□ 원 저 □

항결핵 화학요법에 의한 재담내 결핵균 음전양상

인천적십자 결핵요양병원

홍 성 노 · 배 성 근 · 민 병 섭

= Abstract =

Result of Negative Conversion for Pulmonary Tuberculosis Patients at Sanatorium

Seong Ro Hong, M.D., Sung Geun Bae, M.D. and Byung Sum Min, M.D.

Inchon Red Cross Tuberculosis Sanatorium

We studied 202 pulmonary tuberculosis patients who were admitted and ambulatory at our Sanatorium with sputum culture positive prior to treatment and divided according to smear negative-culture positive (S-C+) prior to treatment and smear positive-culture positive status during treatment.

Results revealed as follows;

- 1) Prior to treatment, sputum conc-smear negative-culture positive (S-C+) were present in 16.8%, whereas smear negative-culture positive (S-C+) presented 38.6% in patients with minimal disease and 5.3% with far advanced cavitory diseases.
- 2) During treatment, S+C- phenomenon was presented in 28.6% and 40% in patients with far advanced cavitory diseases, but it was proportionate to size of cavity and extent of disease, here was highly present in patients whose treatment regimen included rifampicin.
- 3) Sputum culture conversion rate was the most rapid (100% within 3 months) in patients with S-C+, and the lowest rates of converting sputum culture to negative (60%) in S+C+ patient were found in those with far advanced cavitory disease within 3 months.
- 4) Drug resistant organisms appeared in 23% in proportion to cavity or not and extent of disease, and primary drug resistant rate was found in 37.1% with far advanced cavitory diseases.

서 론

최근 리팜피신을 이용한 단기요법의 시행으로 결핵의 치료에 커다란 효과를 가져왔으며 균음전율은 3개월에 90% 이상, 6개월에 100% 가까운 결과를 가져왔다¹⁻⁶⁾.

결핵 치료의 가장 중요한 점은 배양상 결핵균의 발견이며 균 발견시 도말음성 및 배양양성(S-C+)인 경우가 22~61%이며 치료중 도말 및 배양양성(S+C+)에서 도말양성 배양음성(S+C-)으로 바뀌는 경우가 25~37%라 한다⁷⁻¹¹⁾.

아직까지 우리나라에서는 치료전 배균상태에 따른 균음전 시기에 관한 보고가 별로 없어 저자들은 본 요양원에서 외래 및 입원치료 하였던 환자중에서 객담검사상 배

양양성으로서 내원전 치료경험이 없거나 2주미만인 초진 환자 202명을 대상으로 하여 도말음성 배양양성(S-C+)인 환자의 균음전시기, 치료도중에 도말양성 배양음성(S+C-)을 및 약제내성에 관하여 조사 보고하는 바이다.

검사방법 및 자료

1. 자 료

1984년 1월 1일부터 1986년 6월까지 2년 6개월간 본 요양원에 외래 및 입원하였던 환자중에서 내원전 치료경험이 없었거나 2주일 미만의 치료 경험에 있었던 배양양성인 초진 환자 202명을 대상으로 조사하였으며 치료전 도말양성 배양음성인 환자는 제외하였다.

2. 방 법

입원시 연속 2회 또는 3회에 걸쳐 객담검사를 시행하였으며 매월 1회씩 정기적으로 객담의 집균도말검사상 최초로 음성이 되었을 때 수일 이내 다시 재검사를 시행하여 8주후 배양검사상 음성이며 그 이후 계속 배양양성인 경우를 균음전화로 판정하였다.

결핵균 검사방법은 객담 약 10 ml를 같은 양의 4% NaOH에 혼합하여 15분간 처리후 1분간 3000 회전의 속도로 원심분리시켜 상청액은 버리고 침전물을 20 ml의 증류수에 희석한 후 잘 혼합하여 다시 20분간 원심침전하여 상청액은 버리고 0.1 ml~0.2 ml를 Slide glass에 도말건조시켜서 Ziehl-Neelsen 염색후 검경하였고 0.2 ml씩 2개의 Loewenstein-Jensen 배지에 배양하였다.

내성검사는 배양된 균집락에서 1 Loopful을 채취하여 Youmans 액체배지가 들어있는 시험관에 넣고 분쇄회석하여 개개의 균이 떠있는 균부유액을 송씨방법¹²⁾으로 만

자에서는 내성약제를 제외한 3자 또는 4자 병합치를 하였다.

성 적

1. 성별 및 연령분포

남자 121예(59.1%), 여자 81예(40.9%)이었으며 연령분포는 20~29세 88예(42.6%)로 가장 많았으며 20세 이하 34예(16.8%), 30~39세 30예(14.9%), 60세이상 18예(8.9%)의 순이었다(Table 1 참조).

2. 약제 내성검사 결과

약제 내성검사를 한 165예중 38예(23.0%)에서 내성이 있었으며 단독 내성이 13예(7.9%), 다제 내성이 25예(15.1%)이었으며 INH 내성이 31예(79.0%)로 전환자의 18.8%이며 RMP 내성이 13예(34.2%)로 전환자의 7.9%를 나타내고 있다(Table 2 참조).

Table 1. Distribution of Age and Sex

Age	Male	Female	Total (%)
Less than 20 years	20	14	34 (16.8)
20 - 29	46	40	86 (42.6)
30 - 39	16	14	30 (14.9)
40 - 49	13	3	16 (7.9)
50 - 59	12	6	18 (8.9)
More than 60 years	14	4	18 (8.9)
Total	121 (59.9%)	81 (40.1%)	202 (100.0%)

들어 균부유액 0.1 ml씩 대조배지에 각각 접종하여 37°C에서 7~10일간 배양한후 검경 및 육안으로 대조배지에서의 균의 발육상태와 해당약제가 들어있는 배지에서의 균 발육을 비교하여 판독하였다.

각 약제의 내성기준은 다음과같이 정하였다. Isoniazid (INH) 0.1 mcg/ml, Para-Aminosalicylic acid (PAS) 0.8 mcg/ml, Streptomycin (SM) 1.6 mcg/ml, Prothionamide (PTA) 0.3 mcg/ml, Ethambutol (EMB) 3 mcg/ml, Kanamycin (KM) 1.2 mcg/ml, Rifampicin (RMP) 0.4 mcg에서의 증식을 내성으로 판정하였다²⁰⁾.

치료는 전약제에 감수성인 환자에게 INH, RMP를 주축으로해서 EMB, pyrazinamide (PZA), SM, KM등을 3자 또는 4자 병합치료를 하였으며 내성균이 있는 환

Table 2. Sensitivity

Drugs	Total Patients
Sensitive	127
Resistant	38
Single drug	
INH	10
RMP	2
Other	1
Multiple drug	
INH & RMP	1
INH, RMP & Others	10
INH & Others except RMP	10
Others except INH & RMP	4

3. 병변의 크기에 따른 약제 감수성 및 내성환자의 분포

202예중 약제 내성결과를 얻을 수 있었던 예는 165예이며 배지의 혼합감염이나 적은 수의 균주가 배양되어 내성검사를 하지 못한 경우는 37예이었다. 경증 44예중 감수성이 20예 내성은 5예 이었으며 무공동중등증 56예 (27.7%)중 감수성 35예 내성은 5예이었고 무공동중증 29예 (11.4%)중 감수성 22예 내성 7예이었다. 중등증유공동 35예 (17.3%)중에서 22예는 감수성, 13예는 내성이 있었다.

약제 내성결과를 얻을 수 있었던 165예중 내성이 38예 (23.0%)이며 특히 중증유공동에서는 22예중 13예 (59%)의 높은 내성을 나타내고 있다(Table 3 참조).

내성검사중 37예에서 균집락(colony)수 10개미만의 14예 (37.8%)와 혼합 감염(contamination)의 23예 (62.2%)는 내성검사가 불가능 했다.

4. 초회객담 집균도말 및 배양

치료전 객담검사에서 집균도말 음성 배양에서 양성인 경우가 202예중 34예 (16.8%)이며 병변의 정도에 따라서 살펴보면 경증 44예중 17예 (38.6%), 유공동중등증 38예중 3예 (10.3%)로서 병변이 경할수록 높은 비율을 나타내고 있다(Table 4 참조).

5. 치료중 객담검사 소견 (도말양성, 배양음성)

치료중 객담검사에서 도말양성이나 배양음성인 경우가 168예중 48예 (28.6%)이며, 중증유공동 35예중 14예 (40.0%), 무공동중증 26예중 7예 (26.9%), 유공동중등증 36예중 7예 (19.4%), 무공동중등증 44예중 13예 (29.5%), 경증 27예중 7예 (25.9%)이며 병변을 크기에 비례해서 높은 비율을 나타내고 있다(Table 5 참조).

또한 도말양성 및 배양음성의 지속시간은 경증 7예는

Table 3. Result of Sensitivity by Extent of Disease

Classification	No. of cases (%)	Sensitivity test		
		Sensitive	Resistant	Unavailable
Non-cavitary				
Min	44 (21.8) (100)	20 (45.5)	5 (11.4)	19 (43.1)
M.A	56 (27.7) (100)	34 (60.7)	5 (8.9)	17 (30.4)
F.A	29 (14.4) (100)	22 (75.9)	7 (24.1)	0
Cavitary				
M.A	38 (18.8) (100)	29 (76.4)	8 (21.0)	1 (2.6)
F.A	35 (17.3) (100)	22 (62.9)	13 (37.1)	0
Total	202 (100)	127 (62.9)	38 (18.8)	37 (18.3)

Table 4. Result of Initial Sputum Examination

Extent of Disease	No. assessed. (%)	No. S—C + (%)	No. S + C + (%)
Min	44 (100.0)	17 (38.6)	27 (61.4)
M. A without cavity	56 (100.0)	12 (21.4)	44 (78.6)
M. A with cavity	38 (100.0)	2 (5.3)	36 (94.7)
F. A without cavity	39 (100.0)	3 (10.3)	26 (89.7)
F. A with cavity	35 (100.0)	0 (0)	35 (100.0)
Total	202 (100.0)	34 (16.8)	168 (83.2)

6개월 이내에 모두, 무공동증등증 13예중 12예 (92.3%), 유공동증등 7예중 5예 (71.4%), 무공동증등 7예중 6예 (85.7%), 유공동증등 14예중 11예 (78.6%)가 도말음성 화되었으며 4예 (8.3%)는 6개월후에 음성화 되었으며 3예 (6.3%)는 계속 양성을 나타냈다(Table 6 참조).

6. 균음전율

균 배양양성인 환자 202예중 약제내성검사 결과를 얻을 수 있었던 165예의 성적은 다음과 같다.

도말음성 배양양성인 48예중 전 약제에 감수성인 16예에서 3개월 이내에 100%에서 균음전이 되었다(Table 7 참조).

도말양성 배양양성 168예중 전 약제에 감수성인 111

Table 5. The Frequency of Smear Positive-culture Negative in Pulmonary Tuberculosis Patients during Treatment

Extent of Disease	No. assessed	No. S + C - (%)
Min	27	7 (25.9)
M.A without cavity	44	13 (29.5)
M.A with cavity	36	7 (19.4)
F. A without cavity	26	7 (26.9)
F. A with cavity	35	14 (40.0)
Total	168	48 (28.6)

예에서 3개월 이내에 86예 (77.5%), 4개월이상 6개월 이내에 25예 (22.5%)에서 균음전되어 6개월 이내에 100% 음전이 되었다(Table 7 참조).

배양양성이며 1제 또는 2제이상의 약제내성이 있는 38예 (23.0%)중에서 3개월 이내에 25예 (65.8%), 4개월이

Table 6. Duration of Smear Positive Culture Negative in 48 Patients

Extent of disease Month	Non-cavitary			Cavitary	
	Min	M.A	F.A	M.A	F.A
Total	7	13	7	7	14
1	1	2	0	0	0
2	1	1	1	1	0
3	3	1	1	2	1
4	0	4	2	1	3
5	1	2	1	1	5
6	0	1	1	0	2
7	0	0	0	0	0
8	0	1	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	1	1	0
12	0	0	0	0	1
Failure	0	0	0	1	2

Table 7. Cumulative Percentage of Negative Conversion in Cultures

		Sensitive					Resistant				
		Non-cavitary			Cavitary		Non-cavitary			Cavitary	
		Min	M. A.	F. A.	M. A.	F. A.	Min	M. A.	F. A.	M. A.	F. A.
No. patients assessed		20	34	22	29	22	5	5	7	8	13
Month	1	50%	35.3%	18.1%	20.6%	9.1%	80%	40%	0%	12.5%	0%
	2	95%	82.4%	45.5%	48.3%	22.7%	80%	60%	28.6%	37.5%	30.8%
	3	100.0%	97.1%	68.2%	75.9%	54.5%	100.0%	80%	57.1%	37.5%	69.2%
	4		100.0%	86.4%	86.3%	72.7%		100.0%	85.7%	50.0%	69.2%
	5			95.5%	100.0%	90.9%			100.0%	62.5%	69.2%
	6			100.0%		100.0%				62.5%	69.2%
	7									75.0%	84.6%
	8										92.3%
	9										
	10										
	11										
	12	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	75.0%	92.3%

상 6개월 이내에 5예(13.2%)에서 균음전이 되었으며 3예(7.9%)에서는 1년 이상 균음전이 되지않고 치료에 실패하였다(Table 6 참조).

배양양성인 202예에서 3가지 경우, 즉 ① 도말음성 배양양성(S-C+), ② 도말양성 배양양성(S+C+)인 경증 중등증 중증, ③ 중증유공동으로 분류하여 균음전율을 비교하면 S-C+ 경우는 매우 빠른 균음전을 보이며 S+C+이면서 중증유공동인 경우는 균음전이 느리게 나타나고 있다(Fig. 1 참조).

Table 8. Drug Sensitivity

	No. (%)
Total Patients	202 (100.0)
Sensitive	127 (68.9)
Resistant	38 (18.8)
Single drug	13
INH	10 (5.0)
RMP	2 (1.0)
PTA	1 (0.5)
Multiple drug	25
INH & RMP	1 (0.5)
INH, RMP & Others	10 (5.0)
INH & Others except RMP	10 (5.0)
Others except INH & RMP	4 (1.9)

Fig. 1. Comparison of sputum conversion rates.

고찰

폐결핵 치료시 결핵이 의심되면 균검사전에 항결핵제의 처방을 받으나 결핵의 확진을 위해서는 결핵균 검출이 중요한 조건이 된다.

객담 도말검사상 현미경검경에 결핵균이 발견되려면

객담 1ml당 $10^4 \sim 5$ 의 항산균이 있어야 된다¹⁴⁻¹⁶. 또한 10^4 개 이하의 균을 가진 폐쇄성결핵병면(closed tubercle lesion)이 있을 때 검경상 발견이 어렵다⁵.

결핵협회¹¹⁾ 및 김¹²⁾의 보고에 의하면 균양성자는 결핵 발전자 19.7%이며 이중 도말음성 배양양성이 60.3%, 도말양성이 39.7%이다. Kim¹⁸⁾의 보고에 의하면 도말음성 배양양성(S-C+)이 25.6%이며 Dutt⁷⁾의 보고에는 21.7%, Gunnels의 보고에는 23.9% Narain의 보고에는 61%이다. 본 조사에 의하면 16.8%이며 공동이 없는 경증 및 중등증에서는 38.6% 및 21.4%로 병변의 크기가 적을수록 도말음성 배양양성(S-C+)율이 높고 유공동중에서는 중등증 5.3% 중증 0%로 낮은 비율을 나타내고 있다.

도말음성 배양양성(S-C+)에서의 균음전율은 3개월 이내에 100%에서 이루어지고 있으며 공동의 유무에 관계없이 빠른 균음전을 보이고 있다.

도말양성 배양양성(S+C+)인 환자에서 치료도중에 도말은 양성이나 배양이 먼저 음성으로 된 경우(S+C-)는 Kim & Blakman¹⁸⁾의 보고에 의하면 20.4%이며 본 조사에서는 168명중 48명으로 28.6%이었으며 중증유공동에서는 40%로서 병변의 크기와 공동에 비례해서 높은 비율을 나타내며 6개월 이내에 42예(87.5%)에서 도말음성이 되었고 6개월 이상 1년미만에서는 4예(8.3%)에서 도말음성이 되었으나 유공동중 3예(6.3%)에서는 치료에 실패하였다. Warring & Sutramong Kole¹⁹⁾에 의하면 도말양성 배양음성(S+C-)의 현상이 나타나면 약제를 바꾸어야한다고 하였으나 초치료 처방으로 93.8%의 균음전이 되어 약제를 바꿀 필요가 없을것으로 생각되며 배양이 음전된 후에도 6개월이상 계속 도말양성일 때 약제의 처방을 변경할 것을 고려하여야 할 것이다.

약제의 내성율은 결핵협회 및 김^{10,11)}에 의하면 1제 또는 2제이상의 초회 약제내성이 30.6%이며 본 조사에서는 초회내성이 23.0%로 INH 내성이 18.8%, RMP 내성이 7.9%이었다. 1제 또는 그 이상의 약제에 내성이 있었던 38예에서 3예(7.6%)에서 1년이상 균음전이 이루어지지 않은 치료실패였다.

결론

요양원에 입원 및 외래 환자중 객담 배양양성인 초치료자 202명을 대상으로 치료전 도말음성 배양양성(S-

C+)인 경우와 치료중 도말양성 배양음성(S+C-)인 경우를 구분하여 균음전시기에 관하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 치료전 객담집균도말음성 배양양성인 경우가 16.8%이었으며 병변의 크기가 적고 공동이 없는 경우 경증에서 38.6%이었으며 중증에서는 5.3%로 병변의 크기에 반비례하였다.

2) 치료도중 도말양성 배양음성(S+C-)인 현상은 26.6%이며 중증유공동에서 40%로 공동 및 병변의 크기에 비례하며 초치료 처방으로 계속하는바 6개월 이내 85.4%, 1년 이내에 93.8%의 높은 치료율을 나타내고 있다.

3) 균음전율은 도말음성 배양양성(S-C+)인 경우에 3개월내에 모두 이루어 졌으며 도말양성 배양양성(S+C+)인 군중에서 중증유공동에서는 3개월내 60.6%로 가장 낮은 비율을 나타내고 있다.

4) 내성균의 비율은 23.0%로 병변의 크기 및 공동에 비례하여 나타나며 중증유공동에서 초회내성율은 37.1%이었다.

REFERENCES

- Wallace Fox: What's short-course Chemotherapy? *Bri Dis Chest* 75:331, 1981
- 이명혜, 한성구, 심영수, 한용철: 폐결핵치료에 있어서 단기요법의 성과. *결핵 및 호흡기질환* 28:4, 1981
- Newman R, Doster BE, Murray FM, Woolpert SF: Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 109:216-32, 1974
- Long MW, Snider DE, Farer LS: U.S. Public Service cooperative trial of three Rifampicin-Isoniazid regimen in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 122:879-94, 1979
- Zierski M, Bek E, Long MW, Snider DE Jr: Short course (6 months) cooperative tuberculosis study in Poland. *Am Rev Resp Dis* 122:879-89, 1980
- 홍영표, 장승철, 김성진: 단기요법을 포함하는 보건소 폐결핵 초치료처방 비교시험성적. *결핵 및 호흡기질환* 29:3, 1982
- Dutt AK, Stead WW: Short-course chemotherapy. The Arkansas experience. *Chest* 1981; 80:724-7
- Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H: Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on Chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 109:323-30, 1973
- Narain R, Subba MS, Chandrasekhar P, Pyarel: Microscopy negative cases of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 103:761, 1971
- 김상재, 김성진, 배길한: 제 4 차 결핵 실태조사에서 발표된 폐결핵환자로부터 분리된 폐결핵의 각종항결핵제에 대한 감수성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 29: 1, 1980
- 보건사회부, 대한결핵협회: 제 4 차 결핵실태조사결과 보고, 1980
- 송호성: 결핵균배양을 위한 신처치법에 대하여. *결핵* 10:7, 1959
- 대한결핵협회, 대한결핵의회. *결핵* 174, 1975
- K Toman: Tuberculosis cases finding and chemotherapy. 7-8, 1979
- G P Youmans: Tubercle. 412, 1982
- Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, Lemaister CA: Quantitative study of Mycobacterial population in sputum and saliva. *Am Rev Resp Dis* 95:998-1004, 1966
- Canetti G: Present aspect of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 92:678-703, 1965
- Taik Chae Kim, Raymonds Blackman, Kenneth M Heutwale, Taeho Kim, Dudley F Rochester: Acid Fast Bacilli in Sputum smear of patients with tuberculosis; *Am Rev Resp Dis* 129:264-268, 1984
- Warring FC Jr, Sutramongkole U. Nonculturable acid-fast forms in the sputum of patients with tuberculosis and chronic pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 102:714-24, 1970
- 홍영표, 송호성: 각종 2차 항결핵 약제에 대한 약제내성기준. *결핵 및 호흡기질환* 24:133, 1977