

Isoniazid 내성 폐결핵의 치료실태와 치료성적

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과

고원중, 권오정, 유창민, 전경만, 김경찬, 이병훈
황정혜, 강은해, 서지영, 정만표, 김호중

=Abstract=

Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Won-Jung Koh, M.D., O Jung Kwon, M.D., Chang-Min Yu, M.D.,
Kyeongman Jeon, M.D., Kyung Chan Kim, M.D., Byoung-Hoon Lee, M.D.,
Jung Hye Hwang, M.D., Eun Hae Kang, M.D., Gee Young Suh, M.D.,
Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
Seoul, Republic of Korea*

Background : As an effective regimen for isoniazid (INH)-resistant pulmonary tuberculosis, several treatment regimens have been recommended by many experts. In Korea, a standard regimen has not been established for INH-resistant tuberculosis, and the treatment by individual physicians has been performed on an empirical bases. The purpose of the present study was to retrospectively describe the treatment characteristics and evaluate the treatment outcomes of patients with INH-resistant tuberculosis.

Materials and Methods : Sixty of 69 patients reported to have INH-resistant tuberculosis from 1994 to 2001 were retrospectively analyzed. Exclusion criteria included: death from other causes, with the exceptions of tuberculosis and incomplete treatment, including a patient's transfer-out.

Results : A previous tuberculosis history was found in 28 (46.7%) patients. The sputum smear for acid-fast bacilli was positive in 44 (73.3%) patients, and 30 (50.0%) had cavitary disease. Streptomycin resistance coexisted in 25.0% of isolates. INH was to be prescribed continuously, even after INH resistance was reported, in 86.0% of patients. The treatment regimens were diverse between the

† 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (00-PJ1-PG1-CH03-0001)

Address for correspondence:

O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

Phone : (822) 3410-3429 Fax : (822) 3410-3849 E-mail : ojkwon@smc.samsung.co.kr

patients according to drug regimen composition and treatment duration. The most frequent prescribed regimen included rifampin, ethambutol and pyrazinamide, with and without INH, for the full 12-month term of treatment. Treatment failure occurred in 13 (21.7%) patients. Cavitory disease ($p=0.005$) and a treatment regimen with second-line drugs, excluding rifampin ($p=0.015$), were associated with treatment failure. One patient experienced a relapse.

Conclusions : Standardized treatment guidelines will be needed in Korea to improve the treatment efficacy for INH-resistant tuberculosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:248-260)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Drug resistance, Isoniazid, Treatment outcome, Korea

서 론

우리나라에서 isoniazid (INH), rifampin (RIF) 등을 포함한 단기 항결핵치료요법이 확립된 지도 20년 이상 되었고, 치료성적 또한 현저히 향상되었다¹. 하지만 약제내성 결핵은 표준 항결핵치료를 통한 결핵 퇴치에 항상 위협이 되고 있다². INH 내성은 전세계적으로 일차약제 내성 중 가장 흔한 문제이며, 이는 특히 과거 치료력이 있는 환자에서 더욱 문제가 된다³. INH 내성 문제 이외에도 일부 환자들은 피부발진 등의 부작용으로 INH를 사용할 수 없거나, 기존의 만성 간질환을 가진 환자에서는 간독성에 대한 우려 때문에 INH를 제외한 처방이 추천되기도 한다^{4,5}.

여러 전향적 임상연구를 통해서 약제내성이 없는 폐결핵의 치료에 6개월 단기로요법이 전세계적으로 확립된 것과 달리, INH 내성 폐결핵의 치료는 아직까지 임상연구결과가 많이 부족하며, 표준화된 처방이 전세계적으로 확립되어 있지 않은 실정이다. 미국흉부학회(American Thoracic Society)와 미국 질병관리예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)는 1994년 결핵에 대한 치료지침을 발표하면서, INH 내성 결핵의 치료에 pyrazinamide (PZA)를 초기 2개월 사용하는 표준 6개월 항결핵치료가 효과적이라고 하였다⁴. 그러면서도 치료를 시작한 후 INH 내성이 확인되었다면

INH 투여를 중단하고, PZA를 포함하여 치료를 시작한 경우에는 PZA를 2개월 이후에도 계속 사용하여 6개월간 RIF, ethambutol (EMB), PZA를 사용하도록 권장하였고(6REZ), 만약 PZA를 포함하지 않고 치료를 시작하였다면 RIF과 EMB를 12개월간 사용하도록 권장하였다(12RE)⁴. 2003년에 개정된 치료지침에서는 6개월간 RIF, EMB, PZA를 사용하면서 병변이 광범위한 경우(extensive disease)에는 fluoroquinolone 제제를 추가할 수도 있다고 하였다⁵. 영국흉부학회(British Thoracic Society)는 치료를 시작하기 전 INH 내성을 확인한 경우에는 초기 2개월간 RIF, EMB, PZA와 함께 streptomycin (SM)을 사용하고, 이후 RIF과 EMB를 7개월간 사용하여 총 9개월간 치료하도록 하였고(2SREZ/7RE), 만약 INH, RIF, EMB, PZA로 치료를 시작한 후 INH 내성을 확인한 경우에는 INH 투여를 중단하고 EMB와 RIF을 총 12개월간 투여하도록 권장하였다(2REZ/10RE)⁶.

대한 결핵 및 호흡기학회의 폐결핵 진료 지침이나 국가결핵관리사업 지침에서는 초치료 환자에서 약제감수성검사를 반드시 시행할 필요가 없이 6개월(2HREZ/4HRE 또는 2HRSZ/4HR) 또는 9개월(9HRE) 표준 항결핵치료를 하도록 권장하고 있으며, 재발이나 치료실패 등 재치료 환자에서는 약제감수성검사를 반드시 시행하도록 하고 있으나, INH 내성이 확인된 경우 표준화된 치료지침을 권

장하지는 않고 있다^{7,8}.

INH 내성 폐결핵은 국내에서 보건소를 내원하는 환자와 민간병원을 내원하는 환자에서 초치료 환자의 약 10%와 재치료 환자의 20% 내외를 차지할 정도로 흔한 문제임에도 불구하고^{3,9}, 국내 INH 내성 폐결핵 환자의 치료에 대해서는 현재까지 보고된 바 없는 실정이다. 본 연구는 INH 내성 폐결핵 환자의 치료실태와 치료성적을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1994년 10월 1일 삼성서울병원이 개원한 이후 2001년 12월 31일까지 진단검사의학과 임상미생물 검사실에서 분리된 결핵균에 대해 결핵연구원으로 약제감수성검사가 의뢰된 785건의 자료를 분석하였다. INH에 내성을 보인 295(37.6%) 균주 중 INH와 RIF에 동시내성을 보인 210(26.8%) 다제내성 균주를 제외한 INH 내성 균주는 69명의 환자로부터 분리된 85(10.8%) 균주였다.

이 환자들 중 치료기간이 6개월 미만이면서 폐결핵이 아닌 악성종양, 폐혈증, 간경화와 동반된 식도정맥류 출혈 등 동반질환으로 사망한 환자 3명과 자의로 치료를 중단한 환자 4명, 그리고 타 의료기관으로 전원된 환자 2명 등 9명의 환자를 제외한 60명의 환자를 대상으로 하여 의무기록과 흉부방사선촬영을 후향적으로 분석하였다.

2. 검체 처리와 약제감수성 검사

객담 항산균 도말검사는 carbol-fuchsin을 이용한 Ziehl-Neelsen 염색법을 이용하였다. 도말검사 결과는 정량적으로 판정하였다. 100 시야에서 AFB가 1-9개 관찰되는 1+ 이상을 도말양성으로 정의

하였다¹⁰. 객담에서 오염균 제거를 위한 전처치는 N-acetyl-L-cystein 2% NaOH 처리법을 사용하였다. 배양검사를 위한 고체배지는 3% Ogawa 배지를 이용하였고, 1주일에 한번씩 배지를 관찰하여 균주의 성장여부를 확인하였고 최종적으로 8주까지 배양한 후 결과를 판정하였다.

약제내성은 분리된 결핵균주를 결핵연구원으로 의뢰하여 Löwenstein-Jensen 배지에서 절대농도법으로 측정하였고, 미리 설정된 농도의 약제가 포함된 배지에서 균주가 성장할 때 내성으로 정의하였다. 배지에 포함된 각 약제의 농도는 INH 0.2 µg/ml, RIF 40 µg/ml, SM 10 µg/ml 등이었다¹¹.

3. 의무기록과 방사선 소견의 평가

의무기록을 통하여 진단 시 연령과 성별, 과거 폐결핵 치료력, 객담 항산균 도말과 배양검사 결과, 치료약제의 종류 및 치료 기간, 치료 결과 등을 조사하였다. 환자는 객담 검사 결과에 따라 도말 양성, 도말 음성으로 분류하였고^{7,12,13}, 과거 치료력에 따라 초회 내성(initial resistance)과 획득 내성(acquired resistance)으로 구분하였다¹⁴. 단순흉부방사선촬영소견에서는 공동의 존재와 폐결핵 병변의 일측성 또는 양측성 여부를 조사하였다. 그리고 미국흉부학회⁴⁵, 영국흉부학회⁶에서 권고한 치료약제, 기간과 일치하는 경우가 어느 정도인지를 조사하였다(Table 1).

4. 치료결과 판정

치료 결과 판정은 도말 양성 폐결핵 환자에서의 기준^{7,12,13}을 다소 변경하여 다음과 같이 하였다. 완치(cure)는 소정의 치료 종결 시 도말과 배양이 모두 음성이면서, 종결 1개월 이전에 최소 1회 이상 음성인 경우로 정의하고, 완료(treatment completed)는 소정의 치료를 종결하였지만 치료 종결

Table 1. Recommended regimens for the management of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis

Suggested regimen		Total duration of treatment (mo)
ATS/CDC (1994)	RIF, EMB, PZA	6
	RIF, EMB	12
BTS (1998)	RIF, EMB, PZA, SM for 2 mo and RIF, EMB for 7 mo	9
	RIF, EMB, PZA for 2 mo and RIF, EMB for 10 mo	12
ATS/CDC (2003)	RIF, PZA, EMB (a FQN may strengthen the regimen for patient with extensive disease)	6

Definition of abbreviation: ATS=American Thoracic Society; CDC=Centers for Disease Control and Prevention; BTS=British Thoracic Society; RIF=rifampin; EMB=ethambutol; PZA=pyrazinamide; SM=streptomycin; FQN=fluoroquinolone

Table 2. Clinical characteristics of the 60 patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis

Characteristics	Number
Male/Female	39 (65.0%)/21 (35.0%)
Age, yr	median 41 (range 19-75)
Positive sputum smear	44 (73.3%)
Acquired drug resistance	28 (46.7%)
Coexistence to SM resistance	15 (25.0%)
Cavity on chest radiography	30 (50.0%)
Bilateral disease on chest radiography	19 (31.7%)

Definition of abbreviation: SM = streptomycin

전 2회 이상의 도말과 배양 성적이 없어 완치 혹은 실패의 기준에 부합되지 않는 환자라고 정의하였다. 실패(treatment failure)는 최소한 6개월 이상의 치료에도 불구하고 최소 2회 이상 지속적으로 도말 또는 배양이 양성인 경우로 하였다. 완치와 완료를 합하여 치료성공(treatment success)으로 분류하였다.

5. 통계분석

통계분석은 Windows용 SPSS 프로그램(SPSS Release 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다. 치료성공군과 치료실패군 사이의 임상적 특징의 차이는 chi-square test를 사용하고, 이의 적용이 곤란한 경우는 Fisher's exact test를 사

용하여 비교하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 임상적 특징

대상 환자 60명 중 15명(25.0%)에서는 INH와 SM에 동시내성을 가진 균주가 분리되었다. 10명(16.7%)의 환자는 당뇨병을 가지고 있었으며, 7명(11.7%)의 환자는 만성 간질환을 동반하고 있었다. 그 외 다른 임상적 특징은 표 2와 같다(Table 2).

2. 치료약제와 기간

50명(83.3%)의 환자는 INH가 포함된 치료를 시작

Table 3. Treatment characteristics of the 60 patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis

Regimen	Treatment duration (months)					Total
	6	9	12	12-18	>18	
(H)REZ	4*	7	11	6		28 (46.7%)
2HREZ and (H)RE †	1	2	3*			6 (10.0%)
(H)RE		1	2*			3 (5.0%)
(H)RE + FQN		1	1*	2	2	6 (10.0%)
Second-line drugs		1	1	2	7	11 (18.3%)
Others		2		2	2	6 (10.0%)
Total	5 (8.3%)	14 (23.3%)	18 (30.0%)	12 (20.0%)	11 (18.3%)	60

Definition of abbreviation: H=isoniazid; R=rifampin; E=ethambutol; Z=pyrazinamide; FQN= fluoroquinolone; (H)=and/or isoniazid

*Use of one of the American Thoracic Society or British Thoracic Society recommended regimens for treatments

† Pyrazinamide was discontinued after the 2-month initial phase.

하였고, 10명(16.7%)의 환자는 INH가 포함되지 않은 치료를 시작하였다. 이들 중 3명은 전원되었을 때 이미 약제감수성검사에서 INH 내성이 확인된 환자였으며, 7명은 치료 중 균 음전에 실패하여 전원된 환자로 약제감수성 여부를 알 수 없었고 치료실패 또는 다제내성 폐결핵 의심 아래 2차 항결핵제로 처방을 구성하였다.

치료를 시작할 때 INH가 포함되었던 50명의 환자에서 치료 도중 INH 내성이 보고된 후 INH를 중단한 경우는 7명(14.0%)이었으며, 43명(86.0%)의 환자는 INH 내성이 보고된 후에도 INH를 중단하지 않고 계속 치료에 사용하였다.

치료약제의 조합과 치료기간은 매우 다양하였다. 치료약제에 대해 우선 살펴보면 INH가 처방에 포함되었는지 여부를 고려하지 않았을 때, RIF, EMB, PZA를 전 치료기간 사용한 경우가 28명(46.7%)으로 가장 많았고, 초기 2개월간 PZA를 사용한 후 PZA를 중단한 후 RIF과 EMB를 나머지 치료기간 사용한 경우가 6명(10.0%)이었다. 치료를 시작할 때 PZA가 포함되지 않은 상태에서 RIF과 EMB를 계속 사용한 경우는 3명(5.0%)이었으며, levofloxacin 등 fluoroquinolone 제제를 RIF과

EMB와 함께 사용한 경우가 6명(10.0%)이었다. 11명(18.3%)의 환자는 2차 항결핵제로 치료를 하였는데, 7명은 치료 시작부터 2차 항결핵약을 사용하였고, 4명은 INH, RFP, EMB 또는 INH, RFP, EMB, PZA로 치료를 시작한 후 치료에 대한 반응이 없다고 판단하여 2개월 이내에 2차 항결핵제로 치료약제를 변경하였다(Table 3).

치료기간 또한 다양하였고, 12개월 치료한 경우가 18명(30.0%)으로 가장 많았으며, 9개월이 14명(23.3%), 12-18개월이 12명(20.0%), 18개월 이상이 11명(18.3%) 등의 순이었다(Table 3). 치료약제와 기간을 합하여 분석하였을 때 RIF, EMB, PZA를 12개월간 투여한 환자가 11명(18.3%)으로 가장 많았다.

1994년 또는 2003년 미국흉부학회⁴⁵, 1998년 영국흉부학회⁶에서 권고한 치료약제와 치료기간이 모두 일치한 경우는 10명(16.7%)이었다(Table 3).

3. 치료성적

전체 60명의 환자 중 배양 음전에 성공한 완치 환자가 27명(45.0%), 치료 도중 추구 객담 검사의 미비로 완치판정을 할 수 없었지만 치료가 된 것으

Table 4. Factors associated with treatment outcome in the patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis

Factors		No. with failure /No. treated	<i>p</i> value
Sex	Female	4/21 (19.0%)	1.000
	Male	9/39 (23.1%)	
Age	<40 yrs	4/26 (15.4%)	0.115
	≥40 yrs	9/34 (26.5%)	
Resistance	Initial	4/32 (12.5%)	0.065
	Acquired	9/28 (32.1%)	
Coexistence of SM resistance	Yes	1/15 (6.7%)	0.153
	No	12/45 (26.7%)	
Sputum smear	Positive	12/44 (27.3%)	0.153
	Negative	1/16 (6.3%)	
Cavity on chest radiography	Yes	11/30 (36.7%)	0.005
	No	2/30 (6.7%)	
Bilateral disease	Yes	6/19 (31.6%)	0.312
	No	7/41 (17.1%)	
Continuous use of INH	Yes	8/43 (18.6%)	0.360
	No	5/17 (29.4%)	
Treatment with second- line drugs excluding RIF	Yes	6/12 (50.0%)	0.015
	No	7/48 (14.6%)	

Definition of abbreviation: SM=streptomycin; INH=isoniazid; RIF=rifampin

로 간주하고 치료를 종결한 환자가 20명(33.3%)으로 치료성공률은 78.3%(47/60)이었다. 13명(21.7%)의 환자는 초기 6개월 이상의 내과적 치료에도 불구하고 균 음전에 실패하였다.

균 음전에 실패한 환자 13명 중 추후 객담에서 분리된 결핵균에 대한 약제감수성검사를 추가로 시행하여 다제내성 폐결핵으로의 이행이 확인된 환자는 4명이었다. 이들 중 3명은 2차 약제로 치료를 변경하였으나 균 음전에 실패하였고, 1명은 좌측 전폐절제술 시행 후 최종적으로 균 음전에 성공하였다.

다제내성 결핵으로 이행하지 않은 상태에서 균 음전에 실패한 9명의 환자는 모두 2차 약제로 치료를 변경하였고 폐절제술을 보조적으로 시행한 1명의 환자를 포함하여 6명의 환자는 궁극적으로 균 음전에 성공하였고, 3명의 환자는 2차 약제로

치료 후에도 균 음전에 실패하였다. 결론적으로 초기 균 음전에 실패한 환자 13명 중, 2차 약제로의 치료처방의 변경과 2명의 환자에서 보조적 폐절제술의 시행을 통해 7명의 환자는 결국 균 음전에 성공하였으며, 최종적으로 균 음전에 실패한 환자는 6명(10.0%)이었다.

초기 내과적 치료에 성공한 환자 47명의 치료 후 추적관찰기간은 중앙값 12개월(범위 0-64개월)이었으며, 재발은 1명(2.1%)에서 관찰되었다. 이 환자는 치료 후 40개월에 도말 양성과 배양 양성으로 균 양성 재발 판정을 받았다.

4. 치료실패와 관련된 인자

초기 내과적 치료 후 치료실패와 관련된 인자를

알아보았다. 성별과 연령, SM에 대한 동반내성의 유무, 객담 항산균 도말 양성 유무, 양측성 병변 등은 치료실패와 관련되지 않았다. 획득 내성 환자 28명 중 9명(32.1%)이 치료에 실패하여, 초회 내성 환자의 치료실패율 12.5%(4/32)에 비해 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다 ($p=0.065$) (Table 4).

치료를 시작할 때 시행한 단순흉부방사선촬영에서 공동이 관찰되었던 환자에서의 치료실패율은 36.7%(11/30)로, 공동이 관찰되지 않았던 환자에서의 치료실패율 6.7%(2/30)에 비해 높았다 ($p=0.005$). INH를 치료기간 동안 계속 사용한 43명 중 8명(18.6%)이 치료에 실패하였고, INH를 처음부터 사용하지 않았거나 INH 내성을 확인하고 투여를 중지한 17명 중 5명(29.4%)이 치료에 실패하여 차이를 보이지 않았다 ($p=0.360$) 이와 달리 RIF이 포함되지 않고 2차 약제만으로 치료처방을 구성한 환자 12명 중 6명(50.0%)이 치료에 실패하여, RIF이 초기부터 포함되었던 환자 48명 중 7명(14.6%)이 치료에 실패한 것과 비교하여 치료성공률이 낮았다($p=0.015$) (Table 4).

고 찰

약제내성은 우리나라를 포함하여 전세계적으로 결핵 퇴치를 위한 노력에 가장 큰 문제 중 하나이며^{23,15}. INH 내성은 일차약제 내성 중 가장 흔한 문제이다³⁹. 또한 약제 부작용으로 인하여 INH를 사용할 수 없는 상황은 임상에서 드문 경험이 아니다. 따라서 INH 내성 또는 INH를 사용할 수 없는 환자에서 치료효율이 높으면서도 부작용이 적은 표준화된 치료지침이 필요하다, 아직까지 국내 치료지침은 만들어지지 않았다⁷⁸. 또한 INH 내성 폐결핵 환자들이 국내에서 어떻게 치료되고 있고 그 치료 성적이 어떤 지에 대해서도 아직까지 보고가 없는 실정이다.

본 연구의 가장 큰 의의는 이렇게 국내 치료지침이 없고, 치료실패가 알려지지 않은 상태에서 INH 내성 폐결핵에 대한 치료약제와 치료기간이 매우 다양하다는 사실을 밝힌 것이라 할 수 있다.

치료약제와 관련해서 우선 살펴볼 사항은 INH를 치료 처방에 계속 포함시킬 지 여부에 관한 것이다. 본 연구에서는 INH 내성 여부를 확인한 후 INH를 중단한 경우가 14.0%에 불과하였고, 86.0%의 환자에서는 INH 내성이 보고된 후에도 INH를 계속 치료에 사용하였다. 과거에는 INH 내성으로 감수성검사결과가 보고되더라도 고용량의 INH로 INH 내성을 극복할 수 있을 것이라는 기대로 또는 INH에 감수성을 보이는 일부 균주가 함께 있을 것이라는 기대로 몇몇 연구자들에 의해 특히 고용량의 INH를 계속 사용하는 것이 고려되기도 하였지만^{16,17}, 이는 임상적인 근거가 없어 최근에는 INH 내성이 확인된 후에는 INH를 중단하는 것이 권장되고 있다^{4-6,17}. INH 내성 결핵 환자에서 INH를 계속 투여하는 것은 치료효과보다는 오히려 부작용 발생의 위험이 증가할 수도 있기 때문이다.

본 연구는 치료약제의 구성이 매우 다양함을 보여주었다. 치료를 시작할 때 이미 타 병원에서 치료실패로 진단되거나 또는 다제내성 폐결핵이 의심되어 전원된 상태의 환자가 포함되어 동일한 기준을 가지고 평가하기는 힘들지만, RIF과 EMB이 포함되지 않고 2차 약제만으로 치료약제를 구성하거나 한 두 가지 1차 약제에 여러 2차 약제를 조합한 처방이 28.3%(17명)에 달하였다. 치료약제 뿐만 아니라 치료기간 또한 매우 다양하여 12개월 치료한 경우가 18명(30.0%)으로 가장 많았으며, 전체적으로 12개월 이상 치료를 한 경우가 41명(68.3%)이었다.

아직까지 INH 내성 폐결핵에 대한 적절한 치료약제와 치료기간은 확실하지 않으며, 전향적인 임상연구결과는 매우 부족한 실정이다. 영국의학연구위원회(British Medical Research Council)에 의해

1970년대와 1980년대 아시아와 아프리카에서 시행된 여러 비교임상연구결과를 분석한 결과 INH 또는 INH와 SM에 내성을 가진 결핵 환자에서 RIF을 포함하여 4-5가지 약제로 치료할 때, 특히 RIF와 PZA가 6개월 포함되면 치료실패율은 매우 낮다고 보고되었다^{18,19}. 또한 최근 세계보건기구(World Health Organization)에 의해 시행된 국제조사에서는 초기 2개월간 PZA를 사용한 6개월 단기요법이 재치료 환자를 제외하면 적어도 초치료 INH 내성 환자에서는 80% 이상의 치료성공률을 보였고 이는 약제내성이 없는 환자와 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다¹⁵. 하지만 이들 연구는 INH 내성 결핵의 적절한 치료약제와 치료기간을 알고자 시행된 연구가 아니었으며, 사용된 약제와 기간이 다양하여 INH 내성 결핵에 대한 적절한 치료약제와 치료기간을 구체적으로 어떻게 하는 것이 타당한 지에 대해서는 아직까지 불확실하다고 할 수 있다. 또한 초기 실패율이 낮다고 하더라도 다양한 추적관찰기간 동안 재발률이 5-10%까지도 보고되었다¹⁸.

이런 상황에서 미국흉부학회가 1994년 결핵에 대한 치료지침을 발표하면서, INH 내성 결핵의 치료에 PZA를 초기 2개월 사용하는 6개월 항결핵치료가 효과적이라고 한 것⁴은 싱가포르와 홍콩에서 시행된 연구²⁰⁻²²에 근거한 것이었다. 이 연구에서는 INH와 RIF을 6개월간 사용하면서 초기 2개월 또는 6개월 전 치료기간 동안 PZA를 포함하여 치료를 받았던 INH 내성 환자에서 PZA가 포함되지 않았던 환자에 비해 치료성공률은 비슷하였으나 재발률이 낮았다²⁰⁻²².

하지만, 미국흉부학회는 PZA를 초기 2개월 사용하는 6개월 항결핵치료가 효과적이라고 하면서도, 만약 치료를 시작한 후 INH 내성이 확인되었다면 INH 투여를 중단하고, PZA를 포함하여 치료를 시작한 경우에는 PZA를 2개월 이후에도 계속 사용하여 6개월간 RIF, EMB, PZA를 사용하도록 권장

하였고(GREZ), 만약 PZA를 포함하지 않고 치료를 시작한 경우에는 RIF과 EMB를 12개월간 사용하도록 권장하는(12RE) 다소 모순된 태도를 취하였다⁴. 그리고 2003년 개정된 치료지침에서는 6개월간 RIF, EMB, PZA를 사용하도록 권장하면서 병변이 광범위한 경우에는 fluoroquinolone 제제를 추가할 수도 있다고 하여 내용이 다소 변화하였다⁵.

하지만 INH 내성 폐결핵 환자를 대상으로 한 RIF, EMB, PZA 6개월 치료성적에 대한 전향적 연구는 아직까지 없으며, 최근 미국 워싱턴 주에서 42명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구결과가 발표되었는데, 95%의 환자가 2개월에 배양 음전이 되고 치료실패가 없어 매우 효과적이었으나, 2명(4.8%)의 환자가 2년간 추적관찰기간 동안 재발하였다고 하였다²³. 그리고 RIF, EMB, PZA를 6개월 이상 연장하여 치료하였을 때 재발을 낮출 수 있는지는 아직까지 확실하지 않다. 미국 텍사스에서 63명의 INH 내성 결핵환자를 대상으로 한 다른 후향적 조사에서는 치료약제와 치료기간이 매우 다양함을 보여주었고, 미국흉부학회가 공식적으로 6개월 RIF, EMB, PZA를 권장하는 것과 달리 RIF, EMB, PZA를 9개월 이상 사용하는 경우가 가장 흔하였으며, 9개월 미만으로 치료한 경우는 단지 4명(7.5%)에 불과하였다고 보고하였다²⁴. 이 연구에서는 3명(5.7%)의 환자가 재발하였는데, 재발한 환자에서의 치료기간은 평균 8.3개월로 재발하지 않은 환자에서의 치료기간 평균 11.1개월과 유의한 차이를 보였다²⁴. RIF, EMB, PZA 6개월 치료효과에 대해서는 현재 미국에서 진행중인 임상연구결과가 나오면 좀 더 확실해 질 것으로 예상된다²³.

하지만 이러한 미국흉부학회의 지침을 국내에 그대로 적용하는 데는 현실적인 어려움이 있다. 그것은 치료시작 후 INH 내성을 확인하기까지 소요되는 시간 때문이다. INH 내성 결핵의 치료에 RIF, EMB, PZA를 계속 사용할 수 있기 위해서는

치료 시작 2개월 이내에 약제 내성이 확인되어야 한다. 이를 위해서는 미국과 같이 결핵균 배양에 액체배지를 기본적으로 사용하여 14일 이내에 배양이 이루어지고 17-21일 이내에 균 동정이 이루어지며, 감수성검사결과는 28일 내 주치의에게 통보되어야 한다^{10,25}. 아직까지 국내에서는 액체배지를 사용하는 검사실이 매우 드물며, 많은 경우 배양검사결과와 보고에 1-2개월, 그리고 배양된 균주로 약제감수성검사를 의뢰할 경우 다시 1-2개월이 소요되어 약제 내성 여부는 치료를 시작한 후 평균 12주 이후에 확인되고 있는 실정이다²⁶⁻²⁹. 결국 PZA를 계속 사용할 지 여부를 결정해야 할 치료 시작 2개월 시점에는 약제 내성 여부를 확인할 수 없다는 현실적인 문제점이 발생하게 된다.

미국흉부학회와 달리 영국흉부학회는 PZA를 초기 2개월간 사용한 후 INH 내성을 확인한 경우에는 INH 투여를 중단하고 EMB와 RIF을 총 12개월간 투여하도록 하였다(2REZ/10RE)⁶. 이는 케냐에서의 전향적 연구에 근거를 둔 것이다³⁰. 또한 최근 영국에서의 소규모 후향적 연구에서는 9개월 치료군(2REZ/7RE)에서 12개월 추적관찰 기간 동안 재발이 관찰되지 않아 치료기간을 12개월에서 9개월로 단축할 수 있는 가능성을 제시하기도 하였다³¹.

이와 같이 INH 내성 폐결핵 환자에서 어떤 치료약제와 치료기간이 가장 효율적인지는 논란이 있는 실정이다. 이런 점과 국내에서 치료지침이 정립되지 않은 현실을 함께 고려할 때, 본 연구에서 미국흉부학회 또는 영국흉부학회에서 권고한 치료지침과 일치한 경우가 10%라는 것이, 다른 처방이 잘못되었다고 해석할 수는 없을 것이다. 오히려 본 연구에서 보인 치료처방의 다양함은 INH 내성 결핵에 대한 국내 치료지침의 제정이 시급히 필요하다는 것을 보여주는 지표라고 사료된다.

본 연구에서 확인한 또 다른 중요한 결과는 21.7%(13명)의 환자가 초기 치료에 실패하였다는

사실이다. 이제까지 INH 내성 폐결핵에 대한 여러 연구에서는 다양한 처방에도 불구하고 치료성공률은 95% 이상으로 보고되고 있고, 다만 PZA가 포함되지 않거나²¹⁻²², PZA를 초기 2개월만 사용한 상태에서³⁰ 6개월 치료를 하였을 때의 재발률이 높기 때문에 PZA를 전 치료기간 동안 포함시키거나 치료기간 자체를 연장하자는 것이 큰 흐름이었다⁴⁻⁶. 본 연구에서와 같이 20% 이상의 환자가 균 음전에 실패한 것은 아직까지 보고가 없는 새로운 결과이다. 하지만 이러한 상대적으로 높은 치료실패율은 조심스러운 해석이 필요하리라 사료된다.

첫째, 본 연구에 포함된 INH 내성 폐결핵 환자는 전체 INH 내성 폐결핵 환자를 대표하지 못할 가능성이 높다. 본 연구는 약제감수성검사가 의뢰된 환자 중 INH 내성이 확인된 환자를 대상으로 하였다. 아직까지 국내에서는 초치료 환자에서는 배양된 결핵균에 대해 모두 약제감수성 검사를 시행할 필요가 없다고 하고 있고^{7,8}, 실제로 민간병원에서 배양 양성 결핵 환자의 30% 내외에서만 약제감수성검사가 이루어지고 있는 사정³²을 고려하면, INH 내성 폐결핵 환자라 할지라도 표준 항결핵치료에 치료반응이 좋은 환자에서는 약제감수성 검사를 시행하지 않고 치료를 종료하고, 치료반응이 느리거나 치료에 실패한 환자에서 선택적으로 약제감수성검사가 시행되었을 가능성이 있다. 이러한 선택비뮐립(selection bias)의 가능성은 본 연구의 가장 큰 제한점이 될 수 있을 것이다.

둘째, 본 연구의 대상 환자는 과거 치료력이 있는 획득내성 환자가 46.7%에 달하고, 객담 도말 양성 환자가 73.3%, 공동을 가진 환자가 50.0%에 이를 정도로 기존의 연구^{21-24,30}와 비교해 진행된 폐결핵 환자가 많았다. 이러한 대상 환자의 특성이 치료성적에 영향을 미쳤을 가능성이 있으며, 이는 또한 위에서 언급한 선택비뮐립의 가능성과도 관련되어 있을 것이다.

셋째, 다음으로는 항결핵제의 용량과 관련되었을

Table 5. Recommended doses of antituberculous drugs for adults

	KATRD ⁷	ATS/CDC ⁵	BTS ⁶	WHO ¹³
INH	400 mg	5 mg/kg (max 300 mg)	300 mg	5 mg/kg (max 300 mg)
RIF	450 mg (<50 kg) 600 mg (≥50 kg)	10 mg/kg (max 600 mg)	450 mg (< 50 kg) 600 mg (≥ 50 kg)	10 mg/kg (max 600 mg)
EMB	2 mo 800 mg (<50 kg) 1200 mg (≥50 kg) then 800 mg	800 mg (40-55 kg) 1200 mg (56-75 kg) 1600 mg (76-90 kg)	25 mg/kg for 2 mo then 15 mg/kg or 15 mg/kg throughout	15 mg/kg
PZA	1.5 g	1000 mg (40-55 kg) 1500 mg (56-75 kg) 2000 mg (76-90 kg)	1.5 g (<50 kg) 2.0 g (≥50 kg)	25 mg/kg

Definition of abbreviation: KATRD=Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; ATS=American Thoracic Society; CDC=Centers for Disease Control and Prevention; BTS=British Thoracic Society; WHO=World Health Organization; INH=isoniazid; RIF=rifampin; EMB= ethambutol; PZA=pyrazinamide

가능성이다. 일차 항결핵제의 권장 용량은 국가별로 다소 차이가 있다(Table 5). 본 연구에서 균 음전에 실패한 13명의 환자 중 초기 RIF, EMB, PZA가 포함된 치료를 적어도 4개월 이상 받았던 7명의 환자 중 3명은 체중이 50 kg 이상이었음에도 RIF이 600 mg이 아닌 450 mg이 투여되었고, EMB이 초기 2개월간 1200 mg이 아닌 800 mg이 투여되었다. 체중이 50 kg 이상일 때 RIF을 450 mg 투여하면 60% 이상의 환자에서 목표 혈중 농도인 8 µg/ml 에 도달하지 못한다는 한국인 결핵 환자들을 대상으로 한 연구결과³³를 고려할 때 이러한 약제 용량이 치료에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 할 수 있다. 또한 약제 내성이 없는 결핵 환자에서 적절한 용량이 투여되었다 하더라도 치료반응이 느리거나 실패한 환자들을 대상으로 RIF 혈중 농도를 측정하면 60-100%에서 적절한 혈중 농도에 미치지 못한다는 외국의 연구결과³⁴⁻³⁵를 고려할 때, 체중에 따른 권장된 용량을 투여한 환자에서도 실제로는 RIF이 치료 혈중농도에 도달하지 못했을 가능성이 있다고 사료된다. INH 내성 폐결핵의 치료에서는 INH를 제외한 다른 약제 특히

RIF의 역할이 상대적으로 더욱 중요할 것이며, 이러한 항결핵제 용량이 치료실패에 어느 정도 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 사료된다.

넷째, 본 연구에서는 환자의 순응도를 파악하지 못하였다. 적절한 처방이 이루어졌다 하더라도 환자의 순응도가 낮다면 치료에 실패할 가능성은 높아진다. 본 연구는 후향적 조사로 의무기록에 기재된 사항을 통해서 환자의 순응도를 정확히 파악하기 힘들었으며, 이 또한 본 연구의 또 다른 큰 제한점이라고 할 수 있다. 본 연구에서는 초기 내과적 치료에 실패한 13명의 환자 중 4명이 INH 내성에서 다제내성으로의 이행이 확인되었다. 이것이 처방한 약제의 종류와 용량 때문인지 아니면 환자의 낮은 순응도 때문인지를 구별할 수 없었다.

치료실패와 관련된 인자로는 치료를 시작할 때 시행한 단순흉부방사선촬영에서 공동의 존재와 치료약제에 RIF이 포함되지 않은 경우였다. RIF이 포함되지 않고 2차 약제로 치료를 한 경우 치료실패가 많았다는 사실은 약제감수성검사를 통해서 약제 내성을 확인하기 이전에 임상적, 방사선학적 소견의 악화만을 가지고 다제내성 폐결핵으로 추

정 진단하는 것에 신중함이 필요하다는 것을 말해 준다고 할 수 있다. 그리고 다제내성 폐결핵 환자를 대상으로 한 연구에서는 공동의 존재가 치료실패와 관련된다는 것이 몇몇 연구에서 확인되었으나³⁶⁻³⁸, 아직까지 INH 내성 폐결핵 환자의 치료실패와 관련되어서는 보고가 없는 실정이다. 이는 INH 내성 폐결핵 환자에서의 치료실패율이 5% 미만으로 드물다는 점과 관련될 것이다.

결론적으로 본 연구는 표준화된 치료지침이 아직 정립되지 않은 국내에서 현재 INH 내성 폐결핵 환자에 대한 치료약제와 치료기간이 매우 다양하다는 사실과 치료성적이 높지 않음을 확인하였다. INH 내성 폐결핵에 대한 표준화된 국내 치료지침의 제정이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

INH 내성률은 국내 초치료 폐결핵 환자의 10%, 재치료 환자의 20%에 달하지만 아직까지 국내 치료지침이 정립되지 않은 실정이다. 본 연구는 INH 내성 폐결핵의 치료실패와 치료성적을 알아보고자 하였다.

방 법 :

1994년 10월부터 2001년 12월까지 삼성서울병원에서 객담에서 배양된 결핵균에 대해 약제감수성검사를 시행하여 다제내성을 제외한 INH 내성이 확인된 69명의 폐결핵 환자 중 6개월 이상 치료를 시행한 60명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

결 과 :

획득내성이 28명(46.7%), 객담도말양성이 44명(73.3%), 공동이 30명(50.0%)에서 관찰되었다. INH가 처방된 50명 중 INH 내성이 확인된 후 INH를 제외한 환자는 7명(14.0%)이었다. 치료약제와 치료기간은 다양하였으며, RIF, EMB, PZA를 12개월간 사용한 경우가 11명(18.3%)으로 가장 많았다. 치료결

과는 완치 27명(45.0%), 균음전을 확인하지 못한 치료종결이 20명(33.3%)으로 치료성공이 47명(78.3%), 치료실패가 13명(21.7%)이었다. 공동이 있는 경우($p=0.005$)와 RIF이 포함되지 않고 2차 약제만으로 치료처방을 구성한 경우($p=0.015$)에 치료실패율이 높았다. 한 명의 환자에서 재발이 관찰되었다.

결 론 :

INH 내성 폐결핵의 치료효율을 높이기 위해서 표준화된 국내 치료지침의 제정이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. 홍영표. 우리 나라 결핵 - 어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1-10.
2. Seung KJ, Bai GH, Kim SJ, Lew WJ, Park SK, Kim JY. The treatment of tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:912-9.
3. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Bouhahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344:1294-303.
4. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359 - 74.
5. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;

- 167:603 - 62.
6. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
 7. 대한결핵 및 호흡기학회. 폐결핵 진료의 기준, 1997. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1447-53.
 8. 국립보건원. 2002년 결핵관리지침. 서울: 국립보건원; 2002.
 9. 김경찬, 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중 등. 한 민간종합병원에서 진단된 폐결핵 환자의 약제내성 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 2003;55(Suppl 2):83. (abstract)
 10. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
 11. Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:302-8.
 12. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:213-5.
 13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2003.
 14. World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1997.
 15. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-45.
 16. Moulding TS. Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? *Am Rev Respir Dis* 1981;123:262-4.
 17. Harkin TJ, Condos R. Chapter 48. Management of multidrug-resistant tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, editors. Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 729-38.
 18. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
 19. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(Suppl 2):S231-79.
 20. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:579-85.
 21. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981;1:171-4.
 22. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

- Am Rev Respir Dis 1987;136:1339-42.
23. Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:952-8.
 24. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001;119:1730-6.
 25. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? *J Clin Microbiol.* 1993;31:767-70.
 26. 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학병원에서의 결핵균 검사 실태조사. *대한임상병리학회지* 1999;19:86-91.
 27. 장철훈, 박태성, 김미나, 이남용, 이희주, 서진태. 국내 결핵균 검사 기관의 결핵균 검사 실태의 변화. *대한임상미생물학회지* 2001;4:108-14.
 28. 배직현. 우리나라 결핵균 검사의 현재와 미래: 얼마나 빠르게, 어디까지 해야하나? *대한임상병리학회 춘계 학술대회 초록집* 1997;17(Suppl):S20-5.
 29. 고윤석. 우리나라 결핵균 검사의 현재와 미래: 임상주의 기대. *대한임상병리학회 춘계 학술대회 초록집* 1997;17(Suppl):S26-31.
 30. Babu Swai O, Aluoch JA, Githui WA, Thiong'o R, Edwards EA, Darbyshire JH, et al. Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant tuberculosis. *Tubercle* 1988;69:5-14.
 31. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. Can a nine-month regimen be used to treat isoniazid resistant tuberculosis diagnosed after standard treatment is started? *J Infect* 2001; 42:1-3.
 32. 고원중, 권오정, 김철홍, 안영미, 임성용, 윤종욱 등. 한 민간종합병원에서 진단된 폐결핵 환자의 특성과 치료성적. 결핵 및 호흡기질환 2003; 55:154-64.
 33. 안석진, 박상준, 강경우, 서지영, 정만표, 김호중 등. 한국인 결핵환자에서 Isoniazid와 Rifampicin의 약동학. 결핵 및 호흡기질환 1999;47: 442-50.
 34. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson CA, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998;113: 1178-83.
 35. Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP Jr, Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001;120:1520-4.
 36. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Manheimer S, Medard F, el-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333:907-11.
 37. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:877-84.
 38. Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117: 744-51.