

## 결핵의 통산 치료에서의 문제점

전북대학교 의과대학 내과학교실

이 양 군

= Abstract =

### Clinical Problems in Tuberculosis Treatment

Yang-Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University, Medical School, Chonju, Korea

#### 서 론

우리나라의 결핵의 변천사는 1945년 해방후 6·25 동란을 거치는 동안 결핵환자는 급속히 증가되었고, 1950년대초의 결핵 유병율이 6.5% 정도로 추정되었으며, 연간 사망률도 10만명당 300~400명으로 추산했었다.

그 후 결핵사업의 활발한 활동, 의료기술의 발달 그리고 경제 사정의 증가로 인하여 결핵환자가 많이 줄어들고 있는 것은 사실이다.

우리나라에서 1965년부터 5년 간격으로 1995년까지 일곱차례에 걸쳐 전국 결핵 실태조사를 시행한 결과 5세 이상 인구에서 1965년에 치료가 필요한 활동성 폐결핵 환자가 5.1%(124만명), 균양성 환자 0.94%(22만 6천명), 전염성 환자인 도말 양성환자 0.69%(17만명)이었는데, 1995년에는 활동성 환자 1.0%(42만 9천명), 균 양성 환자 0.22%(9만 1천명), 도말 양성환자 0.09%(3만 9천명)으로 감소하였고, 사망율도 1964년 10만명당 43.3에서 1994년은 9.6명(4.102명)으로 감소하였다. 그러나 아직도

많은 결핵환자가 새로 발생하고 있다. 특히 젊은 연령층의 결핵 감염율이 높다. 실제 1988년과 1990년에 20세 이상의 공무원 신체검사에서 80만명 정도를 조사한 결과 20대에서 결핵 발생율이 가장 높았다. 이와같이 아직도 20세 이상 연령군에서 전염성 환자의 도말 양성 환자가 매년 1만 5천명 가량 발생하고 있다는 사실은 결핵의 치료 및 예방에 문제가 있다. 따라서 앞으로도 결핵 환자에 대해서 적절한 치료를 시행하고 장기간 결핵 관리사업을 철저하게 시행하여야 한다.

#### \* \* 항 결핵 치료의 원칙 \* \*

1997년 대한결핵 및 호흡기학회에서 폐결핵 치료의 기준을 발표하였다. 초치료 화학치료의 실체는 6개월 단기로요법으로는 처음 2개월간 이소나지드(INH), 리팜피신(RMP), 피라진아마드(PZA), 에탐부톨(EMB)의 4제병용 2개월후 INH, RMP 및 EMB의 3제를 4개월 투여하는 총 6개월 치료를 표준 원칙으로 하고, 치료초기 2개월간 EMB대신 스트렙토마

이신(SM)을 쓸 수 있고, 이 경우 유지치료기에는 INH 및 RFP를 투여한다.

9개월 단기요법으로는 INH, EMB, RMP 3제를 9개월간 혹은 INH, RMP, SM 3제를 2개월간 투여 후 그후 7개월간 INH, RMP 2제를 투여하는 처방이 제시되었다.

## **\* \* 통상치료에서의 문제점**

### **\* 치료의 조기중단**

결핵 치료의 실패원인으로는 부적절한 처방, 불규칙 치료, 조기중단, 약물의 부작용, 그리고 약제 내성들을 수 있다. 그중에서 조기중단이 가장 많은 원인이 되며 조기중단의 원인은 장기 복용에 대한 실증, 약제에 대한 단순한 intolerance 등과, 환자 스스로 증상의 소실로 완치되었다는 판단, 그리고 의사나 약사의 치유판정에 대한 잘못된 오를 수 있다. 조기중단은 재발율도 높지만 불규칙한 치료를 초래하게 되어 약제 내성율을 증가하는 결과를 초래한다.

### **\* 치유판정**

치료의 성공여부는 반드시 결핵균 검사 결과에 의해서 판정하여야 한다. 때로는 일시적으로 3개월 이내에 흉부 X-선 사진상 이상음영의 확대, 흉막염의 발생 및 종격동 임파선 종창 등이 생기는 경우가 있으나 대부분 일시적으로 생기는 경우가 많다. 6개월 단기치료에서는 결핵균이 음전되어 치료말기(5 및 6개월)에 계속 균도말 음성이 유지되면 치료 성공으로 판단한다. 치료 개시 당시의 초회검사 및 그 후의 추구검사에서 모두 음성이면 처방에 따른 소정기간 동안 치료하고 종결한다. 그러나 6개월 이후에 균도말검사상 양성이면 배양을 하여 비전형적인 mycobacterium을 감별하여야 하고, 균배양 검사상 균 양성이면 감수성에 관계 없이 약제 내성으로 판단하고 재치료 처방을 하여야 한다.

### **\* 초회 약제 내성 환자의 치료**

1995년도 우리나라의 항결핵제에 대한 내성율 한가지 이상의 약제에 대한 내성율은 9.9%이었다. INH 9.2%, RMP 5.3%, EMB 3.8%, SM 3.1%, PZA 2.3%의 순이었고, INH를 포함한 두가지 이상약제의 내성율은 INH, RMP이 5.3%로서 가장 높았다. 한편 INH를 포함한 세가지 이상 약제 내성율은 4.6%, INH, RMP, PZA에 대한 내성율은 2.3%이었다.

결핵 치료력이 없는 환자는 5.8%, 치료력이 있는 사람 가운데 내성율은 25.0%로 많은 차이가 있다.

INH에 내성이 있는 경우 6개월간 INH, RMP 투여한 환자의 17%에서 치료 실패가 있었고, 여러 약제를 투여하면 실패율이 떨어진다. RMP를 포함한 4제 또는 5제 병합요법 6개월후 2%에 불과했다. 또한 재발율도 적었다. 그러나 INH, RMP 동시에 내성이 생기면 병합요법을 하여도 절반정도에서만 치료가 효과적이고 재발율도 30% 정도 였다. 특히 RMP에 대한 내성이 생기면 치료율이 떨어지기 때문에, INH에 대한 내성이 있는 환자는 RMP에 대한 내성을 발생이 높기 때문 주의를 하여야 한다.

INH의 내성이 있거나 부작용이 있어 INH를 사용할 못할 경우는 RMP, EMB, PZA 3제 요법은 9~12개월, RMP, EMB 2제 처방은 15~18개월 정도 치료로 기간을 단축할 수 있다. 그 지역에서 INH 내성율이 4%를 넘으면 INH, RMP, PZA 처방에 SM이나 EMB를 추가를 권하고 있으며, INH와 RMP 동시에 내성이 있거나, AIDS나 HIV 감염환자, 또는 다제 약제 내성 환자에서는 치료성적이 불량하고 다량으로 균이 배출되므로 특별 관리가 필요하다.

RMP에 대한 내성이 있거나 부작용으로 RMP를 처방하지 못할 때는 INH, EMB 2제는 18~24개월, SM, PZA를 추가하여 4제 투약하면 12개월까지도 기간을 줄일 수 있다.

### **\* 투약에 대한 불용도 (intolerance)**

환자가 흔히 항결핵제에 대한 거부감을 가지는 경우가 많다. 이유는 약제에 대한 부작용, 한꺼번에 많은 양을 식전에 복용하여야 하는 불편함, 부작용에 약약에 대한 선입감 그리고 정신적으로 결핵이 아니더라는 거부감등으로 약을 복용하기를 거부하는 경우가 많다. 특히 RMP은 식사 1시간 전에 복용하는 것을 권장하여 최소한 식사 30분전 공복시에 복용하여야 한다. 환자가 1회에 단복할 수 없을 때에는 RMP을 제외하고는 식후에 복용하거나, 그래도 복용하기 불편할 때에는 2~3회에 나누어 복용시킬 수 있다.

약을 먹을 때에는 가급적 차지않은 물로 복용하는 것

이 좋으며, 특히 우유등과 같이 먹지 않도록 교육시키는 것이 중요하다.

또한 제산제는 결핵약의 흡수를 방해하므로 함께 투여하지 않는 것이 좋으며, 아침식전에 약을 복용하지 않았으면 저녁식전이나 취침전에 투여할 수 있으나 잊어버리기 쉽다.

처음에는 약에 대한 불편함을 호소하지만 시간이 지나면 약제에 대한 특별한 부작용이 없다면 쉽게 적용할 수 있기 때문에 적극적인 자세로 환자를 설득하고 교육하면 치료에 성공 할 수 있다.

항결핵약의 종 류	체중당 1일 용량(mg/kg)	매일 투여시 1일 최대량	성인의 일일기준 투여량	주요 부작용
Isoniazid	5(4~6)	400mg	400mg, 1회, 식전 또는 식후	말초신경염, 간염, 과민증, 정신병
Rifampicin	10(8~12)	600mg	체중 50kg미만 450mg, 1회, 식전 체중 50kg이상 600mg, 1회, 식전	간염, 발열, 자반증, 신부전(뇨의 적색변화는 정상 경과임)
Streptomycin	15(12~18)	1gm	0.75~1.0gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 현기증, 운동실조, 입주위 무 감각 및 얼얼함, 신독성, 태아 제8신경장애
Ethambutol	15(15~18) 20이상은 2개월후 감량	2gm	처음 2개월 체중 50kg미만 800mg, 1회 50kg이상 1,200mg 1회 2개월 이후 800mg 1회, 식후	시력감소, 중심암증 또는 주변성 시야협착증, 적녹색약
Pyrazinamide	25(20~30)	2gm	1.5gm, 1회 또는 2회분복, 식후	간독성, 고노산혈증
Kanamycin	15	1gm	1gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 신독성
Prothionamide			500mg, 1회 또는 2회분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Cycloserine			500mg, 2회분복, 식후	정신병, 성격변화, 과민증
PAS		12mg	10gm, 2~3회 분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Ofloxacin			체중 50kg미만 400~600mg 1회 또는 2회 분복 체중 50kg이상 600~800mg 1회 또는 2회 분복	두통, 불안, 진전, 아구창
Enviomycin			1gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 신독성

투여량은 체중, 연령 기타 병발증 유무에 따라 적절히 조절 할 것.

INH, EMB, PZA는 식전에 투여할 수도 있음.

Ofloxacin투여량은 표준화가 될 때까지 잠정적으로 적용하는 용량임.

## \* 약제에 대한 부작용

항결핵제에 대한 각각의 용량과 중요한 부작용은 표 1과 같다.

### 1. 항결핵제에 대한 과민반응

항결핵제에 대한 과민반응은 치료후 2~4주경에 잘 나타나며, SM 보다는 INH, RMP, EMB 등에서 경하게 나타난다. 경증에서는 단순히 가려움증만 있고, 중등도에서는 열과 피부발진이 있어 홍역과 혼동하기 쉽다. 중증에서는 고열과 발진이 심해지며 림프절 및 비장의 비대, 입과 입술 그리고 눈주위의 부종을 초래하고 심한 경우에는 Stevens-Johnson 증후군을 초래한다.

경증에서는 약을 계속 투여하면 좋아지는 경우가 많으며, 항히스타민제를 복용하면 좋아진다. 열이 있고 피부발진이 있을 때는 약을 중단시키고 항히스타민제를 복용시키면 좋아진다. 중증인 경우에는 모든 약제를 중단시키고 부신피질호르몬과 항히스타민제를 주사 또는 복용시켜 적극적인 치료가 필요하다.

탈감작요법으로 약을 중단후 증상이 완전히 소실된 후 한약제씩 상용량의 십분의 일정도로 시작하며 매일 증가시키면 80~90% 정도에서 다시 약을 복용할 수 있다.

### 2. 간염 및 간독성

항결핵제의 간독성은 병합요법으로 증가될 수 있다. 특히 INH, RMP, PZA 등의 복합요법시 간염발생율이 높으며, INH는 체내 대사물이 간독성을 나타내는 것으로 약 10%에서 발생하며 대개 2개월 이내에 나타나고 만성 음주자, 고령자, INH의 체내 대사가 빨리되는 rapid acetylator(특히 에스키모인과 동양인)에서 빈도가 증가된다. RMP은 약 1%에서 간독성이 나타나고 EMB, cycloserine, aminoglycoside 그리고 quinolone 등을 제외한 대부분의 항결핵제는

정도의 차이는 있지만 간독성이 있다. 간염 발생 빈도는 연령이 높아질수록 증가하며, INH 투여후 보통 4~8주에 나타난다.

임상적으로 간염 증상을 보이고 3mg/dl 이상의 황달이나 정상치의 3배이상의 transaminase치가 증가하면 약제를 중단하여야 한다. 중단후 완전히 회복후 탈감작요법으로 60~80% 정도 다시 사용할 수 있다.

### 3. 위장장애

위장장애는 대부분의 항결핵제(INH, RMP, PZA, EMB, PAS, ethionamide)에서 관찰할 수 있으며 특히 한꺼번에 많은 양을 복용해서 오는 경우가 많다. 대부분 계속 복용하면 증상이 소실되는 경우가 많으나, 일부 환자에서는 심한 증상을 일으키고 특히 PAS나 ethionamide가 심한 위장증상을 초래하는데 이때는 위벽 보호제나 소화제 등을 복용하면 좋다.

### 4. 말초신경염

말초신경염을 일으키는 경우는 INH, EMB, ethionamide 및 cycloserine 등이 있지만 아주 드물게 나타나며 주로 pyridoxine의 부족증으로 나타나며 이때 pyridoxine을 주면 증상이 소실된다.

### 5. 중추신경 장애

Ethionamide, cycloserine, PAS, INH 및 RMP 등에서 나타날 수 있으며 특히 cycloserine 환자에서 가끔 관찰할 수 있으며 투약을 중지하면 바로 소실된다.

### 6. 기타 약제 부작용

그 외에도 표 1에 나타난 부작용 등을 관찰할 수 있고 다른 약제와 상호관계가 있을 수 있지만 통상 결핵 치료에 크게 문제되는 것은 없으며 평상시 쓰고 있는 약제에 대한 부작용을 알고 적절히 예방하고 증상이 있

을 때 알맞은 치료를 하면 결핵 치료의 성공률을 높힐 수 있다.

#### \* 병을 가지고 있거나 특수 조건이 있을 때의 문제점

### 1. 간기능장애증

기존에 간기능장애가 있는 환자도 표준치료를 하는 것이 원칙이다. 간질환을 가지고 있는 환자에서 항결핵제에 대한 간독성이 증가하지는 않는 것이 일반적인 연구자들의 보고이며, 만약 항결핵제에 대한 부작용이 발생하면 간기능장애가 기저 간장애인지 약제에 의한 간독성작용인지 감별이 어려운 경우가 많기 때문에 주의 깊게 간기능검사를 정기적으로 검사하여야 하며, 약제에 대한 간독성 장애가 보다 심하게 나타날 수 있다. HBsAg 양성 환자와 약제에 의한 간염발생은 통계적으로 의미 없는 것이 보고 되어 있다.

### 2. 신기능장애증

신기능장애가 있는 환자에서는 cycloserine, PAS 및 EMB 등을 사용하지 말아야 하며 꼭 EMB를 사용하여야 할 경우는 2~3일 간격으로 혈중농도를 측정하여 2~3일 간격으로 투여하거나 8~10mg/kg로 감량하여야 한다.

SM은 GFR이 50ml/min 이하일 경우에는 혈중농도를 측정하면서 조절하는데 혈중농도가 2 $\mu$ g/ml을 넘지 않아야 한다. 주기적으로 투석하는 환자는 투석 4~6기간 전에 투여하는 것이 좋다. INH, RMP, PZA는 표준용량을 사용할 수 있지만 GFR이 10ml/min 이하일 때는 INH는 1일 200mg 이상 사용해서는 안된다.

### 3. HIV 감염

HIV 감염환자에서도 일반 환자와 마찬가지로 INH, EMB, RMP, PZA 등의 4자 병합요법을 투여하는

표준치료가 원칙이며, 6개월 치료를 권장하지만 PZA를 복용할 수 없는 경우는 9개월 치료를 하여야 한다. 특히 AIDS 환자에서는 다른 mycobacterium 군등이 잘 감염되므로 균 배양검사를 철저히 하여야 한다. 또한 재발율도 높기 때문에 일부 학자는 최소 9개월간, 균 음전후 6개월동안 항결핵제 치료를 하여야 한다고 한다.

### 4. 당뇨병

당뇨병이 있으면 세포성 면역을 떨어뜨리고, PMNL 나 macrophage의 탐식기능을 떨어뜨리어 결핵이 잘 발생하고 예후도 좋지 않다. 당뇨병 환자의 결핵치료는 표준치료를 시행하며, RMP이 일부 저혈당제와 상호작용을 일으키고, RMP 투여 초기에 고혈당증을 초래할 수 있다.

### 5. 임신과 수유

임신중에는 INH, RMP, EMB, PZA 등의 표준치료를 권한다. INH 투여시에는 pyridoxine을 투여하는 것이 좋다. SM 등은 청각신경에 독성이 있어 난청을 일으킬 수 있으나 임신초기(1st trimester)에는 안전하다고 한다. Ethionamide와 prothionamide는 teratogenic 효과가 있기 때문에 사용하지 말아야 하며 PAS와 cycloserine은 선천성 기형아가 발생한다는 근거는 없지만 주의하여야 한다. 모유에 포함된 아주 적은 양은 신생아에게 독성을 일으키지 않기 때문에 안심하고 투여할 수 있다.

### 6. RMP과 다른 약제와 상호관계

PAS는 RMP 혈중농도를 50% 이상 저하시키기 때문에 같이 사용하여서는 안된다.

복용피임약, 항응고제, 소염진통제, 심장glycosides, 저혈당제, 부신피질호르몬, 그리고 theophylline 등의 약물 농도를 줄인다.

## 7. 기타 질환

일반적으로 표준치료를 권장하고 있으며, 면역억제제나 부신피질 호르몬 등을 사용하는 경우에는 결핵을 악화시킬 수 있으므로 주의 관찰하며 균 배양검사를 주기적으로 시행하여 치유판정을 하여야 한다. 부신피질호르몬 사용량이 1일 15mg 이하로 2~3주 이내는 안전하다.

## 결 론

통상 결핵 치료에서의 문제점은 여러 가지 많은 문제점들이 있으나 표준치료 원칙에 따라야 하며, 치유판정에는 균음전의 확인이 필요하다. 또한 환자의 순응력을 높이기 위해서는 질병의 상태와 환자의 고통을 이해하며, 의사의 신뢰도를 높혀 환자가 결핵치료에 적극적으로 참여할 수 있도록 노력하는 것이 중요하다.

## 참 고 문 헌

1. 윤유선 : 대한민국의 결핵 현상의 재난관. 결핵 1(1) : 52, 1954
2. 보건복지부, 대한결핵협회 : 제7차 전국결핵실태조사 결과, 1995
3. 통계청 : 1994년 사망원인 통계 연보. p30-33
4. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG : Incidence of pulmonary tuberculosis in the Korean civil servants. Tubercle Lung Dis 76 : 534, 1995
5. 대한결핵 및 호흡기학회 : 대한결핵 및 호흡기학회 폐결핵 진료의 기준. 결핵 및 호흡기 질환 44 : 1447, 1997
6. Mitchison DA, Nunn AJ : Influence initial drug resistance on response to short coarse chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 133 : 423, 1980

7. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council : Five-year follow up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 136 : 1339, 1987
8. O'Brien RJ : The treatment of tuberculosis. In Reichman LB, Hershfield ES(Eds) : Tuberculosis. p207-240, New York, Marcel Dekker, Inc 1993
9. Swai OB, Aluoch JA, Githui WA, Thiongoo R, Edwards EA, Darbyshire JH, Nunn AJ : Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. Tubercle 69 : 5, 1988
10. Iseman MD : Treatment of multiple resistant tuberculosis. N Engl J M 329 : 784, 1993
11. Fox W : General considerations in the choice of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 47 : 49, 1972
12. 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 : 결핵. 제4판, 1993
13. Crofton J, Home N, Miller F : Clinical tuberculosis, p175-177, Hong Kong, Macmillan, 1992
14. Levin ML, Moodie AS : Isoniazid prophylaxis and death in Baltimore, Maryland 1972
15. Riska N, Mattson K : Adverse reactions during rifampicin treatment. Scand J Respir Dis 53 : 87, 1972
16. Scharer L, Smith JP : Serum transaminase elevation and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. Ann Intern Med 71 : 113, 1969
17. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ : Isoniazid hepatitis. Am Rev Respir Dis 117 : 991, 1978
18. 김성규 : 결핵 치료중 항결핵제에 의한 합병증. 결핵 및 호흡기질환 31 : 131, 1984
19. Cross FS, Long MW, Banner AS, Snider DE :

- Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculosis patient in a U.S. Public Health Service Cooperative therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 122 : 349, 1980
20. 손경선, 김남재, 서지원, 정연채, 김주옥, 김선영, 이경주 : 항결핵 삼제요법 (HRE)중 혈청 AST/ALT의 상승과 B형 간염의 혈청학적 지표와의 관계. *결핵 및 호흡기질환* 37 : 28, 1990
21. Edwards OM, Courtney-Evans RJ, Galley JM, Hunter J, Tait AD : Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet* ii : 549, 1974.
22. Andrew OT, Schoenfeld py, Hopewell PC, Humphrey MH : Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 68, 1990
23. Anonymous : Tuberculosis in patients having dialysis (editorial). *Br Med J* i : 349, 1980
24. Centers for Disease Control : Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection : Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR* 38 : 236, 1989
25. Blackwell PB : Tuberculosis. *Med J Aust* 2 : 1055, 1969
26. American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 134 : 355, 1986
27. LP Ormerod for a subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee : Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 45 : 403, 1990
28. Takasu N, Yamada T, Miura H, Sakamoto S, Korenaga M, Nakajima K, Kanayama M : Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. *Am Rev Respir Dis* 125, 1982
29. Snider DE, Layde RM, Johnson MW, Lyle MA : Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 122 : 55, 1980
30. Girling DJ, Hitze KL : Adverse reactions to rifampicin. *Bull Wld Frith Org*. 57, 1979
31. Snider DE, Powell KE : Should women taking antituberculosis drugs breast-feed ? *Arch Intern Med* 144 : 589, 1984
-