保健所에 있어서의 肺結核 示範再治療 成績

大韓結核協會 結核研究院

洪 永 杓·張 承 七·金 成 鎮

=Abstract=

Comparison of Retreatment Regimens for Pulmonary Tuberculosis under Programme Condition

Young Pyo Hong, Sung Chil Chang and Sung Chin Kim

The Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association

Under the programme condition, 3 regimens of ethambutol plus morphazinamide plus kanamycin and ethambutol plus morphazinamide plus rifampicin are being compared in the management of patients at Health Centres with pulmonary tuberculosis whose first-line chemotherapy has failed.

A total of 1,017 patients with sputum positive pulmonary tuberculosis, who had previously been treated with first-line drugs for more than one year but not with the drugs under study, were allocated at random to:

- EMK(1) ethambutol (24 months) plus morphazinamide (24 months)
plus kanamycin (6 months) daily;
- EMK(2) ethambutol (24 months) plus morphazinamide (12 months)
plus kanamycin (6 months) daily;
- EMK(3) ethambutol (12 months) plus morphazinamide (24 months)
plus kanamycin(6 months) daily; and
- EMR ethambutol (12 months) plus morphazinamide (12 months)
plus rifampicin(12 months) daily

There were 869 patients (214 EMK(1), 226 EMK(2), 215 EMK(3), 214 EMR) in the main comparison. Of 869 patients admitted to the study, 751 (86%) completed 1 year's treatment, 118 (14%) patients terminated their treatment prematurely before 1 year.

As assessed at 12 months, a bacteriologically favourable response was achieved in 41% of 182 EMK(1), 43% of 195 EMK(2), 39% of 182 EMK(3) and 70% of 192 EMR. EMR regimen was significantly better than three EMK regimens. Bacteriological relapse rate calculated by Life Table method, in the second year of treatment was 13% in EMK(1), 22% in EMK(2), 20% in EMK(3) and 10% in EMR.

The radiographic improvement was, on the whole, not significant.

Adverse reactions were uncommon, 38 interrupted temporarily and 11 terminated their treatment completely due to adverse reactions.

* 本 論文의 要旨는 1980年 11月 秋季 結核學術大會에서 發表하였음.

緒 論

1962年 國家結核管理 體系가 樹立된 以來로 保健所에서는 isoniazid, PAS 및 streptomycin에 의한 三者併用處方으로 初治療을 施行해 왔다. 이 三者併用療法은 많은 나라에서 臨床對照試驗에서는 대단히 훌륭한 治療成績을 올렸다. 그러나 通常治療에서의 成績은 나라 또는 地域마다의 與件 등 여러가지 原因에 依해서 臨床試驗의 成績에 훨씬 미치지 못하고 따라서 初治療 失敗患者가 적지 않게 생기고 있다. 이들 初治療 失敗患者들에 對한 再治療의 妥當性 또는 必要性 등에 關하여는 많이 論難되어 왔다. 우리나라에서는 이들 初治療 失敗患者에 對한 通常의 再治療가 必要할 것으로 展望되어 全國保健所에서의 施行에 앞서서 1977年 3月부터 우선 32個 保健所를 選定하여 示範의으로 몇가지 再治療 處方に 依한 再治療을 施行하였기에 그 治療成績을 報告하는 바이다.

對象患者 및 方法

再治療 對象患者 選定

滿 18歲以上の 肺結核患者로서 保健所에서 isoniazid+PAS+streptomycin의 初治療을 12個月以上 받고 喀痰塗抹에 抗酸菌 陽性인 患者로서 所謂 二次藥使用經歷이 2週日未滿인 者를 治療對象으로 하였으며 塗抹陽性 患者로서 우선 治療對象 患者로 選定된 後에 나중에 培養陰性으로 밝혀진 患者는 治療는 繼續하되 評價에서 除外하기로 하였다. 그리고 糖尿病患者, 黃疸의 既往歷 또는 現病歷을 가진 患者, 精神病患者, 腎臟機能 障礙를 가진 患者, 塵肺症患者, 妊娠한 婦人 및 過去에 極히 非協助적이었거나 앞으로 그러할 可能性이 있는 患者는 事前に 除外하도록 하였으며 事後에 合併症 또는 二次藥 使用既往歷이 있다는 것이 發見된 患者는 治療를 繼續하되 評價에서 除外하기로 하였다. 1977年 3月부터 患者를 選定하기 始作하여 1978年 10月에 끝마쳤다.

治療開始前の 細菌 및 其他檢査

即席採痰 1回 및 在家採痰 1回 計 2回の 採痰으로 우선 保健所에서 直接塗抹을 實施하고 같은 可檢物로 結核協會 各 市道支部 檢査所에서 直接塗抹 및 培養을 實施했고 培養陽性 菌株은 結核研究院 細菌部에서 結核藥劑 耐性檢査를 實施하였다. 絕對濃度方法(Kim and Kim, 1976)을 使用하였고 藥劑耐性은 다음 濃度

에서의 結核菌 增殖을 基準으로 하였다.

isoniazid	0.2 mcg/ml
PAS	1 mcg/ml
streptomycin	10 mcg/ml
ethambutol	2.0 mcg/ml
kanamycin	20 mcg/ml
rifampicin	20 mcg/ml

視力障礙 有無의 問診, 尿糖, 尿蛋白 및 尿沈渣檢鏡을 하기로 하였고 可能하면 SGOT도 測定하기로 하였다.

治療處方

크게는 rifampicin을 包含하지 않은 處方 즉 ethambutol + morphazinamide + kanamycin (EMK)과 rifampicin을 包含한 ethambutol+morphazinamide + rifampicin(EMR)의 두 處方으로 나눌수 있고 前者(EMK)는 다시 세 處方으로 細分되는데 그 內容이 第一次 治療年度時는 同一하고 第二次治療年度에서 달라진다. 以下 便宜를 위해서 다음과 같이 畧字를 쓰기로 한다.

isoniazid : INH(H), streptomycin : SM(S), PAS (P), ethambutol : EMB(E), morphazinamide : MZA(M), rifampicin : RMP(R)

處 方

EMK(1):EMB 24個月, MZA 24個月, KM 6個月
EMK(2):EMB 24個月, MZA 12個月, KM 6個月
EMK(3):EMB 12個月, MZA 24個月, KM 6個月
EMR :EMB 12個月, MZK 12個月, RMP12個月

用 量

EMB 800mg 1日 1回服用
MZA 1.5gm 1日 1回服用
RMP 450mg 1日 1回 朝食前 服用
KM 1gm 1週 3回 隔日로 筋肉注射

患者 個個人에 對한 處方決定은 保健所에서 施行하지 않고 結核研究院 治療改善事業 本部에서 다음과 같은 方法으로 施行하였다. 患者의 人的事項과 喀痰檢査(塗抹)結果, 過去治療歷 및 合併症 有無 등이 記錄된 申請書와 胸部 엑스線 後前像 寫眞 필름 그리고 患者 管理 記錄簿 寫本을 提出받고 缺格事由가 없으면 治療對象으로 選定한다. 그 後 胸部 엑스線寫眞 所見上의 病類區分과 喀痰直接塗抹 檢査上 抗酸菌의 多寡에 의한 區分에 따라 다음과 같이 A, B, C 및 D의 四群으로 分類하고 이 群內에서는 미리 作成된 亂數表에 따

라 處方을 無作爲 配定하였다.

咯痰塗抹 檢査結果	+	卅 및 卅
胸部 엑스線寫眞所見		
輕症 및 空洞없는 中等症	A	B
空洞있는 中等症 및 重症	C	D

處方이 決定되던 곧 治療를 始作하였는데 保健所에서 2週에 한번씩 投藥하고 患者에게 다음 受藥日을 指定해 주었다. 治療中 1個月에 1回 邑面洞結核管理要員이 家庭訪問하여 服藥與否 및 副作用 等에 對하여 調査監督, 保健教育 및 激勵하기로 하였다. 投藥指定日에 保健所에 來所치 않으면 1週日前後 및 3週前後에 家庭訪問하고 繼續 治療하도록 勸告하게 하였으며 이에 不應하여 1個月以上 來所하여 受藥치 않으면 退錄(不協中斷)시키도록 하였다.

治療中 追求檢査

咯痰塗抹 및 培養은 세 EMK 處方患者에 있어서는 治療開始後 3, 6, 9, 11, 12, 18 및 24個月에 施行하고 EMR 處方患者는 上記한 時期外에 14, 15個月에 追加檢査하기로 하였다. 治療中 3, 6個月의 培養檢査 및 9, 11, 12個月의 3回檢査의 培養菌株中 한 株에 對해서는 藥劑耐性檢査를 實施하기로 하였다.

胸部 엑스線 寫眞은 6個月間隔 卽 6, 12, 18 및 24個月에 撮影하기로 하였다.

患者가 保健所에 와서 受藥時에 症狀의 改善與否, 視力障礙 有無의 問診과 副作用의 一覽表에 의해서 副作用 發生有無의 問診 等을 하기로 하였다.

結 果

分析對象患者

EMK(1) 253名, EMK(2) 254名, EMK(3) 257名, EMR 253名 計 1,017名이 우선 對象患者로 選定되어 處方을 配定하였는데 表1에서 보는 바와 같이 이中 培養上 結核菌이 證明되지 못했거나 後에 二次藥의 過去 治療歷 또는 合併症이 있는 것이 發見됐거나 處方賦與를 받고 난 後 治療를 始作하지 않은 患者를 除外하면 EMK(1) 214名, EMK(2) 226名, EMK(3) 215名 그리고 EMR 214名 計 869名이 되며 이들이 本 實驗成績의 주된 分析對象이 된다.

이들 主分析 對象患者의 各 處方間의 性別分布, 年齡分布, 病類別 分布, 排菌程度別 分布, INH에 對한 耐性率 等 背景因子들은 統計의으로 有意한 差異없이 均等하게 分布되어 있다(表 2). 男子가 77%이었고 35歲以上이 80%를 넘었고 有空洞 中等症 및 重症患者가 約 64%를 차지 했으며 直接塗抹에 卅以上이 56%이었다. INH에 對해서는 87.6%의 患者에서 耐性이 있었고 感受性 患者는 6.3%이었고 不明例가 6.1%이었다. 全體의으로 使用藥劑에 對해서는 感受性例가 79.2%, 耐性例 14.6% 그리고 不明例가 6.2%있었다. 세 EMK 處方群의 耐性率 16%以上과 EMR 處方群의 耐性率 8.4%사이에는 統計의으로 有意한 差異가 있었다($P<0.01$).

治療中 追求培養檢査 成績

全患者 및 感受性 與否別 區分에 의한 三個月間隔의

Table 1. Population for the Study and Numbers in the Comparisons

Retreatment	EMK(1)	EMK(2)	EMK(3)	EMR	Total
Total admitted	253(100.0)	254(100.0)	257(100.0)	253(100.0)	1,017(100.0)
Pretreatment exclusion	39 (15.4)	28 (11.0)	42 (16.3)	39 (15.4)	148 (14.6)
Bacteriologically not confirmed	18 (7.1)	11 (4.3)	20 (7.8)	25 (9.9)	74 (7.3)
Initial culture, negative	1	3	7	4	15
contaminated	6	2	4	4	16
not reported	11	6	9	17	43
Previous chemotherapy					
with relevant drug(s)	13 (5.1)	9 (3.5)	16 (6.2)	11 (4.3)	49 (4.8)
Complication	4 (1.6)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	10 (1.0)
Treatment not started	4 (1.6)	7 (2.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	15 (1.5)
Patients in main analysis	214 (84.6)	226 (89.0)	215 (83.7)	214 (84.6)	869 (85.4)

Table 2. Condition on Admission in the Main Comparison

	EMK(1)	EMK(2)	EMK(3)	EMR	Total
No. of patients	214(100.0)	226(100.0)	215(100.0)	214(100.0)	869(100.0)
Sex					
Male	162 (75.7)	174 (77.0)	169 (78.6)	164 (76.6)	669 (77.0)
Female	52 (24.3)	52 (23.0)	46 (21.4)	50 (23.4)	200 (23.0)
Age group					
15~24	12 (5.6)	17 (7.5)	16 (7.4)	14 (6.5)	59 (6.8)
25~34	30 (14.0)	33 (14.6)	26 (12.1)	22 (10.3)	111 (12.8)
35~44	62 (29.0)	54 (23.9)	45 (20.9)	60 (28.0)	221 (25.4)
45~54	54 (25.2)	70 (31.0)	63 (29.3)	60 (28.0)	247 (28.4)
55~64	40 (18.7)	42 (18.6)	49 (22.8)	49 (22.9)	180 (20.7)
≥65	16 (7.5)	10 (4.4)	16 (7.4)	9 (4.2)	51 (5.9)
Extent of disease					
Min. & MA without cavity	83 (38.8)	86 (38.1)	70 (32.6)	77 (36.0)	316 (36.4)
MA with cavity & FA	131 (61.2)	140 (61.9)	145 (67.4)	137 (64.0)	553 (63.6)
Degree on microscopy					
+	94 (43.9)	100 (44.2)	99 (46.0)	86 (40.2)	379 (43.6)
++, ###	120 (56.1)	126 (55.8)	116 (54.0)	128 (59.8)	490 (56.4)
Sensitivity to INH					
Sensitive	11 (5.1)	18 (8.0)	16 (7.4)	10 (4.7)	55 (6.3)
Resistant	190 (88.8)	193 (85.4)	190 (88.4)	188 (87.9)	761 (87.6)
Unavailable	13 (6.1)	15 (6.6)	9 (4.2)	16 (7.5)	53 (6.1)
Sensitivity to relevant drugs					
Sensitive	164 (76.6)	175 (77.4)	169 (78.6)	180 (84.1)	688 (79.2)
Resistant(to)	36 (16.8)	36 (15.9)	37 (17.2)	18 (8.4)	127 (14.6)
EMB	27	25	26	14	92
KM	6	7	5	—	18
RMP	—	—	—	2	2
EMB+KM	3	4	6	—	13
EMB+RMP	—	—	—	2	2
Unavailable	14 (6.5)	15 (6.6)	9 (4.2)	16 (7.5)	54 (6.2)

結核菌 培養檢査結果와 結核에 의한 死亡例數 그리고 結核死亡 以外の 原因으로 退錄한 患者의 數는 表3과 같다. EMK (1) (2) 및 (3)은 第一次 年度の 治療方法이 同一하므로 함께 묶었다.

結核에 의한 死亡患者는 EMK에서는 첫 3個月 以内に 6名, 4~6個月에 8名, 7~9個月에 5名, 10~12個月에 2名이 있었고 EMR에서는 첫 3個月以内に 3名, 4~6個月에는 없었고 7~9個月에 1名 그리고 10~12

월에 2名이 있었다.

3, 6, 9, 12個月째의 培養陰性率을 順序대로 보면 EMK는 49.5%, 46.5%, 43.7%, 38.6%이었고 EMR는 67.8%, 73.9%, 67.5%, 62.8% 이었다. 培養陽性患者를 위와 같이 3個月間隔으로 살펴보면 EMK에는 36.9%, 39.5%, 46.0%, 50.6%이었고 EMR 에서는 21.0%, 15.5%, 22.2% 그리고 24.0%이었다.

結核死亡 以外の 退錄은 分期마다 2%内外가 되고

Table 3. Results of Quarterly Culture Examinations for Patients in the Main Comparison

Month after start of Chemotherapy	Regimen	Sensitivity to relevant drugs	No. of patients assessed	No. of patients dropped out	No. of tuberculous death	Culture positive	Culture negative	Culture not available
3	EMK	Total	655(100)	26(4.0)	6(0.9)	242(36.9)	324(49.5)	57 (8.7)
		Sensitive	508(100)	18(3.5)	5(1.0)	180(35.4)	261(51.4)	44 (8.7)
		Resistant	109(100)	6(5.5)	1(0.9)	52(47.7)	38(34.9)	12(11.0)
		Unavailable	38(100)	2(5.3)	0	10(26.3)	25(65.8)	1 (2.6)
	EMR	Total	214(100)	4(1.9)	3(1.4)	45(21.0)	145(67.8)	17 (7.9)
		Sensitive	180(100)	4(2.2)	2(1.1)	37(20.6)	122(67.8)	15 (8.3)
		Resistant	18(100)	0	0	6(33.3)	10(55.6)	2(11.1)
		Unavailable	16(100)	0	1(6.3)	2(12.5)	13(81.3)	0
6	EMK	Total	623(100)	13(2.1)	8(1.3)	246(39.5)	290(46.5)	66(10.6)
		Sensitive	485(100)	10(2.1)	4(0.8)	187(38.6)	238(49.1)	46 (9.5)
		Resistant	102(100)	1(1.0)	4(3.9)	47(46.1)	31(30.4)	19(18.6)
		Unavailable	36(100)	2(5.6)	0	12(33.3)	21(58.3)	1 (2.8)
	EMR	Total	207(100)	4(1.9)	0	32(15.5)	153(73.9)	18 (8.7)
		Sensitive	174(100)	4(2.3)	0	28(16.1)	130(74.7)	12 (6.9)
		Resistant	18(100)	0	0	4(22.2)	10(55.6)	4(22.2)
		Unavailable	15(100)	0	0	0	13(86.7)	2(13.3)
9	EMK	Total	602(100)	16(2.7)	5(0.8)	277(46.0)	263(43.7)	41 (6.8)
		Sensitive	471(100)	13(2.8)	4(0.8)	212(45.0)	212(45.0)	30 (6.4)
		Resistant	97(100)	3(3.1)	1(1.0)	50(51.5)	34(35.1)	9 (9.3)
		Unavailable	34(100)	0	0	15(44.1)	17(50.0)	2 (5.9)
	EMR	Total	203(100)	6(3.0)	1(0.5)	45(22.2)	137(67.5)	14 (6.9)
		Sensitive	170(100)	5(2.9)	1(0.6)	34(20.0)	119(70.0)	11 (6.5)
		Resistant	18(100)	0	0	9(50.0)	7(38.9)	2(11.1)
		Unavailable	15(100)	1(6.7)	0	2(13.3)	11(73.3)	1 (6.7)
12	EMK	Total	581(100)	18(3.1)	4(0.7)	294(50.6)	224(38.6)	41 (7.1)
		Sensitive	454(100)	16(3.5)	3(0.7)	220(48.5)	179(39.4)	36 (7.9)
		Resistant	93(100)	2(2.2)	1(1.1)	56(60.2)	30(32.3)	4 (4.3)
		Unavailable	34(100)	0	0	18(52.9)	15(44.1)	1 (2.9)
	EMR	Total	196(100)	2(1.0)	2(1.0)	47(24.0)	123(62.8)	22(11.2)
		Sensitive	164(100)	1(0.6)	1(0.6)	36(22.0)	107(65.2)	19(11.6)
		Resistant	18(100)	0	1(5.6)	8(44.4)	8(44.4)	1 (5.6)
		Unavailable	14(100)	1(7.1)	0	3(21.4)	8(57.1)	2(14.3)

나머지 約 5~10%의 患者에 있어서는 追求喀痰培養檢査가 未備되었거나 惡染이 되어 結果를 알수 없었다.

一年治療患者의 細菌學的 治療成績

一年間의 再治療을 끝낸 患者에 있어서의 細菌學的 治療成績은 表 4와 같으며 效果判定基準을 다음과 같

이 定하였다. 良好(favourable)라 함은 첫째 治療 6~12個月間에 3回以上 繼續陰性이며 한번의 培養陽性도 없는 例, 둘째 이와 같은 期間中에 2回 繼續 培養陰性이며 한번도 培養陽性이 없는 例, 셋째로 治療 6個月~12個月의 6箇月中 처음에는 培養陽性이었으나 그後 2回以上 繼續 培養陰性인 例, 넷째 前後 3回以上 繼續

Table 4. Status at 12 Months of Patients Who have completed a Year of Chemotherapy

Status	EMK(1)	EMK(2)	EMK(3)	EMR
Favourable	74(40.7)	83(42.6)	70(38.5)	135(70.3)
(1) 3 consecutive negatives, no positive in months 6-12	54	51	47	104
(2) 2 consecutive negatives, no positive in months 6-12	5	8	5	15
(3) One positive in earlier part of months 6~12, and 2 or more negatives in later part of months 6~12	1	6	5	5
(4) One isolated positive among string of more than 3 negatives	14	18	13	11
Doubtful				
One positive at month 12, two or more previous negatives	10(5.5)	2(1.0)	11(6.0)	6(3.1)
Unfavourable				
Two or more positives in months 6~12	97(53.3)	104(53.3)	93(51.1)	44(22.9)
Not assessable				
Insufficient examination	1(0.6)	6(3.1)	8(4.4)	7(3.7)
Total patients assessed	182(100.0)	195(100.0)	182(100.0)	192(100.0)

Table 5. Status at 12 Months of Patients Who have completed a Year of Chmotherapy, according to the Drug Sensitivity to Relevant Drug(s)

Regimen	EMK(1) (2) (3)			EMR		
Drug sensitivity	Sensitive	Resistant	Sensitivity unavailable	Sensitive	Resistant	Sensitivity unavailable
Favourable	190(43.7)	22(24.4)	15(44.1)	116(71.6)	9(52.9)	10(76.9)
(1)*	131	11	10	93	4	7
(2)*	18	0	0	10	2	3
(3)*	8	3	1	5	0	0
(4)*	33	8	4	8	3	0
Doubtful	14(3.2)	7(7.8)	2(5.9)	5(3.1)	0	1(7.7)
Unfavourable	222(51.0)	55(61.1)	17(50.0)	36(22.2)	6(35.3)	2(15.4)
Not assessable	9(2.1)	6(6.7)	0	5(3.1)	2(11.8)	0
Total patients assessed	435(100.0)	90(100.0)	34(100.0)	162(100.0)	17(100.0)	13(100.0)

* Same as those of table 4.

培養陰性的 증가운데 끼인 한번의 isolated positive culture가 있었던 예로定하였다. 治療 第12個月에 한번 培養陽性이나 그 以前에 2回以上 繼續培養陰性인 예는 不明(doubtful)으로 하였다. 治療 6~12個月의 6個

月間 2回以上 培養陽性例를 不良(unfavourable)이라고 하였다. 培養惡染 및 未實施 等 追求培養檢査가 未備된 例는 判定不能(not assessable)으로 分類하였다. 上記한 基準에 의해서 全患者의 成績을 살펴보면

EMK(1)은 40.7%, EMK(2) 42.6%, EMK(3) 38.5% 그리고 EMR는 70.3%가良好하였고 한편 EMK(1) 53.3%, EMK(2) 53.3%, EMK(3) 51.1%, EMR 22.9%가不良하였다. EMK各項內에서는有意한差異가 없었고 세 EMK와 EMR의治療成績間에는有意한差異가 있었다($p<0.01$).

다음으로藥劑에對한感受性 또는耐性別成績을살펴보기로 한다. 세 EMK處方內에서는有意한差異가 없으므로 함께 묶기로 한다(表 5). 세 EMK處方에서는感受性例의 43.7%가良好하였고耐性例에서는24.4%가良好하였으며兩者 사이에有意한差異가 있었다($p<0.01$). EMR處方에서는感受性例의 71.6%가良好하였고數가 적으나耐性例 17例中에서는9例가良好하였는데兩者 사이에有意한差異가 없었다($p>0.05$).治療效果가不良한例를比較해 보면 세 EMK處方에서는感受性例에서 51.0% 그리고耐性例에서 61.1%가不良하였고 EMR處方에서는感受性例에서는 22.2%가不良하였고 17例의耐性例에서는 6名이不良하였다.

感受性例에 있어서病類別 및排菌量別區分에 의한治療結果는表 6과 같다.病類別區分에 의한效果를 보면 세 EMK處方에서輕症 및空洞이 없는中等症群에서는 50.0%가良好하였고空洞이 있는中等症 및

重症群에서는 39.9%가良好하였다. EMR處方에서는前者의 72.9%,後者の 70.9%가良好하였다.排菌別區分에 의한成績을 보면 세 EMK處方에서는+群의 50.3%, 卅 및 卅群의 38.7%가良好하였고 EMR處方에서는+群의 80.0% 그리고 卅 및 卅群의 66.0%가良好하였다.同一處方內에서는病類間即病症의輕重에 따라서도 그리고咯痰直接塗抹檢査에 의한排菌量의多寡에 의한區分에서도 서로差異가 없었다($p>0.05$).

第二治療年度の細菌學的治療成績

第一次年度の治療에 의해서治療成績이良好한患者의第二次年度の成績을分析하여 보았다(表 7). 세 EMK處方은各各第二次年度治療期間中の細菌學的再發率 그리고 EMR處方群은一年間の治療를終結한後의細菌學的再發率即培養陰性에서陽性으로轉換되는患者數에 의해서生命表方法을利用하여再發率을計算하였다.三回以上繼續培養陰性인例에서 증가운데 眞 isolated positive culture는陽轉으로定義하지 않았다.第二次年度에 EMB 및 MZA의兩者를併用한 EMK(1)處方에서는治療1年當時 74名이良好하였는데第二次年度の 첫 3個月인 第15個月까지에는 71名중 한名도陽轉되지 않았으나退錄 또는

Table 6. Status at 12 Months of Patients with Sensitive Bacilli according to the Initial Extent of Disease and the Degree of Bacillary Contents

	Extent of disease		Direct microscopy	
	Minimal and moderately advanced without cavity	Moderately advanced with cavity and far advanced	+	卅, 卅
EMK				
Favourable	82 (50.0)	108 (39.9)	94 (50.3)	96 (38.7)
Doubtful	6 (3.7)	8 (3.0)	3 (1.6)	11 (4.4)
Unfavourable	72 (43.9)	150 (55.4)	86 (46.0)	136 (54.8)
Not assessable	4 (2.4)	5 (1.8)	4 (2.1)	5 (2.0)
Total	164(100.0)	271(100.0)	187(100.0)	248(100.0)
EMR				
Favourable	43 (72.9)	73 (70.9)	52 (80.0)	64 (66.0)
Doubtful	2 (3.4)	3 (2.9)	4 (6.2)	1 (1.0)
Unfavourable	11 (18.6)	25 (24.3)	9 (13.8)	27 (27.8)
Not assessable	3 (5.1)	2 (1.9)	0	5 (5.2)
Total	59(100.0)	103(100.0)	65(100.0)	97(100.0)

Table 7. Bacteriological Relapse in the Second Year

Regimen	Favourable at 12 months	Culture status at months										Bacteriological relapse*			
		15			18			21			24			No. of Patien- ts relap- sed	Relapse rate (Life table method)
		Neg.*	Pos.	Not avail- able	Neg.*	Pos.	Not avail- able	Neg.*	Pos.	Not avail- able	Neg.*	Pos.	Not avail- able		
Total patients															
EMK(1)	74	71	0	3	64	3	4	45	0	19	39	4	2	7	13.0%
EMK(2)	83	74	4	5	70	4	0	44	1	25	38	5	1	14	21.8%
EMK(3)	70	59	2	9	49	7	3	32	0	17	27	2	3	11	20.4%
EMR	135	103	3	29	80	2	21	42	2	36	39	1	2	8	9.9%
Sensitive															
EMK(1)	65	63	0	2	58	2	3	41	0	17	36	3	2	5	10.5%
EMK(2)	67	61	3	3	58	3	0	38	1	19	33	5	0	12	22.8%
EMK(3)	58	50	2	6	41	6	3	28	0	13	23	2	3	10	21.9%
EMR	116	88	3	25	67	1	20	35	1	31	32	1	2	6	8.8%

* Neg : No. of patients remaining negative

* Pos. : No. of patients relapsed with positive sputum

Table 8. Number of Patients Relapsed and Relapse Rate* of the Pretreatment Sensitive Patients in the Second Year, Classified by the Initial Extent of Disease and the Degree of Bacillary Contents

Regimen	No. of Patients favourable at 12 months	Extent of disease		Direct microscopy	
		Minimal and moderately advanced without cavity	Moderately advanced with cavity and far advanced	+	++, ###
EMK(1)	65	1 (4.7%)	4 (16.5%)	3 (14.1%)	2 (7.5%)
EMK(2)	67	4 (21.3%)	8 (23.8%)	4 (21.6%)	8 (24.5%)
EMK(3)	58	3 (15.6%)	7 (26.9%)	5 (23.4%)	5 (21.0%)
EMR	116	1 (3.3%)	5 (12.6%)	2 (4.6%)	4 (11.7%)

* Life Table method

追求検査 未備患者가 3名있었다. 다음 3個月인 第18個月에는 64名이 繼續陰性이었고 3名이 陽轉하였고 4名은 退録 또는 追求検査 未備患者이었다. 세번째 3個月인 第21個月에는 45名이 繼續陰性이었고 陽轉例는 없었으며 退録 또는 追求検査未備患者가 19名이었다. 마지막 3個月인 第24個月에는 39名이 繼續陰性, 4名이 陽轉, 2名은 退録 또는 追求検査未備患者이었다. 즉 EMK(1)에서는 7名이 陽轉되었고 生命表方法에 의한 再發率은 13.0%이었다. 다른 處方들도 같은 방식에 의해서 集計 및 計算을 하였는데 번거로움을 덜기 위해서 簡單히 記述하기로 한다. 第2次年度에 EMB만을

使用한 EMK(2)는 14名이 再發하였고 再發率은 21.8%이었으며 MZA만을 사용한 EMK(3)은 11名이 再發하였고 再發率은 20.4%이었다. 그러나 이들 세 EMK 處方群의 再發率間의 差異는 統計的으로 意義가 없었다 ($p > 0.05$). 感受性이 있는 患者만을 따로 묶어서 比較했을 경우에도 세 EMK 處方群間에는 差異가 없었다. 같은 방식에 의해서 EMR의 第2次 年度의 成績을 보면 8名이 再發하여 再發率은 9.9%이었다. 세 EMK 處方群에서의 再發率과 EMR處方群에서의 再發率사이에는 統計的 意義가 있는 差異가 있었다 ($p < 0.05$).

感受性患者에 있어서 病變 및 排菌量의 程度에 따라

分類한 區分에 의해서 再發率을 調査하였다(表 8). 輕症 및 空洞이 없는 中等症群과 空洞이 있는 中等症 및 重症群을 比較해 볼때 EMK(1)에서는 再發率이 各各 4.7% 및 16.5%이었고 EMK(2)에서는 21.3%와 23.8%, EMK(3)에서는 15.6%와 26.9%, 그리고 EMR에서는 3.3%와 12.6%로 病變이 重할수록 再發率이 多少 높았다. 그러나 統計的으로는 有意하지 않았다($p > 0.05$). 咯痰直接塗抹 檢鏡上 +群과 卍 및 卍群의 둘로 나누어서 再發率을 보면 EMK(1)에서는 各各 14.1%와 7.5%이었고 EMK(2)에서는 21.6%와 24.5%,

EMK(3)에서는 23.4% 및 21.0% 그리고 EMR에서는 4.6% 및 11.7%로서 세 EMK群에서는 오히려 卍 및 卍群에서 再發率이 낮은 群도 있었으나 統計的으로는 有意하지 않았다($p > 0.05$) (表 8).

胸部엑스線 寫眞所見의 變化

6個月마다 胸部엑스線 寫眞撮影을 實施하였다. 判斷基準은 다음과 같이 하였다. 顯著한 改善은 空洞이 消失되거나 異常陰影의 50%以上이 吸收 消失되는 것을 뜻하고 輕微한 改善은 空洞의 크기가 縮少되거나 異常

Table 9. Radiographic Progress

Month		EMK(1)	EMK(2)	EMK(3)	EMR
6	No. Assessed	199(100.0)	211(100.0)	192(100.0)	203(100.0)
	No change	66(33.2)	83(39.3)	68(35.4)	66(32.5)
	Improved	96(48.2)	97(46.0)	97(50.5)	114(56.2)
	-slightly	88	93	93	107
	-remarkably	8	4	4	7
	Aggravated	28(14.1)	26(12.3)	14(7.3)	13 (6.4)
	Unavailable	9 (4.5)	5 (2.4)	13(6.8)	10 (4.9)
12	No. assessed	182(100.0)	195(100.0)	182(100.0)	192(100.0)
	No change	76(41.8)	97(49.7)	89(48.9)	95(49.5)
	Improved	61(33.5)	61(31.3)	53(29.1)	62(32.3)
	-slightly	60	61	53	62
	-remarkably	1	0	0	0
	Aggravated	26(14.3)	19 (9.7)	21(11.5)	10 (5.2)
	Unavailable	19(10.4)	18 (9.2)	19(10.4)	25(13.0)

Table 10. Patients with Modification of Chemotherapy for Adverse Reactions

No. of patients admitted	EMK(1) (2) (3)		EMR	
	655(100.0)		214(100.0)	
Change of chemotherapy	Interrupted temporarily	Interrupted permanently	Interrupted temporarily	Interrupted permanently
Total	31(4.7)	10(1.5)	7(1.1)	1(0.2)
Visual disturbance	3	1	1	
Dizziness	9	1	3	
Tinnitus	4	2		
Hearing disturbance	1	1		
G-I trouble	8	2	1	
Jaundice		1		1
Rashes with pruritus	6	1	2	
Fever and chilliness		1		

Table 11. Reason and Time of Premature Discharge

Regimen	EMK(1)	EMK(2)	EMK(3)	EMR	Total
Patients studied	214(100.0)	226(100.0)	215(100.0)	214(100.0)	869(100.0)
Total premature discharge	32 (15.0)	31 (13.7)	33 (15.4)	22 (10.3)	118 (13.6)
Reason					
Refusal	14 (6.5)	10 (4.4)	5 (2.3)	1 (0.5)	30 (3.5)
Adverse reaction	3 (1.4)	1 (0.4)	6 (2.8)	1 (0.5)	11 (1.3)
Migration	4 (1.9)	8 (3.5)	7 (3.3)	5 (2.3)	24 (2.8)
Death	9 (4.2)	10 (4.4)	12 (5.6)	12 (5.6)	43 (5.0)
Others	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	10 (1.2)
Time					
0~ 3M	11 (5.1)	7 (3.1)	14 (6.5)	7 (3.3)	39 (4.5)
4~ 6M	4 (1.9)	8 (3.5)	9 (4.2)	4 (1.9)	25 (2.9)
7~ 9M	9 (4.2)	5 (2.2)	7 (3.3)	7 (3.3)	28 (3.2)
10~12M	8 (3.7)	11 (4.9)	3 (1.4)	4 (1.9)	26 (3.0)

Table 12. Time of Discharge by Reason

Reason \ Time	0~3M	4~6M	7~9M	10~12M	Total
Refusal	9(30.0)	7(23.3)	6(20.0)	8(26.7)	30(100.0)
Adverse reaction	9(81.8)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	11(100.0)
Migration	4(16.7)	7(29.2)	8(33.3)	5(20.8)	24(100.0)
Death	9(20.9)	10(23.3)	13(30.2)	11(25.6)	43(100.0)
Others	8(80.0)	1(10.0)	0	1(10.0)	10(100.0)
Total	39(33.1)	25(21.2)	28(23.7)	26(22.0)	118(100.0)

陰影의 吸收가 50%以下인 것을 말한다. 엑스線 寫眞 撮影 필름이 대단히 不良해서 判讀不能하거나 撮影치 않은 것을 判讀不能으로 하였다.

治療 첫 6個月에 있어서의 改善率은 EMK(1)에서 48.2%, EMK(2) 46.0%, EMK(3) 50.5%, EMR 56.2%이었고 第12個月에는 各各 EMK(1) 33.5%, EMK(2) 31.3%, EMK(3) 29.1% 그리고 EMR 32.3%이었다. 胸部엑스線 寫眞上의 改善은 거의 大部分이 輕微한 것이 있고 顯著한 改善만을 따르 내 본다면 첫 번째 追求撮影인 第6個月에서도 EMK(1) 4.0%, EMK(2) 1.9%, EMK(3) 2.1% 그리고 EMR 3.4%에 不過하였다(表 9).

藥劑의 副作用

選定된 세 EMK處方患者는 모두 655名이었는에 1年 以內에 副作用때문에 一時的 中斷을 한 患者가 31名이

있고 完全히 中斷한 患者는 10名이 있었다. EMR 處方患者는 214名中 7名은 一時的으로 中斷했고 1名은 完全히 治療를 中斷했다.

副作用의 內容은 視力障礙가 5例, 어지러움症이 13例, 耳鳴이 6例, 聽力障礙가 2例, 胃腸障礙가 11例, 黃疸 2例, 發疹 및 搔痒感이 9例 그리고 發熱 및 惡寒이 1例 있었다(表 10).

治療 1年 以內의 中斷退錄

中斷事由別 退錄狀況은 表11과 같다. 治療拒否 退錄이 30名(3.5%), 副作用 11名(1.3), 轉出 24 名(2.8%), 死亡 43名(5.0%), 其他 10名(1.2%)으로 合計 118名(13.6%)이 1年 以內에 中斷退錄하였다.

退錄時期(表 11)를 보면 첫 3個月에 39名(4.5%), 4~6個月에 25名(2.9%), 7~9個月에 28名(3.2%) 그리고 마지막 10~12個月에 26名 (3.0%)이 中斷退錄하였

다.

中斷退錄事由와 退錄時期를 關聯시켜 보면 表 12와 같은데 其他退錄을 除外하고는 各 退錄事由別 退錄時期가 1年內에 끝고루 퍼져 있었다.

考 察

우리나라 保健所에서의 肺結核治療, 豫防 및 管理를 위한 國家結核管理 體系가 樹立된지도 거의 20年이 가워오고 있다. 그間 肺結核 初治療方法으로 isoniazid 單獨治療를 始作으로 하여 다음 isoniazid+PAS 또는 isoniazid+streptomycin의 兩者併用治療, 그後 三者併用 療法으로 比較的 短時日內에 適切한 處方으로 發展되어 왔다고 할 수 있겠다. 그런데 많은 나라에서의 研究陣에 의해서 施行된 對照臨床試驗에서는 優秀하다고 證明이 된 isoniazid+PAS+streptomycin의 三者併用方法은 다른 많은 나라에서도 그러했거니와 우리나라에서도 實際 通常의인 治療에서는 그 效果가 對照臨床試驗 成績에 훨씬 미치지 못하고 있었다. 그 結果 서지않은 患者들이 初治療에 失敗하였으니 이들에 對한 再治療의 要請이 増大되어 왔었다. 이러한 實情을 감안하여 全國保健所에서의 通常의인 再治療를 始作하기에 앞서서 우선 限定된 數의 保健所를 選定하여 示範的으로 field trial로서의 再治療를 實施해서 우리나라 保健所에서의 通常의인 集團治療로서 再治療의 實施可能性, 治療效果, 副作用의 發生頻度 및 種類 등을 알아보고 將次的 全國의인 再治療를 위한 管理, 指導 및 監督體系에 對한 計劃樹立을 위한 基礎資料의 수집과 問題點等도 아울러 살펴보기로 하여 本 示範事業을 始作하였다.

本示範再治療의 分析評價에 앞서서 治療效果判定 基準을 우선 살펴보기로 한다. 대체로 肺結核의 臨床治療效果 判定의 基準이 되며 특히 本 示範治療와 關聯되는 것을 들어 본다면 첫째 어떤 一定한 期間, 대개 1年間 治療後에 일어나는 菌陰轉率이다. 두번째는 副作用의 種類, 發生頻度 및 副作用 때문에 中斷脫落되는 患者가 얼마나 되는나 하는 것이다. 이것은 특히 再治療에서 問題가 되고 있으며 治療始作한 全對象患者 中 副作用을 비롯한 몇가지 다른 原因에 의해서 治療를 中斷하였거나 마지막에 治療成功을 한 患者가 얼마나 되는나 하는 것이다. 세번째는 對照臨床試驗에서의 成績과 通常治療에서의 成績이 다르다는 것이다. 對照臨床試驗에서는 嚴格한 選定基準과 徹底한 投藥 및 追求檢査를 施行할 수 있어서 治療方法 自體에 對한 正確한 效果測定을 할수 있는 長點이 있다. 그러나 通常治

療에서는 對照臨床試驗때와 같은 基準 및 規則을 지킬 수가 없다. 通常治療에서는 患者의 治療適應症 決定이 對照臨床試驗보다는 融通性이 있고 廣範圍한 편이며 服藥이 徹底하지 못하고 여러가지 原因에 의한 治療中 斷 患者가 많이 생기고 追求咯痰檢査 또는 胸部엑스線 寫眞撮影이 規定대로 實施하지 못하게 되는 것이 常例이다. 副作用 與否에 對한 診斷基準도 보는 사람에 따라서 달라지게 된다.

本 示範再治療는 많은 면에서 對照臨床試驗의 原則들을 採擇하여 適用 및 遵守하도록 하였다. 즉 患者選定 및 處方配定에서는 對照臨床試驗의 原則을 그대로 採用하였다. 한편 服藥, 追求檢査, 中斷退錄 및 副作用 觀察 등은 여러 면에서 統一된 基準을 지키도록 하기는 하였으나 現在의 保健所를 통한 우리의 結核管理 體系를 그대로 利用하였기 때문에 對照臨床試驗의 경우처럼 徹底하게 施行하지는 못했으므로 field trial에 屬하며 通常治療에 가까워 진다. 本 示範再治療 事業은 再治療處方의 效果測定도 重要하지만 그에 못지 않게 우리나라의 現 管理狀態下에서의 再治療成績을 내고 이것을 檢討하여 向後的 計劃을 세우려고 했다는 觀點에서는 限定된 對照臨床試驗보다는 우리의 現實을 더 잘 反映하는 것이라고 할수 있겠다. 이와같은 點을 念頭에 두고 本 再治療成績을 檢討해야 할 것이다. 對照臨床試驗成績과 通常治療成績의 差에 關해서는 後에 再論하기로 한다.

使用藥劑選定 및 處方決定에 있어서는 三者併用을 原則으로 하고 우선 rifampicin 包含群과 非包含群으로 나누었다. 그리고 當時 肝機能檢査를 實施할 수 없는 實情이었고 또한 우리나라에는 肝臟疾患의 有病率 이 높고 hepatitis surface antigen의 陽性率이 다른 나라에 비해서 顯著히 높은 것에 有意해서 肝臟機能 障礙가 적다고 알려져 있는 morphazinamide를 使用키로 하였다. 그 結果 ethambutol+morphazinamide+kanamycin과 ethambutol+morphazinamide+rifampicin으로 決定하였다.

再治療示範保健所로서 32個 保健所를 指定하였고 처음에 1,017名이 對象患者로 選定되었으나 몇가지 治療前 要因들로 因하여, 148名이 評價對象에서 除外되고 869名이 評價의 對象으로 選定되었다. 處方은 患者를 病類 및 排菌量區分에 의해서 層別分類를 하고 各 分類안에서는 亂數表에 의한 無作為配定 方法으로 處方을 賦與했는데 이들 869名の 配定 各處方은 性別, 年齡別, 病類別, 咯痰內의 結核菌 排菌量別 그리고 isoniazid에 對한 耐性率 등이 均等히 分布되어 있다. 다만 使用再治療藥劑에 對한 耐性率이 EMR處方 患者群

에서 有意하게 낮았다. 따라서 各處方의 背景因子에는 差異가 없으므로 治療效果에 對해서 背景因子의 影響은 없다고 할 수 있다.

1年治療後의 細菌學的 基準에 의한 處方別 良好率은 EMK(1)이 40.7%, EMK(2)가 42.6%, EMK(3)이 38.5%로서 이들 세 處方間에는 有意한 差異가 없었다. EMR는 70.3%가 良好하여 앞의 세 EMK處方과는 有意하게 治療成績이 良好하였다. 이것은 直接的으로는 rifampicin과 kanamycin의 比較라고 할수있으며 한편 rifampicin包含 處方과 rifampicin非包含 處方간의 比較라고도 할수 있을 것이다.

우선 對照臨床試驗 成績을 보면 Ziersky(1964)의 ethionamide+pyrazinamide 또는 ethionamide+cycloserine의 兩者併用 治療에 의한 菌陰轉率이 82%이었고 이들의 三者併用으로는 97%에서 菌陰轉을 成就하였다고 한다. 그리고 比較的 近來의 것으로는 香港(1974)에서의 ethionamide+pyrazinamide+cycloserine의 治療로 1年後에 95%가 陰轉되었다고 한다. 反面 Chaves等(1963)은 ethionamide+cycloserine의 兩者治療로 20%만이 菌陰轉을 이루었다고 한다. 日本의 成績으로는 本處方과 비슷한 處方인 ethambutol+pyrazinamide+cycloserine의 治療 6個月제의 菌陰轉率이 66.7%(日本 國療研, 1968a)이었고 ethambutol+cycloserine+kanamycin의 6個月제의 菌陰轉率은 79.2%(日本 國療研, 1968b)이었다. 對照臨床試驗이 아닌 臨床治療 經驗의 成績으로는 宋 等(1965)의 報告가 있다. 즉 入院患者에 있어서는 主로 prothionamide+pyrazinamide+cycloserine의 三者併用 및 手術適應患者에 對한 手術成績까지 合해서 約 60%라고 하였다. 한편 韓 및 宋(1973)은 外來再治療患者에 있어서 77%가 陰轉되었다고 하며 最近 尹 및 洪(1981)의 報告로는 約 84%가 陰轉되었다고 한다. 이와같은 成績은 治療를 적어도 6個月以上 繼續 받을 수 있었던 患者에서의 治療成績이다.

한편 再治療를 始作한 患者中 副作用 등에 의한 脱落例까지 包含하여 治療를 始作한 患者全體에서의 治療成功率는 報告者에 따라 매우 다르다. 英國結核協會의 成績에 의하면 62名の 患者에 對해서 ethionamide+pyrazinamide 또는 cycloserine의 兩者併用治療(1961)를 施行한바 1年 繼續治療할 수 있었던 患者는 18名에 不過하였고 14名이 陰轉하여 陰轉率은 25%이었다고 한다. 그後 ethionamide+pyrazinamide의 兩者 및 ethionamide+pyrazinamide+cycloserine 三者併用 治療를 比較(1963)하였는데 117名이 治療를 始作했으나 6個月後에는 48名만이 남았고 이들 가운데

34名(71%)이 菌陰轉이 되었다고 한다. 따라서 治療를 始作한 117名中 겨우 34名(29%)이 6個月에 菌陰轉이 되었다. 그리고 1年治療를 繼續할 수 있었던 患者는 14名뿐이었다고 한다. 이와같이 再治療에서는 治療를 終結한 患者의 菌陰轉率뿐만 아니라 副作用에 의한 治療中斷率이 대단히 重要的 問題가 되고 있다. 그러나 本 示範再治療에서는 中斷이 크게 問題가 되지 않았다.

세 EMK의 成績은 모두 菌陰轉率이 50%에 미치지 못하고 있다. 이것은 첫째 rifampicin包含處方보다 治療效果가 低調하였다는 事實과 함께, 둘째로 徹底한 監視에 의한 投藥이 不可能했기 때문에 必然的으로 附隨되는 服藥態度不良에 의해서 治療成績이 더욱 떨어진 것으로 사료된다. 治療效果가 낮은 處方に 있어서는 服藥不良에 의해서 治療效果가 더욱 낮아진다는 推論이 있으며 再論하기로 한다.

Rifampicin 및 ethambutol의 兩者 또는 三者併用に 의한 治療成績은 Aquinas & Citron(1970)의 91%, Pines(1971) 91%, Raleigh(1969) 96%, Somner等(1971) 96%, 洪 및 宋(1972) 80% 그리고 尹 및 洪(1981) 92.5%이었다. 이들에 비해서 本 再治療에서의 ethambutol+morphazinamide+rifampicin의 治療成績을 보면 1年間の 治療를 終結한 患者에서 70%가 良好하여 rifampicin 非包含處方보다 成績이 良好하기는 하였으나 上述한 rifampicin+ethambutol의 兩者 또는 三者併用に 의한 對照臨床試驗에서의 成績에는 훨씬 미치지 못하고 있다.

여기에서 對照臨床試驗成績과 通常治療成績간의 乖離에 關해서 論議해 보기로 한다. Nagpaul(1972)은 對照臨床試驗의 成績을 efficacy라고 表現하고 通常治療에서의 成績을 efficiency라고 하는것이 妥當하다고 提案하였다. Efficacy라 함은 어떤 治療方法 또는 處方이 좋은 條件下에서 얻을수 있는 最上の 治療效果를 뜻하며 따라서 그 效果는 一定하다. 이에 비해서 efficiency라 함은 廣範圍한 結核管理體系 또는 實際臨床에서 얻을수 있는 治療成績을 뜻한다. 이것은 管理體系나 醫療水準이 각기 다른 環境에서는 成績이 매우 달라질 수 있다는 것이다. 實際로 Kent等(1970)은 Kenya에서의 肺結核 化學療法에 있어서 같은 處方에 의한 對照臨床試驗成績과 通常治療成績을 比較해서 報告하였다. Isoniazid+thiacetazone의 兩者併用 治療에 있어서 對照臨床試驗에서는 78%가 陰轉하고 通常治療에서는 70%가 陰轉되었으며 isoniazid+thiacetazone+streptomycin의 三者併用에서는 96%가 陰轉했고 通常治療에서는 76%가 陰轉되었다. 즉 通常治療에서는 初期에 streptomycin을 添加한 三者併用 治

療成績도 對照臨床試驗에서의 兩者併用 治療成績에 미치지 못하고 있었다. 그 原因을 分析해본 結果 服藥狀態가 다르기 때문이라는 것이 밝혀졌다. 즉 對照臨床試驗에서는 投藥이 徹底했던데 反해서 通常治療에서는 患者自身이 服藥하기 때문에 不規則하게 되었고 그 結果 治療成績이 떨어졌다고 한다. 그리고 服藥의 不規則性 때문에 治療成績이 떨어지는 程度는 處方에 따라서 다르다고 한다. Mitchison(1969)은 isoniazid + thiacetazone 治療에 있어서는 다른 標準治療에 比해서 服藥이 조금만 不規則하게 되어도 治療效果가 減少할 것으로 생각하고 있으며 그 實驗의 根據로 Dickinson等(1966, 1968)에 의하면 靜菌劑인 thiacetazone에 露出된 結核菌은 藥의 濃度가 subbacteriostatic하게 되면 곧 增殖을 始作한다고 한다. 즉 增殖에 있어서 遲滯期(lag period)가 없을 것으로 생각하고 있다. 이와같은 Mitchison의 推定 및 Kent의 分析結果와 Dickinson 等의 試驗管試驗成績 等を 본 成績에 適用시켜 解釋을 해 본다면 다른 對照臨床試驗에서의 成績보다 본 再治療에서의 rifampicin 包含治療群의 成績이 낮은 것은 不規則 服藥에 起因할 것이며 rifampicin 非包含處方은 rifampicin 包含處方보다 實際로 治療效果가 낮으며 兼해서 通常治療에서의 不規則 服藥 때문에 더욱 低調하게 된다고 할수 있을 것이다. 따라서 첫째로 再治療處方은 可能하면 rifampicin을 包含한 處方으로 實施해야 할 것이다. 實際로 본治療 進行中の 中間成績評價에 의해서 保健所에서의 通常의인 再治療가 始作되었는바 여기에서는 rifampicin을 包含한 處方이 使用되고 있으며 rifampicin에 耐性이 獲得된 一部患者에게만 rifampicin 非包含處方에 의한 再治療를 施行하고 있다. 둘째로는 處方에 못지않게 重要한 것이 服藥態度이다. 이미 오래前부터 되풀이해서 指摘되어온 바(Fox, 1962)와 같이 좋은 處方이라도 規則적으로 服藥되지 않으면 治療에 失敗하게 되므로 個人治療진 集團治療이건 간에 반드시 規則적으로 服藥을 할수 있도록 指示하고 監督해야 할 것이다.

治療第二年度の 成績은 EMK(1)의 再發率이 13.0%로 EMK(2)의 21.8%와 EMK(3)의 20.4%보다 낮고 使用藥劑에 對하여 感受性이 있는 患者만을 따로 보더라도 EMK(1)의 10.5%는 EMK(2)의 22.8%와 EMK(3)의 21.9%보다 낮기는 하나 그 差異는 統計적으로 有意하지 않았고 따라서 第二次 年度에 한가지 藥을 쓰는 것이 兩者를 繼續하는데 比해서 再發率이 낮다고 할수는 없다. 한편 EMR處方の 再發率 9.9%(全患者) 또는 8.8%(感受性患者)는 세 EMK處方보다는 有意하게 낮았다. 즉EMR은 治療終結後에도 그 成績은 EMK

보다 優秀하다고 할수 있다.

病的 輕重의 程度와 排菌量의 程度等이 肺結核의 化學治療에 어느 程度의 影響을 미칠 것인가 하는것은 이미 다른나라의 많은 對照臨床試驗과 1週 1回 間歇治療以外的 通常治療에서 差異가 없다는 것이 밝혀져 있다. 본治療의 結果로도 같은 處方안에서는 差異가 없다는 것을 알수있었고 第二次 年度の 成績에도 特記할 影響이 없다는 것도 아울러 確認되었다.

胸部엑스線寫眞 所見의 改善은 顯著하지 않았다. 이것은 이미 오래전부터 알려져 온 事實이다. 즉 再治療患者는 이미 相當히 進行된 非可逆性 病變을 가지고 있으므로 細菌學的인 基準으로 볼때 治療된 경우에도 遺殘空洞을 包含하여 相當히 甚한 病變을 남긴다. 砂原(1978)는 이것을 “細菌學的 治療와 形態學的 治療의 分離”라고 表現하고 있다. 이와같이 特히 再治療에 있어서는 胸部엑스線寫眞 所見上 顯著한 改善은 期待하기 어렵다. 따라서 治療與否는 細菌學的 基準에 의해서 判定하여야 하며 胸部엑스線寫眞 所見만으로 해서 는 안된다.

副作用은 全體의으로 보아 豫想外로 적었다. 본 示範再治療의 計劃 및 治療始作 當時에는 所謂 二次藥에 의한 副作用의 發生을 많이 念慮했었으나 1年以內에 一時的으로 中斷한 例가 38例(4.4%) 그리고 完全히 治療를 中斷한 例가 11例(1.3%)로서 報告된 件數 및 種類로 보아 大端치 않았다. 그러나 報告되지 않았다고 해서 없었다고만 斷定지을수도 없을 것이다. 다만 顯著하고 深刻한 副作用은 적었다고 할수 있을 것이다. 比較的 가벼운 副作用들은 報告되지 않았거나 다른 疾病 또는 合併症에 起因한 것으로 誤認했을 可能性도 없지않을 것이다.

中斷退錄率은 一般的으로 通常의인 初治療時의 中斷率보다 훨씬 낮았다고 할수 있다. 1年間 118名(13.6%)이 中斷退錄하였다. 初治療時에는 治療初 數週日以內에 死亡例가 集中的으로 생기고 그 以後에는 적어지는 것으로 되어 있으나 본再治療에서는 一年內 繼續해서 끝고루 發生하였다. 副作用, 死亡, 移舍 等 中斷할수 밖에 없는 患者를 除外하고나면 治療拒否 및 其他退錄이 남게 된다. 그런데 治療拒否도 30例(3.5%)로 적었으며 其他退錄에 治療拒否 患者가 섞여 있을 可能性도 없지 않으나 대체로 보아 初治療時보다 治療拒否 中斷이 적다고 할수 있다.

結 論

現 結核管理 體系內에서 isoniazid, PAS, strepto-

mycin의 初治療에 失敗한 肺結核患者에 對해서 保健所에서 세 種類의 ethambutol+morphazinamide+kanamycin(EMK 1, 2, 3) 處方과 ethambutol+morphazinamide+rifampicin(EMR) 處方に 의한 再治療을 實施하여 그 效果를 分析하였다.

一次로 1,017名이 選定되어 處方을 無作爲 配定하였으며 이中 再治療開始前의 要因들에 의해서 148名이 除外되고 869名이 分析의 主對象이 되었는데 1年間の治療中 118名이 中斷退學하였고 751名이 1年間の治療을 完了하였다.

細菌學的 基準에 의한 治療 1年後의 效果는 EMK (1) 182名中 41%, EMK (2) 195名中 43%, EMK (3) 182名中 39% 그리고 EMR 192名中 70%가 良好하였다. 第二次 年度에 있어서의 菌陽轉 再發率(生命表 計算에 의한)은 EMK (1)이 13%, EMK (2) 22%, EMK (3) 20% 그리고 EMR이 10%이었다.

胸部엑스線寫眞 所見上의 變化는 全體의으로 보아 顯著하지 않았다.

副作用으로 因하여 38名은 一時的으로 服藥을 中斷하였고 11名은 完全中止하였으나 豫想에 비해 大端히 적었다.

本 示範事業을 위하여 1977年에 研究委員會(金成鎮, 洪永杓, 朴鍾達, 陳炳洵, 吉炳華, 金聖九) 및 諮問委員會(金起鎬, 邊海元, 宋浩星, 李起鎬, 李燦世, 韓鎬徹)를 두었고 研究委員會(委員長 金成鎮)가 本事業의 全般的인 責任을 지고 結核研究院 醫療部(洪永杓, 張承七) 管掌下에 施行하였다.

藥品供給 및 行政 등에 있어 保健社會部 保健局 成有運, 申龍達 두 局長, 結核豫防課 金聖九, 柳元夏課長, 그리고 結核豫防課 金熙鮮, 故 李榮馥, 張商鎭, 崔聖植 事務官을 비롯하여 金基完, 金仁澤, 黃琴福 氏의 支援을 받았다.

結核菌檢査는 中央의 結核研究院 細菌部(金尙材, 金正教, 李圭正, 金成權, 崔榮圭, 裴吉漢), 地方의 結核協會 釜山直轄市支部 檢査所(黃海道, 朴元柱), 京畿道(梁成燦, 故 金泰龍, 姜鍾浩), 江原道(李昌浩), 忠北(李在煥), 忠南(吳在璇), 全北(宋正元), 全南(金源吉) 및 慶北支部 檢査所(許東基)에서 實施하였다.

胸部엑스線寫眞 判讀은 尹琮燮科長(漢江聖心病院), 李沅永教授(延世醫大), 李正熙教授(漢陽醫大)께서 맡아주시었다.

本 示範事業에 參與한 保健所는 다음과 같다. 서울特別市: 東大門區, 城東區, 西大門區; 釜山直轄市: 影島區, 中區; 京畿道: 龍仁郡, 富川市, 城南市, 江華郡

(二個面); 江原道: 江陵市, 春城郡(三個面), 原州市, 寧越郡, 洪川郡; 忠清北道: 清州市; 忠清南道: 牙山郡 全羅北道: 井邑郡, 任實郡, 鎭安郡, 沃溝郡; 全羅南道: 和順郡, 羅州郡, 光山郡, 長城郡, 靈岩郡, 求禮郡; 慶尙北道: 大邱市南區, 慶山郡, 漆谷郡, 永川郡, 義城郡, 軍威郡.

上記 市道の 結核管理醫師(서울特別市: 鄭愛英, 釜山直轄市: 金花祖, 京畿道: 具燾書, 李昌周, 李微範, 江原道: 李盛求, 忠清南道: 金基明, 全羅北道: 曹文煥 曹憲一, 全羅南道: 吉炳華, 慶尙北道: 李在善, 金浩東)가 所管 保健所에 對한 技術指導 및 監督을 擔當하였으며, 該當 市道の 保健課長, 係長 및 結核指導看護員(전경희, 김혜자, 이양자, 전진자, 김상금, 신계자, 김금자, 강미경, 박순자, 김혜련, 박용주, 서정자, 박지영, 최증자, 이정자, 신옥자, 이순옥, 한정희, 김운숙)의 行政支援을 받았다.

該當 各 保健所 所長, 結核室 診療醫師(서울特別市) 防疫係長, 結核管理要員, 邑·面·洞要員, 結核檢査要員 등이 患者管理 및 診療를 直接 擔當하였다.

本 事業에 參與하여 준 以上の 여러분들께 감사 드린다.

특히 保健所 結核管理要員들의 그동안의 勞苦에 眞心으로 感謝드리며 여기에 그 名單을 밝혀둔다.

서울: 서정진(등대문), 김양호(성동), 김해근(서대문)
부산: 김정숙, 강차영, 이정희(영도구), 임선애, 박명숙(중구)

경기: 전고홍, 엄태옥, 김영선(용인), 김근만, 장경숙(부천), 유복남, 변미숙(성남), 허부연(강화)

강원: 정창규(강릉), 임영숙, 박희학(춘성), 정화운(원주), 안현수, 김진환(영월), 염충식(홍천)

충북: 김일남, 이선자(청주)

충남: 故 고용대(아산)

전북: 한민호(정읍), 이운순, 문성기(임실), 황의종 나희주, 김정희, 천우경(진안), 정승길, 채영희(옥구)

전남: 박명양, 최승렬, 김성임, 노애란(화순), 김천중, 김영화(나주), 노춘림(광산), 김순명(장성), 이제남(영암), 윤종웅(구례)

경북: 이태섭, 김유도(대구남구), 성병목, 유경숙, 최봉안(경산), 서혜원, 양진규, 장정순(칠곡), 김진우(영천), 김옥태(의성), 홍순복(군위)

참 고 문 헌

Aquinas M and Citron KM: Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuber-

- culosis treated with both first and second line drugs, *Tubercle*. 1972, **53**: 153.
- British Tuberculosis Association: An investigation of the value of ethionamide with pyrazinamide or cycloserine in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis, *Tubercle*, 1961, **42**: 269.
- British Tuberculosis Association: Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1963b, **44**: 195.
- Chaves AD, Abeles H, and Robins AB: Ethionamide-cycloserine therapy for ambulatory patients with pulmonary tuberculosis unresponsive to standard drugs. *Amer Rev Respir Dis.*, 1963, **88**:254.
- Dickinson JM, Ellard GA, & Mitchison DA: Suitability of isoniaiazid and ethambutol for intermittent administration in the chemotherapy of Tuberculosis. *Tubercle*, 1968, **40**:351
- Dickinson JM & Mitchison DA: In vitro studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1966, **47**: 370.
- Fox W: Self-administration of Medicaments. *Bull Int Un Tuberc.*, 1962, **32**(2):307
- 韓志榮, 宋秉鼎: 二次抗結核劑의 臨床效果에 關한 觀察, 結核 및 호흡기질환, **20**(4):13.
- Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council: A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 1974, **55**:61.
- 洪永杓, 宋浩星: Rifampicin을 主劑로한 肺結核 再治療患者 46例에 對한 臨床成績報告, 結核 및 호흡기질환, 1972, **19**(3):5.
- Kent PW, Fox W, Miller AB, Nunn AJ, Tall R & Mitchison DA: The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: A comparison of the results achieved in controlled clinical trials with those achieved by the routine treatment services. *Tubercle*, 1970, **51**:24
- Kim SJ and Kim SC: Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients discovered in the Third National Tuberculosis Prevalence Survey in 1975 in Korea. 結核 및 호흡기질환 1976;**23**, 185.
- 國立療養所化學療法共同研究班(日本): 第9次 B研究, EB, TH, CS, PZA를 使用한 再治療成績, 結核化學療法の 對照試驗, 東京, 厚生省, 國立療養所化學療法共同研究班, 1970, p. 269.
- 上同: 第10次 B研究, Capreomycin과 Kanamycin의 臨床效果의 比較, 特히 KM 耐性例에 對한 CPM의 效果에 關하여, 上同, p. 294.
- Mitchison DA: Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies, Proceedings of XXth IUAT conference, New York, 1969. Quoted in Kent PW et al: The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya. *Tubercle*, 1970, **51**:24
- Nagpaul DR: Results of chemotherapy under programme conditions. Presented at the Indian Council of Medical Research Symposium on Tuberculosis, held in Madras in February 1972.
- Pines A: Results after retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin and other drugs. *Amer Rev respir Dis.*, 1971, **104**: 126.
- Raleigh W: Rifampicin and ethambutol therapy for retreatment of pulmonary tuberculosis, preliminary results of the pilot trial. *Trans 28th VA-AF Pulm Res Conf.*, 1969, p. 67.
- Somner AR, Selkon JB, Walton M. and White AB: Drug resistant pulmonary tuberculosis treated with ethambutol and rifampicin in North-East England. *Tubercle*. 1971, **52**:266.
- 宋浩星, 洪永杓, 白晷大, 趙載承: 所謂二次藥에 依한 肺結核治療經驗, 結核 및 호흡기질환, 1965, **21**(3):19.
- 砂原茂一: 結核의 研究와 診療에 있어서의 倫理, 結核(日本), 1978, **53**:511.
- 윤영자, 홍영표: 폐결핵 통원재치료성적, 結核 및 호흡기질환, 1981, **28**:51.
- Zierski M: Treatment of patients with culture resistant to the primary antituberculosis drugs. *Tubercle*, 1964, **45**: 96.