

# 결핵 치료시에 흔히 접하는 문제들 ②

글\_김희진(결핵연구원장)

## 치료 중 고려 사항

**치료 획득 중 내성 유무** 통상 감수성 검사는 객담채취로부터 3-4개월 소요된다. 그러나 결핵의 진단은 엑스선 소견과 객담도말 결과만으로 치료를 시작하게 되므로 간혹 감수성 결과에서 일부 약제에 내성이 생겼다고 보고될 경우 치료 처방에 곤란을 겪게 된다. 내성 약제로 판명난 경우에는 더 이상 사용하지 않으면 되지만, 감수성인 약제는 그 동안의 치료로 획득 내성이 생겼을 가능성을 배제할 수 없기 때문이다.

단일 약제를 투여할 경우 내성 획득이 발생하는 시기는 약제마다 다르다. RFP를 매일 투여할 경우에는 평균 2~3개월 만에 내성이 형성되는 반면 KM의 고농도 내성은 5개월, ethionamide는 3.3개월만에 발생한다. INH, RFP처럼 항균력이 높을 수록 잔존 결핵균 중 내성균이 선택적으로 생존하므로 획득 내성의 출현 시기는 더 빠르다.

감수성 검사 기간 동안 획득 내성 가능성이 있으면 이 약은 기본 처방 약제로 하면 안 된다. 그러나 보조적인 약제로 간주하여 사용할 수 있다. 일차 감수성 검사에서 INH 내성인 경우에는 그 동안의 치료 경과가 양호하면 처방 변경없이 그대로 치료하여도 된다. 혹은 처방 변경하여 치료하는 것도 가능하다. RFP 내성인 경우에는 치료 실패 위험이 높고 치료 성공하더라도 재발률이 높기 때문에 처방을 변경하여 치료하는 것이 좋다. EMB 내성인 경우에는 EMB만 제외하고 나머지 약제는 그대로 사용하면 될 것이다.



INH, 혹은 RFP 내성이어서 치료 처방을 변경할 경우 나머지 약제의 획득 내성 판단 유무가 중요하다. 이중 PZA는 초치료인 경우 2개월만 사용하였기 때문에 내성이 생겼을 수도, 안생겼을 수도 있다. 추후 객담검사에서 계속 균양성이었다면 내성이 생겼을 가능성이 높다고 봐야 되고, 음전 후 다시 양전되었다면 감수성을 계속 유지할 가능성도 있다. 이 경우 PZA는 보조적인 약제로 투약하면서 재차 실시한 감수성 검사 결과에 따라 결정하면 될 것이다.

**교차내성** 일차 치료 후 실패 혹은 일차 다제내성으로 나타나 재치료를 할 경우 교차 내성에 주의해야 한다. AMK에 내성이 생기면 KM에 내성이, KM에 내성이 생기면 SM에 내성이 발생할 수 있지만, 그 반대 방향으로 내성이 생기지는 않는다. 따라서 주사제 사용의 경우 SM을 먼저 사용하는 것이 교차 내성의 방지 뿐만 아니라, 높은 항균력을 보이므로 우선적으로 사용한다. RFP에 내성이 생기면 rifabutin에도 거의 내성이 생기지만, 우리나라의 보고에서는 20.4%에서 rifabutin 감수성으로 나타났다. RFP에는 내성이지만 rifabutin에는 감수성 있는 경우 rifabutin의 효과에 대해서는 분명치 않다. 사용 가능한 약제가 충분하지 않은 경우 rifabutin을 보조 약제로 사용하면 될 것이다.

퀴놀론제제 중 OFX와 CFX에는 완전 교차 내성이 있다, 그러나 OFX에 내성이더라도 MXF에는 56% 감수성을 나타내어 보조 약제로 사용할 수 있다. 2008년 결핵연구원에서 실시한 감수성 결과를 보면 AMK에 내성(385 균주)이면 KM에는 소수에서만(5 균주) 감수성이다. KM에 내성(456균주) 생긴 경우에는 SM에는 59%(267 균주)에서 감수성이었다. 반대로 SM 내성인 1,390 균주 중에서 KM에 내성인 균주는 14%(189)에 불과하였다. OFX 내성자의 71%는 LFX에 감수성인 반면 MXF에는 40%에만 감수성이었다. LFX에 내성이면 MXF에도 95% 내성이지만 MXF에 내성이더라도 LFX에는 54%가 감수성이었다. 교차내성 뿐만 아니라 획득 내성도 있겠지만 이러한 내성 패턴을 고려한다면 LFX보다 MXF를 먼저 사용하는 것이 바람직한 것으로 생각된다.

**기이반응** 때로 치료 중에 일시적으로 증상이나 방사선 소견이 악화되기도 한다. 고열, 림프절이 더 커지거나 새로운 림프절염의 발생, 폐실질 병변의 악화 흉수 발생 외 중추신경계통까지 병변이 발생하기도 한다. HIV 감염자에서 더 흔하지만 비감염자에서도 나타난다. 이것은 결핵



치료에 따른 면역 반응의 재구성에 따른 결과로 본다. 기이반응을 진단하기 위해서는 먼저 치료 실패와 다른 원인일 가능성을 배제해야 한다. 심하지 않은 경우에는 치료 처방의 변경없이 대증 치료를 한다. 심한 반응, 고열, 기도 폐색, 대량의 흉수, 폐혈증 증후군 등이 있는 경우 전문가 들은 프레드니손을 1mg/kg의 용량으로 투약하여 1-2주부터 점차 감량 치료하는 것을 제시하기도 한다.

**약제유발성 간염** 간독성 위험 요소가 있는 경우, 만성 알코올 중독자, 바이러스성 간염, 기저 간질환, 기타 간독성 약제 등을 복용 중인 경우에는 치료 전 ALT(AST, BILIRUBIN)을 검사하고 치료 중 2-4주 간격으로 추구검사 한다. 일부 전문가들은 위험요소가 없더라도 35세 이상인 경우에는 치료 전과 치료 중에는 4-8주 간격으로 간기능 검사를 할 것을 권한다.

치료 중 항결핵제에 의해 간기능이 악화된 경우에는 오심, 구토, 복통, 황달, 피로감 등의 증상이 없으면 ALT의 ULN의 5배 이상, 증상이 나타난 경우에는 3배 이상을 중증 간독성으로 보고 투약을 중단하고 계속 항결핵제를 투약해야 하는 상황이라면 간장 장애가 적은 항결핵제 최소 3제를 투여한다. ALT가 정발하거나 ALT가 증가하면 마지막 약제의 투약을 중단한다. 간독성이 심하였거나 오래 지속된 경우에는 PZA의 재투여는 위험할 수 있으므로 피한다. 그 이하인 경우에는 1-2주 간격으로 간기능을 측정하면서 계속 치료한다.

**항결핵제에 대한 과민반응** 항결핵제를 복용하고 나서 10-14일 후에 홍반성 구진과 가려움증이 동반되는 발진과 발열이 나타나기도 한다. 안면, 목, 사지에 호발하며 심한 경우에는 안구 주위의 부종, 전신성 림프절염, 고열, 오한, 간과 비장 비대, 황달, 일과성으로 폐의 이상 음영 증가, 뇌병, 단백뇨, 혈액 소견의 변화 등을 볼 수 있다. 때로는 한 종류 외 두 종류 이상의 약제에 과민반응을 보이는 수가 있다. 그 외 드물게 치명적인 박탈성 피부염, 아나필락시스 등이 보고된 경우도 있다.

심하지 않거나 일과성인 경우에는 계속 치료를 하면서 항히스타민제를 투여하면 된다. 심한 경우에는 투약을 중지하고 칼라민 로션, 항히스타민제, 프레드니솔론 경구 투여 및 hydrocortisone 정맥주사를 한다. 결핵이 심하여 치료를 중지할 수 없는 경우에는 원인 약제를 찾을 때까지 사용한 적이 없는 항결핵제 2제 이상을 그 동안 투여한다. 증상이 소실된 후에

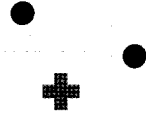
는 약제 유발시험을 하여 원인약제를 찾아야 한다.

과민반응의 가능성이 적은 약제부터 투여하도록 한다. 첫째날에 이소니아지드를 50mg 투여하여 반응이 없으면 다음날에는 300mg으로 용량을 올린다. 다음날도 반응이 없으면 두 번째 약을 시험한다. 특정 약물의 첫 번째 소량에서 반응이 나타나면 투약을 중단한 후 과민 반응이 사라지면 그 다음번 약을 시험하여 모두 다 검사한다. 소량에서 반응이 나타나면 투약을 중단한 후 과민반응이 사라지면 그 다음번 약을 시험하여 모두 다 검사한다. 소량에서 반응이 확실치 않으면 둘째날의 용량을 투여하여 반응이 나타나는지 확인한다.

그 원인 약제에 따라 처방을 변경하여 치료한다. 그러나 과민반응을 유발하는 약물을 반드시 사용해야 할 경우에는 탈감작을 하여 사용할 수가 있다. 탈감작을 실시할 때에는 약제 내성을 방지하기 위해 반드시 다른 항결핵제 2제 이상을 투여하면서 실시해야 한다. 탈감작은 제1일의 투여에 반응이 없고 제2일의 투여에 반응이 있으면 제1일의 투여량으로 탈감작을 실시한다. 제1일의 용량으로도 반응이 나타나면 그 1/10의 용량부터 시작하여 용량을 두 배씩 늘려간다. 도중에 반응이 생기면 용량을 줄여서 다시 증량해 나가는데 전번의 용량 증가폭 보다는 적은 양으로 올려간다.

**지속적인 발열** 일반적으로 항결핵제 복용 후에는 증상이 수일 내로 좋아져서 열도 떨어진다. 그러나 간혹 열이 지속되어 치료에 반응하지 않는 것인지 고민할 때가 있다. Kiblawi 등은 처음 입원시 중증이거나 고열( $>38.8^{\circ}\text{C}$ )인 환자가 열이 2주 이상 지속되는 경우가 많았다고 보고하였다. Barnes 등은 이소니아지드, 리팜피신, 피라지나미드 등으로 치료 받은 161명의 환자를 대상으로 열이 떨어지는 시기를 조사하였다. 89%의 환자는 1주일 이내에 열이 소실되었고, 2주까지 93%의 환자에서 열이 소실되었다. 알코올중독자, 병증이 심한 환자(빈혈, 저나트륨증, 저알부민증)에서 상대적으로 열이 오랜 기간 지속되었다. Salomon 등은 4제 처방으로 치료시 2주 이내에 열이 소실되는 경우가 다제내성 환자는 9%인 ksaus 약제감수성 환자는 78%로 보고하였다. Berger 등이 INH, PAS, EMB 등으로 치료한 40예에서 30%의 환자는 열이 21일 이상 지속되었으며, 14%의 환자는 2개월 이상 지속되었다. 속립결핵이자 중증 폐결핵인 경우 열이 오랜 기간 지속되었다.

열이 3-4주 이상 지속되면 동반된 다른 감염 혹은 종양, 약제 과민반응, 약제 내성 외 치료의



비순응도 등의 다른 원인도 고려해야 한다. 이러한 가능성이 배제되고 해열제에도 반응이 없을 때에는 스테로이드를 사용한다. 해열을 위해 사용하는 기간은 4-10주이다. 일부 환자에서는 TNF- $\alpha$ , IL-1, 기타 IL 등이 열이 지속되는 원인으로 의심된다.

**치료중단자의 치료** 모든 환자가 끝까지 치료를 잘 하는 것은 아니다. 다수의 환자들은 치료 중 여러 원인으로 치료를 중단한 후 다시 내원하기도 한다. 치료 중단 시기가 치료 초기일수록 중단 기간이 오래될수록 다시 치료 시작하는 것이 일반적이다. 중단 후 치료 방침에 대한 명확한 기준은 없다. 과거 국가결핵관리 지침에서는 치료도중 중단 후 다시 내원한 경우에는 객담검사를 하여 도말 결과에 따라 치료 처방을 달리한다. 과거 치료 기간이 2개월 이상인 상태에서 2개월 미만 중단 후 다시 왔을 때 도말검사서 양성이면 처음부터 다시 치료를 한다. 도말검사서 음성이면 잔여기간만 계속 치료를 한다. 2개월 이상 중단 후 다시 왔다면 처음부터 다시 치료를 한다. 과거 치료 기간이 2개월 미만인 경우에는 중단 기간이 2개월 미만이면 잔여기간만 치료한다. 그러나 2개월 이상 중단한 경우에는 처음부터 다시 치료를 한다.

미국 뉴욕시 지침서에는 집중 치료기에 2주 이상 중단 후 내원 시에는 처음부터 다시 치료를 하지만 2주 미만인 경우에는 계속 치료를 하도록 권한다. 집중 치료기의 기간은 실제 복용한 기간으로 정한다. 유지기에 중단한 경우에는 유지기 치료 분량의 80% 이상을 복용한 상태에서는 치료 시작시 도말검사가 음성이면 더 이상 치료를 하지 않고 종결한다. 그러나 도말검사서 양성이면 잔여 기간을 계속 치료하도록 한다. 유지기 치료 분량의 80% 미만을 복용한 상태에서 중단 후 내원시에는 중단 기간이 3개월 이상이면 처음부터 다시 치료를 한다. 중단 기간이 3개월 미만이면 잔여기간을 치료하면서 객담배양검사를 한다. 배양검사서 양성이면 처음부터 다시 치료를 하도록 하고, 음성이면 4개월간 치료한 후 마친다.

## 치료 판정시 주의할 점

**방사선 소견에 의한 치료 결과 판정** 치료 성공 유무의 판정은 객담검사를 근거로 한다. 폐외결핵은 세균학적 검사가 어렵기 때문에 임상적 반응과 처방에 따른 치료 기간으로 종결할 수 있다.

폐결핵 치료 중 경과를 관찰하기 위해 실시하는 흉부 엑스선 검사는 민감도는 높지 않다. 치료 후 1-3개월이 지나야 호전되는 모습을 보여주며, 6개월 후에야 90%의 환자에서 병변이 소실 되거나 안정화된다. 때로는 치료 도중 새로운 병변이 나타나기도 한다. Bobrowitz 등의 보고에 따르면 임상 양상은 호전되면서 치료 3-5주 후에 엑스선 상으로 병변이 악화되는 것을 보고 하였다. 이 경우 계속 치료하면 균음전 및 병변의 호전이 이루어진다. 공동도 치료 후 계속 잔존할 수 있으므로 단순히 공동이 있다고 하여 계속 연장 치료해서는 안된다. 엑스선상 호전은 치료 종결 후 2년까지 지속되므로 적절한 처방에 의해 충분히 치료를 했다면 엑스선 소견과 상관 없이 치료를 종결하는 것이 바람직하다. 만약 객담검사에서는 음전되었지만 엑스선상 악화된 소견이 뒤늦게 나타난다면 다른 질환의 가능성을 조사해야 한다.

**도말검사에 의한 치료 결과 판정** 치료 후 균음전에 영향을 미치는 요인으로 환자의 면역 상태, 치료에 대한 순응도, 약제 내성 정도, 치료시 균량 등이 관여한다. 도말양성 2개월 후 음전은 75-80% 정도이며, 6개월 후에는 96%가 음전화된다. 배양은 1개월 후에는 50%가 음전을 3개월 후에는 95%가 음전된다. RFP이 결핵치료에 사용된 후 도말에서는 양성이지만, 배양에서는 음성인 사례가 증가하였다. 이에 따라 치료 5개월 후에 도말양성이라고 하여 모두 치료 실패라고 단정지을 수 없다. AL-Moamary 등은 치료 20주 후에도 도말양성인 경우가 7%였으며 이중 77%는 배양검사에서 음성으로 나타나 도말양성이라 하더라도 반드시 치료 실패가 아님을 보고하였다. 따라서 치료 후 계속 도말양성이라 하더라도 임상 상태가 호전되고 방사선 소견이 악화된 것이 아니면 바로 2차 항결핵제들로 처방 변경하지 말고 계속 치료를 지속하면서 배양검사를 확인한 후 치료 실패 유무를 결정하도록 한다.

대부분의 환자들은 애초 계획한 대로 치료를 종결하지만 때로 여러 문제에 부딪칠 수 있다. 이 때 상황에 맞는 적절한 대처를 함으로써 불필요한 치료를 방지하고 치료 순응도를 높여 성공적인 치료가 되도록 노력해야 한다. †