

## 결핵 치료시 흔히 접하는 문제들 ①

글\_ 김희진(결핵연구원장)

외래에서 흔히 이용하는 결핵 진단법으로는 객담 도말과 배양검사, 엑스선 검사가 있다. 일단 활동성 결핵으로 진단되면 환자의 과거력 등을 참조하여 치료를 하게 되는데, 초치료인 경우 아이나, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 이용한 6개월 단기 초치료 처방으로 치료를 한다. 4제 처방의 효과는 강력하여 규칙적으로 약을 복용한다면 대부분 완치되며, 완치 판정은 치료 중 추후 객담검사를 이용한다.

대부분의 환자들은 진단, 치료에 어려움이 없지만 실제 외래 치료시에는 진단, 치료에서 어려운 문제가 발생하기도 한다. 이에 외래에서 부닥칠 수 있는 상황과 적절한 대처법을 알아보기로 한다.

### 균음성 환자의 진단

활동성 폐결핵은 객담검사에서 결핵균이 검출되는 것으로 확진한다. 도말검사 혹은 배양 검사에서 균이 나오면 진단에 별 어려움은 없다. 그렇지만 객담 검사의 민감도는 높지 못하여 모든 활동성 결핵환자를 객담검사만으로 진단할 수는 없다. 도말검사에서는 활동성 결핵환자의 30~70%를 찾을 수 있고, 배양검사에서는 80~85%의 환자를 찾을 수 있지만, 결과가 나올 때까지 수 주 이상 소요되는 단점이 있다. 활동성 결핵환자의 절반이 도말음성인 것을 생각하면 도말음성이라 하더라도 방사선학적, 임상적으로 활동성 결핵이 의심되면 병의 치유와 지역내 전파 방지를 위해서 치료를 하지 않을 수 없다. 반면 엑스선 사진은 민감도는 높은 반면에 특이도가 낮기 때문에 활동성 결핵이 아님에도 치료할 위험성이 있다. 또한 판독자간 견해 차이도 존재한다.

미국 흉부학회 는 도말음성이면서 엑스선상 결핵 병변이 있을 때 활동성 결핵의 가능성이 높으면 항결핵치료를 시작하고 2개월 후에 초회 배양검사에서 음성이더라도 엑스선상 혹

은 임상적으로 호전되면 계속 치료를 권하지만, 엑스선상과 임상적으로 호전되지 않을 경우에는 활동성 결핵으로 보지 않고 치료를 종결한다. 처음 진단에서 활동성 결핵일 가능성이 낮으면 초회 배양검사와 추후 엑스선 검사 결과를 바탕으로 치료 유무를 결정한다.

그러나 모든 균음성 활동성 결핵환자가 치료 후 엑스선 상 호전되는 것은 아니다. 국내 보고에서는 15세 이상 도말음성 환자를 대상으로 치료 후 엑스선상 호전 유무를 보면 배양 양성자 32명 중 6명(19%), 배양음성자 69명 중 33명(48%)은 엑스선상 호전되지 않았다. 배양 양성자에서도 호전되지 않은 경우가 있기 때문에 배양 음성자에서 엑스선 사진상 호전되지 않았다고 하여 모두 활동성 결핵이 아니라고 할 수는 없으리라 본다.

고딘(Gordin) 등의 연구에서도 도말음성이면서 엑스선 사진상으로 활동성 결핵으로 진단 치료한 139명의 환자에서 3개월 후에 다시 엑스선 촬영을 하여 조사했을 때 활동성 결핵으로 판정된 환자는 66명(48%)이었으며 이중 16명은 배양 양성이고 7명은 임상적인 호전, 43명은 엑스선 사진상 호전이 이루어졌다. 그러나 72명은 비활동성 결핵으로 판정되었다. 59명의 배양 양성환자에서도 치료 3개월 후에 호전된 경우는 45명(70%)에서만 나타났다. 따라서 엑스선 사진만으로는 정확한 진단이 쉽지가 않고 치료 후 엑스선 사진상 변화가 없더라도 활동성 결핵인 경우가 존재하기 때문에 임상 증상이 호전되었다면 계속 치료를 하는 것이 좋으리라 본다.

세계보건기구에서는 결핵이 의심되는 증상으로 오면 객담검사를 실시하여 음성이면 일반 항생제를 투여하여 반응이 없을 때 다시 객담검사와 흉부 엑스선검사를 하여 균음성 환자를 진단하도록 권한다. 결핵은 급성 질환이 아니고 도말음성인 경우 전염성이 낮기 때문에 도말검사서 음성이지만, 엑스선상 활동성 결핵이 의심될 경우에는 일반 항생제를 투여하여 경과 관찰을 함으로써 좀 더 진단에 신중을 기하는 것이 좋다.

### 도말 양성 환자의 진단시 주의점

결핵의 유병률이 높을 때는 객담도말검사서 양성이면 결핵이라고 거의 확신 가능하다. 아시아, 아프리카 등 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 객담 항산균 도말양성은 폐결핵을 의미한다. 현재도 세계보건기구에서는 도말검사서 양성이면 결핵 환자가 확진으로 정의되어 있다. 그러나 결핵 유병률이 감소할수록 상대적으로 비결핵항산균(NTM)중의 비율이 증가하기 때문에 도말양성이라 하더라도 결핵 진단에 신중해야 한다. NTM은 주변

자연환경에 널리 분포하고 온난한 지역일수록 많이 분포한다. 미국은 지역마다 차이가 나지만 심한 경우에는 도말양성 객담의 49%가 NTM으로 분리되는 실정이다. 따라서 미국 질병통제센터는 도말검사서 양성이면 바로 결핵 진단을 하는 것이 아니라 PCR 검사를 실시하여 양성이면 결핵으로 진단하도록 권하였다. 아직까지 우리나라의 국가결핵관리 지침서에도 도말양성이면 결핵으로 진단하여 치료를 시작하도록 되어 있다. 이에 따라 치료 시작 후 배양검사서 NTM으로 검출되어 뒤늦게 진단 변경으로 퇴락하는 경우가 발생한다. 보건소 등록 환자에서는 도말양성자 중 10.3%에서 NTM이 분리되었으며, 배양에서 항산균이 검출된 환자만 봤을 때는 1,863명 중 219명(11.8%)에서 NTM이 분리되었다. 신환자에서는 약 3%가 NTM으로 나타난다. 재발자에서는 그 비중이 더욱더 증가한다. 특히 NTM 환자가 집중하는 3차 병원에서는 도말과 배양양성 검체의 10.3~26.6%가 NTM으로 분류되고 있으므로 도말양성이라고 하여 결핵으로 진단하는 것은 조심해야 한다.

때로는 도말검사서에서는 양성이지만 배양검사서에서는 음성으로 나와 당황할 때가 있다. 이러한 원인으로는 도말에서는 양성이지만, 결핵균이 아닌 경우 결핵균이지만 활동성이 없거나 사균인 경우, 혹은 검사실 실수로 발생하기도 한다. 치료 유무의 결정은 임상과 방사선 소견을 바탕으로 개별적으로 적용한다. 활동성 결핵일 가능성이 높은 경우에는 배양에서 음성으로 나오더라도 계속 치료를 한다.

### 치료 시작시 고려사항

간기능 장애 결핵으로 치료 시작시 간기능 장애가 동반되는 경우가 있다. 항결핵제 중 간독성이 강한 약제들은 PZA, INH, RFP 순이다. 따라서 만성간질환이 동반되었을 시에는 PZA 사용을 피하는 것이 좋다. 세계보건기구에서 권하는 처방은 2SHRE/6HR, 9RE 혹은 2SHE/10HE이다. 만성 간질환이라 하더라도 간기능이 정상인 경우에는 간기능을 측정하면서 INH, RFP, EMB로 치료하기도 한다. 급성 간염인 경우에는 호전될 때까지 치료를 연기할 수도 있다. 그러나 치료를 해야 할 경우에는 간독성이 없는 약제로 치료를 시작한다.

가장 안전한 처방은 3SE로 치료하면서 간기능이 회복될 경우 6HR로 치료를 변경하는 것이다. 호전되지 않으면 SE로 12개월간 치료를 권하기도 한다. 세계보건기구에서 제시

하는 처방은 주로 2차 항결핵제를 사용할 수 없는 국가를 대상으로 한 것이기 때문에 2차 항결핵제는 포함되지 않았다. 미국 흉부학회 지침서에는 ALT가 정상 상한치의 3배 이하 이면서 결핵성이 아닌 경우에는 9HRE 처방을 권한다. 간경화증 환자에서는 RFP, EMB 외 플로로퀴놀론(fluoroquinolones)이나 CS를 투여하여 총 12~18개월 치료할 것을 권한다. 간성 혼수가 온 경우에는 EMB, 플로로퀴놀론, CS, 주사제로 총 18~24개월 치료하도록 한다. 일부 전문가들은 간질환이 심하고 불안정한 경우에는 신부전 혹은 주사제 사용시 출혈 위험을 고려하여 주사제 사용은 피하기도 한다. 간질환이 있는 상황에서 INH를 사용할 수 없을 때는 6RZE, PZA를 사용 못할 경우에는 2HRE/7HR을 권한다. 만약 간독성이 있는 약제 1개만 포함하는 처방을 사용할 경우에는 RFP를 사용하고, 그 외 EMB, 플로로퀴놀론, CS, 주사제를 사용하여 12~18개월간 치료한다. 간독성 약제를 사용 못할 경우에는 SM, EMB, 플로로퀴놀론, 2차 경구 항결핵제 중 1개 등으로 18~24개월간 치료하도록 권한다.

**신기능 장애** 크리아티닌 클리어런스(Creatinine Clearance: 신장(腎臟)의 사상체에 서 여과되는 크레아티닌의 양과 혈액 속의 크레아티닌의 양을 비교하여 얻는 수치)가 30ml/min 이상인 경우에는 표준 처방으로 치료하면서 혈중농도 측정을 한다. 그 이하로 감소하더라도 INH, RFP, PTH, PAS 등은 정상 용량을 사용할 수 있다. EMB, CS, 주사제, LFX 등은 크리아티닌 클리어런스에 따라 투약을 조절한다. 이때 항결핵제의 용량 조절보다는 투약 간격을 늘리는 것(주 2-3회)을 권한다. 급성 신부전으로 혈액 투석시 EMB는 투석 8시간 전에 투여하기도 하지만, 일반적으로 항결핵제의 혈중 농도의 감소를 방지하기 위해 투석 후에 투여한다. 1차 항결핵제로 치료할 경우 2HRZ/4HR으로 치료하면 안전하다. 세계보건기구는 신장 질환자에서 안전한 처방으로 2HRZ/4HR을 권한다. 신장 이식 후 사용하는 환자는 리팜핀이 혈중 시클로스포린(Cyclosporine: 장기 이식, 골수 이식 따위의 수술에서 면역 반응이 지나치게 일어나는 것을 막기 위하여 쓰는 면역 억제제)의 농도를 저하시키므로 사용을 피한다.

**임신과 수유** 결핵을 앓는 임신부가 결핵 치료를 하지 않을 경우 산모와 태아에게 훨씬 더 나쁜 영향을 미치기 때문에 치료를 해야 한다. INH, RFP, EMB는 산모에게 안전하게

사용할 수 있다. CS도 안전하다. PZA는 세계보건기구와 국제항결핵연맹에서는 사용을 권하지만 미국에서는 권하지 않는다. SM은 17%의 태아에게까지 난청을 유발하므로 사용하지 않는다. 다른 주사제도 피한다. PTH도 동물실험에서 고용량 투여시 기형 유발이 나타나 사용을 피한다. 플로로퀴놀론은 동물에서 관절병증과 연관된 것이 밝혀져 가능한 사용을 피한다. 일차 항결핵제를 복용시에는 모유 수유는 계속한다. 모유에는 소량의 약제가 함유되어 있어 신생아에게 부작용을 초래한다는 증거는 없지만 사용을 피하는 것이 좋다. 간혹 임신 사실을 모른채 흉부 엑스선 사진을 촬영하여 태아에 대한 영향으로 산모가 걱정을 하기도 한다. 과량 노출시 임신된지 8일 이내면 유산되는 쪽으로, 8주 이내면 선천성 기형으로 진행될 수 있다.

8주 이상된 태아에서는 가벼운 정신지체 장애가 발생하기도 한다. 그러나 치료 목적으로 100rads에 노출된 경우에는 선천성 기형의 위험이 있지만, 그 이하에서는 상당히 감소한다. 흉부 엑스선 사진인 경우 1회 노출량은 1-5mrads이므로 실제 문제되지는 않는다. 노출량이 fetal dose로 10rads(100mGy) 이상인 경우에는 인공유산을 권한다.

**소아결핵** 소아는 감염 후 발병위험이 높고 치명적인 결핵으로 진행될 수 있으므로 결핵이 의심되면 바로 치료를 시작하도록 한다. 소아 결핵은 균검출이 잘 안되기 때문에 소아에게 전파시킨 전염 환자의 약제 감수성 결과를 참고로 처방을 결정한다. 일차 결핵인 경우에는 결핵균 수가 많지 않으므로 INH, RFP, PZA 등으로 6개월간 치료를 한다. 치료 실패나 재발은 드물다. 그렇지만 소아나 청소년 중에 성인형 결핵으로 나타난 경우에는 성인과 같이 4제 처방으로 치료를 한다. EMB는 소아에서 시력감퇴 부작용을 확인하기 어려워 사용을 피하기도 하지만, 부작용 발생이 드물기 때문에 필요한 경우에는 15-20mg/kg로 투여하기도 한다. 미국 흉부학회는 주 3회 치료는 권하지 않지만, 세계보건기구에서는 주 3회 치료도 제시하였다.

치료 경과 관찰은 결핵균 검출이 어렵기 때문에 주로 임상과 방사선 소견으로 판단한다. 그러나 폐문부 림프절과 동반된 무기폐는 회복되기까지 2-3년이 걸리기도 한다. 따라서 엑스선 사진상 이상 병변이 있다고 하여 계속 치료를 하는 것은 아니다. 치료 실패하더라도 객담검사에서는 균검출이 되지 않고, 임상 방사선 소견만 악화되기도 한다. 치료 처방의 변경은 임상 경과만으로 결정하기도 하지만 신중해야 한다. (다음호에 계속) ♣