

## 폐결핵의 치료 2

이 글은 본회 결핵연구원 홍영표 원장이 결핵치료의 이론과 화학치료, 특히 임상면에서 빠짐없이 집필한 내용을 가지고 결핵학회에서 제작한 「폐결핵의 치료」 책자를 옮긴 글이다. (편집자 주)

### 결핵병변과 결핵균

결핵병변에 따라 그안에 있는 결핵균의 상태 및 수가 각각 다르며 작용하는 약제도 다르다(그림 2 및 3). 세포(대식세포, macrophage)안은 산성환경으로서  $10^4$  내지  $10^5$ 의 결핵균이 있다. 이들에 대해서는 PZA가 작용을 한다. 공동벽은 처음 염증이 활발하게 진행될 때는 산성이나 그후에는 중성으로 된다. 그러나 후에도 중성으로 된 병변내부에 산성 미세환경(acid microenvironment)이 섞여 있다고 한다. 여기에는 대체로  $10^7 \sim 10^8$ 의 결핵균이 있는 것으로 추정되고 있다. 이 결핵균들은 활발하게 그리고 빠르게 증식을 하고 있다. 한가지씩 약을 투여해서 각 약제의 효과를 비교한 경우를 보면 이들에 대해서는 INH가 가장 유효하고 RMP, SM은 그보다 작용이 약한 것으로 판단되었다. 건락성병변(solid caseous lesion)내는 중성이며 산소의 공급이 저조하다. 따라서 결핵균은 서서히 증식하거나, 휴면상태에 있다가 가끔 수시간 또는 수일간씩 대사

(spurts of metabolism)를 한 후 다시 휴면상태에 들어가는 결핵균(semi-dormant bacilli)이 있다. 이런 상태에 있는 결핵균의 수는  $10^5$ 를 넘지 못하리라고 추정한다. 이들에 대해서는 RMP가 작용을 한다. 마지막으로 대사를 하지 않으면서도 계속해서 생존해 있는 휴면상태의 균이 있다. 이들은 dormant bacilli라고 하며 결핵약이 작용을 하지 못한다. 이들의 대부분은 그대로 남아 있다가 숙주가 후에 사망함에 따라 함께 소멸하거나 숙주의 면역에 의해서 소멸

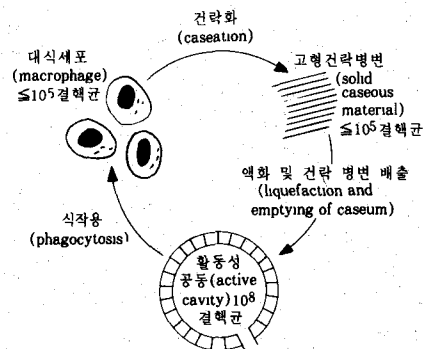


그림 2 사람의 결핵병변에 있어서의 결핵균

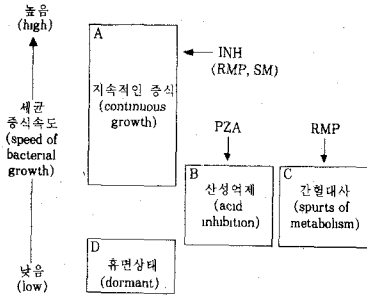


그림 3. 결핵균 분포

되는 예도 있다고 생각된다. 일단 치유되었던 폐결핵이 재발하는 것은 어떤 계기에 이들이 다시 대사를 시작하여 계속 증식을 하기 때문인 것으로 풀이되고 있다.

따라서 초치료에는 INH, RMP 및 PZA가 필수약제가 된다. 그러나 이차 내성(primary drug resistance) 또는 초회내성(initial drug resistance)의 율이 높은 지역에서는 약제내성획득을 예방하기 위하여 이들 외에 초기 집중치료기에 따른 약 한가지(SM 또는 EMB)를 더 첨가한다.

### 항결핵 약제의 항균 작용기전

결핵약제는 동반약제의 약제내성획득을 방지하는 정도, 치료초기에 있어서의 살균작용(early bactericidal activity)의 정도, 그리고 semi-dormant bacilli나 산성환경인 세포내의 균에 작용하는 정도 등에 따라 몇 구분으로 나눌 수 있다. 그리고 간헐치료에서의 작용정도 별로도 나눌 수가 있다(표 3). 예를 들면 PZA는 동반약제의 내성발진을 예방하는 능력은 매우 낮으나 병변내의 멸균작용(sterilising activity)은 매우 강하

다. 항결핵화학치료의 주목표는 병변내의 급속한 살균 및 멸균이다. 따라서 최신 단기치료에는 이들 조기살균작용이 있는 약제와 멸균작용이 있는 약제들을 병합해서 사용하여야 한다. 그에 더해 여기에서 멸균작용은 거의 없거나 미약 하더라도 약제내성획득을 방지하는 작용이 있는 약(EMB/SM)을 첨가함으로써 치료개시시에 이미 존재해 있는 초회내성균을 제어하도록 한다.

각 약제의 결핵균에 대한 작용기전은 다음과 같다. INH는 증식하고 있는 결핵균의 mycolic acid합성을 억제하며 세포막의 투과성을 높인다. 이에 따라 결핵균은 항산성을 상실한다. RMP는 감수성이 있는 균의 messenger RNA의 복사(transcription)와 합성을 차단함으로써 단백질합성을 저지한다. PZA의 작용기전은 불분명하다. SM은 균의 단백질합성에 장애를 준다. EMB의 작용기전도 확실치는 않으나 RNA합성에 장애를 주는 것을 추측하고 있다. TB<sub>1</sub>의 작용기전은 불분명하다. PAS는 folic acid 합성이나 철분섭취에 장애를 주는 것으로 생각하고 있다. PTA/ETA는 INH와 작용이 비슷하여 mycolic acid 합성에 장애를 준다. CS는 세포벽의 peptidoglycan 합성에 있어서의 alanine 이용에 장애를 준다.

표 3 항결핵제의 작용정도

작용정도	약제내성획득예방	조기살균작용	멸균작용	간헐치료
높음	INH, RMP	INH	RMP, PZA	INH, RMP, EMB, SM, PZA(?)
	EMB, SM	RMP, EMB	INH	
	PZA	SM, PZA	SM	
낮음	TB <sub>1</sub>	TB <sub>1</sub>	EMB, TB <sub>1</sub>	TB <sub>1</sub>

Mitchison(1988)

## 결핵에 대한 일반치료

항결핵치료가 확립이 되기 이전에는 안정, 영양, 신선한 대기가 결핵치료에 중요하다고 인정되었었다. 그러나 항결핵화학치료를 성공적으로 시행할 수 있게 된 이후에는 환자가 심하게 쇠약되어 있거나 호흡기증상 등 증상들이 심하지 않는 한 입원하거나 안정을 할 필요가 없게 되었다. 1950년대 중반에 인도의 「마드라스」에서 요양원입원안정치료와 재가통원치료를 비교한 바 효과에 아무런 차이가 없다는 것이 증명되었다. 그 후 세계의 여러 곳에서 추시를 시행하고 이 사실이 확인이 되었다. 이 이후 결핵의 통원치료가 세계적으로 보편화되었고 우리나라에서도 이 방법을 원칙으로 하고 있다.

영양도 골고루 알맞게 섭취하면 된다. 영양을 과도하게 취할 필요는 없다. 결핵치료에 효과가 있는 특별한 음식도 없으며 또 결핵치료에 해가되는 음식도 없다. 따라서 영양실조가 없는 한 비타민 등 영양제를 복용할 필요가 없다. 소위 간장강화제, 해독제들도 원칙적으로 쓸 필요가 없다.

산이나 바다에 가서 신선한 공기를 마셔야 한다고 했던 것도 과거의 일이 되었다. 이제는 도시에서도 얼마든지 고칠 수가 있다.

## 항결핵 화학치료의 연혁

1944년 SM이 분리되고 같은 해에 PAS의 시험에 이어 여러 임상시험을 거쳐 처음으로 사람에게 쓸 수 있는 유효한 항결핵제를 얻게 되었다. 초기의 임상시험 및 경험에서 약제내성출현 때문에 완

전한 치료가 불가능했던 것이 1952년 INH가 도입되면서 이들 3제의 병용치료에 의해서 폐결핵은 고칠 수 있게 되었다. 이 치료처방에 의해서 규칙적으로 충분한 기간동안 치료를 할 수 있었던 환자는 대부분이 치료되었으나 그렇지 못한 환자가 적지 않아서 지역에 따라 치료실패환자도 적지 않았다.

조기중단 및 불규칙치료가 치료실패의 가장 큰 원인이 되었다. 이 문제를 해결하기 위해서 틀림없이 복약 및 주사할 수 있도록 하는 감독간헐치료(supervised intermittent chemotherapy)가 개발되었고 일부 지역에서는 성공을 거두었으나 세계적으로 보편화되지는 못하였다.

그간 TB<sub>1</sub>, PZA, CS, KM, ETA, CPM 등이 개발되었으나 초치료약으로는 적합치 않아서 재치료에 이용되었다. 1960년초에 EMB가 나온 후 PAS를 대체할 수 있게 되어 INH+EMB+SM이 한 때 장기초치료의 표준처방으로 많이 이용되었었다. 1960년대말에 RMP의 우수한 임상효과가 입증되었고 초기에는 재치료에 쓰여져서 많은 초치료실패환자들이 재치료에 성공하게 되었다.

그러다가 점차 RMP를 초치료에 이용하기 시작했고 드디어는 단기치료가 가능하다는 것이 동물시험 및 대조임상시험에서 증명되었다. 한편 초기에는 부작용이 많다고 하여 재치료에만 이용되었던 PZA의 멸균효과가 밝혀져서 이제는 RMP 및 INH와 함께 쓰므로써 과거보다 훨씬 편하게 그리고 짧은 기간동안의 치료로 환자를 치료할 수 있게 되었다.

## 항결핵 화학치료의 원칙과 목표

항결핵약제의 효력은 항균력(antibacterial activity), 안정성(safety) 그리고 수용성(acceptability)에 의해서 좌우된다. 항균력은 약제의 혈중농도와 결핵균에 대한 최저발육저지농도(minimal inhibitory concentration)의 비율에 따라 다르다. 병변의 종류 또는 세포내외에 따라 결핵균의 개체군(population)이 다르고 이에 따라 항결핵약제의 작용도 달라진다는 것은 이미 말한 바가 있다. 또한 자연균주(natural strain)에 있어서의 약제에 대한 내성균주의 분포 비율에 따라 달라진다. 이러한 조건에 따라 항결핵약제는 전술한 바와 같이, 살균제, 멸균제 또는 정균제(bacteriostatic agents) 등으로 나눌 수가 있다. 안전성은 통상용량에 있어서의 독성 부작용의 정도에 따라 다른데 중독량과 통상용량과의 차가 많을수록 안전하다. 환자에 의한 수용성은 복약하기가 편한가 혹은 그렇지 않은가에 따라 달라진다. 따라서 가장 좋은 약제라면 항균력이 강하고 안전하며 수용성이 높은 약제를 말하며 여기에 약가도 고려에 넣어야 한다. 너무 비싼 약이면 모든 환자가 쉽게 쓸 수가 없다.

폐결핵에 대한 화학치료의 원칙은 첫째 항균력이 강한 약제의 병합에 의한 적절한 처방을 쓰는 것이며, 둘째 규칙적으로 써야 하며, 셋째 처방마다 정해진 기간동안 써야 하는 것이다. 특히 초기의 집중치료기에 몇가지 강력한 항결핵약제를 병합해서 치료하는 의의는 감수성이 있는 약제들을 사용하여 결핵균의 대사과정의 여러 부위에 일시에 타격을 주어 가능한한 대량의 결핵균을 신속

하게 소멸시키고 동시에 약제내성균이 선택되어 증식하는 것을 방지하는데 있다. 따라서 치료초기에는 일정한 기간동안(대개 2개월) 3제 또는 4제병용치료를 하고 그후에는 2제 내지 3제병용에 의한 치료를 한다. 치료처방은 치밀하고 엄격하게 이루어진 대조임상시험에 의해서 그 효과가 확증이 된 처방을 써야 한다. 어림짐작에 의한 처방결정은 절대로 해서는 안된다.

항결핵화학치료의 목표는 첫째 병변내의 멸균, 둘째 병변의 원상회복 내지는 가능한 한의 개선, 셋째 증상 징후의 소실 또는 가능한 한의 개선, 그리고 마지막으로 재발없는 치료를 하는데 있다. 그런데 현재 우리가 가지고 있는 항결핵화학치료제는 항균제이다. 항균제로서 할 수 있는 것은 정균, 살균, 또는 멸균 작용이기 때문에 결국 임상적으로는 객담내(또는 다른 가검물) 결핵균의 음전화가 치료의 목표가 된다. 항균제인 항결핵제는 병변자체에 대해서는 아무런 영향도 미칠 수가 없다. 다만 병변내의 결핵균이 없어지지 않고 시간경과에 따라 위축이 될 뿐이다. 그러므로 병변을 반영하는 흉부엑스선 사진상의 변화는 제한을 받게 된다. 그래서 실제로는 크건 작건간에 유잔병변(residual lesions, 공동도 포함)이 남게 마련이다. 증상징세는 병변의 정도에 좌우되므로 유잔병변이 광범위하게 남으면 증상징후도 정도의 차이는 있을 것이나 계속 남을 수가 있다. 화학치료의 원칙을 정확하게 지켜서 치료를 하면 재발의 위험은 거의 없게 된다. †