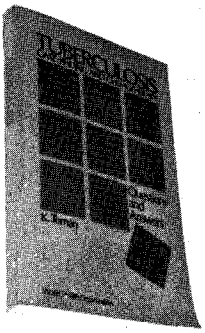

결핵의 발견과 화학요법

항결핵화학요법 33

권 동 원 / 본회 역학부장, 결핵전문의

이글은 WHO가 발행한 토만저 「결핵의 발견과 화학요법」을 번역한 글이다.

환자가 도말에서는 계속적으로 음성인데 배양에서만 양성인 경우 그의 임상적, 역학적인 의미는 무엇인가?

객담도말검경에 의해서 항산균을 발견할 수 있는 확률은 객담내에 있는 균의 농도와 직접적인 관계가 있다는 것이 증명되었다. ("도말검경상 양성인 객담 가검물에 얼마나 많은 결핵균이 있는가?"와 "도말검경을 얼마나 신뢰할 수 있는가?" 참조)... 객담 1㎖당 1,000개 이상 10,000개 미만의 항산균이 있을 때 도말검경상 양성결과가 나올 수 있는 확률은 약 40-50%이다. ㎖당 1,000개 미만의 균이 있을 때는 그 확률이 급속히 저하되어 약 90%에는 결과가 음성으로 나온다.

도말음성의 의미에 대하여 논의할 때는 기술상 혹은 운영상의 결함때문에 발생할 수 있는 모든 음성결과를 배제해야만 한다("객담도말검사상 위양성 혹은 위음성이 나타나는 주된 이유는?" 참조).

모든 착오의 근원을 제거하면 객담내에 있는 균의 수는 주로 그 균이 유래된 결핵병변의 형태에 의하여 결정된다. 따라서 직경이 약 2㎝인 공동(기관지와 통해 있는)속에는 약 1억개의 균이 있을 수 있다. 같은 크기라 해도 비공동성, 결절성 병변내에는 이보다 약 10만배나 적은 100-1,000개의 균이 있을 수 있다. 병변의 형태에 따라 균의 수가 상당히 다르다는 사실은 근본적으로 역학적, 치료적 및 진단적 중요성이 있다. 결핵성 폐공동을 지닌 환자의 객담내에는 엄청난 수의 균을 가진 연화된 괴사 덩어리들이 있으므로 직접도말검경상 양성으로 나타날 경우가 대부분일 것이다. 이

에 반해서, 단지 소량의 균을 배출하는 결절성, 피포화된 (encapsulated) 병변을 지닌 환자의 객담은 도말검경상 거의 변함없이 음성으로 나올 것이다. 배양이나 동물접종과 같은 정밀한 기법을 사용해야만 소수의 균을 가끔이나마 간헐적으로 증명할 수 있을 것이다.

소수의 균을 매번 증명한다는 것이 어렵다는 것은 다른 곳에서 이미 언급한 연구에서 밝혀졌다("도말검경 및 배양에 의한 객담검사를 반복 시행하면 추가로 발견되는 환자는 얼마나 되는가?" 참조). 지속적으로 흉부증세를 호소하는 194명의 환자로부터 각각 8개의 객담가검물(4개를 즉석에서 다른 4개는 밤새 뱉은 객담)을 수집하였다. 각각의 가검물을 가지고 도말표본을 1개씩 제작하고 배지가 들어있는 2개의 배양 튜브에 접종시켰다. 68명의 환자에서 결핵균이 있다는 것이 배양으로 확인되었고 이중 46명은 도말에서도 양성이었다. 즉 최소한 8개의 도말중 1개에서, 8개의 배양중 한개에서 양성이었다. 한편, 8개의 도말 모두에서 음성이었던 22명은 최소한 1개의 배양에서 양성이었다(표 1). 도말 및 배양에서 양성이었던 환자들에서는 거의 모든 가검물(94%)에 균이 있었지만 배양에서만 양성이었던 환자들에서는 대략 매 3번째 가검물에서만 균이 발견되었다. 후자에 속하는 환자들은 아마도 매일같이 균을 배출하지 않고 단지 산발적으로 균을 배출하는 것 같다.

따라서 세균학적 견지에서 환자를 크게 두 부류로 구분할 수 있다. 한 부류는 거의 모든 객담가검물에 다량의 결핵균을 배출하는 환자이고 다른 부류는 극히 소량의 균을 간헐적으로 배출하는 환자이다. 이 두 부류의 환자들도 임상 및 역학적인 면에서 서로 다를 수 있을 것이다.

> "배양에서만 양성인 초기의 도말음성 병변은 예후가 이전에 생각했던 것 보다 훨씬 좋아 자연치유되거나 극소수만이 악화 또는 예방될 것이다."

객담의 세균학적 상태 및 임상적 예후

화학요법 이전시대의 결핵치명률(결핵치명률은 결핵환자가 결핵으로 사망하는 비율이다)에 대한 믿을 수 있는 정보가 부족하다. 이는 일부는 진단전에 증상이 지속된 기간에 의하여 결핵이 실제적으로 발생한 시기를 추정하기 힘들기 때문이고 또한 일부는 환자의 병력이나 병원의 보고서로 부터 통계적으로 치명률을 유도해 내기 어렵기 때문이다. 개방성 공동이 있는 1,500명의 결핵환자

표 1
세균학적으로 확인된 68명의 결핵환자 (46명은 도말 및 배양양성이고 22명은 도말음성 배양양성)로부터 수집한 544개의 객담 가검물을 배양한 결과*

환자의 부 류	환자수	검사한 가검물 수	배양양성 수	배양양성 %	배양음성 수	배양음성 %
도말양성 배양양성	46	368	347	94.3	21	2.7
도말음성 배양양성	22	176	62	35.2	114	64.8

*개개의 환자로부터 8개의 객담가검물(4개는 즉석에서 뱉은 담이고 4개는 밤새 뱉은 담)을 수집하고, 각각의 가검물을 가지고 도말 및 배양검사를 동시에 실시하였다

의 운명에 관해 50년전 미국에서 실시한 한 연구에서는 예후가 "절망적"인 것으로 나타났다. 개방성 공동이 있으면서 거의 대부분 도말양성인 20,000명이상의 구라파 결핵환자의 생존기간에 대한 가장 큰 통계자료 편집물 중의 하나에 의하면 5년간의 추적조사 기간내에 사망한 비율은 48%에서 77%사이 이었다. 약 9,000명의 환자에 대해 추적조사를 한 후 생명표 방법으로 분석한 연구에 의하면 객담의 세균학적 상태가 생존의 예후를 알리는 "결정적"인 신호(Sign)이었다.

하여튼, 화학요법이 도래되기 전에는 도말양성 결핵환자의 예후가 어두웠다는 것은 의심의 여지가 없다. 치료를 했지만 실패되어 직접 도말검경상 객담에 지속적으로 균이 양성으로 나오는 환자들도 여전히 예후가 좋지 않다. 한편, 이따금씩 소량의 균을 배출하는 것으로 보고된 환자들은 화학요법이 도래되기 전이라도 정상적으로 생존할 수 있는 확률이 높았었다. 성공적인 화학치료를 하여 비활동성이 되었다가 분리양성배양(isolated positive cultures)을 나타내는 환자도 정상적인 생존 확률이 높았다. 그러나 임상적 예후와 같은 다양한 원인이 작용하는 문제를 예를 들면 객담내의 균수와 같은 단일요인으로 설명한다는 것이 현명하거나 적절하지 못할 수가 있다.

치료하지 않은 결핵이 어떻게 진행될 것인가에 대해서는 많은 수의 복잡한 내인성 및 외인성 변수가 중요한 역할을 한다. 그럼에도 불구하고, 건락화되고 엄청난 수의 균을 가지고 있는 공동이 형성되어 기침에 의해 균이 배출되고 객담에 균이 배출되는 폐결핵으로 진행하는 것은 서로 의존하는 사건이 연속적으로 일어나는 것으로서 그 마지막 고리는 도말검경에 의한 항산균의 증명이다.

한편, 소수의 균을 함유하고 배출하여 배양에 의해서만 균이 증명될 수 있는 폐병변을 가진 대부분의 환자들은 도말양성환자와 비교하여 볼 때 예후가 좋다. 일정한 간격을 두고 역학조사를 반복했던 남부인도에서 새로 발견된 환자의 운명을 조사하였다. 그들의 병이 발견될 당시 도말음성(2개의 가검물) 배양양성이었던 환자 중에서는 1/2이상이 18개월내에, 약 2/3이상이 3년내에 완치(즉, 도말 및 배양음성)된 것으로 분류되었다. 더구나 초과사망률은 도말양성환자 사망률의 약 1/3이었다. 따라서 매우 가난한 농촌인구의 생활조건하에서 치료를 하지 않아도 도말음성 배양양성 환자의 예후는 비교적 좋았다.

분명히 도말음성·배양양성인 신환은 비교적 예후가 좋다는데 대한 다른(부정적)증거가 있다. 엑스선검사를 반복실시하면 모든 환자를 조기에 즉 질병의 범위가 경증이고 병변(들)내에는 배양에 의해서만 증명될 수 있는 소수의 균이 있는 단계에서 발견할 수 있기 때문에 진행되고, 파괴되고, 도말양성인 결핵의 발생을 막을 수 있다고 널리 믿어졌다. 또한 이러한 환자들은 증세가 거의 없어서 무분별한 집단엑스선검사를 해야 잘 발견될 수 있다고 생각되었다. 그러나 놀랍게도 이 가정은 시험을 견디지 못했다.

조심스럽게 실시한 한 장기관찰연구

(longitudinal study)에서 한 지역 주민들을 2~3년 간격으로 엑스선검사와 세균검사를 실시하였다. 대상인구를 거의 전부(95%) 검사하였다. 매번 검사할 때마다 작은 엑스선상의 병변을 가지고 있고 도말음성(3일간 연속적으로 수집한 가검물)·배양양성인 신환들을 상당수 발견하였다. 이러한 환자들에게 즉시 화학치료를 실시하여 성공적으로 치료하였다. 이 가설에 의하면, 이 환자들은 진행되고, 파괴되고, 도말양성인 결핵으로 악화 발전되는 것이 예방된 것이다. 그러므로 새로운 도말양성환자의 발생빈도가 급격히 줄어들 것으로 일반적으로 예상되었다.

그러나 이러한 적극적인 환자발견 및 치료대책은 놀랍게도 거의 실효를 거두지 못했다. 검사 때 마다 그리고 검사 사이에 모든 비상한 노력을 기울였지만 발견된 신환 중 상당수가 이미 상당히 병이 진행된 상태이었고 도말양성이었다.

네델란드의 경험도 이와 유사했다. 전 인구를 대상으로 광범위한 집단엑스선 검진사업을 3년 주기로 실시하였다. 17년 동안 일반대중의 열렬한 참여와 함께 활발한 환자발견 정책을 적용하였고, 전체적인 신환발생률은 감소하고 있었지만 신환자 중 도말양성 환자의 비율은 실제적으로 변함이 없었다.

왜 이 가정이 실패했으며, 왜 양성환자의 발생이 예방검진을 통하여 실제적으로 감소되지 않았는가? 주요한 이유는 다음과 같다.

(1) 새로운 도말양성 결핵으로 진행하는 역동(dynamics)이 그 가정과 일치하지 않고,

(2) 배양에서만 양성인 환자의 예후는 거의 대부분의 경우에 일반적으로 생각되는 것보다 훨씬 좋다.

2~3년 간격으로 전 인구를 엑스선검사하면 모든 환자를 초기단계에 발견할 수 있다는 가정은 성인에 있어서 결핵은 일반적으로 경증병변("초기침윤")으로부터 시작하다가 치료하지 않으면 모두 진행된 도말양성 결핵으로 차츰차츰 발전한다는 가정에 근거를 두고 있다("폐결핵이 어떻게 발전하며 어떻게 초기단계에서 그것을 발견할 수 있는가?" 참조). 따라서 후자는 언제나 만성과정의 결과로 생각되었다. 그러나 감시하에 있는 인구를 조사하였더니 새로 발견되는 도말양성 환자들은 일반적으로 병이 임상적으로 지각할 수 있는 초기 단계를 거치지 않고 급속히 전진된다는 것이 나타났다. 그러므로 도말양성환자의 발생은 해마다 엑스선검진을 반복하여도 거의 영향을 받지 않는다("정기적인 집단엑스선검사에 의한 환자발견의 역할은 무엇인가?" 참조). 만약 초기병변들이 모두 반드시 악화된다면, 집단검진의 반복실시와 발견된 모든 초기병변의 치료는 정말로 후속 검진에서 발견될 도말양성 신환자 수를 크게 감소시킬 수 있을 것이다. 그러나 그렇지 않다. 왜냐하면 배양에서만 양성인 초기의 도말음성 병변은 예후가 이전에 생각했던 것 보다 훨씬 좋아서 대부분의 그러한 병변들은 자연치유되거나 아니면 변함이 없는 것이 증명되었기 때문이다. 단지 극소수만이 악화되므로 단지 극소수의 도말양성환자만이 예방될 것이다. ✝