

국내에서 잠복결핵의 치료

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, ²성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과, ³서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐 연구소, ⁴결핵연구원

심태선¹, 고원중², 임재준³, 류우진⁴

Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Korea

Tae Sun Shim, M.D.¹, Won-Jung Koh, M.D.², Jae-Joon Yim, M.D.³, Woo Jin Lew, M.D.⁴

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, ⁴Korean Institute of Tuberculosis, Seoul, Korea

서론

결핵은 결핵균에의 노출→감염→발병의 과정을 거친다. 이 과정에서의 감염이란 잠복결핵(latent tuberculosis infection, LTBI), 즉, 살아있는 소수의 균이 체내에 존재하되 균이 외부로 배출되지도 않고, 증상도 없으며, 방사선학적 검사로도 정상인 경우를 의미한다. 일반적으로 감염자의 약 10%에서 평생의 어느 순간에 결핵이 발병하게 되므로 감염→발병의 과정을 막기 위한 치료를 결핵의 발병을 예방하기 위한 ‘예방화학치료(chemoprophylaxis)’란 용어를 사용하여 왔다. ‘예방’이란 개념을 사용하면 결핵이 발병하기 이전 단계인 잠복감염은 질병이 아닌 것처럼 받아들여질 수 있으나 실제로는 체내에 소수의 살아있는 균이 존재함을 의미하므로 부적절할 수 있다. 최근 결핵의 유행률 및 발생률이 낮은 선진국에서는 결핵을 근절하기 위하여 잠복결핵의 조절이 필수적인 요소인 만큼 잠복결핵의 ‘예방화학치료’라는 용어 대신 ‘잠복결핵의 치료’라는 용어를 사용하게 되었다. 물론 현재 결핵감염의 진단에 사용되는 진단법들은 잠복결핵, 활동성결핵, 치료된 결핵 등을 구분할 수 없으므로 이 검사 결과에 의존하여 치료하는 과정을 ‘잠복결핵의 치료’라고 언급하는 것이 부적절하게 보일 수 있겠으나 targeted TST (tuberculin skin test)의 개념하에서 감염 진단 및 치료하는 환자들은 모두 잠복결핵이 있음을 가정하고 치료하는 것이기에 ‘잠복결핵의 치료’라는 용어를 사용하는 것이 적절하리라 생각된다.

결핵은 특징적으로 접촉(노출)→감염→발병(환자)의 3 단계를 거치며 발병한 환자는 다시 다른 사람에게 감염을 일으키는 순환을 반복하면서 전파된다. 현재 전 세계 인구의 1/3 정도가 감염되어 있는 것으로 추정되고 있는데, 감염된 환자의 대부분(약 90%)은 면역 기전에 의하여 균을 육아종(granuloma) 안에 잘 격리함으로써 발병하지 않고 수명이 다하게 된다. 그러나 약 10% 정도에서는 균이 다시 성장하기 시작하여 발병으로 진행되고 이 중 일부는 전염성을 갖게 된다. 결핵을 퇴치하기 위한 핵심 전략은 이러한 순환 고리를 끊는 방법에 근거를 두고 있는데, 첫째 전략은 감염 예방(infection prevention)이고, 둘째 전략은 발병 예방(disease prevention)이다. 감염 예방은 전염성 결핵 환자의 조기 발견(진단)과 치료가 핵심으로 이 방법은 새로운 감염자의 발생을 방지하기 위한 전염의 차단에 주 목적을 두고 있으며 이것을 ‘결핵 관리(TB control)’ 전략이라고 부른다. 이외에 전염성 환자의 접촉자 중 아직 감염되지 않은 자들을 대상으로 미리 예방적으로 치료(prophylactic treatment)를 제공하여 전염성 환자의 감염으로부터 보호하는 방법도 있다. 발병 예방은 이미 결핵균에 감염된 사람에서의 발병을 차단하는 데 주 목적을 두고 있으며 ‘잠복 결핵의 치료’가 여기에 해당된다. 한편 BCG 접종도 감염에서 발병으로 진행되는 위험률을 감소시키기 위한 것이기 때문에 내용적으로는 발병 예방 전략의 한 방법에 속한다.

국가결핵관리 체계 내에서 잠복결핵의 치료가 차지하는 위치는 그 나라에서의 결핵 역학 상황 및 가용 자원에 따라 달라지게 된다. 일반적으로 발생률 및 연간 감염위험률이 낮은 선진국에서는 결핵의 근절을 위해서 비시지 예방접종보다는, 감염된 환자를 찾아내고 이 중에서 발병의 위험이 높은 환자만을 대상으로 잠복결핵의 치료를 시

Address for correspondence: Tae Sun Shim, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3892, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: shimts@amc.seoul.kr

행하는 발병예방정책에 중점을 두고 있다. 반면에, 결핵 문제가 큰 개발도상국에서는 결핵 감염자보다는 환자의 조기 발견과 치료에 중점을 두는 감염예방 전략에 모든 자원을 투자하고 있다.

국내 잠복결핵 치료 전략 및 실태

국내 연간 결핵 환자 발생률이 약 70~90명/10만 명으로 세계에서 중간적인 위치에 속해 있고, 따라서 결핵퇴치 방법도 중간적인 전략을 채택하고 있다. 즉 감염성 환자의 조기진단 및 적절한 치료를 통한 감염 예방에 중점을 두고 있으며 영유아의 BCG 예방 접종으로 보강하고 있다.

국내에서 잠복결핵에 대한 치료가 국가결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다. 그러나 아직은 대상자를 전염성 환자와 접촉한 6세 미만의 어린이, HIV 양성자, 중학교 및 고등학교 집단발병에서의 감염자 및 TNF 길항제 사용 예정자로 국한하고 있다. 이러한 이유는 지금까지 국내의 결핵 문제 크기가 아직은 발병예방 보다는 감염예방 전략에 우선 순위를 두어야 할 정도로 크다고 판단되었기 때문이다. 또한 잠복결핵의 치료를 위해서는 감염자를 확인하는 것이 첫 번째 단계인데, 국내의 경우 대다수의 국민이 BCG 접종을 받기 때문에 TST에 의한 잠복결핵 진단의 신빙성이 의문시 되어왔고, 잠복결핵이 진단되어도 국내에서는 치료에 주로 사용하는 INH 내성률이 보건소 초치료 환자에서 9.9%로 상대적으로 높기 때문에 과연 INH 단독치료가 선진국에서처럼 효과적인지도 의문이 제기되어 왔다. 또한 국내의 기초 자료가 부족하므로 만일 미국의 지침을 따른다면 우리 국민 모두가 TST를 시행하여야 하고 또한 성인에서 TST 양성률이 높기 때문에 우리 현실에 적용하기 어렵다는 점도 작용하였다.

그러나 최근 국내에서도 일부 학교에서의 결핵 집단 발병 및 감염이 보고되고 있으며, 노령화 및 의학의 발달에 따라 면역억제 환자들이 증가하고 있는 추세이고, 결핵환자가 지속적으로 감소 추세여서 결핵의 치료뿐만 아니라 발병 고위험군 잠복결핵 환자의 치료도 고려되어야 할 시기가 왔다고 생각된다.

국내에서 잠복결핵의 치료에 관한 지침은 다음과 같다. 2008년 질병관리본부가 발간한 결핵관리지침에 의하면 1) 보건소 등록 결핵 환자의 동거가족 및 접촉자는 TST, 객담검사 및 엑스선검진을 이용하여 검진하여야 하며, 2) 모든 HIV 감염자를 대상으로 흉부엑스선 검사를 시행하여야 하며, 3) 중학교 및 고등학교에서 결핵 집단발병시 동

일 학급에서 도말양성 환자 1명 또는 도말음성 환자 2명 이상이면 해당 학급생을 대상으로 TST 및 흉부방사선 촬영을 시행하여야 하며, 학급에 관계없이 동일학년에서 도말양성 환자 2명 이상 또는 활동성 환자 3명 이상이면 동일 학년 전원에서 TST 및 흉부방사선 촬영을 시행하여야 한다. 또한 2004년 식품의약품안전청에서 TNF- α 길항제 사용예정인 대상자에서 잠복결핵의 감염 여부를 확인하도록 하였다. HIV 감염자에서 흉부엑스선 검사가 정상인 경우(INH 5~10 mm/kg, 9개월 혹은 INH를 투여 못 할 경우 RMP 단독으로 4개월) 및 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이(INH, 5~10 mg/kg, 6개월)에서 잠복결핵의 치료를 시행한다(Figure 1). 중학교 및 고등학교에서의 집단 발병시 결핵 감염자로 판명된 자에 대해서는 시·도 결핵관리역사의 판단에 의하여 잠복결핵 치료를 시행할 수 있다. TNF- α 길항제 사용예정자 중 잠복결핵으로 판명된 자에게는 6~9개월의 INH (6~9H), RMP 4개월 (4R), INH/RMP 3개월(3HR) 치료를 제시하였으며 RMP/PZA 2개월 치료(2RZ)는 현증 간질환 혹은 간질환의 위험 인자가 없는 경우에만 조심스럽게 사용할 수 있는 것으로 제시되었다.

잠복결핵 치료대상자의 선택

미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 제안한 targeted TST란 결핵균에 감염되었다면 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 개인 또는 집단을 대상으로 잠복결핵 진단검사를 시행하며, 검사 결과가 양성이면 잠복결핵의

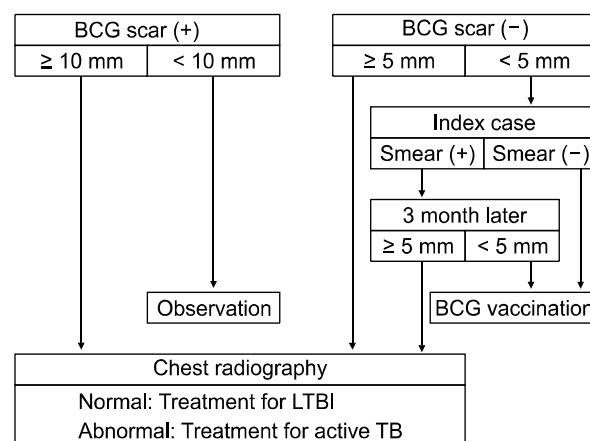


Figure 1. Treatment of children younger than 6 years who are contacts of people with sputum smear-positive TB (Korean CDC, 2008).

치료를 시행한다는 원칙을 말한다. 이 원칙에 의하면 결핵균에 감염되었더라도 발병의 위험이 낮은 군은 잠복결핵이 있다고 하더라도 치료를 시행하지 않을 것이므로 검사조차 시행할 필요가 없다. 따라서 성인에서 잠복결핵 치료 대상자는 결핵 발병의 위험이 높은 군이다. 이 군을 발병의 고위험군(high risk group)이라고 한다. 반면에 미국소아과학회 지침에 의하면 소아에서는 발병할 위험이 높은 군 뿐만 아니라 잠복결핵의 고위험군도 포함된다. 즉 소아에서는 잠복결핵이 있으면 모두 치료하는데 그 이유는 1) 치료제가 소아에서는 대부분 안전하고, 2) 소아에서는 최근 감염일 가능성이 더 높으며, 3) 소아는 감염되면 발병할 확률이 더 높고, 4) 소아는 결핵이 발병할 가능성이 있는 기간이 더 길기 때문이다¹. 잠복결핵을 진단하는 것은 곧 잠복결핵의 치료와 연결되는 것이기 때문에², 발병의 위험이 높은 고위험군을 어떻게 정의할 것인가 즉, 잠복결핵을 진단하기 위한 TST를 어떤 개인 또는 집단을 대상으로 하여 시행할 것인가는 각국의 구체적인 상황에 따라 조금씩 다를 수 밖에 없다. IUATLD는 저개발도상국가에서는 도말 양성 환자의 가족인 무증상의 5세 이하의 어린이에 대하여만 잠복결핵의 치료를 권고하고 있다.

현재 국내의 국가결핵관리지침에서는 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이와 HIV 감염자에 대하여만 잠복결핵의 치료가 제시되어 있다³. 그러나 최근 국내에서도 장기이식, 스테로이드 등 면역억제제의 사용 후 결핵의 발병이 증가한다는 보고가 있어 이들을 포함하여 잠복결핵의 치료 대상을 확대할 것을 고려하여야 한다. 우선적으로 ATS와 질병관리예방센터에서 결핵균에 감염된 후 결핵 발병의 위험이 매우 높은 고위험군으로 정의된 집단²을 대상으로 국내에서 적응증을 확대하는 것에 대해 살펴보고자 한다.

1. HIV 감염자

HIV 감염은 잠복결핵에서 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 가장 높은 위험인자이다. HIV 감염자에서 결핵균 감염 후 활동성 결핵으로 진행되는 비율은 1000 person-years당 35~162명에 이르며 HIV 감염이 없는 감염자에 비해 발병 위험이 10배 가까이 높다². 국내에서도 HIV 감염자로 진단 당시 9%가 폐결핵을 동반하고 있으며, 25%의 환자는 추후관찰기간 동안 폐결핵이 발병하였다.

2. 전염성 결핵 환자와의 최근 접촉자

결핵 환자와의 접촉 후 최근 감염이 된 경우에는 결핵

발병위험이 높다. 이 때 결핵 발병 위험은 환자의 전염력, 접촉자의 연령과 면역력 그리고 접촉 기간이 문제가 된다. 객담 도말 양성 폐결핵 환자와의 접촉 시에, 접촉자의 연령이 낮은 경우 그리고 가족과 같이 환자가 치료를 시작하기 이전 접촉 기간이 긴 경우가 특히 문제가 된다. 감염 위험과 발병 위험이 가장 높은 경우는 객담 도말 양성 환자의 가족 중 5세 이하의 어린이로 10~50%가 TST 양성 반응을 보이며, 10~25%에서 결핵이 발병하는 것으로 국내외에서 보고되었다. 따라서 현재의 국가결핵관리지침의 내용과 같이 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이는 환자의 객담 도말 양성 여부, BCG 접종 유무, TST 결과, 흉부엑스선 사진 결과 등을 종합하여 잠복결핵의 치료 시행 여부를 결정하는 것이 타당하다.

6세 이후 감소하는 발병 위험률이 사춘기부터는 다시 증가하여 10대 후반 및 20대 초반에 최고조에 달한 후 다시 감소하기 시작한다. 또한 학교에서는 많은 학생이 밀집되어 한 교실 내에서 생활하게 되므로 집단 감염 및 발병의 위험이 높다. 최근 국외에서는 물론 국내에서도 학교에서 결핵 소집단 발생이 보고되고 있다. 이에 2007년부터 결핵관리지침에 “중·고등학교 결핵관리”라는 부분이 새로이 삽입되었고, 결핵감염으로 판명된 자에 대해서 필요에 따라 잠복결핵의 치료를 시행할 수 있다고 명시하고 있다. 그러나 결핵환자 접촉자가 성인인 경우 잠복결핵의 치료 시행여부의 필요성은 명확하지 않다. 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 지침에 의하면 성인에서는 오히려 잠복결핵 치료로 간독성의 합병증을 일으키는 빈도가 결핵 발병을 예방하는 장점보다 더 크므로 35세 이상의 성인에서는 잠복결핵 치료를 권고하지 않고 있다⁴. 국내처럼 성인의 50% 이상이 TST 양성인 경우에는 새로운 감염인지 확인할 수 없는 단점도 있다. 따라서 이런 환자에서는 결핵발병의 고위험인 질환이 없고, 흉부사진 촬영이 정상이면 잠복결핵의 치료 없이 임상 경과를 관찰하는 것을 고려할 수 있겠다. 그러나 영국흉부학회(British Thoracic Society, BTS) 지침에 의하면 성인이라도 최근 TST 양전이 확인된 경우라면 잠복결핵 치료의 대상이 된다고 기술하고 있다⁵.

3. 단순흉부촬영상에서 발견된 자발적으로 치유된 결핵에 합당한 섬유화된 병변

단순흉부촬영상에서 과거 치유된 결핵을 시사하는 섬유화된 병변을 가진 경우 활동성 결핵 발병의 위험이 1000 person-years당 2~13.6명으로 높으며 섬유화된 병

변이 없는 감염자에 비해 발병 위험이 5배 가량 높다. 하지만 이러한 기준을 현재 국내 상황에 일반적으로 적용하는 것은 매우 신중해야 할 것으로 사료된다. 1995년 시행된 전국결핵실태조사에서는 단순흉부촬영상 활동성 폐결핵 유병률이 1.0%이었고, 비활동성 결핵이 수검자의 3.2%에서 관찰될 정도로 흔한 문제였다. 현 국내상황에서 과거 치료력 없이 단순흉부촬영상 자연 치유된 결핵을 시사하는 섬유화된 병변이 있는 모든 환자를 대상으로 잠복결핵을 치료하기 보다는, 면역억제제를 사용하는 등 결핵 발병의 위험이 높은 고위험군에서 투베르쿨린 검사 결과와 상관없이 잠복결핵 환자로 간주하여 치료를 시작하도록 하는 기준으로 사용하는 것이 더 타당하지 않을까 사료된다. 단순흉부촬영상 석회화된 폐결절, 석회화된 폐문부 림프절, 폐첨부 흉막 캡 형성 현상(pleural capping) 등 1차 결핵의 소견은 발병위험이 높지 않았다².

4. 장기이식 또는 스테로이드 등 면역억제제를 사용하는 환자

하루 15 mg 이상의 prednisone 또는 그에 해당하는 스테로이드를 1개월 이상 사용하는 환자는 결핵의 발병 위험이 증가하며, 사용하는 용량과 기간에 따라 발병위험은 더욱 증가한다². 최근 국내에서도 스테로이드를 장기간 사용하는 류마티스질환 환자들에서 결핵의 발병률이 person-years당 8~20명으로 매우 높다는 보고가 있었다. 또한 장기이식 후 결핵 발병률이 증가한다는 보고도 국내에서 이어지고 있다. 만성신부전으로 투석을 시행하는 환자에서 결핵의 발병률이 높으며 INH 예방치료로 결핵의 발병률을 의미있게 낮추었다.

스테로이드 등 기존에 사용하던 면역억제제 외에 최근에는 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α) 길항제인 infliximab, etanercept, adalimumab이 개발되어 류마티스관절염, 크론병, 강직성척추염 등의 치료에 사용되고 있으며, 이러한 약제의 사용 이후 결핵의 발병 위험이 증가하며⁶, 국내에서도 이 약제의 사용과 관련한 결핵 발병 예가 보고되었다. 국내 식약청에서는 2004년 전문가회의를 통하여 종양괴사인자 길항제 사용시 반드시 잠복결핵의 진단 검사를 시행하도록 하였다⁷.

현재 국내 국가결핵관리지침에는 포함되어 있지 않지만, 장기이식환자 그리고 스테로이드 등 면역억제제를 사용하는 환자는 잠복결핵의 진단과 치료 대상으로 고려되어야 할 것이다⁸.

5. 기타

현재 미국에서는 마약중독자, 구치소나 병원 등에 장기간 거주하거나 근무하는 자, 노숙자, 결핵균 검사실 근무자, 결핵의 발병 증가와 관련된 기저질환(규소폐증(silicosis), 당뇨, 만성신부전, 백혈병과 림프종 등 혈액질환, 두경부 암 등 특정부위의 악성종양, 10% 이하의 체중감소, 위절제술 등을 가진 자 등을 중등도 위험군으로 분류하여 TST의 적응대상으로 삼고 있으나 국내에서 잠복결핵의 진단과 치료의 적응증으로 삼아야 할 지에 대해서는 아직까지는 의학적 근거와 비용-효과적인 면에서의 효용성이 확실하지 않다.

잠복결핵의 치료

1. 서론

국내의 BCG 접종률은 1995년에 0~29세 사이 인구에서 91.8%를 차지하였다. BCG 접종이 소아에서 속립성 결핵 등 중증 결핵의 예방에는 도움이 되지만 성인에서는 그 효과가 아직 확립되지 않은 상태이므로 BCG 접종을 받았더라도 최근 새로이 결핵균에 감염되었거나 감염상태에서 발병할 위험이 증가되어 있으면 잠복결핵의 치료를 받아야 한다. 즉, BCG 접종여부가 TST의 판독에 영향을 미쳐 실제 결핵균에 감염되었는지 여부를 판별하는데 장애를 주기는 하지만, 감염되었음이 확인된다면 BCG 접종여부로 잠복결핵의 치료를 결정하는데 영향을 미쳐서는 안 된다고 ATS는 권고하고 있다. BCG 접종을 시행한 사람에서 INH 잠복결핵의 치료를 거부하는 주된 이유는 TST 양성인 실제 감염이 아닌 BCG 접종에 의한 것일 것이라는 믿음과, BCG 접종 후 실제로 결핵균에 감염되었다 하더라도 BCG가 장기간 결핵발병을 예방할 것이라는 믿음 때문이다. 그러나 BCG 백신은 결핵발병의 예방효과가 불완전함이 알려져 있고, 동물실험에서 BCG 접종 후 결핵균을 감염시킨 다음 여러 약제의 조합으로 치료하였을 때 치료한 군에서 그렇지 않은 군에 비하여 균수가 확실하게 감소하였으므로 이는 비시지를 접종하여도 약물 치료가 필요함을 제시하는 증거가 된다.

외국의 진료지침을 종합하면 ATS는 INH 9개월(9H) 및 6개월(6H), RMP 4개월(4R), RMP/PZA 2개월(2RZ) 치료법을 제안하였고, BTS는 6H 또는 INH/RMP 3개월(3HR) 치료를 제안하였다(INH 내성 결핵환자에 의하여 감염된 경우는 6R 권고). 그러나 RMP/PZA에 의한 중증 간독성

및 사망이 보고되면서 2003년에 ATS는 특별한 사유가 없는 한 2RZ 치료법을 잠복결핵의 초치료제로 사용하지 말도록 지침을 수정하였다.

국내에서는 다양한 약제를 이용하여 잠복결핵을 치료한 경험의 보고는 거의 없는 실정이다. 따라서 새로운 자료가 발표되기까지는 외국에서 발표된 문헌 및 지침을 참고하고, 국내 현실에 맞게 적용하여야 할 것이다. 외국의 연구 결과에서 잠복결핵의 치료 결과를 비교 분석할 때는 연구의 대상(성인 대 소아, HIV 양성 대 음성), 해당 지역의 결핵 감염률, 순응도, 치료효율, 안전성 및 비용-효과 등의 다양한 자료를 검토하여야 한다. 왜냐하면 이러한 차이에 따라 특정 잠복결핵 치료법의 유용성(effectiveness)이 달라질 수 있기 때문이다. 2000년 ATS에서 제시한 2RZ도 실제로는 HIV 양성자를 대상으로 한 연구결과를 HIV 음성자에게 까지 확대하여 권고함으로써 많은 중증 간독성 및 사망에 이르게 한 것이 실례이다. 잠복결핵의 치료에 사용되는 모든 약제들이 활동성 결핵의 치료에 사용되는 약제들이므로 안전성에 별 문제가 없다고 판단할 수 있겠으나 약제의 조합이 달라지면 부작용의 빈도 또한 달라질 수 있으므로 새로운 조합의 치료법에 대하여는 새로운 약제와 마찬가지로 신중하게 접근할 필요성이 있다.

잠복 결핵 치료시 가장 중요한 점은 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다는 점이다. 만일 활동성 결핵이 의심되는 상황이라면 절대 잠복결핵의 치료를 시작해서는 안되며 반복적인 항산균 검사 및 방사선학적 소견의 변화 관찰 등을 통해서 활동성 결핵의 가능성을 배제한 후에 시작하여야 한다.

본 장에서는 ATS지침(2000년), BTS지침(1998년), IUATLD 지침(2002년)⁹의 정리된 내용을 근간으로 하였으며 이후 발표된 문헌들을 추가로 고찰하였다.

2. INH 단독요법

2000년 ATS 지침에서는 9H 및 6H가 권고되었고, BTS에서는 6H가 권고되었다. INH 6~9개월 치료는 효과가 확립된 잠복결핵의 치료방법이다.

INH 치료 효과는 기니픽 동물실험에서 증명된 이후 5 mg/kg의 용량으로 임상연구에 사용하게 되었다. 1950년대와 1960년대에 걸쳐서 많은 무작위/대조군 연구가 시행되어 INH 단독치료가 잠복결핵의 치료에 효과적임이 확립되었다. 최근의 보고에서도 263명의 HIV 양성 소아를 대상으로 한 INH 및 대조군 연구에서도 INH(매일 혹은 주 3회)가 사망률 및 결핵발병률을 감소시켰다. INH는 수

십 년간 사용되어 경험이 풍부하고, 저렴하며, 결핵 발병 감소 효과가 확실히 증명된 장점이 있는 반면에 치료기간이 길어 치료 중단율이 높고, 간독성의 부작용이 있는 것이 단점이다.

1) 치료기간 및 용량

치료 안 한 대조군과 3H, 6H, 12H를 비교한 IUAT (International Union Against Tuberculosis) 연구에서 약을 잘 복용한 환자들만을 대상으로 하였을 때, 12H, 6H, 3H의 결핵 발병 감소율은 각각 93%, 69%, 32%로 12개월 치료가 6개월 치료보다 효과가 우수하였다¹⁰. 처방된 INH의 80% 이상을 복용한 대상자 중에서 10개월 이상 복용한 군에서는 결핵 발병 감소율이 68%이나 9개월 미만 복용한 군에서는 감소율이 16%에 그쳤다¹¹. Comstock 등은 미국에서 시행된 연구 결과들을 종합하여 9~10개월이 적당한 기간이라고 하여 ATS는 가능하면 9개월, 그리고 장기간 치료가 어려운 경우는 최소 6개월 치료하는 것을 권고하였다¹². 그러나 위의 IUAT 연구에서 꾸준한 복용 여부와 상관없이 모두를 대상으로 분석하면 12개월 치료에서는 치료순응도가 감소하므로 6H와 12H 사이의 차이가 많이 줄어들었다. 이러한 이유와 함께 부작용의 빈도 및 비용을 고려하면 오히려 6개월 치료가 12개월 치료보다 더 비용-효과 면에서 우수하다는 분석결과가 제시되기도 하였다¹³. 다른 메타분석에서도 6H를 더 장기간 투여하는 것은 부작용만 증가시키고 추가의 이득이 없다고 하여 BTS에서는 6H를 권장하고 있다. 결핵발병의 예방효과는 INH 치료 종료 후 4~5년이 경과하여도 변화가 없었고¹⁰, 일부 연구에서는 19년까지도 예방효과가 있었다는 보고가 있으나, 반면에 HIV 양성환자를 대상으로 한 연구에서 6개월 INH 치료는 약 1년 안에 그 효과가 소실된다는 보고도 있다. 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 재감염의 위험성이 높으므로 그 효과가 감소할 가능성이 있으나 아직 잠복결핵의 치료를 반복 시행하는 것에 대한 지침은 확립되어 있지 않다. INH 치료 후 INH 내성 결핵의 발생이 증가하는지에 대하여는 아직 명확하지 않다.

2) 간독성 부작용

1960년대 INH를 잠복결핵 치료에 처음 사용할 때만 해도 간독성이 크게 문제가 되지는 않았으나 이후 간독성으로 사망하는 환자가 발생하면서 INH의 간독성이 알려지기 시작하였다. 이에 따라 치료 지침도 변경되어 35세 이상에서는 TST 양성이라도 발병의 저위험군인 경우에는 잠복결핵 치료를 시행하지 않도록 하였고, 35세 이상을 포함하여 간염의 위험인자가 있는 경우에는 치료 시작시

와 치료중에 간기능검사를 시행하도록 하였다. 그러나 최근 임상상으로만 간염 여부를 관찰한 경우 간염 발생빈도가 11/11,000으로 아주 낮고 사망자도 없었으며, 국제항결핵연맹에서 조사한 간염 발생률도 0.46% (95/20,840)로 낮았다. 임상상으로 간염 여부를 평가하기 위해서는 환자에게 간염의 증세를 알려주고, 증상이 발생하면 즉시 투약을 중단하고 의사에게 고지하도록 교육시키는 것이 중요하다. 간염의 빈도는 연령이 증가에 따라 증가하여 20세 미만에서는 없었으나 20~35세에서는 0.3%, 35~50세에서는 1.2%, 50세 이상에서는 2.3%에서 발생하였다. 남녀별 차이는 없었으나 인종간에는 차이가 있어서 아시아계는 1.80%, 백인은 1.39%, 흑인은 0.94%에서 발생하였다. 음주자에서 3배 더 발생하였다.

3. RMP를 포함한 단기 요법

INH 단독 치료는 결핵 발병을 예방한다는 근거자료가 많고, 오랫동안 사용해와 경험이 풍부하며, 약제의 값이 저렴하다는 장점이 있다. 반면에 장기간 사용에 의한 치료 완료율이 낮고, 간독성 부작용의 위험이 있고, INH 내성자에게는 효과가 없다는 단점이 있다. 일부 연구에서는 INH 약값은 저렴하더라도 장기간 투약에 의한 방문횟수의 증가 등으로 인하여 비용-효과 면에서 더 열세라는 보고도 있다. 이러한 단점을 극복하고자 RMP를 근간으로 하는 여러 단기요법이 시도되었다.

1) RMP 단독 요법

ATS에서 2000년에 발표한 잠복결핵 지침에는 4R이 하나의 치료법으로 언급되어 있다. 영국 NICE 지침에서는 INH 내성 결핵환자의 접촉자에서는 RMP 6개월 치료를 권고하고 있다⁴. 마우스 동물실험에서 2R 혹은 3R은 6H보다 비장의 결핵균 수를 감소시키는 데 훨씬 우수한 결과를 보여주었다¹⁴.

HIV음성 규폐증 성인에서의 무작위 대조군 연구에서 3R, 3HR, 6H 및 대조군으로 비교하였다. 순응도가 좋은 환자만을 대상으로 하였을 때 결핵 발병 예방률은 3R, 6H, 3HR에서 각각 63%, 48%, 41%이었다¹⁵. 이 연구에서 3R이 3HR보다 결핵 예방에 더 효과적이었다. 4R과 9H의 치료 완료율과 비용을 비교한 소규모의 무작위연구에서(대상자의 HIV 감염률을 밝히지 않았으나 대부분 HIV 음성일 것으로 추정되는 성인을 대상으로 한 연구임) 4R이 9H보다 더 치료 완료율이 높았고, 부작용이 더 적었으며, 비용도 더 저렴한 것으로 평가되었으나 대상환자의 숫자가 적어서 양 그룹의 결핵 예방 효과를 비교하지는 못했다¹⁶.

749명의 HIV 음성(1명에서만 양성), 성인을 대상으로 4R 치료한 후향적 연구에서 치료 완료율은 76%이었고, 3명에서만 간독성이 발생하였다¹⁷. 미국 보스턴에서 INH 내성 결핵 환자에 노출된 후 TST 양전된 204명의 성인에서 RMP 포함한 치료를 시행한 접촉자에서는 2년간 결핵이 전혀 발병하지 않은 반면에 INH로 치료한 접촉자에서는 치료하지 않은 접촉자에서의 발병률과 차이가 없었다¹⁸. 치료 안 한 군 8.6% (6/71), 6H군 7.9% (3/38), 6R군 0% (0/49), HR군 0% (0/37)이었다. 본 연구 결과는 RMP 단독 치료의 효과를 보여주기도 하지만 INH 내성균에 의한 잠복결핵에서 INH치료는 효과가 없음을 보여주기도 한다. 다른 연구에서는 INH내성 결핵에 노출된 157명의 캘리포니아주 고등학교에서 6R로 치료한 후 2년 동안 한 명에서도 결핵이 발병하지 않았다¹⁹. 이러한 결과와 함께 4R은 6~9H보다 간독성이 적고, 치료기간이 짧아 치료 완료율이 높고, 전체 의료비용도 적게 들어 2R을 사용하지 못하게 된 시점에서 그 사용을 확대시켜야 한다는 주장이 있다. 그러나 반대로 RMP 단독치료는 RMP 내성을 유발할 수 있고(INH 내성보다 치료가 더 어렵다), 지금까지 무작위 연구로 RMP 단독의 치료효과를 본 연구는 3R을 시도한 Hong Kong에서의 연구가 유일하며 4R로 시도된 연구는 전혀 없기 때문에 근거가 부족하다는 주장도 있다. 따라서 Davies 등은 4R 대신에 근거도 충분하고 영국에서 약 20년간 사용되어 온 3HR 치료를 권고한 바 있다²⁰. 실제 INH 내성 결핵 접촉자에서 RMP 단독치료에 실패하여 RMP 내성이 유발된 예가 보고된 바가 있다²¹. 그러나 Reichman 등은 상기 증례는 RMP 복용 순응도가 좋았는지가 명확하지 않은 증례라고 반박하였다. 또한 활동성 결핵의 유지기 치료에 대한 연구결과이기는 하지만 HIV 양성자에서 INH와 rifapentine을 주 1회 사용한 경우와 주 2회 사용한 경우를 비교하였을 때 전자에서는 30명 중 5명에서 재발했고 그 중 4명에서 RMP 단독내성이 발생하였으나, INH와 rifapentine을 주 2회 사용한 군에서는 31명 중 3명에서 재발하였지만 모두 RMP 감수성을 유지하였다. HIV 음성인 1,004명에서는 1명도 RMP 단독내성이 발생하지 않았다²². 따라서 RMP 내성은 HIV 양성자에서 더 잘 발생하므로 4R을 HIV양성자에게는 권고하지 않지만 HIV 음성자에서는 사용이 확대되어야 한다고 주장하였다²³. 후향적 연구이기는 하지만 770명의 9H군과 1,379명의 4R을 비교한 연구(대부분 성인이고 HIV 음성)에서 4R군이 치료 완료율이 높고 부작용의 빈도가 더 낮음을 보고하였다²⁴. 합하여 2,149명 중에서 4R로 치료한 1명에

서 1년 후 결핵성 림프절염이 발생하였는데 RMP 감수성을 유지하고 있었다. Protease inhibitors나 NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)를 복용하는 HIV 양성자는 RMP 대신에 rifabutin을 대신 사용할 수 있다.

국내에서도 INH내성 결핵 환자의 접촉자에서 RMP를 사용한 예가 보고된 바 있으며 RMP 치료중 활동성 결핵이 발병하였으나 아직 약제감수성 결과는 확인되지 않았다.

이러한 결과를 종합할 때 잠복결핵의 치료에서 4R의 역할은 아직 확실하지 않다. 그렇지만 6~9H 보다는 단기간의 치료이므로 RMP 내성 유발만 막을 수 있다면 권장할 만한 치료로 고려할 수 있다. 4R을 사용하는 경우에는 특히 활동성 결핵을 배제하여 RMP 단독 내성이 발생하지 않도록 최대한의 노력을 기울여야 할 것이다.

2) INH/RMP 병합 요법

BTS는 3HR을 잠복결핵 치료법으로 권고하고 있으나 ATS 권고안에는 제외되어 있다. BTS가 3HR을 권고하는 이유는 3HR이 결핵발병의 예방에 6H만큼이나 효과적이라는 연구결과가 많기 때문이라고 생각되며, ATS에서 3HR을 잠복결핵 치료법으로 채택하지 않은 이유는 확실하게 기술되어 있지 않으나 UK에서 장기간 효과적으로 3HR을 사용한 결과는 주로 소아에서 얻은 결과이며 INH를 RMP에 추가하면 부작용의 증가로 사용이 감소할 가능성이 있다고 판단한 것으로 생각된다.

3R이 결핵발병 예방에 효과가 있음을 보여준 유일한 무작위 대조군 연구(HIV 음성, 성인)와 동일한 연구에서 3HR도 잠복결핵 치료에 효과적임을 보여주었다¹⁵. 또한 영국에서 장기간에 걸쳐서 소아(HIV음성)에서 3~4HR을 사용하여 잠복결핵 치료에 유용함을 보여주었다²⁵. Uganda에서 시행된 연구는(HIV 양성자) 3HR로 59%의 예방효과를 보여주었다²⁶.

6~12H와 3HR을 성인에서 비교한 5개의 RCT 논문을 종합하여 메타분석한 보고에 의하면 양 치료법이 치료효율, 부작용, 및 사망의 면에서 동등한 결과를 보였다²⁷(이 논문들 중 3개는 스페인어로 발표된 논문으로 ATS 지침에는 언급되어 있지 않다. HIV 음성 및 양성 모두 포함되어 있다). 최근 Greece에서 11년 동안 소아에서 9H와 3~4HR의 효과를 비교한 논문이 발표되었다(HIV 감염률에 대하여 언급되어 있지 않으나 주로 HIV음성자로 추정됨). 모든 대상자에서 최소한 3년 이상 관찰되었는데 순응도는 3~4HR이 9H보다 우수하였으며, 치료중 흉부사진상 새로운 병변이 발생하여 결핵치료를 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs. 11~13.6%) 3~4HR이 9H보다

우수하다고 보고하였다²⁸. 이 연구에서 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 35세 미만의 어린 및 소아(HIV 감염에 대한 언급은 없음)에서 6H와 3HR의 선택권을 주었을 때 78.7%가 3HR을 선택하였고, 약제의 선택권을 준 경우와 3HR을 사용한 경우에 치료 완료율이 더 높았다²⁹. 양 치료간에 부작용은 차이 없었다.

Brazil에서 시행된 한 연구는 3H1Rifapentine1과 2RZ를 비교하였는데 2RZ에서 간독성의 빈도가 높아서 연구가 조기에 종료되었다. 그러나 이 연구에서 3H1Rifapentine1군에서 2년간의 추구검사 기간동안 1.46% (3/206)에서 활동성 결핵이 발생하여 3H1Rifapentine1도 예방치료에 유용할 가능성을 제시하였다³⁰. 국내에서도 TNF 길항제를 사용하는 36명 중 35명(92%)에서 3HR로 치료를 종료한 결과가 보고된 바 있다³¹.

이상의 결과를 종합하면 3HR은 성인 및 소아, HIV 감염 여부에 상관없이 모두 유용한 잠복결핵 치료법으로 고려되며, INH 내성률이 높은 지역에서도 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 다만 활동성 결핵이 없는 상황에서 2제 병용치료를 환자들이 얼마나 잘 받아들이느냐도 중요한 요소라고 생각된다.

3) RMP/PZA 병합 요법

HIV 양성 환자에서 2RZ 요법에 대한 전향적 무작위 연구 결과³²를 바탕으로 2000년 ATS에서는 잠복결핵 치료제로 HIV 결과와 무관하게 2RZ 요법이 권고되었다². Khan 등의 연구 결과 INH 내성률이 높은 국가에서는 2RZ가 더 유용한 치료로 평가되었다³³. 그러나 이후 2RZ에 의한 중증 간염이 보고됨에 따라 2RZ의 잠복결핵 치료에 대한 권고안이 수정되었다³⁴. 이유는 INH 단독치료시 간염으로 인한 입원 및 사망률은 각각 0.1~0.2/1000명, 0~0.3/1000명이나³⁴, 2RZ에 의한 입원 및 사망률은 5/1000명 및 1/1000명까지 높게 보고되었기 때문이다. 대부분 HIV 음성인 성인에서 주 2회 치료(2RZ2)의 간독성 빈도에 대하여는 다양한 결과가 보고되었다. 이후 수정된 권고안은 1) 특별한 이유가 없으면 9H가 잠복결핵에 대한 주된 치료이고 특별한 경우에만 2RZ를 사용하도록 하였으며, 2) 간에 손상을 줄 수 있는 다른 약제를 사용하고 있는 경우, 과음을 하는 경우, 기저 간질환이 있는 경우, 그리고 INH에 의한 간손상의 병력이 있는 경우에는 절대 사용하면 안 되며, 3) 2RZ를 사용하는 경우에는 한 번에 2주 이상의 처방을 해서는 안되고 처방 후 2, 4, 6, 8주째에 방문하여 임상상과 간기능 검사를 시행하여야 한다. 또한 간질환을 의심할만한 증상, 즉 복통, 구토, 황달 등의 증상이 나타나

면 즉시 약 복용을 중지하고 의료진을 방문하도록 교육하도록 하였다. 여기서 간 부작용의 기준은 증상없이 aspartate aminotransferase (AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우, 간염의 증상이 있는 경우는 AST 정상 상한치보다 높은 경우, 그리고 증상에 관계없이 bilirubin이 정상 상한치보다 높은 경우이다. 이 수정안은 HIV 양성 및 음성 모두에 적용된다.

그러나 Godrin 등은 이후에도 HIV 감염자를 대상으로 12H와 2RZ를 비교하였는데 양 군 모두 간손상의 빈도가 적었고 차이가 없었다. Chaisson 등은 대다수가 HIV 음성인 589명의 환자를 대상으로 RMP/PZA 주 2회 간헐치료로 중증 부작용 없이 안전하게 사용하였음을 보고하였고, 간독성의 위험이 높지만 위험 인자가 없는 환자를 대상으로 부작용 여부에 대하여 주의 깊게 모니터링 하면서 사용하면 오히려 치료 완료율을 높일 수 있어 특수한 경우에는 사용을 고려할 수 있을 것으로 생각된다. McNeill 등은 대다수가 HIV 음성인 224명을 대상으로 2RZ와 6H를 비교하였는데 2RZ가 6H 그룹보다 치료 완료율이 높았고(71% vs. 59%, 각각), 간기능 검사를 주의 깊게 추적검사하면서 중증 간독성은 발생되지 않았음을 보고하였다. 그러나 Tortajada 등은 HIV음성 결핵 접촉자를 대상으로 한 6H와 2RZ의 비교연구에서 2RZ가 더 간독성을 잘 유발함을 보고하였다. 다제내성 잠복결핵이 의심되는 환자에서 PZA와 levofloxacin을 병합사용하였을 때 간독성을 포함한 많은 부작용이 발생하였고, 1차 항결핵약제 중에서 PZA가 가장 간독성 부작용이 심하므로 PZA가 주 원인일 가능성이 있으나 INH/RMP/PZA 병합요법에서 부작용이 적은 이유는 아직 알려져 있지 않다. 아마도 같이 사용하는 INH가 RMP에 길항작용을 하는 것처럼 간독성의 부작용도 억제할 가능성도 고려해 볼 수 있으나 아직 밝혀진 바 없다.

국내에서는 INH 내성 활동성 결핵에서 INH를 끊고 RMP/PZA를 포함하는 약제로 치료한 64명의 환자에서 간독성의 빈도가 높지 않음을 보고한 바 있다.

이상을 고려하면 2RZ는 일반적인 상황에서 잠복결핵의 치료에 사용되어서는 안되지만, 다만 HIV 양성이거나 혹은 특수한 임상상황에서 타 약제의 치료가 어려운 경우에만 조심스럽게 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

4) INH/RMP/PZA 병합 요법

마우스 실험에서 2HRZ 병합요법은 2RZ 병합요법보다 훨씬 비장의 결핵균 감소 효과가 열세하였다. 오히려 INH가 더 추가되었는데도 효과가 열세한 추정 이유는 약제를 같이 복용하였을 때 RMP의 흡수장애가 원인일 가능성이 있다.

Uganda에서 시행된 연구는(HIV 양성자) 3HR, 3HRZ, 6H의 예방효과가 비슷하였다. 이 연구에서 HRZ 병합요법은 대조군과 비교하여 치료효과가 있었으나 INH단독보다는 효과가 낮았다. 이상의 자료를 종합하여 HRZ 치료는 권고안에서 포함되어 있지 않다. 그러나 간독성은 2RZ가 2HRZ+보다 더 높았다.

4. 특수 상황에서의 잠복결핵의 치료

1) 소아

2004년 발표된 미국소아과학회에서 제안된 지침은 다음과 같다¹.

- 결핵감염의 위험인자가 없으면서 TST 양성인 경우에는 위양성으로 간주하고 잠복결핵 치료를 시행하지 않는다.
- 잠복결핵 치료 전에 반드시 흉부촬영을 시행하고 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다.
- 가능하면 감염원을 확인하고 감염균의 약제감수성 결과를 확인한다.
- 가족 및 당사자에게 치료시작의 당위성, 순응도의 중요성, 치료하지 않았을 때의 결과 등에 대해서 설명하여야 한다.
- 감염시킨 균이 INH 감수성이거나 혹은 감수성이 확인되지 않은 경우에는 9H 매일요법을 사용한다. 270회의 약을 12개월 내에 모두 복용하여야 한다. 9개월 이내에 180회 분량 이하의 약을 복용하였다면 재치료하여야 한다.
- 약 복용을 직접 관찰할 수 있다면 주당 2~3회의 9H 간헐요법을 사용할 수 있다.
- 약 복용이 누락되었다고 다음날 2일치 분량을 동시에 복용하면 안되며, 누락한 날짜만큼 연장하여 1일 용량을 복용하여야 한다.
- INH 내성이고 RMP 감수성 균이 원인이거나 혹은 INH를 사용할 수 없는 경우에는 6R을 사용한다.
- 2RZ는 권고되지 않는다.
- 수유중 유아, 우유와 고기가 결핍된 식사를 하는 소아, HIV 양성자, INH 복용중 paresthesia를 호소하는 경우에는 B6를 추가하여 복용한다.

2) 임신³⁵

임신 자체가 결핵의 발병을 증가시킨다는 보고는 없다. 다만 잠복결핵의 치료에 사용하는 INH에 의한 간독성이 임신 및 임신 후에 증가된다는 과거의 보고가 있어서 임신 중 잠복결핵의 치료 여부에 약간의 이견이 있어왔다. 그

라나 최근의 보고에 의하면 임신이 INH에 의한 간독성을 더 증가시킨다는 보고가 없어서 발병의 위험이 높은 경우에는 INH를 임신중에 사용하도록 권유하고 있다². TST 검사가 양성이면 골반 부위를 가리고 흉부사진을 촬영하여 이상이 없으면 고위험군의 경우에 바로 치료를 시행한다. 미국 CDC 지침에 의하면 HIV 양성자나 전염성 결핵환자 접촉자에서는 1st trimester부터 치료하고 recent TST converter에서는 1st trimester 지난 후 치료를 시작한다. 치료 시작 전에 실험실 혈액검사를 시행하고, 치료중에는 주의 깊게 임상 경과를 관찰하나, 기저 혈액검사상 이상이 있거나 간염의 위험인자가 있는 경우에는 주기적인 혈액검사를 시행한다. 치료약제로는 9H가 제일 먼저 권고된다. B6를 같이 복용하며 INH를 복용하는 모친으로부터 수유중인 유아도 비타민 B6를 복용하여야 한다. INH내성결핵의 경우 RMP를 포함하는 요법을 사용할 수 있다. 다제내성 잠복결핵에는 PZA/ethambutol, PZA/ quinolone 요법을 6~12개월 시도할 수 있으나 아직 확립되어 있지 않다.

3) 다제내성결핵 접촉자

다제내성결핵 환자와의 접촉으로 감염된 환자는 감염원 결핵균의 감수성 검사 결과에 맞게 약제를 선택하여야 한다. 결핵 발병의 위험도가 높지 않은 경우에는 치료 않고 경과를 관찰할 수 있다. 면역억제제를 포함한 결핵 발병의 고위험군은 잠복결핵치료를 시행하여야 한다. ATS는 PZA/quinolone, PZA/EMB 6~12개월 치료를 제시한 바 있다. 다제내성 잠복결핵이 의심되는 환자에서 PZA와 levofloxacin을 병합사용하였을 때 간독성을 포함한 많은 부작용이 발생하였다. 12명의 MDR-TB 접촉 성인(HIV 음성이거나 검사 안됨)에서 PZA, EMB 병합치료를 시행하였으나 7명에서 부작용(6명 간독성, 1명 위장장애)로 치료를 중단하였다. MDR-TB에 노출된 소아 5명에서 INH 혹은 HRZ 예방치료 하였으나 MDR-TB가 발생한 예가 보고된 바 있다.

South Africa에서 성인 MDR-TB 환자와 최소 1개월 이상 동거한 1,125명의 5세 미만의 소아를 30개월간 경과 관찰하였다³⁶. 초기 검사에서 14명(12%)은 결핵발병, 61명(51%)은 감염되었고, 44명(37%)은 감염되지 않았다. 최종까지 추구검사한 116명 중에서 발병 29명, 감염 64명, 비감염 23명으로 추구검사 동안 15명에서 추가로 발병되었다(발병자의 90%는 1년 내에 발병되었다). 잠복결핵 치료는 41명에서 6개월간 3~4개의 약제(대부분 INH, PZA, EMB, ethionamide포함)로 시행되었다. 잠복결핵 치료한 41명 중 2명, 치료하지 않은 64명 중 13명에서 발병하였다

($p < 0.05$). 잠복결핵 치료하지 않은 64명은 초기 검사에서 감염 33명, 비감염 31명이었으나 추구검사 종료시 발병 13명, 감염 31명, 비감염 20명이었다. 이 연구결과는 다제내성균에 의한 잠복결핵에서도 예방치료가 결핵의 발병을 줄이는데 유효함을 보여주고 있다.

4) HIV 감염자

HIV 양성자 중 TST 음성자는 예방치료가 효과가 없다고 알려져 있다. South Africa는 HIV 음성자의 약 80%가 결핵에 감염되어 있다. 따라서 HIV 양성자에서 TST 음성이라도 실제로는 결핵감염자일 가능성이 많다. 118명의 성인 진행성 HIV 양성, TST 음성자를 대상으로 12H를 이용하여 무작위, 이중맹검 대조군 연구를 시행하였으나 12H는 결핵발병률을 줄이는데 실패하였다. 영국 NICE 지침에 의하면 HIV 양성자가 전염성 결핵환자와 접촉한 경우에는 TST 결과에 상관없이 모두 잠복결핵 치료를 권고하고 있지만 접촉력이 없는 경우까지 모두에서 잠복결핵 치료를 권고하지는 않는다. 국내 결핵관리지침은 TST를 시행하지 않고 흉부사진이 정상이면 모든 HIV 양성 환자에서 잠복결핵의 치료를 시행하도록 권고하고 있다. 이는 국내 성인에서 결핵감염률이 높고, HIV 양성자에서 TST 검사의 민감도가 낮기 때문인 것으로 생각된다. HIV 양성자에서 TST의 민감도가 낮지만 인터페론감마 검사, 특히 T-SPOT.TB 검사의 민감도가 높으므로 향후 이 검사를 이용한 지침의 정립이 요구된다. HIV 양성자에서는 특히 활동성 결핵과 잠복결핵의 감별이 어려울 수 있으므로 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제한 후 잠복결핵 치료를 시행하여야 한다.

잠복결핵 치료의 근간은 INH이며 RMP는 protease inhibitor나 NNRTI와의 약제상호작용이 문제가 되므로 영국 NICE 지침은 6H만을 치료법으로 제시하고 있다. 국내 지침에서는 INH를 사용 못할 경우 RMP 사용을 권고하고 있는데 수정되어야 할 것으로 생각된다. RMP이 필요한 경우 rifabutin으로 대체할 수 있을 것이다. HIV 양성자에서 잠복결핵 치료에 대하여는 추가의 문헌고찰이 필요하다³⁷.

5) TNF- α 길항제 사용자

TNF- α 길항제 사용자에서 잠복결핵의 치료는 타 질환에서의 잠복결핵의 치료와 동일하다. 잠복결핵의 치료를 시작한 후 언제부터 TNF- α 길항제를 사용할 수 있는지는 각국의 지침마다 다른데 대개 3주~1달을 제시하고 있지만 치료가 끝난 후 TNF- α 길항제를 사용하도록 제시한 지침도 있다. BTS 지침에서는 과거 자연치유된 폐병변이 있는 사람에서는 잠복결핵 치료를 종료하고, 그리고

정상 흉부사진이면서 면역억제상태로 TST를 시행하지 않고 잠복결핵 치료하는 경우에는 치료시작시부터 TNF- α 길항제를 같이 사용할 수 있다고 제시하고 있다. 국내 식품의약품안전청(KFDA) 지침에서는 최소한 3주간 잠복결핵의 치료를 시행하고 TNF- α 길항제 치료를 시작하도록 제시한다⁷. 활동성 결핵이 있는 경우에는 활동성 결핵의 치료를 종료하고 TNF- α 길항제를 사용하도록 하거나, 사용이 시급한 경우에는 적어도 2개월간 항결핵치료를 시행한 후 TNF- α 길항제를 사용하도록 제시하고 있고, 적절한 항결핵치료가 시행되고 있다면 TNF- α 길항제를 같이 사용할 수 있다고 제시한 지침 등 다양하다. 또한 TNF- α 길항제 사용중 결핵이 발병한 경우에도 TNF- α 길항제를 끊도록 권고하기도 하지만 TNF- α 길항제를 지속 사용이 필요하다면 지속할 수 있다고 제시하고 있는 지침도 있다. 보고에 의하면 TNF- α 길항제 사용중 결핵이 발병하여 TNF- α 길항제를 중단한 후 immune reconstitution syndrome 발생한 보고가 있다. 한 연구에 의하면 적절한 항결핵치료와 TNF- α 길항제를 동시에 사용하면 항결핵제 단독으로 사용할 때 보다 오히려 균이 더 빨리 음전된다는 보고가 있었다³⁸.

기저 및 추구 검사

일반적으로 치료 전 간기능 검사를 포함한 일반 검사는 필요하지 않으나 간질환이 의심되거나, HIV 양성, 임신 및 분만 후 3개월 내, 간질환의 병력, 자주 음주하는 환자, 및 만성간질환의 위험 인자가 있는 경우에는 AST/ALT, bilirubin을 포함한 기본 검사를 시행한다. 발생 가능한 부작용(황달, 복통, 오심, 구토, 전신쇄약감, 열, 두통, 관절통, 근육통 등)에 대하여 설명하고 증상이 심한 경우에 즉시 약제를 끊고 의료진을 방문하도록 교육한다. 2RZ 요법을 제외하고는 매달 병력 청취 및 진찰하며, 치료 전 검사에서 이상이 있었거나, 간질환의 위험 인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. 2RZ를 사용하는 경우에는 치료 후 2, 4, 6, 8주에 병력 청취 및 진찰과 함께 간기능 검사를 시행한다.

잠복결핵 치료중 혹은 치료 종료 후 발생한 활동성 결핵

잠복결핵 치료중 활동성 결핵의 발병률은 치료대상자 및 치료약제 등에 따라 다를 것이다. Ena 등²⁷은 6-12H와

3HR을 성인(HIV 양성 및 음성 모두 포함)에서 비교한 5개의 무작위 대조군 연구 논문을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 평균 추구검사 기간은 13~37개월로 다양하였다. 활동성 결핵은 3HR군에서 4.2%, 6~12H군에서 4.1% 발생하여 양 군간에 차이가 없었다. 잠복결핵 치료중 활동성 결핵이 발병하면 치료에 사용된 약제에 내성이 발생하였는지가 관건이 되며 이에 따라 적절한 활동성 결핵 치료제를 선택하여야 한다. 아직 INH 단독치료가 INH 내성 결핵의 발생률을 증가시키지는 명확하지 않으며 RMP 단독 사용의 경우 드물게 RMP 내성결핵이 유발된 보고가 있다. Spyridis 등²⁸의 연구에서는 소아에서 9H와 4HR을 비교하였는데 잠복결핵 치료 시작 4개월 후부터 추구기간 동안 활동성 결핵을 의심할 수 있는 흉부사진상의 변화가 각각의 그룹에서 24% (48/200), 11.8% (26/220)에서 발생하였으나 모두에서 9HR로 활동성 결핵에 대한 치료를 시행한 것으로 보고하였다. 과거에 INH 치료 시행한 2명에서 TNF- α 길항제 사용 후 결핵이 발병하였으나 모두 약제감수성균에 의한 감염이었다. 3HR로 잠복결핵을 치료한 후 3년 후에 활동성 결핵이 발생한 한 환자에서 균은 3년 전 전염시켰던 원인 균주와 동일하였으며 모든 1차 약제에 감수성을 유지하고 있었다. TNF- α 길항제 사용한 613명 중 11명에서 결핵이 발병하였는데 이 중 7명은 적절하게 6H 혹은 3HR로 잠복결핵 치료하였음에도 불구하고 결핵이 발병하였으나 동정된 균 모두 1차약제에 감수성을 유지하였다. 이러한 자료를 근거로 할 때 잠복결핵의 치료중 활동성 결핵이 발병한 경우 사용중인 약제를 포함하여 1차 표준치료를 시도하는 것이 일반적일 것으로 생각된다. 그러나 약제내성 균에 의하여 잠복결핵이 발생한 경우는 내성인 약제로 잠복결핵 치료하여도 효과가 없어 활동성 결핵으로 발병할 가능성이 많고, 이 경우 이미 사용중인 약제에는 내성인 균주가 원인일 것이다. 따라서 균이 배양되면 반드시 약제감수성 검사를 시행하여 적절한 약제를 선택하여야 한다.

요 약

국내에서 아직 잠복결핵 치료 대상 및 치료 방법에 대한 명확한 지침이 부족한 실정이며 이를 위해서는 잠복감염의 재활성화 혹은 새로운 감염이 어느 정도 결핵 발병의 원인이 되는지에 대한 연구가 선행되어야 한다. 그렇지만 발병의 위험이 높은 군을 선정하여 잠복결핵의 치료 대상으로 정하는 것이 타당할 것이며, 현재는 HIV 감염자, 전염성

결핵환자 가족 중 6세 미만의 아동, 중학생 및 고등학생에서의 집단 발병시 감염된 것으로 판정된 학생 및 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 길항제 사용 예정인 잠복결핵 환자가 잠복결핵의 치료 대상으로 제한되어 있다. 향후에는 잠복결핵 치료 대상자의 확대가 필요할 것으로 생각되며, 치료방법 또한 isoniazid (INH) 단독 요법 이외에 rifampicin (RMP)을 포함하는 단기 요법의 사용도 고려하여야 하겠다. 현재 외국에서 잠복결핵의 치료법으로 권고되고 있는 것은 INH 6~9개월, RMP 4~6개월, INH/RMP 3개월 등이다. 과거부터 잠복결핵의 진단에 사용되어 온 투베르쿨린 검사 외에 체외 인터페론감마 검사가 새로운 개발되면서 잠복결핵의 진단이 더 정확해진다면 이에 따라 잠복결핵 치료 방침도 수정될 가능성이 있으므로 새로운 검사법을 이용한 꾸준한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:S1175-201.
2. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
3. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guideline for the management of tuberculosis. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
5. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000; 55:887-901.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
7. Korea Food and Drug Administration. Guideline for treatment of latent tuberculosis infection in patients using TNF antagonist. Seoul: Korea Food and Drug Administration; 2004.
8. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:101-8.
9. Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2002.
10. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
11. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:490-510.
12. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
13. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986;255:1579-83.
14. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1189-93.
15. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:36-41.
16. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:445-9.
17. Haley CA, Stephan S, Vossell LF, Sherfy EA, Laserson KF, Kainer MA. Successful use of rifampicin for Hispanic foreign-born patients with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:160-7.
18. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell JJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-7.
19. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-8.
20. Davies P, Ormerod P. The role of four months of rifampicin in the treatment of latent tuberculosis infection.

- Am J Respir Crit Care Med 2005;172:509-10.
21. Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, Bobst JG, Snider DE Jr. Isoniazid-resistant tuberculosis. A community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. JAMA 1985;253:2847-9.
22. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. Lancet 1999;353:1843-7.
23. Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:832-5.
24. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. Arch Intern Med 2006;166:1863-70.
25. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch Dis Child 1998;78:169-71.
26. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. N Engl J Med 1997;337:801-8.
27. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-6.
28. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis 2007;45:715-22.
29. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. Eur Respir J 2007;30:728-35.
30. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:922-6.
31. Yun JW, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. J Korean Med Sci 2007;22:779-83.
32. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. JAMA 2000;283:1445-50.
33. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. N Engl J Med 2002;347:1850-9.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:735-9.
35. Bergeron KG, Bonebrake RG, Allen C, Gray CJ. Latent tuberculosis in pregnancy: screening and treatment. Curr Womens Health Rep 2003;3:303-8.
36. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. Pediatrics 2002;109:765-71.
37. Center for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2007.
38. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. AIDS 2004;18:257-64.