Rifampicin 을 主劑로한 肺結核 再治療患者 46例에 對한 臨床成績報告

仁 川 赤 十 字 養 療 院

洪 永 杓 · 宋 浩 星

—Abstract—

Clinical Experience with Rifampicin in the Retreatment of 46 Cases of Advanced Pulmonary Tuberculosis

Young-Pyo Hong and Ho-Sung Song

Inchon Red Cross Sanatorium

46 patients of sputum positive advanced pulmonary tuberculosis were retreated with rifampicin being the major chemotherapeutic drug. 37 cases (80%) attained negative conversion. The factors which have influenced the result of the retreatment were extent of diseases, history of diseases and chemotherapy, numbers of drug resistance and combining antituberculosis drug (s). Four out of five cases of intermittent treatment achieved negative conversion.

The time of negativation were one to eight months after the initiation of treatment on concentration smears and between one to five months on cultures. So-called smear positive and culture negative cases occurred in 28 cases (76%) out of 37 converted cases, the duration being from one to six months.

Criteria of resistance to rifampicin was judged as growth in 0.4 mcg/ml by Youman's liquid media. Because tubercle bacilli have grown invariably in that concentration in treatment failure cases, and the strains of converted cases have never grown in that concentration before negative conversion.

There were no primary resistance to rifampicin in 222 pre-treatment strains of sputum of tuberculosis patients judged by the above mentioned criteria. Over-all radiographic changes were minimal. There were four cases (6.2%) of hepatic dysfunction with jaundice out of 64 patients who had one or more months of treatment. Other untoward reactions were negligible.

緒 論

1957年 Lepetit group에 依해서 發見된 Streptomyces mediterranei 로 부터 Rifamycin complex가 分離되었는데 그後의 研究에 依해서 가장 有効한 Rifampicin 이 抽出되었다. 이 藥劑는 抗結核劑로서 여러 나

라에서 基礎및 臨床試驗 結果 isoniazid에 다음가는 效果가 있는 것이 證明되었고 그副作用도 적은 것이 알려졌다. 著者は 지난 1971年 春季結核學會에 그 臨床成績을 우리나라에서 처음으로 發表하였고 今年에도 이어 發表한 바 있는데 以下 咯痰內 結核菌의 陰轉을 中心으로 하여 몇가지 要因과의 關聯性을 考察하여 보기로 한다.

治 療 對 象

對象은 初治療患者는 없었고 初治療 및 再治療에 失敗한 患者였다.

男子가 29名, 女子가 17名으로 總 46名인데 中等症이 15例, 重症이 31例였다. 觀察期間은 最短 4個月로 부터 最長 2年 10個月이었다.

4個月 未滿使用한 患者는 副作用의 調査對象에는 包含시켰으나 本調査에서는 除外하였다.

年齡은 10代가 4名, 20代가 7名, 30代가 12名, 40代가 13名, 50代가 7名, 50代가 3名으로 各 年齡層이 網羅되어 있다.

肺結核病歷은 1年以上 3年未滿이 13例, 3年以上 5年未滿이 5例, 5年以上 10年未滿이 9例, 10年以上 15年未滿이 13例, 15年以上 20年未滿이 4例, 20年 以上이 2例로서 10年以上의 病歷을 가진 患者만도 都合 19例가 있었다.

合併症을 가진 患者가 9例 있었는데 治療初 氣胸이 3例이었고, 그外에 結核性 膿胸, 肺吸虫症, 糖尿病, 高血壓, 消化性潰瘍, 慢性中耳炎이 各各 1例씩 있었다. 肺結核으로 因해서 Rifampicin 治療前에 胸部手術을 받은 患者는 5名이며 그中 葉切除가 2例, 片肺全剔이 2例 胸廓成形術이 1例였다.

治療前 藥劑耐性檢査成績

耐性檢査는 Youman's liquid media 를 使用하였고 接種 第4日에 百倍 鏡檢으로 Serpentine growth 有無와 第10日에 肉眼的 混濁度로서 發育與否를 判定하였다. 이 方法에 依한 治療前 他抗結核劑에 對한 藥劑耐性은 다음과 같다.

Pyrazinamide(PZA)는 耐性檢査를 施行하지 못하였

藥劑耐性數	例 數
三 種 類	8 例
四 種 類	9 例
五 種 類	8 例
六 種 類	7 例
八 種 類	6 例
七 種 類	7 例
八 種 類	6 例
九 種 類	1 例

藥種類別로 보면 다음과 같다.

藥 種 類	例 數
Isoniazid (INH)	46 例
PAS	44 例
Streptomycin (SM)	43 例
Prothionamide (PTA)	35 例
Cycloserine (CS)	23 例
Ethambutol (EMB)	30 例
Kanamycin (KM)	8 例
Viomycin (VM)	1 例
Capreomycin (CPM)	2 例

으나 過去에 6個月以上 使用하고도 菌陽性이므로 臨床的으로 耐性이 있다고 判斷된것이 4例 있었다. (藥名은 向後 略호內的 略字를 使用함.)

治 療 方 法

一例를 除外한 全例에서 耐性의 有無에 關係없이 他 抗結核劑와 併用하였으나 實際로 有効한 藥劑가 Rifampicin 뿐인 것을 單獨治療라고 하고 有効藥劑와 Rifampicin 을 包含해서 들인 것은 兩者라 하였다. 그래서 單獨이 3例(이中 1例는 實際로 Rifampicin 單獨 間歇治療), 兩者가 17例, 3者가 20例, 4者가 6例였다. 4者는 耐性檢査結果가 나오는 即時 그中 한가지를 中止하였다. 따라서 初期 2乃至 3個月만 4者治療를 하였고 그後에는 3者로 바꾸었다. Rifampicin 投與量은 每日 投與群 41例는 體重當 平均 12mg/kg(10~15mg/kg)였고 1週 2回의 間歇治療群 5例中 1例는 10mg/kg 4例는 15~20mg/kg 投與하였다.

本調査初期에는 耐性에 關係없이 isoniazid 를 併用하였으나 이에 依한 肝機能障礙의 相乘作用이 있다는 文獻과 本院에서의 經驗에 依해서 後에는 併用하지 않았다.

細菌學的 成績

病類別 菌陰轉率

中等症 15例中 14例가 喀痰內的 結核菌이 陰轉하였고 重症 31例中 23例가 陰轉하여 總 46例中 37例(80%)가 陰轉하였다.

表 1. 病類別 喀痰內 菌陰轉率

	患 者 數	陰 轉	陽 性
中 等 症	15	14	1
重 症	31	23	8
合 計	46	37(80%)	9(20%)

肺結核病歴과 菌陰轉率

1年以上 10年未滿 25例中 23例가 陰轉 2例가 失敗,
10年以上 19年까지의 患者 19例中 13例가 陰轉 6例가
失敗하였으며 20年以上 2例中 1例는 陰轉 1例는 失敗하
였다.

肺結核化學治療病歴과 菌陰轉率

1年以上 10年未滿 34例中 29例가 陰轉 5例가 失敗하
였고 10年以上 19年까지의 患者 10例中 7例가 陰轉 3例
가 失敗하였으며 20年以上 患者 2例中에서는 1例가 陰
轉 1例는 失敗하였다.

併合藥劑數와 菌陰轉率

單獨使用 3例中 1例가 陰轉, 2例가 失敗하였고, 兩者
治療는 17例中 12例가 陰轉, 5例가 失敗하였고, 3者는
20例中 18例가 陰轉, 2例가 失敗하였고 4者는 6例 全部
가 陰轉하였다. 併合藥劑의 內容과 그 成績은 表2와 같
다.

表 2. 併用藥劑와 菌陰轉率

併 用 藥 劑		例數	陰 性		陽 性	
單獨	AMP	3	1	1	2	2
兩者	CPM 或은 KM	17	10		5	
	EMB		1	12	0	5
	PZA		1		0	
三者	PZA, CPM 或은 KM	20	3		1	
	EMB, CPM 或은 KM		6		1	
	EMB, PTA		1	18	0	2
	PTA, PZA		2		0	
	CS, CPM 或은 KM		6		0	
四者	EMB, PZA, CPM或은 KM	6	2		0	
	PZA, CS, CPM 或은 KM		4	6	0	0

前述한바와 같이 治療對象이 二次治療는 적고 三次,
四次治療患者가 많기때문에 併合藥劑를 一定하게 할 수
는 없었고 表2와같이 여러가지 Combination을 쓸 수밖에
없었다.

間歇治療 成績

처음부터 Rifampicin(以下 AMP 로 表示)을 1週 2回
投與한 患者는 5例 있었는데 그中 AMP 單獨이 1例, 兩
者가 2例, 三者가 3例 있었다. 이中 單獨治療例는 本院
에 入院하기前에 自意로 使用한 患者로써 入院前 4個月
間 1日 450mg(체중당 10mg/kg)를 1週 2回 使用하였는
데 治療에 失敗하였다. 兩者使用例는 AMP 와 KM 을

1週 2回 投與하였고 三者는 AMP 와 KM 혹은 CPM 을
1週 2回 投與하고 다른 한가지 抗結核劑는 每日 投與하
였다. 이 4例는 全部 陰轉하였다.

合併症 및 手術既往歴

結核性膿胸과 消化性潰瘍 各1例가 菌陰轉에 失敗하였
고 그외의 合併症을 가진 患者는 全員 陰轉되었다.

胸廓成形術을 받은 患者는 治療에 失敗하였고 그외의
葉切除 및 片肺全剷例는 모두 陰轉하였다.

治療前 他抗結核劑에 對한 耐性

AMP 治療前에 使用한 他抗結核劑에 對한 耐性檢査
成績과 菌陰轉率과의 關係는 表3에 보는 바와 같다.

表 3. AMP 治療前의 他抗結核劑에 對한 耐性和
菌陰轉率

耐性藥劑數	患 者 數	菌 陰 轉	陽 性
3	8	7	1
4	9	8	1
5	8	7	1
6	7	7	0
7	7	4	3
8	6	3	3
9	1	1	0

즉 세가지에서 여섯가지 抗結核劑에 耐性이 생긴例는
32例가 있었는데 이中 29例가 陰轉하고 3例는 失敗하였
고 일곱가지以上 아홉가지 抗結核劑에 對해서 耐性이
생긴 患者는 14例中 8例가 陰轉하고 6例는 失敗하였다.

菌陰轉의 時期

菌陰轉의 時期는 集菌塗沫 陰轉되는 時期와 培養 陰
轉되는 時期가 一致되지 않는 例가 많은데 表4와 같다.
즉 集菌塗沫로는 1個月治療後부터 8個月까지 陰轉됐고
培養으로는 1個月에서 5個月사이로 塗沫陰轉時期보다
는 빨랐다. 이와같은 所謂 塗沫陽性 培養陰性은 總陰轉
例 37例中 28例(76%)에서 볼 수 있었다. 그리고 塗沫
陽性 培養陰性의 持續期間은 最短 1個月에서 最長 6個
月까지 있었는데 그 內譯은 다음과 같다. 즉 1個月이 9
例, 2個月이 9例, 3個月이 5例, 4個月이 4例, 5個月은
없었고 6個月이 1例 있었다.

AMP 에 對한 治療前 最低發育阻止濃度

AMP 治療前의 患者咯痰菌株에 對한 最低發育阻止濃
度(minimal inhibitory concentration 以下 M.I.C. 로

表 4. 菌陰轉時期

治療月數	集菌塗沫陰轉	培養陰轉
1	2	9
2	6	13
3	8	10
4	8	3
5	7	2
6	2	0
7	3	0
8	1	0

表 5. AMP 의 治療前 最低發育阻止濃度 (Youman's liquid media)

M.I.C (mcg/ml)	菌 株 數	%
0.1	30	13.5%
0.2	173	78.0%
0.4	19	8.5%
計	222	

表 6. AMP 의 治療前 最低發育阻止濃度와 治療成績

M.I.C. mcg/ml	患 者 數	陰 轉	陽 性
0.1	8	7	1
0.2	19	17	2
0.4	4	4	0
不明	15	9	6

表示)의 分布를 보기 위해서 AMP 治療 對象以外的 患者 喀痰菌株에 대해서도 調査한 바 그 成績은 表5와 같다. H37Rv 의 M.I.C.는 0.1mcg/ml 이었고 調査患者 總 222例의 菌株中 M.I.C. 0.1mcg/ml 이 30例로서 13.5%, 0.2mcg/ml 가 가장 많아서 173例로서 78.0%, 0.4mcg/ml 가 19例로서 8.5%이었다.

治療對象者中 治療前 M.I.C.를 測定할 수 있었던 例는 31例이고 나머지 測定할 수 없었던 15例는 AMP 耐性檢査를 實施하기 以前에 藥을 服用하기 시작한 患者와 처음 Specimen 이 惡染된 例들이다. 첫 Specimen 이 惡染된 例는 治療 1個月後의 菌株에서 M.I.C.를 測定할 수 있었으나 治療前의 M.I.C.에 比해서 變動했을 可能性이 있으므로 여기에 包含시키지 않고 除外하였다. 治療前 M.I.C.別 治療成績은 表6와 같다. M.I.C. 0.1 mcg/ml 8例中 7例, 0.2mcg/ml 19例中 17例, 0.4mcg/ml 4例는 모두 陰轉하였다. 治療前 M.I.C.가 不明인 例는 15例中 9例가 陰轉하였다.

■ 喀痰内 結核菌 陽性
□ 喀痰内 結核菌 陰性

圖 1. Rifampicin 에 對한 耐性獲得過程

治療失敗例의 耐性發展過程

治療失敗例의 耐性發展을 治療前 M.I.C.와 關聯지우면서 治療成功例와 比較해보면 圖1과 같다. 例 1, 3, 및 6은 陰轉된 것이고 例2, 4, 5, 및 7이 失敗한 患者이다. 例1과 例3의 成功例는 MIC가 한階段 上昇했고 例6은 變化가 없었다. 例2에서는 1個月, 4個月, 및 7個月에 한階段씩 上昇하였는데 4個月에 벌써 0.4mcg/ml에 菌이 發育하게 되었다. 例4에서는 2個月後에 陰轉되었다가 5個月後에 다시 陽轉하였는데 이때 한階段 上昇하였고 8個月에는 0.4mcg/ml에 耐性이 發生하였다. 例5는 3個月에 한階段 上昇하고 6個月에는 0.4mcg/ml에 發育하였다. 例7은 治療 2個月에 陰轉되었다가 1年後에 다시 陽轉한 例인데 이때 0.4mcg/ml에 菌이 發育하였다. 이와같이 治療成功例에서는 0.4mcg/ml에서 發育한 것이 한례도 없는데 反해서 失敗例에서는 例外없이 0.4mcg/ml에 發育하게 되었다.

胸部 엑스線寫眞所見

胸部 엑스線寫眞所見의 變化는 表7과 같다. 空洞이 閉鎖되고 大部分의 浸潤이 消失하는것을 顯著的 改善으로 보고 空洞의 壁이 얇아지거나 周圍의 浸潤이 若干 消失되는 程度의 改善을 輕度の 改善, 그中間으로 空洞이 작아지거나 浸潤이 減少되는것을 中等度の 改善으로 分類하였다. 表에서 보는 바와 같이 大部分의 患者는 輕度の 改善이 있었을 뿐이고 中等度 및 顯著的 改善例는 總 46例中 8例에 不過하였다.

表 7. 胸部 엑스線寫眞 所見의 變化

	中等症		重症		計
	菌陰性	菌陽性	菌陰性	菌陽性	
無 變化	0	0	1	2	4
輕度の 改善	11	0	19	4	34
中等度の 改善	2	1	2	1	6
顯著的 改善	1	0	1	0	2

副 作 用

1個月以上 觀察할수 있었던 患者는 總64名이었다. 副作用의 內容은 表8과 같다. 患者는 全部 治療前에 SGOT를 測定하였고, 그後 個月마다 測定하였으며 40 units以上 일때는 다른 肝機能檢査도 實施하고 SGOT는 1週 間隔으로 檢査하였다.

36例는 全然 副作用이 없었다.

表 8. 副 作 用

肝臟	黃疸을 隨伴하지 않은 一時的인 肝機能障礙 (이 中 INH 中止로 正常化 例: 3例) 9例 PZA 中止로 正常化 例: 2例)	
	黃疸을 隨伴한 肝機能障礙. (이 中 AMP 中止 2例) 4例 間歇治療로 轉換使用 2例)	
胃腸	輕微한 胃腸障礙 및 前부터 存在하던 胃腸障礙의 増惡	7例
	嘔逆 및 嘔吐	2例
	泄瀉	1例
其他	一時的인 搔痒感	1例
	一時的인 搔痒感 및 發疹	3例

黃疸없이 一時的인 SGOT의 上昇이 있었던 例는 9例인데 이中 5例는 PZA 또는 INH를 中斷하르로서 正常值로 돌아왔고 4例는 治療藥劑의 變化없이 自然的으로 正常值로 恢復하였다.

黃疸發生은 4例 있었다. 그中 첫患者는 AMP 治療前부터 肝機能障礙가 있었고 AMP 600mg (15mg/kg), EMB 1gm는 每日投與, KM은 隔日投與하였는데 黃疸發生으로 1週後 AMP를 中止하였고 그후 한번 試驗投與를 했으나 肝機能의 増惡로 다시 中斷했고 2個月 20日の 中斷後 間歇投與를 始作하여 現在까지 一個月 觀察中이나 肝機能의 増惡가 없었다. 둘째患者도 AMP 治療前부터 肝機能障礙가 있었고 AMP 600mg (17mg/kg), PTA 500mg는 每日投與 KM은 隔日投與하였는데 곧 黃疸이 생겼고 AMP 및 PTA를 一週日後에 中止하였다. 그後 AMP試驗投與時마다 肝機能이 増惡하였는데 2個月의 中斷後 間歇投與로 바꾸어 菌陰轉에 成功하였다. 세 例는 처음부터 AMP 600mg (20mg/kg), KM 1gm을 1週 2回 投與하였는데 2個月半만에 黃疸이 생겨서 治療를 中斷하였다. 네째 患者는 AMP 750mg (15mg/kg), CS 500mg 每日投與, KM 1週 2回 投與를 하였는데 使用 1個月後에 肝機能이 惡化하고 黃疸이 생겨 治療를 中斷하였다.

胃腸障礙는 輕度の 障礙가 7例, 嘔吐가 2例 있었고 消化性潰瘍이 있는 한 患者에서 治療開始後 2個月부터 約2個月間 泄瀉가 繼續하였다. 一時的인 搔痒感 또는 尋常性癩疹樣發疹이 4例 있었다.

考 按

本調査對象患者의 大部分이 初治療 및 再治療에 失敗한 患者로 一次藥뿐 아니라 所謂 二次藥도 使用한 患者

들이어서 表 2에서 보는 바와 같이 AMP와 併合한 藥劑가 一定하지 않다. 따라서 어떤 Combination이 더 優秀하다든가 하는 Drug Combination의 比較는 할 수 없었다.

肺結核病變의 程度가 輕한 中等症에서는 15例中 1例만 菌陰轉에 失敗하였고 重症 31例中에서는 8例가 失敗한 것을 보면 病的 輕重에도 關係가 있어 보이나 한편 病變이 重한 患者일수록 病歴도 오래되고 藥劑耐性도 많아서 適切한 併合治療를 할 수 없었던 例가 많아지므로 여러가지 要因이 겹쳐서 治療成敗를 決定한다고 생각해야 옳을 것이다. 더 자세히 病類別 化學治療歴과 耐性藥劑數를 比較해 보면 中等症 15例中 10年 未滿의 化學治療歴을 가진 患者는 1例를 除外하는 14例인데 反해서 重症 31例中 10年未滿이 21例, 10年以上이 10例로서 差異가 있는 것을 보여주고 있다. 그리고 耐性藥劑數는 表 3에서 보는 바와 같이 6劑耐性까지의 成績이 良好하고 7劑耐性以上인 것이 不良하였는데 이것을 境界로해서 分類해보면 中等症에서는 3~6劑耐性이 13例, 7~9劑耐性이 2例였고 重症에서는 3~6劑耐性이 19例, 7~9劑耐性이 12例로서 耐性藥劑數도 重症에 더 많았다. 즉 病歴이 길수록 失敗例가 늘어나고 있고 耐性藥劑數가 많아짐에 따라 有効併合藥劑의 數가 적어지면서 失敗例가 增加하는 것을 알 수 있다.

合併症中 結核性膿胸은 抗結核劑가 感受성이 있는 경우에도 難治의 疾患이기 때문에 治療에 影響을 줄 것이다. 外의 本調査對象者가 가지고 있던 合併症은 治療에 別影響을 주지 않은 것으로 짐작된다.

單獨治療는 3例中 2例가 失敗하였는데 例數가 너무 적은편이다. 그러나 單獨治療는 부득이한 경우 아니면 할 수 없으므로 다른 報告들도 例數는 적은 편이어서 Meissner(1969)의 7例는 2例(29%)가 陰轉했고 Lester et al(1971)는 10例中 3例(30%), Baroti & Lukinovich(1968)는 11例中 3例(33%), Vall-Spinosa & Lester(1970)는 17例中 9例(53%), Gyselen(1969)은 10例中 7例(70%), Prignot et al(1969)은 11例中 7例(78%)가 陰轉하였다고 한다. 즉 報告者에 따라서 그 陰轉率에 큰 差異가 있는데 이것은 例數가 너무 적었고 또 調査對象者의 性格이 다르기 때문이며 같은 著者들에 의한 併合治療成績에 비해보면 治療成績이 훨씬 떨어진다. 그러므로 單獨治療는 그 治療效果를 期待할 수 없고 極少數의 부득이한 경우外에는 絶對로 施行을 禁해야 한다.

併合治療는 兩者 17例中 12例(70%)가 陰轉하고 三者 20例中 18例(90%), 四者 6例는 全部(100%) 陰轉하였

으므로 併合藥劑가 많을수록 治療成績이 良好하였다. 이것과 比較해서 Lester et al(1971)의 報告를 보면 菌陰轉率이 兩者 18例中 15例(83%), 三者 24例中 21例(88%), 四者 7例中 6例(85%)로서 서로 비슷한 成績이다. 外의 再治療併合報告도 83%(Gyselen et al 1968), 86%(Virchow & Fleming 1969, Pines 1969), 88%(Pickroth et al 1969), 89%(Tousek 1969), 91%(Meissner 1969, Prignot 1969), 92%(Vall-spinosa & Lester 1970), 95%(Raleigh 1969), 96%(Ware et al 1969, Somner 1970), 100%(Favez & Willa 1969, Ware et al 1969)로서 適切한 併合治療를 施行하면 大體로 80%以上の 菌陰轉은 期待할 수 있겠다.

間歇治療를 治療初부터 始作한 患者가 5例 있었는데 4例는 本院에 入院한 後 始作한 例들이고 1例는 前述한 바와 같이 入院前 單獨治療를 하였는데 入院當初의 耐性檢査上 0.4mcg/ml에 菌이 增殖하였으므로 이미 耐性を 獲得한 것이며 結局 菌陰轉을 이루지 못하였다. 每日投與群의 1回用量이 體重當 平均 12mg/kg(10mg~15mg/kg)에 比較해서 間歇治療群은 上述 1例를 除外하고는 1日用量보다 많은 體重當 17mg, 18mg, 19mg, 20mg/kg를 投與하였고 4例 모두 治療에 成功하였다. 이와같이 間歇治療는 一次藥이고 二次藥이건간에 每日投與時의 用量보다도 大量投與하는것이 原則이고 또한 併用藥劑가 있어야 하는데 이 두 原則을 無視한 治療가 失敗의 原因으로 判斷된다. 間歇治療는 動物實驗(Dickinson & Mitchison 1970, Grumbach et al 1969)이나 臨床成績(Derom et al 1969)에서도 有効한 것이 밝혀져가고 있으며 앞으로의 여러 學者에 의한 廣範圍한 治療比較成績이 期待되고 있다.

藥劑耐性の 基準는 Critical concentration, resistance ratio, proportion method 등의 檢査方法, 抗結核劑의 種類, 培地, 細菌懸濁液의 接種量, 容器의 크기, 檢査要員等 여러 要因에 依해서 差異가 나기 마련이기 때문에 各 檢査室마다 各其 實情에 맞는 檢査를 하고 있는데 本院에서는 Youman's liquid media에 의한 critical concentration 및 resistance ratio 方法을 利用하고 있다. 이 方法에 의해서 判定한 結果 失敗한 患者는 例外 없이 0.4mg/ml 또는 그 以上の 濃度에서 發育하였고 菌陰轉例는 0.4mg/ml에 發育한 例가 1例도 없었으므로 0.4mcg/ml에서의 增殖이 耐性の 基準으로 判定된다. 그리고 AMP의 一次耐性は 1970年の Habby et al의 報告로는 501菌株中 2例(0.4%)라고 하였는데 이때에는 菌接種量이 많았다고 하며 그後인 1971年の 報告로는 405菌株中 1例도 없었다고 한다. 本院에서 檢査한

治療前 222菌株中 1例도 0.4mcg/ml에發育한 것이 없었다. 계속해서 追求할計劃으로 있는데 現在로서는 一次耐性이 極히 적은 것으로 推定되고 있다.

胸部엑스線寫眞所見의變化는 前述한 바와 같이 對象患者가 長期間의 病歷을 가지고 있고 이미 廣範圍한 非可逆性病變이 있는 경우가 많아서 엑스線寫眞所見의 改善은 顯著하지 않았다. 이런 現象은 AMP 出現以前의 所謂 二次藥治療의 結果와 同一하다. 大體로 空洞壁이 얇아진대거나 크기가 조금 작아진대거나 周圍의 浸潤이 若干 消失되는 程度의 改善을 볼 수 있었고 中等度 및 顯著한 改善은 合쳐서 8例에 不過하였다.

副作用調査의 對象은 本治療調査對象外에도 1個月以上 4個月未滿 使用한 患者를 包含하여 64例를 觀察할 수 있었다. 大體로 肝臟에 對한 副作用과 그以外의 副作用으로 나눌 수 있겠다. 他二次藥에 比해서 副作用이 적은 편이나 肝臟에 對한 副作用만은 恒常 留意해서 觀察할 必要가 있다. 一時的인 SGOT 上昇 9例는 自然的으로 或은 INH, PZA의 中止로 正常化하였다. INH와의 相乘作用으로 肝機能障礙를 일으킬 수 있다는 報告(Lees 1970, Hollins & Simmou 1970)도 있고 本治療經驗結果 INH에 耐性이 있는 경우 구태어 併合해서 使用할 必要가 없다고 생각된다. 黃疸이 생긴 例는 4例(6.2%)로 投與量이 平均値보다 높은 15mg~20mg/kg 사이였으므로 體重當 15mg/kg 以上 投與할때에는 조심하여야 할 것이다. Tacquet(1969)의 AMP 600~900mg 單獨 或은 INH 併用으로는 10%, Lees(1970)의 AMP 600mg 와 INH 300mg 로 10%, Derom et al(1969)의 AMP 600mg 와 INH 450~750mg 로 3%, Constans et al (1969)의 AMP 600~900mg 와 INH 10mg/kg 로 5.3%에 黃疸이 發生하였다고 한다. AMP와 EMB를 併用한 Lees et al(1972)의 報告로는 黃疸은 없었고 一時的인 肝機能障礙가 10.9% 있었다고 한다. 이들의 成績을 보면 모두 AMP 1日用量이 600mg 以上인 點과 INH의 兼用이 黃疸誘發의 한 原因이 될 것으로 생각되고 있다. 此外에도 治療前부터 肝機能障礙가 있었거나 PZA, PTA 등의 藥物併용으로 黃疸을 誘發할 수 있겠다. 그外에 輕度의 胃腸障礙는 10%(Tacquet et al 1969), 11%(Brouet 1969), 5.2%(Constans et al 1969)의 報告가 있고 本調査에서는 10例(15.6%)의 胃腸障礙를 볼 수 있었다. 皮膚發疹의 例도 5%(Tacquet et al 1969), 10%(Lees 1970)의 報告가 있는데 著者는 一過性인 3例(4.7%)를 經驗하였다. 上述한 바와 같이 肝臟機能障礙外의 副作用은 克服할 수 있을만한 弱한 것이기 때문에

重要하지 않고 다만 肝機能障礙가 이미 存在하거나 혹은 體重當 15mg/kg 以上 投與할때에는 조심해야 할 것이다.

結核化學治療에 있어서의 AMP의 位置는 藥價가 비싸기 때문에 各國의 事情에 따라 그 適應症이 달라진다. 富裕한 나라에서는 副作用이 적고 藥效果가 월등히 優秀하므로 一次藥으로 使用할것을 提唱하는 學者도 있고 또한 pilot study 들이 行해지고 있는 反面, 財政이 넉넉지 못한 곳에서는 二次治療에는 勿論이거니와 三次治療에도 쓰지 못하고 있는 形便이다. 한가지 多幸한 것은 間歇治療의 展望이 밝은 것인데 그렇게 하므로써 藥價를 좀 減少시킬 수 있기 때문이며 다른 한가지는 AMP의 効力이 強하기 때문에 治療期間을 短縮시킬 可能性이 있을 것이라는 見解이다. 그러나 이 두가지 點이 모두 妥當하고 事實이라는 것이 證明되기까지에는 오랜 時日과 많은 臨床研究를 必要로 할 것이다. 이렇게 間歇治療과 治療期間短縮이 將次 可能해진다고 하더라도 우리의 形便으로는 도저히 一次藥으로 使用할 餘地는 없을 것이다. 現在로서는 藥價때문에 二次治療劑로서의 使用도 躊躇하게 되는 것은 AMP 以外의 所謂 他二次藥의 併合治療로도 比較의 좋은 治療成績을 얻을 수 있기 때문이다. 그러므로 이 時點에서의 우리의 形便으로는 AMP의 適應症은 二次治療에도 失敗한 三次治療對象者가 되겠고 適切한 他抗結核劑를 併用하므로써 80% 程度의 治療效果를 期待할 수 있을 것이다. 無分別한 單獨投與나 新藥이라고 한번 써보는 따위의 濫用으로 貴重한 藥을 못쓰게 만들어 患者의 不幸을 더하게 하는 일은 絶對로 삼가야 하겠다.

結 論

46例의 中等症 및 重症肺結核再治療患者의 Rifampicin을 主劑로 한 化學治療에서 中等症 15例中 14例와 重症 31例中 23例 合해서 37例(80%)가 咯痰內 結核菌陰轉을 成就하였다. 病變의 程度, 肺結核病歷 및 化學治療歷의 長短, 耐性藥劑敎와 併用藥劑等이 治療成績에 關聯되는 要因이었다. 間歇治療 5例中 4例가 治療에 成功하였다. 菌陰轉時期는 集菌塗沫로는 治療後 1個月부터 8個月, 培養으로는 1個月부터 5個月사이였다. 所謂 塗沫陽性培養陰性은 陰轉 37例中 28例(76%)에서 볼 수 있었고 그 持續期間은 1個月에서 6個月에 達하는 期間이었다. Youman's liquid media를 使用한 Rifampicin의 耐性檢査로는 0.4mcg/ml에서의發育이 耐性獲得의 基準으로 判斷되며 이것을 基準으로 할때 222名의 Rifampicin

治療前患者의 咯痰內結核菌中에서 一次耐性菌株을 發見할수 없었다. 胸部엑스線寫眞所見의 改善은 全體의으로 보아 微微하였다. 副作用은 1個月以上 觀察할수 있었던 患者 64名中 黃疸을 隨伴한 肝機能障礙가 4例(6.2%)있었고 그외의 副作用은 輕微한 것이었다.

References:

- Baronti & Lukinovich: A pilot trial of rifampicin in tuberculosis. *Tubercle, Lond.*, 1968, 49:180
- Brouet: Essais de la rifampicine en monothérapie. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:527.
- Constans et al: Le traitement de la tuberculose pulmonaire récente par l'association rifampicine-isoniazide. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:545.
- Derom et al: Comparison between rifampicin-isoniazid administered daily and twice weekly. *Rev. Tuberc. (Paris).*, 1969, 33:751. (abstract: *Amer. Rev resp. Dis.*, 1970, 102:480)
- Dickinson and Mitchison: Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle., Lond.*, 1970, 51:82.
- Grumbach et al: Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis, with emphasis on late results. *Tubercle, Lond.*, 1969, 50:280.
- Gyselen: Rifampicin in retreatment and original treatment cases in pulmonary tuberculosis. *Antibiotica et chemotherapia*, 1969, 16:424,
- Gyselen et al: Rifampicin and ethambutol in retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev resp. Dis.*, 1968, 98:943
- Hobby et al: Primary drug resistance. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1970, 102:347.
- Hobby et al: Primary drug resistance, *Amer. Rev resp. Dis.*, 1971, 103:842.
- Hollins & Simmons: Jaundice associated with rifampicin. *Tubercle, Lond.*, 1970, 51:328.
- Lees: Rifampicin toxicity. *Tubercle, Lond.*, 1970, 51:222
- Lees et al: Re-treatment of pulmonary tuberculosis with rifampicin and ethambutol, *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1972, 105:129.
- Lester et al: Results of rifampin therapy in 61 cases of isoniazid-resistant tuberculosis. 30th VA-AF Pulm. Dis. Res. Conf., 1971:49.
- Meissner: Rifampicin in chronic polyresistant cases of pulmonary tuberculosis. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 50:482.
- Pickroth et al: Rifampicin in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. Investigations on clinical acitivity and side effects. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:513.
- Pines: Preliminary results with rifampicin in the treatment of drug resistant tuberculosis. *Tubercle, Lond.*, 1969, 50: suppl. 50.
- Prignot et al: Etude comaparative sur la rifampicine dans les reprises de traitement des cas de tuberculose pulmonaire a bacilles polyresistants. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:487.
- Raleigh: Rifampin and ethambutol therapy for retreatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1970, 101:785.
- Somner: Drug resistant pulmonary tuberculosis treated with ethambutol and rifampicin in North East England. *Tubercle, Lond.*, 1970, 51:222.
- Tacquet et al: La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:529.
- Tousek: First experiences with rifampicin in retreatment of resistant cases. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1959, 60:478.
- Vall-Spinosa & Lester: Rifampin in the treatment of drug-resistant mycobacterium tuberculosis infections. *New Eng. J. Med.*, 1970, 283:616.
- Virchow & Fleming: Combined treatment with rifampicin-ethambutol-capreomycin in chronic open pulmonary tuberculosis. *Acta. Tuberc. Pneum. Belg.*, 1969, 60:466.
- Wäre et al: Clinical experience of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin combined with ethambutol and capreomycin. *Scand. J. resp. Dis.*, 1969, 50: suppl. 69:43.