

결핵의 화학요법

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 경 옥

The Current Chemotherapy of Tuberculosis

Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University College of Medicine, Kwangju, Korea

금세기에 들어와 서방산업국가들에서는 결핵의 유병률이 감소되다가 10~15년전부터는 다시 증가되기 시작하고 있고 개발도상국가에서는 아직도 결핵의 감염율이 높은 상태를 유지하고 있는데, 미국 질병 통제센터(CDC)의 통계에 의하면 전세계적으로 1990년부터 2005년 사이에 활동성 결핵의 신환 발생환자는 매년 7.5백만~11.8백만씩 증가하고 발생률은 인구 10만명당 143~176명으로 결핵에 의한 사망률은 매년 2.5~3.5백만씩 증가 될 것으로 추정하고 있다.

이상과 같이 결핵이 다시 증가되는 가장 큰 원인은 후천성 면역결핍증후군(HIV)감염의 창궐과 관계가 있으며, 동시에 약제내성환자의 증가가 결핵의 치료와 퇴치에 대한 효과를 위협하고 있고, 또 국가 결핵퇴치 사업에 있어서 정책 입안자들의 결핵에 대한 무관심과 안이한 대책이 결핵환자의 증가에 대한 중요한 한 원인이 되고있다.

우리나라에서는 1965년 전국 결핵 실태조사에서 폐결핵의 유병률이 5.2%이던 것이 1990년의 조사에서는 1.8%로 현저히 감소하고 있으나, 아직도 75만명의 결핵환자 중에서 30여만명만이 치료를 받고 있는 실정을 감안하면 아직도 결핵에 대한 경각심을 완화할 수 있는 시기가 아닌 것으로 생각된다.

특히 1990년의 조사에서와 같이 노인층에서 유병률이 증가하고 있는 것이 세계적인 추세이며, 또한 이들

노인층이 항결핵요법에 대한 부작용의 발현율이 높기 때문에 결핵환자의 치료시에는 항결핵 약제의 부작용에 대한 충분한 이해가 있어야하고 치료 약제의 정확한 선택과 병합요법 및 투여방법과 기간을 숙지하고 있어야한다.

항결핵 약제

1. 항결핵 1차 약제

1) Isoniazid(INH)

*M. Tuberculosis*에 대하여 살균적(bactericidal)으로 작용하고 신속히 증식하는 결핵균과 비교적 휴민기의 결핵균에 효과적으로 작용한다. 또한 결핵에 대한 화학예방 약제로서 단독으로 사용한다.

용량은 3내지 5 mg/kg으로 보통 300 mg을 사용한다. 간 손상이 가장 중요한 부작용으로 35세 이하에서는 0.3%, 65세 이상에서는 5%의 빈도를 보인다. 대개 치료 1~2개월 이내에 약 10%의 환자에서 SGOT, SGPT가 일시적으로 증가할 수 있으며 치료를 계속하면 정상화 되는데 만일 처음 기초치보다 3내지 5배 이상 증가할 때는 투약을 중지하고 정상화된 뒤에는 소량부터 다시 시작해 본다. 그러나 간독성 부작용을 알지하지 못하고 계속 투약시에는 10%에서 사망하는 것으로 보고되어 있다.

그이외의 부작용으로는 pyridoxine(B6)결핍에 의한 말초 신경염이 있는데, 1일 10 mg투여로 예방할 수 있고 말초신경염이 동반시에는 1일 100 mg을 투여한다. 그러나 INH 300 mg을 투여하고 있는 경우는 거의 문제가 되지 않으며, 따라서 B6을 예방적으로 투여할 필요는 없다.

2) Rifampin(RFP, RIF, RMP)

지속적 또는 간헐적으로 증식하는 결핵균과 특히 반고체성 건락화 물질에 존재하는 결핵균을 살균시키는 가장 효과적인 약제이다, 체중 50 kg 이하는 1일 450 mg, 이상은 600 mg을 투여한다.

부작용으로는 간장애가 3%에서 보고되는데 INH와 RFP를 복합투여시는 8%에서 관찰되고, 그 이외에는 위장관장애, 피부발진, 혈소판 감소증에 의한 자반증이 있다. 특히 고용량 간헐적 투여시 안면홍조, 오심, 구토, 복통과 독감과 비슷한 증상(발열, 오한, 근육통)을 보이기도한다. 또한 RFP 복용시 소변을 비롯한 체분비물이 오렌지색을 정한다는 것을 미리 알려 주어야 한다.

3) Pyrazinamide(PZA)

대식 세포내의 산성환경에서 처음에는 신속하게 정균작용을 나타내고 세포내에서 서서히 증식하는 결핵균에 대하여서는 천천히 살균작용을 나타낸다. 상용량은 1일 1.5~2.0 g 이다.

주요한 부작용은 2~3%에서 간장애를 초래하지만 단기요법에서 처음 2개월동안 INH, RFP와 PZA를 투여하게 되는데, 이때 INH, RFP 투여시의 간장애 빈도 3~5%와 비슷하기 때문에 실제로 임상에서 PZA의 간독성은 상용량(1.5~2.0 mg/일)에서 문제가 되지 않는다. 그 이외에 뇨산증가와 광과민성 피부반응등이 드물게 보고된다.

4) Ethambutol(EMB)

상용량(15 mg/kg)에서 정균작용을 보이며 EMB는 결핵균의 내성발현을 억제하는 목적으로 투여된다.

중요한 부작용은 후안구 신경염으로 상용량에서는 1%이하 이다. 시력감퇴와 중심성암점(scotoma), 색약 또는 색망의 증상이 있으면 곧바로 투약을 중지한다. 그이외에 뇨산증가와 통풍을 나타낼 수 있다.

5) Streptomycin(SM)

세포외의 알칼리 환경에서 강력한 살균작용을 나타

내지만 현재 결핵 치료에 잘 사용되지 않고 곧 제외 될 형편에 있다. 이는 투여의 불편함과 주사시의 통증, 주요한 부작용으로 전정기능 장애(어지러움, ataxia)와 청력장애, 신독성 등이 이를 기피하는 원인이 된다.

일반적으로 투여 총용량이 100~120 gm을 초과해서는 안된다.

2. 항결핵 2차 약제

2차 약제에는 Para-aminosalicylic acid(PAS), Ethionamide(ETH), Cycloserine(CS), Capreomycin(CM), Kanamycin(KM), Thioacetazone(TH) 등이 있는데, 이들은 1차 약제에 의한 내성 획득으로 치료가 실패하였을 때 동원 된다.

그러나 대부분 중독한 부작용 때문에 복용이 어렵고 장기간 사용할수 없기 때문에 치료에 대한 효율성은 현저히 낮아 실제로 임상에서 사용하기가 대단히 어렵다.

1) Para-Aminosalicylic Acid(PAS)

과거에 많이 사용했던 표준 치료제이며 정균작용을 나타내는 항결핵제이다. 용량은 150 mg/kg경구 투여이고 최대용량은 1일 10~12 gm이다. 부작용으로는 위장장애(오심, 구토, 설사), 과민성 반응이 5~10%에서 보이며 드물게는 간염을 나타낸다.

2) Ethionamide(ETH)

INH의 유도체로 항결핵 정균작용이있고 250 mg 정으로 공급되고 용량은 15~20 mg/kg을 경구투여하고 최대용량은 1일 1.0 g이다.

부작용은 위장장애(오심, 구토, 식욕부진)와 복통이 있으며 드물게는 간염도 있다.

3) Cycloserine(CS)

항결핵 정균작용이 있고 250 mg capsule로 공급되고 용량은 15~20 mg/kg으로 최대용량은 1일 1 g다. 부작용으로는 정서불안, 행동장애, 경련, 말초신경염을 나타낼 수 있으므로 정신과적인 병력이 있는 환자는 사용을 피해야한다.

4) Capreomycin(CM)

주사제이고 용량은 15~30 mg/kg 이고 최대용량은 1 g이다.

부작용은 streptomycin과 비슷하나 청력손실이 3.2~9.4%에서 나타난다.

5) Kanamycin(KM)

주사제이고 용량과 부작용은 Capreomycin과 같다.

3. 새로운 항결핵제

1) Quinolone 계

몇가지 fluoroquinolone계 제제들이 항결핵 효과를 보이는 데 이는 세균번식에 필요한 DNA gyrase를 억제하는 작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며, ofloxacin(800 mg/day), Ciprofloxacin(1,500 mg/day), Sparfloxacin(200~400 mg/day)이 현재 2차약제로 가끔 이용되고 있다. 어린동물 실험에서 연골 장애를 초래함으로써 소아와 임신부에서는 사용하지 않는 것이 좋다.

2) Rifamycin 유도체

Rifamycin의 유도체로 rifampicin과 교차내성을 나타내며 rifampicin보다 간독성이 적고 반감기가 긴 것이 특징이다. Rifabutin과 Rifapentin이 실험적으로 사용되고 있다.

3) β -Lactam 계

Mycobacteria는 β -lactamase를 산출함으로써 반합성 β -lactam항생제인 amoxicillin에 β -lactamase 억제제인 clavulanic acid를 부가하여 투여시 항결핵효과가 있음이 밝혀지고 있다.

4) Macrolide 제제

새로운 반합성 macrolide인 roxithromycin, clarithromycin, azithromycin 등이 M.tuberculosis와 일부 M. avium 등의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 아직 임상에서는 사용이 안되고 있다.

5) Clofazimine

원래 나병치료에 사용되었던 약제로 결핵균에도 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 부작용으로는 피부착색과 위장장애가 있다. 다약제내성 결핵치료에 사용된다.

항결핵 화학요법제의 선택과 치료원칙

화학치료는 약제의 병합이 적절해야하고 규칙적으로 복용해야하며 충분한 용량으로 충분한 기간동안 치료를 해야한다. 과거 INH, EMB, SM 등에 의한 결핵치료는 대개 18~24개월이 소요되었으나 오늘날 INH, RFP를 주요약제로 투여할 때는 6개월 내지 9개월 단

기요법이 표준치료방법으로 시행되고 있다. 즉 초기 2개월간의 집중치료기와 4개월내지 7개월의 후기유지 및 연속치료기로 구분되는데(two-phase chemotherapy), 초기 집중치료기에는 감수성이 있는 3~4약제를 사용하여 일시에 신속하게 결핵균을 사멸시키고 약제내성의 발현을 억제한후 후기유지 치료기에는 대개 2약제로 병용 치료 하는 것으로 되어 있다.

1. 초치료

1) 배양양성, 감수성균 폐결핵의 치료

미국 ATS가 추천하는 6개월 단기요법의 약제조합은 초기 2개월간 INH, RFP, PZA를 투여하며 집단내의 INH내성균 발현율이 4% 이상인 지역에서는 EMB 혹은 SM을 추가하여 4제 병용요법을 시행한후 후기유지 치료기의 4개월간은 INH, RFP양제를 병합투여한다.

우리나라에서는 현재 INH내성균의 발현율이 27%를 상회하기 때문에 초기 2개월간 INH, RFP, PZA, EMB 혹은 SM등 4제 요법으로 시행하고 후기 4개월간은 INH, RFP, EMB 3제요법을 추천하고 있다. 만일 PZA를 사용할 수 없는 경우에는 9개월 요법이 시행되는데 9개월 동안 INH, RFP를 투여하게 된다. 그러나 INH내성균 발현율이 4% 이상인 지역에서는 초기 3개월간 INH, RFP, EMB 혹은 SM을 투여하고 후기 7개월간 INH, RFP양제를 투여하게 되는데, 우리나라에서는 역시 후기 7개월 간에도 INH, RFP, EMB의 3제 투여를 추천하고 있다.

약제투여방법은 1일 1회 투여를 원칙으로하고 6개월 내지 9개월간 매일 투여할 수 있고 간헐요법으로는 초기 2개월간은 매일, 후기 4~7개월은 1주 2~3회의 간헐 투여방법으로 시행할 수 있으며 처음 2주간은 INH, RFP, PZA, EMB혹은 SM을 매일, 다음 6주간은 상기 약제를 1주 2회, 다음 18주간은 INH, RFP 2약제를 1주 2회 투여하는 방법도 있다. 이러한 간헐요법은 직접 관찰요법(directly observed therapy, DOT)시에 효과적으로 이용될 수 있다.

이상의 방법으로 치료 실패율은 대개 1% 이하이고 재발율은 1.4%로 보고하고 있다. 또한 INH와 RFP도 동시에 사용할 수 없을 때 즉 INH, EMB, SM을 투여 시에는 치료기간은 적어도 12개월 이상이어야 하고

corticosteroid를 투여시에도 역시 12개월 이상치료를 하여야 한다.

2) 도말 및 배양 음성 활동성 폐결핵 치료

미국 ATS에서는 4개월 요법으로 초기 2개월은 INH, RFP, PZA를 투여하고 후기 2개월은 INH, RFP양제를 투여하는 것을 추천하고 있는데, 이러한 방법은 흉부 X-선상 치유결핵의 음영을 보이면서 tuberculin양전을 보인 성인이나 규폐증 환자에서 12개월 INH화학요법을 대체하는 방법으로도 이용될 수 있다.

2. 재치료

1) 감수성균 재발환자

INH, RFP를 포함한 약제에 의하여 치료가 종결되고 균음전이 이루어진후 재발하였거나 또는 충분한 기간 치료하지 않고 재발된 경우는 대개 감수성균에 의한 재발이기 때문에 과거에 사용하였던 약제를 그대로 사용하면된다.

2) 치료실패 및 내성균 재발환자

전술한 치료방법으로 6~9개월간 치료하였을 때 대개 4개월 후에는 98%가 균음전이 됨으로 5~6개월 이상 치료하여도 객담배양 결과 균음전이 안되면 치료 실패로 판정한다.

치료실패는 내성결핵균의 출현에 의한다 과거에 항결핵 요법을 받지않은 환자에서 보는 일차 내성과 치료 과정이나 과거치료병력이 있는 환자에서 보는 이차 내성이 있다. 이러한 내성은 대부분 불규칙적인 치료나 병용약제의 부적절한 배합이 주요 원인이다.

내성균 결핵의 치료원칙은 과거에 사용하지 않는 새로운 감수성 약제를 3제이상 병용하여야 하는데 감수성 검사를 시행후 결과에 따라 병용약제를 선택한다. 치료기간은 12~24개월 이상 치료하여야 하며 다약제 내성 환자의 치료율은 56%에 지나지 않으므로 전문기관에 의뢰하여 적극적인 치료가 요구된다.

부 작 용

초치료 시작전에 CBC, 간기능(SGOT, SGPT), 신장기능(BUN, creatinine)의 기초검사를 시행한 후 약제투여를 시작하고 그후 2주마다 SGOT, SGPT, BUN을 측

정하고 2개월간 검사한다. 대개 부작용은 약제복용 1~2개월에 나타남으로 2개월후에도 정상치를 보이면 부작용은 없는 것으로 간주해도 좋다. 결핵 치료를 계속할 수 없는 가장 중요한 부작용은 간장애이기 때문에 간기능 검사가 기초 검사치의 3~5배 이상 증가하지 않으면 SGOT, SGPT치를 면밀히 관찰하면서 약제를 계속투여 하면 대부분 서서히 정상화된다. INH, RFP, PZA중 INH가 간손상을 가장 흔히 초래하기 때문에 SGOT, SGPT치가 3~5배(대개150~200 unit)이상 증가하면 즉시 약제 투여를 중지하고 간기능 수치가 정상화되면 INH를 제외하고 RFP, PZA를 다시 투여해 본다. 그러나 이러한 간기능 손상이 진행되고 있음을 간과 했을때는 치명적인 상태로 진행될 수 있다.

치료전의 간질환이나 음주력은 INH, RFP, PZA복합투여의 금기사항은 아니지만, 이러한 약제들이 결핵치료를 필수적이기 때문에 어느정도의 부작용은 감수하면서 투여해야하며 특히 항결핵 약제 투여중에 과도한 음주는 약제의 부작용을 악화 또는 상승시킬 수 있기 때문에 주의를 요하고 이때 간기능 검사의 세심한 감시가 필요하다.

치료반응의 평가

모든 항결핵약제의 투여방법은 가능하다면 1일 1회 일정한 시간 공복에 하는 것이 치료효율을 높이는 것으로 되어있다.

치료효과를 판정하는 가장 중요한 방법은 세균학적 검증이다. Acid fast bacilli(AFB)의 도말검사와 배양검사는 2내지 4주 간격으로 시행하는데 계속해서 2회이상 음성으로 나타날 때까지 시행하고 균음전이 확인되면 치료과정에서 더 이상의 객담검사는 필요하지 않으며 대개 균음전 후 6개월 정도 항결핵 요법을 계속할 것을 추천하고 있다.

초치료시 화학요법을 개시후 2주가 되면 균은 배출되지만 감염성은 소실되는 것으로 알려져 있고, 대개 1개월 치료후 50%, 3개월 치료후 90%에서 균음전을 보이며 3개월의 치료에도 균음전이 이루어지지 않으면 환자 치료를 재평가하여야 하는데, 그 원인으로는 약제 투여가 불규칙적이거나 투여 약제 배합이 부적절하여 내성

이 획득된 것으로 판단하여 균의 약제내성 검사후 감수성 약제로 대처하여야한다.

치료완료후 치유판정은 객담 검사에 의하여 확인되어야 하고 재발은 대부분 치료완료후 6~12개월 이내에 대개 1~2%에서 나타나기 때문에 6개월 간격으로 2회 추적검사가 필요하다.

또한 일단 균음전후 치유된 것으로 판정된 환자가 재발할 때는 대개는 감수성균이기 때문에 과거에 사용하였던 약제를 다시 투여한다.

대부분의 폐결핵환자는 발열, 기침과 객담, 피로, 체중감소, 식욕감퇴를 나타내는데 효과적인 화학요법으로 1개월 이내에 증상의 개선을 보일 수 있으나 때로는 발열이 3개월이나 계속되는 경우도 있다.

항결핵요법의 효과를 판정하는 흉부 X-선 소견은 객담검사보다는 덜 중요하다.

그러나 적어도 3개월 간격으로 추적 관찰이 필요하고 임상상태의 변화가 있을 때와 치료완료시 흉부 X-선 촬영을 해야한다. 3개월 치료후 흉부 X-선상 개선을 보일 때에는 현재 활동성 결핵을 의미하고 예정된 치료기간을 완료하여야한다.

항결핵 요법을 시행중인 환자의 병변이 흉부 X-선상 더 악화될 때에는 결핵 이외의 다른 원인을 고려해 보아야 한다.

의 치료는 초치료가 결핵치료의 성패를 좌우한다. 초치료시에 6~9개월 단기요법을 철저히 시행함으로써 내성균 환자의 발생을 방지하여 치료효율을 높여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 홍영표: 항결핵화학치료의 원칙. 홍영표, 김상재 편집. 결핵, 제4판. p173, 대한 결핵협회. 대한결핵 및 호흡기학회 1993
- 2) American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med **149**: 1359, 1994
- 3) Houston S, Fanning A: Tuberculosis. Current and Potential treatment. Med Prog **17**(8):21, 1995
- 4) Mayock R, MacGregor RR: Short-Course therapy of tuberculosis. In: Fishman AP, ed. Update: Pulmonary diseases and disorders. p326, NewYork, McGraw-Hill Book Co, 1982
- 5) Bates JH : Tuberculosis chemotherapy. The need for new antituberculosis drug is urgent. Am J Respir Crit Care Med **151**:942, 1995

결 론

다약제 내성환자의 치유율이 낮으므로 폐결핵 환자