短期療法을 包含하는 保健所 肺結核 初治療處方 比較試驗成績

大韓結核協會 結核研究院

洪 永 杓·張 承 七·金 成 鎮

= Abstract =

Comparison of Initial Treatment Regimens Including Short Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis Under Programme Conditions

Young Pyo Hong, Sung Chil Chang and Sung Chin Kim

Korean Institute of Tuberculosis, The Korean National Tuberculosis Association

Under the programme conditions, 5 daily regimens of initial treatment for pulmonary tuberculosis patients at Health Centres were compared. They were allocated at random to:

HPS: isoniazid(24 months) plus PAS(12 months) plus streptomycin(6 months);

HES: isoniazid(24 months) plus ethambutol(12 months) plus streptomycin(6 months);

HEM: isoniazid(24 months) plus ethambutol(12 months) plus morphazinamide(6 months);

9HER: isoniazid plus ethambutol and rifampicin(9 months); and

6HER: isoniazid plus ethambutol and rifampicin(6 months)

In all, 1,339 patients were admitted to the trials; 145(11%) were subsequently excluded due to various pretreatment reasons, leaving 1,194(89%) for analysis. There were 233 HPS, 237 HES, 231 HEM, 220 9HER, and 273 6HER. The background factors were remarkably similar for each regimen. Of 1,194 patients for the main analysis, 260(22%) had terminated their treatment prematurely either before one year of treatment with HPS, HES, and HEM, or before the termination of short course chemotherapy.

As assessed at 12 month, a bacteriologically favourable response was achieved in 96(77%) of 124 HPS, 134(83%) of 162 HES, and 134(81%) of 165 HEM. In short course chemotherapy, a favourable response was achieved in 164(94%) of 172 9HER and 222(94%) of 236 6HER at the time of termination. Bacteriological relapse rates calculated by Life Table Method, in the second year of treatment was 3% in HPS, 16% in HES, and 10% in HEM. And the relapse rates after the termination of short course regimens were 3% in 9HER and 14% in 6HER respectively. The therapeutic efficiency was best in 9HER, in regard to bacteriological response, relapse rate, adverse reaction and drop out rate.

緒 論

1962年 國家結核管理 體系가 樹立된 以來, 保健所에
서는 isoniazid, streptomycin 및 PAS에 의한 所謂

傳統的인 三者併用 標準處方으로 初治療를 施行해 왔
었다. 이 三者併用 療法은 많은 나라에서의 臨床對照
試驗에서 그리고 嚴格히 管理된 通常初治療에서는 卓
越한 治療成績을 올리고 있는 反面 우리나라에서의 通
常的인 保健所에서의 初治療에서는 이들 成績에 훨씬

미치지 못하고 있다. 이를 改善하기 위해서는 患者管理가 더 徹底해야 할 것은 勿論이긴 하나 다른 한편으로는 治療處方을 改善하므로써 治療에 對한 患者의 受容性을 올리는 것도 바람직하며 또한 最近 많은 나라에서 採擇하고 있는 初治療 短期療法을 우리나라에 適用했을 때의 治療效率 等を 評價할 必要性도 생기게 되었다. 이에 1977年 3月부터 17個 保健所를 對象으로 해서 通常의인 條件下에서 다섯 種類의 初治療 處方을 比較한 바 있으므로 그 成績을 報告하는 바이다.

對象患者 및 方法

對象患者 選定

滿 18歲以上の 患者로서 過去治療歴이 전혀 없거나 該當 保健所에서의 抗結核 治療歴이 1個月未滿이며 喀痰塗抹에 抗酸菌 陽性인 肺結核患者를 對象으로 選定하였다. 그리고 糖尿病患者, 黃疸의 既往歴 또는 現病歴을 가진 患者, 精神病患者, 腎臟機能障礙를 가진 患者, 알콜中毒 및 各種 慢性 藥物中毒患者, 塵肺症患者, 妊娠한 婦人, 惡性腫瘍患者와 極히 非協助의인 可能性이 엿보이는 患者는 事前에 除外하였으며 事後에 合病症 또는 結核治療既往歴이 있다는 것이 發見된 患者는 治療는 中斷하지 않고 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 12月 31日에 患者選定을 終結하였다.

治療開始前的 結核菌과 其他檢査

卽席採痰 2回 및 在家採痰 1回 計 3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는 結核研究院 細菌部에서 抗結核藥劑 耐性檢査를 實施하였다. 藥劑耐性檢査는 絕對濃度方法(Kim and Kim, 1976)을 使用하였다. 藥劑耐性은 다음 濃度에서의 結核菌 增殖을 基準으로 하였다. Pyrazinamide 耐性 檢査는 調査初期에 施行하지 못하였다.

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 SGOT 및 SGPT 도 測定 하기로 하였다.

治療處方

當時의 保健所 標準處方인 isoniazid+PAS+streptomycin을 對照群(第Ⅰ處方)으로 하였다. 第Ⅱ處方으로는 服藥量이 많고 胃腸障礙의 呼訴가 많은 PAS를 ethambutol로 代替한 isoniazid 24個月+ethambutol 12個月+streptomycin 6個月로 하였다. 第Ⅲ處方으로는 streptomycin 施注가 困難한 경우가 많으므로 streptomycin을 morphazinamide로 代置한 isoniazid 24個月+ethambutol 12個月+morphazinamide 6個月로 하였다. 短期處方으로서 第Ⅳ處方은 isoniazid+ethambutol+rifampicin을 모두 9個月 投與하고 第Ⅴ處方은 같은 內容으로 6個月 治療하는 것으로 하였다. 以下 便宜를 위해서 다음과 같이 略字를 쓰기로 한다. isoniazid: INH(H), streptomycin: SM(S), PAS(P), ethambutol: EMB(E), morphazinamide: MZA(M), rifampicin: RMP(R)

處 方

- I. HPS: INH 24個月, PAS 12個月, SM 6個月
- II. HES: INH 24個月, EMB 12個月, SM 6個月
- III. HEM: INH 24個月, EMB 12個月, MZA 6個月
- IV. 9HER: INH 9個月, EMB 9個月, RMP 9個月
- V. 6HER: INH 6個月, EMB 6個月, RMP 6個月

用 量

INH 400 mg 1日 1回服用
 PAS 10 gm 1日 2回分服
 SM 1 gm 毎日 2個月間(日曜日除外)
 之後 1週 2回씩 4個月間
 EMB 800 mg 1日 1回服用
 RMP 450 mg 1日 1回服用
 MZA 1.5 gm 1日 1回服用

處方決定, 投藥 및 患者管理 方法

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, 過去治療歴 및 合併症 有無 등이 記錄된 申請書와 胸部 엑스線 寫眞 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. 之後 胸部 엑스線寫眞 所見상의 病類區分과

咯痰直接塗抹 検査上 抗酸菌의 多寡(Auramin 染色에 의해 螢光顯微鏡으로 判定하여 全視野 菌株 100以下를 +, 視野菌株 1~100을 卍, 視野菌株 100以上을 卐로 하였음)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 따라 處方을 無作爲 配定하였다.

咯痰塗抹 検査結果	+	卍 및 卐
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되면 곧 治療를 始作하였는데 保健所에서 2週에 한번씩 二週日분씩을 投與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 등에 對하여 調査 監督, 保健教育 및 激勵하기로 하였다. 受藥豫定日에 保健所에 來所지 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하지 않으면 受藥不協助者로 本調査에서는 中斷 退錄시키고 通常治療를 받도록 하였다.

治療中の 追求検査

24個月 治療處方群인 HPS, HES, 및 HEM處方 患者들은 治療後 3, 6, 9, 11, 12, 18 및 24個月에 結核菌 咯痰塗抹 및 培養検査를 實施하기로 하고 9個月 短期治療群인 9HER 患者는 3, 6, 8, 9, 12, 15, 18 및 24個月에 結核菌 咯痰塗抹 및 培養을 하기로 하였으며 6個月 短期治療

群인 6HER 患者는 3, 5, 6, 8, 9, 12, 18 및 24個月에 結核菌 咯痰塗抹 및 培養을 하기로 하였다. 咯痰이 나오지 않게된 患者에 對하여는 喉頭스왑(swab)을 하기로 하였다.

藥劑耐性検査는 다음과 같이 實施하기로 하였다. HPS, HES 및 HEM 治療患者는 3個月 및 9個月의 陽性菌株와 9, 11 또는 12個月의 陽性菌株中 한가지에 對해서 検査하기로 하였다. 9HER 治療患者는 3個月 및 6個月의 培養陽性菌株와 8 또는 9箇月中의 陽性菌株에 對해서 検査하기로 하였고. 6HER 患者는 3個月과 5個月 또는 6個月의 陽性菌株中 한가지, 그리고 8 또는 9箇월의 培養陽性 菌株中 한가지에 對해서 検査를 實施하기로 하였다. 그리고 12個月以後의 陽性菌株에 對해서 全部 検査키로 하였다. 일단 陰轉되었다가 陽轉된 菌株도 耐性検査를 實施하기로 하였다.

胸部엑스線 寫眞은 3, 6, 12, 18 및 24箇월에 撮影키로 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 의하여 副作用 發生有無의 問診等을 하기로 하였다.

結 果

分析對象患者

HPS 270名, HES 258名, HEM 264名, 9 HER 249名, 6 HER 298名 計 1,339名이 一次 對象患者로 選定되어 處方을 配定하였다. 이中 治療開始前 또는 開始當時의 몇가지 事由로 因하여 對象에서 145名을 除外하였는바 그 內容은 表 1과 같다. 培養에서 結核菌이

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

Initial treatment Regimens	HPS	HES	HEM	9HER	6HER	Total
Total admitted	270(100.0)	258(100.0)	264(100.0)	249(100.0)	298(100.0)	1,339(100.0)
Pretreatment exclusion	37(13.7)	21(8.1)	33(12.5)	29(11.6)	25(8.4)	145(10.8)
Bacteriologically not confirmed	20(7.4)	18(7.0)	24(9.1)	23(9.2)	20(6.7)	105(7.8)
Initial culture, negative	10	4	5	10	4	33
contaminated	5	3	2	2	3	15
not reported	5	11	17	11	13	57
Previous chemotherapy with relevant drugs	3(1.1)	1(0.4)	3(1.1)	2(0.8)	2(0.7)	11(0.8)
Complication	2(0.7)	0	1(0.4)	0	1(0.3)	4(0.3)
Treatment not started	12(4.4)	2(0.8)	5(1.9)	4(1.6)	2(0.7)	25(1.9)
Patients in main analysis	233(86.5)	237(91.9)	231(87.5)	220(88.4)	273(91.6)	1,194(89.2)

Table 2. Condition on Admission in the Main Comparison

Regimens	HPS	HES	HEM	9HER	6HER	Total
No. of patients	233(100.0)	237(100.0)	231(100.0)	220(100.0)	273(100.0)	1,194(100.0)
Sex						
Male	156(67.0)	162(68.4)	171(74.0)	162(73.6)	193(70.7)	844(70.7)
Female	77(33.0)	75(31.6)	60(26.0)	58(26.4)	80(29.3)	350(29.3)
Age group						
15~24	58(24.9)	61(25.7)	63(27.3)	59(26.8)	83(30.4)	324(27.1)
25~34	54(23.2)	49(20.7)	48(20.8)	52(23.6)	46(16.8)	249(20.9)
35~44	61(26.2)	52(21.9)	53(22.9)	43(19.5)	62(22.7)	271(22.7)
45~54	38(16.3)	40(16.9)	35(15.2)	32(14.5)	43(15.8)	188(15.7)
55~64	17(7.3)	23(9.7)	26(11.3)	27(12.3)	30(11.0)	123(10.3)
≥65	5(2.1)	12(5.1)	6(2.6)	7(3.3)	9(3.3)	39(3.3)
Extent of disease						
Min. & MA without cavity	94(40.3)	88(37.1)	96(41.6)	93(42.3)	119(43.6)	490(41.0)
MA with cavity & FA	139(59.7)	149(62.9)	135(58.4)	127(57.7)	154(56.4)	704(59.0)
Degree on microscopy						
+	61(26.2)	59(24.9)	60(26.0)	67(30.5)	94(34.4)	341(28.6)
++, ###	172(73.8)	178(75.1)	171(74.0)	153(69.5)	179(65.6)	853(71.4)
Sensitivity to INH						
Sensitive	156(67.0)	157(66.2)	139(58.9)	135(61.4)	172(63.0)	756(63.3)
Resistant	55(23.6)	62(26.2)	76(32.9)	67(30.5)	80(29.3)	340(28.5)
Unavailable	22(9.4)	18(7.6)	19(8.2)	18(8.2)	21(7.7)	98(8.2)
Sensitivity to relevant drugs						
Sensitive	146(62.7)	144(60.8)	134(58.0)	128(58.2)	166(60.8)	718(60.1)
Resistant	65(27.9)	75(31.6)	78(33.8)	74(33.6)	86(31.5)	378(31.7)
Unavailable	22(9.4)	18(7.6)	19(8.2)	18(8.2)	21(7.7)	98(8.2)

證明되지 못한 例가 105例가 있었고 過去治療歴이 1個月以上인 것이 밝혀진 例가 11例, 그리고 併發症 4例가 있었고 25例는 處方配分을 받기는 하였으나 治療를 받지 않았다. 나머지 1,194名이 本調査의 主分析 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, INH 및 關聯藥劑에 對한 耐性率 等 背景因子들은 統計의 으로 有意한 差異없이 均等하게 分布되어 있다(表 2). 男子가 70%前後이었고 35歲以上이 52%前後가 된다. 有空洞 中等症 및 重症患者가 約 60%를 차지했으며 直接塗抹에 卅以上이 70%가량이었다. INH에 對해서는 29%의 患

者에서 耐性이 있었고 關聯藥劑에 對한 耐性까지 합하면 32%가량이 된다(表 9 參照). 藥劑感受性 不明例가 8%가량 되었다.

治療經過

HPS, HES 및 HEM의 第1年次 治療 및 HER의 治療終結時까지의 各處方의 治療經過를 培養成績, 退錄, 死亡等에 의해서 比較해 보았다. 全患者에 對한 處方別 治療經過(表 10), 感受性患者(表 11), 耐性患者(表 12) 및 感受性 不明患者(表 13)로 나누어서 比較해 보려고 하였다. 中斷退錄의 經過 및 死亡推移等은 後에 다시 舉論될 것이다. 咯痰培養 檢査結果에 의

Table 3. Bacteriological Status at the End Point of Chemotherapy, at Months 12, 12, 12, 9 and 6 for the Five Regimens respectively

Regimen	HPS	HES	HEM	9HER	6HER
Assessed at month	12	12	12	9	6
No. of patients completed treatment	135	177	179	189	254
Excluded due to insufficient examination	11	15	14	17	18
<i>Whole patients</i>					
No. of patients assessed	124(100.0)	162(100.0)	165(100.0)	172(100.0)	236(100.0)
Favourable	96(77.4)	134(82.7)	134(81.2)	162(94.2)	222(94.1)
Doubtful	9(7.2)	6(3.7)	5(3.0)	3(1.7)	2(0.8)
Unfavourable	19(15.3)	22(13.6)	26(15.8)	7(4.1)	12(5.1)
<i>Patients with pretreatment sensitivity</i>					
No. of patients assessed	80(100.0)	100(100.0)	90(100.0)	102(100.0)	147(100.0)
Favourable	65(81.3)	92(92.0)	80(88.9)	99(97.0)	142(96.6)
Doubtful	5(6.2)	4(4.0)	2(2.2)	1(1.0)	2(1.4)
Unfavourable	10(12.5)	4(4.0)	8(8.9)	2(2.0)	3(2.0)
<i>Patients with pretreatment resistance</i>					
No. of patients assessed	35(100.0)	52(100.0)	58(100.0)	58(100.0)	72(100.0)
Favourable	22(62.9)	34(65.4)	40(69.0)	53(91.4)	63(87.5)
Doubtful	4(11.4)	1(1.9)	2(3.4)	0	0
Unfavourable	9(25.7)	17(32.7)	16(27.6)	5(8.6)	9(12.5)
<i>Patients with pretreatment sensitivity unavailable</i>					
No. of patients assessed	9	10	17	12	17
Favourable	9	8	14	10	17
Doubtful	0	1	1	2	0
Unfavourable	0	1	2	0	0

한 治療經過는 各 分期마다 培養을 實施하지 못한 患者가 20%前後가 되므로(表 14) 正確한 陰轉經過는 알 수가 없었다. 다만 9HER 및 6HER의 短期治療患者의 첫 3個月의 陰轉率이 다른 處方에 比較해서 統計의으로 有意하게 높았다.

一年治療 및 短期治療 終結患者의 治療成績

HPS, HES 및 HEM群에 있어서 中斷患者를 除外하고 一年間의 治療를 終結한 患者의 數는 HPS 135名, HES 177名 및 HEM 179名이었고 短期治療를 終結한 患者는 9HER이 189名이었고 6HER은 254名이었다. 이들中 最終 3個月의 追求喀痰檢査가 未備되어 效果判定이 不能인 患者가 75名(HPS 11名, HES 15名, HEM 14名, 9HER 17名, 6HER 18名)이 있었다. 이들을

除外하면 934名이 되며 이들이 治療效果判定의 主對象이 되며 이들의 細菌學的 治療成績은 表 3과 같다.

效果判定 基準은 다음과 같이 하였다.

良好(Favourable)에는 다음 各條件別로 相當하는 患者들을 分類하였다(表 15). 全體의인 成績(表 3)은 이들 F 1, 2, 3, 4, 5를 全部 合해서 計算한 것이다.

F₁: HPS, HES 및 HEM은 6個月에서 12個月間, 9HER은 6~9個月間, 그리고 6HER은 3~6個月間에 培養 3回以上 繼續陰性이며, 陽性培養이 한번도 없는 例로 하였다.

F₂: 上述期間中에 2回 繼續 培養陰性이며 한번의 陽性도 없었던 例가 여기에 屬한다.

F₃: HPS, HES 및 HEM의 6~12個月間의 培養에서 初期에 한번 陽性後 繼續 2回以上 培養陰性例,

Table 4. Bacteriological Status at the End Point of Chemotherapy, at Months 12, 12, 12, 9 or 6, of Patients with Sensitive Bacilli according to the Initial Extent of Disease and the Degree of Bacillary Contents

	Assessed at month	Extent of disease		Direct microscopy	
		Min. and MA with cavity	MA with cavity and FA	+	++, ‡
HPS	12				
Favourable		32(82.1)	33(80.5)	19(86.4)	46(79.3)
Doubtful		4(10.3)	1(2.4)	1(4.5)	4(6.9)
Failure		3(7.7)	7(17.1)	2(9.1)	8(13.8)
Total		39(100.0)	41(100.0)	22(100.0)	58(100.0)
HES	12				
Favourable		35(97.2)	57(89.1)	18(90.0)	74(92.5)
Doubtful		0	4(6.3)	0	4(5.0)
Failure		1(2.8)	3(4.7)	2(10.0)	2(2.5)
Total		36(100.0)	64(100.0)	20(100.0)	80(100.0)
HEM	12				
Favourable		36(90.0)	44(88.0)	21(95.5)	59(86.8)
Doubtful		2(5.0)	0	1(4.5)	1(1.5)
Failure		2(5.0)	6(12.0)	0	8(11.8)
Total		40(100.0)	50(100.0)	22(100.0)	68(100.0)
9HER	9				
Favourable		38(97.4)	61(96.8)	26(100.0)	73(96.1)
Doubtful		0	1(1.6)	0	1(1.3)
Failure		1(2.6)	1(1.6)	0	2(2.6)
Total		39(100.0)	63(100.0)	26(100.0)	76(100.0)
9HER	6				
Favourable		65(98.5)	77(96.1)	46(97.9)	96(96.0)
Doubtful		0	2(2.5)	0	2(2.0)
Failure		1(1.5)	2(2.5)	1(2.1)	2(2.0)
Total		66(100.0)	81(100.0)	47(100.0)	100(100.0)

9HER에서 3~9개월간에 2회 繼續 陰性이며 한번의 陽性培養도 없었던 例를 여기에 分類하였다. 6HER은 第3個月에 培養陽性이나 第5 및 6개월에 두번 모두 培養陰性이거나 陽性없이 한번 陰性이며 治療終結後 한번 더 培養陰性患者를 여기에 分類하였다.

F₄: 第1~12개월에 2회 繼續 培養陰性이며 培養陽性이 없었던 例로 하였다.

F₅: HPS, HES 및 HEM에서 3회以上 繼續 陰性사이에 끼인 one isolated positive 例로 하였고 6HER에서는 3~6개월에 한번의 培養陽性없이 한번 培養陰性이며 治療終結 直後の 培養이 陰性인 例로 하였다.

不明(Doubtful)은 다음과 같이 定하였다.

HPS, HES, HEM에서 第12개월에 한번 培養陽性이나 그以前에 2회以上 陰性인 例, 9HER에서는 6 또는 9개월에 한번 陽性이나 6~9개월間 또는 治療終結 直後까지 合해서 2회以上 陰性인 例로 하였다. 그리고 6HER에서는 3개월에 한번 培養陽性인 患者로서 6개월에 한번 陰性인 患者, 3 또는 6개월에 陽性인 患者로서 그 前에 한번 陰性이며 그後 2회以上 陰性인 患者, 그리고 2회以上 培養陰性 사이에 끼어있는 한번의 微量培養陽性(5集落以下)을 여기에 包含시켰다.

不良(Unfavourable)은 다음과 같다.

HPS, HES 및 HEM에서는 6~12개월에 2회以上 培養陽性, 9HER에서는 6~9개월에 2회以上 培養陽性, 6HER에서는 5 및 6개월 2회 培養陽性인 患者로 하였다.

判定不能(Not assessable)

追求檢査 未備로 因하여 治療效果를 判定할 수 없는 患者를 여기에 分類하였으며 前述한 바와 같이 治療成績分析에서 除外하였다.

上述한 基準에 의해서 耐性與否에 關係없이 全患者의 成績을 살펴보면 HPS 124名中 96名(77.4%)이 良好하였고 19名(15.3%)가 不良하였다. HES 162名中 134名(82.7%)이 良好하였고 22名(13.6%)가 不良하였다. HEM 165名中 134名(81.2%)이 良好하였으며 26名(15.8%)가 不良하였다. 9HER 172名中 162名(94.2%)가 良好하였고 7名(4.1%)이 不良하였다. 6HER 236名中 222名(94.1%)이 良好하였고 12名(5.1%)이 不良하였다. 良好 및 不良以外的 患者는 判定不明 患者이다. HPS, HES 및 HEM의 名處方사이에는 治療成績에 統計의으로 有意한 差異가 없었으나 이들 處方과 9HER 및 6HER의 短期治療處方 사이에는 各各 有意한 差異가 있었고 9HER과 6HER 處分間에는 有意한 差가 없었다.

使用藥劑에 對해서 모두 感受性이 있는 患者의 治療成績은 다음과 같다. HPS 80名中 65名(81.3%)이 良好하였고 10名(12.5%)이 不良하였다. HES 100名中 92名(92.0%)이 良好하였고 4名(4.0%)이 不良하였다. HEM 90名中 80名(88.9%)이 良好하였고 8名(8.9%)은 不良하였다. 9HER 102名中 99名(97.0%)은 良好하였고 2名(2.0%)이 不良하였다. 6HER 147名中 142名(96.6%)은 良好하였고 3名(2.0%)은 不良하였다. 良好 및 不良以外的 患者는 判定不明 患者이다. HPS, HES 및 HEM의 各處方間에, 그리고 9HER과 6HER 處方間에는 有意한 差가 없었으나 HPS와 9HER 또는 6HER과의 사이에는 各各 有意한 差異가 있었다.

使用藥劑에 對해서 한가지 또는 그 以上の 藥劑耐性이 있는 患者의 治療成績은 다음과 같다. HPS 35名中 22名(62.9%)은 良好하였고 9名(25.7%)은 不良하였다. HES 52名中 34名(65.4%)이 良好하였고 17名(32.7%)은 不良하였다. HEM 58名中 40名(69.0%)이 良好하였고 16(27.6%)은 不良하였다. 9HER 58名中 53名(91.4%)이 良好하였고 5名(8.6%)은 不良하였다. 6HER 72名中 63名(87.5%)은 良好하였고 9名(12.5%)은 不良하였다. 良好 및 不良以外的 患者는 判定不明 患者이었다. HPS, HES 및 HEM의 各處方의 治療

成績間에는 有意한 統計差가 없었으며 HEM과 6HER 處方間에도 有意한 差異가 없었다. 그러나 HPS, HES 및 HEM 處方과 短期治療인 9HER 또는 6HER(HEM 除外) 處方사이에는 各各 有意한 差가 있었다.

耐性檢査 成績이 없는 患者의 治療成績은 다음과 같았다. HPS 9名 全例가 良好하였고 不良 例는 없었다. HES 10名中 8名이 良好하였고 1名이 不良하였다. HEM 17名中 14名이 良好하였고 2名은 不良하였다. 9HER 12名中 10名은 良好하였고 不良 例는 없었다. 6HER 17名 全例가 良好하였고 不良例는 없었다. 良好 및 不良以外的 患者는 判定不明 患者이었다.

病類別 및 排菌量別 治療成績

藥劑感受性 患者에 있어서의 病類別 및 排菌量別 區分에 의한 治療結果는 表 4와 같다. 病類別 區分에 의한 治療效果를 보면 HPS에서는 輕症 및 空洞이 없는 中等症群에서 82.1%가 良好하였고 空洞이 있는 中等症 및 重症群에서는 80.5%가 良好하였다. HES에서는 前者의 97.2%, 後者の 89.1%가 良好하였다. HEM에서는 前者의 90.0%, 後者の 88.0%가 良好하였다. 9HER에서는 前者의 97.4%, 後者の 96.8%가 良好하였다. 6HER에서는 前者의 98.5%, 後者の 96.1%가 良好하였다. 各處方に 있어서 病類別 治療成績에는 統計的으로 有意한 差異가 없었다.

排菌量 區分에 의한 成績을 보면 HPS에서는 +群의 86.4%, ++ 및 +++群의 79.3%가 良好하였다. HES에서는 前者의 90.0%, 後者の 92.5%가 良好하였고, HEM에서는 前者의 95.5%, 後者の 86.8%가 良好하였다. 短期治療인 9HER에서는 前者의 100.0%, 後者の 96.1%가 良好하였고 6HER에서는 前者의 97.9%, 後者の 96.0%가 良好하였다. 各處方に 있어서 排菌量 區分에 의한 治療成績에 統計的으로 有意한 差가 없었다.

HPS, HES 및 HEM의 第2次 治療年度の 治療成績

治療에 의해서 第一次 年度末에 咯痰結核菌이 陰轉되어 成績이 良好한 患者들의 第2次 年度の 治療經過를 살펴보았다(表 5). 第2次 年度の 追求檢査 實施率이 低調하였다. 그리하여 檢査할 수 있었던 患者의 成績을 가지고 生命表 計算法에 의해서 再發率을 計算하므로써 그 傾向을 알고저 하였다.

培養陽轉된 例를 再發例로 規定하였다.

藥劑感受性 與否에 關係없이 全患者에서의 再發率은

Table 5. Bacteriological Relapse in the Second Year of Long Term treatment, and within One Year after Termination of Short Course Treatment

Regimen	Favourable at month (No. favourable)	Culture status at months								Bacteriological relapse					
		15 months		18 months		21 months		24 months		No. of patients relapsed	Relapse rate (Life table method)				
Long term treatment															
Whole patients															
HPS	12(96)	67	1	28	59	1	7	35	0	24	30	0	5	2	2.8%
HES	12(134)	87	1	46	73	4	10	49	1	23	41	4	4	10	15.2%
HEM	12(134)	84	0	50	73	4	7	44	0	29	37	2	5	6	9.5%
Patients with Pretreatment Sensitivity															
HPS	12(65)	45	0	20	40	1	4	22	0	18	19	0	3	1	2.3%
HES	12(92)	61	1	30	53	1	7	35	1	17	29	2	4	5	10.9%
HEM	12(80)	52	0	28	45	2	5	32	0	13	27	2	3	4	10.3%
Patients with Pretreatment Resistance															
HPS	12(22)	18	1	3	17	0	1	12	0	5	10	0	2	1	4.9%
HES	12(34)	23	0	11	18	3	2	14	0	4	12	2	0	5	26.0%
HEM	12(40)	25	0	15	22	2	1	11	0	11	9	0	2	2	8.2%
Patients with Pretreatment Sensitivity unavailable															
HPS	12(9)	4	0	5	2	0	2	1	0	1	1	0	0	0	(0%) ^Δ
HES	12(8)	3	0	5	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	(0%) ^Δ
HEM	12(14)	7	0	7	6	0	1	1	0	5	1	0	0	0	(0%) ^Δ
Short Course treatment															
Whole patients															
9HER	9(162)	127	2	33	78	2	47	61	0	17	32	0	29	4	3.3%
6HER	6(222)	189	7	26	143	4	42	83	0	60	63	7	13	18	14.3%
Patients with pretreatment Sensitivity															
9HER	9(99)	81	1	17	49	1	31	38	0	11	19	0	19	2	2.6%
6HER	6(142)	123	3	16	98	3	22	62	0	36	46	5	11	11	13.3%
Patients with pretreatment resistance															
9HER	9(53)	38	1	14	23	1	14	18	0	5	12	0	6	2	5.3%
6HER	6(63)	51	3	9	34	1	16	16	0	18	13	2	1	6	19.3%
Patients with pretreatment sensitivity unavailable															
9HER	9(10)	8	0	2	6	0	2	5	0	1	1	0	4	0	(0%) ^Δ
6HER	6(17)	15	1	1	11	0	4	5	0	6	4	0	1	1	(6.1%) ^Δ

*Neg.: No. of patients remaining negative

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

()^Δ: % of small numbers

Table 6. Number of Patients Relapsed and Relapse Rate* of the Pretreatment Sensitive Patients in the Second Year of Long Term Treatment and within One Year after Termination of Short course Treatment, Classified by the Initial Extent of Disease and the Degree of Bacillary Contents

Regimen	No. of patients favourable at 12, 9 or 6 months	Extent of disease		Direct microscopy	
		Min. and MA without cavity	MA with cavity and FA	+	++, 卅
HPS	65	0	1 (4.9%)	0	1 (3.0%)
HES	92	2 (11.2%)	3 (10.4%)	0	5 (13.2%)
HEM	80	2 (9.1%)	2 (12.0%)	2 (13.8%)	2 (7.7%)
9HER	99	2 (6.4%)	0	1 (6.7%)	1 (1.5%)
6HER	142	4 (10.4%)	7 (16.0%)	1 (2.6%)	10 (17.7%)

*Life table method

HPS 2.8%, HES 15.2%, HEM 9.5%이었다. 感受性患者에서는 HPS 2.3%, HES 10.9%, HEM 10.3%이었다. 耐性例에서는 HPS 4.9%, HES 26.0%, HEM 8.2%이었다. 感受性 不明例에서는 再發例가 發見되지 않았다. 全體의으로는 HPS에 의한 治療患者의 再發率이 다른 두 處方에 比하여 有意하게 낮았으며 感受性例에서도 같은 結果를 보였다. 耐性例에서는 HES에서의 再發率이 有意하게 높았다.

短期治療 患者의 治療終結後の 再發率

藥劑感受性 與否에 關係없이 全患者에서의 再發率은 9HER이 3.3%, 6HER이 14.3%이었고 感受性 患者에서는 9HER 2.6% 그리고 6HER이 13.3%이었다. 耐性 例에서는 9HER이 5.3%, 6HER이 19.3%이었다. 感受性 不明 例에서는 6HER에서 1名이 再發되었으나 9HER은 再發例가 發見되지 않았다. 9HER에서의 再發率이 有意하게 낮았다.

病類別 및 排菌量別 第2次 年度 治療成績과

短期治療 終結後の 再發率

治療前 病類別 및 排菌量別 區分에 의한 第二次 年度 및 短期治療 終結後の 再發率은 表 6과 같다. 輕症 및 空洞이 없는 中等症에서는 HPS에서는 再發例가 發見되지 않았고 HES 2例, HEM 2例, 9HER 2例, 그리고 6HER 4例가 있었고 空洞이 있는 中等症 및 重症에서는 HPS 1例, HES 3例, HEM 2例, 9HER에는 없었고 6HER에 7例가 있었다. 胸部엑스線 寫眞所見 上의 病的 輕重에 따른 各處方別 治療終結後の 再發率 사이에 統計의으로 有意한 差가 없었다.

檢鏡上+群에서 HES 및 HEM에서는 再發例가 없었고 HEM에 2例, 9HER에 1例, 그리고 6HER에 1

例씩의 再發例가 있었다. ++ 및 卅群에서는 HPS 1例, HES 5例, HEM 2例, 9HER 1例, 그리고 6HER 10例의 再發例가 있었다. HES와 6HER에서는 排菌量의 程度에 따라 再發率에 各各 有意한 差異가 있었다.

胸部엑스線 寫眞所見의 變化

胸部엑스線 寫眞은 本調査에 直接 關與하지 않은 大學의 放射線科 및 呼吸器內科 教授 3名이 判讀하였다. 그 結果는 表 7과 같다. 判讀基準는 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. 3個月에 75~85%가량이 改善되었고 6個月에 約 60~70%, 12個月에는 約 40~60%가 改善되었다. 卽 治療初에 改善率이 높았고 時間의 經過에 따라 낮아졌다. 그리고 短期治療에서는 治療終結後에도 엑스線寫眞所見의 改善을 볼 수 있었다.

藥劑에 對한 副作用

抗結核劑에 對한 副作用에 關해서는 前述한 바와 같이 副作用一覽表를 나누어 주었고 그에 準해서 處理할 것을 敎育指示하였다. 그러나 實際로는 記錄이 不充分하여 副作用에 關한 仔細한 內容은 調査할 수가 없었고 다만 顯著한 副作用에 起因하는 中斷退錄者만을 알 수 있었다. 副作用에 의한 中斷者는 HPS에 가장 많아서 16名(6.9%)이 있었고 HES 4名(1.7%), HEM 1名(0.4%), 9HER 3名(1.4%), 그리고 6HER 1名(0.4%)이 있었다. HPS와 HEM의 副作用에 의한 中斷退錄率사이에 有意한 差가 있었다.

Table 7. Radiographic Progress

Month		HPS 135 (100.0)	HES 177 (100.0)	HEM 179 (100.0)	9HER 189 (100.0)	6HER 254 (100.0)
3	No change	13(9.6)	15(8.5)	15 (8.4)	19(10.1)	27(10.6)
	Improved	108(80.0)	149(84.2)	133(74.3)	150(79.4)	198(78.0)
	-slightly	81	121	115	128	178
	-remarkably	27	28	18	22	20
	Aggravated	2(1.5)	6(3.4)	15(8.4)	9(4.8)	7(2.8)
	Unavailable	12(8.9)	7(4.0)	16(8.9)	11(5.8)	22(8.7)
6	No change	30(22.2)	38(21.5)	37(20.7)	30(15.9)	64(25.2)
	Improved	85(63.0)	119(67.2)	123(68.7)	132(69.9)	145(57.1)
	-slightly	78	115	117	124	141
	-remarkably	7	4	6	8	4
	Aggravated	4(3.0)	5(2.8)	9(5.0)	10(5.3)	10(3.9)
	Unavailable	16(11.9)	15(8.5)	10(5.6)	17(9.0)	35(13.8)
12	No change	37(27.4)	39(22.0)	52(29.1)	32(16.9)	47(18.5)
	Improved	63(46.7)	103(58.2)	83(46.4)	84(44.5)	96(37.8)
	-slightly	62	102	83	82	92
	-remarkably	1	1	0	2	4
	Aggravated	11(8.2)	7(4.0)	13(7.3)	6(3.2)	11(4.3)
	Unavailable	24(17.8)	28(15.8)	31(17.3)	67(35.5)	100(39.37)
18	No change	35(25.9)	43(24.3)	45(25.1)	27(14.3)	35(13.8)
	Improved	30(22.2)	47(26.6)	46(25.7)	26(13.8)	32(12.6)
	-slightly	30	46	46	25	32
	-remarkably	0	1	0	1	0
	Aggravated	8(5.9)	6(3.4)	8(4.5)	7(3.7)	4(1.6)
	Unavailable	62(45.9)	81(45.8)	80(44.7)	129(68.3)	183(72.1)
24	No change	38(28.2)	42(23.7)	41(22.9)	28(14.8)	26(10.2)
	Improved	9(6.7)	11(6.2)	7(3.9)	6(3.2)	10(3.9)
	-slightly	8	11	7	6	10
	-remarkably	1	0	0	0	0
	Aggravated	0	4(2.3)	4(2.2)	0	1(0.4)
	Unavailable	88(65.2)	120(67.8)	127(71.0)	155(82.0)	217(85.4)

治療 一年以內의 中斷退錄

HPS, HES 및 HEM 治療 1年以內의 中斷退錄事由 및 退錄率과 短期治療 終結時까지의 中斷退錄事由 및 退錄率은 表 8과 같다. 全體的으로는 1,194名中 260名 (21.8%)이 退錄하였다. HPS가 42.1%로 가장 높았다. HPS에서 治療拒否 患者가 가장 높아 18.5%에 達하였고 副作用에 의한 脫落도 가장 높았다. 退錄時期

는 처음 3個月이 높았고 그後は 점차 낮아지는 傾向이 있다. 退錄事由別 退錄時期는 表 9와 같다. 第 1分期에 退錄患者의 約 40%가 退錄하였고 第 2,3分期에 25%가량, 마지막 第 4分期에 約 10%가 退錄하였다. 治療拒否 退錄은 年中 큰 變化가 없었다. 副作用에 의한 退錄은 첫 3個月에 가장 높아서 80%이었고 死亡例도 첫 3個月에 가장 높았다(68.8%).

Table 8. Premature Discharge, Causes and Time

Regimen	HPS	HES	HEM	9HER	6HER	Total
Patients studied	233(100.0)	237(100.0)	231(100.0)	220(100.0)	273(100.0)	1,194(100.0)
Total premature discharge	98(42.1)	60(25.3)	52(22.5)	31(14.1)	19(7.0)	260(21.8)
Causes						
Refusal	43(18.5)	27(11.4)	22(9.5)	11(5.0)	8(2.9)	111(9.3)
Adverse reaction	16(6.9)	4(1.7)	1(0.4)	3(1.4)	1(0.4)	25(2.1)
Migration	29(12.4)	24(10.1)	21(9.0)	10(4.5)	8(2.9)	92(7.7)
Death	0	4(1.7)	5(2.2)	5(2.3)	2(0.7)	16(1.3)
Others	10(4.3)	1(0.4)	3(1.3)	2(0.9)	0	16(1.3)
Time						
0~3M	38(16.3)	21(8.9)	20(8.7)	14(6.4)	10(3.7)	103(8.6)
4~6M	22(9.4)	17(7.2)	17(7.4)	8(3.6)	9(3.3)	73(6.1)
7~9M	25(10.7)	12(5.1)	13(5.6)	9(4.1)	—	59(4.9)
10~12M	13(5.6)	10(4.2)	2(0.9)	—	—	25(2.1)

Table 9. Time of Discharge classified by Causes

Time Cause	0~3M	4~6M	7~9M	10~12M	Total
Refusal	31(27.9)	30(27.0)	34(30.6)	16(14.4)	111(100.0)
Adverse reaction	20(80.0)	3(12.0)	2(8.0)	0	25(100.0)
Migration	33(35.9)	35(38.0)	16(17.4)	8(8.7)	92(100.0)
Death	11(68.8)	2(12.5)	3(18.8)	0	16(100.0)
Others	8(50.0)	3(18.8)	4(25.0)	1(6.3)	16(100.0)
Total	103(39.6)	73(28.1)	59(22.7)	25(9.6)	260(100.0)

考 察

우리나라 保健所에서의 肺結核 治療, 豫防 및 患者 發見等を 爲한 國家結核管理體系가 樹立된지도 어언 20년이 되었다. 그間 肺結核 初治療方法으로 isoniazid 單獨療法을 始作으로 하여 다음 isoniazid+PAS 또는 isoniazid+srreptomycin의 兩者併用治療, 그後 이들의 三者併用療法으로 比較的 短時日內에 適切な 併合 處方으로 發展하여 왔다고 할 수 있겠다. 그런데 많은 나라에서 研究陣에 의하여 施行된 對照臨床試驗에서는 優秀하다고 證明이 된 isoniazid+PAS+streptomycin의 三者併用療법은 다른 많은 開發途上國家에서도 그 러했거니와 우리나라에서도 實際通常의인 治療에서는 그 效果가 對照臨床試驗의 成績에 훨씬 미치지 못하고

있었고 따라서 많은 患者들이 初治療에 失敗하였다.

肺結核 治療 失敗의 가장 큰 原因은 早期中斷과 不規則治療이다. 이와같은 잘못을 고치기 위해서는 保健 所의 各級 結核管理要員의 患者管理方法 및 態度가 向上되고 患者 및 家族들의 保健知識 및 治療態度가 向上되어야 할 것은 再論할 餘地가 없다. 그러나 한편 治療處方을 改善하여 治療에 對한 患者의 受容性을 높 이므로써 治療效果의 向上을 期待할 수도 있을 것이 다. 또한 最近 先進國家를 비롯하여 많은 開發途上國 家에서 短期療法이 開發되고 있고 各其 자기地域에 알 맞는 處方을 찾기 위해서 努力을 하고 있으며 많은 나 라에서 短期治療를 이미 通常의인 標準 初治療處方으 로 採擇하여 實施해 오고 있는 중이다. 우리나라 保健 所에서도 初治療處方을 우리나라의 現實에 맞는 處方 으로 改善하여야 할 必要性이 생겨 全國에서의 實施에

앞서서 1977年初부터 17個 保健所에서 示範事業으로서 몇가지 初治療處方を 比較試驗하기로 하였다.

本比較試驗에서는 많은 면에서 對照臨床試驗의 原則을 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 利用하였다. 한편 投藥, 追求檢査, 中斷退錄 및 副作用의 觀察管理等도 統一된 基準를 지키도록 하기는 하였으나 現存 保健所를 통한 우리나라의 結核管理體系를 그대로 利用하였기 때문에 對照臨床試驗의 경우처럼 徹底한 服藥, 追求檢査 및 副作用觀察를 施行할 수 없었으며 이點에서는 field trial에 屬하며 通常治療에 가까워진다. 本調査는 初治療處方の 效果比較도 重要하나 그에 못지 않게 우리나라의 現存 結核管理 體系 및 狀態下에서의 初治療成績을 내고 이것을 檢討하여 向後的 計劃을 세우고자 하였다는 觀點에서 볼 때는 限定된 對照臨床試驗보다는 우리의 理實을 더 잘 反映하는 것이라고 할 수 있겠다.

前述한 바와같이 實際로 對照臨床試驗에서의 成績과 通常治療에서의 成績은 差異가 나는 것이 보통이다. 對照臨床試驗에서는 嚴格한 患者의 選定基準와 履行 그리고 徹底한 規則적인 投藥 및 追求檢査를 施行할 수 있기 때문에 治療方法 또는 處方自體에 對한 正確한 效果測定을 할 수 있는 長點이 있다. 그러나 通常治療에서는 對照臨床試驗에서의 경우와 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 있어서 適應症이 되지 않는 患者도 混入되게 마련이며 服藥도 徹底하지 못하며 여러가지 原因에 의한 治療早期中斷患者가 많이 생기고 追求檢査가 規定대로 實施되지 못하는 것이 常例이다. 副作用與否의 診斷基準 및 그 內容記述도 各樣色인 경우가 허다하다. 이와같은 點을 念頭에 두고 本調査成績을 檢討해야 할 것이다.

1977年 當時 우리나라 保健所에서는 isoniazid+PAS+streptomycin(HPS)을 標準初治療方法으로 쓰고 있었다. 이것을 對照治療處方(第Ⅰ處方)으로 定하였고 다음 네가지 處方を 試驗處方으로 採擇하였다. 服用藥分量이 많으며 消化障礙를 흔히 이끄는 PAS에 對해서는 中間 患者의 受容性이 많이 떨어져 있었다. 이것을 服藥이 簡單하며 副作用도 적은 ethambutol로 交替한 處方(isoniazid+ethambutol+streptomycin HES)을 第Ⅱ處方으로 定하였다. 이處方은 短期治療處方이 나오기 以前에는 先進國家에서는 標準初治療處方으로 使用되었었고 우리나라에서도 當時 많이 쓰여지고 있었던 處方이다. 第Ⅲ處方으로는 streptomycin을 mor-

phazinamide로 交替한 處方を 採擇하였다. Streptomycin은 우리나라 保健所 및 他醫療機關에서의 施注에 相當한 問題點들이 있었고 現在도 施注率이 낮은 편이다. 그 理由는 奧地에서 注射을 놓아줄 사람이 적다는 것 그리고 注射을 놓아야 한다는 번거로움이 障礙要因이 되어왔고(조 1978) 또한가지는 매우 드물게 일어나는 streptomycin 속크에 對한 염려로 施注를 忌避하는 傾向이 있다는 點이다(홍 등 1981). 이와같은 理由로 해서 streptomycin을 代替하는 處方を 作成하였는데 代替藥劑로 morphazinamide를 採擇한 것은 그 當時까지 pyrazinamide를 肝機能檢査 施行없이 廣範圍하게 使用해본 經驗이 不足하였고 또한가지 理由는 우리나라 사람은 肝臟疾患의 有病率이 다른 나라사람에 比해서 높기 때문에 副作用이 적다고 알려져 있었던 morphazinamide를 우선 採擇하였다. 第Ⅳ 및 Ⅴ處方은 短期治療處方이다. 여기서는 streptomycin 施注問題때문에 isoniazid+streptomycin+rifampicin 대신에 isoniazid+ethambutol+rifampicin을 採擇하였다. 英國 및 佛蘭西에서의 處方은 ethambutol 또는 streptomycin을 처음 2~3個月 投與하고 그 以後에는 isoniazid+rifampicin을 所要期間동안 投與하는 것으로 되어있다(British MRC 1975, 1976. Brouet 등 1977). 우리나라에는 所謂 一次耐性이 顯著하게 높는데(金 등 1982) 이들에 對해서는 ethambutol繼續使用이 耐性發展抑制의 구실을 어느 程度 할 것으로 期待하였다. 또한 過去治療歷을 감추고 保健所에 와서 初治療를 받게되는 患者中 감추어진 獲得耐性患者(undisclosed acquired drug resistance)도 적지 않을 것으로 推定되고 있다. 이런 患者에 對해서는 ethambutol+rifampicin은 一種의 再治療구실도 하게 될 것이므로 本調査에서는 治療全期間에 걸쳐서 ethambutol을 繼續投與기로 決定하였다.

Ethambutol은 보통 通院初治療에 있어서 體重 1 kg 當 15 mg을 投與하는 것이 常例가 되어 있으므로 1日 800 mg 投與기로 하였고 rifampicin은 1日 450 mg 投與기로 하였다. 參考로 우리나라 사람과 體格 및 體重 이 비슷하다고 할 수 있는 日本과 臺灣의 例를들면 日本(日本結核病學會治療專門委員會 1974年)에서는 ethambutol을 1日 體重 1 kg 當 15 mg(750 mg~1,000 mg), 그리고 rifampicin은 1日 450 mg가 推薦되고 있다. 臺灣(臺灣省 1982)은 isoniazid+ethambutol+rifampicin(+streptomycin)의 短期治療에서 ethambutol은 1日 800 mg 그리고 rifampicin은 450 mg 또는 600 mg를 使用하고 있다. Morphazinamide는 前

述한 바 같이 肝機能檢査를 實施하지 아니하고 廣範圍하게 使用한 經驗이 없어서 1日 1,500 mg를 定하였다.

主調査分析의 基準은 다음과 같이 하였다. 첫째로 HPS, HES 및 HEM 등 1年以上 治療處方에 있어서는 1年間의 治療에서 얻어지는 菌陰轉率이다. 그리고 短期治療에 있어서는 治療終結時까지의 菌陰轉率과 治療終結 以後 1年間의 再發率이다. 두번째는 副作用의 種類, 發生頻度 및 副作用 때문에 中斷退錄되는 患者가 얼마나 되느냐 하는 것이다. 세번째는 副作用以外的 다른 原因에 의한 退錄이 問題가 된다. 이것은 副作用과 함께 患者의 受容性 또는 選好度에도 關聯이 된다.

各處方間에 背景因子는 差異가 없이 均等히 配分되어 있으므로 治療效果에 對해서 背景因子의 影響은 없었다고 할 수 있다.

治療效果는 細菌學的인 基準에 의해서 判定하고자 하였다. 모든 患者가 指示한대로 追求喀痰檢査를 모두 規則적으로 施行하였다면 治癒判定基準을 簡單하게 設定하여 判定할 수 있을 것이나 本比較調査에서는 追求喀痰檢査를 充分히 實施하지 못한 患者도 內包되어 있어서 治癒與否判斷에 問題가 되는 患者도 있게 되었다. 그래서 追求檢査가 미흡하여 判定不能인 患者 75名(8.0%)은 最終評價에서 除外할 수 밖에 없었다. 그리고 4分期別 追求 培養檢査實施에 의해서 培養結果를 알 수 있었던 患者는 每分期마다 70~85%이어서 나머지 15~20%가량은 培養結果를 알 수 없었다. 治癒判定에 있어서는 얻어진 資料를 最大限으로 살려서 評價하려고 하였으므로 治癒基準을 多樣하게 設定할 수 밖에 없게 되었다. 筆者의 基準에 同意하지 않는 讀者는 表 15中の F_3 , F_4 , F_5 등을 不明 또는 不良으로 再分類해서 成績을 내어보아도 無妨할 것이다.

感受性與否에 關係없이 2年治療處方의 全患者에서의 成績을 보면 HPS 77%, HES의 83%, HEM의 81%가 1年後에 細菌學的 基準上 良好하게 되어 80%前後의 治療率을 볼 수 있었다. 感受性患者에서는 HPS 81%, HES 92%, HEM 89%로 HPS의 成績이 낮기는 하였으나 統計적으로 有意하지 않았다. 이런 治癒率은 過去 다른 나라에서의 對照臨床試驗成績들(BMRC 1962, Bignall & Rist 1964, Doster 등 1974)과 比較해 볼 때 그 成績이 떨어지고 있는데 이것은 患者의 服藥態度에 關聯되었을 것이다. 즉 服藥이 不徹底하였기 때문이라고 할 수 있다. 특히 HPS 治療群에 있어서 過去 治療歷을 감추고 選定되었을 경우 같은 處方을 받은 것에 失望하여 服藥態度가 더욱 不誠實해졌을 것이다.

服藥態度에 關한 調査로는 Kent 등(1970)이 Kenya

에서 對照臨床試驗에서의 肺結核化學療法の 治療成績과 通常治療에서의 成績을 比較 報告한 바 있다. 그 結果 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되었다. Isoniazid+thiacetazone+streptomycin의 三者併用에서는 對照臨床試驗에서 90%가 陰轉했는데 比較해서 通常治療에서는 76%만이 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 있다. 그 原因을 分析해본 結果 服藥態度가 다르기 때문이라는 것이 밝혀졌다. 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. 다시 本調査成績을 살펴보면 結局 HPS, HES 및 HEM 사이에 處方에 의한 治療成績의 差異는 없었다고 할 수 있으며 治療效率을 올리려고 한다면 患者의 服藥을 徹底하게 하도록 諸般措施를 講求 또는 強化하는 것이 必要하다.

治療前에 isoniazid에 爲한 耐性與否를 알 수 없었던 例가 8.2%가 되었고 感受性例가 63.3%, 그리고 isoniazid에 對해서 이미 藥劑耐性이 있었던 患者가 全體의으로는 28.5%가 되었으며 處方別로 보면 HPS 23.6%, HES 26.2%, HES 32.9%이었다. Isoniazid에 對한 治療前耐性率은 1975年の 全國實態調査成績의 isoniazid 治療前 耐性率 18.5%에 比較해서 높은 편이다. Isoniazid以外的 使用藥劑에 對한 治療前耐性까지 合하면 全體의으로는 31.7%에 이르렀고 處分別로는 HPS 27.9%, HES 31.6%, HEM 33.8%이었다. 이와같이 治療前耐性率이 높은 것은 一次耐性(primary drug resistance) 患者와 감추어진 獲得耐性患者(undisclosed acquired drug resistance)가 함께 섞여져 있기 때문일 것이다. 여하튼 이들 모두 合해서 治療前에 耐性이 있었던 患者를 治療前耐性患者(pretreatment drug resistance)로 묶어서 그 成績을 내보면 HPS의 62.9%, HES의 65.4%, HEM의 69.0%가 良好하게 되었다.

治療前耐性患者에 對한 三者併用治療例로 香港의 成績(Hong Kong 1972)이 있다. 感受性患者 125名中 122名(98%)이 良好하게 되었고 治療前耐性患者 62名中 45名(73%)이 良好하게 되었다. 治療前耐性患者에 對한 三者併用治療에 比較해서 兩者併用治療의 成績은 약간 低調하였다. 東部아프리카(East African/BMRC 1963)에서의 6個月間의 isoniazid+PAS 兩者併用治療後의 結核菌 培養陰轉率은 isoniazid 感受性

患者 176名中 146名이 陰轉하여 菌陰轉率은 83%이었고 isoniazid 耐性患者 21名中 11名이 陰轉하여 陰轉率은 52%이었다. Ledwith(1964)의 報告로는 isoniazid+PAS의 兩者 12個月 治療에 의해서 isoniazid 感受性患者 139名中 135名(97%)이 陰轉되었고 isoniazid 耐性患者 32名中 24名(80%)이 陰轉하여 比較的 治療前耐性患者에서의 成績이 다른 報告에 比해서 良好한편이었다. 印度 Madras에서의 報告(Tripathy 1969)로는 isoniazid+PAS 兩者治療로 isoniazid 感受性患者 389名中 336名(86%)이 良好하게 되었고 isoniazid 耐性患者 21名中 6名(29%)만이 良好하게 되어 成績이 不良하였다. 같은 Madras(1970)에서의 isoniazid+streptomycin(+pyrazinamide)의 間歇治療에 의한 成績에서 isoniazid 耐性患者 19名中 14名이 처음에 顯著히 改善되었고 이中 8名(42%)이 陰轉되었다. Streptomycin 耐性患者 24名中 22名이 처음에 顯著하게 改善되었는데 이中 13名(54%)이 陰轉하였다. Isoniazid 및 streptomycin 兩者耐性患者는 13名中 初期에 4名이 顯著하게 改善되었으며 이中 12個月에 한名만이 陰轉되었고 1名은 繼續陽性이어서 治療를 終結하였고 2名은 早期退錄하였다고 한다. 즉 isoniazid 또는 streptomycin 單獨耐性患者의 약 절반은 좋아졌고 isoniazid 및 streptomycin 兩劑耐性인 경우에는 成績이 極히 不良하다고 結論지었다. Algeria에서의 調查報告(Abderrahim 등 1976)도 있었다. 治療初期에 短期間 isoniazid+streptomycin의 每日治療 施行後 週二回間歇療法를 實施하고 있었는데 感受性患者 306名中 247名(80.5%)이 良好하게 되었고 耐性患者 71名中 38名(53.5%)이 良好하게 되었다. 以上 몇사람의 成績을 要約한다면 治療前耐性患者에 對한 兩者併合治療는 滿足스럽지 못하였으나 三者併合治療에서는 本調査成績까지 包含하여 3分の 2가량이 好轉한다고 할 수 있겠다. 따라서 初治療의 通常治療에서는 耐度檢査를 반드시 施行할 必要는 없을 것이며 初治療後 失敗患者에 對해서만 再治療를 施行해도 늦지 않을 것이다.

肺結核 病變의 輕重의 程度와 排菌量의 多寡等이 肺結核의 化學治療에 어떤 程度의 影響을 미칠 것인가 하는 것은 이미 다른 나라의 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. 本治療의 結果로도 處方間에 有意한 差異가 없다는 것을 알 수 있었고 第2次年度의 成績에서도 特記할만한 影響이 없다는 것도 아울러 確認되었다.

初治療 第2次年度에 있어서의 再發率을 알고저하여

第1次年度末에 成績이 良好하게 된 患者를 對象으로 하여 治療第2次年度의 菌陽轉에 의한 再發率을 살펴 보았다. 前述한바와 같이 第2次年度의 追求檢査 實施率이 低調하였기 때문에 檢査할 수 있었던 患者의 成績만을 利用하여 生命表計算法에 의해서 再發率을 計算하여 그 大體의인 傾向을 알고저 하였다. 感受性患者, 治療前耐性患者 및 全患者에 있어서 HPS에 의한 治療患者의 再發率이 다른 두 處方에 比해서 有意하게 낮았으며 耐性例에서는 HES에서의 再發率이 有意하게 높았다.

胸部엑스線寫眞所見은 治療初期에는 改善度가 높았으나 時日에 지남에 따라 낮아졌다. 심한 副作用의 呼訴는 적은 편이었고 副作用으로 因한 治療中斷은 HPS에서 약간 많았으나 다른 處方群에서는 顯著하지 않았다. 여러가지 原因에 의한 全治療中斷率은 HPS群이 가장 높았다. 이것은 HPS以外的 處方을 받으리라던 期待에 어긋나게 HPS 處方을 받게 되어 治療를 中斷한 患者가 적지 않았을 것으로 推測이 된다.

6個月 및 9個月 短期治療 成績을 살펴보기는 한다. 治療前耐度與否에 關係없이 全患者에서의 成績을 보면 9HER에서 94.2% 그리고 6HER에서 94.1%가 好轉하여 治療終結時까지의 成績은 同一하였으며 對照群이라고 할 수 있는 HPS 또는 HES와는 有意한差異가 있었다. 感受性例에서도 9HER 97.0% 그리고 6HER 96.6%로 같았고 治療前耐性例에서는 9HER은 91.4%, 6HER은 87.5%가 好轉하였다. 이와같이 治療前耐性例까지 包含해서 全體的으로 90%以上の 菌陰轉을 얻었다는 것은 通常治療에 있어서는 大端히 優秀한 成績이라고 할 수 있다.

再發率調査는 前述한바와 같이 追求檢査實施率이 낮았기 때문에 生命表方式에 의해서 推定할 수 밖에 없었으나 大體의인 趨勢를 反映하는 것이라고 볼 수 있을 것이다. 治療前耐性에 關係없이 全患者에서 볼 때 9HER에서의 再發率이 3.3% 그리고 6HER에서 14.3%로 有意한 差異가 있었다. 感受性例에서는 9HER에서 2.6%, 6HER에서 13.3%가 再發하였고 耐性例에서는 9HER에서 5.3% 그리고 6HER에서 19.3%가 再發하였다. 9HER와 6HER의 再發率은 서로 有意한 差異가 있었으나 같은 處方안에서는 感受性例와 治療前耐性例의 再發率間에는 有意한 差異가 없었다.

病類別 區分에 의한 輕重例別再發率에는 差異가 없었다. 그러나 6HER에 있어서 大量排菌(Ⅱ, Ⅲ)患者群의 再發率은 有意하게 높았다.

胸部엑스線寫眞 所見의 變化도 2年治療處方群과 同

一하며 治療終結以後에도 繼續 所見이 改善되는 例가 적지 않았다. 副作用의 呼訴도 적었고 副作用에 의한 退錄은 大端히 적어서 9HER에서 2名 그리고 6HER에서 1名밖에 없었다. 그리고 治療早期中斷率도 1年治療處方群에 比해서 顯著하게 낮았다. 이를 綜合해보면 菌陰轉率, 9HER에서의 再發率, 副作用에 의한 治療中斷率 및 全體의인 早期中斷率等 모든 면에서 短期治療의 成績이 有意하게 良好하였으나 다만 6HER에서의 治療終結後의 再發率만이 不良하였다. 이 成績은 British MRC(1975, 1976)나 Brouet and Roussell (1977)의 對照臨床成績보다는 低調한 편이나 通常治療成績으로는 大端히 優秀하다고 할 수 있다. 우리나라에서의 病院來院 患者에 對한 短期治療報告(윤等 1978, 이等 1981)에 의하면 isoniazid, streptomycin, ethambutol, rifampicin, pyrazinamide 등에 의한 四者併用 9個月治療 患者 50名 全員이 菌陰轉에 成功하였고 治療終結後 3名이 再發하였다고 한다.

肺結核의 治療效率 測定 또는 評價에 있어서 Nagpaul(1972)은 對照臨床試驗에서 얻어진 成績은 適切하고 良好한 條件下에서 얻을 수 있는 最高의 成績으로써 efficacy 라고 表現하며 이에 比해서 여러가지 與件이 다른 條件下에서의 成績을 efficiency 라고 表現하자고 提案한 바 있다. 이에 따르면 本調査成績은 efficiency 에 屬한다고 할 수 있겠다. efficacy 를 “效果”로 그리고 efficiency 를 “效率”로 우선 翻譯해서 使用해 볼까한다. 그리고 實際로 治療를 始作한 患者中 과연 몇명이 治療되었느냐 하는 것을 알고져 한다면 첫째로 定해진 期間동안의 治療를 끝마칠 수 있었던 患者가 몇명이나 되며 둘째는 이들中 몇명이 菌陰轉이 되었느냐 그리고 셋째는 菌陰轉된 患者中 몇명이 再發하지 않고 良好한 狀態를 繼續維持하였느냐 하는 것을 計算해야 할 것이다. 勿論 本調査에서 治療中斷한 患者가 모두 實際 抗結核化學治療를 포기한 것은 아닐 것이고 그中 一部는 어떤 形態로든 治療를 받았을 可能性도 있다. 그러나 여기서는 中斷退錄한 患者는 일단 治療失敗者로 간주하고 計算해 보면 治療效率의 計算은 다음과 같이 하던 될 것이다.

實際治療患者數 = [治療를 始作한 患者數] × [1 - 早期中斷退錄率] × [菌陰轉率] × [1 - 再發率]

治療를 始作한 患者數를 100 또는 1로 하고 計算하면 治療效率이 나올 것이다. 計算結果 9HER의 治療效率이 가장 높아서 78.4%가 되고 다음이 6HER 75.0%, HEM 57.0%, HES 52.4% 그리고 HPS가 가장 낮아서 43.6%이었다. 즉 9個月短期治療의 治療效

率이 가장 좋았다고 할 수 있다.

本試驗의 中間調査結果를 土臺로 해서 우선 그때 당시의 保健所 標準初治療處方이었던 isoniazid+PAS+streptomycin을 1979년에 全國의으로 isoniazid+ethambutol+streptomycin으로 變更했다. 그리고 이어 1980년에는 忠淸北道에서 菌陽性患者에 對한 標準初治療處方으로 9個月短期治療가 始作되었으며 그結果 通常治療에서도 成績이 良好하여 現在 每年 段階의으로 擴大實施 해오고 있으며 가까운 將來에 全國에 適用될 것으로 期待되고 있다.

結 論

現結核管理體系內에서 肺結核 初治療處方の 治療效率을 比較하였다. 17個保健所에서 過去治療歴이 없는 患者를 對象으로 하여 治療를 實施하였다. 治療處方은 2年治療處方으로 isoniazid+PAS+streptomycin(HPS); isoniazid+ethambutol+streptomycin(HES); isoniazid+ethambutol+morphazinaamide(HEM)와 短期治療處方은 isoniazid+ethambutol+rifampicin(9HER) 9個月, isoniazid+EMB+rifampicin (6HER) 6個月으로 하였다.

一次로 1,339名이 選定되어 處方을 無作爲 配定하였으며 이中 治療開始前의 要因들에 의해서 145名이 除外되고 1,194名이 治療의 主對象이 되었다. 이들中 260名이 早期中斷退錄을 하였고 75名은 追求檢査가 極히 未備되어 있어서 除外하였으며 남여지 859名을 對象으로 해서 菌陰轉率을 調査하였다.

治療 1年後 細菌學의 基準에 의해서 HPS 124名中 96名(77.4%), HES 162名中 134名(82.7%), HEM 165名中 134名(81.2%)이 良好하게 되었고 短期治療에서는 治療終結時까지 9HER 172名中 162名(94.2%) 그리고 6HER 236名中 222名(94.1%)가 好轉하였다.

2年治療處方の 第2次年度에서의 再發率 그리고 短期治療 終結後의 菌陽轉 再發率(生命表 計算에 의함)은 HPS 2.8%, HES 15.2%, HEM 9.5%, 9HER 3.3%, 6HER 14.3%이었다.

副作用은 顯著하지 않았다. 早期中斷率은 HPS가 가장 높아서 42.1%에 이르렀고 HES 25.3%, HEM 22.5%, 9HER 14.1%, 6HER 7.0%이었다.

菌陰轉率, 再發率, 副作用에 의한 治療中斷率 및 其他早期中斷退錄率들의 綜合 檢討結果 9HER이 가장 優秀하였다.

本 示範事業을 위하여 1977년에 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, 故 宋浩星, 李起鎬, 李燦世, 韓鏞徹)를 두었고 研究委員會(委員長 金成鎮)가 本事業의 全般의인 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 等에 있어 保健社會部 保健局 成有運, 申龍達 二 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 李榮復, 張商鎮, 崔聖植 事務官을 비롯하여 金基完, 金仁澤, 黃琴福 諸氏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), 忠南(吳在璣), 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 教授(翰林醫大), 李沅永 教授(延世醫大), 李正熙 教授(漢陽醫大)가 담당하였다.

本 事業 對象患者의 治療成績 分析 및 評價方法에 대하여 世界保健機構 結核顧問官 Dr. Pierce Kent 의 도움을 받았다.

本 示範事業에 參與한 保健所는 다음과 같다. 서울特別市: 鍾路區, 麻浦區, 龍山區, 冠岳區, 釜山直轄市: 東區, 京畿道: 廣州郡, 仁川南區: 忠清南道: 大田中區, 大田東區, 天原郡, 燕岐郡; 全羅北道: 全州市, 完州郡; 全羅南道: 光州東區, 海南郡, 潭陽郡; 慶尙北道: 大邱西區, 月城郡.

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: 具燾晝, 李昌周, 李徵範, 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, 박용주, 서정자, 박지영, 최중자, 이정자, 신옥자, 이순옥, 한정희, 김윤숙)의 行政支援을 받았다.

該當 各 保健所長, 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 等이 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 감사드립니다.

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 밝혀 둔다.

서울: 박상득, 김은경(종로), 송재규(마포), 류재선(용산), 양월용(관악)

부산: 황정순(동구)

경기: 김혜경(광주), 임영순(인천남구)

충남: 김화자, 이은자(대전중구), 박문희(대전동구), 진선하, 정복임(천원), 원종섭, 이찬희, 김은숙(연기)

전북: 김영희(전주), 조원식(완주)

전남: 서금자, 정태숙(광주동구), 이금섭(해남), 전충선(담양)

경북: 정영상, 박정자(대구서구), 백규준(월성)

參 考 文 獻

Abderrahim K, Chaulet P, Oussedik N, Amrane R, Si Hassan C, and Mercer N: Practical results of standard first-line treatment in pulmonary tuberculosis: influence of primary resistance. *Bull Int Un Tuberc.*, 1976, 51:359

Bignall JR and Rist N: An international investigation of the efficacy of chemotherapy in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. A trial directed by the Committee on Treatment and the Committee on Bacteriology and Immunology of the International Union against Tuberculosis. *Bull Int Un Tuberc.*, 1964, 34:79

British Medical Research Council: Long term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. *Tubercle.* 1962, 43:201

British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975, ii:117, *ibid*, 1976, ii: 1102

Brouet G and Roussel G: Essai 6, 9, 12 Methodologie Globale et Synthese des Resultats (Trial 6, 9, 12 overall methods and results). *Rev Franc Mal Resp.*, Suppl 1. 1977 5:5

조문환: 보진소 등록 결핵환자의 streptomycin 주사시 주 실패. 결핵 및 호흡기질환, 1978, 25:129

Doster B, Murray FJ, Newman R and Woolpert SF: Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service

- Tuberculosis Therapy Trials. *Amer Rev Respir Dis.*, 1973 107:177
- East African/British Medical Research Council Pretreatment Drug Resistance Report: Influence of pretreatment bacterial resistance to isoniazid, thiacetazone or PAS on the response to chemotherapy. *Tubercle.* 1963, 44:393
- Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/British Medical Research Council Investigation: A study of Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Amer Rev Respir Dis.*, 1972, 106:1
- 홍영표, 장승철 : 스트렙토마이신 과민성 속크에 대한 조사성적. 결핵 및 호흡기질환, 1981, 28:1
- 日本結核病學會治療專門委員會 : 結核化學療法에 關한 見解(專門委員會報告). 結核(日), 1974, 49:349
- Kent PW, Fox W, Miller AB, Nunn AJ, Tall R and Mitchison DA: The therapy of pulmonary tuberculosis in Keya: 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. 1976, 23: 185
- 金尙材, 金成鎮, 裴吉漢 : 第4次 結核實態調查에서 發見된 肺結核患者로부터 分離된 結核菌의 各種抗結核劑에 對한 感受性에 關한 研究. 결핵 및 호흡기질환, 1982, 29:1
- Ledwith JW: The clinical significance of primary drug resistance in tuberculosis as judged in a military population, 1960-1963. *Amer Rev Respir Dis.*, 1964, 90:516
- 이명혜, 한성구, 심영수, 한용철 : 폐결핵치료에 있어서 단기요법의 성과. 결핵 및 호흡기질환, 1981. 28:145
- Nagpaul DR: Results of chemotherapy under programme conditions. Presented at the Indian Medical Research Symposium on Tuberculosis, held in February 1972
- 臺灣省防癆局 : 臺灣省的 防癆工作 民國六十五年~七十年. 丙・開放性肺結核病人之登記及免費治療. 1982年 3月. p. 99.
- Tripathy SP, Menon NK, Mitchison DA, Narayana ASL, Somasundaram PA, Stott H and Velu S.: Response to treatment with isoniazid plus PAS of tuberculous patients with primary isoniazid resistance. *Tubercle.* 1969, 50:257
- Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull Wld Hlth Org.*, 1970, 43:143
- 윤광선, 허성호, 김선영, 노용호, 김유영, 한용철 : 폐결핵치료에 있어서 단기요법의 시도. 결핵 및 호흡기질환, 1978, 25:161

Annex

Table 9. Number of Patients with Resistance to Relevant Drug(s)

	HPS	HES	HEM	9HER	6HER	Total
No. of patients assessed	233(100.0)	237(100.0)	231(100.0)	220(100.0)	273(100.0)	1,194(100.0)
Resistant to relevant drug(s)	65(27.9)	75(27.9)	78(33.8)	74(33.6)	86(31.5)	378(31.7)
INH	29	39	52	59	71	250
PAS	3	8	—	—	—	11
SM	6	0	—	—	—	6
INH+PAS	5	0	0	0	0	5
INH+SM	12	10	0	0	0	22
PAS+SM	1	0	—	0	—	1
INH+PAS+SM	9	0	0	0	0	9
EMB	—	4	2	2	1	9
INH+EMB	0	7	24	7	8	46
SM+EMB	0	1	0	0	0	1
INH+SM+EMB	0	6	0	0	0	6
RMP	—	—	—	5	5	10
INH+EMB+RMP	0	0	0	1	1	2

Table 10. Results of Quarterly Culture Examinations for Patients in the Main Comparison-Whole Patients

Month	Regimen	No. of patients assessed	No. of patients dropped out	No. of tuberculous death	Culture positive	Culture negative	Culture not available
3	HPS	233(100.0)	38(16.3)	0	25(10.7)	118(50.6)	52(22.3)
	HES	237(100.0)	19(8.0)	2(0.8)	34(14.3)	140(59.1)	42(17.7)
	HEM	231(100.0)	19(8.2)	1(0.4)	33(14.3)	132(57.1)	46(19.9)
	9HER	220(100.0)	11(5.0)	3(1.4)	15(6.8)	148(67.3)	43(19.5)
	6HER	273(100.0)	8(2.9)	2(0.7)	19(7.0)	204(74.7)	40(14.7)
6	HPS	195(100.0)	22(11.3)	0	22(11.3)	101(51.8)	50(25.6)
	HES	216(100.0)	16(7.4)	1(0.5)	19(8.8)	135(62.5)	45(20.8)
	HEM	211(100.0)	16(7.6)	1(0.5)	26(12.3)	129(61.1)	39(18.5)
	9HER	206(100.0)	8(3.9)	0	8(3.9)	146(70.9)	44(21.4)
	6HER	263(100.0)	9(3.4)	0	12(4.6)	208(79.1)	34(12.9)
9	HPS	173(100.0)	25(14.5)	0	22(12.7)	89(51.4)	37(21.4)
	HES	199(100.0)	12(6.0)	0	18(9.0)	127(63.8)	42(21.1)
	HEM	194(100.0)	12(6.2)	1(0.5)	25(12.9)	113(58.2)	43(22.2)
	9HER	198(100.0)	9(4.5)	0	6(3.0)	156(78.8)	27(13.6)
12	HPS	148(100.0)	13(8.8)	0	29(19.6)	77(52.0)	29(19.6)
	HES	187(100.0)	10(5.3)	0	25(13.4)	117(62.6)	35(18.7)
	HEM	181(100.0)	2(1.1)	0	23(12.7)	126(69.6)	30(16.6)

Table 11. Results of Quarterly Culture Examinations for Patients in the Main Comparison-
Patients with pretreatment sensitivity

Month	Regimen	No. of patients assessed	No. of patients dropped out	No. of tuberculous death	Culture positive	Culture negative	Culture not available
3	HPS	146(100.0)	20(13.7)	0	12(8.2)	80(54.8)	34(23.3)
	HES	144(100.0)	11(7.6)	0	17(11.8)	94(65.3)	22(15.3)
	HEM	134(100.0)	9(6.7)	1(0.7)	20(14.9)	76(56.7)	28(20.9)
	9HER	128(100.0)	7(5.5)	0	9(7.0)	83(64.8)	29(22.7)
	6HER	166(100.0)	4(2.4)	2(1.2)	10(6.0)	130(78.3)	20(12.0)
6	HPS	126(100.0)	15(11.9)	0	7(5.6)	73(57.9)	31(24.6)
	HES	133(100.0)	10(7.5)	0	4(3.0)	93(69.9)	26(19.5)
	HEM	124(100.0)	14(11.3)	0	8(6.5)	75(60.5)	27(21.8)
	9HER	121(100.0)	5(4.1)	0	3(2.5)	92(76.0)	21(17.4)
	6HER	160(100.0)	7(4.4)	0	5(3.1)	132(82.5)	16(10.0)
9	HPS	111(100.0)	19(17.1)	0	10(9.0)	58(52.3)	24(21.6)
	HES	123(100.0)	6(4.9)	0	6(4.9)	88(71.5)	23(18.7)
	HEM	110(100.0)	9(8.2)	0	13(11.8)	67(60.9)	21(19.1)
	9HER	116(100.0)	6(5.2)	0	2(1.7)	94(81.0)	14(12.1)
12	HPS	92(100.0)	7(7.6)	0	14(15.2)	54(58.7)	17(18.5)
	HES	117(100.0)	8(6.8)	0	8(6.8)	78(66.7)	23(19.7)
	HEM	101(100.0)	2(2.0)	0	9(9.0)	73(72.3)	17(16.8)

Table 12. Results of Quarterly Culture Examinations for Patients in the Main Comparison-
Patients with pretreatment resistance

Month	Regimen	No. of patients assessed	No. of patients dropped out	No. of tuberculous death	Culture positive	Culture negative	Culture not available
3	HPS	65(100.0)	12(18.5)	0	13(20.0)	26(40.0)	14(21.5)
	HES	75(100.0)	5(6.7)	1(1.3)	15(20.0)	38(50.7)	16(21.3)
	HEM	78(100.0)	9(11.5)	0	11(14.1)	41(52.6)	17(21.8)
	9HER	74(100.0)	3(4.1)	2(2.7)	6(8.1)	51(68.9)	12(16.2)
	6HER	86(100.0)	3(3.5)	0	9(10.5)	56(65.1)	18(20.9)
6	HPS	53(100.0)	6(11.3)	0	14(26.4)	2(39.6)	12(22.6)
	HES	69(100.0)	4(5.8)	1(1.4)	14(20.3)	32(46.4)	18(26.1)
	HEM	69(100.0)	1(1.4)	1(1.4)	16(23.2)	41(59.4)	10(14.5)
	9HER	69(100.0)	2(2.9)	0	4(5.8)	44(63.8)	19(27.5)
	6HER	83(100.0)	1(1.2)	0	7(8.4)	62(74.7)	13(15.7)
9	HPS	47(100.0)	1(2.1)	0	12(25.5)	23(48.9)	11(23.4)
	HES	64(100.0)	6(9.4)	0	12(18.8)	30(46.9)	16(25.0)
	HEM	67(100.0)	3(4.5)	1(1.5)	9(13.4)	36(53.7)	18(26.9)
	9HER	67(100.0)	1(1.5)	0	4(6.0)	53(79.1)	9(13.4)
12	HPS	46(100.0)	6(13.0)	0	15(32.6)	17(37.0)	8(17.4)
	HES	58(100.0)	1(1.7)	0	15(25.9)	32(55.2)	10(17.2)
	HEM	63(100.0)	0	0	12(19.0)	40(63.5)	11(17.5)

Table 13. Results of Quarterly Culture Examinations for Patients in the Main Comparison-
Patients with pretreatment Sensitivity unavailable

Month	Regimen	No. of patients assessed	No. of patients dropped out	No. of tuberculous death	Culture positive	Culture negative	Culture not available
3	HPS	22(100.0)	6(27.3)	0	0	12(54.5)	4(18.2)
	HES	18(100.0)	3(16.7)	1(5.6)	2(11.1)	8(44.4)	4(22.2)
	HEM	19(100.0)	1(5.3)	0	2(10.5)	15(78.9)	1(5.3)
	9HER	18(100.0)	1(5.5)	1(5.5)	0	14(77.8)	2(11.1)
	6HER	21(100.0)	1(4.8)	0	0	18(85.7)	2(9.5)
6	HPS	16(100.0)	1(6.3)	0	1(6.3)	7(43.8)	7(43.8)
	HES	14(100.0)	2(14.3)	0	1(7.1)	10(71.4)	1(7.1)
	HEM	18(100.0)	1(5.5)	0	2(11.1)	13(72.2)	2(11.1)
	9HER	16(100.0)	1(6.3)	0	1(6.3)	10(62.5)	4(25.0)
	6HER	20(100.0)	1(5.0)	0	0	14(70.0)	5(25.0)
9	HPS	15(100.0)	5(33.3)	0	0	8(53.3)	2(13.3)
	HES	12(100.0)	0	0	0	9(75.0)	3(25.0)
	HEM	17(100.0)	0	0	3(17.6)	10(58.8)	4(23.5)
	9HER	15(100.0)	2(13.3)	0	0	9(60.0)	4(26.7)
12	HPS	10(100.0)	0	0	0	6(60.0)	4(40.0)
	HES	12(100.0)	1(8.3)	0	2(16.7)	7(58.3)	2(16.7)
	HEM	16(100.0)	0	0	2(11.8)	13(76.5)	2(11.8)

Table 14. Accomplishment of Follow-up Culture Examinations(Contaminations Excluded)

Month	Regimen	No. of eligibles	No. examined(%)
3	HPS	195	143(73.3)
	HES	216	174(80.6)
	HEM	211	165(78.2)
	9HER	206	163(79.1)
	6HER	263	223(84.8)
6	HPS	173	123(71.1)
	HES	199	154(77.4)
	HEM	194	155(79.9)
	9HER	198	154(77.8)
	6HER	254	220(86.6)
9	HPS	148	111(75.0)
	HES	187	145(77.5)
	HEM	181	138(76.2)
	9HER	189	162(85.7)
12	HPS	135	106(78.5)
	HES	177	142(80.2)
	HEM	179	149(83.2)

Table 15. Bacteriological Status at the End Point of Chemotherapy, at Months 12, 12, 12, 9 or 6 for the Five Regimens respectively

Regimen	HPS	HES	HEM	9HER	6HER
Assessed at month	12	12	12	9	6
<i>Whole patients</i>					
No. of patients assessed	124(100.0)	162(100.0)	165(100.0)	172(100.0)	236(100.0)
Favourable	96(77.4)	134(82.7)	134(81.2)	162(94.2)	222(94.1)
F ₁	53	92	89	77	104
F ₂	30	28	24	67	89
F ₃	7	0	4	18	13
F ₄	2	7	5	—	—
F ₅	4	7	12	—	16
Doubtful	9(7.2)	6(3.7)	5(3.0)	3(1.7)	2(0.8)
Unfavourable	19(15.3)	22(13.6)	26(15.8)	7(4.1)	12(5.1)
<i>Patients with pretreatment sensitivity</i>					
No. of patients assessed	80(100.0)	100(100.0)	90(100.0)	102(100.0)	147(100.0)
Favourable	65(81.3)	92(92.0)	80(88.9)	99(97.0)	142(96.6)
F ₁	39	62	54	48	72
F ₂	19	22	12	40	54
F ₃	2	0	2	11	9
F ₄	2	4	3	—	—
F ₅	3	4	9	—	7
Doubtful	5(6.2)	4(4.0)	2(2.2)	1(1.0)	2(1.4)
Unfavourable	10(12.5)	4(4.0)	8(8.9)	2(2.0)	3(2.0)
<i>Patients with pertreatment resistance</i>					
No. of patients assessed	35(100.0)	52(100.0)	58(100.0)	58(100.0)	72(100.0)
Favourable	22(62.9)	34(65.4)	40(69.0)	53(91.4)	63(87.5)
F ₁	11	23	26	25	28
F ₂	6	6	10	23	26
F ₃	4	0	2	5	4
F ₄	0	2	0	—	—
F ₅	1	3	2	—	5
Doubtful	4(11.4)	1(1.9)	2(3.4)	0	0
Unfavourable	9(25.7)	17(32.7)	16(27.6)	5(8.6)	9(12.5)

Patients with pretreatment sensitivity unavailable

No. of patients assessed	9	10	17	12	17
Favourable	9	8	14	10	17
F ₁	3	7	9	4	4
F ₂	5	0	2	4	9
F ₃	1	0	0	2	0
F ₄	0	1	2	—	—
F ₅	0	0	1	—	4
Doubtful	0	1	1	2	0
Unfavourable	0	1	2	0	0

Legend

Favourable

F₁: 3 consecutive negative, no positive in months 6-12 in regimens HPS, HES and HEM; or
in months 6-9 in 9HER; or
in months 3-6 in 6HER

F₂: 2 consecutive negative, no positive in the same months as classified above.

F₃: One positive in earlier part of months 6-12 and 2 or more negatives in the later part of months 6-12 in HPS, HES and HEM; or

2 consecutive negative, no positive in months 3-9 in 9HER;

or one positive at month 3, and either all negatives in months 5-6 or one negative in months 5-6 and at least one more negative immediately following termination in 6HER

F₄: 2 consecutive negative, no positive in months 1-12 in HPS, HES and HEM.

F₅: One isolated positive among string of more than 3 negatives in HPS, HES and HEM; or
one negative in months 3-6, at least one more negative immediately following termination in 6HER

Doubtful

One positive at month 12, with two or more previous negatives in HPS, HES and HEM; or
one positive at month 6 or 9, with at least two negatives in months 6-9 or with one negative immediately after termination of treatment in 9HER; or

one positive at month 3 and one negative at month 6, one positive either in month 3 or 6 with one previous negative and 2 or more negatives later, or one scanty positive between two negatives in 6HER.

Unfavourable

Two or more positives in months 6-12 in HPS, HES and HEM, or
in months 6-9 in 9HER, or
in months 5-6 in 6HER.