

결핵의 화학요법

충남대학교 의과대학 내과학교실

김 선 영

Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis

Sun Young Kim M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Chungnam National University, Taejeon, Korea

들어가면서

결핵의 화학요법은 1940년대에 SM, PAS의 발견과 임상응용으로 시작하여, 1950년대 초의 양제 병용요법과 뒤이은 INH의 발견 및 1960년대의 EMB발견으로 인한 3제 요법이 1960년대 이후 1970년대까지 중요한 처방약제로 소개되었다¹⁻²⁾. 그러던 중 1960년대 후반에 RFP이 발견되어 재치료에서의 임상효과가 증명되기 시작하였고³⁾ 그 뛰어난 효능으로 인해 초치료에도 쓰이기 시작했으며^{4, 5)}, 1975년에 INH, RFP, EMB의 3제 병용 9개월 요법의 효능이 입증되었고⁶⁾, 1981년에는 여기에 PZA를 추가한 4제병용의 6개월 요법의 효능이 입증되어, 이들이 전 세계적인 초치료 표준처방의 근간을 이루었다⁷⁾. 우리나라에서도 1970년대 중반에 일부 의료기관에서 이들 방법이 도입, 시도되었고⁸⁾ 1980년대 중반 이후에야 많은 임상 의들에 의해 처방되기 시작하여 오늘에 이르렀다.

결핵의 치료원칙⁹⁾

일반적으로 통상 통원치료를 원칙으로 하나 객혈, 심

한 호흡곤란, 고열, 기흉, 농흉, 약제에 의한 심한 부작용, 당뇨 및 합병증 등 심한 증상이 있을 때는 입원 치료를 실시할 수 있다. 또한 내과적 치료가 기본이나 이에 의해서만 목적을 달성치 못했거나 또는 필요에 따라 외과적 치료를 병행할 수 있다.

화학요법의 원칙으로는 1) 감수성 약제의 선택이 중요하고 2) 정균제 보다는 살균제제를 선택해서 3) 다제 병용 요법으로 4) 충분한 기간의 사용이 또한 중요하며 5) 최고 혈중농도(single peak concentration)를 위한 1회 전량투여가 분할투여에 의한 일정 농도의 유지보다 효과적이란 점을 명심해야 한다. 그 밖의 사항들로서는 앞으로 투여할 약제에 대한 금기증 유무를 확인하는 것과 약제 부작용의 양상과 발현시기 및 그 대책 등에 대해서 알아두어야 하고 항결핵제 이외의 약제와 함께 사용했을 때의 약제 상호작용을 숙지하는 것도 중요하다. 따라서 병발증이 있을 때는 투여용량과 기간을 적절히 조절하여야 한다.

결핵병변과 결핵균^{10, 11)}

우리 몸속에 존재하는 결핵병변의 종류에 따라 그안에

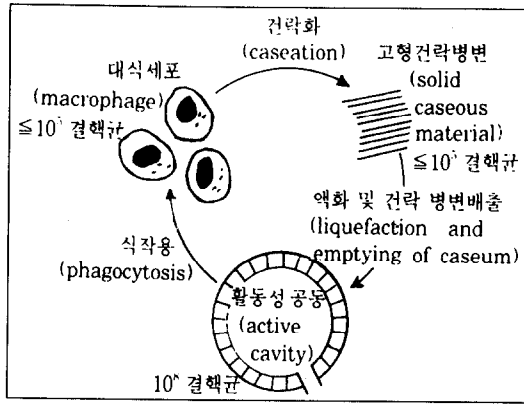


그림 1. 결핵 병변에서의 결핵균¹¹⁾

있는 결핵균의 수 및 상태 등이 다르고 이에 따라 약제에 반응하는 것도 다르므로 이들을 이해하는 것도 중요하다. 이들을 크게 3종류로 분류하는데, 첫째 공동내의 액화된 건락물질내에서 활발히 증식하는 균은 중성 pH의 조건이며 균의 수는 10^8 개 정도이고 효과적인 약제는 $\text{INH} > \text{RFP}, \text{SM}$ 등이다. 둘째 결절내의 고형건락병변에서 증식하는 균은 중성 pH의 조건이고 균의 수는 10^5 개 정도이고 효과적인 약제는 RFP 이다. 셋째 대식세포내에 존재하며 서서히 증식하는 균은 산성 pH의 조건이고 균의 수는 10^4 - 10^5 개 정도이며 효과적인 약제는 $\text{PZA} > \text{INH}, \text{RFP}$ 이다. 따라서 초기 치료에 이들 $\text{INH}, \text{RFP}, \text{PZA}$ 가 필수 약제가 된다.(그림 1, 2)

화학치료의 실제

1. 화학치료의 목표^{2, 9)}

궁극적인 목표는 병변내 결핵균의 소멸, 병변의 소실 또는 호전이며 이에 따른 증상 및 징후의 소실 또는 개선이 이루어 지고 재발을 방지함을 목표로 하는데 실질적으로 임상에서는 객담내 결핵균의 음전과 흉부 방사선 사진소견의 개선으로 확인한다. 이때 유효한 화학치료는 치료실패율과 치료 후 재발율의 합이 10 % 미만일 경우를 말하며, 치료실패란 치료 6개월에도

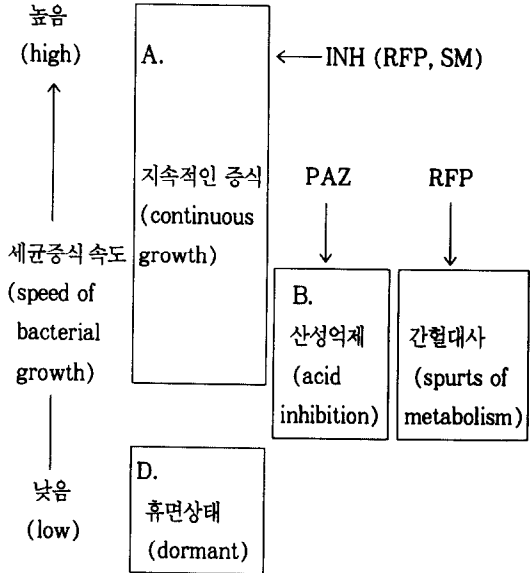


그림 2. 결핵균 분포¹²⁾

객담도말 및 배양검사상 양성으로 남아 있는 경우이다.

2. 초치료

권장되는 표준처방으로는 처음 2개월은 $\text{INH}, \text{RFP}, \text{EMB}, \text{PZA}$ 를 쓰고 나머지 4개월은 앞 3가지만 쓰는 (이때 초기의 EMB 대신 SM 을 2개월간 쓸 수 있음) 6개월 요법이나, 처음부터 9개월간 $\text{INH}, \text{RFP}, \text{EMB}$ 3제를 쓰거나 또는 EMB 대신 SM 을 처음 2개월간 쓰고 나머지 7개월은 INH, RFP 만 쓰는 9개월요법이 대체 표준처방으로 사용된다^{2, 9)}.

3. 재발환자에 대한 치료

정해진 기간 초치료에 의해 치료종결된 후에 다시 문 제된 것으로 대개 초치료약제에 감수성으로 남아있기 때문에 처음 쓰던 약제를 다시 쓰되 감수성 검사를 반드시 의뢰한 다음 써야하고 치료기간도 처음보다 3개월 연장한다.

4. 초치료 실패자에 대한 재치료

다른 종설에서 자세히 다루어 질 것이므로 여기서는 간단히 언급하고자 한다. 즉 계속적인 적절한 약물치료에도 6개월에 배양양성이 계속되는 경우로서 재치료전 또는 재치료즉시 감수성검사를 실시해야하며 초치료에 사용한 약제는 모두 제외시키고, 과거에 사용하지 않았던 감수성 약제를 최소한 3제, 가능하면 4제이상 병용 치료한다. 재치료처방은 초치료와 달리 단일화할 수 없으므로 환자 개개인의 치료력을 잘 살펴서 적절하게 개별화해야 한다. 이때의 재치료 약제들은 부작용의 발현이 빈번하므로 사전에 반드시 간기능, 신기능 등을 점검해야하며, 기왕력, 가족력 등을 참조하여 앞으로 발생할 수 있는 부작용에 대비하는 것이 좋다.

감수성 검사상 감수성으로 보고된 약제라도 과거에 6개월이상 사용한 후에 균양성이었던 약제는 재치료 처방에서 제외하되 단 초기에 2개월 사용한 PZA는 감수성일 경우 사용이 가능하며, 과거에 사용하던 약제에 새로운 약제 한가지 또는 두가지를 첨가하는 것은 절대로 안되고 치료기간은 원칙적으로(균 음전후) 18개월 이상 치료한다.

5. 치료경과 관찰 및 치유판정

치료의 성공여부는 반드시 결핵균 검사에 의하여야 하며 방사선 사진 소견으로만 해서는 안되는데 치료중 객담 내 결핵균이 음전되어 5 및 6개월까지 유지되면 치료성공으로 판단해 치료를 종결한다. INH, RFP, PZA를 포함하는 4제 또는 3제요법을 쓰면 일반적으로 5개월까지에 100%의 균음전율을 보인다고 알려져 있다¹²⁾. 그러므로 치료종결시에 객담 배양검사를 실시해서 후후에 확인하되 음성이면 성공, 양성으로 확인되면 치료실패로 간주하고 재치료를 시행한다.

일반적으로 방사선검사는 한달에 한번을 원칙으로 한다. 치료개시 3개월 이내에는 흉부사진상 이상음영의 확대, 흉막염의 발생 및 종격동 림프절 종창 등 일

시적 악화가 나타날 수 있으나¹³⁾ 이는 일시적 현상으로 결핵균 검사가 호전되는 상황이면 그대로 치료하되, 다른 병변이 병발했는지 확인할 필요는 있다. 객담에서의 균음전은 비교적 빨리 이루어지나 방사선소견상의 호전 내지 소실은 천천히 이루어 질 수도 있으며 치료종결 후에도 계속되곤 한다. 이전에는 이것도 활동성이라하여 투약을 계속하였지만 지금은 활동성과 관계없는 것으로 생각하며, 약 2년정도 계속해서 변화할 수 있다고 본다¹⁴⁾. 따라서 정해진 기간만 투약하고 종결한다.

증상 또는 호흡기능의 개선은 비가역적인 병변이 남았느냐에 달렸는데, 특히 폐실질의 병변은 소실 또는 개선되었어도 동반된 기관지결핵의 반흔으로 인한 기도협착, 기관지확장증 또는 섬유화병변에 의한 기도의 뒤틀림등이 객담, 호흡곤란을 지속적으로 남게할 수도 있다. 또 치유된 공동병변에 진균증이 병발하여 혈담 또는 객혈을 유발할 수도 있다. 따라서 이러한 증상들이 있다고 계속 항결핵제를 사용할 필요는 없다.

6. 치료 실패의 원인들

환자가 임의로 복약을 조기중단하거나 또는 약제 부작용으로 조기중단한 경우, 불규칙적인 복약, 결핵균이 내성을 가졌거나 치료중 내성을 얻게 되는 경우, 부적절한 처방에 의한 치료, 병발증 또는 합병증의 부적절한 치료나 관리 등에 의해 생길 수 있다. 이중에서 특히 조기중단과 불규칙한 복약은 일반적으로 환자들의 잘못으로 알려져 있다. 그러나 대부분의 경우 치료에 대한 이해부족이나 부작용 발생 등에 관한 이해부족 때문에 생기는 것으로 볼 수 있다. 치료를 담당하는 의료진이 질병자체, 치료 방법과 기간, 약제부작용과 이에 대한 대처 등에 관해서 환자들에게 설명을 자세히 하고, 또 의료진이 약제 부작용 등에 관한 증상을 주의해 관찰하여 적절히 대처하고 환자 스스로 임의 중단하거나 변경하는 일 이 없도록 하면 이로 인한 실패를 많이 줄일 수 있을 것이다^{15,16)}.

항 결핵약제의 부작용 및 타약제와의 상호작용^{2, 9, 15-17)}(표 1)

들어 환자들에 나누어주고 교육함으로써 잘 관리하는 것
도 중요하다.

치료 시작전에 간기능, 신장기능, 혈액소견 등을 점검
하고, 특별한 증상이 없더라도 첫 1-2개월은 점검을
반복하여 부작용 발생여부를 알아본다. 물론 증상이
있을 때는 즉시 점검하여 투약의 계속여부를 결정해야
한다. 그러나 대부분의 치료가 외래에서 이루어지기
때문에 부작용의 양태, 간단한 처치 방법, 함께 쓰는
다른 약제에 의한 상호작용 등에 관해서 유인물을 만

1. 과민반응(hypersensitivity reaction)

홍조, 피부발진, 가려움증, 발열같은 양상은 대개 치
료 초기에 빠르면 수일내에도 나타날 수 있는데, 대개
복용후 2-3시간에 나타나서 수시간 지속된다. PAS,
SM이 가장 흔하며, PZA, RFP, INH의 순으로 덜
나타나며 EMB에 의해서도 생길 수 있다. 대개는 경

표 1. 항결핵약제^{*)}

항결핵 약제의 종류	체중당 1일 용량(mg/kg)	매일 투여시 1일 최대량	성인의 1일기준 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(노의 적색변화는 정상경과임)
Streptomycin	15(12-18)	1gm	0.75-1.0gm, 1회, 근주	제8뇌신경장애, 현기증, 운동실조, 입주위 무감각 및 얼얼함, 신독성, 태아 제 8신경장애
Ethambutol	15(15-20) 20이상은 2개월후 감량	2gm	처음 2개월 체중 50kg미만 800mg, 1회 50kg이상 1200mg, 1회 2개월 이후 800mg 1회, 식후	시력감소, 중심암증 또는 주연성 시아협착증, 적녹색약
Pyrazinamide	25(20-30)	2gm	1.5gm, 1회 또는 2회분복, 식후	간독성, 고노산혈증
Kanamycin	15	1gm	1gm, 1회, 근주	제8뇌신경장애, 신독성
Prothionamide			500mg, 1회 또는 2회 분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Cycloserine			500mg, 2회분복, 식후	정신병, 성격변화, 과민증
PAS		12gm	10gm, 2-3회 분복, 식후	소화장애, 간독성, 과민증
Ofloxacin			체중 50kg미만 400-600mg 1회 또는 2회 분복 체중 50kg 이상 600-800mg 1회 또는 2회 분복	두통, 불안, 진전, 아구창
Enviomycin	15	1gm	1gm, 1회, 근육주사	제8뇌신경장애, 신독성

투여량은 체중, 연령 기타 병발증 유무에 따라 적절히 조절할 것.

INH, EMB, PZA는 식전에 투여할 수도 있음.

Ofloxacin 투여량은 표준화가 될 때까지 감정적으로 적용하는 용량임.

미하여 항히스타민제나 해열제의 병용으로 투약중지 없이 지날 수 있으나 심한 경우에는 원인약제를 찾기 위한 시험투약 및 탈감작이 필요할 경우도 있다.

주로 RFP을 간헐적 요법으로 사용할 때 나타나는 위중한 증상으로 자반증, 급성 신부전, 급성 용혈성 빈혈 등이 있는데 매일 사용하여도 나타날 수 있으며, 이런 경우 절대로 반복 투여해서는 안된다.

2. 간독성

무증상에서부터 황달을 포함한 급성 전격성 간염에 이르기까지 다양한 정도가 있으며, 대개 치료 시작 2주 정도에서 2달사이에 나타나고 대개는 일과성으로 투약중지 없이 지날 수 있으나 심한 경우에는 해당 약제를 중지하고 지속적인 간기능검사를 실시하면서 회복되기를 기다려야 한다. INH, PZA에서 비교적 흔하고(~2.8%) RFP에서는 이들만큼 흔한 것 같지는 않으며, 알콜중독 및 노령에서 잘 생기므로 특별히 유의하여야 한다. 간기능검사상 AST, ALT치가 정상치의 3-4배를 넘지 않으면 투약을 계속하면서 3내지 5일마다 주기적 점검을 한다.

3. 눈의 부작용

구후시신경염(retrobulbar neuritis)으로 이에 따른 시력감퇴, 중심성 암증, 적록색 지각장애 등이 초래될 수 있는데 EMB에 의해서 생기나 고용량에서 생기고 통상량(15-25 mg/kg)에서는 거의 생기지 않으며, 일단 발생하면 투약을 중지해야 한다.

4. 고요산증

주로 PZA의 사용에 의해서 요산의 혈중농도가 증가하나, 간혹 EMB에 의해서도 생길 수 있으며, 주로 치료 개시후 첫 2개월에 생기는데 어깨, 무릎, 손가락, 발가락의 관절통을 주로 호소하나 통풍이 새기는 경우는 드물다. 대개는 아스피린을 쓰면서 투약을 계

속할 수 있으며, 통풍이 생겼을 때는 약제를 끊고 allopurinol로 치료한다.

5. 신경증상들

INH에 의해서 말초 신경염이 생길 수 있는데 그 증상으로는 감각이상에서부터 근무력증까지 다양할 수 있으며, 중독성 정신병, 전신경련, 배뇨곤란, 진전, 반사이상항진 등도 생길 수 있다. 노인, 만성 간장병, 알콜 중독자, 임산부, 영양결핍자 등에서 생길 수 있다.

6. 기 타

전신성 홍반성 낭창(INH), 위장관 증세, 광감작(photosensitivity : PZA)에 의한 피부변색, 전정기능 장애 및 신기능장애(SM, KM), 정신병 및 성격장애(CS) 등이 있을 수 있다.

7. 약물 상호작용^{2,9,16)}

INH는 phenytoin, carbamazepine 등의 약제 대사를 방해하여 이들 약제의 혈중농도를 높이며, aluminium hydroxide같은 제산제는 INH의 흡수를 방해한다. RFP은 경구 피임제, digitalis, steroids, Coumarins, oral hypoglycemics, quinidine, ketoconazole, beta-blocker, methadone, cimetidine, cyclosporins 등의 대사효소의 기능을 높힘으로 이들 약제의 효능을 저하시킬 수 있으며, theophylline의 혈중농도도 저하시킬 수 있다. 또 RFP은 PAS와 함께 쓰면 흡수가 장애를 받을 수 있으므로 최소한 8-12시간 간격으로 사용하는 것이 좋다. SM, CPM, KM같은 제제는 neuromuscular blocking agent나 myasthenia gravis환자에서 사용할 경우 paralysis가 심해질 가능성이 있기 때문에 유의해야 한다. CS은 alcohol에 의해 정신과적 증상이 유발되거나 심해질 수 있다.

특수 조건에서의 치료

1. 간장 장애

항결핵제 중 PZA, ETA/PTA, RFP, INH, PAS 등이 간기능 장애를 일으킬 수 있으나 대개는 일과성이다. 기존의 간기능 이상자라고 해서 정상인에 비해 더 잘 생기는 것은 아니므로¹⁸⁾ 이들 약제를 제외하고 사용할 필요는 없다. 통상 정상치의 3-4배 미만에서는 자주 간기능검사를 시행하면서 사용하면 별 문제없이 지낼 수 있다. 간기능 장애로 인하여 약제를 끊어야 할 경우에는 EMB, Ofloxacin, SM, KM같은 약제로 일시적으로 대체하면서 간기능이 회복될 때까지 기다려 다시 쓰면 대개는 문제가 없다. 그러나 PZA, ETA/PTA는 간독성이 강하므로 간장장애환자에서는 삼가는 것이 좋다는 의견이 많다.

2. 신장 장애¹⁷⁾

INH, RFP, PZA, ETA/PTA 등은 간에서 대사 배설되므로 신장장애시에도 비교적 안전하게 사용할 수 있으며, EMB, SM, KM, CPM 등은 GFR에 따른 용량 조절이 필요하며, PAS, CS는 가급적 피하는 것이 좋다. RFP의 경우는 별문제 없으며 INH의 경우도 대체로 문제없지만 GFR이 10ml/min미만인 경우에는 최고 200mg까지만 쓰고 피리독신 10mg도 함께 쓰는 것이 좋다. PZA의 경우 큰 문제없으나 GFR이 감소된 경우에는 경미하지만 반감기가 증가한다고 알려져 있다. SM의 경우 GFR이 감소하면 용량을 4/3 내지는 2/1로 줄이는 것이 좋으며 정기 투석시에는 투석전 4-6시간에 0.5-0.75gm을 투여한다. EMB의 경우도 꼭 써야할 경우에는 투여간격을 48시간으로 늘리거나 용량을 8mg/kg로 줄여서 사용하며 정기적 투석을 받는 사람은 정상 용량을 투석전 4-6시간에 투여한다. 일반적으로 유효 혈중농도를 얻기위하여 소량을 매일 투여하는 것보다는 적정량을 투여하는 대신 투여간격을 늘리는 것이

더 효과적이다.

3. 임 신

ETA/PTA는 최기작용이 있으며, SM은 신생아 난청이 생길 수 있으므로 임신 중에는 안쓰는 것이 원칙이며, 통상의 3제 또는 4제치료제는 대체로 무난한 것으로 알려져 있다^{2,9)}. 다만 PZA의 경우 아직 안전하다는 충분한 증거가 없다가하여 미국 흉부학회에서는 임신부와의 투여를 권장하고 있지 않다¹⁹⁾.

항결핵제를 투여받는 임신부가 신생아에게 수유를 할 경우에도 중독증상이 날 만큼은 약성분이 있지 않으므로 문제없이 수유하며 투약할 수 있다.

4. 노 인

노인에게는 말초신경염이 생기기 쉬우므로 INH 투여시 피리독신 25mg을 함께 복용하는 것이 좋으며, 간독성도 잘 생길 수 있으므로 보다 유의할 필요가 있다. EMB에 의한 시신경염으로 생긴 시력저하를 간과해서 나이때문이라고 생각할 수 있으므로 또한 유의해야 한다.

맺는 말

폐결핵의 유병율이 낮아지고는 있지만 아직도 구미 선진국이나 일본 등에 비해서 높은 것이 현실이다. 결핵에 대한 치료제도 개발되어 있고 진단기술도 발달되어 있는 현실에서 환자를 제때 발견하여 치료에 잘 따르도록 한다면 유병율을 낮춘다는 것이 그리 어려운 일은 아닐 것이다. 무엇보다도 우리 의료인들의 적극적인 자세가 가장 중요하다. 표준처방에 의한 투약, 복약상태 및 부작용에 대한 지속적인 관찰 및 적절한 대처, 질병에 대한 올바른 이해를 위한 철저한 환자교육 등이 치료실패를 줄이고 나아가 유병율을 줄일 수 있는 길이기 때문이다.

참 고 문 헌

1. Robitz EH, Selikoff LJ : Hydrazine derivative of isonicotinic acid in the treatment of acute progressive caseous pneumonic tuberculosis. A preliminary report. *Am Rev Tuberc* 65 : 402, 1952
2. 홍영표 : 항결핵 화학치료의 원칙, 초치료, 재치료 대한결핵협회, 대한 결핵 및 호흡기학회 결핵 제4판 173면, 1993
3. Canetti G, Porven G, Rist N, Grumbach F : Some comparative aspects of rifampicin and isoniazid. *Tubercle* 49 : 367, 1968
4. Newman R, Doster BE, Murray FJ, Woolper SF : Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 109 : 216, 1974
5. East African/British Medical Research Councils : Controlled clinical trial of short-course(6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis *Lancet* 1 : 1079, 1972
6. British Thoracic and Tuberculosis Association : Controlled trial of short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1 : 117, 1975
7. British Thoracic Association : A controlled trial of 6-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report. *Br J Dis Chest* 75 : 141, 1981
8. 허성호, 김선영, 강홍모, 윤광선, 노수환, 김유영, 한용철 : 리팜피신의 항결핵 임상효과. 결핵 및 호흡기질환 24(4) : 1, 1977
9. 대한 결핵 및 호흡기학회 : 폐결핵 진료의 기준, 1997. 결핵 및 호흡기질환 44(6) : 1447, 1998
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society : Chemotherapy and management of tuberculosis in United Kingdom : recommendations 1998. *Thorax* 53 : 536, 1998
11. Grosset J : Bacteriologic basis of short-course chemotherapy of tuberculosis. *Clinics Chest Med* 1 : 231, 1980
12. Mitchson DA : Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 76 : 6(Suppl), 1979
13. Yamamoto M : Initial aggravation in intensive chemotherapy(abstract). *Kekkaku* 56 : 68, 1981
14. Shimamura K : Target point for the completion of short-course chemotherapy. *Jap J Chest Dis* 37 : 611, 1978
15. 신계철 : 결핵의 예방과 치료. 제85차 결핵 및 호흡기학회 학술대회 초록집 171면, 1997
16. 유세화 : 결핵 치료의 문제점. 결핵 및 호흡기질환 46 : 161, 1999
17. 홍영표 : 병발증 및 특수조건. 대한 결핵협회 대한 결핵 및 호흡기학회 결핵 제4판 221면, 1993
18. Cross FS, Long MW, Banner AS, Snider DE : Rifampin isoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculosis patients in US public health service cooperative therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 122 : 349, 1980
19. American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 134 : 355, 1986