

소아의 항결핵제 사용 실태

김문희 · 신영규 · 박상희 · 독고영창

고려대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

결핵은 아직까지 중요한 감염성 질환의 하나로 특히 개발도상국에서는 주된 사망 및 질병의 원인이 되고 있다. 보건사회부 및 대한 결핵협회의 보고에 따르면 1995년 현재 우리 나라의 폐결핵 유병율은 1.03%, 5~9세 어린이의 결핵 감염율은 8.1%로 1965년의 5.1%, 33.7%에서 감소하는 추세이나 아직 다른 나라들에 비하여 높은 편이다¹⁾. 미국의 경우에는 유병율이 높은 나라에서의 이민, HIV감염의 증가 등으로 인해 1987년부터 1993년까지 소아에서의 결핵 유병율이 40%까지 증가했음을 보고하고 있다²⁾.

아직도 결핵은 진단이 쉽지 않고 항결핵제의 치료기간이 길어 환자들에게 많은 부담을 주고있으며 항상 재발의 위험이 따르고 있다. 특히 소아들의 경우 활동성 결핵의 치료보다는 환자와의 접촉 등에 의한 예방적 목적의 투여 및 BCG 접종후 임파선염 등의 부작용에 의한 투여가 많으나 아직도 진단의 부정확으로 인한 불필요한 항결핵제 투여 및 치료자에 따른 치료 방식의 차이가 있어 적절한 항결핵제 사용 방안 마련이 필요하다. 이에 저자들은 소아에서의 항결핵제 사용방안을 마련하는데 도움을 얻고자 소아의 항결핵제 사용실태를 알아보았다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 1994년 12월까지 고려대학교 안암병원에서 항결핵제를 투여 받은 15세 미만 소아 198명을 대상으로 의무기록을 조사하여 항결핵제 복용이유와 복용약제 및 기간, 부작용 등에 관

하여 알아보았다. 총대상환아 198명중 남아 117명, 여아 81명이었으며 연령에 따른 분포는 1세 미만 영아가 102명(51.5%)으로 가장 많았고 1~6세 소아가 79명(39.9%), 7~15세 소아가 17명(8.6%)이었다(Table 1).

결 과

1. 항결핵제 복용이유

항결핵제의 복용이유는 BCG 접종후의 부작용으로 복용한 경우가 69례(34.8%), 예방적 화학요법으로 투여한 경우가 68례(34.3%)로 가장 많았고, 그 다음으로 결핵성 임파선염이 28례(14.1%), 흉부 X-선상 이상을 보인 폐결핵이 21례(10.6%), 뇌막염을 동반한 속립성 결핵이 4례(2.0%), 늑막염 4례(2.0%), 골결핵 3례(1.5%), 단순 뇌막염 1례(0.5%) 등이 있었다(Table 2).

예방목적으로 항결핵제를 투여 받은 환아 68례중 59례(86.8%)는 활동성 결핵환자와 접촉한 경우였고, 9례(13.2%)는 홍역 예방접종전 또는 만성피로 등의 진단을 위해 실시한 결핵반응검사서 양성을 보인 경우였다. 활동성 결핵환자와 접촉했던 환아들은 부모중 한 명이 활동성결핵인 경우가 전체 59례중 49례(83.1%)였고, 조부모와의 접촉이 1례(1.7%), 기타 친척이나 부모, 친구 등과의 접촉이

Table 1. Age and Sex Distribution

Age (year)	Male	Female	Total (%)
0~1	62	40	102 (51.5)
1~6	47	32	79 (39.9)
7~15	8	9	17 (8.6)
Total	117	81	198 (100)

Table 2. Cause of Antituberculosis Medication

Causes	No. of Cases (%)
Complications of BCG	69 (34.8)
Chemoprophylaxis	68 (34.3)
Contact with patients	59 (29.8)
Mantoux test (+)	9 (4.5)
Lymphadenitis	28 (14.1)
Pulmonary tuberculosis	21 (10.6)
Miliary tuberculosis with meningitis	4 (2.0)
Simple meningitis	1 (0.5)
Tuberculous pleurisy	4 (2.0)
Bone tuberculosis	3 (1.5)
Total	198 (100)

고 찰

소아 결핵은 혈행성 감염으로 인한 속립성 결핵 및 결핵성 뇌막염 등의 중증결핵을 잘 일으키나 초기에는 특이한 증상을 나타내지 않고 객담검사에서 균을 발견하기가 쉽지 않아 결핵의 진단이 어려운 실정이다. 특히 결핵의 확진이 환자의 분비물이나 조직에서 항산균 도말 검사와 결핵균 배양을 통해서 이루어지는데 소아에서는 검체를 채취하는데 어려움이 있고 결핵균의 느린 성장속도로 인해 배양하는데 3~6주, 그리고 약제에 대한 내성을 확인하는데는 추가로 4주가 더 소요되므로 빠른 진단을 통한 적절한 치료가 더욱 어렵다고 하겠다. 따라서, 소아결핵 환자에서의 적절한 진단 및 치료 기준을 확립함으로써 결핵 감염이 확실하지 않은 경우에서의 항결핵제 투여나 과다한 항결핵제의 사용 가능성을 줄일 수 있을 것이다.

결핵이 의심되면 먼저 흉부 X-선 검사를 시행해야 한다. X-선상 병변이 결핵반응검사보다 늦게 나타나므로 선별검사로서는 적합치 않으나 폐문 림프절 종창, 미만성 폐침윤, 국소 경화 등의 변화를 확인해야 한다³⁾. 두 번째로는 결핵반응검사를 실시하는데, 이것은 무증상 결핵 감염자를 발견하는데 목적이 있으며 현재는 PPD 5TU를 이용한 Mantoux test가 가장 널리 사용되고 있다. 판정기준은 48~72시간후 경결의 지름을 측정해서 결핵이 의심되거나, 결핵환자와 밀접한 접촉을 한 경우, 면역저하 상태인 경우에는 5mm이상을, 3세미만 어린이와 결핵유병율이 높은 곳에서 태어났거나 거주하는 경우에는 10mm이상을, 결핵의 위험인자가 없는 경우에는 15mm이상을 양성으로 판정한다^{4,5)}. 이와 같이 결핵반응검사결과는 개개인의 임상 및 X-선 검사 소견, BCG접종 여부 및 환자와의 접촉여부, 지역사회 결핵유병율, 나이 등을 고려해서 판단해야 한다⁶⁾. 이러한 요소들의 영향을 배제하기 위해 Hoskyns 등⁷⁾은 1TU를 사용할 것을 추천하고 있는데, 이 경우 경결의 지름이 5mm이상인 경우를 양성으로 판정하여 X-선 검사와 임상적 평가를 종합하면 불필요한 항결핵제의 투여를 줄일 수 있다고

7례(11.9%)였다. 부모중 한 명이 활동성 결핵이었던 환자 49례중 2례는 환자의 모친이 임신중 결핵 치료를 받았던 경우였다.

2. 복용약제 및 투여기간

1) 활동성 결핵환자와의 접촉후 예방목적으로 투여한 경우 총 59례중 INH 단독 투여가 51례(86.4%)였고 INH와 RFP병합투여가 8례(13.6%)였다. INH 단독투여의 경우 3개월 이하 투여가 30례(50.8%), 4~6개월 투여가 9례(15.3%), 7~9개월 투여가 5례(8.5%), 10~12개월 투여가 7례(11.9%)였다.

2) BCG 접종후의 부작용으로 항결핵제를 투여한 경우 69례에서는 모두 INH 단독투여를 하였으며, 3개월 이하 투여가 46례(66.7%), 4~6개월 투여가 17례(24.6%), 7~9개월 투여가 4례(5.8%), 10~12개월 투여가 2례(2.9%)였다.

3. 부작용

부작용의 발생은 전체 항결핵제 투여환자 198명 중 6례였고, 그 종류는 복통 3례, 구토 2례, 발진 1례였으며 말초혈액검사(CBC) 및 간기능 검사 등 혈액 검사에서 이상을 보인 경우는 없었다. 부작용으로 인해 항결핵제 투여를 중단한 경우는 전체 부작용발생 6례중 3례(50.0%)였고, 그 이유는 복통 1례, 구토 1례, 발진 1례였다.

보고하고 있다. 셋째로 세균학적 진단이 있는데, 소아에서는 위액흡인이 채취방법도 용이하고 검사결과도 가장 좋은 것으로 알려져있다³⁾. 전통적인 배양법에는 많은 시간이 소요되므로 최근에는 BACTEC system을 이용해 2주내에 결과를 얻을 수 있으며 DNA probe나 PCR 등을 배양검사와 동시에 이용한다. 그 외에 RIA나 ELISA 등의 면역학적 진단법이 사용되기도 한다.

소아에서의 항결핵제 사용은 폐결핵이나 결핵성 뇌막염 등 뚜렷한 임상증상을 나타내는 경우와 활동성 결핵환자와 접촉을 했거나, 결핵반응검사서 양성 반응을 보여 예방적으로 투여하는 경우로 나눌 수 있다⁴⁾. 가족중 결핵환자가 있는 경우에는 반드시 결핵반응검사를 실시해야하며, 특히 감염성이 있는 활동성 결핵환자와 접촉을 한 경우에는 결핵반응검사가 음성이라도 예방목적의 항결핵제 투여를 실시해야 한다⁵⁾. 이 때에는 3개월간 항결핵제를 투여한 후 결핵반응검사를 재실시하여 결과가 음성이고 감염원이 제거된 상태이면 약물투여를 중단하고 결핵반응검사가 양전되면 다시 6~9개월 항결핵제를 더 투여한다⁶⁾. 예방요법을 위한 항결핵제로는 INH가 대부분 사용되고 있고, INH에 저항성이 있는 경우에는 RFP단독 투여나 RFP과 PZA의 사용이 고려된다¹⁰⁾. 본 연구에서는 가족중 결핵환자가 있어 예방목적의 항결핵제를 투여받았던 환자 59명중 83.1%인 49명이 부모와 접촉한 경우였고 그 중 2명은 모친이 임신중 결핵치료를 받았던 환자였다. 김¹¹⁾ 등의 보고에 의하면 영아 폐결핵환자의 67.8%가 가족력이 있으며 Vallejo¹²⁾ 등도 68%로 보고하고 있고 한¹³⁾ 등은 특히 부모가 44%를 차지한다고 보고하고 있으므로 부모가 활동성 결핵 환자일 경우에는 임상검사와 예방요법을 반드시 실시해야 한다. 본 연구에서도 폐결핵으로 치료를 받았던 환자 21례와 속립성 결핵 및 뇌막염 환자 5례중 모두 21례(80.8%)에서 부모중 한 명이 활동성 결핵으로 치료 중이었다.

결핵반응검사가 양성이나 임상 및 검사소견이 정상인 무증상 감염의 경우 INH를 9개월간 투여한다. 그러나, 결핵유병률이 높거나 INH내성균이 많은 지역에서는 INH와 RFP을 6~9개월 투여하는

것이 바람직하다⁹⁾. 본 연구에서는 9명의 무증상자가 결핵반응검사서 양성반응을 보여 항결핵제를 투여받았으며 그중 6명이 INH를 4~9개월 투여 받았고, 3명이 INH와 RFP을 9~12개월 투여 받았다.

예방적 목적의 항결핵제 투여 외에 심한 BCG 부작용이 있을 경우에 INH를 투여하기도 한다. BCG 백신(vaccine)은 안전한 예방접종의 하나지만 백신의 균주, 접종량, 접종방법, 접종연령에 따라 백신의 부작용이 나타난다. 그 종류는 국소궤양형성, 국한성 화농성 림프선염 등의 국소 부작용과 골수염 등이 있으나 WHO의 보고에 따르면 0.38/1000으로 매우 낮으며, 그 중 76%가 6개월 이내에 나타난다¹⁴⁾. 가장 문제가 되는 것은 국소 임파선염과 임파선 농양으로 대개는 치료를 하지 않아도 회복되지만 화농이 될 경우에는 외과적 배농후 INH를 2~3개월간 투여한다¹⁵⁾. 그러나, Caglayan 등¹⁶⁾은 INH 등의 투약을 한 경우와 하지 않은 경우에 있어서, 화농이 되고 자연 배농되는 비율에는 유의한 차이가 없다고 보고하고 있다. Aggarwal 등¹⁷⁾은 부작용을 줄이기 위해 BCG용량을 줄여 접종할 경우 그 효과가 현저히 감소한다고 보고하고 있고, Wakhawan 등¹⁸⁾은 결핵의 유병률이 높은 지역과 재감염의 위험이 있는 경우에 예방요법을 중단하면 활동성 결핵의 유병률이 증가한다고 보고하고 있다. 뿐만 아니라, Chatwal 등¹⁹⁾은 결핵유병률이 높은 나라에서는 BCG접종의 예방효과가 감소하는 2~3세경에 추가접종을 할 것을 권유하고 있다. 본 연구에서는 BCG 부작용이 있었던 환자 모두에게 INH를 투여했으며 INH투여후 증상이 완화되었다.

항결핵제 투여로 인한 약제 부작용에는 피부발진, 위장장애, 시신경염, 간염 등이 있는데, 투약을 중단하거나 처방을 바꾸게되는 가장 심각한 부작용이 간염이다. Kopanoff²⁰⁾ 등은 20세 미만에서의 간염 발생률은 0%로 나이가 어릴 경우 간염 발생률이 의미 있게 낮다고 보고하고 있고, Byrd²¹⁾ 등도 40세 미만에서는 AST의 증가가 의미 있게 낮다고 보고하고 있다. 또한 박 등²²⁾은 대부분이 투약을 시작한지 1개월 이내에 약제에 의한 간염이 발생하므로 정기적인 간기능 검사가 필요하고 투약시작 1개월까지는 긴밀한 관찰이 필요하다고 보고하고 있

다. 본 연구에서도 복통, 구토, 발진등 가벼운 부작용만 있었고, 간염등 약제부작용을 중단해야할 심각한 부작용은 발생하지 않았다.

결 론

소아에서 항결핵제의 투여는 예방적 목적의 투여가 많으므로, 임상증상과 검사소견, 환자의 나이, BCG 접종여부, 지역사회역학 등을 종합하여 항결핵제의 투여 여부를 신중히 결정해야 한다. 또한 소아들에게 전염원이 되는 성인 결핵환자의 조기발견과 진단을 위한 간편하고 정확한 검사방법의 개발이 필요하며, 그렇게 함으로서 소아에 대한 항결핵제의 불필요한 투여 가능성이나 치료자에 따른 치료 방식의 차이 등을 줄일 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) 홍영표: 우리나라의 결핵 치료의 문제점. 대한 내과학회지 춘계학술대회 초록집 11-16, 1996
- 2) Centers for Disease Control: Tuberculosis morbidity in the United States: final data, 1990. In Doerr CA, Starke JR, Ong LT: Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 127:27-33, 1995
- 3) 김정수: 결핵의 진단. 소아 알레르기 및 호흡기 5:5-15, 1995
- 4) Smith MH, Starke JR, Marquis JR: Tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections; In Feigin RD, Cherry JD(Eds): Textbook of pediatric infectious disease. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, p.1321-1356
- 5) Starke JR: Tuberculosis; In Nelson WE(Ed): Textbook of pediatrics 15th ed, Philadelphia, W B Saunders Co, 1996, p.834-847
- 6) Driver CR, Valway SE, Cantwell MF, Onorato IM: Tuberculin skin test screening in schoolchildren in the United States. *Pediatrics* 98:97-107, 1996
- 7) Hoskyns EW, Simpson H, Monk P: Use of the 1 tuberculin unit Mantoux test in the assessment of tuberculous infection in children following neonatal BCG vaccination: *Thorax* 49:1006-1009, 1994
- 8) Donald PR, van Zyl LE, Villiers J: BCG vaccination status of children with tuberculous meningitis and the use of unsupervised isoniazid prophylaxis. *S Afr Med J* 85:167-170, 1995
- 9) 이준성: 소아 결핵의 치료. 소아 알레르기 및 호흡기 5:16-26, 1995
- 10) Houston S, Fanning A: Current and potential treatment of tuberculosis: *Drugs* 48:689-708, 1994
- 11) 김지혜, 김용주, 오재원, 이하백: 영아기 폐결핵의 임상양상에 대한 고찰. 소아알레르기 및 호흡기 5:27-37, 1995
- 12) Vallejo JG, Jefferey R: Clinical feature, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*, 94:1-7, 1994
- 13) 한공엽, 윤기현: 영유아 중증결핵에 대한 임상적 고찰. 소아과 25:49-57, 1982
- 14) lotte A, Wasz HO: Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination: *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 63: 47-59, 1988
- 15) 심태섭: BCG 접종과 문제점. 대한의학협회지 25:807-811, 1982
- 16) Caglayan S, Yegin O, Kayran K, Timocin N, Kasirga E, Gun M: Is medical therapy for regional lymphadenitis following BCG vaccination?. *AJDC* 141:1213-1214, 1987
- 17) Aggarwal A, Dutta AK: Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccination tuberculin sensitivity: *Indian Pediatr* 32:635-639, 1995
- 18) Wadhawan D, Hira S, Mvansa N, et al.: Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazide among persons infected with HIV-1. In Houston S, Fanning A: Current and potential treatment of tuberculosis: *Drugs* 48:689-708, 1994
- 19) Chhatwal J, Verma M, Thaper N, Aneja R:

- Waning of post vaccinal allergy after neonatal BCG vaccination. Indian pediatr 31: 1529-1533, 1994*
- 20) Kopanoff DE, Snider DE, Jr. Caras GJ: *Isoniazid-related hepatitis. Au, S, public health service cooperative surveillance study: Am Rev Respir Dis 143:1350, 1991*
- 21) Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA: *Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis: Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. JAMA 241:1239, 1979*
- 22) 박문환, 윤상원, 김경호, 이명선, 조동일, 유남수: 항결핵제 투여 중 나타난 간기능 장애의 임상적 고찰. 결핵 및 호흡기 질환 41:405-411, 1994

= Abstract =

Antituberculosis Medication in Children

Mun Hee Kim, M.D., Young Kyoo Shin, M.D., Sang Hee Park, M.D.
and Young Chang Tockgo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Tuberculosis in children is an important disease because of higher incidence and mortality, especially in developing and underdeveloped countries.

The objectives of this study were to evaluate the cause of antituberculosis medication in children and to find out the basic data for proper drug regimen.

We reviewed the medical records of 198 patients who had been treated with antituberculosis drugs from Jan. 1991 to Dec. 1993 in Anam Hospital of Korea University Medical Center.

The results are as following;

1) Of 198 patients, 69 cases(34.8%) had treated due to BCG complications. They were all medicated with INH. The durations of medication were 3 months in 46 patients(66.7%), 4~6 months in 17 patients(5.8%), 7~9 months in 4 patients(5.8%), 10-12 months in 2 patients(2.9%).

2) Of 198 patients, 68 cases(34.3%) had treated due to chemoprophylaxis, 59 patients (29.8% of all cases) had histories of house hold contact. Of 68 cases, 51 patients (86.4%) were medicated with INH only, 8 patients (13.6%) were medicated with INH and RFP.

3) Other causes of antituberculosis medication were tuberculous lymphadenitis(14.1%), pulmonary tuberculosis(10.6%), meningitis, miliary tuberculosis(2.0%), and pleurisy(2.0%).

Most common causes of antituberculosis medications in children were complication of BCG vaccination and chemoprophylaxis after household contact. So early detection of adult tuberculosis and development of convenient diagnostic methods and safe vaccine for childhood tuberculosis is necessary.

Key Words : Antituberculosis medication, children