폐결핵 치료에 있어서 단기요법의 성과

서울대학교 의과대학 내과학교실

이 명 혜 · 한 성 구 · 심 영 수 · 한 용 철

= Abstract =

Clinical Experience of Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis

Myoung Hae Lee, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D. and Yong Chul Han, M.D.

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

A clinical trial was made on 100 pulmonary tuberculosis patients with the regimen of SHRZ for 9months (study group) and SHE or SHP for 18months (control group). Each group was consisted of 50 patients.

Treatment failure rate was 6% in control group, 0% in study group. Postchemotherapy 6 month follow up rate was 82% vs 92%, 1 year follow up rate was 46% vs. 72%, showing better patient compliance in study group. The relapse rate was 2.4% vs 2.2% in 6 month and 21.8% vs. 8.3% in 1 year, showing better result in study group.

The side effect was more frequent in study group, which was mainly hepatotoxicity, (56% in study group vs. 10% in control group).

In conclusion, we suggest that short-course chemotherapy with SHRZ shows better treatment result, better patient compliance and lower relapse rate, but significantly high complication rate.

서 론

우리나라는 1962년도부터 본격적으로 시작된 국가결핵관리사업과 여러가지 강력한 항결핵제의 도움으로 결핵 환자수가 크게 감소되기는 하였으나 아직도 3.3%라는 높은 결핵의 이환율을 보이고 있다¹⁾.

18개월간 아이나(INH), 파스(PAS)와 초기에 스트렙토마이신(SM)을 투여하는 병행요법의 치료효과는 이미 잘 알려져 있다^{2,3)}. 그러나, 우리나라를 비롯한 개발도상국들에서 치료 실패의 가장 큰 원인이 투약의

조기중단인 점을 감안할 때 결핵 치료에 있어서 단기요법의 필요성이 절감되고 있다. 이미 리팜피신(RFP)을 포함한 강력한 항결핵제의 병행요법으로 치료기간을 9개월로 단축시켜 큰 효과를 보고 있으며^{6~7)}, 최근에는 그 기간을 더욱 단축하기 위해 노력을 거듭하고 있다^{9~10)}.

저자들은 1976년도부터 서울대학교병원 내과를 통해 결핵 치료를 받은 환자를 단기요법을 시도한 군과 대조군으로 나누어 그 임상적 관찰 성적을 비교검토하여 단기요법의 임상적 적용 가능성에 대해 연구한 바 있어 이에 보고하고자 한다. 이에 대한 예비보고는 이미 발표되었다⁴⁾.

* 본 논문은 1981년도 서울대학교 병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

대상 및 방법

(1) 환자의 선택

1976년 3월부터 1981년 3월 사이에 서울대학교 병원 내과를 통해 결핵 치료를 처음 시작한 환자 중에서 객담내 결핵균 도말 양성을 보인 폐결핵환자 223명 중에서 추구검사가 가능하였던 100명을 대상으로 하였다. 타약제로 2주 미만의 치료 경험이 있는 환자는 대상에 포함시켰고, 환자 상태가 매우 불량하거나 폐 이외의 부위에도 결핵이 있는 경우는 제외하였다. 환자의 평균연령은 대조군에서 30.6세, 시험군에서 32.7세로서 연령에 따른 차이는 없었다.

(2) 약제의 선택

환자의 경제적 측면과 병변의 경중에 따라서 대조군은 주로 경증의 환자로 검사군은 주로 중등증(中等症) 이상의 환자로 구성하였다. 사용한 약제의 종류와 용량은 다음과 같다.

INH (H) ; 400~600mg, 매일 경구투여

SM(S) ; 1gm(처음 2개월간은 매일, 그후

4개월 간은 주 2회 근육주사)

RFP(R) ; 450~600mg, 매일, 경구투여

EMB(E) ; 800~1200mg, 매일, 경구투여

PZA(Z) ; 1.5gm, 매일, 경구투여

PAS(P) ; 10~15gm, 매일, 경구투여

병행요법 약제의 구성은 표 1과 같다. 대조군은 18개월, 검사군은 9개월간 치료하였다.

(3) 치료 중의 검사

시험군에서는 처음 3개월간은 매월 1회, 그 이후 6개월 간은 매 3개월마다 1회의 객담내 항산균 도말검사를 시행하여 치료를 종결하였고, 대조군에서는 처음 3개월 간은 매월 1회, 그 이후에는 매 3개월마다 1회씩 5회의 객담내 항산균 도말검사를 시행하여 치료를 종결하였다. 동시에 흉부 X-선 사진과 간기능검사 및 CBC검사를 하였고, 양균에서 치료 개시 전과 치료 종결시에 객담내 결핵균 배양을 시행하였다. 임상검사의 평가는 객담내 항산균의 음전, 흉부 X-선 사진 소견의 변화, 그리고 CBC를 기준으로 하였다.

(4) 치료 종결 후의 추구검사

치료 종결 후 처음 3개월 간은 매달 1회, 그 이후에는 매 3개월마다 1회의 객담내 항산균 도말검사와 흉부 X-선 사진검사 및 CBC검사를 시행하였다.

성 적

투약 경과 중의 균의 음전율은 표 2와 같다. 즉, 투약 3개월에 대조군에서 47명, 검사군에서 49명, 6개월에 각각 48명, 50명, 그리고 9개월에 각각 48명, 50명이었다.

Table 1. Regimens studied

Regimens	Drugs	No. of cases
Control regimen		
SHE	SM+INH+EMB	43
SHP	SM+INH+PAS	7
Study regimen		
SHRE	SM+INH+RFP+EMB	31
SHRZ	SM+INH+RFP+PZA	12
HRZE	INH+RFP+PZA+EMB	7

Table 2. Negative sputum conversion rate.

Assessed Regimen	3month		6month		9month	
	No. Examined	Negative conversion	No. Examined	Negative conversion	No. Examined	Negative conversion
SHE	43	40	43	41	43	41
SHP	7	7	7	7	7	7
Total	50	47(94%)	50	48(96%)	50	48(96%)
SHRE	31	31	31	31	31	31
SHRZ	12	12	12	12	12	12
HRZE	7	6	7	7	7	7
Total	50	49(98%)	50	50(100%)	50	50(100%)

치료 종결시의 상태와 재발율은 표 3과 같다. 치료 중 실패율은 검사군에서는 없었고, 대조군중 SHE군에서 3명 있었다.

Table 3. Number of failure or relapse during and after chemotherapy.

	Cotrol group	Study group
No. assessed	50	50
No. of failure	3(6%)	0
No. assessed 6 months after treatment	41(82%)	46(92%)
No. of relapse 6 months after treatment	1(2.4%)	1(2.2%)
No. assessed 1 year after treatment	23(46%)	36(72%)
No. of relapse 1 year after treatment	5(21.8%)	3(8.3%)

Table 4. Side effectsof drugs

	side-effects	No. of patient(%)
Control group	hepatotoxicity	4(8%)
	ototoxicity	1(2%)
	Total	5(10%)
Study group	hepatotoxicity	23(46%)
	drug eruption	2(4%)
	ototoxicity	1(2%)
	SM anaphylaxis	1(2%)
	visual disturbance	1(2%)
	Total	28(56%)

치료 종결 후 6개월까지 추구검사가 가능하였던 환자는 대조군에서 41명, 시험군에서 46명이었으며, 당시의 재발율은 대조군에서 1명(2.4%), 시험군에서 1명(2.2%)였다. 치료 종결 후 1년까지 추구검사가 가능하였던 환자는 대조군에서 23명, 시험군에서 36명이었으며, 당시의 재발율은 대조군에서 5명(21.8%), 시험군에서 3명(8.3%)였다. 재발된 예는 객담내 항산균도말을 연속 3회하여 모두 양성이었고, 결핵균 배양도 양성이었다. 대조군의 5명중 3명이 경증, 1명이 중등증, 1명이 중증이었었고, 시험군은 경증 3명, 중등증, 중증이 각각 1명이었고 중증이었던 1명은 사망하였는데 치료 기간 중 약제 복용이 불규칙 하였음이 밝혀졌다.

약제 사용의 결과 생긴 부작용을 보면(표 4), 대조군에서 4명에서 hepatotoxicity가 있었고, 1명에서 ototoxicity가 있었다. 시험군에서는 23명에서 경미한 transaminase치의 상승을 보였고 이중 2명은 입원 가료를 요했으며 2명은 간염의 기왕력이 있는 환자였다. 나머지 환자는 대개 1주의 투약 중지후 부작용 없이 재투여가 가능하였다. 그의 2명에서 RFP에 대한 drug eruption이 생겼고, ototoxicity, SM anaphylaxis 및 visual disturbance가 각각 1명씩 있었다.

고 안

폐결핵 치료에 있어서 단기 요법은 오래전부터 시도되어 왔으나 1970년대에 강력한 항결핵제인 티팜피신이 등장함에 따라 더욱 활발히 연구되고 있다.

결핵의 치료는 초기 집중 치료기(initial intensive chemotherapy phase)와 후기 보존 치료기(second maintenance chemotherapy phase)로 나눌 수 있다⁵⁾. 초기치료기에 INH, RFP과 EMB 또는 SM을 투여하고 후기 치료기에 RFP과 INH를 투여하는 9개월 단기 요법의 효과는 INH, PAS 및 SM을 쓰는 통상적인 18개월간의 병행요법보다 좋은 것으로 나타났다⁶⁻⁸⁾. 후기치료기에서 RFP을 제외하면 치료율이 크게 떨어지고 재발율이 증가됨을 보이는 연구보고가 있다^{9,10)}. 이것은 RFP이 단 항결핵제에 의해 영향을 받기에는 너무나 짧은 기간에 번식되기 시작하는 특별한 군에 작용한다는 설과 일치되는 결과이다. PZA는 후기치료기에서는 큰 역할이 없다.^{9-12,15,16)} PZA는 산성 pH의 세포내 존재 군에 대해 성장을 억제하는 효과가 있는데^{5,9,20,21)} 이것이 초기치료기에서 PZA의 역할이다. SM은 초기 치료기에 객담내 항산균 음전율에 크게 기여한다^{9,10,13,14)}. 그러나 후기 치료기에서는 SM 유무에 상관 없이 치료 효과가 같다. 그러므로 SM은 단기요법의 주 약제가 되지는 못한다. 저자들의 연구에서는 2개월간의 초기 치료기 이후에 4개월간 더 SM을 사용하였다.

시험군 중에서 PZA를 쓴 군과 쓰지 않은 군을 비교해 보면, PZA를 쓴 군에서 오히려 재발율과 부작용 발생율이 높았다.

시험군에 중증의 환자가 더 많음을 감안할 때 검사군의 치료 효과가 대조군보다 훨씬 높다고 생각할 수 있다. 또 치료 종결 후에 추구 검사가 가능했던 예도 시험군에서 훨씬 많았다. 그러므로 결핵 치료에 단기 요법을 사용함으로써 투약의 조기 중단을 예방하고, 추구 검사를 용이하게 할 수 있다. 또 대부분의 재발 예

가 치료 종결 후 1년 내에 발생하므로 추후 검사는 1년 정도면 충분하리라고 본다.

SM, INH, PZA 및 RFP를 매일 또는 단속적으로 투여한 보고에서 부작용의 발생은 투약 횟수가 증가할수록 증가하고, PZA에 의한 hepatotoxicity 및 관절통이 생김이 보고되었다¹⁷⁾. 또 다른 연구에서도 INH에 의한 hepatotoxicity (9%)를 보고하였으나²²⁾ 치료를 중단하거나 약제를 바꾸어야 할 만큼의 부작용은 1.8%에 불과하였고, 이는 통상적인 치료에서보다는 훨씬 적은 것이었다. 저자들의 연구에서는 대조군에서보다 시험군에서 훨씬 높은 부작용 발생율을 보였는데 (표 4), 이는 RFP에 의한 hepatotoxicity가 문제가 되는 것으로 보인다. 타 저자들의 결과와 비교하여 특히 hepatotoxicity가 많은 것은 그 원인이 일부 우리나라에만 연되어 있는 B형 간염을 비롯한 간질환에 있다고 볼 수 있다. 그것은 이미 간에 손상이 있는 경우 간독성의 약제에 더 민감하기 때문이다¹⁷⁾. 이러한 위험성은 RFP과 PZA를 동시에 투여할 때 더욱 증가된다.

이상의 본 연구 결과, 결핵 치료의 단기요법의 성과는 통상적인 치료에 비해 큰 것으로 보이며, 단지 자주 간기능 검사를 시행함으로써 hepatotoxicity 발생율을 줄이는 것이 필요하다고 하겠다. 그러한 목적으로 SM과 PZA를 초기 치료기에만 사용하는 시도를 해보아야 하겠고, 치료기간을 6개월 이하로 단축시킬 수 있는지에 대한 연구를 앞으로 계속 진행해야 할 것이다.

결 론

저자들은 SM, INH, RFP, PZA 또는 EMB를 투여하여 9개월간 결핵치료의 단기요법을 시행한 검사군과 18개월간 SM, INH, PAS 또는 EMB를 투여한 대조군을 비교 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치료 종결시 치료의 실패율은 대조군에서 6%, 시험군에서 0%였다.
 2. 치료 종결 후 추후검사가 가능했던 예는 6개월 후에 대조군에서 41명 (82%), 시험군에서 46명 (92%), 1년 후에 각각 23명 (46%), 36명 (72%)이었다.
 3. 추후 검사 당시 재발율은 치료 종결 후 6개월에 대조군에서 2.4%, 시험군에서 2.2%, 1년 뒤에 각각 21.8%, 8.3%였다.
 4. 부작용의 발생을 보면 시험군에서 hepatotoxicity가 훨씬 많아서, 전체적으로 56%에서 부작용이 발생하였고, 대조군에서는 10%에서 부작용이 발생하였다.
- 이상의 결과로 보아 결핵 치료의 단기요법은 환자로 하여금 조기 치료 종단의 가능성을 낮추고, 또한 그치

료효과 면에서도 통상적인 18개월의 치료효과보다 훨씬 좋았다. 다만 RFP사용으로 인해 hepatotoxicity가 크게 증가하는데, 치료 기간 중에 이에 대한 검사를 자주 함으로써 그 위험도를 낮출 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. 보건사회부 대한결핵협회결핵연구원 : 제 3 차 전국 결핵실태조사 결과보고. 1976.
2. Ross, J.D. : Tubercle, 29 : 710, 1959.
3. Pearce, S.J. : Lancet, ii : 641, 1974.
4. 윤광선, 허성호, 김선영, 노용호, 김유영, 한용철 폐결핵치료에 있어서 단기요법의 시도. 결핵및 호흡기질환 25 : 6, 1978.
5. John, A.S. : Tuberculosis. Med. Clin. North Am., 64 : 417, 1980.
6. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Lancet, i : 119, 1975.
7. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Lancet, ii : 1102, 1976.
8. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Lancet, iii : 1182, 1980.
9. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis: first report of 4th study. Lancet, ii : 334, 1978.
10. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis: second report of 4th study. Am. Rev. Respir. Dis., 123 : 165, 1981.
11. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report. Am. Rev. Respir. Dis., 118 : 39, 1978.
12. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of four short-course

- regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: second report. *Tubercle*, 61 : 59, 1980.
13. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of four short course (6-month) regimens of chemotherapy for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* ii: 1100, 1974.
 14. East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of four short course (6-month) regimens of chemotherapy for the treatment of pulmonary tuberculosis: second report. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 114 : 471, 1976.
 15. Hong Kong Tuberculosis Treatment Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 56 : 81, 1975.
 16. Hong Kong Tuberculosis Treatment Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong: The results up to 30 months. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 115 : 727, 1977.
 17. Hong Kong Tuberculosis Treatment Service/British Medical Research Council: Adverse reaction to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle*, 57 : 81, 1976.
 18. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118 : 219, 1978.
 19. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: The results up to 24 months. *Tubercle*, 60 : 201, 1979.
 20. Fox, W. : State of the art: short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111 : 845, 1975.
 21. Fox, W. : State of the art: short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111 : 325, 1975.
 22. Ziersk, M. : Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. a controlled clinical study. *Tubercle*, 61 : 41, 1980.