리팜피신의 항 결핵 임상 효과

—리팜피신 포함 화학요법에 의한 단기치료의 시도 (예비보고)—

서울대학교 醫科大學 內科學教室

허성호 · 김선영 · 강홍모 · 윤광선 · 노수환 · 김유영 · 한용철

=Abstract=

Trial of Short-Course Chemotherapy with Rifampicin Containing Regimen (Preliminary Report)

Sung Ho Hue, M.D., Sun Young Kim, M.D., Hong Mo Kang, M.D., Kwang Sun Yun, M.D.,
Soo Whan Rho, M.D., Yoo Young Kim, M.D., and Yong Chul Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University.

Modern chemotherapy for tuberculosis has some major landmarks, its first step was the discovery and clinical use of streptomycin and was improved over the years by the combination of other specific drugs. Beginning in 1966, the clinical study of rifampicin as an antituberculous drug was started at the University of Naples, Tuberculous Department, this drug opened up a new cycle of anti-tuberculous chemotherapy. Bearing in mind the knowledge acquired in the last few years, we believe that at the present moment, the best treatment for pulmonary tuberculosis should be based on the following concepts: (1) treatment at home, (2) a quick return to normal activities, (3) the use of the best drugs, (4) a shortening of the length of chemotherapy, and (5) a shortening of the follow-up period of patients.

The primary aim of this study was to evaluate the comparative effectiveness and safety of the regimen including the rifampicin, and we want to use this result for the base-line study of short-term chemotherapy in Korea.

The control group (50 cases) was treated with the regimen not including rifampicin, and the study group (50 cases) were treated with the regimen including rifampicin. The results of this study were summarized as follows: (1) The study group eliminated susceptible *M. tuberculosis* more rapidly than the control group. (2) The study group achieved negative sputum conversion almostly within initial 3 months (98%), and 76% of the study group reached the probable target point of complete improvement at the result of 6-months medication. (3) The study group had the higher incidence of hepatotoxicity than the control group, especially, when rifampicin was combined simultaneously with pyrazinamide. (4) When pyrazinamide was administered, patient frequently complained of joint pain.

So we will continue the trial of short-course chemotherapy with the regimen including the

* 이 논문은 서울대학 부속병원 임상 연구비의 보조를 받음.

* 이 논문의 요지는 1977년도 추계 결핵 학술대회 석상에서 발표하였음.

potent anti-tuberculous drugs, especially isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin were most important drug in this study. But physician must pay attention to the hepatotoxicity in this regimen.

I. 머 리 말

최근의 항결핵 화학요법은 streptomycin의 발견과 더불어 시작되어 전 세계적으로 12종의 약제가 사용되고 있고 대개 3 category로 분류할 수 있겠다. 즉 가장 강력한 항결핵제인 A群으로 isoniazid와 rifampicin을 포함시켰으며, B群에는 streptomycin, pyrazinamide, ethambutol, kanamycin, ethionamide, cycloserine, viomycin, capreomycin이 있으며, C群으로 PAS와 thiacetazone이 있다¹⁾.

폐결핵 치료에 있어서 최상의 방법은 ①在家 치료^{2,3)}, ②社會生活로의 빠른 복귀⁴⁾, ③最上の 약제 투여⁵⁾, ④치료 기간의 단축⁶⁾, ⑤추구 검사 기간의 단축⁷⁾ 등이 달성되는 것이 이상적인 방법이라 하겠다.

현재 항결핵 화학요법中最 보편화된 3者요법, 즉 isoniazid, PAS(또는 ethambutol)와 streptomycin의 투약 후 isoniazid, PAS(또는 ethambutol)의 병용 요법은 최소 18개월 내지 2년의 투약 기간을 필요로 하는데 실제로 개발 도상국에서 결핵 치료의 실패 원인은 도종의 조기 투약 중단이 가장 큰 원인을 차지하고 있는 실정이다⁸⁾.

최근 강력한 항결핵적 효과를 가진 rifampicin의 개발로 결핵 치료에 있어 단기 요법의 서광이 보이는 것은 의심할 여지가 없다고 하겠다⁹⁾.

따라서 著者들은 rifampicin을 포함한 투약群과 rifampicin을 포함하지 않은 투약群과의 임상성적을 비교 검토하여 현재 서울醫大 부속병원 결핵연구소에서 실시중인 단기 결핵요법의 가능성을 확인하고자 우선 제 1차로 치료 기간 내의 치료 효과를 발표하는 바이다. 그리고 치료 종결 후의 제발율에 대해서는 추후 관찰하여 보고하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1976년 10월 이후 서울의대 부속병원 결핵연구소에 등록된 초치료 靑年內結核菌陽性患者中 rifampicin을 사용한 검사群 50例와 rifampicin을 사용하지 않은 대조群 50例로 나누어 비교 관찰하였다.

검사群은 streptomycin + isoniazid + rifampicin + ethambutol(이하 SHRE)을 투여한 31例, streptomycin + isoniazid + rifampicin + pyrazinamide(이하 SH-

RZ)을 투여한 12例, isoniazid + rifampicin + pyrazinamide + ethambutol(이하 HRZE)을 사용한 7例로 구성되어 있으며 대조群은 streptomycin + isoniazid + ethambutol(이하 SHE)을 사용한 43例, streptomycin + isoniazid + PAS(이하 SHP)를 사용한 7例로 구성되었다.

검사群에서 약제 복합의 원칙은 항결핵 殺菌值(bacteriocidal number)가 2.0 이상을 원칙으로 삼았으며 한국에선 약제 내성 군주가 많아 강력한 약제의 복합에 주안점을 두었다.

약제투여 용량은 통상방법에 따라 isoniazid 400~600mg/day, streptomycin 1 gm(처음 2개월간은 매일 근육주사, 그 이후에는 1주 2회), rifampicin 450~600 mg/day, pyrazinamide 1.5gm/day, ethambutol 800~1,200mg로 하였다.

치료 개시후의 추구검사는 다음과 같이 시행하였다. 즉 처음 3개월간은 매일 항산균 靑年도말검사를 실시하였고, 그후에는 3개월마다 2회 시행하였다(총9개월).

치료 종결 후에는 같은 방식으로 추구 검사하였다.

임상경과의 평가는 靑年대의 항산균음전(연속 3회 계속), 흉부 X-선 사진상의 소견의 변화 및 CBC를 기준으로 하였다.

III. 성 적

대조군 50例와 검사群 50例의 구성은 表 1과 같고, 본 발표에는 rifampicin을 포함한 3種의 복합제 투여는

Table 1. Regimens studied in SNUH short-course Chemotherapy Study

Regimen	Bacteriocidal No.	Drugs	No. of Cases
SHE	1.5	SM+INH+EMB	43
SHP	1.5	SM+INH+PAS	7
HRZE	2.5	INH+RMP+PZA+EMB	7
SHRE	2.5	SM+INH+RMP+EMB	31
SHRZ	3.0	SM+INH+RMP+PZA	12

Other regimens group were not included in this report. (INH+RMP+SM, INH+EMB+RMP, INH+PZA+RMP)

Table 2. Clinical Data Regarding Patients Admitted to Final Analysis.

No. of Patient	SHE	SHP	SHRE	SHRZ	HRZE
	43	7	31	12	7
Average age	30.8	29.5	33.6	33.4	27.8
range	18~55	21~61	17~64	19~54	20~58
Extent of disease					
Minimal	27	5	8	1	1
Mod. advanced	9	2	20	2	1
Far advanced	7	0	3	9	5
Lung involvement					
Unilateral	24	3	18	5	2
Bilateral	19	4	13	7	5

포함시키지 않았다. isoniazid+rifampicin+streptomycin, isoniazid+ethambutol+rifampicin, 또는 isoniazid+pyrazinamide+rifampicin群들은 제외됨.

구성연령 분포는 SHE群이 30.8세, SHP群이 29.5세, SHRE群이 33.6세, SHRZ群이 33.4세, HRZE群이 27.8세이었고, 연령 구성에 따른 차이는 없었다. 병변의 輕重에 따른 투여는 대조群은 主로 輕症의 환자에 투여되었으며, SHP群은 경제적인 측면이 많이 고려되었다. SHRE群은 대개 中等症 환자에게서 가장 용이하게 투여된 복합약제였으며, SHRZ는 항결핵 殺菌值 3.0으로 가장 강력한 복합群으로 기대되어 主로 重症의 例에서 사용되었다. HRZE群은 注射를 놓을 수 없는 경우에 사용하였으나 결과적으로 重症의 환자에게 많이 투여된 경향을 보인다. 병변의 범위는 SHE群이 轉錄성 24例(55.8%), 양측성 19例(44.2%)이고, SHP群은 轉錄성 3例(42.9%), 양측성 4例(57.1%), SHRE群은 轉錄성 18例(58.1%), 양측성 13例(41.9%), SHRZ群은 轉錄성 5例(41.7%), 양측성 7例(58.3%), HRZE群은 轉錄성 2例(28.6%), 양측성 5例(71.4%)이었다(表 2).

검사群과 대조群 사이의 투약경과 도중菌음전율은 제 1圖와 같은 양상을 보인다. 즉 rifampicin을 포함한 검사群에서 rifampicin을 포함하지 않은 대조群보다 60日 이내의 음전율이 현격한 차이를 보이고, 90日간의 추적검사 결과 역시 검사군에서 훨씬 우수한 군 음전율을 나타내고 있다. 各群別의 음전율은 表 3와 같다. 즉 60日內의 군 음전율이 SHE群에서 72.1%, SHP群 71.4%로 대조群은 72%이지만, SHRE群 93.5%, SHRZ群 91.7%, HRZE群 57.1%로 검사群은 88%이며 90日內 군 음전율은 SHE群 93.0%, SHP群 100%, SHRZ群 100%, HRZE 85.7%로 총 68%였다. 6개월간 관찰

Fig. 1. Sputum negative conversion Rate

Table 3. Negative Sputum Conversion Rate

Assessed	60 days		90 days	
	No. Examined	Neg. Con- version	No. Examined	Neg. Con- version
SHE	43	31	43	40
SHP	7	5	7	7
Total	50	36(72%)	50	47(94%)
SHRE	31	29	31	31
SHRZ	12	11	12	12
HRZE	7	4	7	6
Total	50	44(88%)	50	49(98%)

Table 4. Ratio of Patient Probably Reaching Target Point. (6 months)

	No. Assessed	No. regarded as reaching target point
SHE	43	25
SHP	7	4
Total	50	29(58%)
SHRE	31	25
SHRZ	12	9
HRZE	7	4
Total	50	38(76%)

Table 5. Side Effects During Chemotherapy

	SHE	SHP	SHRE	SHRZ	HRZE	Total
Case No.	71	42	68	34	16	231
Symptoms						
G-I Sx	4	23	6	5	3	41
Vertigo	3	2	3	4	2	14
Tingling and Numbness	2	1	2	1	0	6
Jaundice	1	0	0	2	1	4
Skin rash	0	0	2	2	1	5
Joint pain	0	1	0	6	4	11
Purpura	0	0	0	0	0	0
Lab. Data						
Transaminase (100<)	3	2	6	6	4	21
(200<)	2	1	2	4	2	11
Thrombocytopenia (<100,000)	0	0	0	0	0	0
Hyperuricemia (>10)	0	0	0	1	0	1
Bilirubin (>2.5)	1	0	0	2	2	5
Eosinophilia (>10%)	4	2	5	2	1	14

도중 흉부X-선사진 조건상의 병변의 범위 및 정도, 3회 계속 객담내 항산균음성등에 의해서, 거의 완전한 치료 상태에 이르렀다고 판단되는 예수는 表 4와 같다. 즉 SHE群은 25예(58.1%), SHP群은 4예(57.1%)로 대조群은 58%이나 SHRZ群 25예(80.6%), SHRZ群 9예(75.0%), HRZE群 4예(57.1%)로 76%를 나타내며 실제 추적검사 때 투약 개시 3개월에서 6개월까지 흉부 사진상 호전이 있더라도 9개월까지 추적 검사하면 이미 거의 다 호전된 상태에 이른 경우가 높을 것으로 기대

된다.

투약 도중 가장 문제가 된 것은 역시 약제의 毒性이라 하겠다(表 5). 총 투약 환자 231例中 症狀別로는 소화기 증세는 41例로(17.7%) 특히 SHP群에서 가장 빈번히 나타났고, 현혈이 14例(6.1%), 말초 신경염증상이 6例(2.6%), 황달이 4例(1.7%), 피부 발진이 5例(2.2%), 관절통이 11例(4.8%)로 pyrazinamide 투여群에서 특히 많았으며 피부 자반증은 1例도 나타나지 않았다. 檢査所見上으로는 transaminase의 증가가 21例

(9.1%)이었고, 이중 200 이상인 경우가 11예(4.8%)나 되었다. 혈소판 감소(10,000 이하)는 1예도 없었다. 수年前 本病院에서 rifampicin 투약 후 생긴 thrombocytopenic purpura를 1예 경험한 예는 있었으나 本 연구에는 포함되지 않았다. uric acid의 증가는(10 이상) SHRZ群中 1예에서만 나타났고, 호산구의 증가(10% 이상)가 14예(6.1%)로 꽤 빈번히 나타났으나 임상적으로 큰 문제를 일으킨 경우는 드물었다.

Ⅳ. 고 안

최근 결핵의 단기요법의 필요성은 우수한 약제의 개발과 더불어 더욱 강조되고 있고, 1975년 9월 Mexico에서 열린 국제 항결핵 연맹 총회에서도 장차 유망한 방법일 것이라는 전망을 하고 있다¹¹.

결핵 단기요법의 시초는 이미 1950年代 중반에 British Medical Research Council(BMRC)에 의해서 시도되었다¹². 이 경우 isoniazid와 PAS를 6개월 투여한 결과는 재발율이 높아 단기 치료의 실패를 기록하였다. 그 후 1960年代에 이르러 isoniazid와 streptomycin에 의한 단기요법을 시도하였으나 그 결과도 역시 만족스럽지 못하였다¹³.

1970年代에 들어서서 rifampicin의 등장과 함께 결핵 단기요법에 대한 일말의 서광을 비추어 주었다고 할 수 있고⁹ 현재까지 단기 요법에 관한 많은 연구가 진행되었다.

일차 동부 아프리카 연구에서는¹³ 4種의 6개월 투약群이 시도되었다.

Regimens studied in the First East African Short-Course Chemotherapy Study

Regimen	Drugs	Duration
SHR	SM+INH+RMP	6 months
SHZ	SM+INH+PZA	6 months
SHT	SM+INH+Tb ₁	6 months
SH	SM+INH	6 months
STH/TH	SM+INH+Tb ₁	2 months
	Then, INH+Tb ₁	16 months

이 결과 rifampicin과 pyrazinamide를 포함한 群에서 투약後 첫 3개월 동안 훨씬 우수한 菌음전율을 보이며, 6개월 단기요법의 결과도 양호하였다. 투약 중단후 재발을 역시 경미하였으며 재발群에 있어서 대개 3개월 이내가 대부분이었고, 그 재발群주는 대개 약제에 감수성이 예민한 균주이었다. 이 연구의 결과는 결핵 단기

요법의 전망을 밝게 해주었고, 특히 rifampicin의 효과를 두드러지게 나타내고 있다.

그 이후 시도된 2차 동부 아프리카 연구¹⁴에서도 역시 4種의 6개월 투약群이 시도되었다.

Regimens investigated in the Second East African Short-Course Chemotherapy Study

Regimen	Drugs	Bactericidal effect Number	Drugs
SHR	SM+INH+ RMP	6 months 2.5	H+R+(S)
HR	INH+RMP	6 months 2	H+R
SHRZ/TH	SM+INH+ RMP+PZA	2 months 3	H+R+SZ &
	Then Tb ₁ + INH daily	4 months 1	H
SHRZ/ S ₂ H ₂ Z ₂	SM+INH+ RMP+PZA	2 months 3	H+R+SZ
	Then SM+ INH+PZA twice weeks	4 months 2	then SZ

이 결과 SHRZ群의 우수성이 증명되었고 철저한 감독하의 간헐적 단기요법의 가능성도 검토되었다. 간헐적 단기요법은 이미 Madras 연구에서 그 가능성이 비추어졌다고 하겠다¹⁵.

2차 동부 아프리카 연구에서는 SHRZ群이 투약 후 첫 2개월 동안 菌음전율이 훨씬 빠르고 투약 중단 후 균 재발을 역시 적어서 훨씬 좋은 결과를 나타냈으며, 재발시 약제 내성균 보다는 약제 감수성 균이 나타나는 경우가 대부분이었고 대개 투약 중단 후 3개월 이내 재발하는 것으로 되어 있다.

이때의 재발율은 치료개시前 균주의 약제 내성 정도가 가장 큰 영향 요인이 되어서 isoniazid에 내성인 경우 재발율이 22%, streptomycin에 내성인 경우 5%, isoniazid와 streptomycin에 동시 내성인 경우 52%로 isoniazid에 대한 내성 여부가 가장 큰 영향을 미치고, streptomycin에 대한 내성 여부는 실제 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타나 있다. 최근에 이르러 pyrazinamide의 항결핵제로서의 우수성이 크게 대두되고 있으며 특히 증식하지 않고 세포內에 잠재해 있는 停止期의 결핵균에 대해서는 세포벽을 용이하게 투과하여 멸균작용(stril'zing)이 있는 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide 등의 효과가 강조되고¹⁶, 세포벽을 통과하지 못하는 streptomycin은 결핵균의 증식이 활발한 초기 치료에 주요하다는 것이 알려져 있다¹⁷. 따라서 Hong Kong에서는 pyrazinamide를 이용한 단기요법 및 철저한 감독하의 간헐적 단기요법을 연구하였다¹⁸,

Regimens of streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide studied in the Hong Kong Short-Course Chemotherapy study

Regimen	Bactericidal No.	Schedule	Duration Comparison
S H Z	2	Daily	6 months
S ₂ H ₃ Z ₃	2	3 per week	&
S ₂ H ₂ Z ₂	2	2 per week	9 months

Dosage

Regimen	INH	SM	PZA
S H Z	300mg	0.75—1.0g	1.5—2.0g
S ₂ H ₃ Z ₃	15mg/kg	0.75—1.0g	2.0—2.5g
S ₂ H ₂ Z ₂	15mg/kg	0.75—1.0g	3.0—3.5g

이미 알려진 바와 같이 rifampicin은 다량 투여의 간혈요법시 면역반응에 의한 부작용이 더욱 빈번히 나타나나¹⁹⁾, pyrazinamide는 오히려 다량 투여의 간혈요법이 더욱 좋은 효과와 낮은 부작용을 내는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 이 연구 결과 6개월 단기요법群보다 9개월 단기요법群의 성적이 더 우수하였으며 일주일에 2번 투여群(S₂H₂Z₂)보다는 3번 투여群(S₂H₃Z₃)의 성적이 더욱 좋은 것으로 나타났다. pyrazinamide의 毒性은 실제 예측했던 것 보다는 훨씬 경미한 것으로 나타났고, 흔히 우리가 임상에서 경험하는 심한 毒性은 다른 毒性이 강한 약제(cycloserine 또는 ethionamide) 등과 같이 투여시 발생하는 것으로 결론 짓고 있으나 주된 부작용은 역시 肝기능장애와 관절통이라 할 수 있겠다. 이상의 연구 결과들로 미루어 볼 때 결핵 단기요법시 투약群은 결핵균에 대한 강력한 殺菌力을 가진 약제 중에서 선택하여야 하며 반드시 복합제로서 투여되고, 특히 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide 등의 역할이 주요한 역할을 하겠고, 결핵균이 활발히 증식하는 초기 병변의 경우, streptomycin도 포함되어야 하겠다. 또한 ethambutol은 살균력은 못가지나 다른 약제에 대한 내성균의 출현을 감소시켜 결핵 단기요법에 사용되는 경우 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려져 있고⁵⁾, 특히 보편적인 결핵 초치료에 있어서 isoniazid, rifampicin, ethambutal 투여의 효과는 아주 좋은 것으로 보고되고 있다²⁰⁾. 그러나 ethambutal의 약점은 결핵균에 대한 殺菌力이 없이 정지성만을 갖고 있다는 점이라 할 수 있겠다.

동물 실험 결과 rifampicin과 ethionamide의 투여시 isoniazid와 rifampicin 투여群과 동일한 효과를 기대할 수 있었다²¹⁾. 그러나 실제 임상적 투여시는 ethiona-

mide의 심한 毒性으로 인하여 주저되는 실정이다.

따라서 著者들은 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, streptomycin, ethambutal 등을 복합하여 우리나라에서의 결핵 단기요법의 가능성 여부를 타진하고자 본 연구를 시도하였다. rifampicin의 강력한 항결핵 효과를 기대하여 검사群에서는 반드시 rifampicin을 포함시켰고, 대조群은 보편화된 isoniazid+PAS(또는 ethambutol)+streptomycin을 투여하여 서로 성적을 비교 검토하였다. 검사群에 있어서 4種の 약제를 복합한 것은 결핵 단기요법 後 재발의 원인은 菌의 약제 내성에 左右된다는 것이 동부 아프리카 연구에서 밝혀져 있고, 특히 isoniazid에 대한 내성이 주요한 역할을 한다고 알려져 있다. 1975년에 시행된 우리나라 3차 결핵 실태 조사에서의 일차 내성균의 분포율을 보면 isoniazid에 대한 내성이 6.7%, PAS에는 0.6%, streptomycin에는 1.7%, isoniazid 및 PAS에 대해서는 1.7%, isoniazid 및 streptomycin에 대해서는 2.8% 그리고 일차약 삼자에 모두 내성이 있는 것은 2.8%이었는데 모두 합하면 일차 내성율은 16.2%가 된다²²⁾. 따라서 우리나라에서의 결핵 단기치료에는 강력한 약제가 포함되어야 하겠기에 4種の 약제 투여群을 대상으로 삼았다.

SHRE群은 현재 가장 널리 사용되는 약제들이라 가장 큰 저항감 없이 투약될 수 있는 장점이 있었다. SHRZ群은 殺菌値가 3.0으로 가장 강한 항결핵 효과를 기대할 수 있었고, HRZE群은 주사를 앓고 경구 투여가 가능하다는 장점이 있었다.

앞서의 연구 결과가 6개월 투약 후 대개 3개월 이내가 재발율이 가장 높아 투약 기간은 총 9개월을 시도하였다. 결과적으로 대부분의 輕症 환자에서 통상적인 SHE群을 투여하였으며, 경제 능력을 고려하여 SHP群이 투약되었고, 검사群은 대개 中等症 이상에서 시도되었다.

가장 투약하기 용이한 SHRE群이 中等症에서 빈번히 시도되었고, 가장 강력한 효과를 가지리라 기대한 SHRZ群은 重症에 주로 사용하였으며 HRZE群은 重症환자中 주사를 할 수 없는 경우에 투여하였다. 역시 rifampicin을 포함한 검사群에서 균음전율이 대조群보다 훨씬 좋았으며 검사群에서는 1例를 제외한 49例에서 90日 이내에 균 음전율이 보여 3개월 이후의 치료는 정지성 균에 대한 멸균 작용이 더 주요한 것으로 기대되며, 역시 rifampicin의 효과에 기대해야만 할 것이다. 추구검사 기간中 결핵의 활동성 여부 판정이 곤란하였으나, 통상적인 방법에 의존하였고, rifampicin을 포함한 검사群에서 6개월 경과시 76%가 거의 완전 치유된 결과를 보였고 더 오랜 기간 관찰하면 실제 이 기간에서의 완전

치유율이 더 증가할 것으로 기대되며 rifampicin을 포함하는 강력한 복합제의 투여시 6개월 투약단으로도 치료될 수 있는 가능성이 없는 것은 아니다.

최근 면역학적 方法에 의한 결핵 진행도의 관찰이 시도 되고²³⁾, 또한 Ig-A 値의 상승이 활동성 결핵 때 나타나며 치료 후 감소한다는 보고도 있어²⁴⁾, 면역학적 方法에 의한 결핵 활동성 여부의 판단 가능성 여부도 있겠으나 현재로는 임상적 方法에 의한 판정 기준 뿐이라 하겠다.

강력한 약제들의 복합 투여中 역시 가장 문제가 되는 것은 약제에 의한 毒性이겠고 실제 소화기관의 증세는 PAS 투여시 문제가 되며 isoniazid 투여에 의한 신경염 증세는 임상적으로 큰 의미를 갖지 못했다. 황달 증세를 나타내는 4례의 경우는 전부 투약을 중단하였다. 또한 pyrazinamide를 투여한 경우 관절통이 꽤 빈번히 호소되었다. 그러나 가장 큰 문제가 된 것은 역시 간기능의 장애였으며 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide의 동시 투여시 항상 transaminase의 상승에 관심을 기울여야 하겠다. rifampicin을 투여한 검사群中 8례(6.8%)에서 200 이상의 값을 나타내었고 이 경우 투약을 중단하였다. 100 이상의 상승은 검사群에서 16례(13.6%)에서 나타나 대조군의 5례(4.4%)보다 높은 수치를 나타내었다. 또한 Bilirubin値가 2.5 이상인 경우는 rifampicin을 사용한 검사群에서 4례(3.4%), 대조群에선 1례(0.9%)의 차이를 보였다.

즉 rifampicin을 사용하는 단기요법의 경우 肝기능에 항상 관심을 기울여야 하며 특히 pyrazinamide를 동시 투여하는 경우 간기능 장애의 위험성은 더욱 증가한다고 하겠다. pyrazinamide 투여時는 빈번한 관절통을 호소하나 실제 검사소견上 uric acid의 고도한 상승은 동반되지 않는 것이 보통이다. 이상의 본 연구 결과 한국에서도 rifampicin을 포함한 강력한 복합제群으로 결핵 단기요법의 가능성을 훨씬 밝게 하고 있고, 著者들은 총 투약 기간을 9개월로 하여 본 연구를 진행중이나 더 짧은 기간의 투약으로도 단기 치료가 가능할 여지는 다분히 있다고 하겠다.

최근 著者들 中の 韓은²⁵⁾ 우리나라에서 rifampicin을 이용한 결핵 단기요법의 문제점으로 1. 가격에 관한 문제점, 2. 한국에서 결핵균주의 약제 내성문제 3. 한국인에서 빈번한 肝질환, 4. 결핵 관리면에서 철저한 감독을 할 수 없는 여건 등을 지적하였고, 역시 결핵 단기요법을 임상적으로 보편화 하는데 있어서는 현실적으로 해결해야 할 난제들이 아직도 많이 남아 있다고 하겠다.

V. 결 론

著者들은 rifampicin을 이용한 항 결핵 단기요법의 가능성을 타진하고자 rifampicin을 사용한 검사群 50례와 rifampicin을 사용 않은 검사群 50례를 비교 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Rifampicin을 포함한 검사群에서 군 음전율이 대조群보다 훨씬 우수하다.
2. 검사群은 군 음전이 대개 3개월 이내 일어났고 상당 수에 있어 6개월에 병변의 거의 완전한 호전을 보였다.
3. Rifampicin을 포함한 강력한 약제의 복합시 肝기능장애 여부에 항상 면밀한 관심을 기울여야 하겠고, 특히 pyrazinamide의 병용시 주의를 환기 해야만 하겠다.
4. Pyrazinamide 투여시 관절통을 호소하는 환자가 상당수 있었으나 실제 uric acid의 심한 상승은 1례에서만 볼 수 있었다.

이상의 결과로 미루어 rifampicin을 포함한 강력한 복합제의 투여로 결핵 단기요법의 가능성이 있고, 검사群들의 더욱 오랜 기간 동안 추적 검사가 필요하나 현실적으로 해결해야 할 문제점 역시 많이 있다고 하겠다.

References

1. The International Union against Tuberculosis; *The chemotherapy of tuberculosis*; Considerations on antituberculous drugs and recommendation on chemotherapy regimens (Mexico, September 1975). 결핵 및 호흡기 질환 24:69, 1977.
2. Pilheu, J.A.: Ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis with ethambutol-isoniazid: Cooperative study conducted in Argentina, Colombia, Ecuador, and Paraguay. *Chest*, 58: 497, 1970.
3. Kass, I., Russel, W.F., and Heaton, A.: Changing concepts in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann. Int. Med.* 47:744, 1957.
4. Guidelines for work for patients with tuberculosis: A statement by the American Thoracic society. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108:160, 1973.
5. Pilheu, J.A.: Short-duration treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest*, 71:583, 1977.
6. British Thoracic and Tuberculosis Association:

- Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1:119, 1975.
7. Reichman, L.B.: Routine follow-up of inactive tuberculosis: A Practice that has been abandoned. *Am. Rev Resp. Dis.* 108:1442, 1973.
 8. British Medical Research Council Co-operative study; Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS, and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle*, 54:99, 1973.
 9. Canetti, G., Porven, G., Rist, N., and Grumbach, F.: Some comparative aspects of rifampicin and isoniazid. *Tubercle*, 49:367, 1968.
 10. Medical Research council Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee: Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation, 43:201, 1962.
 11. Singapore Tuberculosis services: A controlled clinical trial of the role of thiacetazone-containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore. *Tubercle*, 52:88, 1971.
 12. East African/British Medical Research Councils: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third Report. *Lancet*, 2:1100, 1974.
 13. Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras: A controlled comparison once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull, WHO*. 43:143, 1970.
 14. Mackaness, G.B.: The intracellular activation of pyrazinamide and nicotineamide. *Am. Rev. Tuberc.* 74:718, 1956.
 15. Mac'kaness, G.B. and Smith, N.: The bactericidal action of isoniazid, streptomycin and terramycin on extracellular and intracellular tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.* 67:322, 1953.
 16. Allan, W.G.L.: Tuberculosis in Hong Kong ten years later. *Tubercle*, 54:234, 1973.
 17. Aquinas, M., Allan, W.G.L., Horsfall, P.A.L., Jenkins, P.K., and Fox, W.: Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Brit. Med. J.* 1:765, 1972.
 18. Poppe de Figueiredo, Brito A., and laborne Valle J.H.: Short duration chemotherapy of tuberculosis: A pilot trial. *Bull Int Un Tuberc.* 49(1):382, 1974.
 19. Grumbach, F.: L'activité de l'arriampicine sur la tuberculose. expérimentale de la souris. *Antibiot, Chemother.* 16:392, 1970.
 20. Kim, S.J. and Kim, S.C.: Drug Resistance of *Mycobacterium Tuberculosis* isolated from Patients discovered in the Third National Tuberculosis Prevalence Survey in 1975 in Korea. 결핵 및 호흡기 질환 23(4):185, 1976.
 21. 박태수 · 최응규 · 변해원 : 결핵 환자의 면역 글로부린량에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 24:92, 1977.
 22. Stead, W. And Bates, J.: Mycobacterial disease in Harrisons "*Principles of Internal Medicine*." 8th Ed. Mcgraw-hill, 1977, p.900.
 23. 한용익 : Presumptive difficulties in applying short-term anti-tuberculous chemotherapy using rifampicin in Korea (in Lecture.) 제45차 추계 결핵학술대회 (심포지움), 1977년 10월 29일.