항결핵 단기요법의 추구검사

서울대학교 의과대학 내과학교실

최병휘 · 김용훈 · 우준희 · 이영현 · 심영수 · 김건열 · 한용철

= Abstract =

Follow-up Study of Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis

Byoung Whui Choi, M.D., Yong Hoon Kim, M.D., Jun Hee Woo, M.D., Young Hyun Lee, M.D.
Young Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

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

A clinical study was done on 381 pulmonary tuberculosis patients treated with streptomycin, isoniazid, rifampicin and pyrazinamide(SHRZ).

Out of 381 patients, 197(51.7%) have completed the prescribed duration or more of the treatment and 184 patients(48.3%) have dropped out due to various reasons. Among 197 patients who have completed the chemotherapy, 82 patients have been treated beyond the 9 months treatment due to mainly drug resistance and retreatment. The most common cause of premature interruption was drop-out against advice.

One hundred twelve patients have been followed up for more than 6 months after the termination of chemotherapy, and 86 were followed up for more than twelve months. There were no relapse at all.

Among 279 patients who have been on treatment for more than one month, 58 patients (20.9%) experienced adverse reactions: 22(7.9%) changed the regimen; others unchanged. The most frequent adverse reaction was hepatotoxicity.

In conclusion, SHRZ for 9 month was very effective, however, change of regimen might be necessary in case of side effect or drug-resistant case.

서론

우리나라에 있어서 폐결핵은 아직도 국가보건의 중요한 문제로 되어 있다. 1965년 제 1차 결핵실태조사와 1980년 제 4차 조사를 비교하면 흉부 엑스선상 폐결핵 유병율은 5.1%에서 2.5%로 현저히 감소하였고 폐결핵 환자수는 약 125만명에서 약 85만명으로, 균양성 환자수는 약 25만명에서 약 18만명으로 줄었으나 아직 외국에 비해 높은 유병율을 보이고 있다^{1,2)}. 또 내성

균의 발현율은 38.0%에서 47.5%로 증가하는 추세를 보여 심각한 문제로 대두되고 있다^{1,2)}.

재래의 표준처방인 isoniazid, para-aminosalicylic acid, streptomycin 초기사용의 3차요법의 치료효과는 확실히 알려져 있다³⁾. 그러나 18~24개월의 장기치료를 요하므로 우리나라를 비롯한 개발도상국들에서 치료의 조기중단이 치료실패의 중요한 원인이다²⁾. 그러므로 치료기간을 단축하면 치료의 조기중단을 감소시킬 수 있을 것으로 사료되었으며 1970년대에 항결핵제인 rifampicin이 개발된 후 Fox 등이 단기요법을 시도한 이래 rifampicin을 포함한 강력한 항결핵제의 병행요법으로 치료기간을 단축시키기 위한 많은 시도가 계속

* 본 연구는 1981년 大韓結核學會 學術補助費에 의해서 施行되었음.

되고 있다⁴⁻¹⁶⁾.

이에 저자들은 9개월 단기요법의 효과, 부작용, 재발율을 알아보고자 1979년 9월부터 1981년 2월까지 서울대학교병원에서 결핵으로 진단받고 streptomycin(S) isoniazid(H) rifampicin(R) pyrazinamide(Z)의 4차요법(이후 SHRZ로 약함)으로 치료를 시작한 환자들에서 아래의 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1979년 9월부터 1981년 2월까지 서울대학교병원 내과에 내원한 결핵균(도말 및 배양) 양성 폐결핵환자와 흉부엑스선 사진상 활동성 폐결핵으로 진단된 환자들 381명을 대상으로 하였으며 추후검사는 위 환자들에서 9개월 단기 요법을 실시한 112명과 치료를 10개월이 후에 종결한 82명에서 실시하였다. 단기요법을 실시한 환자들의 성별은 남자가 54명(48.2%) 여자가 58명(51.8%)으로 비슷하였다(표 1). 연령분포는 20대가 65명(58.0%)으로 제일 많았으며 30대, 15세이상의 10대, 40대 순서이었다(표 1). 이들에서 폐결핵의 정도는 경증이 63명(56.2%)으로 제일 많았고 속립성 결핵도 1명 있었다(표 1). 이들 중 90명(80.4%)에서 객담검사가 가능했는데 53명(47.4%)이 양성이었다.

2. 방 법

처방은 황산스트렙토마이신 0.5~1.0 g을 첫 2개월

Table 1. Characteristics of Patients(SHRZ)

Total	112(100 %)
Male	54(48.2%)
Female	58(51.8%)
Age	
15~19	15(13.4%)
20~29	65(58.0%)
30~39	18(16.1%)
40~49	11(9.8%)
50~59	3(2.7%)
over 60	0
Extent of the disease	
Minimal	63(56.2%)
Mod. advanced	43(38.4%)
Far advanced	6(5.4%)*
Sputum microscopy and culture	
Positive	53(47.4%)
Negative	37(33.0%)
Not examined	22(19.6%)

* Including 1 miliary tuberculosis

은 주 6회, 이후 4개월은 주 2회로 총 6개월 근무하였
고 isoniazid 300~400 mg, rifampicin 450~600 mg,
pyrazinamide 1.0~2.0 g을 체중이나 나이에 따라 증
량 또 감량하여 매일 9개월 투약함을 원칙으로 하였다
(그림 1).

Fig. 1. Regimen

치료 중에 결핵약의 효과를 판정키 위하여 흉부 엑스선검사를 1개월 또는 2개월마다 실시하였고 부작용을 판정키 위하여 SGOT, SGPT를 1개월 또는 2개월 간격으로 검사하였다. 그외에 혈청 요산치, 객담검사, 혈액학적 검사 등은 필요할 경우에 실시하였다. 간독성은 SGOT 나 SGPT가 30 IU/ml 이상으로 판정하였고(정상은 각각 16이하), 고요산혈증은 9.0 mg% 이상으로 판정하였다(정상은 7 mg%이하). SGOT 나 SGPT가 100 IU/ml 이상이거나 SGOT 나 SGPT가 100 IU/ml 이하이더라도 간독성에 의한 구토, 구역 및 전신쇠약감등의 증상이 심할경우 처방을 수정하였으며 관절통이나 소화기장애, 파민성반응이 나타날때 저자(한)가 판정하여 심하다고 생각될 경우에 처방을 수정하였다.

재발은 치료 종결후 1, 3, 6, 12개월에 흉부 엑스선검사와 이학적 진찰을 실시하여 흉부 엑스선상 또는 환자가 기침, 가래등의 증상이 있어 재발이 의심되면 객담 도말 및 배양검사를 실시하여 판정하였다.

성 적

SHRZ로 치료를 시작한 381명에서 중간 탈락은 184명(48.3%)이었다(표 2). 그중 환자가 임의로 탈락된 예가 151명(39.6%)으로 제일 많았고 약제 부작용, 약제내성, 타병원으로 전원 등의 순서이었다. 치료를 종결한 환자는 197명(51.7%)이었는데 이중 112명(29.4%)이 9개월 단기요법을 실시하였으며, 82명(21.5%)은 10개월이상의 장기치료를 하였고 9개월전에 치료를 종결한 환자도 3명 있었다. 치료기간에 따라 살펴보면(표 3). 환자가 임의로 탈락한 예는 첫 1~2개월이 대부분이었으며 그후 점차 감소하였다. 약제 부작용은 전반기에 많았으나 6개월 이후에도 6명이나 있었다. 치료를 받았으나 60명은 12개월내에 약을 종결하였으며 22명(11.1%)은 1년이상의 치료를 받았다. 장기치

Table 2. Reasons for Discontinuation(SHRZ)

Total admitted	381(100 %)
Premature discontinuation	184(48.3%)
Drop-out	151(39.6%)
Side effect	22(5.8%)
Drug resistance	6(1.6%)
Transfer to other clinic	5(1.3%)
Treatment completed	197(51.7%)
Short-course chemotherapy	112(29.4%)
Prolonged chemotherapy	82(21.5%)
Shorter chemotherapy*	3(0.8%)

* Less than 9 months.

료를 받은 환자들을 보면(표 4) 약제내성이 있거나 재치료자가 20명(12.2%)으로 제일 많았으며 임의로 투약했던 환자가 12명이었고, 당뇨병 등의 타질환이 있었기 때문인 환자도 12명이었다. 불규칙하게 치료를 받았던 환자가 11명, 골결핵, 혹은 장결핵 등의 폐외성 결핵을 동반했던 환자가 9명, 부작용이 있어 잠시 중단했던 환자가 3명이었다. 불확실했던 환자도 15명이나 되었다.

단기요법을 실시했던 112명 중 86명(76.8%)에서는 6개월이상, 67명(57.8%)에서는 1년이상 추적조사가 되었는데 재발된 예는 없었다(표 5). 장기치료를 했던 82명의 환자들에서는 43명(52.4%)이 6개월이상, 23명(28.0%)이 1년이상 추적조사가 되었는데 이들에서도 재발은 없었다. 표 5에서 장기치료자들에서보다 9개월 단기치료자들이 더 추적조사가 잘 되었음을 알 수 있었다. 9개월전에 치료를 종결했던 3명 중 6개월이상 추적조사된 2명도 재발하지 않았다.

치료도중 약제부작용의 빈도를 보면 1개월이상 치료 받았던 환자 279명중 58명(20.8%)에서 부작용이 있었다(표 6). 이중 처방을 바꿔야 했던 환자가 22명(7.9

Table 3. Reasons for Discontinuation by Duration of chemotherapy(SHRZ).

Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	≤18	>18	Total No. (%)
Reason	0 1/4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	≤18	>18	Total No. (%)
Complete treatment	—	—	—	—	—	—	1	1	1	112	18	13	29	16	6	197(51.7)
Drop-out	47	18	30	23	8	4	7	6	5	3	—	—	—	—	—	151(39.6)
Side effect	—	7	6	2	1	—	—	2	—	3	—	1*	—	—	—	22(5.8)
Drug resistance	—	—	—	3	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	6(1.6)
Transfer to other clinic	—	—	—	2	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	5(1.3)

* Combined with diabetes mellitus.

Table 4. Reasons for Prolonged Chemotherapy(SHRZ)

Reason	Month	10Mo. No.	11Mo. No.	12Mo. No.	18Mo. No.	18Mo. No.	Total	
							No.	%
Drug-resistance or retreatment		—	1	7	10	2	20	10.2
Self-treatment		2	3	3	2	2	12	6.1
Other disease		4	2	5	1	—	12*	6.1
Irregular treatment		2	3	4	1	—	11	5.6
Other tuberculous diseases		1	2	4	1	1	9	4.6
Side effect		1	—	2	—	—	3	1.5
Uncertain		8	2	4	1	—	15	7.6
Total		18	13	29	16	6	82	41.6

* 10 patients with diabetes mellitus, 1 patient with renal disease, and 1 patient with heart disease.

Table 5. Follow-up for Relapse after Termination of Chemotherapy

No. of patients Completed chemotherapy		Followed-up for			
		6 months		12 months	
		No. of patients assessed	Relapse	No. of patients assessed	Relapse
Total	194(100%)	129(66.5%)	0	90(46.4%)	0
Short-course chemotherapy	112(100%)	86(76.8%)	0	67(59.8%)	0
Prolonged chemotherapy	82(100%)	43(52.4%)	0	23(28.0%)	0

Table 6. Incidence of Side Effects(SHRZ)

	Total	Regimen unchanged	Regimen changed
No. of patients assessed	279(100 %)*	—	—
No. of patients with side effect	58(20.8%)	39(12.9%)	22(7.9%)
• Hepatotoxicity	31(11.1%)	20(7.2%)	11(3.9%)
• Joint pain or hyperuricemia	11(3.9%)	7(2.5%)	4(1.4%)
• Hypersensitivity	10(3.9%)	5(1.8%)	5(1.8%)**
• GI trouble	5(1.8%)	3(1.1%)	2(0.7%)
• Ototoxicity	2(0.7%)	1(0.4%)	1(0.4%)

*: Treated for one or more months

**: Including 1 patient combined with hepatotoxicity

%)이었으며, 부작용은 있었으나 환자가 견딜만하여 그대로 치료했던 환자가 36명이었다. 부작용은 간독성이 제일 많았으며 관절통 및 고요산혈증과 심한 담마진 등의 과민성반응도 적지 않았다.

고 안

결핵은 장기간의 치료를 요하므로 조기탈락이 중요

한 문제가 된다. 조기탈락율은 우리나라 보건소에서 표준치료를 한 환자에서 초치료자는 35.7% 재치료자는 36.4%였으며²⁾ 일반병원에서는 60%정도가 조기탈락하였다¹⁹⁾. 즉 치료 개시후 1년이내에는 25~50%정도가 탈락되는데 본 연구에서 임의로 탈락된 예는 39.6%로 비슷한 탈락율을 보였다

이러한 조기탈락을 조금이라도 줄이기 위하여 단기요법을 시도하게 되었다. 단기요법은 1950년대에 Bri-

tish Medical Research Council (B.M.R.C)에 의해 처음 시도되었으나 재발율이 높아 실패하였다. 그후 1970년대에 rifampicin이 개발되어 단기요법이 다시 시도되었으며^{4~15)} rifampicin이 후기치료기에 재발율을 감소시키는데 중요한 것으로 알려졌서^{8~15)} rifampicin을 포함한 isoniazid(I), ethambutol(E), pyrazinamide(Z), streptomycin(S)을 사용한 SHRE, SHRZ, SHRZE, HRZE 등 여러가지 병행요법이 시도되고 있다. British Thoracic Association(B.T.A)의 한 연구에서 1년간의 SHRE 요법으로 1%가 재발했으나 6개월간의 SHRE 요법에서는 5%로 약간 높은 재발율을 보였다⁵⁾. 최근에는 단기요법에서 ethambutol 대신 pyrazinamide를 rifampicin과 병행하는 연구가 활발하다^{16,20)}. Pyrazinamide는 1950년대에 개발되었고 산성의 세포내에 존재하는 결핵균에 대한 살균력이 있어 초기치료에 효과적이나^{9,17)} 부작용이 많아서 사용을 꺼리는 경향이 있었다²⁰⁾.

저자들은 pyrazinamide, rifampicin을 포함한 SHRZ 요법을 시도하였는데 9개월 단기요법을 실시한 112명에서 6개월이상 추적조사된 86명(76.8%)에서 재발이 없었다(표 7). Fox는 단기요법 재발이 대부분 6개월 이내에 있었다고 보고하였으므로⁶⁾ 본 연구에서 76.8%가 6개월이상 추적조사되어 재발이 없었다는 것은 의미가 있는 결과로 생각된다. 1년후에는 59.8%로 약간 적은 수가 추적조사되었으나 역시 재발된 예는 없었다. 또 당뇨병등 여러 원인으로 장기치료를 환자들을 포함하여 129명이 6개월이상 추적조사되어 역시 재발하지 않았다. 기간 및 투약방법의 차이는 있으나 최근의 SHRZ을 이용한 다른 연구에서는 6개월에서 1년내에 0~1.3%가 재발하였다는 보고들이 많다^{10,18,20)}.

부작용은 대개는 경증이며 처방을 수정해야 하는 경우는 3~6%정도로 SHRE 요법이나 SHE 요법과 비슷하거나 조금 높다고 보고되고 있다^{10,18,21)}. 본 연구에서는 전체적으로 20.8%에서 부작용이 나타났으며 7.8%에서 처방을 수정하였는데(표 6), 이것은 타보고에 비해 조금 높은 빈도이나 투약기간이 조금 더 길어서인 듯하다. 특히 간독성에 큰 차이가 있는데 한국에서 간염의 감염이 높은 것과 관계가 있을 것으로 생각된다. 그러므로 부작용의 조기진단을 위해 정기적인 검진을 해야하며 심하면 처방을 수정하여야 부작용에 의한 후유증을 감소시킬 수 있겠다.

전술한 바와같이 결핵치료의 문제점은 장기치료를 요하므로 조기탈락이 많으며, 이로인한 완치율의 감소 및 내성균의 증가이다. 그러므로 강력한 처방으로 투

약기간을 단축하여야 조기탈락을 막으며 완치율을 높일 수 있겠다. 현재 우리나라와 같이 결핵균의 약제 내성율이 높은 지역에서는 강력한 처방인 SHRZ의 4자요법으로 치료를 시작하여 부작용이나 내성검사 결과를 참고하여 처방을 수정함이 타당하겠다. 그러나 SHRZ의 4자요법이 9개월간의 치료가 필요한 것인지 또 치료 후기에 pyrazinamide를 사용해야 하는지는 더 연구 검토가 필요하겠다.

결 론

저자들은 streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide(SHRZ)의 4자요법으로 치료를 시작한 381명의 폐결핵환자들에게서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 중간탈락은 184명(48.3%)이었다. 원인은 환자가 임의로 중단한 예가 151명(39.6%)으로 제일 많았고 약제 부작용, 약제 내성 및 타원으로 전원된 환자순이었다.

2. 치료를 완결한 환자는 197명(51.7%)으로 이중 112명(29.4%)이 9개월의 단기요법이 실시되었으며 82명(21.5%)은 10개월이상 치료를 받았다. 장기치료 환자군중 1년이상의 치료를 받은 환자는 22명(11.1%)이었다. 3명은 9개월전에 치료를 중절했다.

3. 10개월이상 치료를 받은 원인은 재치료자였거나 약제 내성인 환자가 20명(10.2%)으로 제일 많았고 임의로 치료했던 환자, 당뇨병 등의 타질환이 있었던 환자, 불규칙하게 치료받았던 환자, 폐외성 결핵이 있었던 환자, 약제 부작용이 있었던 환자 순이었다.

5. 단기요법을 실시했던 112명에서 6개월이상 86명(76.8%)이, 1년이상 67명(59.8%)이 추적조사 되었는데 재발이 없었다. 그리고 장기치료자 82명에서 43명(52.4%)이 6개월이상, 23명(28.0%)이 1년이상 추적조사되었는데 이들에서도 재발은 없었다.

6. 약제 부작용은 1개월이상 SHRZ 4자요법을 사용했던 279명중에서 58명(20.9%)이 있었으나 22명(7.9%)만이 처방을 수정해야 했다. 부작용은 간독성이 제일 많았으며 관절통 및 고요산혈증, 과민성반응등도 있었다.

7. 이상의 결과로 9개월의 SHRZ의 단기 항결핵화학요법은 일반적으로 조기탈락을 줄이고 재발율을 감소시켜 좋은 치료효과를 얻을 것으로 생각된다. 그러나 약제 부작용과 내성검사결과를 참고하여 필요에 따라 처방을 수정함이 타당하다 하겠다.

REFERENCES

- 1) 보건사회부, 대한결핵협회 : 제 4 차 결핵실태 조사 결과보고, 1980.
- 2) 김성진 : 국가 결핵관리평가 및 대책수립에 관한 연구. 1982. 대한결핵협회 결핵연구원
- 3) British Medical Research Council cooperation study: Cooperative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle* 54:99, 1973.
- 4) A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Assoc.: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, ii:1102, 1976.
- 5) 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 Resp Dis*. 114:471, 1976.
- 6) 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.
- 7) 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 Resp Dis* 115:727, 1977.
- 8) 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*, 11:334, 1978.
- 9) 윤광선, 허성호, 김선영, 노용호, 김유영, 한용철 : 폐결핵치료에 있어서 단기요법의 시도. 결핵 및 호흡기질환 25:6, 1978.
- 10) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 119:579, 1979.
- 11) East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of the short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: second report. *Tubercle*, 61:59, 1980.
- 12) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: A service program of antituberculosis chemotherapy with 5 drugs for 4 months in the treatment of drug addicts and prisoners with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Resp Dis*. 122:147, 1980.
- 13) A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, iii: 1182, 1980.
- 14) 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.
- 15) 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 Resp Dis.*, 123:165, 1981.
- 16) 이명혜, 한성구, 심영수, 한용철 : 폐결핵 치료에 있어서 단기요법의 성과. 결핵 및 호흡기질환, 28: 145, 1981.
- 17) Fox W and Mitchison D.A.: Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*, 111:325, 1975.
- 18) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of four thrice-weekly regimens and daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* i:171, 1981.
- 19) 이찬세 : 결핵전문의 진료소에서 본 초진단 폐결핵 환자의 귀추. 결핵 및 호흡기질환 17:5, 1970.
- 20) 대한결핵학회, 대한결핵협회 : 결핵 259, 1974.
- 21) 홍영표, 장승철, 김성진 : 단기요법을 포함하는 보진소 폐결핵 초 치료처방 비교 시험성적. 결핵 및 호흡기 질환, 29:117, 1982.