

결핵의 치료지침

단국대학교 의과대학 내과학교실

박 재 석

Korean Guidelines for the Treatment of Tuberculosis

Jae Seuk Park

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Tuberculosis (TB) is prevalent and remains a major public health problem in South Korea. Joint committee for the development of Korean guidelines for TB has published a guideline for the treatment of TB recently. The aim of this guideline is to provide evidence based practical recommendations to clinicians caring TB patients in South Korea. Treatment regimen for the newly diagnosed TB is divided into 2 months of initial intensive phase (isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide) followed by 4 months of maintenance phase (isoniazid, rifampin, ethambutol). Ethambutol may be dropped from the regimen after 2 months of treatment if bacilli is susceptible to isoniazid and rifampin (2HREZ/4HR). Because stopping medical treatment by the patient is most serious problem in the treatment of TB, this guideline emphasizes education and supervision of the patients to ensure patient's adherence to taking medicines. (Korean J Med 2012;82:269-273)

Keywords: Tuberculosis; Treatment; Guideline

서 론

결핵은 전염병이고 결핵 치료를 위해서는 많은 숫자의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 하므로 각 국가에서는 정부 차원에서 결핵관리사업을 수행하고 있으며 각 국가의 실정에 맞게 다양한 형태의 결핵 진료지침을 개발하여 보급하고 있다.

우리나라는 질병관리본부와 대한 결핵 및 호흡기학회에서 우리나라 현실에 맞게 결핵 진료지침을 개발하여 발표한

바 있으며 2011년에는 질병관리본부와 민간 결핵전문가들이 결핵 진료지침 개발 위원회를 구성하여 공공과 민간 합동으로 결핵 진료지침을 개발하여 발표하였다[1].

결핵균은 세균이지만 다른 세균들과 구별되는 독특한 특성 때문에 일반적인 항생제에 잘 듣지 않고 치료방법 또한 일반적인 세균감염과 다르다. 본 종설에서는 최근에 발표된 결핵 진료지침을 중심으로 결핵의 치료에 관한 최신지견을 알아보려고 한다.

Correspondence to Jae Seuk Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-714, Korea
Tel: +82-41-550-3055, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: jspark@dankook.ac.kr

본 론

항결핵제

지금까지 10여 가지의 항결핵제들이 개발되어 사용되고 있는데 항결핵 효과와 작용기전에 따라 5개군으로 나눌 수 있다(Table 1).

항결핵 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용이 적어서 결핵 초치료에 사용되는 약제들을 일차 항결핵제라고 하며 초치료에 실패했을 때(일차 항결핵제에 내성이 생겼을 때) 사용하는 약제들을 이차 항결핵제라고 부르며 2군, 3군, 4군에 해당하는 약제들이 이에 속한다. 5군에 속하는 약제들은 항결핵 효과와 안전성이 입증되지 않았기 때문에 다른 약제들로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 경우에만 제한적으로 사용하여야 한다.

항결핵제들의 투여 용량과 방법, 그리고 부작용은 표 2와 같다. 일차 항결핵제는 최대 효과를 위해서 나누어서 복용하는 것보다 하루치 용량을 한 번에 복용하는 것이 좋다. 리팜핀은 고지방 식이에 의해 흡수가 억제될 수 있으므로 식사

Table 1. Classification of anti-tuberculosis drugs

Group	Drugs
Group 1 (oral first line drugs)	Isoniazid (H) Rifampin (R) Ethambutol (E) Pyrazinamide (Z)
Group 2 (injectable drugs)	Kanamycin (Km) Amikacin (Amk) Capreomycin (Cm) Streptomycin (S)
Group 3 (quinolones)	Levofloxacin (Lfx) Moxifloxacin (Mfx) Ofloxacin (Ofx)
Group 4 (oral second line drugs)	Prothionamide (Pto) Cycloserine (Cs) p-aminosalicylic acid (PAS)
Group 5	Clofazimine (Cfm) Linezolid (Lzd) Amoxicillin/clavulanate Clarithromycin Imipenem

Table 2. Dosage and side effect of anti-tuberculosis drugs

Drugs	Dosage (maximum dose)	Side effects
Isoniazid	5 mg/kg (300 mg) qd	Hepatotoxicity, peripheral neuritis
Rifampin	10 mg/kg (600 mg) qd 450 mg (< 50 kg) qd, 600 mg (> 50 kg) qd	Hepatotoxicity, flu-like syndrome, thrombocytopenia
Ethambutol	800 mg (< 60 kg) qd 1,200 mg (60-80 kg) 1,600 mg (> 80 kg)	Optic neuritis
Pyrazinamide	1,000 mg (< 50 kg) qd 1,500 mg (50-70 kg) qd 2,000 mg (> 70 kg) qd	Hepatotoxicity, arthralgia
Kanamycin Amikacin Streptomycin	< 50 yr, 15 mg/kg (1.0 g) > 50 yr, 10 mg/kg (750 mg)	Ototoxicity, nephrotoxicity, circum-oral numbness
Levofloxacin	500-1,000 mg qd	Nausea, indigestion, arthralgia
Moxifloxacin	400 mg qd	Nausea, indigestion, arthralgia
Cycloserine	250 mg bid	Psychosis
Prothionamide	250 mg bid	Nausea, hepatotoxicity
PAS	10 g/d (3.3 g tid) (12 g)	Nausea, epigastric distress, hepatotoxicity

PAS, para-aminosalicylic acid.

30분 전 또는 식사 2시간 후와 같은 공복 시에 복용하는 것이 바람직하지만 위장 장애가 있을 경우 식후 또는 취침 전에 복용할 수 있다.

이소니아지드(INH)의 경우 우리나라에서는 전통적으로 하루에 400 mg을 복용하여 왔으나 새로 바뀐 지침에서는 외국 지침과 같이 300 mg을 복용하는 것이 권고한다[2,3].

아미노글리코시드계 약제는 주사로 투여하여야 하기 때문에 환자가 힘들어하지만 다른 이차 항결핵제들에 비해 항결핵 효과가 우수하므로 다제내성 결핵 등 이차 항결핵제로 재치료 처방을 구성할 때 우선적으로 선택하여야 한다. 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루에 한 번씩 주사하다가 2-4개월 후 또는 균음전 등 임상적으로 호전된 소견이 보이면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄인다.

퀴놀론계 약제의 경우 과거에는 시프로플록사신, 오플록사신이 결핵치료에 사용되었으나 최근 연구에 의하면 레보플록사신, 목시플록사신이 항결핵 효과가 더 좋은 것으로 알려져 이들 약제가 주로 사용된다[3].

결핵 치료의 원칙

결핵 치료실패의 가장 중요한 원인은 결핵균이 항결핵제에 대한 약제 내성을 획득하는 것이다. 약제 내성이 발생하는 기전은 각 약제의 작용기전에 관여하는 유전자의 돌연변이 때문이며 각 약제에 따라 일정한 비율로 발생한다.

그러므로 한 가지 약제만으로 치료하면 감수성을 보이는 대부분의 결핵균은 사멸하여 일시적인 호전을 보이지만 내성을 보이는 극소수의 결핵균은 지속적으로 증식하여 종국에는 치료에 실패하게 된다. 그러므로 결핵 치료를 위해서 작용기전이 다른 여러 가지 약제들을 동시에 복용하면(다제 복합요법) 어떤 약제에 내성을 보이는 결핵균이 존재하더라도 다른 약제에는 감수성을 보이므로 대부분 치료에 성공하게 된다.

결핵균은 다른 세균들에 비해 증식속도가 매우 느릴 뿐 아니라 일부는 간헐적으로 증식한다(intermittent growth). 항결핵제들은 결핵균의 대사과정에 관여하여 항균효과를 보이므로 대사를 중단한 결핵균에는 효과가 없다. 그러므로 간헐적으로 증식하는 결핵균까지 모두 살균하기 위해서는 6개월 이상의 장기간 치료가 필요하다.

결핵 초치료 처방

결핵 초치료는 6개월 표준요법으로 치료하는데 2개월의

초기 집중치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 동시에 복용하여 급속히 증식하는 대부분의 결핵균을 신속히 제거하고, 이어지는 4개월의 유지 치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 동시에 복용하여 간헐적으로 증식하는 결핵균을 제거하여 재발을 방지한다(2HREZ/4HRE).

이소니아지드와 리팜핀에 감수성인 것이 확인된다면 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 사용을 중단할 수 있다(2HREZ/4HR). 초치료 시 피라진아미드를 사용할 수 없을 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다(9HRE).

치료 전 검사 및 경과관찰

병력청취를 통해서 간 질환과 같이 항결핵제에 의한 부작용이 발생할 위험성이 큰 기저 질환이 있는지 알아보고 일반혈액검사(CBC)와 간기능 검사, 신장기능 검사 등을 시행한다. 가임 여성의 경우 임신여부를 확인한다.

치료 중 간 독성과 같은 부작용이 있는지 관찰하여 의심이 될 경우 간기능 검사 등의 추후 검사를 시행한다.

결핵 치료 중 치료효과를 판정하는 가장 확실한 방법은 추후 객담 검사에서 균음전을 확인하는 것이다. 그러므로 균양성 결핵의 경우 균음전이 될 때까지 매일 객담 결핵균 도말 및 배양 검사를 시행하여야 한다.

흉부 X-선 검사는 쉽고 바로 결과를 알 수 있을 뿐 아니라, 폐병변의 정도를 잘 보여주기 때문에 치료 경과관찰에 널리 이용되고 있지만 섬유화가 많이 진행된 경우 방사선 소견이 늦게 호전되거나 뚜렷하지 않을 수 있으며 다른 질환과 감별이 어려운 경우가 많다.

특히 결핵치료 도중에 치료 실패가 아니면서 면역반응에 의하여 일시적으로 임상 증상 및 방사선 소견이 악화되는 역설적 반응(paradoxical reaction)이 발생할 수 있는데 객담 결핵균 검사 없이 방사선 소견만으로 진단할 경우 결핵 치료실패로 오진할 위험성이 있으므로 주의하여야 한다.

간 질환 환자의 결핵 치료

기존에 간 질환이 있는 환자에게 간 독성이 있는 항결핵제를 투여하여 간 독성이 생기면 간부전과 같은 치명적인 상황으로 진행할 수 있으므로 간 질환이 있는 결핵 환자를 치료할 때 특별히 주의하여야 한다.

일차 항결핵제 중에서 결핵 치료에 핵심적인 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성을 일으킬 수 있다. 이차 항결핵제 중에는 프로치온아미드, 파스가 간독성을 보일 수 있으나 일차 항결핵제에 비해 경미한 편이며, 주사제와 퀴놀론 그리고 시클로세린은 간독성을 잘 보이지 않는다.

그러므로 간 질환 환자에서 결핵 치료 시 간 질환의 정도와 결핵의 심각도에 따라 항결핵제를 선택하고 종종 간 질환을 가진 경우 간독성이 적은 약제들을 위주로 결핵 치료를 한다. 그러나 항결핵 효과가 가장 좋은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간 독성의 위험성이 있지만 이들 약제를 모두 제외하고 치료 처방을 구성할 경우 치료 실패의 위험성이 크기 때문에 간 질환이 심하지 않으면 이들 약제를 한두 가지 추가하여 치료하면서 간 독성에 대해서 주의 깊게 모니터링할 수 있다. 결핵 치료 중 간 독성의 증상이 있는지 주의 깊게 추구 관찰하여야 하며 간기능이 악화되는 경우 원인 약제를 찾아 중단하여야 한다.

임신 및 수유 시 결핵 치료

결핵 치료 전 가임 여성은 임신 여부를 확인하여야 한다. 항결핵제를 복용 중인 환자는 치료가 끝난 후로 임신을 미루는 것이 권고된다.

리팜핀을 포함한 항결핵제로 치료 받을 경우 경구 피임제의 효과가 리팜핀으로 인해 떨어지므로 차단법(콘돔) 등의 다른 피임방법을 사용해야 한다.

임산부에서 결핵이 발병하였을 때 치료를 하지 않을 경우 산모와 태아에게 더 위험하므로 임산부에서 결핵이 상당히 의심되는 경우에는 치료를 미루지 않아야 한다. 일차 항결핵제인 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드는 모두 태반을 통과하지만 태아에 기형을 유발하지는 않는다. 세계보건기구(WHO)는 임산부에서 피라진아미드를 포함하는 표준치료를 추천하고[2], 미국에서는 피라진아미드의 안전성에 대한 우려로 인해 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 요법을 추천하고 있지만[3] 우리나라의 지침에 따르면 두 가지 모두 사용할 수 있다. 또한, 피라진아미드를 포함한 일차 항결핵제로 결핵 치료 중 임신 사실이 밝혀지더라도 유산을 권고해서는 안된다.

임산부가 다제내성 결핵환자일 경우 치료 방법은 임신 주수와 내성결핵의 중증도(severity), 치료에 대한 위험-이익(risk-benefit)을 고려하여 결정해야 한다. 아미노글리코사이드

는 태아에게 청력 이상을 일으킬 수 있고 프로치온아미드는 동물실험에서 태아의 성장발달을 저해하는 것이 밝혀져 있어 임신 시에는 사용하지 말아야 한다.

재발 결핵의 치료

원칙대로 초치료를 시행하고 치료를 종결한 후에도 결핵이 재발할 수 있다. 이 경우 재발한 결핵균은 대부분 감수성 균이므로 이전에 사용하였던 표준 요법으로 다시 치료를 시작하면 된다. 초치료 후 1-2년 이내에 재발한 경우 처음 치료 시 치료기간이 불충분하였기 때문에 재발한 것으로 보고 치료 기간을 3개월 연장한다(2HREZ/7HRE).

초치료 실패 결핵의 재치료

결핵 초치료 시 항결핵제를 복용함에도 불구하고 치료 4개월 후에 시행한 객담에서 결핵균이 계속 자랄 경우 치료 실패로 진단한다.

결핵 치료 실패의 가장 중요한 원인은 결핵 환자가 항결핵제를 불규칙하게 복용해서 결핵균이 복용 중인 약제에 대해 내성이 발생한 것이지만 드물게 처음부터 약제내성 결핵균에 감염되어 발생하기도 한다. 그러므로 치료에 실패하여 객담에서 결핵균이 배양되면 약제감수성 검사를 시행하여 이후 치료 약제의 선정에 이용한다.

초치료 중 치료 실패로 진단되면 치료 약제를 바꾸는 것이 원칙이다. 이때 가장 기본적인 원칙은 새로운 항결핵제를 한 가지씩 추가하지 않아야 한다는 것이다. 이 경우 추가한 약제에 대한 새로운 내성이 발생하여 더욱 치료가 어렵게 되기 때문이다.

약제감수성 검사 결과를 알 수 없을 경우 다제내성 결핵의 치료와 같이 이전에 사용하지 않았던 새로운 약제를 최소한 4제 이상 사용하여 재치료를 시작한다. 이러한 경험적 치료에는 퀴놀론제, 주사제, 그리고 나머지 경구용 이차 항결핵제를 포함하여 구성하도록 한다. 나중에 약제 감수성 검사 결과가 확인되면 이를 고려하여 처방을 조정할 수 있다.

약제내성 결핵의 치료

단일 약제내성의 경우 이소니아지드 단독내성이 가장 흔히 관찰되는데 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 6-9개월 치료한다[4].

다제내성 결핵(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)

은 결핵 치료의 근간이 되는 이소니아지드와 리팜핀에 동시 내성이 있는 결핵균에 의해 결핵이 발생한 경우를 말한다. 다제내성 결핵을 치료하기 위해서는 주사제와 부작용이 많은 이차 항결핵제들을 균 음전이 된 이후 최소한 18개월 동안 치료해야 하므로 다제내성 결핵의 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것이 권고된다.

환자 관리

결핵을 완치하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 한다. 그러나 대부분의 결핵은 항결핵제들을 수주만 복용하여도 증상이 호전되므로 결핵 환자는 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하기 쉽다. 특히 항결핵제의 부작용이 발생할 경우 결핵환자의 치료 순응도(compliance)는 더욱 떨어진다.

결핵 환자가 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하고 약제내성 결핵으로 진행하기 쉽다. 그러므로 결핵 치료에 있어 항결핵제의 처방 못지않게 중요한 것은 환자가 정해진 기간 동안 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여 최종적으로 완치시키는 것이다.

우리나라의 경우 과거에는 대부분의 결핵 환자들이 보건소에서 치료받았지만 경제발전과 함께 민간 의료수준이 향상됨에 따라 민간 의료기관에서 치료받는 결핵환자들의 비율이 꾸준히 증가하여 현재는 전체 환자의 80% 이상이 민간 의료기관에서 치료받고 있다.

보건소에서 치료받는 결핵 환자는 결핵관리 간호사에 의해 치료가 끝날 때까지 관리를 받지만 민간 의료기관은 별도의 결핵관리 간호사가 없으므로 결핵 환자가 치료를 도중에 중단하는 경우가 많고 이로 인해 치료 실패율도 높았다[5].

정부는 민간 의료기관에서 치료받는 결핵 환자 관리를 위해 결핵관리 간호사를 양성하여 민간 의료기관에 파견하여 결핵 환자 교육과 관리를 수행하는 민간-공공 협력(private-public mix, PPM) 사업을 추진하고 있다[6]. 그러므로 결핵 환자를 진료하는 의사는 결핵 환자를 진단하면 지체 없이 신고하고

결핵관리 간호사가 결핵 환자를 관리할 수 있도록 협조하여야 한다[7].

결 론

결핵의 치료는 다른 세균 감염과 다르므로 진료 지침에 따라 원칙에 맞게 치료하여야 한다. 또한 완치를 위해서는 많은 숫자의 결핵약들을 장기간 복용하여야 하므로 환자가 자의로 치료를 중단할 위험성이 크므로 환자 관리를 위한 민간-공공 협력사업에 적극적으로 협조하여야 한다.

중심 단어: 결핵; 치료; 지침

REFERENCES

1. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Guidelines for Tuberculosis. Seoul: MEDrang Inc., 2011.
2. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
4. Lee JH, Chang JH. Drug-resistant tuberculosis in a tertiary referral teaching hospital of Korea. Korean J Intern Med 2001;16:173-179.
5. Hong YP, Kim SJ, Lee EG, Lew WJ, Bai JY. Treatment of bacillary pulmonary tuberculosis at the chest clinics in the private sector in Korea, 1993. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:695-702.
6. Kim HJ, Bai GH, Kang MK, et al. A public-private collaboration model for treatment intervention to improve outcomes in patients with tuberculosis in the private sector. Tuberc-Respir Dis 2009;66:349-357.
7. Park JS. Increasing the treatment success rate of tuberculosis in a private hospital through public-private mix (PPM) project. Tuberc Respir Dis 2011;70:143-149.