

임상의가 알아야 할 결핵의 진단과 치료

김 희 진 | 대한결핵협회 결핵연구원

Diagnosis and treatment of tuberculosis that we need to know as clinicians

Hee Jin Kim, MD

Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Cheongwon, Korea

결핵은 아직도 우리나라에서는 심각한 상태이다. 2012년에 신고된 총 결핵 환자 수는 49,532명이었으며 이중 신환자는 39,545명에 달한다[1]. 결핵을 막기 위한 기본 방법은 결핵 감염 예방과 발병 예방이다. 결핵의 전파는 치료하지 않은 호흡기환자가 기침, 대화를 할 때 공기 중으로 결핵균이 배출됨으로써 이루어진다. 따라서 결핵 감염을 막기 위해서 가장 중요한 것은 공기 중으로 결핵균이 배출되는 것을 최소화하는 것이다. 전염성이 높은 환자라도 적절한 약물치료를 받으면 급격히 배균량이 감소하면서 단기간 내에 전염성이 소실된다. 그러므로 전염성 환자를 조기에 진단하여 치료를 함으로써 전염기간을 최소화하는 것이 중요하다. 결핵 발병을 예방하기 위해서는 영아 때 BCG 예방접종을 통한 소아 결핵예방과, 잠복결핵감염자 중 발병 고위험군에게 잠복결핵감염치료(혹은 예방화학치료)를 함으로써 발병 위험을 최소화하는 것이다.

결핵 문제가 더 심각하고, 한정된 자원을 투입해야 했던 과거에는 발병한 결핵 환자를 조기에 진단하고 치료하는 데

중점을 두었다. 결핵이 어느 정도 감소한 단계가 되면 발병 예방을 위한 잠복결핵감염치료의 확대가 필수적이다. 결핵이 감소한 국가에서는 새로운 환자를 찾는다는 것이 쉽지 않기 때문에 발견된 환자의 밀접 접촉자들을 대상으로 철저한 접촉자 조사를 실시하는 것이 중요 전략이다. 접촉자 조사에서 추가로 활동성 결핵 환자가 발견될뿐더러 잠복결핵감염자에 대해서는 치료를 함으로써 미래에 발병할 환자들을 최소화할 수 있다. 우리나라도 이러한 추세를 감안하여 2011년에 질병관리본부와 관련 학회들이 공동 발간한 결핵진료 지침[2]에는 잠복결핵감염치료 대상자가 확대되었다. 외래에서는 일차 항결핵제로 치료 가능한 초치료 환자외 내성 결핵환자도 드물지 않게 접한다. 내성 결핵은 과거 혹은 현재의 적절치 못한 결핵치료와 환자 관리로 인해 발생한다. 2012년에 신고된 결핵 환자 중 다제내성결핵은 1,212명, 광범위내성결핵은 229명에 달한다. 다제내성결핵은 초치료와 비교하여 약제 부작용이 심한 2차 항결핵제를 장기간 복용하더라도 치료 성공률이 50%로 낮으며[3] 치료 실패 시에는 난치성 결핵으로 치명적인 결과를 초래한다. 내성 결핵을 예방하기 위해서는 정확한 진단, 처방과 철저한 환자관리가 필수적이다. 우리나라에서는 폐외결핵 환자도 적지 않으며 신고건수도 증가추세이다. 2005년에 신고된 폐외결핵 환자 수는 5,171명이었지만 점차 증가하여 2011년에는 9,457명에 달하였다. 폐결핵과 폐외결핵에 모두 해당되는 경우에는 폐결핵으로 분류되었으므로 실제 폐외결핵 환자 수는 신고된

Received: November 10, 2013 Accepted: November 24, 2013

Corresponding author: Hee Jin Kim
E-mail: hatchingbird@yahoo.co.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

것보다 더 많다고 해야 할 것이다. 폐결핵의 치료는 수많은 임상 실험을 통해 처방과 치료 기간이 정립되어 있고 치료 도중에 객담검사와 흉부 X선 검사로 경과 관찰을 할 수 있다. 그러나 상대적으로 드문 폐외결핵은 임상 경험이 부족하고 치료 중 경과 관찰이 어려워 적절한 치료 기간을 결정하는 것이 쉽지 않다.

아직까지 임상에서 흔히 접하는 결핵과 잠복결핵감염치료의 확대 추세를 감안하여 이번 특집에서는 첫째, 우리나라의 잠복결핵감염의 진단과 치료 대상자에 대한 최신 경향을 파악하고, 둘째, 흔히 접하는 감수성 결핵 또는 신환자에 대해 진단을 위해 보다 더 강조된 객담검사와 처방에 대해 소개하고, 셋째, 내성결핵 특히 다제내성결핵의 진단과 치료에 대한 최근 지침과 신약 소개와 더불어 치료기간 단축 노력에 대해 설명하고, 넷째, 상대적으로 드물지만 진단과 치료가 쉽지 않은 폐외결핵의 적절한 진단과 치료에 대해 검토해보고자 한다.

아직까지 잠복결핵감염의 치료는 일부 전문가와 결핵관리 체계하에서 부분적으로 실시되고 있어 일부 임상 의들에게는 낯선 편이다. 잠복결핵감염의 진단에서도 투베르쿨린 피부 검사(tuberculin skin test, TST)는 익숙한 편이나 인터페론 감마 분비검사(interferon gamma releasing assay, IGRA)는 낯설다. TST는 어릴 때의 BCG 접종이나 비결핵항산균 감염에 의한 위양성, 두 번의 방문, 주사와 판독의 숙련도가 요구되는 단점이 있어 잠복결핵감염의 정확한 진단에 어려움이 있다. 반면 2000년대 들어 사용이 확대되는 IGRA는 결핵균 특이 항원들만을 이용하기 때문에 BCG 접종과 대부분의 비결핵항산균 감염에는 위양성 반응을 나타내지 않기에 우리나라와 같이 집단 BCG 접종을 하는 국가에서 정확도가 높게 나타난다[4]. 하지만 IGRA는 주기적인 추적검사 시 검사 수치가 다양성을 보이고 보건요원 대상 주기적 검사 시 양전의 기준이 명확치가 않는 제한점이 있다. 또한 5세 미만의 소아에서도 정확도가 정립되지 않았다[5]. 그렇지만 성인의 접촉자 조사에서는 유용하다. 면역 저하자에서는 TST, IGRA 모두 민감도가 낮은 편이다. 이러한 점들을 감안하여 2011년 결핵진료지침에는 정상 면역자에서는 TST를 잠복결핵감염의 기본검사로 하고, IGRA 단독 또는

TST 양성자를 대상으로 한 IGRA 2단계 검사도 권고 중이다. 면역 저하자에서는 TST 혹은 IGRA 단독 또는 두 검사 모두 실시하여 이 중 하나라도 양성이면 잠복결핵감염으로 판정하고 있다. 과거 잠복결핵감염 치료 대상자는 세계보건기구에서 권고하는 기준처럼 6세 미만 가족 접촉자, 사람면역결핍바이러스 감염자였으나 대상자가 점차 확대되어 밀접 접촉자 외 면역 저하자까지 대상이 확대되었다. 잠복결핵감염의 치료도 과거에는 6개월 이소니아지드 투여였으나 현재는 9개월 이소니아지드가 표준이며 대체 처방으로 리팜핀 4개월 등이 제시 중이다.

결핵 진단을 위해서는 방사선학적 검사 외 세균학적으로 확인하려는 노력이 중요하다. 이를 위해서는 객담도말과 배양검사를 최소 2회 실시해야 한다. 배양검사 기간 단축을 위해서 근래에는 액체배지 시스템이 도입되었지만 오염 가능성이 높고 일부 결핵균은 고체배지에서만 자라는 경우가 있어 액체배지 시스템을 사용할 경우 고체배지 접종도 실시해야 한다[2]. 분자유전학적 검사도 진단에 유용하며 근래에는 전과정용 자동화한 기기도 개발되어 결핵균 확인과 리팜핀 내성 유무를 2시간 이내 확인할 수 있어 세계보건기구에서도 적극적 사용을 권고하였다[6]. 1990년대 이후 결핵 치료는 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨을 이용한 6개월 단기초치료가 사용되어왔다. 우리나라의 약제 내성률이 높았고, 약제감수성검사를 일반적으로 실시하지 않았을 때는 에탐부톨을 치료 전기간 사용할 것을 권고해왔으나 지금은 약제감수성검사에서 이소니아지드와 리팜핀에 감수성이 확인되면 치료 2개월 이후부터는 에탐부톨 사용을 중단할 수 있도록 하였다. 흉부 X선 사진상 공동이 있고 치료 2개월 후 객담 배양검사서 양성인 경우에는 3개월 치료 연장을 고려할 수 있도록 하였다[2]. 치료 경과의 판정은 반드시 객담 검사 결과로 해야 하고 흉부 X선 검사로만 하면 안 된다.

내성결핵을 진단하기 위해서 결핵 진단검사 시 결핵균 배양검사를 실시하고 배양양성이면 약제감수성검사를 실시한다. 근래에는 분자생물학적 검사로 내성 유전자를 확인하는 ‘신속내성검사’가 이소니아지드와 리팜핀 내성 유무에 이용 중이다. 다제내성결핵의 치료 성공률을 높이기 위해서는 2차

주사제와 fluorquinolone을 포함한 유효 약제 4제를 사용하며, 초기 집중 치료를 8개월을 포함하여 최소 20개월 이상 치료를 해야 한다[7]. 치료기간을 단축하기 위한 노력으로 다제내성결핵 환자를 9개월로 성공적으로 치료한 보고가 있으며[8] 다국가 비교임상시험이 진행 중이다. 새로운 항결핵제 개발도 진행 중이며 linezolid가 광범위내성결핵 치료에 효과가 있다[9]. 그 외 bedaquiline, delamanid가 미국과 유럽에서 승인되었으며 PA-824, AZD 5847 등의 신약이 임상시험 중이다. 이러한 약제들은 향후 다제내성, 광범위내성결핵에 우선 사용될 것이다.

폐외결핵은 병변에서 임상 검체를 얻기가 쉽지않고 일반적으로 병변내 결핵균수도 적기 때문에 세균학적인 확진이 어렵다. 병리조직검사, 체액에서 IGRA, ADA (adenosine deaminase) 검사를 이용하지만 병변 조직 채취시 결핵균 중합효소 연쇄반응검사, 결핵균 배양검사등 세균학적 확진 노력을 기울여야 한다. 대부분의 폐외결핵의 치료는 폐결핵과 동일하지만 치료 중 역설적 반응(paradoxical response)으로 인해 치료 실패와 혼동할 수 있으므로 주의를 요한다.

결핵의 치료 성공률을 높이기 위해서는 정확한 진단, 처방과 신약개발 노력 외 치료 전기간 약을 규칙적으로 복용토록 하는 철저한 환자관리가 필수적이지만 임상에서는 소홀하기 쉽다. 이를 위해서는 치료 시작 시 의료인이 환자에게 치료의 중요성을 강조하면서 치료 동기를 부여하는 것 외 공공 부문의 협력이 필요하다. 또한 환자가 복약하는 것을 보건의료인이 직접 확인하는 직접복약확인치료(directly observed treatment)가 전세계적으로 사용되지만 우리나라에서는 아직 제대로 도입되지 않고 있다. 치료 성공률을 높이고 내성 결핵을 방지하기 위해서는 치료 비순응자, 내성결핵

환자부터 단계적으로 직접복약확인치료의 도입에 관심을 가져야 할 때이다.

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis in Korea. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
2. Joint Committee for the Development of Korean Guideline for Tuberculosis; Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an overview of the evidence. *Pulm Med* 2013;2013:601737.
5. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:71-76.
6. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization; 2011.
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-692.
9. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, Goldfeder LC, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon HS, Jeong I, Joh JS, Chen RY, Olivier KN, Shaw PA, Follmann D, Song SD, Lee JK, Lee D, Kim CT, Dartois V, Park SK, Cho SN, Barry CE 3rd. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-1518.