

고령에서 일차 항결핵 화학요법에 의한 약물 이상반응이 치료에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 ¹내과학교실, ²영상의학교실

정정임¹, 정복현¹, 김미혜¹, 임재민¹, 하동천¹, 조성원¹, 류대식²

The Influence of Adverse Drug Reactions on First-line Anti-tuberculosis Chemotherapy in the Elderly Patients

Jeong Ihm Jeong, M.D.¹, Bock Hyun Jung, M.D.¹, Mi Hye Kim, M.D.¹, Jae Min Lim, M.D.¹, Dong Cheon Ha, M.D.¹, Sung-Won Cho, M.D.¹, Dae Sik Rhui, M.D.²

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Background: Pulmonary tuberculosis (TB) is still common disease among the elderly patients in Korea where the overall incidence of TB is decreasing. Adverse drug reactions (ADR) associated with anti-TB drugs occurs frequently. Especially the aged tends to have more frequent ADRs than younger ones. These ADRs can cause significant morbidity, compromise therapeutic effects of drugs and even induce drug resistance. Therefore we evaluated the effect of ADRs on the first-line anti-TB drugs in elderly patients with active pulmonary TB.

Methods: We retrospectively reviewed the charts and radiological findings of the patients with 65 and older who were bacteriologically confirmed as active TB and treated with standard anti-TB drugs for at least 6 months. Major ADR was defined with temporary or continuous stop of any first-line drugs intake.

Results: An ADR was noted in 54% of all patients. The incidence of major ADR was 32% in all elderly patients. Dermatologic ADR (9%) was the most common among the major ADRs. GI trouble (8%), arthralgia (6%), visual change (6%), hepatotoxicity (4%), and fever (1%) were also noted. The drugs responsible for major ADR were ethambutol (62%), pyrazinamide (35%), rifampin (18%) and isoniazid (9%). Major ADRs were associated with higher ESR level at the initiation of anti-TB drugs.

Conclusion: First-line anti-TB drugs in elderly patients frequently caused the major ADRs. Therefore the elderly patients receiving anti-TB drugs should be closely monitored and better tolerable therapy should be considered as part of a TB research agenda.

Key Words: Anti-tuberculosis treatment, Drug toxicity, Aged, ESR

서 론

활동성 폐결핵의 유병률은 우리나라에서 1965년도에 5.1%에서 1995년 1.0%로 많이 감소되었으나 아직도 흔한

호흡기 질환 중에 하나이다¹. 특히 70세 이상 고령의 결핵 유병률은 2006년에 인구 10만 명당 222.5명으로 30대의 66.1명보다 3배 이상 높고 매년 증가 추세에 있다². 결핵 발병률이 매우 낮은 구미 선진국에서도 노인 결핵 환자가 흔하며³ 최근 수명이 연장되면서 고령 인구의 비율이 증가하면서 향후 지역 사회의 결핵 환자 비율이 증가할 것으로 예상된다⁴.

현재 국내를 비롯한 여러 결핵 치료 가이드라인에서 초 치료 폐결핵 환자에서 일차 약제 4제 복합요법을 표준 치료로 권장하고 있다. 이러한 일차 결핵 약제들에 의해 생기는 여러 가지 다양한 약물 이상반응들은 이미 잘 알려져

Address for correspondence: Bock Hyun Jung, M.D.
Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 415, Bang-dong-ri, Sacheon-myeon, Gangneung 210-711, Korea
Phone: 82-33-610-3319, Fax: 82-33-641-8066
E-mail: jbh@gnah.co.kr

Received: Aug. 4, 2009

Accepted: Sep. 7, 2009

있으며⁶ 특히 고령의 환자에서 약물 이상반응의 발생 빈도는 젊은 층에 비해 높은 것으로 알려져 있다^{6,7}. 고령에서는 약물 대사 능력의 감소, 높은 빈도의 동반 질환 및 복용 약물 등이 항결핵 약제 이상반응을 증가시키는 주요 원인으로 추정되나 정확한 이유는 잘 알려져 있지 않다. 이러한 항결핵 약제 이상반응은 활동성 결핵 환자의 치료 시 많은 부수적인 문제를 일으키고 결핵 치료의 순응도 및 치료 효과의 제한을 초래한다. 특히 약물 이상반응의 영향 중 항결핵 약제를 중단하여야 하는 주요 이상반응의 빈도는 결핵 치료 및 예후에 중요한 임상적 의미를 가진다. 이러한 항결핵 약제 이상반응에 대한 연구 보고들은 많이 있어 왔으나 이러한 약물 이상반응이 일차 표준약물의 처방에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 특히 고령의 결핵 환자에서 치료에 미치는 영향에 대해서도 알려져 있지 않다. 저자 등은 고령의 초치료 폐결핵 환자에서 표준 4제 복합요법 중 발생하는 약물 이상반응이 표준 처방에 미치는 영향 및 이상반응 발생의 위험 인자를 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2005년 12월까지 강릉 아산병원에 내원하여 활동성 폐결핵으로 진단된 환자를 대상으로 의무 기록과 방사선 사진을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 전체 결핵 환자 중 활동성 폐결핵으로 진단된 65세 이상 초치료 폐결핵 환자에서 isoniazid, rifampin, ethambutol 및 pyrazinamide로 구성된 표준 4제 복합요법(2HREZ/4HRE)으로 치료를 시작한 환자들을 대상으로 하였으며, 폐외 결핵, 약제내성 결핵, 약제 부작용 이외에 타 원인으로 6개월 이상 투약이 불가능했던 환자들은 연구대상에서 제외하였다. 또한 세균학적 진단 없이 방사선소견이나 임상소견만으로 진단된 환자도 제외하였다. 활동성 폐결핵의 진단은 다음 두 가지 기준 중 하나에 해당하는 경우에만 대상 환자에 포함하였다. 1) 환자의 흉부 방사선 사진상 결핵 병변을 확인할 수 있고, 객담이나 폐 조직 검사에서 항산균 도말 양성인 환자 중 TB-PCR 검사에서 양성으로 나온 경우, 2) 환자의 흉부 방사선 사진상 결핵 병변을 확인할 수 있고 객담이나 폐 조직 검사에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 배양된 경우로 정의하였다. 모든 환자들이 다음과 같은 용량으로 약제를 투여 받았다. 체중이 50 kg이 넘는 환자는 isoniazid 400 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg, pyrazinamide 1,500 mg을 투

여하였고, 50 kg 미만인 경우에는 isoniazid 300 mg, rifampin 450 mg, ethambutol 800 mg, pyrazinamide 1,250 mg으로 투약을 시작하였으며 pyrazinamide는 치료 시작 2개월 후에 중단하였다. 활동성 폐결핵이 진단되어 일차 표준 4제 병합 요법을 시작한 후 첫 1~2주 후에는 진찰 및 혈액 검사를 포함한 추적 검사를 통해 약물 이상반응 및 약물 순응도를 확인하였고 이후 1개월 간격으로 환자를 추적 관찰하였다. 완치는 6개월 이상 소정의 치료 종결 시 도말 음성이면서, 종결 1개월 이전에 최소 1회 이상 도말 및 배양 음성으로 진단된 경우이며 완료는 치료 기간 중 군 도말 및 배양에서 군 음전이 있었으나 치료 종결 1개월 전에 검사 소견이 없는 경우로 정의하였다.

대상 환자의 임상적 특징을 알아보기 위해 활동성 폐결핵 진단 시의 의무 기록과 방사선 사진 기록을 통해 나이, 성별, 내원 당시 주 증상, 방사선 소견, 혈액 검사, 간 기능 검사, 동반 질환, 약물 이상반응 유무 및 종류, 항결핵 약제 중단 유무 등을 알아보았다. 또한 일차 약제에 대한 약물 이상반응의 발생 빈도, 발생 양상 및 위험 인자들에 대해서도 알아보았다. 약물 이상반응은 표준 항결핵 약제를 일시적이라도 중단한 경우를 주요 이상반응으로 정의하였다. 약물 이상반응은 원인 약물이 확인되어야 하고, 여러 약물에 노출되었을 경우 원인되는 약물을 가려 낼 수 있어야 하며, 의심 약물을 중단했을 때 증상의 호전과 재투여 시 증상의 재발로 진단하였다. 본 연구에서는 1차 항결핵 약제가 효과와 부작용 면에서 2차 항결핵 약제보다 더 우수하기에 약물 이상반응이 발생하였다 하더라도 대증 요법 등으로 의심이 되는 원인 약물을 포함한 일차 항결핵 약제를 최대한 유지하려고 노력하였다. 그러나 주요 이상반응으로 약제 중단이 필요한 경우 약물 이외에 가능성 있는 다른 원인을 배제한 후 표준 요법에 사용된 모든 약제를 일시적으로 중단 후에 증상이 호전되면 표준 약제를 하나씩 추가하여 원인 약제를 감별하였다. 세 가지 이상 일차 약제 투여가 불가능한 경우에는 quinolone 제제 및 streptomycin을 우선적으로 대체하여 사용하였고 약물 선택은 약제 내성 결핵에 준하여 담당 의사가 결정하였다.

통계처리는 통계분석 프로그램인 SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 주요 이상반응 발생군과 정상군과의 비교는 chi-square 시험 및 independent sample T 시험을 이용하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

2005년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 활동성 폐결핵으로 진단된 459명 중 세균학적으로 진단된 환자는 341명으로 이 중 65세 이상 환자가 187명이었다. 이 중 초치료로 표준 4제 복합요법을 사용하지 못한 환자, 약제 내성으로 중간에 약제를 변경한 환자, 치료 중 전원된 환자, 약제 부작용 이외에 타 원인으로 6개월 이상 투약이 불가능했던 환자 등은 모두 대상에서 제외되어 본 연구 대상에 적합한 환자는 모두 105명이었다. 대상 환자의 평균 연령은 72세(범위 65~86세)였고 남녀비는 1 : 2.1 (남자 34명, 여자 71명)였다. 대상 환자의 체질량지수(body mass index, BMI)의 평균값은 22.4 kg/m² (범위 14.5~33.3)였고, 진단 당시 폐결핵의 침범 정도는 미국 National Tuberculosis Association에서 제안한 단순 흉부 방사선 사진상의 분류⁸에 따라 경중(minimal)은 8명(8%), 중등중(moderate advanced)은 72명(69%), 중증(far advanced)은 25명(24%)이었다. 대상 환자 중 78명(74%)에서 폐결핵 이외에 각종 기저 질환들을 동반하고 있었다. 주요 동반 질환들로는 빈도순으로 고혈압을 포함한 심혈관 질환 48명(46%), 당뇨병 25명(24%), 만성 기도 질환 17명(16%), 악성종양 7명(7%)이었고 기타 질환이 10명(10%)이었다(Table 1).

일차 표준약제에 대한 이상반응의 빈도는 105명 환자 중 57명(54%)에서 발생하였고 이들 23명에서는 대증요법

Table 1. Characteristics of the old patients with active pulmonary tuberculosis

Variables	Number (n=105) (%)
Median Age (range), year	72
Sex ratio (male : female)	1 : 2.1
BMI, kg/m ²	22.4
Extend of chest X-ray	
Minimal	8 (8)
Moderately advanced	72 (69)
Far advanced	25 (23)
Comorbidity	78 (74)
Hypertension	43 (41)
DM	25 (24)
Chronic pulmonary disease	17 (16)
Cardiac disease	11 (10)
Malignancy	7 (7)
Others	10 (10)

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus.

으로 이상반응을 조절하여 일차 표준 약제를 지속적으로 투약할 수 있었으나 34명(32%)에서는 투약 기간 중 발생한 약물 이상반응이 심하여 한 가지 이상의 약제를 중단하거나 다른 약제로 교체 투약이 필요하였다. 약물 이상반응의 종류는 피부점막 이상반응이 23명(22%)으로 가장 흔하였고, 소화기 증상 20명(19%), 근관절통 9명(9%), 시력장애 8명(8%), 독성간염 4명(4%), 무력감 및 피로감 6명(6%), 어지러움 4명(4%), 발열 1명, 두통 1명이었다. 일차 표준약제를 중단하거나 변경이 필요한 주요 이상반응의 종류는 피부점막 이상반응 9명(9%), 소화기 장애 8명(8%), 근관절통 6명(6%), 시력장애 6명(6%), 간기능 장애 4명(4%), 발열 1명(1%)이었다(Table 2). 일차 표준 약제를 중단한 34명 중 9명에서 표준 4제 요법 중 두 가지 이상 약제를 중단하였고 중단한 약제의 종류는 ethambu-

Table 2. Adverse drug reactions of the elderly pulmonary tuberculosis patients during treatment

Type of ADR	Total ADR (n=105) (%)	Severe ADR (n=105) (%)
Dermatologic problem	23 (22)	9 (9)
GI trouble	20 (19)	8 (8)
Arthralgia	9 (9)	6 (6)
Visual changes	8 (8)	6 (6)
Hepatotoxicity	4 (4)	4 (4)
Fatigue or malaise	6 (6)	
Dizziness	4 (4)	
Others	2 (2)	1 (1)
Total	57 (54)	34 (32)

ADR: adverse drug reactions.

Table 3. The time of occurrence of adverse drug reactions

Time of ADR onset	Total ADR (n=57) (%)	Severe ADR (n=34) (%)
1 month	31 (54)	18 (53)
Day 1~Day 7	9	6
Day 8~Day 15	14	9
Day 16~Day 30	8	3
2 month	11 (19)	6 (18)
3 month	7 (12)	4 (12)
4 month	2 (4)	2 (6)
5 month	2 (4)	1 (3)
6 month	4 (7)	3 (8)

ADR: adverse drug reactions.

Table 4. Risk analysis of severe adverse drug reactions to 1st line anti-tuberculosis drugs

	Non ADR (n=48)	Any severe ADR (n=34)
Age (mean), y	73	72
Female sex (versus male)	2,2	2,4
Body mass index, kg/m ²	22,5±3,5	27±2,9
Extend of chest X-ray, numbers		
Minimal	3	2
Moderate advanced	33	26
Severe advanced	12	6
Laboratory finding, mean±(SD)		
Hemoglobin, g/dL	12,3	12,2
Total protein, g/dL	6,6	6,7
Albumin, g/dL	3,4	3,5
AST, IU/L	24,2	28,5
ALT, IU/L	17,4	20,3
Fasting glucose, mg/dL	107,2	124
ESR, mm/h*	42,4*	60,3*
CRP, mg/dL	5	7,9
Comorbidity, number (%)		
Hypertension	23 (48)	16 (47)
DM	8 (17)	9 (26)
Chronic pulmonary disease	12 (25)	1 (3)
Cardiovascular disease	11 (23)	6 (18)

ADR: adverse drug reactions; DM: diabetes mellitus.
*p<0,05.

tol 21명(62%), pyrazinamide 12명(35%), rifampin 6명(18%), isoniazid 3명(9%) 순이었다.

약물 이상 반응이 발생한 57명 중 31명(54%)이 1달 이내에 이상반응을 호소하였고 49명(85%)이 복용 3달 이내에 이상반응이 나타났다. 주요 이상반응도 약제 복용 1달 이내에 전체 34명 중 18명(53%)이 관찰되었고 28명(83%)이 복용 3달 이내에 이상반응이 나타났다(Table 3).

약물 이상반응의 위험 인자를 알아보기 위해 주요 이상반응군과 정상군 사이의 항결핵 약제 투여 전의 임상소견, 동반 질환 및 검사실 소견에 있어서 차이가 있는지 알아보았다. 나이, 성별 비율, BMI, 병변의 정도에는 두 군 간에 차이가 없었다. 동반 질환이 있는 경우와 동반 질환이 없는 경우에 두 군 간에 차이는 없었으며 각 질환별로 두 군을 비교 시 당뇨병을 동반한 환자가 약제 이상반응의 빈도가 높은 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 항결핵 약제 투약 전에 시행한 혈액 검사상 약제 이상반응이 발생하지 않은 군과 주요 약제 이상반응으로 약제를 중단한 군 사이에 약제 투여 전 백혈구 수치, 헤모글로빈,

혈청 총단백, 알부민, AST, ALT, C-Reactive protein (CRP) 등에서는 차이가 없었고 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate)만이 약물 이상반응이 발생하지 않은 군에 비해 주요 이상반응으로 약제를 중단한 군에서 유의하게 높았다(Table 4).

치료 기간은 약물 이상 반응이 나타난 57명 중 17명(30%)이 6개월이었고 7개월이 4명, 8개월이 5명, 9개월이 19명으로 6개월에서 9개월까지 치료를 받은 환자가 모두 45명(80%)이었고 10개월이 6명, 11개월이 2명, 12개월 이상이 4명으로 57명 중 56명(99%)이 12개월 이내 치료를 종결하였다. 주요 이상반응이 나타난 34명 중 10명(29%)이 7개월 이내 치료를 종결하였고 8개월이 2명, 9개월이 13명으로 25명(74%)이 9개월 이내로 항결핵 약제를 복용하였고, 2명이 12개월 이상 복용 후 치료를 종결하였다.

고 찰

항결핵 약제는 결핵의 치료에 필수적이거나 약물 이상반응을 적지 않게 일으키는 약제들로 알려져 있고 약제마다 이상반응의 발생 기전이나 종류도 다양하다. 또한 한 가지 항결핵 약제만으로 결핵을 완치하기 어려우며 3제 이상의 복합 화학요법을 사용해야 하므로 그만큼 약물 이상반응의 발생 위험이 높아서 이에 대한 효과적인 관리는 성공적인 결핵 치료에서 매우 중요하다. 일반적으로 항결핵 약제의 이상반응의 중증도는 단순한 대증요법으로 개선되어 약제의 중단이나 변경 없이 기존 약제를 유지할 수 있는 경증 반응부터 심한 경우 사망에 이를 수 있는 치명적 부작용까지 매우 다양하다. 이러한 약물 이상반응의 발생빈도는 인종간의 차이, 대상 환자의 특성, 이상반응의 정의 등 여러 요인에 의해 보고자마다 차이가 많이 난다. 최근 국내 한 보고에 의하면 단기 항결핵 화학요법 시 약물 이상반응의 유병률은 52,6%에 달하고 9,7%에서 약제를 중단해야 하는 주요 이상반응이 발생하는 것으로 보고하였고⁹ 국내의 여러 연구 보고에서도 일차 항결핵제에 대한 40~65% 이상의 높은 약물 이상반응 발생률이 보고되어 왔다⁹⁻¹¹. 특히 젊은 층에 비해 고령에서는 일차 결핵약제에 대한 약물 이상반응이 더 높은 것으로 보고되고 있다^{5,6,10,12}.

항결핵 약제 이상반응은 증상의 심한 정도나 종류가 다르고 발생 기전도 다양하여 결핵 환자 진료 시 많은 주의가 필요한데 특히 약제를 중단 내지 변경해야 할 주요 이상 반응은 환자의 약제 순응도에 큰 영향을 미칠 뿐 아니

라 내원 일수의 증가 및 입원이 필요하기도 하고 치료 기간의 연장이나 완치율 감소, 약제 내성의 증가 등 임상적 의의가 매우 크다. 그러나 이러한 주요 이상반응은 환자의 자각 증상, 담당 의사의 판단 등 주관적인 요인에 의해 결정되므로 객관적으로 정확히 정의하기 매우 어렵다. 실제 임상에서 여러 질환을 동반한 고령 환자의 결핵 치료 중 발생한 증상이나 징후가 결핵 약제에 의한 것인지 기저 동반질환에 의한 것인지 정확한 원인을 밝히기가 어려울 때가 있고, 진찰 및 검사 소견상 심하지 않으나 환자의 주관적으로 느끼는 증상이 심한 경우에는 약제를 중단 내지 변경해야 하므로 약물 이상반응에 대한 평가가 쉽지 않을 때가 있다.

본 연구에서는 대상 환자 중 54%에서 결핵약제로 인한 이상반응이 발생하였고 이는 기존의 연구 보고들에서 전체 약제 이상반응의 빈도를 40~65%로 보고한 것과 유사하다. 그러나 본 연구에서는 이들 중 32%에서 약제를 변경하거나 중단 등 치료 약제의 조절이 필요한 주요 이상반응이 발생하였다. 이러한 주요 이상반응의 발생 비율은 기존의 보고에서 일차 초치료 약제에 대해 약 10% 내외에서 발생하는 것으로 보고된 결과^{5,9,11}에 비해 본 연구에서는 훨씬 높은 비율을 보였다. 이러한 차이는 본 연구의 대상 환자가 65세 이상의 고령 환자들이고, 대상 환자의 74%에서 만성 질환을 동반하고 있어 약물 이상반응의 발생 위험성이 높은 환자를 대상으로 한 결과일 가능성이 있다. 또 다른 가능성은 약물 이상반응 발생 시 약제 중단이나 변경의 정확한 기준이 없어 대부분 담당 의사 판단에 의해 이루어져 객관성이 부족한 점도 있다. 그러나 본 연구 대상 환자는 6개월 이상 항결핵 약제를 유지할 수 있었던 환자로 비교적 환자와 의사간의 치료관계가 잘 유지되는 환자들이었고 환자의 자각증상과 검사실 소견을 바탕으로 가능하면 표준 치료를 유지하며 대증요법으로 이상반응을 극복하였다. 그러나 환자가 투약을 거부하거나 투약을 계속할 수 없는 등의 어쩔 수 없는 경우에 약제 중단 및 변경을 시도하였고 치료 의사에 따른 약제 중단 및 변경 비율에도 차이가 없어 담당의의 주관적인 요소는 큰 영향을 미치지 못한 것으로 사료된다. 또 다른 가능성은 약물 이상반응에 대한 환자의 내성 차이로 이러한 결과를 보일 수 있다. 비교적 약제 이상반응에 잘 적응하는 환자가 있는 반면, 잘 견디지 못하는 경우가 있어 약제 중단 또는 변경의 가능성에 차이가 있을 수 있음을 고려할 때 고령 환자의 경우 젊은 연령층에 비해 약제 이상반응에 대한 내성의 차이로 이러한 결과를 보일 수도 있다.

본 연구에서는 흥미롭게도 ethambutol이 주요 이상반응으로 인해 중단한 약제 중 가장 큰 비중을 차지하였다. 기존의 연구 보고^{5,6,9}에서는 주요 이상 반응의 원인 약제로 pyrazinamide, rifampicin, isoniazid가 많았고 ethambutol이 가장 적은 비중을 차지하였다. 이러한 불일치의 원인을 주요 이상반응의 종류에서 각각이 차지하는 비중에서 찾을 수 있다. Pyrazinamide, rifampicin, isoniazid가 주요 원인이 될 수 있는 간 기능 장애가 기존 연구에서는 최대 33%까지 보고되었는데 비해 본 연구에서는 12%에 불과하였고 이에 반해 기존의 연구에서는 아주 경미한 비중을 차지한 시력 장애가 많았고(18%), 피부 점막 이상반응(26%), 소화기 장애(24%)도 발생률이 높았다.

WHO의 결핵 치료 지침에는 HIV 비양성이면서 비공동성, 도말 음성인 폐결핵 환자, 항결핵 약제 감수성 검사에서 모든 약제에 감수성이 있는 환자의 경우에는 ethambutol을 제외한 3제 복합 항결핵 화학요법(2HRZ/4HR)을 표준 치료로 권장하고 있다¹³. 다시 말해 모든 약제에 감수성이 있다면 초기 집중 치료기에는 isoniazid, rifampin 및 pyrazinamide로 구성된 3제 요법을, 유지기에는 isoniazid, rifampin만을 사용할 수 있다. 결핵 치료를 위한 국내 진료 지침에는 초치료 결핵 환자는 4제 요법(2HREZ/4HRE)을 권장하고 있는데 이는 우리나라의 결핵균의 약제 내성률이 높아서 isoniazid 내성균에 의한 결핵을 전제로 한 치료이며 내성률과 유병률이 높은 지역을 대상으로 한 BMRC의 후향적, 역학적 연구 결과에 근거한 것이다. 현재 우리나라의 결핵 유병률은 많이 감소하였고 비록 다약제 내성 결핵이 증가하는 경향은 있으나 초치료 결핵 환자의 약제 내성률이 정확히 알려져 있지 않으며, 약제 부작용 가능성이 높은 동반질환이 많은 고령의 환자에서 4제 요법은 오히려 재발률 및 완치율 감소 등의 장점보다 약제 부작용 증가에 따른 불규칙한 복용, 치료 기간의 연장, 약제 내성 발생 증가 등 단점이 더 클 수가 있다. 그러므로 모든 1차 약제에 감수성인 경우에는 ethambutol을 제외해도 되므로 치료 초기에 신속 감수성 검사를 시행하여 isoniazid, rifampicin에 감수성이 확인되거나 혹은 전통적인 감수성 검사상 1차 약제에 감수성으로 확인되면 ethambutol을 제외하는 방향으로 국내의 치료 형태를 바꾸는 것이 항결핵 약제의 부작용을 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

항결핵 약제 이상반응의 관리 시 어려움 점은 피부반응, 소화장애, 전신증상 등 개관적인 지표가 없는 경우가 많다. 또한 약물 이상반응 발생 시 정확히 원인 약제를

파악하기 쉽지 않고, 증상이 심할 시 우선 모든 약제를 중단해야 하고, 증상 호전 시 추정되는 약제를 다시 시도해야 하는 어려움이 있다. 또한 본 연구에서 주요 이상반응 발생 환자 중 26%에서 두 가지 이상의 약제에 이상반응이 나타났고, 이상반응의 양상도 한 가지 증상이나 증후가 아닌 복합적인 증상과 증후가 동시에 발생하여 원인 약제의 파악에 어려움이 있었다. 그러므로 이상반응 발생 위험군을 미리 알 수 있다면 이상반응에 대해 좀 더 적극적인 관리로 치료의 효과를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 이전의 일부 연구에서 주요 이상반응의 위험인자로 여성, 60세 이상, 아시아 출생, HIV 양성, 당뇨, 결핵 과거력, 간 질환력 등이 보고되었다^{5,6}. 본 연구에서는 항결핵 약제 투여 전 적혈구 침강 속도가 높은 환자에서 항결핵 약제에 대한 주요 이상반응 발생이 높게 나타나 높은 적혈구 침강 속도 수치가 이상반응을 예측할 수 있는 위험 인자로 나타났다. 병변의 크기, BMI, 백혈구 수치, 헤모글로빈, 총단백, 알부민, CRP, 동반 질환 유무에는 두 군 간에 차이가 없었다. 기존의 연구에서 약물 이상반응의 위험인자로 여러 요인이 보고되었으나 본 연구처럼 고령에서 약제를 중단 내지 변경이 필요한 주요 이상반응에 대한 위험인자를 알아보기 위한 결과가 아니어서 본 연구와 직접 비교하기는 곤란하다.

본 연구 결과에서 나타났듯이 적혈구 침강 속도 이외 위험인자로 나타나는 것이 없어 고령에서 주요 약물 이상반응을 예측하기에는 현재로서는 어렵다. 약물 이상반응의 위험인자 예측과 ethambutol을 제외한 3제 표준요법의 타당성을 논하기 위해서는 향후 여러 기관에서 시행한 전향적 무작위 연구가 필요할 것이다. 또한 임상적으로 결핵치료의 성공률을 높이기 위해서는 약물 이상반응에 대한 충분하고 자세한 사전 설명과 이상반응 발생 시 관리할 수 있는 체계적이고 효율적인 프로그램의 개발이 주관적이고 임의적인 약제의 중단 및 변경을 줄이기 위해 필요할 것으로 생각된다. 더불어 현재의 표준 약제의 이상반응 빈도가 적지 않아서 이상반응 발생률이 적고 효과가 좋은 신약제의 개발과 표준 치료 지침의 개선이 고령화 사회에서 결핵의 치료에 중요한 분야로 다루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Ministry of Health & Welfare, Korean National Tuber-

- culosis Association, Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea, Seoul: Korean National Tuberculosis Association; 1996.
2. Korea Center for Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis, Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea: based on Korean Tuberculosis Surveillance System, 2006, Seoul: Korean Institute of Tuberculosis; 2007.
3. Stead WW, Dutt AK. Tuberculosis in elderly persons. *Annu Rev Med* 1991;42:267-76.
4. Dutt AK, Stead WW. Tuberculosis in the elderly. *Med Clin North Am* 1993;77:1353-68.
5. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
6. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026-30.
7. Counsell SR, Tan JS, Dittus RS. Unsuspected pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital. *Arch Intern Med* 1989;149:1274-8.
8. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. 12th ed. New York: National Tuberculosis and Respiratory Disease Association; 1969.
9. Kim SH, Lee BH, Lee KD, Park JS, Kim YS, Jee YK, et al. The prevalence of adverse drug reactions to a short course anti-tuberculosis regimen. *Korean J Med* 2007;73:496-502.
10. Lee JH, Han DH, Song JW, Chung HS. Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci* 2005;20:784-9.
11. Kang YJ, Lim SY, Shin JW, Choi JS, Yoo JH, Park IW, et al. Follow-up study of 6-month short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis with 2SKHRZ/4HRZ. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:852-61.
12. Teale C, Goldman JM, Pearson SB. The association of age with the presentation and outcome of tuberculosis: a five-year survey. *Age Ageing* 1993;22:289-93.
13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs. WHO/CDS/TB 2003. 313. Geneva: World Health Organization; 2003.