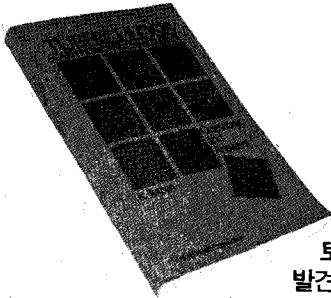


결	●
●	핵

# 결핵의 발견과 화학요법

## 항결핵화학요법 (14)

권 동 원 역 / 본회기술지원부장 · 결핵전문요



이글은 WHO가 1979년 제네바에서 발행한 토만저 「결핵의 발견과 화학요법」

(원제 : Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy-Questions and Answers)를 번역한 글이다. 연재가 끝나면 단행본으로 펴낼 예정이다.

### 단기화학요법의 최단기간과 최소복용 횟수

원래의 18개월이나 24개월에서 9개월이나 6개월로 화학요법의 전통적인 기간을 줄이는데서 오는 이득은 명확하다. 특히 개발도상국에서의 농촌지역에서 환자로 하여금 6개월동안만이라도 규칙적으로 약제를 복용하게 만드는 일이 아직은 어렵다. 결핵환자의 대부분이 알코올 중독과 사회부적응의 문제로 고통을 받고 있는 불안정한 하층계급에 속해 있는 도시상황에서도 역시 아주 짧은 기간을

갖는 잘 통제되는 화학요법만이 성공의 가능성이 높다. 또 다른 중요한 문제는 리팜피신의 높은 가격인데 이도 또한 치료 기간을 6개월이하까지 단축시키는 것을, 아니면 적어도 그 횟수를 줄이는 것을 바람직하게 만드는 요인이 된다. 따라서 보다 짧고 보다 값이 싼 처방을 추구하려는 이유는 명백하다 할 수 있다.

이러한 생각하에서 한 프랑스연구진이 매일 혹은 일주일 3번 투여되는 아이나(900mg) + 리팜피신(1.2g) 3개월 처방을 연구했다. 양처방은 매일 SM(1g)으로 보충되었다. 환자 모두가 세균학적으로 중등증 이상의 결핵을 가진 것으로 확진됐다. 매일 치료를 받는 47명의 환자중에서 7명(15%)의 재발이 있었으며 간헐치료를 받는 환자에서는 44명중 5명(11%)이었다. 3개월 화학요법 도중에 치료실패는 없었다.

연구자들은 두처방의 결과간에 통계적으로 유의한 어떠한 차이도 발견하지 못했다. (그 연구에 등록된 환자의 수는 비교적 작았다) 그러나 12명의 재발은 논외로 하고라도 2년이상의 추구조사를 받은 진전된 결핵을 가진 환자의 최소한

85%에서 치유가 달성됐다. 그 처방은 아마 PZA를 부가하거나 치료기간을 몇 주 늘림으로써 강화되었을 것이다.

총복용 횟수를 더이상 줄일 수 있다는 시사가 리팜피신과 아이나를 포함하는 간헐처방에 관한 두개의 연구에서 밝혀졌다. 양연구는 장기처방에 관한 것이었지만 몇가지 발견사실은 단기화학요법과도 관련이 있었다.

독일민주공화국의 한연구는 4주동안의 초기매일기를 가지는 일주일 1번 INH+RFP 처방과 그것을 가지지 아니하는 일주일 1번 INH+RFP 처방을 연구했다. 총치료기간은 52주였다. 모든 환자는 약제감수성기전을 가지는 배양 양성 공동결핵을 가지고 있었다.

전체적인 성공률은 약 95%로 높았다. 연구자들은 초기매일기는 이렇다할 이점은 가져다주지 않는다는 사실을 알아냈다. 체중 kg당 일주일 1번 15mg 이라는 RFP 양은 충분한 것으로 간주됐고 "플루" 부작용의 빈도도 통제할만 한 것이었다. 후자는 화학요법 16주후 크게 늘었다. 연구자들은 이에 따라 리팜피신은 4주이상 투여되서는 안되고 그 후에

는 SM으로 대체되어야 한다고 권고하였다. 이 기간에서 균음전이 약 95%에서 달성됐었고 리팜피신으로 인한 부작용은 겨우 환자의 4~8%에서 일어났었다. 4주일의 초기매일기에서의 총복용횟수는 75회이고 매일기를 가지지 않는 경우는 52회만으로 족했다. 이런 중요한 사실은 추후의 조사에 의해 보장됐다.

싱가포르에서 행해진 한연구는 체중 kg당 15mg의 아이나를 부가하는 일주일 2번의 리팜피신과 일주일 1번의 리팜피신을 비교했다. 양처방은 2주일 동안만 매일 투여되는 SM, RFP병합 INH 초기집중기를 포함했다. 등록된 481명의 환자 모두가 배양으로 확정된 직접도말검사상 결핵균에 양성인 객담을 가지고 있었다.

12개월후 일주일 1번처방의 균음전율은 평균 94%였다. 치료중 한명의 실패만이 일주일 2번군에서는 일어났다. 화학요법중 실패한 13명의 환자 모두가 아이나 신속아세틸화형이었다. 그때까지, 즉 2년이내의 재발률은 매우 낮았는데, 추구조사받은 400여명의 환자에서 오직 2명의 세균학적 재발이 일어났을 뿐이었다. 중요한 사실은 높은 성공률은 일주일 1번처방에 의해서 즉 64번의 적은 복용횟수로 달성될 수 있었다라는 것이다. 이러한 사실에 기초해서 연구자들은 3~4개월 동안의 50회처방의 개발이 탁월한 치료가능성을 가져올 것이라고 결론지었다.

### 결론

화학요법의 기간과 복용횟수를 최소로

**중요한 사실은 높은 성공률은 일주일 1번처방에 의해서 즉 64번의 적은 복용횟수로 달성될 수 있었다라는 것이다. 이러한 사실에 기초해서 연구자들은 3~4개월 동안의 50회처방의 개발이 탁월한 치료가능성을 가져올 것이라고 결론지었다.**

**단기화확요법의 이점은 명백하다.  
즉 복용량이 적어지면  
적어질수록 또 치료기간이  
짧아지면 짧아질수록  
환자에게 가는 편리성은 커지고  
또 환자가 협조할 가능성도  
커진다. 여기에는 만성적인  
약제독성의 위험이 작아지고 돈,  
의료시설과 보건요원이  
덜드는 이점이 또 있다.**

단축시키는 것은 개발도상국뿐만 아니라 선진국을 위해서라도 필요하다. 단기화확요법의 이점은 명백하다. 즉 복용량이 적어지면 적어질수록 또 치료기간이 짧아지면 짧아질수록 환자에게 가는 편리성은 커지고 또 환자가 협조할 가능성도 커진다. 여기에는 만성적인 약제독성의 위험이 작아지고 돈, 의료시설과 보건요원이 덜드는 이점이 또 있다. 이점은 숙련인력이 부족하고 외환보유액의 부족때문에 약제수입이 제한돼 있는 나라에게는 특별한 중요성을 가진다.

그러나 약제복용횟수와 치료기간을 줄이는 것은 논외로 치고라도 풀어야 할 문제는 남아 있다. 여기에는 치료전 감수성검사에 의한 예비조사없이 높은 초회 약제내성빈도를 갖고 있는 집단에서 성공적으로 적용될 수 있는 단기처방에 대한 필요성도 포함된다. 이점은 이러한 검사들이 신뢰할 수 없는 것으로 알려져 있기 때문에 더욱 중요하다. 신뢰성 있는 일상적인 감수성검사는 현재로는 몇몇의 실험실에서만 가능하나 이 실험실들은 모두 초회내성이 무시되도록 좋은 지역에 위치해 있다.

아직은 초기집중기의 필요성과 그 길이 그리고 단기 화확요법 바로 시작부터에서나 계속기에서의 간헐성에 대해서는 더 알려져야 할 것이 있다. 어떻게 간헐투여되는 리팜피신의 부작용을 줄이고 이러한 약제를 포함하지 않는 처방을 찾아내느냐 하는 것도 역시 숙제로 남아 있다. 단기화확요법에서의 PZA의 역할도 역시 추후의 연구에 의해 소상히 밝혀질 필요가 있다.

이를 위해 2개의 대규모 실험이(양자 모두 약 1,000명의 환자를 포괄한다) 개시됐다. 제 3차 동아프리카실험과 제 2차 홍콩연구가 그것이다. 중간결과가(화확요법종결후 6개월째) 최근에 보고됐다.

양실험은 초기매일거나 일주일 2번기에서의 아이나, 리팜피신, SM의 동반 약제로서의 PZA의 효과와 계속기에서 리팜피신이 없을 경우 PZA의 효과에 대해서 연구중이다. 리팜피신은 부작용 특히 "플루증후군"을 방지하기 위해 초기집중기에만 투여되는데, "플루증후군"은 리팜피신이 간헐적으로 4개월이상 투여될 때 보다 빈번하게 일어난다.

**제 3차 동아프리카실험.** 다음의 처방이 무작위로 할당되었다.

- 2 SHRZ/TH 2개월동안 SM, INH, RFP, PZA를 매일투여하고 이어 Tb<sub>1</sub>, INH를 매일투여.
- 1 SHRZ/TH 같은 처방이나 1달의 집중기만 있음.
- 1 SHRZ/S, H<sub>2</sub>, Z<sub>2</sub> 똑같은 1개월의 초기집중기에 이어 SM, IN

H, PZA를 일주일 2번 투여.

2 SHR/TH PZA만의 효과를 측정하기 위해 처음부터 PZA 없이 같은 처방.

모든 처방은 무작위로 6개월 동안 혹은 8개월동안 투여됐다. 8개월처방의 경우 아이나와 Tb, 이 7개월과 8개월째동안 매일 투여됐다.

초회감수성균을 가진 환자에서 화학요법중의 결과는 4개처방 모두에서 탁월하였다. PZA를 포함하는 처방은 그것을 포함하지 않는 처방보다 배양음성을 보다 빠르게 달성했다. 치료종결후 6개월 동안의 재발률은 6개월 처방의 경우 7~15%, 8개월 처방의 경우 0~15%였다. 아이나에 대한 초회내성은 약 20%의 경우에서 치료실패를 일으켰다. 부작용은 아주 빈도가 낮았는데 환자의 1%만이 처방을 변경하거나 7일이상씩 중단해야 했다.

제2차홍콩영국의학연구위원회연구. 다음 처방이 무작위로 할당되었다.

SHR 6개월동안 매일 SM, I NH, RFP

SHRZ/S<sub>2</sub> H<sub>2</sub> Z<sub>2</sub> 2개월동안 매일 RFP를 병합한 SM, INH, PZA투여. 이어 RFP없이 일주일 2번처방.

SHRE/S<sub>2</sub> H<sub>2</sub> E<sub>2</sub> PZA가 EMB로 대체된 것 빼고 두번째와 똑같은 처방

S<sub>2</sub> H<sub>2</sub> R<sub>2</sub> Z<sub>2</sub> /S<sub>2</sub> H<sub>2</sub> Z<sub>2</sub> 두번째와 똑같은

처방이나 초기집중기에서 4개약제가 4개월동안 일주일 3번 투여됨.

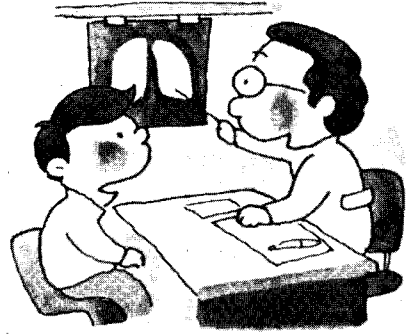
뒷부분의 3개처방의 기간은 6개월 혹은 8개월이었다.

화학요법중 실패는 1명뿐이었다. 치료중단후 6개월동안의 재발률은 EMB를 포함하지 않는 처방의 경우 낮았다. (6개월처방의 경우 3~5%, 8개월처방의 경우 1~2%) 그러나 EMB를 포함하는 처방은 높은 재발률을 보였다. (각기 18%와 9%) 약제독성은 특별한 문제가 아니었다.

연구결과 PZA가 단기화학요법에서 중요한 약제이고 그것은 EMB에 의해 적절하게 대체될 수 없는 것이라는 것을 확인했다. 8개월처방은 6개월 계속되는 처방보다 효과가 좋았다.



화학요법종결후 “동떨어져 뒤늦게 나타나는 배양 양성”(isolated positive cultures) 장기 화학 요법에서 이미 밝혀진 것처럼 세균학적 정지상태를 달성한 환자의 14~16%가 나중에 “동떨어져 뒤늦게 나타나는 배양양성”을 내보냈다. 그럼에도 불구하고 이 환자들은 거의 항상 치료된 상태로 남아있었다. 그러나 훌륭한 화학요법을 받은 후 “동떨어져 뒤늦게 나타나는 배양양성”(보통 몇 개의 균락으로만 구성되는)이 재발이 일어났다는 것을 의미하는 것은 아니고 그것이 불량한 예후를 가져온다는 것을 의미하는 것도 아니다.



어떤 경우에서는 대조연구에 의해 적절한 것으로 증명된 기간보다 긴 기간동안 화학요법을 실시해야 한다는 합리적인 근거는 있을 수 없다. 그러나 재발의 가능성을 한층 줄이려는 시도에서 사전 예비조치로서 치료기간을 연장하려는 경향이 있다. 예를 들면 100명의 환자를 6개월 대신에 9개월내지 12개월동안 치료함으로써 대강 2~5명의 재발을 예방할 수 있을 것이다. 이러한 이득은 표면적인 가치로만 파악할 수 없고 자원의 낭비는 차치하고서라도 불필요하게 치료받음에 따라 독성의 위험에 쓸데없이 노출되는 환자의 95~98%에서 발생하는 불리점과 상계, 평가되어야 한다. 더욱이 이러한 재발은 거의 항상 완전히 억제감수성인 균들에게 일어나고, 표준 억제처방으로 쉽게 그리고 성공적으로 재치료될 수 있다.

국가적 규모로 단기화학요법을 시행할 수 있을 것인가에 대한 여러 문제들이 풀리지 않고 남아있다. 그러나 이러한 문제들은 의료적인 성격의 문제가 아니다. 그래도 이런 문제들은 관련 지역 사회의 사회문화적 구조와 경제, 보건의료 전달 체계와 밀접하게 관련되어 있기 때문에 중요한 것이다. 따라서 이들 나라의 여러가지 상이한 상황에 적용시킬 수 있는 해결책을 찾아내기 위하여 체계적인 시행연구(Operational Studies)가 필요할 것이다.

단기화학요법이 일단 보편적으로 실시되면 그것은 결핵환자들에게 커다란 도움을 가져다주고 전세계의 결핵전망을 크게 호전시킬 수 있을 것이라는 사실은 의심할 수 없는 사실이다. †

실제상의 고려. 기술적인 어려움이 모두 해결되었다 할지라도 개발도상국에서