二次抗結核劑의 臨床效果에 關한 觀察

大韓結核協會 서울支部 附屬醫院

韓 志 榮* · 宋 秉 鼎

—Abstract—

A Clinical Study of the Effectiveness of Secondary Anti-Tuberculosis Drugs in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Jie Young Han, Byung Jung Song

TB Clinic, Seoul Branch, Korean National Tuberculosis Association

The clinical effectiveness of secondary anti-tuberculosis drugs was studied on 272 active pulmonary tuberculosis patients who were bacteriologically and clinically resistant to primary and some secondary drugs.

The patients were treated for 18 months and they were divided into 5 groups according to regimen.

Group I consisted of 51 cases being treated with a secondary drug(either INH-TH (1321) or INH-EM).

Group II consisted of 91 cases being treated with two secondary drugs (either INH-TH(1321)-PZA or INH-TH(1321)-CS).

Group III consisted of 86 cases being treated with two secondary drugs including EM(either INH-EM-TH(1321), INH-EM-PZA or INH-EM-CS).

Group IV consisted of 27 cases being treated with three secondary drugs including EM(INH-EM-Two other secondary drugs).

Group V consisted of 17 cases being treated with Rifampicin 450-600mg twice a week) and another secondary drug.

Direct smear sputum tests were given (with culture tests performed after any two consecutive smear negative results) and chest X-ray examinations were performed every 3 months during the 18 months of chemotherapy.

Effectiveness was evaluated (both bacteriologically and radiologically) every 3 months.

Sputum negative conversion rates after 3 months, 6 months, 9 months, 12 months, 15 months and 18 months of chemotherapy were as follows:

Group I rates were 56.9%, 49.0%, 33.3%, 31.4% 31.4% and 31.4%

Group II rates were 46.2%, 48.4%, 46.2%, 48.4%, 48.4% and 48.4%

Group III rates were 51.2%, 70.9%, 76.7%, 77.9%, 75.6% and 75.6%

Group IV rates were 63.0%, 77.8%, 81.5%, 81.5%, 81.5% and 81.5%

* 本論文의 要旨은 1973年 5月 12日 第36次 大韓結核學會 學術大會에서 發表하였으며 1973年 11月 1日~4日, 泰國(방콕), 第3次 亞細亞 太平洋地域 胸部疾患學術大會(APCDC)에서 發表함.

Group V rates were 70.6% 88.2%, 88.2%, 88.2%, 88.2% and 88.2% respectively.

The X-ray improvement rates after 6 months, 12 months and 18 months of chemotherapy were as follows:

Group I rates were 47.1%, 43.1% and 37.3%

Group II rates were 53.8%, 54.9% and 48.4%

Group III rates were 60.4%, 64.0% and 62.8%

Group IV rates were 74.1%, 74.1% and 74.1%

Group V rates were 70.6%, 82.4% and 82.4% respectively.

Considering all the negative sputum conversions in all the groups, the vast majority (90.2%) of sputum conversions occurred within the first 6 months (after 3 months: 64. % and after 6 months: 26.2%).

So it can be seen that with continued chemotherapy for next 6 months, only 9.8% were converted.

After 18 months of chemotherapy, bacteriological positive relapse rates were 61.9% in Group I, 31.3% in Group II, 17.7% in Group III, 8.3% in Group IV and 6.3% in Group V.

The X-ray improvement in all the groups was not remarkable, and after 12 months and 18 months of chemotherapy, the X-ray improvement are almost negligible when compared with that after 6 months.

Judging from the above results, Group V was seen to be the most effective regimen, followed by Group IV, Group III, Group II and Group I, in that order, and it was also noted that Group IV (Triple secondary drugs including EM) was not particularly better than Group III (Two secondary drugs including EM).

Since Group I (INH-single secondary drug) showed very poor results; such a regimen does not seem to be desirable for retreatment tuberculosis patients.

緒 論

1944年 처음으로 Streptomycin(SM)¹⁴⁾ 이 Schatz, Bujie, Wacksman 등에 의하여 發見되어 結核의 化學療法에 始作된 以來 繼續해서 1964年 Lehmann에 의한 Poro-amino salicylic acid (PAS)^{6), 28)}가 合成되어 治療에 큰 成果를 거두었고 이어서 1952年 Robitzek, Selikoff에 의한 Isoniazial(INH)¹⁵⁾의 卓越한 抗結核效果가 發表됨으로서 難治의 傳染病으로 알려졌던 結核治療에 大轉換을 가져왔으나 漸次的으로 이들 主治藥의 長期間 및 廣範圍한 使用 特히 不合理한 使用으로 顯著히 增加되는 耐性菌으로 因하여 이들 主治藥으로는 到底 滿足할만한 治療效果를 期待할 수 없는 重大한 問題로 남아 왔다. 이에 對하여 1952年 Kushner에 의한 pyrazinamide (PZA)²³⁾가 合成되어 이보다 毒性이 적은 Morphazinamide로 改良되어 使用되고 있으며 1954年에 Harned에 의한 Cycloserine (CS)¹⁷⁾의 分離, 1956年에 Libermann 등에 의한 Ethionamide (1314th)²⁹⁾가 合成되어 毒性이 적은 Prothionamide(1321th)로 改良되었고 1957年에 Umaezawa의 Kanamycin(KM)⁴⁷⁾이

分離된 以來 이類似系列의 Capreomycin (CPM), Viomycin(VM)等이 開發되었으며 1959年 美國의 Lederly 研究所에 의한 Ethambutol (EM)이 合成되어 1962年에는 抗結核效果의 優秀성이 認定되었음을 비롯하여 1957年 Lepetit 研究陣에 의하여 發見된 Rifampicin(RP)이 最近에 Isoniazid 다음가는 強力한 抗結核劑로 治療失敗者의 再治療에 脚光을 받고 있다^{32), 35), 37), 38), 39), 48), 49)} 이들 그 새로운 2次藥劑의 治療效果에 對하여서는 各國에서는 勿論 우리나라에서도 몇몇 報告가 된바 있으며 이들 2次藥을 2者 또는 3者 併合治療함으로써 相當한 效果를 얻을 수 있으나 藥劑의 併合數와 併合種類에 따라 治療成績은 報告者마다 差異를 나타내어 2者併合에서는 Jancik (1963)²⁰⁾의 33%부터 Zierski(1964)⁵¹⁾의 82.3%까지와 3者併合에서는 Kitamoto(1964)²²⁾의 61.7%부터 Zierski(1964)⁵¹⁾의 92.4%~100%까지의 咯痰內 菌陰轉率의 相當한 差異를 報告하였다. 이에 著者는 過去에 1次藥을 長期 使用하였던 患者 및 再治療로서 2次藥中 몇가지를 使用하여 治療效果를 보지 못한 藥劑에 耐性을 가진 肺結核患者를 對象으로 2次藥劑의 藥劑別 및 藥劑의 併合數에 따라 本院에서 1年 6個月間 通

Table 1. Number of Patients by Extent of Disease and Regimen

Extent of Disease	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
	INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321 + PZA	INH + 1321 + CS	Total	INH + EM + 1321	INH + EM + PZA	INH + EM + CS	Total	INH + EM + Two 2nd Dr.	INH + RP + Various 2nd Dr.	
MIN	—	5	5	—	2	2	3	3	3	9	—	—	16 (5.9)
MA	12	12	24	26	10	36	33	6	4	43	16	3	122 (44.8)
FA	10	12	22	40	13	53	21	5	8	34	11	14	134 (49.3)
Total	22	29	51 (18.8)	66	25	91 (33.5)	57	14	15	86 (31.6)	27 (9.9)	17 (6.2)	272 (100.0)

Table 2. Number of Patients by Age Group and Regimen

Age (Years)	Regimen					Group Total
	Group I	Group II	Grand III	Group IV	Group V	
Under 19	4	3	3	4	—	14 (5.1)
20 — 29	20	30	34	8	2	94 (34.6)
30 — 39	12	26	33	7	7	85 (31.3)
40 — 49	8	25	11	8	5	57 (20.9)
50 — 59	5	6	4	—	2	17 (6.3)
60 & over	2	1	1	—	1	5 (1.8)
Total (%)	51 (18.8)	91 (33.5)	86 (31.6)	27 (9.9)	17 (6.2)	272 (100.0)

院治療를 實施하여 그 效果를 比較 觀察하였기에 다음과 같이 報告하는 바이다.

觀察對象 및 方法

1968年 1월부터 1971年 12월까지 本院에서 通院治療한 肺結核患者中 過去 治療에서 最下 1年以上 最高 15년까지 1次藥을 비롯하여 2次藥의 몇가지를 使用하였으나 治療效果를 보지 못한 結核菌 陽性患者 및 胸部 X-線上 所見이 繼續 惡化되는 耐性患者 272名을 對象으로 經口投與用 2次藥劑를 主로 하여 單獨 및 併合治療에 따라 5群으로 나누었고 經口投與가 不可能한 例에서는 他注射劑를 併合하였으며 同一 Regimen의 藥劑로서 1年 6個月間 治療하였다.

여기에서 藥劑의 副作用 또는 어떤 理由로 因하여 同一 Regimen으로 1年 6個月까지 繼續 治療할 수 없었던 患者는 本調査對象에서 除外하였다. (Table 1)에서 보는 바와 같이 第1群은 2次藥 單獨이며 第2群은 2者併合으로서 PZA 또는 CS中的 한가지를 併合하였고 第3群

은 2者併合으로서 EM을 包含시킨 1321th, PZA, C.S中的 한가지를 併合하였고 第4群은 3者併合으로서 EM을 包含하여 他感受性있는 2次藥 두가지를 併合하였고 第5群은 2者併合으로 RP에다 他感受性있는 2次藥 한가지를 併合시킨 群이다.

病變別 分類(NTA 分類法에 依한)를 보면 總 272例中 輕症은 不過 16例(5.9%)이고 거의 全部 中等症 122例(44.8%)와 重症 134例(49.3%)를 차지하고 있으며 空洞은 150例(55.1%) 이어서 對象者의 거의 全部가 病變이 廣範圍함을 보여주고 있다.

男女의 性別의 比는 2:1로서 男子가 많았으며 年齡別 分布는 20歲~39歲까지가 66%의 大多數를 차지하였다. (Table. 2)

過去의 治療歷은 1年~2년이 35.2%이고 2年以上의 過去 治療歷은 64.8%로서 $\frac{2}{3}$ 를 차지하고 있으며 5年以上 治療歷을 가진 例도 17.3%나 차지하여 過去 長期間 治療하였던 難治의 再治療患者가 對象으로 되었다. 投藥用量은 1321th 및 CS는 1日 各各 500mg씩 PZA는

Table 3. Number of Patients by Duration of Previous Chemotherapy and Regimen

Previous Chemotherapy (Months)	Regimen					Total (%)
	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V	
12 MS	8	5	13	7	—	33(12.1)
13 — 18	8	10	7	1	1	27(9.9)
19 — 24	4	19	6	5	2	36(13.2)
25 — 36	14	23	21	4	4	66(24.3)
37 — 60	13	20	22	7	1	63(23.2)
61 & Over	4	14	17	3	9	47(17.3)
Total (%)	51 (18.8)	91 (33.5)	86 (31.6)	27 (9.9)	17 (6.2)	272 (100.0)

體重 kg 當 15~20mg (Morphazinamide 로 代置하였을 때는 體重 kg 當(30~50mg) EM 은 體重 kg 當 15~20mg 을 投與하였으며 Rifampicin 은 1回 450mg~600mg 을 週 2回의 間歇投與法을 實施하였으며 INH 는 400mg 을 耐性에 關係없이 全例에 投與하였다. 効果의 判定은 每月 喀痰의 塗沫檢査와 2回以上 塗沫陰性인 때는 培養檢査를 實施하였고 胸部 X-線을 每 3個月마다 撮影하여 比較觀察하였다.

觀察 結果

1. 細菌學의 所見

菌陰轉率

治療 18個月동안 喀痰檢査에서 '단 한 번도 菌陰轉이 일어나지 않고 菌陽性으로 持續된 것은 Group I 에서 9例(17.6%), Group II 에서 27例(29.7%), Group III 에서 7例(8.1%), Group IV 에서 3例(11.1%)이 있고 Group V 는 單 1例(5.9%)만이 菌陽性으로 持續되었다. 治療한 지 18個月 菌陰轉率은 Group I 에서 16例(31.4%)로 가장 낮으며 Group II 에서 44例(48.4%) Group III 에서 65例(75.6%)이며 Group IV 에서는 22例(81.5%)로 顯著히 높으며 Group V 에서는 15例(88.2%)로 가장 높아서 全體의으로 總 272例中 162例(59.5%)의 陰轉率을

Table 4. Bacteriologic Status after 18 Months Treatment according to Regimen

	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
	INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321	INH + PZA	Total	INH + 1321	INH + PZA	INH + CS	Total	INH + EM + Two Drugs	INH + RP + Various 2nd Dr.	
No. of Total cases	22	29	51	66	25	91	57	14	15	86	27	17	272
Remained Positive No. (%)	6 (27.3)	3 (10.3)	9 (17.6)	21 (31.8)	6 (24.0)	27 (29.7)	5 (8.8)	1 (7.1)	1 (6.7)	7 (8.1)	3 (11.1)	1 (5.9)	47 (17.3)
Sputum Neg. For 6 Consecutive Months	—	—	—	3 (4.5)	—	3 (3.3)	1 (1.8)	—	—	1 (1.2)	—	—	4 (1.5)
9 "	—	—	—	3 (4.5)	—	3 (3.3)	5 (8.9)	—	2 (13.3)	7 (8.1)	1 (3.7)	1 (5.9)	12 (4.4)
12 "	—	3 (10.3)	3 (5.9)	5 (7.6)	4 (16.0)	9 (9.9)	12 (21.1)	6 (42.9)	1 (6.7)	19 (22.1)	6 (22.2)	2 (11.8)	39 (14.3)
15 "	6 (27.3)	7 (24.1)	13 (25.5)	22 (33.3)	7 (28.0)	29 (31.9)	26 (45.6)	4 (28.6)	8 (53.3)	38 (44.2)	15 (55.6)	12 (70.1)	107 (39.3)
Total No. Neg. Convers.	6 (27.3)	10 (34.5)	16 (31.4)	33 (50.0)	11 (44.0)	44 (48.4)	44 (77.2)	20 (71.4)	11 (73.3)	65 (75.6)	22 (81.5)	15 (88.2)	162 (59.5)
Neg. to Pos. Relapse No. (%)	10 (45.4)	16 (55.2)	26 (51.0)	12 (18.2)	8 (32.0)	20 (22.0)	8 (14.0)	3 (21.4)	3 (20.0)	14 (16.3)	2 (7.4)	1 (5.9)	63 (23.2)

Table 5. Onset of Sputum Negative Conversion and Regimen

Duration of Tx.	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
	INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321 + PZA	INH + 1321 + CS	Total	INH + EM + 1321	INH + EM + PZA	INH + EM + CS	Total	INH + EM + Two 2nd Drugs	INH + RP + Various 2nd Dr.	
AT 3 MS	11	18	29 (69.0)	30	12	42 (65.5)	32	4	8	44 (55.7)	17 (70.8)	12 (75.0)	144 (64.0)
AT 6 MS	5	7	12 (28.6)	8	7	15 (23.4)	13	8	2	23 (29.1)	6 (25.0)	3 (18.8)	59 (26.2)
AT 9 MS	—	1	1 (2.4)	4	—	4 (6.3)	6	1	2	9 (11.4)	1 (4.2)	1 (6.2)	16 (7.1)
AT 12 MS	—	—	—	3	—	3 (4.7)	1	—	2	3 (3.8)	—	—	6 (2.7)
Total	16	26	42 (100)	45	19	64 (100)	52	13	14	79 (100)	24 (100)	16 (100)	225 (100.0)

Table 6. Relation between on Set of Sputum Negative Conversion and Positive Relapse during 18 Months of Treatment

Duration of Tx.	Bacteriologic Status	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
		INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321 + PZA	INH + 1321 + CS	Total	INH + EM + 1321	INH + EM + PZA	INH + EM + CS	Total	INH + EM + Two 2nd Drugs	INH + RP + Various 2nd Dr.	
3MS	Total No. Cases	22	29	51	66	25	91	57	14	15	86	27	17	272
	Neg. Conv. (%)	11	18	29 (56.9)	30	12	42 (46.2)	32	4	8	44 (51.1)	17 (63.0)	12 (70.6)	144 (52.9)
	Neg. to pos. Relapse (%)	5	11	16 (45.5)(61.1)(55.2)	8	5	13 (26.7)(41.7)(31.0)	6	—	—	6 (18.8)(13.6)	2 (11.8)	—	37 (25.7)
6MS	Neg. Conv. (%)	5	7	12 (23.5)	8	7	15 (16.5)	13	8	2	23 (26.7)	6 (22.2)	3 (17.6)	59 (21.7)
	Neg. to Pos. Relapse (%)	5	4	9 (100.0)(57.1)(75.0)	3	3	6 (37.5)(42.9)(40.0)	1	2	1	4 (7.7)(25.0)(50.0)(17.4)	—	1 (33.3)	20 (33.9)
9MS	Neg. Conv. (%)	—	1	1 (2.0)	4	—	4 (4.4)	6	1	2	9 (10.5)	1 (3.7)	1 (5.9)	16 (5.9)
	Neg. to pos. Relapse (%)	—	1	1 (100.0)(100.0)	1	—	1 (25.0)	1	1	—	2 (16.7)(100.0)	—	—	4 (25.0)
12MS	Neg. Conv. (%)	—	—	—	3	—	3 (3.3)	1	—	2	3 (3.5)	—	—	6 (2.2)
	Neg. to Pos. Relapse (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (100.0)(66.7)	—	—	2 (33.3)
Total	Neg. Conv. (%)	16	26	42 (72.7)(89.7)(82.4)	45	19	64 (68.2)(76.0)(70.3)	52	13	14	79 (91.2)(92.8)(93.3)(91.9)	24 (88.9)	16 (94.1)	225 (82.7)
	Neg. to pos. Relapse (%)	10	16	26 (62.5)(61.5)(61.9)	12	8	20 (26.7)(42.1)(31.3)	8	3	3	14 (15.4)(23.1)(21.4)(17.7)	2 (8.3)	1 (6.3)	63 (28.0)

나타내었고 이 陰轉例들을 그 陰轉持續月數로 보면 陰轉 6個月間 持續되고 있던 例가 4例(2.5%), 9個月持續 이 12例(7.4%), 12個月持續이 39例(24.1%)와 15個月 菌陰轉時期 持續의 107例(66.0%)로 大部分을 차지하고 있다. (Table 4)

總 272名中에 一旦 菌陰轉이 일어났던 例는 225例 (82.7%)에 該當되고 이를 菌陰轉이 始作된 時期로 보면 治療한지 3個月에 144例(64.0%)로 $\frac{2}{3}$ 를 차지하고 그後 6個月에는 59例(26.2%), 9個月에 16例(7.1%)와 12個月에 6例(2.7%)로서 治療始作 6個月까지가 大部分 (86%)을 차지하고 있다. (Table 5)

菌陰轉後 再陽性率

一旦 菌陰轉이 일어난 後 再陽性된 것을 보면 Group I에서 42例(82.4%)의 陰轉中 26例(61.9%)의 많은 再陽性을 나타내었고 Group II에서 64例(70.3%)의 陰轉中 20例 (31.3%)인 $\frac{1}{3}$ 程度가 再陽性되었으며 Group III에서는 79例(91.9%)의 높은 陰轉中에서 14例(17.7%)의 再陽성과 IV의 24例(88.9%)의 陰轉中 2例(8.3%) Group V의 16例(94.1%)中 單 1例(6.3%)의 가장 낮은 再陽性率을 나타내었다. 陰轉이 開始된 時期別로 본 再陽性 頻度는 三個月째가 144例의 陰轉中 37例(25.7%), 6個月째는 59例(21.7%)의 陰轉中 20例(33.9%), 9個月째는 16例(5.9%)의 陰轉中 4例(25.0%)이었고 十二個月째는 陰轉自體도 不過 6例(2.2%)이었으며 이中 2例(33.3%)의 높은 陽性率을 나타내었다(TABL 6)

또 一旦 菌陰轉이 일어난 後 그 陰轉이 持續된 期間別로 본 再陽性 頻度는 總 63例(28.0%)의 再陽性例中 陰轉持續 6個月後에 再陽性이 34例(54.0%)로 過半數를

차지하고 陰轉持續 9個月後에 再陽性은 15例(23.8%), 陰轉持續 12個月後에 12例(19.0%)와 陰轉持續 15個月後에도 再陽性 2例(3.2%)가 있었다. (Table 7)

2. 胸部 X-線上의 所見

胸部 X-線上의 好轉

胸部 X-線上의 好轉은 治療始作 6個月째에 輕度好轉과 中等度好轉 및 顯著한 好轉을 合하여 總好轉이 157例(57.7%)이며 이 中 輕度好轉이 87例(32.0%)의 多數를 차지하고 中等度好轉이 44例(16.2%)이며 顯著한 好轉은 26例(9.5%)에 不過하였다. 또 各群別 好轉을 보면 Group I은 24例(47.1%), Group II는 49例(53.8%), Group III은 52例(60.5%), Group IV는 20例(74.1%), Group V는 12例(70.6%)의 好轉을 보였고 12個月째는 總好轉이 161例(59.2%)로서 이中 輕度好轉이 75例(27.6%), 中等度好轉이 58例(21.3%), 顯著한 好轉이 28例(10.3%)이며 各群別 好轉은 Group I이 22例(43.1%), Group II는 50例(54.9%), Group III은 55例(64.0%), Group IV는 20例(74.1%) Group V는 14例(82.4%) 好轉을 보였고 18個月째는 總好轉 151例(55.5%)로서 輕度好轉이 64例(23.5%), 中等度好轉이 52例(19.1%), 顯著한 好轉이 35例(12.9%)이며 各群別好轉은 Group I이 19例(37.3%), Group II는 44例(48.4%), Group III은 54例(62.8%), Group IV는 20例(74.1%), Group

Table 7. Number of Consecutive Months of Sputum Negative among Sputum Positive Relapse Cases

	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
	INH +	INH +	Total	INH +	INH +	Total	INH +	INH +	INH +	Total	INH + EM +	INH + RP +	
	1321	EM		1321 + PZA	1321 + CS		1321	EM + PZA	EM + CS		Two Drugs	2nd Dr.	
No. of Total cases	22	29	51	66	25	91	57	14	15	86	27	17	272
No. of Initial Sputum Neg. Convers. (%)	16	26	42 (82.4)	45	19	64 (70.3)	52	13	14	79 (91.9)	24 (88.9)	16 (94.1)	225 (82.7)
No. of Sputum Pos. Relapse	10	16	26 (61.9)	12	8	20 (31.3)	8	3	3	14 (17.7)	2 (8.3)	1 (6.3)	63 (28.0)
Pos. Relapse by Sputum Neg. for													
6 Consecutive Months	3	10	13 (50.0)	9	3	12 (60.0)	3	1	3	7 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	34 (54.0)
9 "	4	2	6 (23.1)	2	3	5 (25.0)	1	2	—	3 (21.4)	1 (50.0)	—	15 (23.8)
12 "	3	4	7 (26.9)	1	1	2 (10.0)	3	—	—	3 (21.4)	—	—	12 (19.0)
15 "	—	—	—	—	1	1 (5.0)	1	—	—	1 (7.2)	—	—	2 (3.2)
Total No. Pos. Relapse (%)	10	16	26 (100.0)	12	8	20 (100.0)	8	3	3	14 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	63 (100.0)

Table 8. Roentgenographic Improvement During Treatment

Duration of Tx	Roentgeno-graphic Improvement	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand total
		INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321 PZA	INH + 1321 CS	Total	INH + EM + 1321	INH + EM + PZA	INH + EM + CS	Total	INH + EM + Two 2nd Dr.	INH + RP + Various 2nd Dr.	
	No. of Total Cases	22	29	51	66	25	91	57	14	15	86	27	17	272
6MS	Slight	5	5	10	22	9	31	21	6	4	31	10	5	87 (32.0)
	Moderate	6	2	8	11	3	14	8	2	2	12	8	2	44 (16.2)
	Marked	—	6	6	2	2	4	9	—	—	9	2	5	26 (9.5)
	Total	11 (50.0)	13 (44.8)	24 (47.1)	35 (53.0)	14 (56.0)	49 (53.8)	38 (66.7)	8 (57.1)	6 (40.0)	52 (60.5)	20 (74.1)	12 (70.6)	157 (57.7)
12MS	Slight	5	3	8	21	7	28	18	4	6	28	5	6	75 (27.6)
	Moderate	5	3	8	12	5	17	12	4	3	19	12	2	58 (21.3)
	Marked	—	6	6	3	2	5	8	—	—	8	3	6	28 (10.3)
	Total	10 (45.5)	12 (41.3)	22 (43.1)	36 (54.5)	14 (56.0)	50 (54.9)	38 (66.7)	8 (57.1)	9 (60.0)	55 (64.0)	20 (74.1)	14 (82.4)	161 (59.2)
18MS	Slight	3	2	5	14	7	21	18	4	5	27	5	6	64 (23.5)
	Moderate	5	4	9	9	5	14	9	4	3	16	11	2	52 (19.1)
	Marked	—	5	5	7	2	9	11	—	—	11	4	6	35 (12.9)
	Total	8 (36.4)	11 (37.9)	19 (37.3)	30 (45.5)	14 (56.0)	44 (48.4)	38 (66.7)	8 (57.1)	8 (53.3)	54 (62.8)	20 (74.1)	14 (82.4)	151 (55.5)

V는 14예(82.4%)이었다.

(Table 8)

胸部 X-線上的 變化

無變化는 治療 6個月제에 112예(41.2%)로서 Group I는 27예(52.9%), Group II는 40예(44.0%), Group III은 33예(38.4%), Group IV는 7예(25.9%), Group V는 5예(29.4%)이었고 治療 12個月제는 101예(37.1%)로서 Group I은 25예(49.0%), Group II는 38예(41.8%), Group III은 29예(33.7%) Group IV는 6예(22.2%), Group V는 3예(17.6%)이었고 治療 18個月제는 102예(37.5%)로서 Group I은 24예(47.1%), Group II는 41예(45.0%), Group III은 28예(32.6%), Group IV는 6예(22.2%), Group V는 3예(17.6%)이었다.

惡化는 治療 6個月제에 3예(1.1%)에 不過하여 Group II의 2예(2.2%)와 Group III의 1예(1.2%)뿐이었으나

治療 12個月제에는 增加되어 10예(3.7%)이었고 Group I에서 4예(7.8%)로 크게 增加되고 Group II에서도 3예(3.3%) Group III에서도 2예(2.3%), Group IV에도 1예(3.7%)로 漸次 增加되었고 治療 18個月제에서는 總 19예(7.0%)로 더욱 增加되어 Group I에서 8예(15.6%), Group II에서도 6예(6.6%), Group III에서도 4예(4.6%)로 增加되었으나 Group IV는 1예(3.7%)로 同一하였다. (Table 9)

考 察

再治療患者는 治療面으로 볼 때 成功的인 菌陰轉을 얻기는 決코 容易한 것이 아니며 綿密한 治療計劃下에 感受性이 있는 二次藥劑의 適正한 選定과 效果的인 併合療法이 大端히 重要하다고 生覺된다. 이러한 再治療患者에서 二次藥의 併合療法을 Somner (1962)⁴²⁾는 三者 併用을 主張하였고 Kass²¹⁾, Jancik (1963)²⁰⁾와 Schuetz

Table 9. Roentgenographic Changes during Treatment

Duration of Tx	Roentgenographic Changes	Group I			Group II			Group III				Group IV	Group V	Grand Total
		INH + 1321	INH + EM	Total	INH + 1321 + PZA	INH + 1321 + CS	Total	INH + EM + 1321	INH + EM + PZA	INH + EM + CS	Total	INH + EM + Two 2nd Dr.	INH + RP + Various 2nd Dr.	
	No. of total Cases	22	29	51	66	25	91	57	14	15	86	27	17	272
6MS	Improve.	11	13	24 (47.1)	35	14	49 (53.8)	38	8	6	52 (60.4)	20 (74.1)	12 (70.6)	157 (57.7)
	No. Change	11	16	27 (52.9)	30	10	40 (44.0)	18	6	9	33 (38.4)	7 (25.9)	5 (29.4)	112 (41.2)
	Worse	—	—	—	1	1	2 (2.2)	1	—	—	1 (1.2)	—	—	3 (1.1)
12MS	Improve	10	12	22 (43.1)	36	14	50 (54.9)	38	8	9	55 (64.0)	20 (74.1)	14 (82.4)	161 (59.2)
	No-Change	10	15	24 (49.0)	28	10	38 (41.8)	18	5	6	29 (33.7)	6 (22.2)	3 (17.6)	101 (37.1)
	Worse	2	2	4 (7.8)	2	1	3 (3.3)	1	1	—	2 (2.3)	1 (3.7)	—	10 (3.7)
18MS	Improve	8	11	19 (37.3)	30	14	44 (48.4)	38	8	8	54 (62.8)	20 (74.1)	14 (82.4)	151 (55.5)
	No-Change	9	15	24 (47.1)	32	9	41 (45.0)	17	5	6	28 (32.6)	6 (22.2)	3 (17.6)	102 (37.5)
	Worse	5	3	8 (15.6)	4	2	6 (6.6)	2	1	1	4 (4.6)	1 (3.7)	—	19 (7.0)

Fig. 1. Curve of Sputum Conversion Rate by Drug Regimen

Fig. 2. Curve of Roentgenographic Improvement Rate by Drug Regimen

(1964)⁴¹⁾ 등은 最小限 두가지 以上 使用하여야 한다고 했다.

本調査에서도 單獨療法인 Group I 은 그 陰轉率이

過 31.4%에 不過하였고 이때 EM 은 34.5% 1321th 는 27.3%의 陰轉率로 보아 藥劑의 種類에는 單獨療法인 境遇에는 큰 差異가 없다고 할 수 있겠으며 이는

Donomae (1966)¹¹⁾의 單獨投與로서 6個月에 菌陰轉 43%에서 보는 바와 같으며 이때 感受性있는 INH를 併合하였을 때는 98%의 菌陰轉率을 나타내었다고 報告한 것을 보아서도 亦是 單獨療法으로서는 비록 最近에 알려진 強力한 抗結核劑인 Rifampicin까지도 Meissner (1969)³⁴⁾의 29%와 Boronti(1968)⁴²⁾의 33%의 報告에서 보는바로서 菌陰轉率이 顯著히 낮음을 말해주고 있다. 併合治療에서 二者를 併合한 Group II에서 菌陰轉率은 1321th+PZA에서 50%를 나타내어 petty⁴⁵⁾(1962)의 53.4% 菌陰轉報告와 비슷하며 鄭³⁾(1963)등의 報告 30%보다는 높으며 Horsfall(1972)¹⁸⁾의 76%, 吉田(1965)⁵⁰⁾의 1314th+KM의 60%, 徐⁴³⁾(1970)의 69% 등의 報告보다는 낮아 本調査에서는 이들의 中間 程度에 該當한다. 1321th+CS 併用으로 44.0%, 菌陰轉率은 吉田(1965)⁵⁰⁾의 60% 보다도 낮으나 徐(1970)⁴³⁾의 報告 32% 보다 높았다. 또 이 成績은 pana(1964)³⁶⁾의 62.2%, 宋(1965)⁴⁴⁾의 64%, Radenbach(1965)⁴⁰⁾의 41% 등의 報告와 비슷하여 大體로 50%의 菌陰轉率을 期待할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 EM을 併合시킨 二者療法인 Group III에서는 75.6%의 菌陰轉率을 나타내었고 各 Regimen間에도 EM+1321th의 72%, EM+PSA의 71.4% EM+CS의 73.3%로서 거의 비슷한 菌陰轉率을 나타내며 이들 藥劑의 種類에는 差異가 없었다. 또 같은 二者併合인 Group II의 48.4%와 比較하면 顯著히 높아서 이는 Ethambutol (EM)이 他 二次藥劑에 比해서 강한 效果를 나타낸다고 할 수 있다. 이러한 EM의 併合療法은 初治療에 있어서는 卓越한 效果가 있음은 勿論 再治療에서도 優秀함은 Donemae(1960)¹⁰⁾, Corpe (1964)⁷⁾, 金(1968)²⁴⁾, 李³¹⁾, 金²⁵⁾, 徐(1970)⁴³⁾ 등의 60~75%의 菌陰轉率 報告와 거의 一致한다고 할 수 있다.

Group III의 二者併合보다 한가지 藥劑를 더 併合한 三者併合療法을 實施하므로써 보다 더 높은 菌의 陰轉을 期待할 수 있을 것인가를 觀察하기爲해 試圖한 EM을 包含한 三者療法인 Group IV는 菌陰轉率이 81.5%로서 二者併合인 Group III의 75.6%보다는 別로 큰 意義 있는 菌陰轉率은 볼 수 없었다. 따라서 再治療에 있어서는 三者併合을 實施함이 좋겠으나 不可能할 때에는 最少限 EM을 包含한 二者療法은 實施해야 할 것으로 生覺되며 宋⁴⁴⁾(1965)은 二者療法과 三者療法의 選擇은 그 副作用과 治療效果面의 長短點을 考慮하여 決定해야 한다고 했다. 本調査에서 菌陰轉이 始作된 時期는 三個月에 64%, 六個月에 26.2%로서 吉田(1965)⁵⁰⁾의 三個月에 75%, 六個月에 6~10%의 報告보다 多少 낮으며

徐(1970)⁴³⁾의 三個月의 92% 六個月에 8%보다는 훨씬 더 낮은 菌陰轉率을 나타내었다. 또 六個月까지 菌陰轉이 일어난 86%는 Somner and Brace(1962)⁴²⁾, Jancik(1963)²⁰⁾, Zierski(1964)⁵¹⁾ 등의 79%와는 비슷하나 松木(1965)³³⁾의 95%보다는 多少 낮다.

一旦 菌陰轉이 일어난 後 菌의 再陽轉率은 全 Group에서 28%로서 이를 各 Group別로 보면 單獨療法인 Group I에서는 61.9%의 가장 높은 再陽轉率을 나타내었고 Group II의 31.3%, Group III의 17.7%, Group IV의 8.3% Group V의 6.3% 順으로 나타나서 亦是 藥劑耐性的 獲得이 容易한 單獨療法과 같은 不合理한 Regimen과 比較的 抗結核效果가 낮은 藥劑의 併用일수록 再陽轉率은 높은 것을 보여주고 있다.^{3), 26), 27), 46)}

菌陰轉이 일어났던 時期別로 본 再陽轉의 頻度を 보면 治療 三個月에 菌陰轉이 일어났던 例에서 再陽轉은 25.7%, 六個月은 34%, 그後 九個月은 25%, 十二個月은 33.3%로서 菌陰轉時期가 빠르고 늦고에 對한 再陽轉頻度와의 關係에는 別 意義를 찾아 볼 수 없었다. 또 一旦 菌陰轉이 일어나서 그 菌陰轉의 持續期間의 長短에 따라 再陽轉의 頻度を 보면 總 再陽轉 63例에서 菌陰轉持續期間이 六個月以下 繼續되었다가 再陽轉된 것이 54%로서 過半數를 차지하였으며 菌陰轉持續이 十二個月이나 繼續되었다가 再陽轉도 19%이었다. 菌陰轉持續 十五個月後에도 Group II와 Group III에서 各各 1例씩 3.2%의 再陽轉이 나타났다. 이러한 再陽轉率은 松木³³⁾의 KM+TH+CS의 三者療法으로 一年間 菌陰轉持續 例에서는 再陽轉을 볼 수 없다고 報告하였으나, 徐⁴³⁾의 一年後 再陽轉 2.5%과는 비슷하다고 볼 수 있으며 菌陰轉 持續期間이 길수록 再陽轉의 頻度は 低下되지만 菌陰轉持續 一年以後에도 極小數이기는 하나 再陽轉이 나타날 수 있다는 것을 有念해야 할 것으로 生覺된다.

X-線上の 變化는 再治療에 있어서는 咯痰의 菌陰轉과 比較해서 X-線上 好轉이 顯著치 못한 것이 事實이다. 本調査에서 나타난 바와 같이 全體的으로 보아 好轉된 것이 50~60%이며 無變化가 40% 程度이며 惡化도 7%까지 나타내었다. 好轉이라 해도 輕度의 好轉까지 包含시켜 治療 三個月에 44.5%, 六個月에 57.7% 九個月에 61.8%까지 多少 好轉되어 頂點을 이루었다가 그後부터는 더 以上の 好轉은 볼 수 없었다. 오히려 Group I과 Group II에서는 惡化로 因하여 好轉率이 漸次的으로 低下되었던 것을 볼 수 있었다. 또 好轉에서도 그 內容을 보면 好轉의 過半數가 다만 輕度의 好轉이었고 實際로 뚜렷한 好轉이라고 볼 수 있었던 中等度 및 顯著한 好轉은 不過 25~35% 程度에 지나지 않

는다. 이러한 뚜렷한 好轉率은 金(1968)²⁴⁾의 38%, 李(1970)³¹⁾의 20~40%, 鄭(1963)⁸⁾의 20%, 徐(1970)⁴³⁾의 22%, 등의 X-線上 好轉率과 비슷하여 李(1969)³⁰⁾는 難治結核의 化學療法의 目的은 X-線の 好轉보다 오히려 菌 陰轉化에 있다고 했다.

結 論

1968년 1월부터 1971년 12월까지 一次藥 및 二次藥中 몇가지를 長期間 使用하여도 治療失敗한 再治療 肺結核患者 272名을 對象으로 二次藥의 單獨 및 併合治療하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 咯痰에서 菌陰轉은 治療 3個月에 64.0%와 6個月에 26.2%로서 그 大部分인 90.2%가 治療 6個月內에서 볼 수 있었다.

2. 總 272例中 225例인 82.7%가 一旦 6個月 以上 持續하는 菌陰轉이 일어났으나 治療 12個月까지 63例인 28%가 菌 再陽轉되었다.

3. 再陽轉은 第1群이 61.9%로 가장 높았으며 第Ⅱ群은 31.3%, 第Ⅲ群은 17.7%였으며 第Ⅳ群은 8.3%, 第Ⅴ群은 6.3%로 再陽轉率이 極히 낮았다.

4. 菌再陽轉은 菌陰轉 持續期間이 짧은 6個月持續例에서 再陽轉의 過半數인 54%을 차지하였고 菌陰轉 15個月 持續例에서도 再陽轉이 3.2% 있었다.

5. 治療效果面으로 볼 때 藥劑의 種類와 併合數에 따라 差異를 나타내어 單獨療法은 그 效果가 大端히 低調하며 Ethambutol, 또는 Rifampicin의 併合群에서는 顯著한 菌陰轉率을 나타내었다.

6. 單獨療法으로는 Ethambutol을 投與해도 그 效果는 低調하므로 再治療에 있어서는 적어도 Ethambutol 또는 Rifampicin을 併合한 二者 또는 三者併合療法을 實施함으로써 70~90%까지 菌陰轉을 期待할 수 있을 것으로 보인다.

References

- 1) Aquinas, M.; *Rifampin aids in treatment of tuberculosis. Canadian TB & Res. Dis. Ass. Blt.* 1971~9, 50:5
- 2) Ayrum B. Organick and Emlee M. Wlisen; *Multiple Drugs in Retreatment of Chronic pulmonary tuberculosis Results with Capreomycin and Ethambutol. Dis. chest. Vol. 53. No. 5* 1968
- 3) Barry, V. S.; *Chemotherapy of Tuberculosis. Lond. Butter Worths, 1964, p. 208*
- 4) Boronti and Lukinovich; *A pilot trial of Rifam-*

- pin in Tuberculosis. Tubercle, Lond. 1968, 49: 180*
- 5) Bobrowitz, I. D., et al; *Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Dis. Chest. 1965-9, 48:239*
- 6) Bernheim F; *J. Bact. 1941, 41:387*
- 7) Corpe R. F., et al; *Retreatment of Drug resistant Cases of pulmonary Tuberculosis at Batty State Hospital. Transaction of the 23rd Research Conf. in pulmonary disease, Washington, DC, Veterans' Admins, Rept. Med. & Surg. 1964*
- 8) 鄭鍾華外; 長期化學療法을 施行해오던 重症結核患者에 對한 PZA, CS, 1314th, KM의 臨床效果. 結核 및 呼吸器疾患 15, 1963
- 9) Derom; *Comparison between Rifampicin-isoniazid administered daily and twice weekly Rev. Tubercle, (paris), 1969, 33:751 (abstract; Amer. Res. dis. 170, 102; 480)*
- 10) Donomae, et al; *Treatment of pulmonary tuberculosis with Ethambutol, 2. Resu'ts in retreatment Cases Jap. J. chest Dis. 1960, 25:798*
- 11) Donomae & Yamamoto; *Clinical evaluation of Ethambutol in pulmonary tuberculosis Ann, N. Y. Acad. Soci. 1966, 135; 849*
- 12) Erivera & R. H. Browig; *Retreatment with CS+PZA, Amer. Rev. of Res. Dis. 1962, 86; 937*
- 13) Facher D. A., et al; *Retreatment of patients with isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. of Res. Dis. 1968, 933*
- 14) Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.; *Pro. mayoclinic. 1944, 19; 593*
- 15) Fox, H. H; *J. Chemo. Educ. 1952, 17. 556*
- 16) Gyseln, et al; *Rifampin and ethambutol in retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Res. Dis. 1968, 98; 948*
- 17) Harned, et al; *Antibiotics and chemotherapy 5; 40, 1955*
- 18) Horsfall P. A. L.; *Treatment of Resistant pulmonary tuberculosis in Hong Kong with Regimens of Secondary-line drugs. Tubercle, 1972, 53; 166*
- 19) Jaakko Haapanen, et al; *Retreatment of pulmonary Tuberculosis. Amer, Rov. of Res. Dis. 82;*

- 852, 1960
- 20) Jancik, E., et al; *chemotherapy for patients with culture resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. Tubercle*, 1963, 44; 443
- 21) Kass, et al; *Retreatment of pulmonary tuberculosis, A follow-up study. Excerpta Medica, Intern. Congr. Serv. No. 63* 1963, 331
- 22) Kitamoto, O; *Studies on the retreatment regimens including Kanamycin in pulmonary tuberculosis in Japan. proc. 3rd Intern. Congr. Chemotherapy* 1:204, 1964
- 23) Kushner, et al; *J. Amer. Chemo. Society* 74:3617
- 24) 金起鎬; 세로운 抗結核劑 Ethambutol. 結核 및 呼吸器疾患 No 30; 1968
- 25) 金敬植; *Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. 大韓內科學會誌* 1970-7. 13;473
- 26) 金炳基 外; 耐性檢査와 臨床結果. 結核 및 呼吸器疾患 Vol. 17, 1964
- 27) 金尙材; 結核菌의 藥劑耐性. 結核 및 呼吸器疾患 vol 15, No 2, 1968
- 28) Lehmann, J.; *Lancet* 1946, 1. 14.
- 29) Libermann D., et al; *C. R. and Soi.* 242;24, 1956
- 30) 李燦世; 難治結核의 化學療法. 大韓醫學協會誌 114, 1969
- 31) 李燦世; *Ethambutol* 의 臨床의 效果. 結核 및 呼吸器疾患 Vol. 17, No 4, 1970
- 32) 李燦世; *Rifampicin* 의 臨床의 效果. 結核 및 呼吸器疾患 Vol. 19, No 2, 1972
- 33) 松木光雄; 二次抗結核劑의 效果. *Tuberculosis*(結核) (Jap. J.) 1965. 40;9
- 34) Meissner; *Rifampicin in chronic poly resistant cases of pulmonary tuberculosis. Acta. Tuberc. Pneumo. Belg.* 1969, 60;482
- 35) Nitti, V., et al; *The therapeutic activity of Rifampin in Pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Res. Dis.* 1969-1, 99:161
- 36) Pana, C.; *Optimal regimens of chemotherapy in patients already treated with bacilli resistant major antituberculosis drugs. Proc, 18th Intern. Tuberc Conf.*
- 37) Pines, A., et al; *Rifampicin with other drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis, Report of Nine Cases. Tubercle*, 1967-12, 48;281
- 38) Pines, A; *The Rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Far Eastned J.* 1968-10, 4;334
- 39) Rothstein, E.; *27th VA AF Pulmonary Disease Research Conference (On Rifampin). Amer. Rev. Res. Dis.* 1968~5, 97;948
- 40) Randenbach, K. L.; *Therapeutic possibilities of minor antibacterial drug against infections with mycobacterium tuberculosis. Anti-microbial agent & chemotherapy*, 1065, 1965
- 41) Schuetz, J. und Bartmn, K.; *Ethionamid in zweier oder Dreier kombination bei chronischen vor behandelten Lungentuberkulose. Proxis Pneumo*, 1964, 18;288
- 42) Somner and Brace; *Ethionamide, Pyrazinamide and Cycloserine used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. Tubercle, Lond.*, 1962, 43;345
- 43) 서기초; 二次抗結核劑의 效果에 對한 臨床의 觀察. 結核 및 呼吸器疾患 Vol. 17, No 3, 1970
- 44) 宋浩星 外; 所謂二次藥에 依한 肺結核治療經驗. 結核 및 呼吸器疾患 Vol. 21, No. 19, 1965
- 45) Thomas L. petty, et al; *Successful treatment of advance isoniazid and streptomycin resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide and isoniazid. Amer. Rev. Res. Dis.* 1962, 86; 503-512
- 46) Tsukamura, M; *Tuberculosis (Jap. J.).* 1961, 9;43
- 47) Umaezawa. H., et al; *J. Antibio. Jap. ser. A.* 10;18, 1960
- 48) Vall-spinosa. A., et al; *Rifampicin in the treatment of Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis Infection. New Eng. J. Med.* 1970-9, 283;616
- 49) Wäre, et al; *Clinical experience of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin Combined with ethambutol and Capreomycin. Scand. J. Res. Dis.* 1969, 50; Suppl., 69;43
- 50) 吉田文香 外; 二次 抗結核劑의 選定. *Jap. J. Tuberculosis* 40;9, 1965
- 51) Zierski, M.; *Treatment of patients with cultures resistant to the primary anti-tuberculosis drugs Tubercle*, 1964, 45;96