (9명)는 계속 양성 이든지 처음에 일시적으로 음전화되었다가 다시 양성으로 계속 되었다고 했다. 또 이들은 RP 투여후 빠르것은 10일에 늦은것은 90일에 객담내 결핵균이 음성으로 되었다고 했는데 저자들의 경우엔 훨씬 늦어서 3개월 부터 8개월 사이에 균음성화가 이루어졌다. 그리고 대부분의 환자는 아직도 RP를 계속 사용중이므로 RP를 중지한 후에 다시 양성으로 나타나는 예가 얼마나 있는지는 현재 언급할 수가 없다.

부작용에 대해서는 대부분의 보고자들의 의견이 경미하다고 하고 있으나 Mary Aquinas²¹⁾는 300명의 외래환자에게 RP를 사용하는 중 많은 수에서 한번 투약후에 심한 오한과 발열, 그리고 동통이 서너시간동안 계속 하였다고 하며 이런 환자들은 심한 두려움으로 도저히 약을 다시 쓰지 않으려고 했다고 하는데 저자들의 경우에는 약 사용후 6~7개월 만에 전신동통과 오한을 호소환자가 있었고 일에서는 약을 중단해야 했었다.

카나다²²⁾에서는 RP의 동물실험에서 태아에게 기형을 만들수 있다고 하였으며 사람에게 사용하는 문제는 더 심각한 연구가 요망된다고 말하였다.

재치료 환자에 있어서 RP 투여로 인한 X-선상사진의 현저한 호전을 기대하기 어렵다는 점은 상식적으로 상상할 수 있는 일이지만 저자들의 경우에서도 28예중 21명이 무변화였으며 겨우 7예에서 약간의 호전을 보았을 뿐이다.

그러나 자각적 신체증상의 호전은 많이 인정되었고 대부분환자들에 있어서 복약후 기분이 좋아졌다던지 급속하게 기침, 가래가 현저히 감소되었다는 것을 인정할

수 있었다. 또 체중증가도 많아서 10명은 RP 사용후 2kg가 늘었고 6명은 4kg 4명은 6kg 까지 늘었다.

끝으로 Rifampicin은 항결핵작용 외에 다른 여러세균에도 유효하기 때문에^{23) 24) 25)} 자신없이 광범위하게 남용된다면 RP의 항결핵작용을 감소 시키게될 우려가 있다고 한 Dieter koch-weser의 말을 우리들은 명심해야 할 것이며 또 이약의 약가가 너무 비싸기 때문에 결핵치료용으로 우리나라에서 적절히 보급되기에는 꽤 어려운 것이라는 결점은 결국 전체적인 치료효과를 그만큼 감소시킬 수 밖에 없다고 할수 있다.

결 론

1차 및 2차 항결핵제를 장기간 사용한 중증증, 중증폐결핵환자 32명에게 재치료 약제로서 Rifampicin을 3~12개월간 다른 항결핵제와 병용하여서 얻은 결과를 보고 한다.

치료효과를 보면 Rifampicin 사용전에 14명이 객담내 결핵균이 양성이었는데 그중 7명(50%)이 Rifampicin 사용후 음성으로 되었다.

X선사진의 현저한 호전은 볼수가 없었다.

신체증상의 호전은 많이 있었으며 복약후 급속하게 기분이 좋아지고 또 많은 경우에 체중이증가 하였다.

부작용으로서는 중대한 기능장애는 인정되지 않았으며 대체로 경미했으나 다만 2명에서 복약 6~7개월에 오한, 발열, 전신동통을 호소했고 그중에 1에선 복약을 중지했다.

REFERENCES

1. Maggi, N., Pasqualucci, C. R., Ballotta, R., & Sensip. (1966). Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapy*, 11, 285.
2. Donohoe Rf, Ticktin HE, Zimmerman H: A controlled clinical trial of rifampin preliminary results of tolerance and yefficac. *Transactions of the Twenty-eighth VA-Armed Forces pulmonary Disease Research Conference, Cleveland, Ohio, January 20-22, 1969. Washington, DC, Veterans Administration, 1969, p 66*
3. Raleigh JW: Rifampin and ethambutol therapy for retreatment of pulmonary tuberculosis, preliminary results of the pilot trial, *Transactions of the Twenty-eighth VA-Armed Forces Pulmonary Disease Research Conference, Cleveland, Ohio, January 20-22, 1969. Washington, DC,*

- Veterans Administration*, 1969, pp 67-74
4. Daddi, G., Cornia, G., Grassi, G., & Scarpazza, G. (1967): *Prime osservazioni sull' attivita della rifampicina per via orale nella tubercolosi polmonare cronica*. *G. ital. Mal. Torace*, 21, 131.
 5. Lucchesi, M., Mancini, P., & Zubiani, M. (1967): *Ricerche sperimentali sull' attivita antimicrobatterica della rifampicina, derivato 3-(4-metil-1-piperazinil-imion-metil) della rifamicina SV*. *Annali Ist Carlo Forlanini*, 27, 119
 6. Lucchesi, M., Pallotta, G., Rossi, P. & Sbampato, M. (1967): *L'azione terapeutica della rifampicina, derivate 3-(4-metil-1-piperazinil-imionmetil)-rifamicina SV, nella tubercolosi polmonare*. *Annali Ist. Carlo Forlani*, 27, 199.
 7. Moncalvo, F., & Moreo, G. (1966). *Ricerche cliniche preliminari sull' impiego di una nuova rifamicinaorale (Rifaldazina) nella terapia della tubercolosi polmonare (Nota preventiva)*. *G. ital. Mal. Torace*, 20, 120.
 8. Nitti, V., Catena, E., Bariffi, F., & Delli, Veneri, F. (1967). *L'attivit terapeutica della rifampicina nella tubercolosi polmonare*. *Archo. Tisiol.*, 22, 417.
 9. Pallanza, R., Arioli, V., Fresz, S., & Bolzoni, G. (1967). *Rifampicin: a new rifamycin. II. Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations*. *Arzneimittel-Forsch.*, 17, 529.
 10. Buttner, K. (1968) *In discussion of Symposium on Rimactnae*, p. 100. Basel: Ciba.
 11. Gyselen, A., Verbist, I., Cosemans, J., Lacquet, M. & Vandenberg, E. (1968) *Rifampin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis*. *Amber. Rev. resp. Dis.*, 98, 933.
 12. Raleigh, J. (1969) *Twenty-eighth Research Conference in Pulmonary Disease*. *Amber. Rev. resp. Dis.*, 99, 806.
 13. Virchow, C. & Flemming, J. (1967) *Rifampicin as a tuberculostat*. *Dtsch med. Wsch.*, 92, 2217.
 14. A. Pines, (1971) *Rifampicin with Ethambutol for Drug-Resistant Tuberculosis*. *Brit. F. Dis. Chest* 65, 178.
 15. G. Cantit, M. Le Lirzin, G. Porven, N. Rist and F. Grumbach, (1968) *Some Comparative aspects of Rifampicin and Isoniazid*. *Tubercle, Lond.*, 49, 367.
 16. A. Vall-Spinosa, William Lester, Thomas Mouding, Paul T. Davidson, and J.K. McClatchy, (1970) *Rifampin in The Treatment of Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis Infections*. *The New England Journal of Medicine*, Sept. 17, p 616.
 17. Rothstein E: *The Twenty Ninth Veterans Administration-Armed Forces Pulmonary Disease Research Conference*. *Amber Rev. Resp. Dis.* 101:783-801, 9170.
 18. Daniel Tm: *Rifambin-a major new chemotherapeutic agent for the treatment of tuberculosis*. *New Eng J Med* 280:615-616, 1969.
 19. East African/British Medical Research Council Kenya Tuberculosis Survey Follow-up: *Tuberculosis in Kenya: A follow-up of a national sampling survey of drug resistance and other factors*. *Tubercle* 51:1-23, 1970.
 20. Hobby G.L: *Rifampin, a powerful new antimicrobial agent*. *J Infect Dis* 119-195-196, 1969.
 21. Acquinas, *Rifampin aids in treatment of Tb.*, *Canadian Tuberculosis and Respiratory Disease Association, Bulletin*, Sept. 1971, Volume 50 No. 5.
 22. Strict controls on rifampin use, *Canadian Tuberculosis and Respiratory Disease Association, Bulletin*, March 1971, Volme 50 No. 3.
 23. Dieter Koch-Weser, *Rifampin, New Hope in the Fight Against Tuberculosis*. (1970) Vol. 283 No. 12, Sept. 17, p 655-656.
 24. Grumbach F, Canetti G. Le Lirzin M: *Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis with emphasis on late results*. *Tubercle* 50:280-293, 1969.
 25. Leading Article: *Rifampin*. *Tnbercle* 50:318-320, 1969.