

□ 증 설 □

## 폐결핵의 재치료

울산대학교 의과대학 내과학교실

김 원 동

### Retreatment of Pulmonary Tuberculosis

Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul Korea

폐결핵의 재치료 대상은 1차 약제에 의한 초치료 실패자와 초치료에 성공하여 치료 종결후 재발한 재발자가 이에 해당된다. 폐결핵의 초치료 실패는 객담내 결핵균 증명으로 폐결핵의 진단을 받은 후 4~6개월 간의 규칙적 항결핵 약제에 의한 치료에도 불구하고 객담내 결핵균이 계속 배출되는 경우를 말하며 이는 약제 내성에 의한 치료 실패의 경우이다. 재발의 경우는 표준 처방에 의한 일차 항결핵제를 정해진 기간 동안 충실히 복용하여 결핵균 음전에 도달되어 치료가 종결된 환자에서 치료 종결후에 결핵균이 재배출 되는 것을 말한다.

#### 약제 내성 결핵

약제 내성에는 일차 내성(primary resistance)과 2차 내성(secondary resistance) 또는 다른 말로 획득(acquired resistance) 내성이 있으며 그외에 초회 내성 (initial resistance)이 있다. 일차 내성이란 전에 항결핵제를 복용한 일이 없는 환자에서 항결핵제에 대한 내성이 존재하는 것을 말하며 대

개 불충분한 치료로 내성이 획득된 다른 사람으로 부터의 약제내성균에 감염된 경우이다. 2차 내성은 치료도중에 처방된 약제를 제대로 복용하지 않거나 불충분한 처방 때문에 약제 내성을 획득하게 되는 경우이다. 초회 내성이란 신 환자에서 약제 내성이 존재하는 경우로서 일차 내성의 경우도 있으나 전의 치료 경력을 기억 못하거나 과거 경력을 밝히기 꺼리는 경우 혹은 의사가 과거 병력을 자세히 묻지 않은 경우등 과거에 획득된 내성의 경우도 포함된다. 획득된 2차 내성의 발생 원인은 항결핵 치료를 제대로 시행하지 못하였을 때 필수적으로 따르는 결과로서 의사에 의한 불충분한 숫자의 항결핵제 처방, 환자의 약제복용 불규칙 및 조기중단, 의사가 치료 실패를 조기에 발견하여 적절히 치료하지 못한 경우 그리고 재발 환자를 제대로 처방하지 못한 경우등이다. 과거에는 불규칙 치료를 환자의 잘못으로 돌렸으나 결핵 치료사의 책임도 크다는 것이 인식되어 약제 내성은 불공정 의료행위(medical malpractice)라고 주장하는 사람도 있다. 다제 내성(multidrug resistance)이란 최소한 rifampicin(RFP)과 isonia-

zid(INH)를 포함한 2제 이상의 항결핵제에 대하여 내성이 존재하는 경우를 말한다.

## 약제 내성의 예방

약제 내성의 획득을 막기 위해서는 모든 신환은 INH, RFP, pyrazinamide(PZA) 그리고 ethambutol (EMB)을 포함한 처음 2 달간의 4자 요법인 6개월 단기 치료를 시행하여야 하며 내성 검사 결과가 모두 감수성이 있는 것으로 나오면 EMB를 제외시킬 수 있겠다. 이와 같이 함으로써 가장 흔한 약제 내성인 INH에 대한 내성이 있는 경우에도 치료 실패율을 5% 이내로 줄일 수 있으며 이는 근래 미국 질병예방센터(CDC)에서도 권고한 사항이다. 뉴욕과 같이 다제내성 결핵이 많은 지역에서는 신환의 초기치료로서 EMB와 SM을 포함한 다섯가지 약제를 권고 하고 있다. 외국에서는 치료성공율을 높이고 약제내성의 획득을 막기 위해서 최소한 초기 집중치료기(initial intensive phase)에 직접 감독하 치료(directly observed treatment)가 권고되기도 하였다.

그외에 약제 내성은 적은 숫자의 항결핵 약제 복용에 의해 획득되므로 두가지 혹은 세가지 항결핵제를 한 정제(combined tablet)로 만들어 한꺼번에 복용하게 하는 것이 권고 되었으나 각각대로 복용한 것보다 임상적으로 효과가 적은 제제가 있는 것으로 알려졌다. 따라서 반드시 bioavailability가 증명된 제제를 사용하여야 한다. 마지막으로 약제내성이 악화되는 것을 막는 길은 의료인이 초치료에 환자를 전부 치유 할 수 있도록 노력하고 일부 치료 실패자와 재발자를 빨리 발견 진단하여 적절한 조치를 취하는 것이다.

## 치료 실패자의 재치료

우선 치료 실패가 규칙적 약제 복용에도 불구하고 나타났는지 혹은 불규칙 복용에 의한 결과인

지 확인하는 것이 중요하며 전자의 경우 약제 내성의 획득으로 보아야 하겠다. 그외에 면역억제 등과 같은 다른 요인이 결핵에 대한 감수성을 높였는지도 찾아보아야 한다. 약제내성에 의한 치료 실패자의 치료는 약제 내성 검사 결과를 참고하여 시행하여야 하므로 약제 내성의 가능성이 높은 경우에는 처음 초치료시 약제 내성 검사를 시행하는 것이 필수적이다.

과거의 치료 약제에 대한 병력 청취가 매우 중요하며 그 이유는 설사 약제내성 검사상 감수성으로 나왔다 하여도 과거 1~4개월 이상 사용 경력이 있으며 치료에 실패하였다면 약효가 없을 수가 있기 때문이다.

약제 내성검사 결과를 기다리는 동안 우선 전에 사용하지 않았던 주사제를 포함하여 4제 또는 더 이상의 약제 내성을 막기 위하여 6제 혹은 7제가 필요할 때도 있으며 약제의 숫자는 질환의 경중에 따라 그리고 사용 약제의 효능 정도에 따라 다르다.

즉 재치료 대상환자는 대개 광범위하고 오래된 공동의 병변을 가져 다수의 균을 보유하고 있으나 2차 약제들은 항균력이 약하고 이러한 약제들에 대한 자연내성균의 발현율이 높으며 또한 2차 약제 중에서도 일부 약제에 대하여 이미 내성이 존재할 수도 있기 때문에 내성 획득을 막기 위하여 다제 사용이 안전하다.

재치료의 가장 중요한 원칙은 실패하고 있는 약제에 하나씩 새로이 추가하는 일을 절대 피하는 것이다. 이러한 원칙을 지키지 않는 것은 새로이 추가한 약제에 내성을 획득하게 하는 가장 흔한 원인이 된다.

약제 내성결과가 보고되면 이에 따라 약제를 선택하여 치료하게 되나 약제내성 검사 결과가 임상적 경과와 맞지 않을 때가 있으므로 이의 해석에 주의를 요한다. 이는 INH와 RFP에 대한 약제내성 검사 결과는 타 약제에 비해 믿을 만 하나 다른 약제들은 약이 듣지 않는 예에서도 결과

가 감수성으로 나오는 일이 흔하기 때문이다. 또한 전술한 바와 같이 약제 감수성으로 결과가 나왔다 하여도 과거에 사용한 경력이 있는 약제는 사용하지 않는 것이 현명하다.

2차 약제의 치료기간은 주사제의 경우 4 내지 6개월 사용하고 그외 경구 약제는 객담 검사상 결핵균 음전후 12개월 치료 혹은 총 1년 반 내지 2년간의 치료기간이 필요하다.

결핵 재치료 약제들은 부작용의 발생율이 높으므로 반드시 간기능검사, 신기능검사 등을 포함하여 사전에 기왕력의 문진과 진찰 및 임상 검사 등을 시행하여야 한다.

2차 약제들의 부작용을 줄이기 위해서 미국 National Jewish Center에서는 적은 용량으로 3 내지 10일에 걸쳐 최종 용량으로 차차 증량시킨다고 한다.

### 결핵 재발자의 치료

초치료의 성공적인 완료후 재발의 경우 약제 내성의 위험성은 많지 않다. 정확한 처방을 위해서는 과거의 치료 경력에 대한 자세한 병력 청취가 중요하고 약제 내성 검사를 시행하여야 한다.

초치료가 감수성이 있는 적절한 단기요법이었고 환자가 규칙적으로 복약을 하였다면 대개 감수성이 있는 결핵균의 재발이므로 원래의 약제를 다시 사용할 수 있으나 치료기간은 1차 치료보다 3개월 더 추가하여야 한다. 환자가 제대로 복약을 안 하였다 하면 약제 내성의 발현 가능성이 높으므로 새로운 약제를 3가지 이상 4가지 사용하는 것이 바람직하다.

### 조기 중단자의 치료

항결핵치료의 정해진 기간 이내에 조기 투약 중단으로 균음전 되었던 환자에서 다시 균양전된 경우에는 원래의 감수성을 그대로 유지하는 것이

대부분이므로 초기 약제를 그대로 사용할 수 있다. 그러므로 재치료 결정전에 반드시 투약 병력을 물어 치료 실패가 조기 투약 중단에 의한 것인지 여부를 확인 하여야 한다.

### 새로운 항결핵 약제들의 역할

Quinolone 유도체인 ofloxacin과 ciprofloxacin 그리고 rifabutin, amikacin등이 다제내성 결핵에서 사용되고 있으나 다제내성 결핵에서의 정확한 역할은 아직 확실히 알려져 있지 않다. Quinolone 유도체들은 2차 약제의 대체 제제로서 사용될 수 있으나 이들을 불충분하게 사용하였을 때에는 이에 대한 내성이 발현될 수 있다. Rifabutin은 일부 RFP에 내성인 결핵균에 들을 수 있으나 제한된 임상적 효용성을 보인다.

그외에 나병에 사용하는 clofazimine, 그리고 amoxicillin-clavulanate, 새로운 macrolide 항생제들 (roxithromycin, clarithromycin, azithromycin), chlorpromazine, paromomycin 등이 새로운 약제들로서 거론 되고 있다.

### 폐절제 수술의 역할

폐결핵이 심하여 항결핵 치료로 결핵균의 음전이 일어나지 않거나 재발되어 새로운 약제를 사용해야 할 경우 새로운 약제에 대한 내성을 획득할 가능성이 높으므로 폐절제술의 유리한 점을 고려하여야 하겠다. 즉 국소적으로 폐결핵 병소가 있고 심폐기능의 예비 여력이 충분하며 수술후 사용할 몇가지 감수성이 있는 약제가 남아 있는 경우 결핵균을 다수 내포하고 있는 손상된 대부분의 폐조직을 제거함으로써 수술후 감수성 있는 적은 숫자의 약제로도 남아 있는 적은 평소의 결핵 활동성을 쉽게 억제할 수 있을 가능성이 높겠다. 실제 환자에서 수술로 대부분의 병소를 제거함으로써 개선된 치유를 보인 보고가 있었다.

## 참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1359, 1994.
2. 홍영표, 폐결핵의 재치료. 대한내과학회 추계 학술대회 심포지움 p. 26, 1989.
3. 홍영표. 재치료. 결핵, 제 4판 대한결핵협회. 대한결핵 및 호흡기학회, p. 207, 1993.
4. O'Brien RJ. Drug-resistant tuberculosis : etiology, management and prevention. *Semin Resp Inf* 9 : 104, 1994.
5. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Eng J Med* 329 : 784, 1993.
6. Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J. Suppl* 20 : 701S, 1995.
7. Grassi C, Poena V. New drugs for tuberculosis. *Eur Respir J. Suppl* 20 : 714S, 1995.
8. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Promerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 141 : 623, 1990.
9. Mitchison DA. Drug resistance in *Mycobacteria*. *Brit Med Bull* 40 : 84, 1984.