

폐결핵의 진단과 치료

류 연 주 | 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실 호흡기내과

Diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis

Yon Ju Ryu, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary tuberculosis is still serious, one of the great public health problems in Korea. Recently, the increase in the aged population, human immunodeficiency virus coinfection, and drug-resistant tuberculosis have reinforced the need for improved rapid diagnostics and better treatment strategies. The basic principles of care for persons with, or suspected of having, pulmonary tuberculosis are the same worldwide. The standard guidelines and recent advances in diagnosis and treatment are summarized in this article. Prompt, accurate diagnosis of pulmonary tuberculosis should be established using chest radiography, sputum microscopy, and culture in liquid and solid medium. The further evaluation of chest imaging, histopathological examination of biopsy samples, nucleic acid amplification tests, immunological evaluation, and new molecular diagnostic tests supplement earlier, improved diagnosis, especially in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. Standardized treatment regimens of proven efficacy should be used with appropriate patient education and treatment support. The response to treatment and the presence of side effects of antituberculosis drugs should be monitored regularly. In addition, essential public health responsibilities and public-private collaboration must be carried out for effective patient care and pulmonary tuberculosis control.

Key Words: Tuberculosis, pulmonary; Diagnosis; Therapeutics

서론

결핵은 증상이 비특이적이고 임상소견이 다양하여 진단과 치료가 지연되는 경우가 많다[1-3]. 우리나라는 과거에 비하여 결핵 환자가 많이 감소하였으나, 결핵은 여전히 가장 심

각한 전염병으로, 경제협력개발기구 참여 국가 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이는 불명예를 안고 있다[4]. 특히, 고령인구 증가와 만성질환자, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염자들이 증가하면서, 사회적으로도 결핵의 빠른 진단과 치료가 요구되고 있으며, 결핵 환자의 관리와 새로운 결핵 환자 발생에 대한 예방법은 활동성 결핵 환자를 신속히 진단하고 적절한 치료를 시행하여 결핵균 전파에 의한 새로운 환자의 발생을 막는 것이다.

폐결핵은 호흡기 검체의 배양검사서 균이 동정되면 결핵으로 진단할 수 있으나 진단에 2-8주의 오랜 시간이 걸리고, 약 85%의 민감도를 보이고 있기 때문에 신속한 진단을 위하여 다양한 검사를 하게 된다[5]. 흉부 X선 검사는 호흡기 중

Received: October 11, 2013 Accepted: October 25, 2013

Corresponding author: Yon Ju Ryu

E-mail: medyon@ewha.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상으로 의심되는 경우 결핵을 진단하기 위한 첫 번째 검사이며 치료경과의 평가에도 유용한 검사이나, 흉부 X선 결과만으로는 활동성 폐결핵을 진단하기 어렵고[6,7], 세균성 폐렴으로 오진되어 항생제 치료를 받는 경우도 많아서 추가적인 검사실 검사가 필요하다. 최근 새로 개발되어 상용화된 분자유전학적, 면역학적 검사방법들은 좀더 신속한 결핵의 진단에 도움을 주고 있다. 따라서 호흡기 증상과 흉부 X선 검사에서 폐결핵 추정환자의 진단을 위한 호흡기 검체의 항산균 도말 및 배양 검사, 약제감수성 검사, 분자유전학적인 검사 등의 검사실 검사와 인터페론감마 분비 검사 등의 새로운 면역학적인 진단검사의 유용성 및 방법을 살펴 보고, 최종적으로 진료의사의 도말 양성 및 도말 음성 폐결핵 환자의 종합적인 진단 알고리즘을 살펴 보고자 한다. 또한, 결핵은 다른 세균들과는 다르게 다제 병합요법과 6개월 이상의 장기간 복용해야 완치될 수 있는 전염병이며 불규칙한 약물투여와 부적절한 처방은 약제 내성균을 증가시킬 수 있다. 폐결핵의 성공적인 치료를 위해서는 정해진 기간 동안 항결핵제의 처방을 환자가 꾸준히 복용해야 하며, 국가적인 결핵환자에 대한 관리가 필요하다. 따라서 결핵의 적절한 치료를 위해 전 세계적으로 국가적인 결핵관리사업이 진행되어 진단과 치료에 관한 진료지침이 개발되고 있으며[8-12], 보다 신속하고 정확한 결핵의 진단법을 개발하고, 부작용이 적고 효과적으로 결핵의 치료기간을 단축시킬 수 있는 신약개발 노력이 지속되고 있다. 본 종설에서는 국내외 결핵진료지침과 최근 발표된 연구결과들을 바탕으로 임상 진료의사의 입장에서 폐결핵의 진단과 치료에 관한 최신 지견을 알아보고자 한다.

폐결핵의 진단

1. 항산균 도말 및 배양 검사

폐결핵의 진단을 위한 가장 기본적인 검사는 객담의 항산균 도말 및 배양 검사이다. 적절한 방법으로 최대한 많은 양의 객담을 아침 기상시의 객담을 포함한 최소한 2회에서 가능한 3회까지 채집해서 항산균 염색을 시행한다. 항산균 도말 검사는 배양 검사와 비교하여 민감도가 낮다. 결핵균

을 관찰하기 위한 염색법은 carbolfuchsin을 이용한 Ziehl-Neelsen염색으로 현미경을 사용하여 관찰하는 방법과, auramine O나 rhodamine을 이용하여 형광현미경으로 관찰하는 형광염색법이 있다. 형광염색법이 염색에 걸리는 시간도 짧고 Ziehl-Neelsen염색에 비해 민감도가 10% 더 높으며 업무량이 적은 장점이 있으나 비용부담과 필요한 설비 시설 문제로 기존의 Ziehl-Neelsen염색법을 대체하지 못하고 있다[13]. 최근 연구결과 형광현미경 대신 광원으로 LED(light-emitting diode) 기술을 이용하는 발광 다이오드 현미경 사용이 기존의 방법보다 높은 민감도와 동등한 특이도를 보여 세계보건기구에서 사용을 권고하고 있다[14].

결핵균 배양 검사는 결핵균을 동정하여 결핵을 확인하는 가장 중요한 표준적인 검사로, 결핵균 검출 민감도가 높고, 항결핵제에 대한 약제감수성 검사를 시행할 수 있는 장점이 있으나, 결과가 나오는 시간이 오래 걸리고 과정이 복잡한 단점이 있다. 배양 검사에 사용되는 배지는 크게 고체배지와 액체배지로 나눌 수 있고, 고체 배지가 전통적으로 사용된 안정적인 방법이지만, 3-8주의 오랜 시간이 소요되는 단점을 보완하기 위해서 액체 배지가 개발되어 약 2-3주로 배양 양성여부 보고시간을 단축시켰고, 검출률을 높였다[15]. 고체배지는 계란성분 배지인 Lowenstein-Jensen 배지가 표준 배지이며, Ogawa 배지도 널리 쓰이고 있다. 액체 배지는 최근에 자동화된 액체배양시스템들이 개발되어 BACTEC MGIT960 system과 BacT/ALERT 등이 상품화되어 사용되고 있으며, 양성율이 높고 결과보고 시간을 단축시킨 자동화된 방법으로 약제내성 결핵의 신속한 진단에도 사용되고 있는 장점이 있다. 그러나, 액체 배지로는 결핵균과 비결핵항산균과의 육안적 구별이 안되며, 자연환경에 존재하는 비결핵항산균 및 상재균의 오염 가능성이 높고 고체 배지에서만 결핵균이 자라는 경우도 있어서 배양 검사의 민감도를 높이기 위해서는 고체 배지와 액체 배지를 동시에 접종할 것을 권고하고 있다[12].

2. 분자유전학적 검사

1) 결핵균 핵산증폭검사

결핵균 핵산증폭검사(nucleic acid amplification testing)

는 결핵균에만 특이하게 존재하는 핵산을 중합효소연쇄반응으로 증폭하여 확인하는 분자유전학적인 검사방법이다. 비용부담에도 불구하고, 시간이 짧게 걸리고 도말 검사보다 민감도가 높으며 특이도가 높아서 보조적인 진단방법으로 이용되고 있으나, 기존의 항산균 도말 및 배양 검사를 대체할 수는 없다. 미국 식품의약국에서 공인을 받아 상용화된 방법이 주로 결핵의 보조적인 진단에 추천되며, 표준화되지 않은 키트는 진단적인 사용에 주의를 요한다[16]. 도말 양성 검체에서 민감도와 특이도는 90–100%까지 높으며, 도말 양성 검체에서 핵산증폭검사 결과가 양성이면 양성예측률이 95% 이상으로 결핵진단이 가능하다. 도말 양성이지만 임상적으로 비결핵항산균 폐질환 감염이 의심되는 경우는 도말 양성 검체에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 조기에 결핵균과 비결핵항산균을 감별해야 한다. 그러나, 도말 음성 검체에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 50% 정도에 불과하다[8]. 세계보건기구에서는 폐결핵이 의심되는 환자에서 적어도 1회의 검사를 추천하고 있으며, 폐결핵이 의심되는 도말 음성 환자에서 결과가 양성으로 나오면 결핵을 진단할 수 있으나 배양 결과를 꼭 확인해야 하고, 결과가 음성으로 나오는 경우라도 폐결핵의 진단을 배제하지는 못하기 때문에 진료의사의 임상적인 판단이 중요하다[17].

2) Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)는 자동화된 분자학적 검사로 플라스틱 카트리지 내에 핵산추출 및 증폭 그리고 판정에 필요한 모든 반응 용제가 들어있어 객담을 전처치해서 카트리지에 넣고 GeneXpert 기기에 넣어주면 자동적으로 결핵균 확인과 리팜핀 내성여부를 확인할 수 있는 단순화된 실시간 중합효소연쇄반응 검사시스템이다. 리팜핀 내성이 곧 다제내성을 의미하지는 않으나, 리팜핀 단독내성 결핵이 드물어 간혹 다제내성결핵으로 간주하고 치료할 수 있다. 최근 연구에서 결핵균 검출 민감도는 도말 양성 검체에서 98.2%, 도말 음성 혹은 배양 음성 검체에서 72.5%였고 3개의 객담 검체를 이용하는 경우엔 민감도와 특이도가 각각 90.2%, 99.2%였다. 리팜핀 내성에 대한 민감도는 97.6%, 특이도는 98.1%로 보고되었다[18]. Xpert MTB/RIF는 결핵의 진단과 다제내성결핵 진단을 동시에 가

능하게 만든 검사로 세계보건기구에서는 다제내성결핵 관리를 위해 재치료 및 다제내성결핵이 의심되는 환자, 신속한 확인이 필요한 중증결핵과 HIV환자의 초치료에서도 적극적인 사용을 권고하였다[19]. 그러나, 리팜핀 내성률이 낮은 상황에서는 Xpert MTB/RIF의 양성예측도가 감소하여 신속내성 검사나 약제감수성 결과 등의 추가적인 확인검사가 필요하다[20]. 따라서, 재치료 환자와 달리 초치료 환자의 리팜핀 내성률이 낮은 국내 상황에서는 모든 신환자에서 검사를 시행하는 것은 추천되지 않으며, 국내 환자를 대상으로 한 추가적인 연구결과가 필요할 것으로 사료된다.

3. 인터페론감마 분비능 검사

잠복결핵 감염을 확인하기 위한 검사방법으로 인터페론감마 분비 검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)가 도입되어 현재 Quantiferon-TB Gold In-Tube (Cellestis, Carnegie, Australia)와 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)의 두 가지 검사법이 시행되고 있다. 이 검사법은 과거 결핵균에 감염된 T 림프구에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하여 결핵감염 유무를 진단하며, 활동성결핵과 잠복결핵을 구별할 수는 없다. Quantiferon-TB Gold In-Tube 방법은 환자의 채취된 말초혈액을 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)이 들어있는 튜브, 음성 대조 튜브(nil), 양성 대조 튜브(mitogen)에 각각 첨가하여 16–24시간 동안 자극하여 분비된 인터페론감마를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통하여 측정한다. T-SPOT.TB의 경우에는 채취한 전혈에서 말초 단핵구를 추출하여 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 자극한 후 enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 방법으로 spot의 숫자를 세어서 진단하는 방법이다[11,21]. 우리나라와 같이 결핵 감염률이 높고 의무적으로 BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 접종이 시행되는 나라에서는 활동성 결핵의 진단을 위한 유용한 검사방법으로 추천되지 않으며, 활동성 폐결핵이더라도 인터페론감마 분비 검사가 음성인 경우가 있어, 결핵감염 검사에서 음성이라고 하더라도 활동성 결핵을 완전히 배제할 수 없다. 그러나 결핵균 음성인 폐결핵 추정환자나 폐외 결핵과 같이 임상적으로

결핵이 의심되지만 진단이 어려운 경우에는 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적인 방법으로 고려해볼 수 있다[12].

4. 폐결핵의 진단 알고리즘

1) 도말 양성 폐결핵의 진단

결핵 진단이 지연되어 결핵균 전염의 기회가 증가하는 것을 방지하기 위해서는 진료의사가 조기에 결핵을 의심하고 진단을 위한 검사들을 시행해야 한다. 환자의 임상증상과 흉부 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되면, 최소한 2회, 가능한 아침 기상시의 객담이 포함된 3회의 적절한 방법으로 채취한 객담 검체를 수집하여 도말 및 배양 검사를 시행해야 한다. 객담 도말 검사 결과가 양성인 모든 환자에서는 배양 검사를 반드시 시행해야 한다. 배양 검사는 비용 면에서 환자에게 부담이 된다는 단점은 있으나, 첫째, 객담 도말 검사가 양성인 경우에도 위양성의 가능성이 있으며, 둘째, 최근 국내의 비결핵항산균 폐질환의 빈도가 증가함에 따라 결핵균과 비결핵항산균의 구별이 필요하고, 셋째, 결핵균을 분리하여 약제 감수성 검사를 시행하기 위해서 모든 도말 양성 환자에서 배양 검사를 시행하는 것이 필요하다. 도말 양성인 경우 신속한 진단을 위하여 보조적으로 결핵균 핵산증폭검사를 시행할 수 있다. 즉, 객담 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭 검사 결과가 양성을 보이면, 결핵으로 진단이 가능하며, 결과가 음성인 경우라도 폐결핵을 배제할 수는 없으나, 비결핵항산균 폐질환의 가능성을 고려하여 배양결과를 확인해야 한다[17]. 또한, 배양에서 분리된 결핵 균주에 대해서는 약제 감수성검사를 실시하여 내성 여부를 확인해야 한다.

2) 도말 음성 폐결핵의 진단

환자의 임상증상과 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말 검사가 음성인 경우에 폐결핵의 진단과 치료시작에 대한 결정 문제는 일선 진료현장에서 가장 흔하면서 큰 고민거리이다. 방사선 소견과 임상증상만으로는 잘못된 결핵 진단을 하여 불필요한 치료를 할 가능성이 있으므로 신중한 진단적 접근이 필요하다. 또한, HIV 감염자들의 폐결핵은 신속한 진단과 치료가 필요한 부분으로 전세계적으로 도말 음성 폐결핵의 진단과 치료 시작을 결정하기 위해서 많은 연구와 논의들이 되고 있다[22-24]. 임상증상 및 방사선

학적 소견이 활동성 폐결핵에 합당한 환자에서 폐결핵이 의심되지만 최소한 1회의 아침 식전 객담이 포함된 2-3회의 적절한 방법으로 채취한 객담 도말 검사 결과가 음성인 환자에서는 모두 배양 검사를 반드시 시행해야 한다[10,22,25,26]. 결핵균 배양 검사는 도말 검사에 비해 민감도가 훨씬 높으며 정확한 균 동정이 가능하고 약제 감수성 검사를 시행할 수 있는 장점이 있다. 객담이 없는 환자이거나 도말 음성 폐결핵에서 신속한 진단을 위하여 유도 객담검사나 일부는 다음 단계로 기관지 내시경 등의 적극적인 검사를 권장하여 기관지 폐포 세척액에서 항산균 도말 및 배양 검사를 시행할 수 있으며, 자발적인 객담배출이 어려운 환자이거나 폐결핵 외에 다른 폐질환으로 특히, 폐암 등의 감별진단이 필요한 경우에는 유용한 검사방법으로 고려해 볼 수 있다. 폐결핵 추정환자에서 3회의 객담 도말 결과가 음성으로 배양 검사를 기다려야 하는 경우에는 신속한 진단을 위해 결핵균 핵산증폭검사를 시행해 볼 수 있다. 폐결핵 병변 부위에서 조직검사를 시행하는 경우에도 반드시 조직검체에 대한 배양 검사를 의뢰하여야 하고 보조적인 진단방법으로 조직검체에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것이 빠른 진단에 도움을 줄 수 있다[27,28]. 또한, 도말 음성 폐결핵의 활동성 여부와 감별진단을 위해 흉부전산화 단층촬영 등의 추가적인 영상의학적 검사를 고려해야 하며[29], 결핵의 과거력이 있거나, 신속한 치료가 필요한 중증, 혹은 면역저하환자에서 결핵균 검출과 동시에 내성결핵여부를 검사하기 위해 Xpert MTB/RIF를 추가적으로 고려해 볼 수 있다. 도말 음성 결핵 환자의 배양결과에서 결핵균이 검출되면 반드시 추가적으로 약제 감수성 검사를 실시하여 내성여부를 확인해야 한다. 주로 잠복결핵 환자의 진단에 시도되고 있는 면역학적 진단법은, 현재까지 도말 음성 활동성 폐결핵의 진단에는 제한점이 있으며, 고가의 비용과 검사법 및 해석 문제 등으로 현재까지는 실제 임상에서의 적용과 유용성 등에 대한 연구가 더 필요하다.

세계보건기구에서는 임상적으로 폐결핵이 의심되지만 최소 2회의 객담 도말 검사에서 음성결과를 보이면 모든 환자에서 배양 검사를 시행하도록 권고하여 배양 결과가 양성으로 보고되면 도말 음성 폐결핵으로 진단한다[26]. 그러나, 객담 도말과 배양결과가 모두 음성인 경우에는 신속한 치료 결

정이 필요한 HIV 감염 여부에 따라 진단기준을 다음과 같이 명시하였다. 환자의 임상증상과 방사선학적 소견이 폐결핵에 부합하고 1) HIV 감염자로 진료의사가 표준 치료 전기간의 항결핵치료를 결정한 경우이거나, 2) 비HIV 감염자 혹은 HIV 유병률이 낮아 일반적으로 HIV 검사를 시행하지 않은 경우에는 퀴놀론제와 아미노글리코사이드 등의 항결핵효과를 보이는 항생제를 제외한 광범위 항생제에 대한 치료반응이 없어 진료의사가 표준치료의 전 기간 항결핵치료를하기로 결정한 환자를 도말 음성 폐결핵으로 정의하고 있다[26]. 도말 음성 폐결핵의 진단과정에서 광범위 항생제를 써서 치료반응 여부에 따라 진단을 내릴 때에는 1-2주간의 치료반응을 기다리기 어려울 정도로, 급속한 악화를 초래할 수 있어 신속한 치료가 필요한 중증 혹은 HIV 감염자 등에서는 권장하지 않는다[22,26].

진료의사가 객담 배양결과를 확인할 때까지 우선 1-2개월의 항결핵치료를 시행한 후, 배양결과가 음성이고 치료에 호전반응이 없으면서 임상학사가 판단하기에 활동성 폐결핵 외에 다른 진단을 고려하여 항결핵치료를 중단하는 경우는 도말 음성 폐결핵의 정의에서 제외한다. 도말 음성 폐결핵으로 진단하여 항결핵치료중인 환자에서 2개월 간의 투약 후에 배양결과가 양성인 경우에는 결핵으로 확진이 가능하다. 그러나, 배양결과가 음성이라도 항결핵치료에 임상증상 및 방사선학적 소견의 호전을 보이면 진료의사가 임상적으로 판단하여 도말 음성 폐결핵을 최종적으로 진단할 수 있다. 즉, 폐결핵 환자에서 결핵균을 검출할 수 없는 경우가 많기 때문에 진료의사가 임상소견과 방사선 소견, 다양한 분자생물학적, 면역학적 검사결과들을 종합하여 진단하게 된다.

폐결핵의 치료

1. 결핵의 치료 원칙과 초치료 처방

폐결핵의 치료는 정답이 확실하지 않을 정도로 환자의 개별적 상황에 따라 변화가 많지만, 반드시 지켜야 할 것과 해서는 안 되는 기본적인 원칙들이 있다. 결핵의 근본적인 치료는 1940년대에 스트렙토마이신, 파스가 개발되면서 시작

되었고, 현재 병합치료로 사용되는 일차약제로 이소니아지드, 피라진아미드, 에탐부톨, 리팜핀 등의 효과적인 항결핵제들이 차례로 개발되어 10여 가지 내외의 약제들이 치료에 사용되고 있다. 항결핵제는 효과와 작용기전에 따라 5개 군으로 분류할 수 있으며, 1군은 효과가 좋고 부작용이 적어 초치료에 사용되는 일차 항결핵제로 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 리파부틴이 포함되고, 2군은 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 스트렙토마이신 등의 주사제로 효과가 좋으나 사용하기 불편하여 약제내성이나 1군의 일차 항결핵제를 사용할 수 없을 때 선택할 수 있는 일차 항결핵제이다. 3군은 레보플록사신, 목시플록사신, 오픈록사신 등의 퀴놀론계의 약제로 항결핵 효과가 좋아 결핵균이 감수성을 보일 때 이차 항결핵제로 선택되는 약제이며, 4군에 속하는 프로치온아미드, 시클로세린, 파스 등은 일차 항결핵제에 비해 효과가 적고 부작용이 많이 내성결핵의 치료에서 이차 항결핵제로 선택되는 약제이다. 마지막으로 5군은 약효가 입증되지 않아 표준 요법에 선택되지는 않으나, 광범위 약제내성 등 난치성 결핵 치료시 제한적으로 호흡기-결핵 전문가의 자문이 필요한 약제로, 클로파지민, 리네졸리드, 클래리스로마이신, amoxicillin/clavulanate, 이미페넴, 고용량의 이소니아지드가 포함된다[12,26].

결핵균은 다른 세균과 달리 증식속도가 느리고 일부는 간헐적인 증식을 보이기도 하여 모든 결핵균의 살균을 위해서는 여러 가지 항결핵제들을 병합하여 6개월 이상의 장기간의 치료가 필요하며, 초치료 시 일차 항결핵제는 최고 혈중농도가 중요하여 1일 1회 복용을 추천하고 있다. 작용기전이 다른 항결핵제들의 병합요법으로 초기에 신속하게 결핵균을 제거하고, 내성 발생을 예방하며, 재발의 위험성을 감소시킬 수 있다. 적절하지 못한 항결핵제제의 병합요법과 용량, 불규칙적인 복용 및 치료의 중단은, 치료 실패와 재발의 원인이 되며, 따라서 결핵치료의 원칙을 따르는 것이 중요하다[9,11,12,26]. 이전에 결핵치료를 받은 적이 없거나, 1개월 미만의 결핵치료를 받은 환자를 초치료 환자로 분류하며, 폐결핵의 초치료는 6개월로 대부분 완치될 수 있다. 국내 진료 지침상 치료 방법은 매일 요법, 1일 1회 복용을 원칙으로, 처음 2개월간의 초기 집중치료기에 이소니아지드, 리팜핀, 에

탐부톨, 피라진아미드의 4제를 동시에 병합치료하여 급속히 증식하는 결핵균을 신속하게 사멸시키고 약제내성 결핵균의 선택적 증식을 조기에 차단한다. 이어서 4개월의 유지치료기에는 이소니아지드, 리팜핀을 동시에 복용하여 천천히 간헐적인 증식을 하는 결핵균을 살균한다[12]. 초치료 시 피라진아미드의 사용을 못하는 경우에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다. 국내는 초치료 환자의 이소니아지드 내성률이 높아서 약제 감수성 검사 결과가 확인되지 않았거나 균 음성 폐결핵인 경우는 에탐부톨을 유지치료기에 같이 사용하도록 권장하고 있으며, 이소니아지드 및 리팜핀 감수성이 확인된 경우에는 에탐부톨 사용을 중단할 수 있다[9,11,12,26]. 치료기간 연장의 명확한 기준은 없으나, 국외 연구에서는 흉부 X선 검사에서 공동이 있고 집중치료 2개월 완료 시점의 객담 배양결과가 양성인 경우 재발률을 감소시키기 위해 주 2-3회의 간헐요법을 시행하는 경우 총 치료기간을 9개월로 제시한 바 있고[9], 매일요법을 시행하는 국내 진료지침에서는 공동성 폐결핵으로 치료 2개월 후 시행된 객담 배양에서 양성인 경우 유지치료기간을 3개월 연장하는 것에 대해 신중하게 고려해야 한다고 권고하였다[12].

폐결핵 치료에서 가장 중요한 치료 경과 중 악화, 호전의 지표는 균 음전이며, 치료 시작 시 얻은 결핵균에 대해 약제 감수성결과를 시행하여 그 결과를 확인해야 한다. 흉부 X선 검사로만 치료반응을 평가해서는 안되며, 반드시 객담 도말 및 배양 검사를 추적해서 음성상태를 확인해야 완치판정을 할 수 있다. 초기부터 균 음성이었던 환자도 균 음성상태를 유지하는 것을 확인하고 치료를 종결해야 한다. 따라서, 치료 종결 시 완치판정을 위해서는 흉부 X선 검사와 객담 결핵균 검사를 반드시 시행하여야 한다.

2. 치료 부작용과 대처방법 및 환자관리

항결핵제는 여러 가지 약제의 병합요법과 장기간의 사용으로 부작용의 빈도가 높고, 경증에서 중증까지 다양한 부작용을 경험할 수 있다. 모든 환자에서 부작용을 조기에 발견하고 치료성공률을 높이기 위해서는 치료반응과 약제 부작용에 대한 평가를 정기적으로 시행하여야 하며, 환자 체중

에 따라 적절한 용량을 처방해야 한다. 부작용의 원인이 되는 약제를 찾기 힘든 경우도 있고, 부작용 발생 시 사용중인 항결핵제의 중단 혹은 유지여부를 결정하기 쉽지 않은 경우도 있다. 치료 경과중의 약제 부작용 발생은 환자의 치료 순응도와 치료 성패를 결정하는 중요한 요소로서 진료의사의 적절한 대처와 의사-환자간의 소통 및 치료전교육이 중요하다. 따라서, 치료 시작 전에 문진과 간기능, 신장기능검사, 시력 및 청각장애와 임신여부 등의 검사를 통해 항결핵제에 의한 부작용이 발생할 위험성이 높은 기저질환 여부를 알아보고, 치료과정 중에 치료효과 판정뿐만 아니라 부작용 관찰 및 추구 검사를 시행하여야 한다. 경미한 부작용은 기존의 약제를 그대로 유지하면서 부작용을 경감시킬 수 있는 약제의 추가와 경과관찰을 할 수 있다. 그러나, 중증 부작용이 동반된 경우에는 원인이 될 수 있는 모든 약제를 중단해야 하며 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신부전 등에는 원인약제를 재사용해서는 안된다. 에탐부톨에 의한 시신경염과 주사제제에 의한 제 8뇌신경장애 혹은 신부전 발생 시 원인약제를 중단한다.

가장 흔한 위장장애는 증상이 경미한 경우 항결핵제의 중단 없이 복용방법의 변경과 위장관계 약제를 병용을 고려해서, 항결핵제의 권장 복용법인 공복 시 하루 1회 처방에서 식후 혹은 취침 전으로 변경하거나, 같은 성분의 약은 동시에 복용하면서 아침, 저녁으로 나누어 복용하도록 할 수 있다. 그러나, 간독성과 관련된 위장장애가 의심되는 오심, 구토, 식욕저하 등의 증상이 심하거나 지속될 때 간기능 검사를 시행하여야 한다. 피부부작용은 모든 항결핵제가 유발할 수 있으며 경미한 경우 항히스타민제를 항결핵제와 함께 사용해볼 수 있고, 피부발진이 심한 경우에는 모든 약제를 중단하고, 증상이 호전된 후 약제를 하나씩 재투여해서 원인약제를 찾아내어 다른 약으로 대체해야 한다. 피부자반이나 점상출혈을 동반한 발진 시에는 혈소판감소증을 의심하고 검사해야 하며, 가장 흔한 원인으로는 리팜핀에 대한 과민반응으로 원인약제를 중단하고 재투여해서는 안 된다. 근육통이나 관절통의 흔한 원인약제인 파라진아미드는 단순 관절통인 경우엔 비스테로이드 소염제를 투여하면서 사용할 수 있으나, 통풍이 발생하면 중단해야 한다[9,12].

간독성은 경미한 간효소 수치의 상승하는 경우가 많으나, 특히, 고령, 알코올중독자와 기존의 간질환이 있는 환자에서는 전격성 간염으로 진행하여 치명적일 수도 있다. 대부분의 투약 초기에 발생하지만 수개월 후에 발생하기도 하여 의심되는 증상의 환자교육이 필요하다. 결핵의 치료 시 환자의 약 20%에서 증상 없이도 일시적으로 상승했다가 저절로 정상으로 회복된다. 간효소 수치가 간염의 증상이 없더라도 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 간염 증상을 동반하며 간효소 수치가 3배 이상 증가한 경우 의심되는 모든 약제를 중단하고, 항결핵제외에도 다른 원인 가능성을 배제해야 한다. 일반적으로 원인약제를 찾기 위해서 항결핵제를 재투여할 때는 리팜핀이 이소니아지드나 피라진아미드보다 간독성을 덜 유발하고 항결핵효과가 좋아 가장 먼저 투여하며, 이소니아지드, 피라진아미드 순서로 시도해 볼 수 있다. 재투여 시 도기간이 긴 경우에는 간독성이 문제되지 않는 에탐부톨, 시클로세린, 퀴놀론, 아미노글리코시드 주사제제 중에서 3가지 이상을 투여하며 시도할 수 있다[9,12].

결핵치료를 종결하고 성공률을 높이기 위해서는 진료의사가 결핵 환자에게 적절한 항결핵제 처방을 해주는 것으로는 충분하지 않으며, 환자들이 적절히 약을 복용하고 있는지 확인하고 부작용에 대한 대처방법을 교육하고 상담해주며 결핵이 완치될 때까지 꾸준한 환자관리가 필수적이다.

결론

폐결핵 추정환자에서 전통적인 결핵균 진단방법과 함께 보조적으로 최근 개발된 최신 진단법을 적절히 병행하여 폐결핵을 신속히 진단하고, 진료지침의 원칙에 따르는 치료를 시행하여야 한다. 또한, 치료 과정에서 진료의사의 항결핵제 부작용에 대한 효과적인 대처와 환자에 대한 교육으로 환자의 치료중단의 위험을 최대한 낮출 수 있으며, 환자관리를 위한 지속적인 민간 공공 협력 결핵관리사업이 병행되어야 치료 순응도와 치료 성공률을 높일 수 있고, 이차적으로 새로운 결핵환자 발생을 낮추어 결핵을 예방하고 내성결핵의 발생을 감소시킬 수 있다.

찾아보기말: 폐결핵; 진단; 치료

REFERENCES

1. Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis* 2008;47:1277-1283.
2. Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65:97-105.
3. Park JS. Symptoms and factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Korean J Med* 2013;84:221-228.
4. Kim HJ. Current status of tuberculosis in Korea. *Korean J Med* 2012;82:257-262.
5. World Health Organization. Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70824>.
6. Rathman G, Sillah J, Hill PC, Murray JF, Adegbola R, Corrah T, Lienhardt C, McAdam KP. Clinical and radiological presentation of 340 adults with smear-positive tuberculosis in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:942-947.
7. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins M, Aziz MA, Pai M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:570-581.
8. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
9. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
10. Long R, Ellis E; Public Health Agency of Canada; Canada Lung Association. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa: Public Health Agency; 2007.
11. British National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: NICE; 2011.
12. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.

13. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins M, Aziz MA, Pai M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 570-581.
14. World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis policy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2013 Dec 16]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2011/led_microscopy_diagnosis_9789241501613/en/index.html.
15. Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I, Connor B, Warner A, Martin T. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:31-36.
16. Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006;61:783-790.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:7-10.
18. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-1015.
19. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44586>.
20. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, Floyd K, Centis R, Cirillo DM, Tortoli E, Gilpin C, de Dieu Iragena J, Falzon D, Raviglione M. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J* 2013;42:252-271.
21. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:69-73.
22. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2006.
23. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:97-107.
24. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:288-296.
25. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the control of tuberculosis 2005. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
26. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/index.html>.
27. Lee HS, Park KU, Park JO, Chang HE, Song J, Choe G. Rapid, sensitive, and specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues. *J Mol Diagn* 2011;13:390-394.
28. Park JS, Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Chung JH, Lee CT, Lee JH. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2010;35:851-857.
29. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, Hsu AH, Lee CC. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol* 2008;67:100-104.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 결핵의 진단과 치료에 관한 최신 지견을 고찰한 종설이며 일선 진료 현장에서 결핵환자들을 진료하는 의사들이 최근 개발된 결핵의 진단과 치료 방법들을 환자 진료에 적용하기 쉽게 체계적으로 기술하였다. 결핵은 전염성이 있는 질환이어서 빠른 진단이 필수적인데 저자는 새로운 진단 방법들을 근거에 입각하여 자세히 기술하였고 치료에 대해서도 잘 정리하여 독자들에게 도움이 될 것으로 판단한다. 또한 결핵 치료를 위해서는 6개월 이상 장기간 항결핵제를 복용하여야 하므로 항결핵제의 처방 못지않게 결핵환자가 항결핵제를 꾸준히 복용하도록 관리하는 것이 중요한데 본 종설에서 환자관리의 중요성을 강조한 점은 최근 적극적으로 추진되고 있는 국가결핵관리 사업의 방향을 제시했다는 점에서 의의가 있다고 판단된다

[정리: 편집위원회]