

결핵의 진료지침

대한결핵 및 호흡기학회
결핵 진료지침 위원회

위원장 : 류우진 (결핵연구원)

위원 : 고원중 (성균관대학교)

김영삼 (연세대학교)

박인원 (중앙대학교)

심태선 (울산대학교)

용석중 (연세대학교)

임재준 (서울대학교)

장철훈 (부산대학교)

조동일 (국립의료원)

간행사

대한결핵 및 호흡기 학회 회원 여러분 안녕하십니까?

저희 학회가 금년 봄 100회째의 학술대회를 성공적으로 마칠에 때 맞추어 우리나라 호흡기 질환 중에서도 비교적 흔한 폐결핵, 폐렴, 천식과 COPD의 진료지침서를 발간하게 됨을 매우 뜻 깊게 생각합니다. 이러한 질환들에 대한 한국의 실정에 맞는 표준 진료지침서의 필요성에 대하여는 대부분의 학회원들이 공감하여 주시었고 그러한 4대 질환의 각 위원회별로 위원장 및 위원들이 구성되어 이들이 혼연일체가 되어 힘든 작업하에 진료지침의 근간을 만들어 주었고 이를 전국의 학회원들과 공청회를 거쳐 새로운 진료지침서가 발간되게 되었습니다. 이러한 진료지침서의 발간은 50년 이상의 연륜을 갖게 된 우리 대한결핵 및 호흡기학회의 위상을 드높이는데 기여할 것으로 생각되며 아울러 이러한 질환들에 대한 표준적인 진료지침을 제시함으로써 호흡기 환자들을 진료하시는 개원의 선생님들께 큰 도움을 드릴 수 있을 뿐 아니라 우리 학회원들의 진료 및 연구에도 참조할 수 있는 좋은 참고서가 될 것으로 믿어 의심치 않습니다.

존경하는 대한결핵 및 호흡기 학회원에 의하여 탄생된 이번 진료지침서를 계기로 대한결핵 및 호흡기학회가 더욱 분열없이 발전할 수 있을 것으로 기대되며 이 기회에 실제로 지침서의 발간을 위하여 애써주신 유지홍 총무이사 및 강경호 학술이사와 각 위원회의 위원장 및 위원님들께 진심으로 감사드립니다.

감사합니다.
2005. 11.11

대한결핵 및 호흡기학회 회장 이양근



대한결핵 및 호흡기학회 이사장 송정섭



목차

발간사	70	VII. 치료 전 검사 및 경과관찰	130
요약	72	1. 치료 전 기본검사	130
I. 역학	80	2. 추구검사	130
II. 병태생리	84	3. 치료종료 판정	131
1. 결핵에 대한 숙주면역	84	4. 치료결과 분류	132
2. 결핵의 감염 및 발병	84	VIII. 결핵관리	134
3. 소아 결핵과 성인 결핵	86	IX. 비결핵 항산균 폐질환	136
4. 결핵에 대한 숙주 감수성	87	1. 서론	136
III. 진단	88	2. 미생물학	136
1. 결핵의 검사실 진단	88	3. 역학	137
2. 결핵의 임상 진단	92	4. 임상상과 진단기준	137
IV. 치료	98	5. 도말, 배양과 동정, 약제감수성검사	139
1. 서론	98	6. <i>M. avium</i> complex 폐질환	140
2. 항결핵약제	98	7. 신속 성장형 NTM 폐질환	141
3. 초치료	101	8. <i>M. kansasii</i> 폐질환	142
4. 재치료	103	X. 향후 연구 및 발전분야	148
5. 약제내성 결핵의 치료	104		
6. 치료중단자의 치료	106		
7. 보조치료	108		
8. 환자교육	108		
V. 항결핵약제의 부작용과 대처 방안	114		
1. 약제 부작용의 기전	114		
2. 항결핵약제의 장기별 부작용	115		
3. 항결핵약제 부작용의 대처방안	117		
4. 약제에 따른 부작용의 종류	119		
VI. 폐외결핵 및 특수상황에서의 결핵의 치료	124		
1. 폐외결핵	124		
2. 특수상황에서의 결핵의 치료	126		

발간사

대한결핵 및 호흡기학회는 1952년 첫 학회지를 발간한 이후로 1966년에 결핵의 진단과 치료에 관한 첫 지침서(1차)를 발표하였으며 그 후 1990년(2차)과 1997년(3차)에 개정 지침서를 학회지에 소개하였으며, 다시 8년 만에 이번 4차 지침서를 발행하게 되었다.

1966년의 첫 지침서는 두 쪽의 분량으로 매우 간단하였으며, 그 당시의 항결핵약제의 소개와 함께 병의 중증도와 환자의 경제적 능력에 따라 다음과 같은 세가지 처방을 권고하였다: 1) 균이 음성이고 경제적으로 빈곤한 환자는 isoniazid 단독 치료, 2) 처음 치료하는 환자이거나 경증 또는 공동이 없으며 경제적으로 여유가 있는 환자는 isoniazid와 para-aminosalicylic acid 혹은 isoniazid와 streptomycin의 2제 병용, 3) 중증이거나 공동성 병변이 있는 환자인 경우는 상기 3제 병용 처방. 그러나 이 당시는 외국 원조에 의해 항결핵약제가 공급되었기 때문에 처방의 적절성 여부보다는 환자의 경제적 능력에 따라서 처방의 내용이 결정되는 경우가 많았으며 또한 약제의 공급도 원활하지 않아 환자의 의지와는 상관없는 치료 실패자와 중단자가 많아서 치료 효율이 매우 낮았으며 이는 약제 내성률을 증가시키는 결과로 나타났다.

1990년의 2차 지침서도 총 3쪽으로 매우 간략하였으나, 우리나라의 경제적 발전과 여유가 반영되어 rifampicin, pyrazinamide 약제가 포함된 6개월 표준 치료 처방을 권하고 있으며, 진단과 치료 경과 및 치료 판정에 대한 내용이 새로 추가되었다. 이러한 6개월 단기처방의 도입과 그로 인한 치료 효율의 상승은 우리나라의 약제 내성률이 1980년을 정점으로 감소 추세로 전환하는데 일조하였다고 본다. 1997년의 3차 지침서는 1990년 지침과 비교하여 기본적으로 진단 및 치료 처방에 관한 내용에는 변화가 없으며, 단지 1994년 결핵예방법 시행령 개정에 따른 신고 서식의 변화를 따라가기 위해서 세균학적 검사 결과에 따른 진단 분류, 과거 치료력에 따른 환자의 분류, 그리고 치료 결과 판정에 대한 내용이 소개되었다.

3차 지침서 이후의 지난 8년 동안에 결핵의 치료나 처방에서 커다란 변화는 없었으나 점차 관심을 끌기 시작한 다제내성 결핵은 초치료 환자에서도 기존의 6개월 단기 표준처방의 효율을 위협하기 시작하였으며 상대적으로 임상 의사들에게 기존의 2차 항결핵제를 포함한 재치료 처방과 새로운 퀴놀론 항생제와 기타 다양한 약제를 병합한 새로운 치료에도 더 많은 관심을 갖도록 만들고 있다. 또한 진단 분야에서도 보다 빠르고 보다 정확한 진단과 약제의 내성 여부를 알아내려는 욕구는 기존의 전통적인 객담 검사 이외에 분자생물학, 면역학적인 진단 기법의 발전을 이루었고 실제 임상에서도 다양하게 사용되기에 이르렀다. 한편, 결핵 이외에 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacterium)이 환자의 가검물에서 분리되는 빈도가 많아지고 실제 임상에서도 이러한 균들에 의한 질환이 증가하면서 학회 차원의 비결핵 항산균 폐질환의 진료 지침도 시급하게 요구되고 있었다. 따라서 학회는 보다 현실적이고 임상 의사의 다양한 욕구를 충족시키고자 학회의 각 분야별 전문가들을 위촉하여 이번 4차 지침서를 발행하게 되었으며 그 전에 지침 위원들 이외의 학회 회원들을 대상으로 다시 한번 더 의견 수렴을 거치는 과정을 가졌다.

이번 4차 지침서는 과거 지침서와는 달리 별도의 책으로 발간할 정도로 양적으로 늘어난 것 이외에 내용적으로도 다음과 같은 변화가 있다.

- 첫째, 결핵의 역학, 병태생리, 국가결핵관리, 그리고 비결핵 항산균 폐질환이 별도의 장으로 새롭게 추가되었다.
- 둘째, 진단에서는 기존의 세균학적인 진단 이외에 분자생물학적 그리고 면역학적 진단법들이 소개되었다.
- 셋째, 치료에서도 내성 결핵, 특수 상황에서의 결핵, 폐외 결핵, 그리고 약제 부작용의 치료들을 새로이 추가하였

고, 별도로 분리하여 쉽게 참고할 수 있도록 하였다.

넷째, 치료 전 및 치료 도중에 필요한 각종 검사들과 주의해야 할 내용에 관하여 보강하였다.

다섯째, 지침서의 마지막에는 다음 지침서가 현재 보다 더 국내 자료에 근거한 지침서로 개정될 수 있도록 '향후 연구 및 발전분야'란 제목으로 향후 국내에서 지향해 나가야 할 연구 방향을 제시하고자 하였다

여섯째, 각 장의 끝에 참고 문헌을 첨가하여 쉽게 확인할 수 있는 편리함을 주고자 하였다.

본 지침서에서는 국내에서 현재 사용되고 있지 않은 복약확인치료(directly observed therapy, DOT), 간헐치료(intermittent therapy), 고정용량 복합제제(fixed-dose combinations)의 사용에 대하여는 언급하지 않았고, 국내에 아직 많은 환자가 없음을 고려하여 사람면역결핍바이러스 감염자에서의 결핵도 별도로 언급하지 않았다. 소아 결핵과 잠복결핵에 대하여도 본 지침에서 다루지 않았는데, 잠복결핵에 대하여는 이와 관련된 본 학회지의 문헌을 참고하기 바란다.

본 지침서의 작성을 위하여 학회의 과거 지침들과 국내 질병관리본부에서 매년 발간하고 있는 국가결핵관리지침 및 국내의 문헌들을 고찰하였으며, 국내 자료가 충분하지 않은 부분은 최근 미국흉부학회, 세계보건기구, 세계항결핵연맹 및 영국흉부학회 등에서 발간된 결핵진료지침을 참고하였다. 결핵은 역학 및 사회 경제적 수준에 따라 국가별로 권고안의 차이가 있음에도 불구하고 근거의학에 입각하여 각 권고안마다 권고 수준 및 근거 자료의 수준을 기록하는 것이 타당하나 국내 자료가 충분하지 않음을 고려하여 이를 생략하였다. 대신 자료가 부족한 부분은 전문가의 의견을 토대로 하여 지침서를 작성하였다. 과거 국내 지침이 세계보건기구 및 세계항결핵연맹의 지침을 많이 수용하였던 데 비하여 이번 개정 지침서는 선진국들의 지침을 많이 참조하였는데 이는 주로 저개발국가를 대상으로 한 세계보건기구의 지침보다는 국내 경제여건이 향상됨에 따라 경제적 선진국들의 지침을 받아들인 결과이다. 한편, 이번 지침에 국가결핵관리가 별도의 장으로 소개가 되고는 있지만 결핵의 보건학적인 질병관리 측면의 지침이 소개되지 않아 아쉬움으로 남으며 향후에는 국가결핵관리지침과 보다 내용적으로 통합되어 공공-민간 의료부문이 모두 다 참고하는 결핵진료지침서가 만들어지길 바란다. 본 지침은 결핵 환자를 진료하는 임상의를 대상으로 진료에 대한 도움을 주고자 작성되었으며, 향후 국내 결핵 역학의 변화와 연구 결과에 따라 지침의 내용이 바뀔 수 있음을 밝혀둔다.

2005년 11월

대한결핵 및 호흡기학회 결핵 진료지침 위원회
위원장 류우진 (결핵연구원)

요 약

I. 진단

1. 결핵의 검사실 진단

- 1) 결핵균 검사실을 향상시키는 가장 중요한 방법은 적절한 검체채취와 검체처리 방법의 사용이다.
- 2) 항산균 도말 검사: 폐결핵이 의심되는 환자에서 도말 검사는 전염력이 있는 폐결핵 환자의 80% 이상에서 양성을 보이고 3회 반복 검사하면 95% 정도 양성을 보이기 때문에 최소한 2회 이상, 가능하면 3회 시행하는 것이 바람직하다. 염색 방법은 carbolfuchsin을 이용한 염색과 auramine을 이용한 형광 염색이 있는데, 후자는 저배율에서 관찰할 수 있어서 슬라이드를 빨리 판독할 수 있다.
- 3) 항산균 배양 검사: 항산균 배양은 결핵을 확진하는데 필수적이거나 시간이 오래 걸리는 것이 단점이다. 폐결핵이 의심되는 환자에서 도말 양성인 경우에도 반드시 배양 검사를 1회 이상, 그리고 도말 음성인 경우에는 2회 이상의 배양 검사를 시행하여야 하며, 객담 도말과 배양 검사를 가능하면 3회 시행하는 것이 바람직하다. 배양을 위한 검체는 호흡기 검체가 가장 많고, 조직, 체액, 소변 등이 이용된다. 균이 자라면 염색으로 항산균 확인, 결핵균 확인, 비결핵 항산균 동정의 순으로 검사를 진행한다.
- 4) 분자생물학적 진단: 검체에서 결핵균을 증명하는 핵산증폭검사는 아직 항산균 염색이나 배양을 대체할 수는 없으며 보조적인 진단 방법으로 사용될 수 있다. 폐결핵이 강력히 의심되나 도말 음성인 환자에서 핵산증폭검사가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나 음성이라고 결핵을 배제하지는 못한다.
- 5) 면역학적 진단: 투베르쿨린 검사 또는 체외 interferon- γ 검사 등 면역학적 진단은 잠복 결핵을 진단하는데 유용하나, 활동성 결핵과 잠복결핵의 구분에는 도움이 되지 않는다.
- 6) 억제감수성 검사: 과거 치료력에 상관없이 배양 양성 환자에서는 분리된 첫 결핵균에 대하여 억제감수성 검사를 시행하며, 4개월 이상의 치료 후에도 배양 양성으로 치료 실패한 경우에 반복하여 억제감수성 검사를 실시한다. 결핵균 억제감수성 검사는 검사실의 수준이 검증된 검사실에서 실시하는 것이 바람직하다.

2. 결핵의 임상 진단

- 1) 폐결핵의 임상상: 폐결핵의 진단은 의심으로 시작이 된다. 기침, 객담이 2-3주 이상 지속되면 폐결핵을 의심하게 되며 그 밖에 흉통, 발열, 야간 발한, 식욕부진, 체중감소, 피로감 등의 전신적인 증상이 있을 수 있다.
- 2) 흉부 엑스선 검사: 흉부 엑스선 검사가 진단 및 병의 경과를 관찰하는 데에 유용하지만 폐결핵이 아닌 다른 폐 질환과 감별 진단하는 것이 중요하며, 폐결핵을 확진하기 위해서는 객담 검사가 반드시 필요하다. 폐결핵의 흉부 엑스선 소견은 초감염 결핵과 재활성화 결핵에서 차이가 있는데, 초감염 결핵은 주로 중엽과 하엽에 호발하며 국한성 폐실질 경화와 폐문부 혹은 기관옆 림프절 비대를 보인다. 재활성화 결핵은 방사선학적으로 상엽에

호발하는 것이 특징이며 특히 꼭대기구역(apical segment), 뒷구역(posterior segment) 그리고 하엽의 윗구역(superior segment)이 가장 흔하게 침범되는 부위이다.

II. 치료

1. 입원 또는 통원 치료의 결정

통원치료가 일반적이거나 심한 증상 또는 합병증이 있거나 진단이 애매하여 침습적 진단검사가 필요한 경우 입원하여 치료할 수 있다.

2. 항결핵약제

폐결핵 치료의 기본은 항결핵약제를 이용한 화학요법이다(표 4-1). 1차 항결핵약제로 isoniazid (INH, H), rifampicin (RMP, R), ethambutol (EMB, E), pyrazinamide (PZA, Z), streptomycin (SM, S)이 포함되고, 2차 항결핵약제로 kanamycin (KM, K), amikacin (AMK), capreomycin (CPM), cycloserine (CS), para-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (PTH), 불소화 퀴놀론제 (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin)가 있다. 그 외에 다제내성 결핵에서 amoxicillin/clavulanic acid, clarithromycin, clofazimine, rifabutin, linezolid, interferon- γ 등의 사용을 고려할 수 있으나 그 효과는 명백하지 않다.

3. 환자분류

치료시작 시 결핵 치료력에 따라 신환자, 재발자, 초치료 실패자, 중단후 재등록자, 전입자, 만성배균자, 기타환자로 분류한다(표 4-2).

4. 초치료

- 1) 초치료 병합요법: 4제병용 [2HREZ/4HR(E)] 6개월 단기요법을 시행한다(표 4-3). PZA를 사용하지 못하는 경우에는 HRE로 9개월 치료한다[9HR(E)].
- 2) 균이 배양되는 모든 경우에 약제감수성 검사를 시행하는 것이 권고되며, INH, RMP에 감수성이 확인된 경우 EMB는 생략이 가능하다.
- 3) 매일요법, 1일 1회 복용을 원칙으로 한다.
- 4) 조기 중단과 불규칙한 치료가 치료실패의 가장 큰 원인이므로 꾸준히 복약하도록 교육하는 것이 중요하다.
- 5) 폐결핵에서 4제 표준요법의 치료기간은 6개월이 원칙이나 규폐증(silicosis)이 동반된 경우는 최소한 8개월로 연장 치료하고, 균음전이 느린 경우는 개별적으로 연장치료를 고려할 수 있다(표 4-4).

5. 재치료

- 1) 재치료는 가능한 한 전문의사에게 의뢰하여야 한다.
- 2) 과거 결핵치료력과 역학상황을 고려하여 재발과 치료실패를 구분하여야 한다.
- 3) 약제감수성 균에 의한 재발로 추정되면 초치료에 사용하였던 약제를 그대로 사용한다. 치료 종료 후 1-2년 이내에 재발된 경우는 3개월 더 연장하여 치료하고, 오래 전에 결핵 치료력이 있었던 재발자에서는 개별화하여 연장치료를 고려할 수 있다.
- 4) 치료실패는 치료 4개월 완료시점에서 채취한 객담까지 지속적으로 균배양 양성인 경우를 의미한다.
- 5) 치료실패에서 감수성 검사 결과를 모르는 경우 과거에 사용하지 않았던 최소한 4가지 이상의 약제를 조합하여 치료한다. 감수성 검사 결과를 아는 경우에는 감수성 검사결과에 맞게 개별화하여 치료한다. 그러나 5-6개월 이상 사용하여도 치료실패한 약제는 다른 사용 가능한 약제들이 있는 한 감수성 결과에 상관없이 다시 사용하지 않는다. 초치료에서 2개월 사용 후 끊은 PZA는 다시 사용을 고려할 수 있다. 흔히 약제감수성 결과를 모르는 치료실패에서는 SM 또는 KM, 퀴놀론제, PTH, CS, PAS의 5가지 약제를 병합하여 사용하며 후에 감수성 결과에 따라 조정한다.
- 6) 치료실패 상황에서 과거에 사용하던 약에 1-2가지의 새로운 약제를 추가하는 것은 절대 피하여야 한다.
- 7) 치료실패로 정의할 기간이 경과하기 전이라도 초치료 약제에 반응하지 않고 악화되는 중증결핵의 경우에는 우선 과거에 사용하지 않은 4가지 이상의 2차 약제로 변경이 가능하다. 그러나 1차 약제 내성이 확인된 상태가 아니므로 약제감수성 결과 확인까지는 INH, RMP는 추가하여 같이 사용할 수 있다.
- 8) 균이 배양되면 반드시 약제감수성 검사를 시행하고 이 결과를 바탕으로 약제를 재조정한다.
- 9) 분자생물학적 검사, 특히 *rpoB* 유전자 돌연변이를 검출하는 검사를 이용하면 RMP 내성을 신속하게 확인할 수 있다.

6. 약제내성 결핵의 치료

- 1) 약제내성 결핵의 치료는 가능한 한 전문의사에게 의뢰하여야 한다.
- 2) 4제 표준치료 중 INH 단독내성이 확인되면 다음 중 한 가지를 선택할 수 있다.
 - (1) 표준처방을 그대로 사용한다.
 - (2) INH를 끊고 다음 중 하나를 선택한다(6REZ, 2HREZ/10RE 또는 2SRZE/7RE). 감수성검사 결과를 조기간 확인할 수 있는 경우에는 2달이 경과하여도 PZA를 지속하여 사용한 후 INH내성이 확인되면 INH를 끊고 REZ를 지속 투여하여 6개월 치료할 수 있다.
- 3) RMP 단독내성은 드물며, 다제내성의 위험이 높으므로 (9-12)HEZ 또는 2HEZ/16HE으로 치료하면서 주의 깊게 치료반응을 관찰하여야 한다. 최근에 배양된 다른 균주를 이용하여 감수성 검사를 반복하는 것이 유용할 수 있다.
- 4) INH와 EMB 양제 내성은 RMP, PZA, 퀴놀론, 그리고 SM (AMK 또는 KM)을 9개월간 혹은 배양이 음전된 후 6개월간 더 사용한다. 주사제는 보통 4-6개월 사용하며, 중증이거나 반응이 느린 경우에는 연장하여 사용할 수 있다.
- 5) 다제내성 결핵
 - (1) 초회 다제내성인 경우 5-6개월 지속적으로 사용한 모든 약제를 끊고 새로운 약제로 처방하여야 한다.
 - (2) 1차 약제중 INH, RMP에만 내성인 다제내성 결핵은 초기 집중치료기에 감수성 약제 최소 4가지 그리고 INH, RMP 이외의 다른 1차 약제에도 내성인 다제내성은 최소한 5가지 이상의 약제를 병합하여 사용하고, 유지기에는 최소한 3가지 이상의 감수성 약제를 조합하여 최소 18개월 그리고 균 배양 음전 후 12개월 이상

치료한다.

- (3) 만성, 난치성 다제내성으로 감수성 약제의 수가 부족한 경우에는 감수성 검사 결과와 과거 치료력을 분석하여 가능한 많은 약제를 조합하여 치료를 시도한다.

7. 보조치료

폐결핵에서 스테로이드는 일반적으로 사용하지 않는다. 비타민 B6는 알코올중독, 임신부, 당뇨병, 만성 간질환, 신경질환, 노인, HIV 감염, 만성 신부전, 빈혈, 발작장애, 그 외에 영양결핍이 발생할 수 있는 환자에서 INH사용시 비타민 B6를 하루에 10-50 mg 겸용하여 복용한다. 말초 신경염이 발생하면 매일 100-200 mg 의 비타민 B6를 투여한다. 합병증의 발생, 다제내성 결핵 그리고 악성 종양과의 감별이 애매한 경우 등 수술을 고려할 수 있다.

8. 환자의 교육

환자에게 결핵에 대한 올바른 지식, 치료 경과, 약물치료의 장점 및 가능한 부작용, 전염성 여부 및 전염의 예방을 위한 조치, 적절한 약물 투여법 및 부작용 발생시의 대처방안 등에 대하여 교육하여야 한다. 전염성 있는 폐결핵으로 판단되는 경우 가족 및 밀접하게 접촉한 주위 사람들도 결핵에 관한 진찰을 받도록 한다. 학회의 홈페이지 (<http://www.lungkorea.com> → 공지사항 → 의학뉴스) 를 방문하여 “결핵에 대한 환자 안내문”을 프린트하여 환자에게 나누어 주면 유용하다.

III. 항결핵약제의 부작용과 대처 방안

1. 항결핵약제의 부작용

- 1) 항결핵약제는 일반 항생제와 달리 여러 약제를 병합하여 장기간 사용하므로 부작용의 빈도가 높다.
- 2) 부작용은 약제를 그대로 지속 사용하여도 저절로 소실되는 경미한 부작용에서부터 약제를 중단하여야 하는 중증 부작용까지 다양하다.
- 3) 1차 약제 중에서 INH는 말초 신경염, PZA는 고요산혈증 및 관절통, EMB는 시신경염, SM은 이독성과 신독성이 있고, INH, RMP, PZA 모두 간독성의 원인이 된다.
- 4) 2차 약제들은 일반적으로 1차 약제보다 부작용이 더 많고, 1차 약제보다 사용경험이 많지 않으므로 처방시에는 가능한 부작용에 대한 충분한 숙지가 필요하다.
- 5) 이 외에 대다수의 약제들은 위장장애 및 피부발진 등의 부작용의 원인이 될 수 있다. 또한 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신부전 등 중증 부작용을 일으킬 수도 있다.

2. 부작용에 대한 대처방안의 일반 원칙

- 1) 경미한 부작용은 기존의 약제를 그대로 사용하면서 부작용을 경감시킬 수 있는 약제를 추가하거나 그대로 경과

를 관찰한다. 때로는 같은 약제를 사용하면서 복용 방법을 변화시킬 수도 있다.

- 2) 중증 부작용이 발생한 경우에는 즉시 원인으로 가능한 모든 약제를 끊어야 한다. 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신부전 등의 중증 부작용시에는 원인 약제를 다시는 사용하면 안 된다.
- 3) 중등증의 부작용의 경우에는 끊었던 약제를 다시 한 가지씩 시도하여 원인약제가 발견되면 원인약제를 빼고 나머지 약제를 사용하는 방법을 취하면 된다.
- 4) 부작용의 원인으로 밝혀진 약제이더라도 중증 부작용이 아니었고 해당 약제의 사용이 꼭 필요한 경우에는 탈감작을 시도하여 볼 수 있다.

3. 간독성

- 1) 1차 약제 사용시 일시적으로 경미한 AST/ALT의 증가는 흔하므로 약을 끊을 필요는 없고, 주의 깊게 임상상 및 혈액검사로 관찰한다.
- 2) 증상이 없으면서 AST 또는 ALT가 정상상한치의 5배 이상 증가한 경우 또는 증상이 있으면서 AST 또는 ALT가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우를 약제유발 간손상이라 정의하며, 간독성이 있는 1차 약제 (INH/RMP/PZA)를 끊는다. 간독성 약제를 끊는 기간의 길이에 따라 간독성이 없거나 적은 약제로 대신 투여하거나 혹은 타약제를 투여하지 않은 상태로 간염 수치가 호전되기를 기다린다. 간염 수치가 정상화되면 다시 RMP, INH의 순으로 투여한다(INH, RMP의 순서도 무방하다). PZA의 재투여는 임상상 및 발생하였던 간독성의 정도를 고려하여 결정한다.
- 3) 간독성시 사용할 수 있는 약제는 aminoglycosides, CS, EMB, 퀴놀론제이다.
- 4) 간독성의 중증도 분류는 AST/ALT가 정상상한치의 5배 이하, 5배-10배, 10배 이상에 따라 각각 경증, 중등증, 중증으로 분류한다.
- 5) RMP이 일시적으로 bilirubin을 상승시킬 수 있다. Bilirubin을 상승시킬 수 있는 다른 이유 없이 bilirubin이 2.0 mg/dl 이상으로 상승되어도 항결핵약제를 끊는 것이 안전하다.

4. 피부발진 및 전신적 과민반응

- 1) 항결핵제에 의한 경미한 소양증은 항히스타민제를 투여하면서 치료를 지속한다.
- 2) 피부발진이 심해지면 의심되는 모든 약을 모두 끊어야 한다. 호전되면 가능성이 적은 약부터 재투여하며, 원인이 확실하지 않으면 INH, RMP, PZA, EMB의 순으로 재투여를 시도한다.
- 3) 일반적으로 한가지 약제를 3-7일에 걸쳐서 서서히 증량하고, 이후 다른 약제의 투여를 시도한다. 중증 부작용이었던 경우에는 소량부터 더 긴 기간 동안 서서히 투여한다.
- 4) 원인으로 밝혀진 약제는 중지한다. 그러나 원인 약제의 치료가 꼭 필요한 경우는 탈감작(desensitization)을 시도한다.

5. 위장장애

- 1) 소화제 및 위장 운동 촉진제 등을 같이 투여한다.
- 2) 증상이 지속되면 약을 분복할 수 있으나 한 가지 약제는 한 번에 복용하여야 한다. 그러나 하루에 일부 약제만 먹는 일은 피하도록 교육이 필요하다.
- 3) 하루 1회, 식전 복용이 일반적이거나, 위장장애가 심한 경우 RMP를 제외하고는 식후에 복용할 수 있다.
- 4) 상기 방법으로도 증상이 지속되면 식사 중에 약을 복용할 수도 있지만 혈중농도가 감소될 수 있으므로 가능한

한 피하여야 한다.

5) 상기 방법으로도 위장장애가 심하고 조절되지 않으면 원인약제를 제외하고 약제를 조정한다.

6. 기타 부작용

- 1) EMB에 의한 시신경염, aminoglycoside에 의한 제 8 뇌신경장애 또는 신기능장애가 발생하면 원인 약제를 중지한다.
- 2) CS에 의하여 정신병(psychosis)이 발생하면 투여를 중지한다.
- 4) PZA 사용에 의하여 요산이 증가되어 관절통이 발생한 경우에는 대개 아스피린이나 allopurinol을 투약하면서 계속 사용할 수 있다.

IV. 폐외 결핵 및 특수상황에서의 결핵의 치료

1. 폐외 결핵의 치료

- 1) 폐결핵의 치료원칙이 폐외 결핵에도 그대로 적용된다.
- 2) 대부분의 폐외 결핵도 INH와 RMP를 포함하는 병합요법으로 6-9개월 치료하면 충분하다. 예외로 결핵성 뇌수막염은 9-12개월 치료가 권장된다. 다른 폐외 결핵의 경우에도 치료에 대한 반응이 늦은 경우에는 치료기간의 연장을 고려한다.
- 3) 폐외 결핵의 치료에 있어 스테로이드 제제는 결핵성 심낭염과 결핵성 뇌수막염의 경우에만 효과가 인정되어 있고 다른 폐외 결핵에서의 효과는 아직 증명된 바 없다.

2. 특수상황에서의 결핵의 치료

- 1) 신부전 환자와 투석 환자에서의 치료: 신부전 환자에서 신장으로 배설 되는 약물의 투여 시 일회 투여량을 감량하기 보다는 투여 간격을 늘리는 것이 일반적인 원칙이다. 혈액투석을 시행 받는 환자에서 모든 항결핵약제는 투석 이후에 투여한다. 복막투석환자에서 항결핵약제 투여 시 흡수와 배설에 대한 연구결과는 충분하지 않으나 우선은 혈액투석에서의 권고안을 따르는 것이 일반적이다.
- 2) 간질환 환자에서의 치료: INH, RMP, PZA 모두 간염을 일으킬 수 있기 때문에 기존의 간질환이 있는 환자에게 투여하면 추가적인 간의 손상을 일으킬 수 있다. 그러나 INH, RMP의 치료효과가 크기 때문에 간질환이 있더라도 경미하면 이를 포함하여 치료한다. 중증 간질환이 있는 경우에는 간독성이 있는 약제를 하나만 포함하거나, 모두 간독성이 없거나 경미한 약물로 투여한다. 간독성이 적은 항결핵약제는 EMB, CS, aminoglycoside, 퀴놀론제 등이다. 간질환이 있는 환자에서는 항결핵약제로 인한 부작용을 감시하기 위해 자주 임상증상을 관찰하고 간기능 검사를 시행한다.
- 3) 임신 및 수유와 결핵: 태아에서 결핵이 발생할 위험이 있기 때문에 산모에서 결핵의 가능성이 있다면 결핵치료를 시작한다. 1차 약제인 INH, RMP, EMB는 태아에서 기형을 유발하지 않으므로 임신부에서 유용하다. 세계보건기구와 국제항결핵연맹에서는 PZA를 임신부에서도 사용할 수 있다고 추천하고 있다. SM은 태아에 이독

성(ototoxicity)을 일으킬 수 있으므로 사용하여서는 안 된다. 1차 약제로 치료하는 산모에서 모유 수유를 해도 소량의 약물만이 아기에게 전달되기 때문에 모유 수유를 중단할 이유는 없다.

V. 치료 전 검사 및 경과관찰

- 1) 치료 시작 전에 결핵의 발병요인, 이전의 결핵 치료력과 치료 시 부작용 여부, 항결핵약제 부작용의 위험성이 높은 질병 유무, 그리고 항결핵약제와 상호작용을 일으킬 수 있는 약물 복용 여부를 확인한다.
- 2) 치료 전에 간기능 검사와 혈청 크레아티닌 및 혈소판 이상 유무 등을 확인한다.
- 3) 항결핵약제에 의한 부작용 여부를 매달 확인해야 하며 심한 증상이 나타나면 바로 약을 끊고 의사를 찾도록 교육하여야 한다.
- 4) 치료 전 검사에서 이상이 없고 임상적으로 약제 부작용이 의심되지 않는 한 치료 중에 간기능 검사 등 혈액검사를 정기적으로 반드시 시행할 필요는 없으나 치료 전 간기능 검사에서 이상이 있거나 간질환 발생의 위험인자가 있는 환자는 정기적인 간기능 검사가 필요하다.
- 5) 균 양성 폐결핵 환자는 매달 객담 검사를 시행하여 균음전을 확인한다.
- 6) 일반적으로 치료종료 후 정기적인 추후관찰은 필요하지 않지만, 결핵을 의심할 수 있는 증상이나 징후가 발생 시에는 즉시 의료 기관에서 검진을 받도록 한다.

VI. 비결핵 항산균 폐질환

1. 비결핵 항산균 폐질환의 진단

객담 등 호흡기 검체에서 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 원인균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. NTM 폐질환의 진단은 아래 3가지를 모두 만족해야 한다. 이러한 기준은 *M. avium complex*, *M. abscessus* 그리고 *M. kansasii* 폐질환에는 잘 적용될 수 있다. 다른 원인균의 경우에는 이러한 진단 기준이 적절한가에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

- 1) 임상적 기준
 - ① 합당한 증상과 징후를 가지고 있으며
 - ② 다른 질환이 배제되어야 한다.
- 2) 방사선학적 기준
 - ① 흉부 엑스선: 침윤(2개월 이상 지속되거나 진행), 공동, 결절(다발성)
 - ② 고해상도 흉부전산화단층촬영: 다발성 소결절, 다발소의 기관지확장증
- 3) 미생물학적 기준
 - ① 최근 12개월 동안 3회의 객담 혹은 기관지세척액 검사를 시행한 경우: 도말이 모두 음성인 경우는 3회 모두

I. 역학

- 동일한 균이 배양되거나 또는 도말 양성인 경우에는 2회 동일한 균이 배양
- ② 기관지내시경을 통해 얻은 기관지세척액을 검사한 경우: 2+ 이상의 도말 양성이면서 배양이 양성이거나 또는 2+ 이상의 배양 양성
- ③ 객담 혹은 기관지세척액 검사가 진단적이지 못하거나 다른 질환을 배제하지 못하는 경우: 경기관지 폐생검 등 폐조직 배양 양성이거나 또는 조직검사에서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지세척액에서 배양 양성

2. 미생물학적 검사

- 1) 도말과 배양검사: 결핵균에 사용되는 도말과 배양검사는 대부분의 NTM에 적용할 수 있다.
- 2) 균 동정: 과거의 생화학적인 균동정법보다는 상품화된 DNA 표지자를 이용하거나 고압력 액체크로마토그래피 (high-pressure liquid chromatography) 혹은 16s rRNA 혹은 *rpoB* 유전자를 이용한 분자생물학적 방법을 사용하는 것이 선호된다.
- 3) *M. avium* complex에 대한 감수성 검사: 일반적인 항결핵제에 대한 감수성 검사는 권장되지 않는다. Clarithromycin에 대한 감수성 검사는 이전에 macrolide를 포함한 치료에 실패한 환자에서 시행한다.
- 4) 신속 성장균에 대한 감수성 검사: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 등 신속 성장균은 일반적인 항결핵제에 대한 감수성 검사를 시행하지 않는다. 감수성 검사는 amikacin, cefoxitin, imipenem, clarithromycin, fluoroquinolones, doxycycline, sulfonamide 등 항생제에 대한 감수성 검사를 시행한다.
- 5) *M. kansasii*에 대한 약제감수성 검사: RMP에 대한 감수성검사를 시행해야 한다. INH 등 다른 항결핵제에 대한 감수성 검사는 실제 치료효과와 상관이 없거나 검사방법이 확립되지 않았다.

3. 비결핵 항산균 폐질환의 치료

- 1) *M. avium* complex 폐질환의 치료: clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg) 그리고 EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 투여한다. 객담 도말 양성이거나 공동을 동반한 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 SM을 일주일에 2-3회 투여하는 것을 고려한다. 객담 배양 음전이 되고 이것이 최소한 12개월 지속될 때까지 치료한다.
- 2) *M. abscessus* 폐질환의 치료: 약제감수성 검사에서 *M. abscessus*는 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에 감수성을 보인다. Clarithromycin을 이용한 단독치료는 균 음전에 충분하지 못하다. Amikacin과 cefoxitin 등 정주용 항생제를 2-4주간 병합 치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기는 힘들다. 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어렵다. 또한 정주용 항생제를 포함한 치료를 하더라도 내과적 치료만으로 객담 균 음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려한다.
- 3) *M. kansasii* 폐질환의 치료: INH (300 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg), EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)을 매일 투여한다. 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여 보통 18개월을 치료한다.

우리나라는 1965년부터 5년 간격으로 1995년까지 층화 계통 추출법에 따라 선정한 표본 인구를 대상으로 표준화된 진단법에 따라 실시해 온 전국결핵실태조사를 통하여, 지난 30년 동안 결핵 감염률 및 유병률을 비교적 정확하게 파악하여 왔다. 예를 들어, 연간결핵감염위험률은 1965년도의 5.3%에서 매년 약 7.5% 비율로 감소하여 1995년에는 0.5%까지 줄어들었으며, 전염성 폐결핵 유병률은 같은 기간 동안에 10만 명당 668명에서 93명으로 감소하였음을 보여 주었다. 1960년대 비슷한 수준의 다른 개발도상국가들과 비교하여 성공적으로 결핵을 조절할 수 있었던 배경에는 1) 1962년부터 전국 보건소망을 이용한 국가결핵관리체계의 도입, 2) 1980년대에 rifampicin (RMP)약제가 포함된 6개월 단기화학처방의 도입, 그리고 3) 사회경제수준의 호전에 따른 전반적인 환자의 의료기관 접근성 증대와 이로 인한 환자의 전염성 기간 단축이 결국 결핵 유병률 감소에 많은 공헌을 한 것으로 판단된다.

1995년을 마지막으로 전국결핵실태조사는 더 이상 시행되지 않아, 이후 결핵 유병률에 근거한 결핵 실태는 파악하지 못하고 있지만 국가결핵관리체계의 보건소에 등록된 결핵 환자의 수도 1976년의 124,309명을 정점으로 매년 7%의 비율로 감소하는 추세를 보여주고 있다. 결핵은 제3군 법정 전염병으로 전염병 예방법에 의하여 진단 후 1주 이내에 신고하여야 하는 질환이다. 이는 균이 음성이라도 임상적으로 결핵이 의심되어 약물치료를 시행하는 경우도 해당되며, 폐결핵뿐만 아니라 폐외 결핵도 신고의 대상이다. 우리나라는 2000년 8월 1일부터 의사들의 신고에 기반을 둔 결핵정보감시체계(Korean TB Surveillance System: <http://tbnet.nih.go.kr>)를 새롭게 출범시키면서 결핵 발생률에 관한 자료를 수집하기 시작하였는데, 이 자료에 의하면 2004년 결핵 신환자는 31,503명으로 인구 10만 명당 65.4명으로 집계되었다. 그러나 현재 진단된 모든 결핵환자가 신고되지 않고 있다고 판단하기 때문에 실제의 결핵 발생률은 더욱 높을 것으로 추정하고 있다. 지난 2001년의 결핵 신환자 34,123명(72.1/10만명), 2002년의 32,010명(67.2/10만명), 2003년의 30,687명(64.0/10만명)과 비교하면 지속적인 감소 추세를 보이다가 2004년에 처음으로 전년과 비교하여 약 2.2% 증가하였음을 보여주고 있다. 그렇지만 결핵실태조사와 같은 표본 조사가 비교적 정확한 정보를 제공해주는 것과는 달리, 신고에 근거한 결핵감시는 신고율에 따라 집계되는 환자의 수가 변화하고 또한 신고되는 정보의 정확성에 따라 자료의 신뢰성도 달라지는 제한점이 있기 때문에 주의 깊은 해석이 필요하다. 다행히도, 2004년에 보고된 신환자 31,503명의 발생 연령의 중위 값(median age)이 43세로 이는 2000년의 40세, 2001년의 41세 그리고 2003년의 42세와 비교하면 조금씩 고연령군 방향으로 이동하는 추세를 보이고 있어, 우리나라의 결핵 실태가 역학적으로 호전되고 있음을 보여주고 있다.

남녀별 결핵 환자 발생률은 약 1.6:1 정도로 남자에서 높으며 매년 거의 변화가 없다. 폐외 결핵은 전체 결핵 환자 중 11-12% 정도를 차지하고 있으며, 미국과 유럽은 림프절 결핵이 가장 흔하지만, 우리나라에서는 결핵성 흉막염이 가장 흔하며, 림프절 결핵이 뒤를 잇고 있다.

현재까지 결핵이 꾸준히 감소하는 추세를 보이고 있지만, 연령별 결핵 발생률을 보면 아직도 전형적인 후진국형 결핵 발생 양상을 보이고 있다. 즉 20대에 발생률이 최고에 도달하였다가 그 후 점차 감소하다가 50대에 들어서면서 다시 증가하기 시작하여 65세 이상의 연령층에서 발생률이 가장 높아지는 양상을 보여준다. 이는 아직까지 연간 결핵감염위험률이 높아 어린이와 젊은 연령층은 최근의 결핵감염(recent infection)에 의하여 발병하고, 노년층은 과거 젊은 시절에 감염되었다가(remote infection) 연령이 증가함에 따라 면역력 등이 감소하면서 재활성화되어 발병하기 때문이다. 최근에는 사춘기와 20대 초 연령층에서 집단적인 결핵 발생도 발견되고 있어, 우리나라는 선진국

과 후진국 형이 혼재되어 있는 역학적 상황을 보여주고 있다. 보고되는 환자의 수로 비교하면, 전세계적으로 중간 정도의 결핵 크기를 가지고 있는 국가(intermediate burden country)에 속하고 있다.

결핵실태조사 당시의 약제 내성률 조사와는 별개로 전세계적인 '항결핵 약제내성 감시 사업(Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance)'에 우리나라도 참여를 하여 1994년, 1998-9년, 그리고 2003년 총 3차례에 걸쳐서 약제 내성률 표본 조사를 실시하였다. 이 조사 결과에 의하면, isoniazid (INH)약제의 일차 내성률은 1994년에 7.7%, 1998-9년에 8.6%, 그리고 2003년에 9.9%였으며, 일차 다제내성률은 1.6%, 2.2%, 그리고 2.4%로 각각 조사되었다.

1980년에 들어서면서 통계청에서 사망원인 통계연보가 나오기 시작하였는데 호흡기 결핵 및 기타 결핵으로 인한 사망률은 1980년에 인구 10만 명당 약 30명, 1990년에 11.7명, 그리고 2000년에는 7.3명으로 감소하였다. 2001년에는 약 6.8명이었으나 2002년에는 7.0명으로 약간 증가하였다가 2003년에 6.9명 그리고 2004년에 6.1명으로 계속 감소하고 있다.

2004년에 외국 국적으로 보고된 신환자는 258명(23개국)으로 전체 신고 환자의 1% 미만을 차지하고 있다. 그러나 2001년 126명(18개국), 2002년 149명(19개국), 2003년 188명(18개국)과 비교하여 2001-2년 18.3%, 2002-3년 26.2%, 2003-4년에는 37.2%로 매년 증가하는 추세를 보여주고 있다. 국가별로는 세계보건기구가 지정한 전세계 22개 결핵-고부담 국가(high burden countries)중 11개국이 속하고 있으며, 특히 10명 이상 보고된 국가들이 모두 다 결핵-고부담 국가에 속하고 있다. 미국은 멕시코, 그리고 서유럽은 아프리카 출신에서 결핵이 많은 것과 비교하며, 우리나라는 지정학적 위치로 인하여 주변 아시아 국가 출신의 외국인에서 결핵이 많이 보고 되고 있다.

우리나라에서는 결핵 환자에 대한 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 검사가 모든 환자에서 시행되지 않고 있어 결핵 환자 발생에 HIV 감염이 기인하는 정도와 그 추세 변화를 정확히 파악할 수는 없지만, 대략적으로 결핵 환자에서의 HIV 중복 감염률은 0.2% 정도로 추정하고 있다. 현재 주요한 국내 결핵역학 지표들을 나열하면 표 1-1과 같다.

표 1-1. 국내 결핵관련 역학지표

역학지표	자료	년도
연간결핵감염위험률	0.23%	2005년 추정
유병률 엑스선상 유병률 균양성 유병률 도말양성 유병률	0.35% (169,000명) 0.18% (85,000명) 0.04% (21,000명)	2005년 추정
사망률 전결핵 폐결핵	6.1/10만명 (2,948명) 5.7/10만명 (2,780명)	2004년
신환자 신고율 전결핵 폐결핵 폐결핵, 도말 양성	65.4/10만명 (31,503명) 58.0/10만명 (27,947명) 23.9/10만명 (11,501명)	2004년
약제내성률 일차내성률 Isoniazid+ Rifampicin+ 다제내성 획득내성률 Isoniazid+ Rifampicin+ 다제내성	12.8% 9.9% 3.2% 2.4% 28.9% 24.8% 15.8% 13.0%	2003년

참고 문헌

1. 보건복지부, 대한결핵협회. 제7차 전국결핵실태조사 결과. 1996.
2. 보건복지부, 대한결핵협회. 결핵관리 평가회의 보고서. 1976-2005.
3. 류우진. 한국의 결핵감시체계. 결핵 및 호흡기질환 2000;48:298-307.
4. 질병관리본부, 대한결핵협회 결핵연구원. 결핵환자 신고현황 연보 2004.1-2004.12, 2005.
5. U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2002.
6. Institute de veille sanitaire, WHO, KNCV. Surveillance of Tuberculosis in Europe-EuroTB : Report on tuberculosis cases notified in 2001.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2005.
8. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/1997.229.
9. Anti-tuberculosis drug resistance in the world (report No.2, prevalence and trends). WHO/CDC/TB/2000.278.
10. 배길한. 우리나라 결핵환자들의 항결핵 약제에 대한 내성 실태. 감염병발생정보 2005;16:101-7.
11. 통계청. 사망원인통계연보, 2004.

II. 병태생리

대개의 균들은 내독소, 외독소, 세포 내에 존재하는 여러 가지 효소 등을 이용하여 숙주의 조직을 직접 파괴하는데 반해 결핵균이 조직을 손상시키는 것은 숙주의 강력한 면역반응에 의한 자가 손상이다.

1. 결핵에 대한 숙주면역

결핵균에 대한 숙주 면역의 이해에 가장 중요한 것은 세포매개성 면역(cell-mediated immunity)과 지연과민반응(delayed-type hypersensitivity)이다. 결핵균에 대한 숙주의 반응에서 세포매개성 면역는 체액면역(humoral immunity)보다 훨씬 중요한 역할을 한다. 세포매개성 면역는 항원-특이 T 림프구가 시토카인(cytokine) 등을 분비하여 대식세포를 활성화함으로써 이루어지는 면역체계인데 처음 결핵균이 몸 안에 들어왔을 때 형성된 기억(memory) T 세포가 결핵균이 재침범하면 빠르게 증식하여 대식세포를 자극해 대식세포내의 결핵균의 증식을 억제한다. 지연과민반응은 결핵균에 의해 활성화된 T 림프구가 이후 결핵균을 다시 인식하면 그 곳으로 림프구와 대식세포를 모으는 현상을 일컫는데 만약 이 곳에 많은 수의 항원이 존재하면 조직의 괴사도 일어나게 되고 이를 통해 결핵 감염여부를 확인하는 것이 투베르쿨린 검사이다.

2. 결핵의 감염 및 발병

결핵균의 전염은 활동성 결핵 환자가 기침 혹은 재채기를 할 때, 말할 때 생기는 결핵균이 포함되어 있는 비말핵(droplet nuclei)을 흡입함으로써 일어난다. 이렇게 결핵균이 인체 내에 들어온 후의 경과를 설명하는 데는 여러 가지 가설이 있지만 Iseman이 제시한 모델을 바탕으로 설명한다.

1) 제1기: 전파

활동성 결핵 환자가 기침 혹은 재채기를 할 때 결핵균이 포함되어 있는 기포(aerosol)가 발생하고 이 기포가 말라 수분을 잃어버리면 비말핵이 된다. 수분을 잃어버려 가볍게 된 비말핵은 무거운 기포보다 훨씬 효과적으로

다른 사람의 폐포까지 도달하게 된다. 이렇게 비말핵을 형성해 폐포까지 도달한 결핵균은 폐포에 존재하는 대식세포에 포식된다.

2) 제2기: 감염, 증식, 파종

일단 대식세포에 탐식된 결핵균은 제거되어 더 이상의 감염을 일으킬 수 없게 되기도 하고 혹은 살아 남아 숙주를 감염시키기도 한다. 살아남은 결핵균은 대개 육아종(granuloma) 안에 존재하게 되는데, 육아종은 결핵균을 탐식한 가지세포(dendritic cell)가 림프절에서 결핵균의 항원들을 T 림프구에 제시하여 결핵균의 항원을 인지할 수 있는 T 림프구들이 혈류를 따라 병소로 모여 형성된다. 이 단계에서의 결핵균의 생존 여부는 숙주의 면역력과 결핵균의 병원성에 의해 결정된다. 대식세포 안에서 살아남은 결핵균은 수십 년 간을 잠잠히 있어 숙주를 감염시켰지만 임상적인 결핵은 일으키지 않는 상태로 존재할 수도 있다. 그러나 어느 경우에는 결핵균이 대식세포 안에서 증식한 후 대식세포를 죽이고 세포 밖으로 나오게 된다. 이 결핵균들은 여러 대식세포나 T 림프구, NK 세포 등과 interferon- γ , interleukin-12 등의 시토카인들이 참여하는 국소적인 숙주 면역 반응을 유발하지만 다시 살아 남아 폐문 림프절까지 침범한다.

3) 제3기: 숙주 면역 반응의 활성화

결핵이 활성화되면 병소에 모인 대식세포나 가지세포 등의 항원전달세포(antigen presenting cell)는 결핵균의 항원을 직접 인지하는 Toll-like receptor를 통하거나 MHC-I, MHC-II 등과 함께 결핵 단백을 제시하는 방법으로 CD-4, CD-8, γ/δ T 림프구를 활성화시킨다. 활성화된 림프구는 interferon- γ 를 분비하거나 직접적인 세포독성(cytotoxicity)을 통해 결핵균의 더 이상의 증식을 억제하거나 혹은 사멸시킨다. 결핵에 감염되었는지 여부를 확인할 때 시행하는 투베르쿨린 검사는 바로 이 과정에서 감작된 대식세포와 T 림프구들이 유형 결핵균으로부터 분리된 단백질에 대해 반응하는 지연과민반응을 이용하는 것이다. 정상적인 면역능력을 가지고 있는 숙주들은 대개의 경우 이 과정에서 더 이상의 결핵균의 증식이 억제된다. 이 과정에서 결핵균의 증식을 효과적으로 억제하지 못해 발생하는 임상적인 결핵을 ‘일차 결핵’이라고 부른다.

4) 제4기: 액화와 결핵균의 재증식

감작된 T 림프구에 의하여 결핵균이 더 이상 증식하지 못하더라도 모두 사멸하지는 않고 대사가 저하된 상태로 숙주의 면역체계와 오랫동안 균형을 이루고 있지만 고령, 당뇨, 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS), 영양결핍 혹은 알려지지 않은 이유로 숙주의 면역체계에 손상이 오면 이 균형은 깨진다. 주로 폐의 상엽에 존재하던 결핵균이 대식세포를 파괴하고 외부로 나오면 예전에 결핵균에 감작된 대식세포, T 림프구 등이 맹렬한 면역반응을 일으키고 이 과정에서 파괴된 세포들로부터 단백질분해효소들이 분비되어 결핵 병소가 액화된다. 활성화된 T 림프구가 분비하는 tumor necrosis factor- α (TNF- α)는 병소 주위 혈관이 혈전으로 막히는 과정에 참여해 액화과정을 촉진시킨다. 일단 병소가 액화되면 결핵균은 빠른 속도로 증식하며 액화된 물질이 기관지와 연결되어 밖으로 배출되게 되면 공동을 형성하게 된다. 이제 숙주는 ‘이차결핵 혹은 재활성화 결핵’에 이환된 것이며 기침이나 재채기를 통해 결핵균을 외부로 배출하여 다른 숙주를 감염시키게 된다.

3. 소아 결핵과 성인 결핵

위에서 살펴본 것과 같은 기전으로 인해 소아 결핵과 성인 결핵은 병인론적인 면과 임상적인 면이 많이 다르다.

1) 소아 결핵

소아에서 발생하는 결핵은 일차 결핵인데 주로 환기가 잘되는 가슴막밑(subpleural) 부분의 폐가 주 병소가 되는 경우가 많다. 어린이들, 특히 영아들의 결핵에 대한 선천 면역과 획득 면역은 충분하지 않으므로 폐실질의 병소에 있던 결핵균이 림프관을 따라 폐문에 위치한 림프절을 침범하고 큰 건락성 괴사를 형성하게 된다. 이 건락성 괴사를 포함한 림프절이 쉽게 석회화되는 것이 일차 결핵의 또 다른 특징이며 폐실질에 존재하는 원병소와 석회화된 폐문 림프절을 합쳐 ‘Ghon complex’라고 부른다. 이렇게 결핵에 의해 팽대된 폐문 림프절이 기관지를 누르거나 혹은 직접 침범하여 기관지를 막아 무기폐를 초래하는 경우가 있는데 우중엽 기관지를 폐쇄시켜 우중엽의 허탈을 가져온 경우 ‘우중엽증후군’이라고 부르기도 한다. 특히 저항력이 낮은 영아들에서는 기관지를 통해 다른 부위의 폐실질로 심한 염증이 파급되기도 하며 결핵이 혈행성으로 몸의 여러 장기로 퍼지는 경우가 성인에서보다는 흔하다.

2) 성인 결핵

소아에 비해 결핵에 대한 면역력이 상대적으로 확립되어 있는 성인에서는 주로 폐실질 안에 있던 결핵균의 재활성화로 인한 이차 결핵이 생긴다. 이차 결핵은 주로 폐첨부를 침범하며 일차 결핵과는 달리 커진 림프절을 동반하는 경우는 드물다. 물론 성인이나 면역력이 충분한 어린이에서는 결핵균에 처음 감염된 경우라도 이런 이차 결핵의 특징을 보이는 경우가 있다. 이차 결핵이 폐첨부를 주로 침범하는 이유는 확실치는 않은데 두 가지 가설이 널리 받아들여지고 있다. 첫 번째는 산소의 농도는 높으면서 중력으로 인해 혈액과 림프액의 순환이 상대적으로 적은 폐첨부의 환경이 결핵균이 증식하기에 좋은 환경이기 때문이라는 가설이며, 두 번째 가설은 폐문 림프절이 결국 상대정맥으로 합쳐지므로 폐문 림프절에 존재하던 결핵균이 폐첨부를 침범하기가 용이하기 때문이라는 것이다. 최근에는 성인에서 나타나는 이차 결핵의 상당부분이 재활성화가 아니라 다시 다른 사람에게 감염되는 재감염 때문이라는 연구결과가 보고되고 있는데 이런 재감염의 경우에도 역시 폐첨부가 결핵균의 증식에 좋은 환경이 되므로 이차 결핵과 같은 임상양상을 보인다고 이해되고 있다.

3) 면역억제 숙주에서의 결핵

최근 증가하고 있는 AIDS 환자나 스테로이드 등의 면역억제제를 사용하는 있는 환자들은 결핵에 대한 면역력이 많이 저하되어 있어 결핵에 매우 취약하다. 이들에서 발생하는 결핵은 일반적인 경우보다 더욱 심하며 빨리 진행되는 것이 일반적이다. 또한 면역력이 취약한 어린이들에서 생기는 일차 결핵처럼 주로 폐의 하엽을 침범하며 폐문 림프절의 종대를 동반하는 경우가 많다. 병리소견에서도 광범위한 건락성 괴사와 많은 수의 결핵균, 잘 형성되지 못한 육아종을 특징으로 한다. 그러나 이들 면역억제 환자들에서도 일단 결핵치료를 시작하면 치료에 대한 반응은 정상인과 큰 차이가 나지 않는다.

4. 결핵에 대한 숙주 감수성

결핵균을 포함한 비말핵을 흡입한 사람들의 30%만 결핵균에 감염되며, 결핵균에 감염된 사람들의 5-10% 정도만 임상적인 결핵이 발병한다는 사실은 결핵에 대한 숙주의 감수성의 차이에 유전적인 혹은 환경적인 요소가 존재함을 시사한다. 현재까지 위에 기술한 과정에 관여하는 NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein 1), interleukin-1, interleukin-10, TNF- α 등과 결핵의 발병과 관련이 있다는 연구결과 등이 보고되었다.

참고 문헌

1. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
2. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. N Engl J Med 1998; 338:640-4.
3. Gao PS, Fujishima S, Mao XQ, Remus N, Kanda M, Enomoto T, et al. Genetic variants of NRAMP1 and active tuberculosis in Japanese populations. International Tuberculosis Genetics Team. Clin Genet 2000; 58:74-6.
4. Cervino AC, Lakiss S, Sow O, Hill AV. Allelic association between the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry. Ann Hum Genet 2000; 64:507-12.
5. Ryu S, Park YK, Bai GH, Kim SJ, Park SN, Kang S. 3'UTR polymorphisms in the NRAMP1 gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:577-80.
6. Liaw YS, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Hung CC, Lee CN, Yang PC, et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility of tuberculosis in Taiwanese. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:454-60.
7. Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M, Hirsch CS, Pasvol G, Snounou G, et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis. J Exp Med 1999; 189:1863-74.
8. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. Tuber Lung Dis 1998; 79:83-9.
9. Selvaraj P, Sriram U, Mathan Kurian S, Reetha AM, Narayanan PR. Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. Tuberculosis (Edinb) 2001; 81:335-41.

Ⅲ. 진단

1. 결핵의 검사실 진단

병소에서 결핵균이 확인되지 않은 경우에도 흉부 엑스선 검사나 다른 여러 가지 상황을 종합한 의사의 임상적 판단으로 결핵을 진단할 수 있지만 결핵균의 도말과 배양 검사가 결핵의 확진에 필수적이다.

결핵의 검사실 진단 방법으로는 항산균 도말 검사, 항산균 배양 검사, 분자생물학적 진단, 면역학적 진단, 억제감수성 검사 등이 있다.

1) 항산균 도말 검사

최근 분자생물학적 진단 방법이 많이 개발되었지만, 결핵의 진단에서 항산균 도말 검사가 차지하는 비중은 여전히 높다. 객담 항산균 도말 검사는 검사 방법이 간단하고 경제적이며, 전염력이 있는 폐결핵 환자를 찾아낼 수 있다는 장점 때문에 이를 대체할 만한 검사가 아직은 없다. 항산균 도말 검사의 민감도는 25%-65% 정도로 낮지만, 검체나 염색 방법, 검사자 등 여러 가지 변수에 따라 다르기 때문에 단정적으로 말할 수 없다. 또한 이 민감도는 폐결핵의 미생물학적 진단의 민감도를 의미하는 것이므로 전염성 폐결핵의 진단 관점에서 보면 민감도는 거의 90%에 이른다. 또한 민감도는 도말 검사를 반복함으로써 높일 수 있다. 전염성 결핵 환자를 발견할 확률은 1회 검사 시 80%-82%이며 2회 검사 시 10-14%, 3회 검사 시 5-8%를 추가로 진단할 수 있다. 따라서 폐결핵이 의심되는 환자에서 도말 검사는 최소한 2회 시행하고, 가능하면 3회 시행하는 것이 바람직하다. 검사 결과의 보고 기준은 세계보건기구(표 3-1)와 미국질병관리본부와 미국흉부학회(표 3-2)에서 제시하는 것이 다르므로 어느 기준에 따른 것인지를 표시하여 보고하는 것이 바람직하다.

결핵균은 독특하게 세포벽에 N-acetylmuramic acid 대신에 N-glycolylmuramic acid를 가지고 있으며 지질 함량이 높다. 이로 인해 그람 염색액으로 염색되지 않으며 fuchsin으로 염색되고 나면 강산에 의해서도 탈색되지 않는 항산성(acid-fastness)을 보인다. 염색 방법은 carbolfuchsin을 이용한 Ziehl-Neelsen 또는 Kinyoun 염색과 auramine을 이용한 fluorochrome 염색이 있다. 전자는 1,000x 시야에서 관찰해야 하기 때문에 1시야당 관찰 면적이 좁아서 판독에 많은 시간이 소요되며, 후자는 200x-450x 시야에서 관찰하고 형광을 발하는 결핵균을 쉽게 인지할 수 있어서 많은 검체를 검사하는 검사실에서는 후자의 염색 방법이 장점이 많다. 그러나 형광 염색 방법은 비싼 현미경이 필요하고 슬라이드를 빨리 판독할 수 있는 것일 뿐 더 많은 결핵균을 발견할 수 있는 것은 아니기 때문에 소규모의 검사실에서는 그리 유용하지 않다.

도말 검사는 민감도가 낮다는 생각 때문에 위음성, 즉 검체에 결핵균이 있는데도 불구하고 발견하지 못하는 경우는 종종 있을 것으로 생각하지만 그 반대의 경우는 잘 고려하지 않는다. 치료 중 사균의 배출로 인한 도말 양성-배양 음성의 결과는 논외로 하고라도, 위양성인 경우가 있을 수 있다. 염색 방법의 특이도는 98% 이상이나, 이는 항산균의 존재에 대한 특이도를 의미하는 것이며 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM) 감염증의 빈도가 높은 나라에서는 결핵에 대한 특이도는 낮을 수 있다. 드물게 물이나 염색액의 오염, 검체 간의

교차 오염 등이 위양성의 원인일 수 있으며, 형광 염색에 위양성이 좀 더 높다. 위양성이나 위음성, 검사를 수행하고 보고까지의 시간 등을 고려하여 볼 때 검사의 질 관리를 위해서 도말 검사 또는 배양 검사가 주 20건 이상 되는 기관에서만 검사를 실시하고 그 이하의 기관에서는 타 검사기관으로 의뢰하는 것이 바람직하다.

2) 항산균 배양 검사

항산균 배양 검사 후 결핵균을 분리 동정하는 것이 결핵을 확진 할 수 있는 유일한 방법이다. 그러나 항산균은 세포벽의 지질 함량이 높아서 강한 소수성(hydrophobicity)을 보이기 때문에 균들끼리 엉겨 붙어서 배지로부터 영양 공급을 충분히 받지 못하여 성장이 느리다. 그래서 배양에 오랜 시간이 걸리는 것이 단점이다. 배양을 위한 검체는 호흡기 검체가 가장 많으며 조직, 체액, 소변 등이 있고, 후천성 면역결핍증 환자에서는 혈액이나 대변도 검사한다. 모든 검체는 검사실에 보내기 전에는 냉장 보관해야 한다.

(1) 검체

상재균에 오염된 검체: 호흡기 검체, 특히 객담이 가장 흔하다. 3-5일간 연속해서 아침 객담을 받는다. 기관지내시경을 한 후에 1-2차례 객담을 받는 것도 좋다. 객담을 받기 힘든 경우는 따뜻한 식염수로 가슴기를 틀어준 다음 깊은 기침을 하여 유도객담(induced sputum)을 받는다. 천식 환자인 경우 유도객담을 받을 때 주의해야 하며, 구토를 방지하기 위하여 식후 2시간 정도는 지나서 해야 한다. 객담을 받기 힘든 소아에서는 아침 식전에 위 흡인물을 받기도 하며, 멸균 식염수를 20-30 mL 정도 주입한 후 흡인한다. 3일 연속해서 받으며, 검체는 위산에 의한 균의 사멸을 방지하기 위하여 신속하게 검사실로 보내야 한다. 소변은 아침 첫 소변을 받으며, 요도의 입구 주위를 잘 닦은 후 15 mL 이상 채취한다. 수일에 걸쳐 3-5회 정도 받는 것이 좋다. 면봉에 묻힌 검체는 가능하면 사용하지 않는 것이 좋다. 결핵균 세포벽의 소수성 때문에 검출이 쉽지 않다. 상재균 오염이 없는 검체: 혈액 배양은 AIDS 환자가 아니면 할 필요가 없다. 체액 중에서는 뇌척수액이나 흉수, 삼출액, 농양 등이 이용된다. 조직은 멸균 식염수에 담가서 검사실로 보낸다.

(2) 배양 방법

배지나 상재균 처리 과정에 따라 적게는 10개 이상의 세균만 검체에 있으면 배양에서 양성이 나올 수 있다. 배양으로 결핵 환자를 30-50% 정도 더 발견할 수 있으며, 조기에 특히 감염력이 생기기 이전에 환자를 발견할 수 있다. 배양을 위한 배지는 두 종류의 고체 배지(계란기초배지와 한천배지)와 액체 배지가 있다. 상품화된 자동검출기용 액체 배지는 고가이기 때문에 국내에서 사용이 쉽지 않다. 미국에서는 결핵균과 NTM이 모두 잘 분리되도록 하기 위해서 고체 배지 중 한 개와 액체 배지에 동시에 접종하도록 권고하고 있으나, 국내에서는 비용과 업무량의 부담 등의 문제 때문에 고체 배지에만 접종하는 검사실이 아직까지는 대부분이다. 고체 배지는 계란기초배지인 Ogawa 또는 Lowenstein-Jensen 배지와 한천배지인 Middlebrook 7H10 또는 7H11 배지가 있고, 액체배지는 Middlebrook 7H12 액체 배지와 BACTEC 460 System, BACT/Alert, BACTEC 960 system 등이 있다. 국내에서는 NaOH로 처리한 객담을 중화하지 않고 바로 접종할 수 있도록 인산이 함유된 3% Ogawa 계란기초배지를 쓰는데, 중화하지 않은 상태로 농축 과정을 진행시키면 NaOH에 과도하게 노출되어 결핵균이 사멸할 확률이 높아지게 된다. 고체 배지에서는 대개 8주까지 배양결과를 확인하지만 배양 양성이 가장 많이 나오는 시기는 3-4주 정도이다. 액체 배지에서는 10일 전후에서 양성을 보이는 경우가 많으며 길게는 6주 정도 배양한다.

3) 항산균의 동정

배지에서 균이 자라면 우선 항산균 염색을 실시하여 자란 균이 항산균인지 여부를 먼저 확인한 후 균동정을 시

행한다. 항산균이면 우선 결핵균 여부를 확인한다. 과거에는 생화학적 방법(Niacin test 등)으로 동정하였으나 최근에는 분자생물학적 방법을 많이 이용하는 추세이다. 2001년의 국내 조사 결과 동정을 실시하는 기관의 70% 이상에서 신속동정방법을 사용하였고, 이 비율은 점점 더 늘어나고 있는 것으로 생각된다. 결핵균을 동정할 수 있는 AccuProbe Culture Identification Tests (Gen-Probe Inc., San Diego, CA)를 사용하거나 중합효소연쇄반응을 이용할 수 있다. NTM의 동정에는 *rpoB* 유전자나 16S-23S internal space region의 다형성을 이용한 분자생물학적 방법이나 고압력 액체크로마토그래피(high-pressure liquid chromatography)를 이용한다.

4) 분자생물학적 진단

검체에서 결핵균을 증명하는 핵산증폭검사 중 결핵의 진단 검사로 미국 식품의약품안전청의 승인을 받은 상업화된 방법들은 검사의 민감도가 양호하고 재현성이 좋다. 그렇지만 아직 분자생물학적 검사가 항산균 염색이나 배양을 대체할 수는 없으며 보조적인 진단 방법으로 사용될 수 있다. 검사실에서 자체적으로 제조한 방법(in-house assay)을 쓰는 경우에는 방법간에 결과의 불일치도가 커서 검사실의 정도관리가 중요하다. 항산균 도말 양성인 객담에서 결핵균에 대한 핵산증폭검사가 양성이면 활동성 결핵을 진단할 수 있지만, 국내처럼 결핵의 유병률이 높은 경우 도말 양성인 객담을 모두 분자생물학적 방법으로 결핵균 여부를 확인하는 것은 불필요하다. 다만, 결핵의 가능성이 높지 않은 임상적 상황에서 도말이 양성인 경우에는 신속하게 결핵을 확인 혹은 배제하는데 도움이 될 수 있다. 폐결핵이 강력히 의심되나 도말이 음성인 환자에서 핵산증폭검사가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나 음성이라고 결핵을 배제하지는 못한다. 결핵의 의심이 크지 않은 경우에는 핵산증폭검사가 혼란을 초래할 수 있으므로 시행하지 않는 것이 타당하다. 폐외 결핵의 진단에서 이 검사의 유용성에 대한 자료는 아직 충분하지 않다.

5) 면역학적 진단

(1) 투베르쿨린 검사

투베르쿨린 검사는 활동성 결핵의 진단보다는 잠복결핵의 진단에 주로 사용된다. 결핵에 대한 숙주면역반응에서 가장 중요한 것은 세포매개성 면역과 지연과민반응이다. 세포매개성 면역은 항원-특이 T 림프구가 시토키인 등을 분비하여 대식세포를 활성화함으로써 이루어지는 면역체계인데, 처음 결핵균이 몸 안에 들어왔을 때 형성된 기억 T 림프구가 결핵균이 재침범하면 빠르게 증식하여 대식세포를 자극하여 활성화시킴으로써 대식세포내의 결핵균 증식을 억제한다. 지연과민반응은 결핵균에 의해 활성화된 T 림프구가 결핵균을 다시 인지하면 그 장소로 림프구와 대식세포가 모이는 현상을 말한다. 결핵균에 의한 감염을 진단하는데 사용하는 투베르쿨린 검사는 결핵균의 배양액으로부터 분리한 PPD라는 물질을 피내에 주사하여 기억 T 림프구에 의한 지연과민반응이 일어나는지, 즉 그 결과인 피부 발적, 경결, 괴사가 생기는지를 확인하는 것이다. 투베르쿨린 검사에 사용하는 tuberculin은 결핵균의 배양액을 단백 침전시켜 분리한 물질로 PPD라고 부른다. 현재 생산되는 PPD들의 역가는 Seibert 등에 의해 1939년에 생산된 lot No. 49608의 PPD (PPD-S)의 역가와 일치해야 하도록 규정하고 있다. 즉 tuberculin 0.1 mg/0.1 ml 을 포함하고 있는 PPD-S 5 TU에 대한 피부 반응을 표준으로 하여 시판하고자 하는 모든 PPD가 동일한 반응을 유발해야 한다. 현재 세계적으로 가장 흔하게 사용되고 있는 PPD는 1958년에 세계보건기구와 유엔아동기금(UNICEF)의 지원으로 덴마크의 Statens Serum Institute가 생산한 330억 회 분의 RT-23 인데, 2 TU의 RT-23이 5 TU의 PPD-S와 거의 동일한 반응을 유발하므로 국내에서는 RT-23 2 TU로 투베르쿨린 검사를 시행하는 것을 원칙으로 하고 있다. 투베르쿨린 검사는 정맥에서 멀리 떨어지고 피부병변이 없이 깨끗한 아래팔(forearm)의 앞면이나 뒷면에 0.1

ml의 5 TU PPD를 피내 주사하는 Mantoux 법을 이용하는 것이 표준이다. 주사기는 0.1 ml 단위의 눈금이 있어야 하며 27-gauge인 바늘이 좋다. 주사바늘의 경사면을 위 혹은 아래로 향하게 하여 피부 바로 아래에 PPD를 주입하여야 한다. 올바르게 주사된 경우에는 팽진(wheal)이 6-10 mm 크기로 생기는 것이 정상이다. 다시 주입해야 할 경우에는 처음에 주입한 부위에서 몇 cm 떨어진 곳에서 시행하여야 한다.

검사의 판독은 주사 48-72시간 후에 밝은 방에서 환자의 팔 치를 약간 구부린 상태에서 시행하며 발적이 아닌 경결(induration)의 크기를 측정하여야 한다. 일반적으로 직접 만져보아 경결 부위의 크기를 측정하는 방법이 사용되어 왔지만 이 방법은 검사자에 따라 편차가 너무 크다고 보고되어 최근에는 볼펜을 이용하여 경결의 크기를 측정하는 방법이 많이 사용되고 있다. 즉 경결이 있을 것으로 예상되는 부위로부터 바깥 쪽으로 1-2cm 떨어진 곳에서 볼펜으로 경결 부위를 향해 그어가면 검사자는 경결이 시작되는 부위에서 저항을 느끼게 된다. 이 지점에서 멈추고 반대쪽에서 동일하게 시행한 후 양쪽 지점 사이의 거리를 측정하는 것이다. 대개 팔의 주행과 직각이 되는 방향으로 경결의 지름을 측정한다.

결핵균에 감염되어 있으며 면역기능이 정상인 환자들에서 투베르쿨린 검사의 민감도는 100%에 근접하지만 위양성 및 위음성을 초래하는 다양한 상황들이 있어 이 경우들을 반드시 고려하여야 한다. 위양성을 초래하는 가장 대표적인 경우는 NTM에 감염된 경우와 과거에 비씨지 접종을 시행한 경우이며, 위음성 결과는 감염, 영양결핍, 림프계를 침범하는 질환에서 발생할 수 있다.

(2) 체외 Interferon- γ 검사법

혈액을 이용해서 결핵을 진단하고자 하는 시도가 많이 있었지만 대개 혈청의 특이 항체를 검출하고자 하였기 때문에 민감도나 특이도가 그리 높지 않아서 널리 이용되지는 못하였다. 그러나 체외 interferon- γ 검사법은 세포매개성 면역 반응을 관찰하는 이론적 배경이 투베르쿨린 검사와 비슷하다. 따라서 그 동안 잠복결핵의 진단에서 사용되어 오던 투베르쿨린 검사와 같은 의미를 부여할 수 있을 뿐만 아니라, PPD가 아닌 결핵균 특이 항원을 사용함으로써 투베르쿨린 검사의 낮은 특이성의 문제도 해결될 것으로 기대되고 있다.

핵산증폭검사와 마찬가지로 자체적으로 만든 제품을 이용한 실험 결과들이 많이 보고되고 있지만, 결핵 감염의 진단용으로 미국 식품의약품안전청 또는 세계보건기구의 승인을 받은 제품은 QuantiFERON-TB GOLD (Cellestis Inc., Carnegie, Australia)와 T SPOT-TB blood test (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) 두 가지이다. 결핵균에 감염된 사람의 T 림프구는 결핵균 항원에 노출되면 interferon- γ 를 분비하기 때문에 interferon- γ 가 많이 분비되면 결핵에 감염된 것이다. T 세포의 자극에 이용되는 항원인 ESAT-6와 CFP-10은 비씨지 균주와 대부분의 NTM 균주에는 없는 항원이기 때문에 결핵균에 감염된 T 세포만 반응을 보이게 된다. QuantiFERON-TB GOLD 검사는 ELISA 방법으로 interferon- γ 의 농도를 측정하고, T SPOT-TB blood test는 ELISPOT을 이용하여 interferon- γ 를 분비하는 T 세포의 수를 측정한다.

체외 interferon- γ 검사법은 잠복결핵을 진단하거나 결핵환자와 접촉한 사람 중에서 결핵균에 노출된 사람을 찾아내는데 유용하며, 활동성 결핵의 진단에도 이용 가능성이 제시되고 있으나 아직 자료는 충분하지 않다. 투베르쿨린 검사와 체외 interferon- γ 검사법은 전체적으로 78-89%에서 일치하며, 특히 비씨지를 접종하지 않은 군에서 더 높다. 이는 비씨지를 접종한 군에서는 투베르쿨린 검사에서 위양성이 많기 때문이다. 체외 interferon- γ 검사법은 비교적 최근에 개발된 검사 방법으로 환자에서 1회의 채혈만 하면 되고 나머지 모든 과정을 검사실에서 진행하면 되는 장점이 있으나 기존의 피부반응검사에 비하여 비용이 고가이어서 아직 실제 임상에서의 적용까지는 추후 연구가 필요하다. 또한 피부반응검사 위음성이 많은 면역억제 환자 등에서 유용성 등에 대한 추후 연구가 필요하다.

6) 약제감수성 검사

미국에서는 현재 치료로 환자를 포함한 모든 배양 양성 환자에서 약제감수성 검사를 시행하도록 권고하고 있다. 또한 치료 3개월 후에도 배양 양성이면 약제감수성 검사를 반복하도록 권고하고 있다.

국내에서는 기존의 대한결핵 및 호흡기학회 지침이나 결핵관리지침에서 치료로 환자에서의 약제감수성 검사에 대해서는 언급이 되지 않고 있었다. 약제감수성 검사는 치료실패자, 재발자, 중단후 재치료자의 경우에 한해서 권고되어 왔다. 국내에서도 앞으로는 치료로 환자를 포함한 모든 배양 양성 환자에서 약제감수성 검사를 시행하는 것이 바람직할 것이다. 또한 치료 4개월 후에도 배양 양성이면 약제감수성 검사를 반복해서 시행한다.

약제감수성 검사는 배양된 집락을 이용해서 한천배지나 계란배지에 접종하는 비율법(proportion method)이 지금까지 축적된 경험이 많고 경제적이기 때문에 일부 선진국을 제외한 많은 나라에서 주로 시행되고 있다. 서구에서 사용되고 있는 상품화된 액체 배지는 가격이 높아 국내에서 광범위하게 사용하기는 어려운 것이 현실이어서 특별한 경우에 제한적으로 사용할 수 있을 것이다.

분자생물학적 방법을 이용한 신속내성검사는 RMP 내성 검사에 주로 이용되며, RMP 내성균은 다제내성을 보이는 경우가 많기 때문에 치료 실패 환자나 재발 환자에서 빨리 내성 결과를 확인하고자 할 때 유용하다. 또한 RMP 내성균의 약 95%가 INH에도 내성이므로 RMP 내성은 보조적으로 다제내성의 지표로도 이용될 수 있다. INH와 RMP에 대한 내성을 동시에 확인할 수 있는 신속내성검사가 국내에서도 보급되어 있다. 이러한 신속내성검사는 일반적인 약제감수성 검사보다 결과를 빨리 확인할 수 있다는 장점이 있다.

결핵균의 약제 내성은 약제 노출과 관계없이 10^{-3} - 10^{-8} 의 확률로 돌연변이에 의한 내성이 생기고, 비율법에 의한 검사의 원리상 접종균의 1% 이상이 내성이면 내성균으로 간주하기 때문에 집락 선택에 따라서 내성 결과가 좌우될 수 있다. 그 외에도 검사자의 숙련도나 배지 제조에 항생제를 사용한 닭에서 나온 계란 사용 등 여러 가지 요인이 감수성 검사 결과에 영향을 미친다. 우리나라에서는 몇몇 기관이 약제감수성 검사를 실시하고 있지만 한 기관만 세계보건기구나 미국 질병관리본부의 균주를 이용한 외부 정도관리 프로그램에 참여하고 있다. 외국에서도 결핵균의 약제감수성 검사는 검사실의 수준이 검증된 소수의 검사실에서만 실시하도록 권고하고 있다. 우리나라는 국토가 넓지 않고 유통 수단이 좋을 뿐만 아니라 검사 결과를 신속하게 전달할 수 있는 정보망도 매우 발달하여 있으므로, 도말, 배양, 동정 등의 검사는 여러 기관에서 필요에 따라 실시하더라도 약제감수성 검사는 검사실의 수준이 입증된 기관에서 검사를 실시하는 것이 검사의 질 향상을 위해 바람직할 것이다.

2. 결핵의 임상 진단

1) 결핵의 임상상

(1) 임상적 증상

폐결핵의 임상적인 특징은 전신적 소모성 질환이 나타내는 창백한 얼굴, 체중감소, 식욕부진 등의 전형적인 신체소견을 보일 수 있으나 최근에는 영양상태의 호전으로 이러한 특징 만으로 폐결핵환자를 구별하기는 어렵다. 폐결핵의 진단은 의심으로 시작이 된다. 기침, 객담이 2-3주 이상 지속되면 폐결핵을 의심하게 되며 그 밖에 흉통, 발열, 야간 발한, 식욕부진, 체중감소, 피로감 등의 전신적인 증상이 있을 수 있다. 특히 HIV 감염, 당뇨, 알코올 중독, 결핵환자와 접촉자, 밀폐된 공간의 주거자 등 결핵발병의 고위험군에서는 이러한 증상이 나타날 때 폐결핵을 더욱 의심해야 한다. HIV 감염자에서는 2/3까지 폐 및 폐외 결핵이 함께 동반되거나 폐외결핵만 단독으로 존재하기도 한다.

객혈은 공동내의 Rassmussen 동맥류로 올 수 있으며 폐결핵 후유증으로 인한 기관지확장증, 기관지내 석회화된 림프절 또는 국균종(fungus ball)이 있을 때는 대량으로 발생하기도 한다. 폐첨부에 침윤만 있어도 혈담

이나 소량의 객혈이 있을 수 있다.

호흡곤란은 흉수가 가장 큰 원인이나 폐결핵으로 폐실질 병변이 심하거나 좁쌀 결핵이 동반한 경우에도 심하게 발생한다. 흉통은 흉막에 인접한 폐실질에 병변이 있을 때에 나타난다. 특이적 증상은 아니며 다른 감염성 폐질환이나 종양에서도 나타날 수 있다.

(2) 신체적 징후

신체적 징후도 역시 비특이적이어서 결핵을 진단하는데 결정적인 도움을 주지는 못한다. 폐결핵이 폐첨부에 진행되어 있을 때에는 청진시 수포음이 흡기말이나 호기초에 들릴 수 있으며 기관지결핵이 있을 때에는 국소적으로 거림(wheezing)이 흡기시에 잘 들릴 수 있다. 폐실질에 병변이 심하거나 2차 감염이 동반되었을 때에는 기관지 호흡음이 들릴 수 있다. 병이 많이 진행되면 악액질(cachexia) 소견을 보일 수 있다.

폐결핵과 함께 경부 림프절염이 동반되었을 때에는 쇄골상부나 경부 림프절 전후연을 따라 림프절이 촉진될 수 있는데 환자가 발견해서 오는 경우가 많다. 의사는 반드시 흉부의 시진, 촉진, 청진, 타진은 물론이고 경부 림프절 촉진을 잊지 말아야 한다.

2) 흉부 엑스선 검사

흉부 엑스선 검사는 폐결핵 진단에 가장 오래 전부터 사용되어 왔다. 흉부 엑스선 검사가 진단 및 병의 경과를 관찰하는 데에 유용하지만 폐결핵이 아닌 다른 폐질환과 감별 진단하는 것이 중요하며, 폐결핵을 확진하기 위해서는 객담 검사가 반드시 필요하다. 전문가끼리 같은 사진을 볼 때에 판독소견의 차이(inter-individual inconsistency)가 25%이며, 동일한 사진을 동일한 전문가가 3개월 후에 다시 판독했을 때 차이(intra-individual inconsistency)가 20%정도이다. 치료도중 임상적인 증상이 호전되고 객담 검사에서 균이 음전되었음에도 불구하고 엑스선 검사의 병변이 변화가 없기도 하며, 때로는 치료 3개월 이내에 엑스선 사진이 더 악화되는 소견을 보이기도 한다.

폐결핵의 흉부 엑스선 소견은 초감염 결핵과 재활성화 결핵에서 차이가 있는데, 초감염 결핵은 주로 중엽과 하엽에 호발하며 국한성 폐실질 경화와 폐문부 혹은 기관옆 림프절 비대를 보인다. 이를 초기 변화군(primary complex, Ghon's focus)라고 부르는데 초감염 결핵 진단에 중요한 소견이다. 성인에서 초감염 형태의 폐결핵이 발생하면 폐암 등 다른 질환으로 오진되기도 한다.

(1) 초감염 결핵 (소아 결핵)

초감염 결핵의 주요 방사선 소견은 5가지를 들 수 있다. 폐실질의 경화(parenchymal consolidation), 무기폐(atelectasis), 림프절 병증(lymphadenopathy), 흉수(pleural effusion), 좁쌀 질환(miliary disease)이다. 폐실질의 경화는 환자의 25%까지 나타날 수 있다. 상엽의 앞구역(anterior segment), 중엽, 하엽에 하나의 병소로 나타날 수 있다. 성인에서 초감염 결핵이 발생할 때는 하엽에 호발하며 이때 세균성 폐렴과 구별이 어려울 수 있다. 무기폐는 특히 2세 미만의 어린이에게서 흔히 볼 수 있으나 청소년과 성인에서 발생하기도 한다. 이는 기관지 폐렴 혹은 림프절 병증으로 인한 외부의 압박으로 발생하는데 주로 상엽의 앞구역이나 중엽의 안쪽구역(medial segment)에 호발한다. 폐문 혹은 종격동 림프절비대는 성인의 초감염 결핵에서 43%, 소아의 초감염 결핵에서 약 96%에서 나타난다. 폐실질 병변과 관련되어 나타나거나, 림프절 비대만 단독으로 나타나기도 한다. 흉수는 초감염 결핵환자의 6~7%정도에서 나타나며 주로 한쪽에 국한되어 있다. 흉부 엑스선 검사에서는 흉수만 보일 수 있지만 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서는 폐실질 병변 혹은 림프절 병증이 동반됨을 보이기도 한다. 좁쌀 결핵은 전체 결핵의 1~7%정도이며 초감염 결핵을 의미한다. 직경이 1~3mm크기의 결절들이 폐 양쪽에 대칭적으로 널리 퍼져 있는 형태이다. 결절이 크기가 작으면 고해상도 CT가 도움이 된다.

결핵종으로 불리는 지속적인 결절 혹은 종괴성 음영은 초감염 결핵의 흔적으로 여겨지고 있다. 이는 초감염

결핵의 7~9%에서 나타나며 크기는 3cm 이내로 상엽에 흔하며 종종 다발성이며 석회침착이 있을 수 있으며 크기가 거의 변하지 않는다.

(2) 재활성화 결핵 (성인 결핵)

재활성화 결핵(일차 후 결핵, 이차결핵, 성인 결핵)은 전에 결핵균에 감염된 사람이 일정기간 지난 다음에 흔히 수년 또는 수십 년 후에 발병하는 결핵을 의미한다. 이는 방사선학적으로 상엽에 호발하는 것이 특징이며 특히 꼭대기구역(apical segment), 뒷구역(posterior segment), 하엽의 위구역(superior segment)이 가장 흔하게 침범되는 부위이다. 상엽의 앞구역이나 하엽의 바닥구역(basilar segments)에만 병변이 국한되는 경우는 드물다. 환자의 면역력이 감소되어 있지 않다면 특징적인 공동성 침윤을 보일 수 있으며 공동은 평균 50%에서 나타난다. 공동은 단독보다는 다발성이 많으며 벽 두께가 초기에는 두꺼우나 배액이 되면서 얇아진다. 진단이 늦어질수록 공동성 질환으로 진행될 가능성이 높다. 공동이 동반된 환자의 약 22% 정도에서 공기액체면(air-fluid level)이 보인다. 결핵은 일반적으로 공동 주변에 침윤성 병변이 있는 것이 특징이므로 단독으로 공동만 있을 때에는 폐암 등 다른 질환의 가능성을 고려해야 한다. 상엽의 증가된 음영과 침윤성 병변은 시간이 지나면서 점차 윤곽이 뚜렷한 그물(reticular)과 결절성(nodular) 병변으로 진행되며 이는 섬유결절성(fibronodular) 혹은 섬유증식성(fibroproliferative)질환으로 불리운다. 이 과정이 점차 진행되면 폐문 후퇴(hilar retraction)와 폐용적 손실이 뚜렷해지는데 이는 비활동성 혹은 완치된 병변을 의미하지만 흉부 엑스선 검사만으로 결핵의 활동성 유무를 판정해서는 안 된다. 기관지 협착과 기관지 확장증도 성인 결핵에서 흔히 볼 수 있는 소견이다.

흉수는 성인 결핵에서 발생할 수 있으나 초감염 결핵에 비해 빈도가 낮다. 꼭대기 캡형성(apical cap)은 폐 꼭대기에 흉막비후가 오는 경우이며 일반적으로 폐결핵의 후유증으로 본다. 흉막공간에 공기액체면이 보이면 기관지 흉막루(bronchopleural fistula)가 있음을 뜻한다.

성인 결핵환자의 약 5%정도에서 폐문과 종격동의 림프절 병증이 보이는데 면역력이 떨어진 사람에서 나타나며 광범위한 폐실질 병변과 관계되어 나타난다. 좁쌀 결핵도 초감염 결핵의 재활성화에 의하여 성인에서 나타날 수 있는데 초감염 결핵에 의한 발생이 더 흔하다.

(3) HIV 감염자에서의 결핵

HIV 감염자에서는 면역력의 감소로 인해 폐 하야에 공동이 없는 침윤형으로 나타나며 림프절 다음으로 흔하게 침범되는 장기가 폐이다. 호흡기 증상이 없이 비정상적인 흉부 엑스선 소견을 보이기도 한다.

HIV 감염자에서의 폐결핵의 흉부 엑스선 사진은 면역력에 따라 다르게 나타난다. 초기에는 성인 결핵과 유사하지만 CD4+ 림프구수가 점차로 줄게 되면 전신적 림프절 비대, 종격동 림프절 비대, 좁쌀 결핵, 흉수 등의 초감염 결핵소견이 주로 나타나게 되며 객담 도말 검사와 투베르쿨린 검사도 주로 음성을 보인다.

3) 기타 방사선학적 검사

CT, 자기공명영상술, 초음파검사 등의 방사선학적 검사가 폐결핵과 그 병발증의 진단 혹은 치료에 최근 많이 활용되고 있다.

임상적으로 의심은 되나 흉부 엑스선 검사만으로 결핵의 진단이 힘든 경우에는 CT가 유용할 수 있다. CT는 오래된 섬유화 병변과 새로운 활동성 병변을 구분하는데 도움을 준다. 소세기관지나 소세기관지 주위의 병변은 결핵이 시작됨을 특징적으로 보여준다고 할 수 있다. CT는 공동, 흉곽내 림프절 병증, 좁쌀 결핵, 기관지확장증, 기관지협착과 흉막질환을 진단하는데 민감도가 높다. 결핵중내의 석회침착여부 판정은 흉부 엑스선 사진만으로 판정이 쉽지 않으나 CT에서 CT 밀도가 150단위 이상이면 비활동성으로 간주된다. 특히 폐문이나 종격동의 림프절 침범여부는 흉부 엑스선 검사로 판정하기 어려운데 CT에서 쉽게 발견되고 림프종이나 전이성 림프절 비대와는 대조적으로 중심부 괴사를 동반한 주변의 조영증강이 잘되어 감별진단에 도움이 된다. 기관지협

작, 기관지확장증도 기관지 조영술을 시행하지 않고 진단이 가능하며 공동내의 진균종의 확인도 비교적 용이하다. 고해상도 CT는 특히 좁쌀 결핵을 진단하는데 이용된다. 고해상도 CT를 이용하면 1-2mm 크기의 좁쌀 결핵을 초기에 찾을 수 있으며 흉부 엑스선 사진보다는 6주 정도 빨리 발견할 수 있다. 자기공명영상술은 종격동 림프절과 큰 혈관을 구분하는데 도움이 되며 흉벽 침범때도 이용된다. 초음파검사는 결핵성 흉막염의 진단과 흉수의 배출에 도움을 준다.

참고문헌

1. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part I. Organization and management. In: World Health Organization; 1998.
2. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part II. Microscopy. In: World Health Organization; 1998.
3. Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA, Wallace RJ, Jr. Cumitech 16A, Laboratory diagnosis of the mycobacterioses. Washington, D.C.: ASM Press; 1994.
4. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
5. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard. CLSI document M24-A. Wayne: CLSI; 2003.
7. 류우진 폐결핵의 진단. 대한결핵 및 호흡기학회. 호흡기학. 서울: 군자출판사; 2004:835-9.
8. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. Chest. 1996;110:977-84.

표 3-1. 항산균 도말 검사의 보고 (세계보건기구)

Carbolfuchsin stains (1,000×)	No. of bacilli observed			Report
	Fluorochrome stain*			
	250×	450×	630×	
0 / 100F	0	0	0	No AFB seen (No AFB per 100 fields)
1-9 / 100F	Divide observed count by 10	Divide observed count by 4	Divide observed count by 2	Report exact count (number per 100 fields)
10-99 / 100F				1+
1-9 / F				2+
>9 / F				3+

* 형광 염색에서 관찰된 균수는 주어진 인수로 나눈 후 carbolfuchsin 염색에서의 기준에 맞추어 보고해야 한다. 예. 450×에서 시야당 20개의 균이 관찰되었다면 4로 나누어 carbolfuchsin 기준으로 시야당 5개가 관찰된 것으로 간주하여 "2+"로 보고한다.

표 3-2. 항산균 도말 검사의 보고 (미국 질병관리본부, 미국흉부학회)

AFB stains (1,000×)	No. of bacilli observed		Report
	Fluorochrome stain*		
	250×	450×	
0 / 300F	0	0	No AFB seen
1-2 / 300 F	1-2 / 30F	1-2 / 70F	Doubtful Repeat test (trace)
1-9 / 100F	1-9 / 10F	2-18 / 50F	Rare (1+)
1-9 / 10F	1-9 / F	4-36 / 10F	Few (2+)
1-9 / F	10-90 / F	4-36 / F	Moderate (3+)
> 9 / F	> 90 / F	> 36 / F	Numerous (4+)

* 형광 염색에서의 최소 관찰 시야는 250×에서 30시야, 400×에서 55시야, 450×에서 70시야이다.

IV. 치료

1. 서론

1882년 Koch가 결핵의 원인균을 처음 밝힌 이래 100년이 넘었지만 아직도 결핵의 근절은 요원한 상황이다. 1944년 streptomycin (SM)이 개발되기 전까지는 안정과 폐 허탈치료(collapse therapy)를 포함한 수술이 결핵의 주된 치료법이였다. 1946년 Yomans 등은 SM 단독 치료로 치료초기에 호전을 보이지만 곧 재발함을 보고하였고, 1951년 Temple 등은 다제 병용요법으로 약제내성의 발생 없이 성공적으로 결핵을 치료할 수 있다고 보고하였다. 1952년 INH가 성공적으로 결핵의 치료에 사용되기 시작할 때만 하여도 장기간의 치료가 필요하였으나, 1965년 RMP이 개발되어 사용되면서 치료기간이 9개월로 단축되었다. Pyrazinamide (PZA)는 1952년 개발되어 항결핵효과가 인정되었으나 간독성의 빈도가 높고, para-aminosalicylic acid (PAS)와 비교하여 INH와 병용요법에서 효과가 떨어지므로 2차 약제로 사용되다가 1970년대 후반부터 단기병용요법에 효과가 있음이 알려지면서, 현재의 INH, RMP, PZA의 3제 병용 6개월 단기로법이 시작되었다. 국내에서는 1950년대에 INH, PAS, SM 중 2제 병합요법, 특히 INH, PAS 처방이 주로 사용되었고, 1960년대에 국가결핵관리제도가 도입되면서 1970년대 초에는 INH, PAS, SM 18개월 처방, 1979년에는 INH, ethambutol (EMB), SM 18개월 장기처방, 1984년 INH, RMP, SM 또는 EMB 9개월 단기처방, 그리고 1990년에 INH, RMP, PZA, EMB 또는 SM 6개월 단기처방이 보건소의 기본 처방으로 자리잡게 되었다. 그러나 1960년대 RMP이 발견된 이후로 불소화 퀴놀론(이하 퀴놀론)제 이외에는 새로운 항결핵 약제가 개발되지 못하고 있는 실정이다.

2. 항결핵약제

1) 1차 항결핵약제

INH, RMP, PZA, EMB, SM을 1차 항결핵약제로 구분한다. INH는 활발하게 증식하는 균에 대한 초기 살균능(early bactericidal effect)이 우수하다. RMP과 PZA는 서서히 증식하는 균에 효과가 우수하며, EMB는 INH 내성 가능성이 있는 상황에서 RMP에 대한 내성의 발현을 억제하는 역할을 한다. EMB를 사용하지 못하는 상황에서 EMB대신 SM으로 대체하여 사용할 수 있다. 이러한 다른 역할을 하는 약제를 조합함으로써 치료기간을 6개월로 단축시키게 되었다. 각 약제의 용량, 용법 및 부작용은 표 4-1과 같다.

2) 2차 항결핵약제

(1) Kanamycin, amikacin 및 capreomycin

Kanamycin (KM)과 amikacin (AMK)은 aminoglycoside 계통의 약제로 라이보솜의 30S 부분에 결합하여 단백질 합성을 저해하여 항결핵효과를 나타낸다. 경구복용으로 흡수가 잘 되지 않으므로 주사제로 사용한다. Aminoglycoside는 아니지만 이와 연관된 폴리펩타이드 계열 항생제인 capreomycin (CPM)은 aminoglycoside와 비슷한 부작용을 나타낸다. 일반적으로 SM 내성 결핵균은 AMK (KM) 감수성을 보이나 AMK (KM) 내성균은 SM에도 내성을 보인다. AMK은 다른 aminoglycoside와 교차내성을 보일 수 있으나 특히 KM과 교차내성을 잘 보여서 AMK와 KM은 거의 완전 교차내성을 보인다. CPM은 SM 내성균에 감수성을 보일 수 있다. AMK (KM)는 CPM 내성균에 감수성을 보일 수 있고, 경도 AMK (KM) 내성균에 CPM이 감수성일 수 있으나 AMK (KM) 고도 내성균은 CPM에도 내성을 보인다. 세계보건기구 지침은 CPM과 다른 aminoglycoside 사이에는 교차내성이 전혀 없다고 기술하고 있으나 CPM과 AMK (KM)의 교차내성은 부분적으로 알려져 있다. 일부 다제내성 결핵 환자에서 aminoglycoside 두 가지를 동시에 사용하는 경우도 있으나 권장되지는 않는다.

(2) 퀴놀론제

결핵균의 topoisomerase II (DNA gyrase)의 억제제를 통해 DNA 합성을 억제하여 효과를 나타낸다. 세계보건기구, 미국흉부학회 등에서 다제내성 결핵의 치료용으로 사용이 승인되었으나 대부분 ofloxacin과 ciprofloxacin을 대상으로 한 연구이고, 새로운 퀴놀론제에 대한 자료는 많지 않다. 최근 개발된 moxifloxacin과 gatifloxacin은 기존의 퀴놀론제보다 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 낮고 약물 동력학적인 면에서도 우수하다. Moxifloxacin은 결핵환자를 대상으로 한 연구에서 INH와 비슷한 초기 살균능을 보였으며, 동물실험에서 INH 대신 moxifloxacin을 추가하였을 때 배양 음전 속도가 INH 군보다 빨라서 기존의 6개월 치료를 단축시킬 수 있는 약제로 기대되어 임상연구가 진행되고 있다. 일반적으로 퀴놀론제 간에는 완전교차내성이 있는 것으로 알려져 있으나, 기존의 퀴놀론제에 대한 경도 내성균에 대하여 고용량의 신세대 퀴놀론제가 효과가 있을지는 추후 임상에서 검증이 필요하다. 또한 10-15일 간의 단기 퀴놀론제 치료 후에도 퀴놀론 내성이 발생할 수 있으므로 폐렴과 결핵이 의심되는 경우에는 먼저 퀴놀론제를 제외한 다른 항생제로 폐렴에 준한 치료를 시행하는 것이 바람직하다.

(3) Prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid

3가지 약제 모두 확립된 2차 항결핵약제로 다제내성 결핵의 치료에 사용된다. Prothionamide (PTH)는 빨리 흡수되어 배설되므로 하루에 2번 복용한다. INH와 PTH의 전구물질은 같은 isonicotinic acid이지만 INH 내성균이 대개 PTH에는 감수성이다. Cycloserine(CS)은 신경학적 및 정신학적 부작용이 주이며 현훈(vertigo)과 정신착란(disorientation)이 가장 흔하다. 과립형 PAS는 과거 정제형 PAS보다 복용이 쉽다. 항결핵효과는 PTH > CS > PAS 순이다.

3) 기타 항결핵 약제

(1) Amoxicillin/clavulanate

실험실 연구 및 일부 다제내성 결핵 환자에서 amoxicillin/clavulanate가 결핵의 치료에 효과가 있음이 보고되었다. 실제 많은 다제내성 결핵 환자에서 사용되고 있으나 아직 그 효과가 확립되지는 않았다. 미국흉부학회 및 세계항결핵연맹 지침에서 결핵의 치료에 유용 가능한 약으로 분류되어 있다.

(2) Clofazimine

난치성 다제내성 결핵 환자의 치료에 사용되고 있으나 아직 항결핵 효과가 명확하지 않다.

(3) Rifabutin

AIDS 환자에서 *M. avium* complex 질환의 예방치료제로 사용되고 있다. 이로 인하여 RMP 단독 내성균이 보고되고 있다. AIDS 치료제와 병합 사용시 RMP 보다 약제상호작용이 적으므로 유용하다. RMP과 대부분에서 교차내성을 갖고 있으나, 약 10-15%의 RMP 내성균은 rifabutin에 감수성을 보인다. 그러나 아직 RMP 내성 환자에서 rifabutin을 사용한 임상연구 결과가 보고된 바 없다.

(4) Clarithromycin

Clarithromycin은 대부분의 비결핵 항산균에 대하여 우수한 효과를 보이거나 결핵에서의 효과에 대해서는 이견이 있다. 사람에서는 폐조직이나 혈청내 농도가 MIC보다 낮게 유지되나, 동물실험에서는 항결핵효과를 보여주었다. 실험실에서 치료 이하 농도의 세포벽 생성 억제제와 같이 투여하였을 때 clarithromycin에 대한 결핵균의 내성을 역전시켰다. 사용 가능한 항결핵 약제가 부족한 난치성 다제내성 결핵의 치료에 사용되고 있으나 근거는 부족하다. 미국흉부학회, 영국흉부학회 및 세계항결핵연맹 지침 모두 항결핵 효과가 있을 가능성이 있는 약으로 분류하였다.

(5) Interferon- γ

일부 다제내성 결핵에서 interferon- γ 치료가 효과가 있다는 보고가 있었으나 아직 대규모 연구결과는 없다. 미국흉부학회의 지침에만 개발 가능한 약제로 언급되어 있을 뿐 어느 지침에도 항결핵약제로 언급되어 있지 않다.

(6) Linezolid

Oxazolidinone 계통의 최초 항생제로 주로 약제내성 그람양성균 감염증에 사용한다. 다제내성 결핵균에 효과가 있다는 여러 실험실 보고 및 임상결과가 보고되고 있으나 아직 임상경험이 부족하고 장기간 사용에 의한 부작용 및 고비용이 문제로 지적되고 있다. 미국흉부학회 지침에는 사용해 볼 수 있으나 아직 유용성이 확립되지 않은 약제로 분류되어 있다.

4) 약물상호작용

항결핵약제 상호간에 혹은 다른 약제가 항결핵약제에 영향을 미치는 경우는 많지 않다. 퀴놀론제는 제산제처럼 2가 양이온을 포함하는 약물들에 의해 흡수가 저하되므로 2시간 이상 간격을 두고 복용하여야 한다. PAS는 RMP의 최고혈중농도와 생체내 이용률을 감소시키므로 같이 복용해서는 안 된다. Rifabutin은 cytochrome P450 3A에 의하여 부분적으로 대사되므로 CYP3A를 항진시키거나(efavirenz) 억제시키면(ritonavir) 약제들에 의하여 농도가 감소되거나 증가한다.

반면에 항결핵약제는 많은 다른 약제들의 농도에 영향을 미친다. 특히 rifamycin계 약물은 간의 cytochrome P450 효소를 활성화시켜서 많은 약물의 농도를 저하시킨다. INH는 여러 cytochrome 효소(CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1)를 억제하여 일부 약물의 농도를 증가시킨다. Ciprofloxacin은 theophylline의 농도를 증가시키나 levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin은 theophylline 농도에 영향을 미치지 않는다. 약제 상호간의 작용은 표 4-5와 같다.

3. 초치료

1) 항결핵 치료의 기본 원칙

항결핵 화학요법의 치료원칙은 다음과 같다. 첫째, 감수성이 있는 약제를 사용하며, 둘째, 약제를 병합하여 사용하고(4가지), 셋째, 최소한 6개월 또는 그 이상의 장기간 치료가 필요하며, 넷째, 1차 약제의 경우 일정한 혈중 농도 유지보다 최고 혈중 농도가 중요하기 때문에 하루 1회 투약하는 것을 원칙으로 하며, 마지막으로 정균제보다는 살균제를 사용하여야 한다.

2) 환자의 구분

과거 치료력에 따른 환자구분은 표 4-2와 같다. “전입자” 항목은 3차 지침에는 없었으나 세계보건기구 및 국내 결핵정보감시체계에 신고하는 결핵정보관리 보고서에 포함되어 있어 본 지침서에 포함하였다.

- (1) 신환자: 과거 치료력이 없거나, 1개월 미만의 치료력이 있는 환자.
- (2) 재발자: 과거 완치자가 다시 발병하여 결핵 진단기준에 해당하는 환자.
- (3) 초치료 실패자: 과거 치료에 실패하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자.
- (4) 중단후 재등록자: 과거 치료력이 1개월 이상인면서, 치료를 2개월 이상 중단한 환자.
- (5) 전입자: 과거 치료력이 1개월 이상이며, 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료 장소를 옮겨 내원한 환자.
- (6) 만성배균자: 재치료(2차 결핵약제 포함)에 실패하고 계속 균양성인 환자.
- (7) 기타환자: 상기 분류에 해당하지 않는 환자.

3) 신환자의 초치료 요법 (표 5-3)

(1) 단기치료

3차 지침과 결핵관리지침은 처음 2개월간 HREZ를 사용하고 나머지 4개월 간 HRE를 사용하도록 권고하고 있다(2HREZ/4HRE). 국내에서는 INH 내성률이 4%를 넘기 때문에 약제내성의 발현을 억제하기 위하여 EMB가 추가되어 있다. EMB대신 SM을 사용하는 경우 SM은 처음 2개월만 사용하고 나머지 4개월은 INH, RMP만 사용할 수 있다. 그러나 국내에서 INH내성이 제일 흔하므로 약제감수성 결과가 확인되지 않은 상황에서 2SHRZ/4HR은 유지기에 RMP 단독처방이 될 가능성이 있다. PZA를 사용하지 못하는 경우 INH, RMP, EMB를 9개월 간 지속하여 사용한다(9HRE). 3차 지침에서는 EMB 대신 SM을 사용하는 경우 2SHR/7HR을 사용하도록 권고하고 있으나 6개월 치료에서와 마찬가지로 INH 내성의 경우 유지기에 RMP 단독처방이 될 가능성이 있으므로 2SHR/7HR 보다는 9HRE가 더 권고된다. 과거의 국내 지침은 2HREZ/4HRE나 9HRE 에서 EMB를 6 또는 9개월 간 계속 사용하도록 하여 외국의 지침과 차이점을 보이고 있다. 국내의 경우 약제감수성 검사를 모든 환자에서 시행하도록 권고하고 있지 않았고, 따라서 약제감수성 결과를 모르는 상태에서는 EMB를 지속하여 사용하였다. 그러나 국내에서도 약제감수성 검사가 시행되어 INH, RMP 감수성이 확인되면 EMB를 중단할 수 있다. 따라서 2HREZ/4HR(E)로 표시하며 INH, RMP 약제감수성을 확인하는 시점에서 HRE에서 EMB를 빼고 HR로 변경하면 된다. 균음성 결핵이거나 약제감수성 검사가 시행되지 않은 경우에는 EMB를 치료종료 시까지 지속하여 사용한다.

(2) 약제 용량 (표 4-1)

INH는 외국에서는 1일 최대량이 300 mg으로 권고되나 국내에서는 400 mg이 권고되고 있었다. 한국인은 아세틸레이션 신속대사형이 많다는 이유로 관습적으로 400 mg/일의 용량을 사용하여 왔기 때문이다. 국내 보고에서도 한국인에서 300 mg/일의 용량으로도 MIC보다 훨씬 높은 농도의 혈중농도가 유지됨이 보고되었고, INH 300 mg/일과 400 mg/일을 포함한 치료효과에 차이가 없음이 보고된 바 있다. 그러나 기존의 400 mg/일의 용량이 부작용을 더 많이 유발한다는 증거도 없으므로 추후 많은 자료가 축적될 때까지는 권고량은 300 mg/일, 최대량은 400 mg/일로 하는 것이 타당하리라 생각된다. PZA는 국내에서는 1일 최대량을 1500 mg을 권고하고 있고, 영국 및 유럽지침은 2000 mg/일을 권고하고 있다. 국내에서 과거 PZA용량을 고용량으로 사용하다가 부작용 때문에 점차 줄여서 현재의 1500 mg/일의 권장량으로 줄여온 과정을 고려하면 권장량은 1500 mg/일로 하되, 고체중인 사람을 위하여 최대량은 2000 mg/일로 허용하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 다른 1차 약제인 EMB, RMP 및 2차 약제의 권장량은 표 4-1에 제시되어 있다. 모든 약제에서 체중이 평균에 비하여 상당히 낮은 경우에는 일일 권장량을 사용하지 말고 체중당 용량을 맞게 계산하여 감량하여 사용하여야 한다.

(3) 치료 기간 (표 4-4)

일반적인 폐결핵의 초치료 치료기간은 4제 단기요법[2HREZ/4HR(E)]의 경우 6개월, 3제 단기요법[2HRE/7HR(E)]의 경우 9개월이다. 3차 지침에는 언급되어 있지 않으나 규폐증(silicosis)이 있는 환자는 8개월로 연장하여 치료한다.

미국 및 캐나다에서 HIV 음성, 약제감수성 폐결핵 환자를 대상으로 한 연구에서 2HREZ/4H₂R₂ (약자 밑의 작은 숫자는 주당 간헐요법의 횟수를 의미한다) 요법은 치료실패/재발률이 5.6%이었으나, 치료시작 시 공동이 있고 치료 2개월 완료시점에서 균 배양 양성인 환자만을 대상으로 한정된 경우에는 재발률이 21%이었다. 이 연구에서 초기 2개월 집중치료기의 첫 2주간은 4제 매일요법을 시행하였고 나머지 6주간은 매일요법 또는 주 2-3회 간헐요법을 시행하였다. 이 자료를 바탕으로 미국흉부학회에서는 치료시작 시 공동이 있고 치료 2개월 시점에서 균 배양 양성인 경우 유지기를 7개월로 연장하여 총 9개월 치료를 시행하도록 권고하였다. 그러나 아세틸레이션 신속대사군에서는 투약 간격을 넓은 간헐치료의 효과가 열세함을 보여준 결과를 고려할 때, 이러한 대상군에서 재발률이 높았던 이유가 주 2회 간헐치료를 하였기 때문일 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이 결과를 매일요법에도 똑같이 적용할 수 있는지는 미지수이다. 따라서 세계보건기구 지침에서는 주 3회 간헐치료만 권장하고 있다. 반면에 2개월 표준치료 후 유지기에 주 3회 HR간헐치료를 시행한 연구에서도 치료 2개월 시점에서의 균 배양 양성 및 흉부사진상 중증도는 치료실패 및 재발률의 위험인자이었다. 국내에서는 매일요법만을 시행하고 있기 때문에 이 지침을 그대로 받아들이기에는 자료가 부족하다. 따라서 이런 환자에서 국내에서도 9개월로 치료기간을 연장하는 것을 고려할 수 있으나 아직 확실하지 않다. 향후 이에 대한 국내 임상연구가 필요하다.

국내 결핵관리지침상 HIV 양성 환자는 3개월 연장하여 치료하는 것으로 권고하고 있으나 이를 뒷받침 할 만한 증거는 없다. 일반적으로 HIV 양성 유무와 상관없이 같은 기간 치료하는 것이 원칙이다. 도말음성/배양음성 폐결핵의 경우 3차 지침에서는 치료기간을 단축할 수 있다고만 언급하였고, 결핵관리지침은 PZA가 포함되지 않았음에도 불구하고 6개월(6HRE 또는 2SHR/4HR) 치료하는 것으로 기술되어 있으나 이는 균을 검출하려는 노력이 충분하였으나 균이 검출되지 않은 경미한 증례에 대해서만 한정되어 적용될 수 있을 것이다. 미국지침에는 도말 음성/배양 음성의 경우에 2HREZ/2HR(E)의 4개월 요법을 사용할 수 있다고 기술하고 있다. 균 검출을 위한 충분한 노력이 시행되지 않은 경우에는 표준 6개월 치료를 시행하는 것이 타당하다. 도말 양성이나 배양 음성인 경우는 배양 양성에 준하여 6개월 표준치료가 권고된다. 폐외 결핵에서의 치료기간은 뒷장에서 다시 논한다.

4. 재치료

1) 재치료의 원칙

과거에 1개월 이상의 항결핵 치료를 받았던 환자가 다시 치료받는 경우 재치료라고 한다. 재치료의 대상은 크게 치료실패와 재발로 나눌 수 있다. 재치료의 원칙은 다음과 같다.

첫째, 먼저 불규칙한 복용이나 부적절한 처방에 의한 내성균의 선택적 증식에 의한 치료실패 (treatment failure)인지 아니면 투약기간이 짧아서 비롯된 감수성균에 의한 재발(relapse)인지를 임상적으로 판단한다. 둘째, 감수성균에 의한 재발이라고 판단되면 처음과 동일한 약제를 다시 사용한다. 셋째, 내성균의 선택적 증식에 의한 치료실패로 생각되면 과거에 사용하지 않았던 최소한 4가지 이상의 약제를 병용 투여한다. 약제감수성 검사에서 감수성으로 보고된 약제라도 5-6개월 이상 사용한 초치료 약제는 모두 제외한다. 넷째, 치료실패이거나 치료반응의 평가가 애매한 상황에서 새로운 약제를 1-2 가지씩 추가하는 일은 절대 피하여야 한다. 다섯째, 치료시작과 동시에 반드시 약제감수성 검사를 시행한다. 전통적인 생화학적인 방법 이외에 RMP내성과 관련된 결핵균의 *rpoB* 유전자, INH 내성과 관련된 *inhA*, *katG* 유전자의 돌연변이를 검출하는 분자생물학적인 방법을 이용하면 신속하게 결과를 확인할 수 있다. 여섯째, 가능하면 호흡기내과 또는 결핵 전문의에게 의뢰한다. 일곱째, 규칙적인 투약이 중요함을 강조하여 교육한다.

2) 재발의 치료

원칙대로 초치료를 시행하고 균음전되어 치료 종결한 후에 결핵균이 다시 배출되는 경우가 재발이며, 치료종결 후 3 내지 6개월 사이에 가장 흔하다. 병소내에 남아있던 휴지기 및 반 휴기기의 감수성 결핵균이 재증식되어 발생하므로 초치료에 사용하였던 약제를 다시 사용하면 된다. 세계보건기구의 지침은 재발시에 2SHREZ/1HREZ/5HRE로 8개월 치료하도록 권고하고 있으나 이는 약제감수성 결과가 확인되지 않은 환자들을 대상으로 한 경험적 치료 권고안이다. 6-9개월의 1차 약제 치료 후 재발한 환자에서 1차 약제를 12개월 치료하여 성공적인 결과를 보여준 연구결과가 있으나 현재의 4제 표준치료와는 약제의 조합이 다르며, 또한 치료기간을 연장한 군과 연장하지 않고 균을 비교한 연구가 아니기 때문에 연장하여야 한다고 결론지을 수는 없다. 그러나 꾸준히 표준치료대로 복용하였음에도 불구하고 재발한 약제감수성 결핵의 경우는 치료기간이 불충분하기 때문이므로 기간을 연장하여 같은 약제로 치료하는 것은 이론적으로도 타당하다. 따라서 결핵치료후의 재발은 대부분 1-2년 이내에 발생하므로 이 경우는 3개월 연장 치료하는 것이 권유된다. 그러나 수십 년 전에 결핵을 앓았다가 최근 다시 결핵이 발병한 경우에 정의상으로는 재발이지만 같은 균에 의한 재발인지 아니면 새로운 감염에 의한 발병인지는 확실하지 않다. 따라서 이 경우에는 표준치료를 원칙으로 하고 개별적인 상황에 따라 연장치료를 고려하는 것이 타당하리라 생각된다.

불규칙하게 복용하다가 치료중단 후 재발되어 감수성균의 재발인지 내성균에 의한 재발인지 구분이 어려운 경우에는 우선 과거에 사용한 약제를 사용하고 내성검사 결과에 따라 처방을 조정하여야 한다. 그러나 결핵이 중증이거나 약제내성이 강력히 의심되면 처음부터 과거에 사용하지 않았던 새로운 4가지 이상의 약제를 사용하고 추후 감수성 결과에 따라 재조정할 수 있다.

3) 치료실패의 치료

단기요법 4개월 치료 후에도 4개월 시점에서 채취한 검체의 균 배양이 음전되지 않으면(치료시작 4개월 시점의 균 배양 결과는 5-6개월에 확인이 가능함) 치료실패로 정의한다. 적절한 처방에 의하여 꾸준히 복용하였음에도 불구하고 치료실패가 발생하면 약제내성 결핵의 가능성을 고려하여 약제감수성 검사를 시행한다. 약제감수성 결과를 이미 알고 있는 경우에는 그 결과에 맞게 조절하여 약을 선택하면 된다. 감수성결과를 모를 때에는 결과 확인 시까지 환자의 상태에 따라 기존의 약제를 계속 사용할 수도 있고, 과거에 사용하지 않았던 최소 4가지 이상의 새로운 약제를 사용할 수도 있다. 약제감수성 결과가 확인되면 이에 맞게 약제를 조절한다. 약제를 변경하는 경우 3차 지침은 과거에 사용하지 않았던 감수성 약제를 최소한 3제, 가능하면 4제 이상 사용하도록 권고하였으며 결핵관리지침은 불가피한 경우 3제 병합요법(18SPZ 또는 24EZK)을 사용하도록 권고하고 있다. 세계보건기구는 KM + ethionamide + 퀴놀론 + PZA ± EMB로 적어도 6개월 치료하고, 이후 ethionamide + 퀴놀론 + PZA ± EMB로 12-18개월 치료하도록 권고하고 있다. 그러나 흔히 임상에서는 SM 또는 KM, 퀴놀론제, PTH, CS, PAS의 5가지 약제를 병합하여 사용하기도 하며 감수성 결과에 따라 조정한다. PZA는 초기 2개월만 사용한 경우 재치료에서 다시 사용할 수 있으나, 여러 번 반복하여 실패한 경우 효과가 있을 가능성은 적다. 주사제의 경우 일반적으로 4 내지 6개월간 사용하나 중증이거나 반응이 느릴 때는 지속하여 사용할 수도 있다. 그러나 이독성 및 신독성은 축적된 용량 및 혈청농도와 직접 관련되므로 꼭 필요한 경우가 아니면 총 120g을 넘지 않도록 한다. 국내에서는 현실적으로는 평일에 5일 사용하고 주말에는 쉬는 (주 5회 주사) 방법을 많이 이용하고 있다.

치료실패로 정의하기 전에 1차 표준치료제에 대한 반응이 애매하면서 부적절한 치료가 치명적일 가능성이 있는 중증의 경우에는 치료실패 때와 마찬가지로 4가지 이상의 새로운 약제로 변경하고, 그렇지만 치료실패가 확정된 경우가 아니므로 1차 약제인 INH와 RMP은 그대로 사용하면서 약제감수성 검사 및 임상반응에 따라 추후 약을 재조정할 수 있다.

5. 약제내성 결핵의 치료

약제내성 결핵의 치료는 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다.

1) INH 단독 내성

국내에서 INH 초회 내성률은 9.9%이다(2003년). 영국의 Medical Research Council (BMRC)의 자료에 의하면 INH 단독내성에서 INH를 포함한 표준 4제 치료를 그대로 시행하여도 95% 이상의 높은 치료성공률을 보였고, 홍콩 rifapentine 연구에서도 INH 내성여부가 치료결과에 영향을 미치지 않았다. 이를 근거로 1차 4제 표준요법 치료에 반응이 좋으면 표준치료를 그대로 유지해도 된다는 의견도 있지만 미국흉부학회 지침처럼 INH 내성이 확인되면 INH를 중단하도록 권유하는 지침도 있다. INH 경도(low-grade) 내성인 경우 고농도 INH (15mg/kg)의 간헐치료가 표준농도의 매일치료보다 효과적이고, INH 경도 내성(0.2ug/ml 내성, 1.0ug/ml 감수성)인 W 균주에 의한 다제내성 결핵에서 INH의 사용이 생존률을 증가시켰다는 보고도 있으나 아직 INH 경도 내성에서 INH 사용의 유용성은 명확하지 않은 상태이다.

국내 3차 지침은 이에 대한 언급이 없었으며, 결핵관리지침은 6REZ, 2REZ/7RE, 12RE 중의 한 가지 요법을 사용하도록 권고하고 있다. 따라서 위의 자료들에 근거한다면 1) 4제 표준 치료 중 INH 단독내성이 확인되더라도

도 그 시점에서 치료반응이 양호하면 표준처방을 그대로 사용하는 것을 고려할 수 있으며 환자의 상황에 따라 외국의 지침을 적절하게 선택하여 사용하면 될 것으로 생각된다. 위의 지침에 추가하여 미국 및 영국흉부학회 지침을 종합하면 2) 감수성검사 결과가 확인되기 까지 2개월이 경과하더라도 PZA를 지속하여 사용하고 INH내성이 확인되면 INH를 중단하고 REZ를 유지하여 전부 6개월 치료를 시행한다(6REZ). 3) HREZ 사용 2개월 시점에서 PZA를 끊은 후 INH내성이 확인되면 INH를 끊고 RE를 지속하여 총 12개월 치료한다(2HREZ/10RE). 4) 치료시작 전에 INH 내성을 미리 확인한 경우에는 2SRZE/7RE를 사용할 수 있다. 5) 처음 HRE로 치료 시작한 경우에는 INH를 빼고 RMP와 EMB로 최소한 1년 이상 치료한다(2HRE/10RE). 2)의 경우 치료시작 시 INH 내성여부를 모르는 경우가 많고, 국내에서는 감수성 결과 확인에 시간이 오래 걸리므로 INH 내성여부를 확인 후 PZA를 끊으려면 많은 환자에서 불필요하게 PZA를 장기간 사용하는 예들이 늘어날 것이다. 또한 INH를 빼고 RMP/PZA를 잠복결핵 치료의 목적으로 병합 사용한 경우 중증 간독성의 보고가 있었고, INH가 포함된 경우보다 간 부작용이 더 많다는 보고도 있었으므로, 6REZ요법이 적절한지는 아직 고려의 여지가 있다. 만일 이 치료법을 국내에서 사용한다면 치료 2개월 시점에서 PZA를 끊고, 이후 약제감수성 검사 결과에서 INH 내성으로 확인되면 INH를 끊고 다시 PZA를 추가하여 사용할 수도 있을 것이다. 이 경우 PZA 치료가 중단되었던 기간에 따라 치료기간을 적절하게 연장 치료하면 될 것으로 생각된다.

2) RMP 단독 내성

1995년 전국결핵실태조사에서 RMP 내성균(5.3%)은 모두 다제내성균(5.3%)이었다. 그러나 2003년 국내 약제내성률 조사에서 다제내성을 포함한 RMP 1차 내성률은 3.2%(43/1348), RMP 단독내성률 0.8%(11/1348)로 RMP 내성중 RMP 단독내성이 차지하는 비율이 25.6% 이었다. 이 결과로 추정한다면 *rpoB* 유전자 검사로 RMP내성이 확인된 경우 74.4%는 다제내성이므로 모든 약제에 대한 감수성 결과가 확인되기까지는 다제내성으로 간주하고 치료하는 것이 안전하다(INH도 신속 감수성 검사를 시행할 수 있다). 외국에서는 HIV 감염환자의 *M. avium* complex 질환 예방에 rifabutin 단독치료가 주로 사용되면서 RMP단독 내성 결핵의 발생이 증가하였다. RMP 단독내성의 경우 치료실패율이 높고, 일부에서 다제내성으로 전환되므로 치료경과 관찰에 주의를 요한다. 또한 검사결과의 오류 등을 고려하여 감수성 검사를 재시행할 수도 있다.

3차 지침이나 결핵관리지침에 RMP 단독내성 결핵의 치료에 대한 언급이 없었다. 미국흉부학회는 HEZ로 9-12개월, 영국흉부학회는 2HEZ/16HE치료를 권고하고 있다. 9SHZ 요법의 양호한 결과도 보고되어 있으나 주사제를 9개월간 지속하여 사용하기 쉽지 않다. 중증이거나 치료기간을 단축시키기 위하여는 퀴놀론을 사용하거나 초기 2달간 SM을 사용할 수 있다. RMP 내성균의 일부가 rifabutin에는 감수성을 보이는 경우가 있으며, *rpoB* 유전자의 특정 돌연변이가 관여하는 것으로 보고되어 있으나 이런 환자를 대상으로 rifabutin을 사용한 대규모 임상 연구결과는 없다.

이상을 종합하면 RMP 단독내성의 경우 (1) RMP 단독내성이 발생할 수 있는 위험인자가 있는지 확인하고 검출된 다른 균주를 이용하여 감수성 검사를 반복하여 시행하며, (2) 다제내성의 가능성이 있으면 우선 다제내성에 준하여 치료를 시작하고 이후 감수성 검사 결과에 따라 재조정하며, (3) RMP 단독내성이 확인되면 9-12(HEZ) 또는 2HEZ/16HE로 치료하는 것이 권고된다.

3) PZA 단독 내성

*M. bovis*는 기본적으로 pyrazinamidase 활성도가 없어서 PZA 내성이다. PZA 단독내성인 결핵균은 아주 드물기 때문에 *M. bovis*가 원인균일 가능성을 먼저 고려하여야 한다. HRE로 9개월 치료하면 된다.

4) EMB 단독 내성

EMB 단독내성도 드물다. EMB만 제외한 표준 6개월 요법(2HRZ/4HR)으로 치료한다.

5) INH/EMB 양자 내성

RMP, PZA, 퀴놀론, 그리고 SM (AMK 또는 KM)을 9개월간 혹은 배양이 음전된 후 6개월간 더 사용한다. 주사제는 보통 4-6개월 사용하며, 중증이거나 반응이 느린 경우에는 연장하여 사용할 수 있다.

6) 다제내성

다제내성은 최소한 INH와 RMP를 포함한 2제 이상의 항결핵약제에 내성인 경우로 정의된다. 약제감수성 결과와 과거 치료력에 기초한 개별화치료(individualized treatment)가 필요하다. 3차 지침 및 결핵관리지침은 다제내성 결핵의 치료에 대하여는 언급하지 않았다. 세계보건기구는 6개월간의 집중치료기에는 주사제와 퀴놀론제제를 포함하여 최소한 4가지 이상, 12-18 개월 간의 유지기에는 최소한 3가지 이상의 약제를 투여하도록 권고하고 있고, 미국흉부학회는 EMB, PZA에 감수성인 경우 SM, 퀴놀론, EMB, PZA를 포함한 최소 4제 병합요법으로 배양 음전된 후 12-18개월 이상 더 사용하여 일반적으로 24개월 정도의 치료를 하도록 권고하고 있다. INH, RMP 이외의 다른 1차 약제에도 내성이 동반된 경우에는 4-6가지의 2차 약제 병합사용을 권고한다. 영국흉부학회는 최소 5가지 이상의 약제를 조합하여 치료를 시작하고, 유지기에는 최소한 3가지의 감수성 약제를 사용하도록 권고하고 있다.

약제 선택의 예를 들면 약제들을 1군(1차 항결핵약제: INH, RMP, PZA, EMB), 2군(주사제: AMK, SM, KM, CPM), 3군(퀴놀론: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin), 4군(정균성 2차 항결핵약제: CS, PAS, PTH), 5군(효과가 확립되지 않았으나 가능성 있는 약제: clarithromycin, rifabutin, amoxicillin/clavulanic acid, clofazimine, linezolid, interferon- γ , 고용량 INH 등)으로 구분하고, 1군부터 순서적으로 사용 가능한 약을 최소한 5가지 선정하고, 감수성이 불분명하거나 정균제가 너무 많이 포함되면 그 이상 추가를 고려할 수 있다. 1997년 세계보건기구의 자료에 의하면 2차 약제중 항결핵효과는 PTH > CS > PAS 순이다. 1차 치료에도 초기 집중치료기에 4가지의 약제를 사용하는 것을 고려하면 잘 계획된 연구결과는 없지만 다제내성의 경우에는 초기에 최소 5가지 이상의 약제를 사용하는 것이 안전하다. 그러나 사용 약제의 수가 증가함에 따라 부작용이 증가하고 이에 따른 치료순응도가 감소할 가능성을 염두에 두어야 할 것이란 의견도 제시되고 있다. 다제내성 결핵 환자와 접촉하여 결핵이 발병한 경우에는 감수성결과가 확인되기 전까지는 전염시킨 사람의 감수성 결과에 따라 처방한다. 국소적인 병변에 대하여는 수술적 절제를 고려할 수 있으나 수술 전 수 개월간의 약물치료와 수술 후에도 12-14개월간의 치료가 필요하다. 세계보건기구는 효과가 우수한 약제들이 별로 없는 상황에서는 경험에 의거하여 2개월간의 항결핵치료 후에 수술을 시행하도록 권고하고 있다.

6. 치료 중단자의 치료

조기중단과 불규칙한 치료가 결핵 치료실패의 가장 큰 원인이므로 항상 의사의 지시에 따라 약제를 투여할 것을

강조하여 설명하여야 한다. 재치료 결정 전에 반드시 투약 병력을 문진하여 치료실패가 조기투약중단에 의한 것인지 여부를 반드시 확인하여야 한다. 항결핵치료의 정해진 기간 이내에 조기투약 중단으로 균음전되었던 환자에서 다시 균양전된 경우에는 원래의 감수성을 그대로 유지하는 것이 대부분이므로 중단 후 재등록자는 치료 중단하기 전과 동일한 처방으로 처음부터 다시 치료를 시작한다. 동시에 재등록 시 객담 배양 검사 및 억제감수성 검사를 의뢰하여야 한다. 그러나 치료 중단시의 가장 적절한 처치에 대한 연구결과가 없으므로 결핵의 병태생리를 참조하여 적절하게 대처하여야 한다. 여기서는 보건복지부에서 발간한 결핵관리사업지침(1999), 뉴욕시의 결핵관리부서의 조치 및 세계보건기구의 권고안을 각각 나열하였으므로 환자의 상황에 맞게 적절한 방법을 따르면 될 것이다.

1) 결핵관리사업지침(보건복지부, 1999)

(가) 2HREZ/4HRE 처방으로 과거 치료한 기간이 2개월 미만이면서

- 1) 중단기간이 2개월 미만인 경우에는 잔여기간만 치료.
- 2) 중단기간이 2개월 이상인 경우에는 도말 검사 결과와 상관없이 처음부터 다시 치료.

(나) 2HREZ/4HRE 처방으로 과거 치료한 기간이 2개월 이상이면서

- 1) 중단기간이 2개월 미만인 경우 내원당시 도말 음성이면 잔여기간만 치료하고 도말 양성이면 처음부터 다시 치료.
- 2) 중단기간이 2개월 이상인 경우는 도말 검사 결과와 상관없이 처음부터 다시 치료한다.

2) 뉴욕시의 결핵관리부서(New York City Bureau Of Tuberculosis Control, 1999)

치료중단이 초기집중치료기에 발생하였으면 중단기간이 14일 이내이면 나머지를 복용하여 목표를 채우고, 중단기간이 14일 이상이면 처음부터 다시 시작한다. 유지기에 중단되었고 예정량의 80% 이상을 복용한 상태이면 초기 도말 음성인 경우에는 추가 치료가 필요하지 않다. 초기 도말 양성인 경우에는 나머지를 복용하여 목표량을 다 복용한다. 유지기에 80% 를 복용하지 못한 상태로 중단한 경우 중단기간이 3개월 이내인 경우에는 목표량을 다 복용하여 종료하고, 중단기간이 3개월 이상인 경우에는 처음부터 다시 시작한다.

3) 세계보건기구

중단기간이 1개월 내이면 그 기간만큼만 더 연장하여 치료한다. 중단기간이 1-2개월 사이이면 폐외결핵이나 다시 3회 시행한 객담 항산균 도말 검사가 음성인 경우 중단기간만큼 연장하여 치료하고, 도말 양성인 폐결핵은 치료받은 기간이 5개월 미만이면 중단기간만큼 더 연장하여 치료하면 되며, 기존의 치료기간이 5개월 이상인 초치료 환자는 세계보건기구에서 Category II 환자에 권고하고 있는 2SHREZ/1HREZ/5HRE로 치료하도록 권고한다. 치료중단 기간이 2개월 이상인 경우에는 폐외결핵 또는 다시 시행한 도말 검사상 음성인 폐결핵의 경우 환자의 상태에 따라 새로 치료를 시작할지, 잔여기간만 치료할지, 또는 더 이상 치료하지 말지를 결정하여야 한다. 도말 양성인 폐결핵의 경우에는 Category I인 환자의 경우 것처럼 Category II에 해당하는 치료를 시작하도록 권고하고 있다.

7. 보조치료

1) 스테로이드 및 비타민 B6

결핵성 심낭염과 뇌막염을 제외하고 일반적으로 폐결핵에서 스테로이드의 사용은 권고되지 않는다. 다만 억제감수성임에도 불구하고 진행성 중증 결핵으로 증상이 심한 경우 증상경감에 효과가 있고, 흉막염에서 빠르게 증상 및 흉막액의 호전을 기대할 수 있다. 폐외결핵에서의 사용은 폐외결핵 부분을 참조한다.

INH사용시 비타민 B6 결핍 환자에서 말초신경염이 발생할 수 있다. 알코올중독, 임신부, 당뇨병, 만성 간질환, 신경질환, 노인, HIV 감염, 만성 신부전, 빈혈, 발작장애, 그 외에 영양결핍이 발생할 수 있는 환자에서는 비타민 B6를 하루에 10-50mg을 복용한다. CS 복용에 의한 경련도 비타민 B6복용으로 예방할 수 있다. 말초신경염이 발생하면 매일 100-200mg 의 비타민 B6를 투여한다.

2) 수술

효과적인 항결핵약제가 개발되기 시작한 1940년대 말 전까지는 안정과 폐허탈치료(collapse therapy: thoracoplasty, plombage, pneumothorax, pneumoperitoneum, phrenic nerve crush)가 주된 치료법이 었다. 현재 결핵에서 수술의 역할은 올바른 진단(종양 가능성 배제), 합병증(대량객혈, 기관지협착, 기관지흉막루, 농흉 등) 그리고 국소적 병변을 가진 다제내성 결핵 등이다. 수술을 위하여는 폐결핵 병소가 국소적으로 있고, 심폐기능의 예비 여력이 충분하며, 수술 후 사용할 몇 가지 감수성이 있는 약제가 남아 있어야 한다. 많은 보고에서 국한된 병변을 가진 다제내성 결핵에서 수술 후 90%이상의 높은 객담 음전율을 보이지만 이는 적절한 수술 적응증에 의한 환자의 선택에 좌우된다. 수술시기는 최소한 3개월 이상 약물치료로 균 수를 최소화 한 후 시행하도록 권고된다. 세계보건기구는 2개월을 적절한 시점으로 언급하고 있다. 결핵은 전신적인 질환이므로 폐절제술을 포함한 수술 후에도 항결핵 약물치료가 유지되어야 한다.

8. 환자 교육

결핵의 치료에서 가장 중요한 것은 의사의 올바른 진단 및 처방 못지않게 환자에게 결핵에 대한 올바른 지식, 적절한 치료시의 경과, 약물치료의 장점 및 가능한 부작용, 전염성 여부 및 전염의 예방을 위한 조치, 적절한 약물 투여법 및 부작용 발생시의 대처방안 등에 대하여 교육하는 것이다. 교육은 말로 하는 것뿐만이 아니라 글로 적어줌으로써 필요 시 다시 볼 수 있게 하는 것이 권고된다. 본 학회 홈페이지(<http://www.lungkorea.com> → 공지사항 → 의학뉴스)를 방문하여 “결핵에 대한 환자 안내문”를 다운받아 프린트하여 환자에게 나누어 주면 편리하다. 그러나 의사의 역할은 결핵안내서를 복사하여 나누어 주는 것만으로는 부족하고 매 진료 시마다 부작용 발생 여부를 확인하는 과정이 필요하다.

- 1) 결핵은 세균성 폐렴과 달리 장기간의 치료가 필요하므로 증상이 호전되어도 정해진 기간 동안 꾸준히 복용해야 함을 강조하여야 한다.
- 2) 불규칙 및 부적절한 복용은 오히려 약제내성을 유발할 수 있으므로 의사의 처방에 따라 적절한 방법(1차 억제

- 의 경우 1일 1회 요법)으로 복용함이 중요함을 강조하여야 한다.
- 3) 꾸준히 복용하는 것도 중요하지만 약제 부작용으로 의심되는 중증 증상이 발생한 경우에는 즉시 약을 끊고 병원을 방문하도록 교육하여야 한다.
 - 4) 중증이 아닌 부작용으로 판단되는 경우에는 약제를 그대로 사용하면서 병원을 방문하여 어떠한 조치를 취할지를 의사와 상의하여야 한다. 절대로 자의로 일부 약을 끊거나 용량을 변경하는 등의 행동을 하여서는 안됨을 교육시켜야 한다.
 - 5) 이를 위하여 환자에게 각각의 약제에 의한 부작용의 종류들을 설명하여야 한다.
 - 6) 약제간에 상호작용이 있음을 교육하여 타 약제 복용여부를 확인하고, 타 약제 복용 시 항상 의사에게 항결핵약제와의 약제상호작용 가능성을 문의하도록 교육한다.
 - 7) 전염성이 있을 것으로 판단되는 폐결핵 환자의 경우 주위에서 긴밀하게 접촉한 사람들에 대하여 결핵에 대한 진찰을 받도록 얘기해 주도록 하여야 한다. 특히 소아의 경우 결핵균 감염 후 중증 결핵이 발병할 수 있으므로 전염성이 소실된 것으로 판단될 때까지는 소아를 접촉하지 않도록 교육한다.
 - 8) 일반적으로 전염성 폐결핵이라도 2주간의 1차 항결핵치료로 전염성이 급감하므로 일반적인 사회활동을 제한하도록 하여서는 안 된다.

참고 문헌

1. 대한결핵 및 호흡기학회. 폐결핵 진료의 기준, 1997. 결핵 및 호흡기질환 1997;47:1447-53.
2. 심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 진단 및 치료. 결핵 및 호흡기질환 2004;57:101-17.
3. 질병관리본부. 2005년 결핵관리지침. 2005.
4. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
5. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.
6. Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet 2004;363:474-81.
7. Rieder H. Interventions for tuberculosis control and elimination IUATLD. Paris, 2002.
8. 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.
9. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1985;132:374-8.
10. World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. 1997.
11. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes. 3rd ed. 2003.

표 4-1. 항결핵약제

약제의 종류	용량(매일 요법)			투여방법	부작용**
	체중당	권고량	최대량*		
1차 약제					
Isoniazid	5mg/kg	300mg	400mg	qd, 식후	간독성, 말초신경염, 피부과민반응
Rifampicin	10mg/kg	450mg(< 50kg) 600mg(≥ 50kg)		qd, 식전	간독성, 독감상 증후군, 피부반응, 위장장애, 혈소판 감소증, 자반증
Pyrazinamide	20~30mg/kg	1500mg(≥50kg)	2000mg	qd, 식후	간독성, 고요산혈증, 위장장애, 관절통
Ethambutol	15~25mg/kg	800mg(< 50kg) 1200mg(≥ 50kg) 2달 이후 800mg		qd, 식후	시신경염 (시력 및 색각의 변화), 관절통
Streptomycin	15mg/kg	1000mg		주로 IM	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
2차 약제					
Kanamycin	15mg/kg	1000mg		IM 또는 IV	이독성, 신독성
Amikacin	15mg/kg	1000mg		IM 또는 IV	이독성, 신독성
Capreomycin	15mg/kg	1000mg		IM 또는 IV	이독성, 신독성
Ofloxacin	7.5~15mg/kg	800mg		300~400mg bid	
Ciprofloxacin	10~20mg/kg	1500mg		500~750mg bid	
Levofloxacin		1000mg		500~1000mg qd	
Moxifloxacin		400mg		400mg qd	
Gatifloxacin		400mg		400mg qd	
Prothionamide	15~20mg/kg	500mg	1000mg	< 50kg, 250mg bid ≥ 50kg, 500mg bid	위장장애, 간독성
Cycloserine	10~15mg/kg	500mg	1000mg	250~500mg bid	어지럼, 지남력 장애, 우울, 발작
Para-aminosalicylic acid	150mg/kg	10g	12g	4g bid-tid	위장장애, 간독성, 피부발진, 갑상선기능저하증
기타 약제					
Amoxicillin/clavulanic acid		3g		1g(7:1 복합) tid	
Clofazimine			300mg	100mg tid, 식중	위장장애, 피부색 변화
Clarithromycin		1000mg		500mg bid	
Rifabutin	5mg/kg	300mg		300mg qd	맥락막염, 위장장애, 관절통, 중성구감소증, 혈소판감소증
Linezolid		600mg	1200mg	600mg qd-bid	말초신경염, 골수억제, 위장장애, 미각변화, 시신경염

* 최대량이 표시되지 않은 경우는 권고량이 최대량임.
** 자세한 내용은 5장 '항결핵약제의 부작용과 대처방안' 참조.

표 4-2. 과거 결핵치료력에 따른 환자의 분류

신환자	과거 치료력이 없거나, 1개월 미만의 치료력이 있는 환자.
재발자	과거 완치자가 다시 발병하여 결핵 진단기준에 해당하는 환자.
초치료 실패자	과거 치료에 실패하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자.
중단 후 재등락 환자	과거 치료력이 1개월 이상이면서, 치료를 2개월 이상 중단한 환자.
전입자	과거 치료력이 1개월 이상이며, 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료 장소를 옮겨 내원한 환자.
만성배균자	재치료(2차 결핵약제 포함)에 실패하고 계속 균양성 환자.
기타 환자	상기 분류에 해당하지 않는 환자.

표 4-3. 초치료 및 약제내성 결핵의 치료

기본 치료	2HREZ/4HR(E), 9HR(E)
약제내성 결핵의 치료	
Isoniazid 단독내성	2HREZ/4HRE, 6REZ, 2RE(Z)/10RE, 2SRZE/7RE
Rifampicin 단독내성	(9-12)HEZ, 2HEZ/16HE
Ethambutol 단독 내성	2HRZ/4HR
Pyrazinamide 단독내성	9HR(E)

표 4-4. 폐결핵의 치료기간

		치료기간
표준치료	HRZ(E)	6개월
	HR(E)	9개월
특수상황, HRZ(E)	규폐증 동반	8개월
	HIV 감염자	6개월 ¹
	도말 및 배양 음성	6개월
	공동과 2개월 치료 후 배양 양성	6개월 ¹
	감수성 재발	9개월 ²

¹ 치료반응이 느리면 9개월로 연장 가능. 소아에서 HIV 감염자는 최소 9개월 치료.

² 최근 1-2년 내의 재발은 9개월 치료, 오래 전 결핵치료 후의 재발은 기본 6개월 치료하나 치료반응에 따라 9개월로 연장 가능.

표 4-5. 항결핵약제와 약제상호작용

항결핵약제	항결핵약제 농도 증가	항결핵약제 농도 감소	다른 약제 농도 증가	다른 약제 농도 감소
Isoniazid	Prednisolone Ethionamide		Phenytoin Carbamazepine Warfarin Diazepam	Enfluranes Azoles
Pyrazinamide Ethambutol		Aluminium hydroxide	Probenecid	
Fluoroquinolones Rifampicin	PAS Ketoconazole	Divalent cations	Theophylline	
				Antiinfectants: HIV-1 protease inhibitor (saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir), NNRTIs, Delavirdine, Nevirapine Elavirenz, Macrolides (clarithromycin, erythromycin), Doxycycline, Azole antifungal agents (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), Atovaquone, Chloramphenicol, Mefloquine Hormones: ethinylestradiol, norethindrone, tamoxifen, levothyroxine Narcotics: Methadone Anticoagulants: Warfarin Immunosuppressants: cyclosporine, tacrolimus, corticosteroids, Anticonvulsants: phenytoin, lamotrigine Cardiovascular drugs: verapamil, nifedipine, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, digoxin, quinidine, mexilitine, tocainide, propafenone Bronchodilators: theophylline Hypoglycemic agents: tolbutamide, chlorpropamide, glyburide, glimepiride, repaglinide Statins: simvastatin, fluvastatin Psychiatric drugs: Nortriptyline, Haloperidol, Quetiapine, Benzodiazepine (diazepam, triazolam, zolpidem), buspirone

V. 항결핵약제의 부작용과 대처 방안

적절한 약제가 처방되더라도 약제에 의한 부작용의 발생 및 이의 올바른 처치가 치료의 성패를 결정하는 중요한 요소중의 하나이다. 일반적으로 결핵의 치료에는 다제를 병합하여 사용하고, 일부 부작용은 여러가지 약제가 다 가능하므로 원인 약제를 밝히기 쉽지 않은 경우도 있고, 부작용 발생시 계속 약제를 투여 할 지 아니면 중단하여야 할 지를 결정하기 쉽지 않을 수도 있다. 따라서 흔하게 발생하는 결핵약제 부작용 및 그에 대한 대처방법을 숙지하는 일은 결핵을 치료하는 의사들에게 아주 중요하다. 또한 환자에게 약의 부작용 및 이에 대한 대처방안을 교육하는 것도 치료의 순응도를 높이기 위하여 매우 중요하다. 중증 부작용이 발생한 경우에는 전문가에게 의뢰하는 것이 안전하다.

1. 약제 부작용의 기전

크게 독성작용과 항원성의 획득으로 인하여 유발되는 과민반응의 두가지로 구분할 수 있다.

1) 독성작용

독성작용은 약제의 감수성이 없는 환자에서 나타나는 부작용으로 과량의 약물에 의한 약리작용, 통상적인 투여량으로도 발생할 수 있는 피할 수 없는 약리작용, 다른 장기의 장애로 또는 약물의 상호작용에 의해 정상적인 약리작용이 과장되어 나타나게 되는 경우, 그리고 약제 또는 그 대사물이 장기에 직접적인 독성효과를 나타내는 경우들이 포함된다. 약제의 독성작용에 대한 예로써 SM의 신독성, RMP, PAS의 위장장애, INH, PAS, RMP, PZA, SM에 의한 혈액장애 등이 알려져 있다.

2) 과민반응

약제의 투여 후 생성되는 특이항체 또는 그 대사물 등에 의해 감각된 림프구에 의해 나타나는 반응을 말한다. 약제에 의한 과민반응은 치료 받은 환자의 소수에서 발생하고 낮은 약물농도에서도 발생하므로 약제의 용량과는 관계없으며 일반적으로 투여 초기에는 나타나지 않으며, 재투여시 동일한 증상이 재발하고, 투여 중지시 3-5일 이내 증상이 소실한다. 약제와 관련된 면역반응은 거의 모든 장기에 영향을 줄 수 있으며 전신증상으로 나타날 수도 있으나 하나의 장기와 관련된 증세만 명백히 나타나는 경우도 있다. 중증도는 관찰해도 되는 경증에서 치명적인 아나필락시스까지 다양하다. 피부에 가장 많은 병변을 일으키며 국소적인 접촉성 피부염 또는 혈

관부종으로부터 전신에 걸친 두드러기 또는 반점구진성 발진까지 다양한 형태를 보인다. 혈액학적 소견으로 용혈성 빈혈, 무과립구증, 호산구증다증, 혈소판감소증 등이 나타난다. 신장에서는 핏뇨, 신증후군이 발생할 수 있고 폐에서는 기관지 경련이나 폐의 침윤성 소견 등이 나타나기도 한다. 거의 모든 결핵약제가 과민반응을 일으킬 수 있다.

2. 항결핵약제의 장기별 부작용

1) 소화기계 부작용

(1) 위장장애

대부분의 항결핵약제가 위장장애를 잘 일으키는데 특히 1차 약제는 RMP, PZA, 2차 약제는 PAS, 퀴놀론제, PTH 등이 위장장애를 잘 발생시킨다. 위장증상 발생시 간기능 검사를 시행하여 간기능 장애로 인한 것인지를 감별하여야 한다.

(2) 간독성

항결핵약제를 중단하거나 타약제로 변경하여야 하는 가장 흔한 부작용이다. 간염이 잘 발생하는 위험인자로 는 고령, 알코올중독, slow acetylator, 여성, 간염의 기왕력 등이 있다. 경미한 AST/ALT의 상승으로 치료를 그대로 지속하여도 문제없는 경우부터 전격성 간염으로 사망할 수도 있는 중증 간독성 까지 다양하다. 항결핵 약제에 의한 간손상의 정의는 AST/ALT치가 정상의 3배 이상이면서 증세를 동반한 경우 혹은 증세가 없지만 AST/ALT 치가 정상의 5배 이상인 경우이다. 중증도는 AST/ALT 치가 정상 상한치의 5배 이하, 5배-10배, 10배 이상 증가를 각각 경증, 중등증, 중증으로 구분할 수 있다.

1차 약제 중 INH, RMP, PZA가 간염을 유발시킬 수 있으며, 이차약제중에는 PAS, PTH 등이 간염을 일으킬 수 있다. 보고에 따라 다양한 결과를 보이지만 INH 단독치료에서 0.6%, INH와 RMP 병합요법에서 2.7%의 간독성 발생빈도를 보인다. RMP에 의한 간염의 빈도는 낮으며 일시적인 과빌리루빈혈증(hyperbilirubinemia)이 0.6%의 빈도로 보고되고 있으나 INH없이 RMP만 투여한 경우가 거의 없기 때문에 정확한 간염의 빈도는 알기 어렵다. 이견이 있지만 1차 약제 중에서는 PZA가 간염의 빈도가 가장 높은 것으로 보고되고 있다. 특히 PZA에 의한 간 독성은 60세 이상의 노인층과 간염의 기왕력이 있는 환자에게 흔하게 나타나며 투여 용량이 증가할수록 간염의 빈도가 증가한다. 간염이 발생하면 비특이적이기는 하지만 오심, 소화불량, 식욕부진 등의 소화기계 증세가 동반될 수 있으므로 이런 증상이 발생하면 먼저 간기능 검사를 시행하여야 한다.

2) 신경-근육계 부작용

(1) 근육통, 관절통, 말초신경염

근육통은 결핵약을 투여 받는 환자의 약 2%에서 발생한다고 알려져 있다. PZA가 근육통이나 관절염 증상의 가장 흔한 원인 약제로 투약 후 첫 2개월 이내에 어깨, 무릎 및 손가락과 발가락 관절의 다발성관절통(polyarthralgia)이 약 40%에서 생길 수 있다. 통풍의 과거력이 있는 환자에게 PZA를 사용할 경우 급성 통풍 발작을 일으킬 수 있으므로 통풍이 있는 환자에서는 PZA를 사용하지 않는다. INH는 말초신경염을 일으키는

대표적인 항결핵약제로 slow acetylator, 영양결핍자, 알코올중독, 당뇨, 만성 신부전 환자 등에서 잘 발생한다. EMB도 드물게 말초신경염을 유발하여 근육통이 발생할 수 있다. 퀴놀론제가 매우 드문 빈도로 심한 관절통을 발생시킬 수 있다.

(2) 중추신경 및 기타 정신신경계 부작용

INH는 단순한 정신병(psychosis)에서부터 시신경염, 간질(seizure)까지 다양한 중추신경계 이상을 일으킬 수 있으며 특히 간질발작은 기존에 간질 질환을 가지고 있는 환자에게 더 흔하게 나타나므로 이런 환자를 치료할 때에는 조심하여야 한다. 또한 시신경염이 드물게 나타날 수 있다. 비타민 B6를 투여하는 경우 중추신경계 부작용 증세가 호전된다고 알려져 있다. EMB의 신경계 부작용 중 가장 중요한 것은 시신경염으로 치료도 중 갑자기 시력이 떨어지고 적색과 녹색을 구분할 수 없는 증상이 나타나면 EMB에 의한 시신경염을 의심해 볼 수 있다. 노인에서 더 잘 발생한다. 자신의 의사를 잘 표현할 수 없는 7세 미만의 소아에서는 시신경염 여부를 알기 어려우므로 투여하지 않는 것이 원칙이다.

Aminoglycoside계 약물은 전정와우신경(vestibulocochlear nerve)장애를 일으킬 수 있다. 전정신경장애는 약제 투여 후 첫 3개월 이내에 잘 발생하며 노인에게 더 흔하다. CS에 의한 정신질환은 단순한 불면증 등에서부터 자살까지 시도하는 중증 정신질환까지 다양하다. 기존에 정신질환을 앓고 있는 환자에게 더 흔하게 발생하므로 정신질환을 가지고 있는 환자에게는 사용하지 않는 것이 좋다.

3) 혈액계 부작용

일반적으로 항결핵약제를 투여하는 동안 약제를 변경하여야 하는 혈액계 부작용이 나타나는 경우는 드물다. RMP에 의한 혈소판감소증은 매일 복용 치료에서는 매우 드물다. RMP 복용 후 3시간 이내에 혈소판이 감소하기 시작하며, 이를 간과할 경우 뇌출혈 등의 합병증으로 사망할 수도 있으므로 환자에게 자반이나 비출혈(nasal bleeding)과 같은 증세가 나타나면 바로 투약을 중단하고 의사와 상담하도록 교육시켜야 한다. 아울러 RMP에 의한 급성 용혈성 빈혈로 급성 신부전증이 발생할 수 있다. 이 밖에 INH, EMB, RMP에 의한 백혈구 감소증이 발생할 수 있는데 국내보고에 의하면 중증이 아닌 경우 기존 약제를 변경 없이 계속 투약하여도 지장이 없는 것으로 보고되었다.

4) 피부계 부작용

피부 부작용의 빈도는 5.3%에서 50.5% 까지 보고에 따라 다양하다. 단순 가려움증, 피부 발진, 안면 색의 변화, 여드름, 기미, Stevens-Johnson 증후군 등 다양한 형태로 나타날 수 있다. 가려움증 및 피부발진은 모든 항결핵약제에서 가능하다. 안면 색의 변화는 RMP가 원인일 가능성이 제일 높으나 정확한 정보가 부족하다. Stevens-Johnson 증후군은 EMB, INH, RMP, PZA, SM 등이 원인이 될 수 있다.

5) 기타 부작용

(1) 자가면역 항체생성

INH를 오랜 기간 사용한 경우 약 20%의 환자에서 과민반응의 하나로 항핵항체(antinuclear antibody)가 양성으로 나타날 수 있으나 임상적인 전신성 홍반성 루푸스로 이행되지는 않는다.

2) 발열

결핵환자에서 발열의 원인은 결핵 자체 때문일 수도 있고, 약제 때문일 수도 있다. 결핵 자체에 의한 발열은 4제 표준요법으로 치료할 경우 치료시작 후 2주 이내에 약 93%에서 소실된다고 보고되어 있으나 일부 환자에서는 발열이 수개월간 지속되는 경우도 있다. 국내 보고에 의하면 치료시작후 2주 이상까지도 발열이 지속되는 경우가 전체 환자의 4.8%였으며, 발열의 원인으로는 진행된 폐결핵 자체(79%), 다제내성결핵(10%), 약제열(drug fever, 7.1%)이었다. 약제열은 열은 있으나 환자가 힘들어 하지 않는 것이 특징적이며 호산구증가가 동반될 수 있다. 약제를 수일간 모두 중단하면 열이 소실되는 것으로 진단할 수 있다. 약제를 중단한 후 열이 소실되면 한 가지씩 투여하여 열이 재차 발생하는 것을 관찰하여 원인 약제를 증명할 수 있다. RMP은 과민반응의 하나로 독감에 걸린 듯한 여러 증상이 나타나는 감기양 증후군(flu-like syndrome)을 일으킬 수 있다.

3. 항결핵약제 부작용의 대처방안

항결핵약제 부작용에 대한 처치에서 가장 중요한 결정은 약제를 중단할 것인지 아니면 그대로 사용하면서 부작용을 완화시키는 보조치료를 병행할지를 결정하는 일이다. 또한 약제를 중단한 후 부작용이 소실되었을 때 의심되는 약제를 재투여할 지 아니면 새로운 약물을 투여할 지의 결정도 중요하다. 다음은 항결핵약제에 의한 부작용 발생에 대한 일반적인 대처방안이다. .

첫째, 경미한 부작용은 기존의 약제를 그대로 사용하면서 부작용을 경감시킬 수 있는 약제를 추가하거나 그대로 경과를 관찰한다. 때로는 같은 약제를 사용하면서 복용법을 변화시킬 수도 있다.

둘째, 중증 부작용이 발생한 경우에는 즉시 원인으로 가능한 모든 약제를 끊어야 한다. 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 아나필락시스, 신부전 등의 중증 부작용시에는 원인 약제를 다시는 사용하면 안된다.

셋째, 중등증의 부작용의 경우에는 끊었던 약제를 다시 한 가지씩 시도하여 원인약제가 발견되면 원인약제를 빼고 나머지 약제를 사용하는 방법을 취하면 된다.

넷째, 부작용의 원인으로 밝혀진 약제이더라도 중증 부작용이 아니었고 해당 약제의 사용이 꼭 필요한 경우에는 탈감작을 시도하여 볼 수 있다.

1) 위장장애

일반적으로 간독성없는 위장장애는 항결핵약제의 투여를 중단할 사유가 되지는 않는다. 투여 용법의 변화로는 RMP만 식전에 복용시키고 나머지 약물은 식후 30분 후에 복용시키는 방법, 취침전에 모든 약물을 복용시키는 방법, 약을 분복하는 방법(같은 약은 동시에 복용하여야 함) 등과 함께 위장관계 약물을 같이 투여하는 방법을 고려할 수 있다. 그러나 원칙적으로 용법이 복잡하면 환자의 순응도가 떨어지므로 환자의 교육 정도나 상황에 맞추어 용법의 변화를 주고 충분한 교육이 필요하다.

2) 간독성

무증상이면서 AST치가 경미하게 상승한 경우 약제의 변경을 고려할 필요는 없고 임상적 관찰이나 검사의 빈도를 증가시켜 경과를 관찰하면 된다. 대부분은 AST치는 저절로 정상치로 회복된다. 상기 언급한 항결핵약제에

의한 간손상의 정의를 만족시키면 간손상을 유발할 수 있는 항결핵약제를 끊어야 한다. 간손상의 다른 원인이 있을 가능성을 배제하기 위하여 바이러스성 간염 검사, 간독성을 일으킬 수 있는 약제 복용력, 특히 음주력이나 한약제의 복용 여부 등을 확인하여야 한다. 전격성 간염과 같이 치명적인 간손상이 아니었던 경우 간염수치가 회복되면 가능성이 적은 약부터 순서대로 재투여를 시도한다. 재투여 시도는 AST치가 정상의 2배 이하로 떨어지면 가능하나 기저 간질환이 있었던 환자의 경우에는 AST치가 거의 정상으로 된 후 시도한다. 재투여 시도기간이 길 것으로 예상되면 그 동안 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제(일반적으로 EMB, CS, 퀴놀론제, aminoglycosides 중 선택)를 투여하면서 시행한다. 1차약제중 재투여 시도의 순서는 일반적으로 RMP → INH → PZA의 순으로 한다(혹은 INH → RMP → PZA). 간독성이 심했던 경우에는 PZA를 재투여 하지 않을 수도 있다. 미국흉부학회 지침은 1주일 마다 한 가지씩 추가하면서 간기능 검사를 시행하도록 하고 있으며 입원환자에서는 3일 간격으로 약제의 추가 투여 여부를 결정하여도 된다. 재투여시에는 INH를 예로 들 경우 용량을 점차로 증가시키거나(100mg → 200 mg → 300 mg) 심하지 않았던 경우에는 300 mg을 처음부터 바로 재투여할 수도 있다. 재투여 과정에서 간독성을 유발하는 약제가 확인되면 해당 약제를 빼고 치료를 시행한다.

3) 발진

국소부위에 발생하고 가려움증이 동반된다면 항결핵치료를 지속하면서 경구용 항히스타민제 또는 항히스타민제 연고 등을 사용하여 증상을 완화하도록 한다. 대부분의 경미한 발진은 저절로 소실된다. RMP을 복용중인 환자에서 자반이나 점상출혈을 동반한 발진이 발생하면 반드시 혈소판 수치를 확인하도록 한다. 만약 전신적인 홍반성 발진이 있으면서 점막의 침범, 발열 등의 증세가 동반되면 모든 약제를 즉시 중단하여야 한다. 중증 결핵환자에서는 기존 약을 중단한 동안 일시적으로 새로운 약제를 투여해야 한다. 발진이 호전된 후에 기존의 일차약제를 2-3일 간격으로 한가지씩 재투여를 시도한다. 투여순서는 이전이 있으나 INH → RMP → PZA → EMB 순으로 시도한다.

4) 과민반응

심한 피부 과민반응이나 약제열 같은 과민반응이 나타나는 경우에는 원인약제를 빼고 처방을 변경하는 것이 원칙이나 대체할 약제가 적절치 않으면 탈감작을 시도해 볼 수 있다. 탈감작은 보통 상용량의 1/3-1/4에서 시작하여 매일 복용량을 2배로 늘려가면서 과민반응이 생기면 다시 용량을 줄여서 시작한다. 중증 과민반응의 경우에는 상용량의 1/10부터 시작하고, 입원 환자에서는 시간을 절약하기 위하여 투여간격을 8-12시간으로 줄일 수도 있다. 탈감작 시간을 줄이기 위하여 스테로이드가 같이 사용되기도 한다.

5) 신경-근육계 부작용

INH에 의한 말초신경염이 발생하면 매일 100-200mg의 비타민 B6을 투여해야 한다. 다른 형태의 신경학적 독성 역시 비타민 B6 치료에 잘 반응하며, 경련이 있을 경우에는 항경련제로 치료하면서 비타민 B6 100mg을 정맥주사 한다. 그리고 CS과 퀴놀론제에 의한 신경 및 정신장애는 대개 투약을 중단하면 속히 회복되며 재투여하지 않는 것이 바람직하다

PZA에 의한 관절통은 대체로 투약을 계속하면서 비스테로이드계 항염증제를 사용하면 증상을 경감시킬 수 있으나 통풍이 발생하면 PZA를 중단하여야 하며 그 밖의 약제에 의한 근육통도 일반적으로 항결핵약제 자체를 중단할 정도는 아니다.

4. 약제에 따른 부작용의 종류

1) Isoniazid

간독성과 말초신경염이 가장 잘 알려져 있다. 그 외에 발진, 발열, 빈혈, 여드름, 관절증상, 루프스양 증후군, 시신경 위축, 경련, 정신 증상 등이 있으나 비교적 드물거나 임상적으로 크게 문제되지는 않는다. INH와 관련된 간염은 나이가 많아질수록 증가한다. 35세 이하에서는 0.3%에서 발생하나 49세 이하에서는 1.2%, 50세 이상에서는 2.3%에서 발생한다. INH 간염에 의한 사망률은 6-12%이란 보고가 있으나 이는 고위험군의 환자가 간염의 증상이 있는데도 불구하고 간기능 검사도 하지 않고 계속 약제를 복용하였던 환자들에서의 통계이므로 실제로는 이보다 더 낮을 것으로 생각된다. 말초신경염의 발생은 복용 용량이 증가함에 따라 증가하며 약 2-20%에서 발생한다. 이것은 INH가 비타민 B6 대사를 방해해서 발생하는 것으로 알려져 있으며 비타민 B6을 투여하면 약 0.2%로 감소한다.

2) Rifampicin

가장 흔한 부작용은 위장장애이며 간장애도 흔하다. 그 외에도 발진, 용혈성, 빈혈, 혈소판감소증, 면역억제 등이 나타날 수 있다. 특히 혈소판 감소증이나 간질성 신장염이 발생한 경우에는 RMP의 재투여를 금하고 있다. RMP은 간의 microsomal 효소에 대한 강력한 유도작용이 있어 디코신, 와파린 등의 많은 약물에 대하여 투여 용량의 조절과 약제 농도의 감시가 필요하다. 그 밖의 부작용으로 소변, 대변, 객담 등의 모든 체액을 오렌지색으로 변화시키기 때문에 피부나 옷에 묻으면 잘 없어지지 않고 콘택트렌즈의 색깔과 피부색도 검붉게 변화시키므로 콘택트렌즈를 착용하는 사람은 치료기간 동안 안경으로 바꿀 것을 추천해야 한다.

3) Ethambutol

가장 심각한 부작용은 시신경염이다. 중심성 신경염이 오며 시력감소, central scotoma, 녹색 인지능 감소 등이 나타난다. 대개 투약 시작 후 수개월이 지나서 나타나며 투여 용량과 기간이 길수록 위험도가 증가한다. 보고에 따르면 25 mg/kg/일의 농도로 투여할 때 약 50%에서 발생하나 15 mg/kg/일로 투여한 경우는 1% 이내로 발생한다. 시신경염에 의한 시력감소는 대개 가역적이나 회복하는데 6개월 이상이 걸리기도 한다. 소아에서 저용량을 투여할 때 시신경염의 발생이 드물기는 하지만 아주 어린 아이들은 시력 장애를 측정할 수 없으므로 EMB의 투여를 하지 않는다. 고요산혈증이 발생할 수 있으나 대개의 경우는 증상이 없다.

4) Pyrazinamide

위장증세 및 피부계 부작용이 흔하다. 과거 고용량을 투여할 때는 간독성이 문제였으나 최근 15-30 mg/kg/일 정도로 투여하면서 간독성의 발생 위험이 많이 줄었다. 고요산혈증이 가장 흔한 합병증이며 다발성 관절통도 비교적 흔하게 발생한다.

5) Aminoglycosides 및 capreomycin

전정기능 장애 및 청각장애를 포함하는 내이독성(ototoxicity)과 신독성이 가장 잘 알려진 부작용이다. 나이가 증가하거나, furosemide나 ethacrynic acid 등과 같은 루프 이뇨제를 함께 사용하면 내이독성이 증가하며 일회 용량이 증가하거나 누적량이 100~200g 이상으로 증가해도 내이독성이 증가한다. 신독성은 SM보다 AMK, KM, CPM 에서 많이 발생하며, 반대로 이독성은 SM에서 더 흔하다. AMK과 KM은 난청을 일으킬 수 있지만 전정기능 장애는 SM보다 적게 일으킨다. CPM은 KM, AMK 보다 신장 및 내이에 대한 독성이 적다. 신경독성이 비교적 흔하게 나타날 수 있으며 약제 주사 후 즉시 입 주위의 감각 이상을 보인다. 드물지만 근 이완제와 함께 사용하는 경우에는 수술 후 호흡근의 약화를 일으킬 수 있고, 중증 근무력증 환자에서는 그 증상을 악화시킬 수 있어 이런 경우 사용을 금해야 한다. 임신 중에는 태아의 청력소실을 유발할 수 있어 금기이다.

6) 퀴놀론제

0.5~1.8%의 환자에서 구역과 복부 팽만을 유발하고, 약 0.5%의 환자에서 어지러움, 불면, 진전, 두통 등의 신경학적 부작용이 생길 수 있으며, 드물게는 경련, 정신병적 반응과 환각을 포함하는 정신과적 이상이 발생할 수 있어 간질발작의 과거력이 있는 환자에게는 약제 투여에 주의를 요한다. 0.2~0.4%에서는 발진, 소양증, 광 과민증이 발생한다.

7) Cycloserine

중추신경계에 미치는 영향이 비교적 흔하며 발작, 기면, 수면장애, 두통, 떨림, 현훈, 혼돈, 흥분성, 공격성, 인격변화, 정신병 등의 다양한 증상이 나타날 수 있고, 정신병이 심한 경우 자살을 기도하기도 하나 말초신경에 대한 영향은 드물다. 발작은 500mg을 2회/일 용량으로 투여할 경우 16%의 환자에서 발생하며, 500mg을 1회/일 용량으로 투여할 경우에는 3%에서만 발생한다. 비타민 B6를 투여하면 중추신경 독성을 막거나 줄이는데 도움을 줄 수 있다. 피부과민, 간염, 거대적혈모구빈혈 등의 부작용이 드물게 나타날 수 있으며 간혹 용혈성 심부전을 초래할 수도 있다. 태반을 통과할 수 있고, 임신 중 약제의 사용에 대한 안정성이 확립되어 있지 않아서 부득이한 경우가 아니면 사용하지 않는 것이 좋다.

8) Prothionamide

PTH는 금속성 맛을 내거나, 식욕감퇴, 오심, 구토, 복통 등의 위장관계 부작용이 흔하게 발생한다. 이러한 증상들은 약제를 식후나 취침 전에 복용하면 호전될 수 있다. INH와 구조가 유사하여 간에 대하여 INH와 유사한 부작용을 일으킬 수 있으며, 그 빈도는 2% 정도로 알려져 있다. 말초신경염, 시신경염, 불안, 우울, 정신병을 포함하는 신경독성이 나타날 수 있으며, 짧은 기간 동안 사용한 환자의 2%에서 나타나고, 사용 기간이 길어질수록 신경독성 발생률이 증가한다. 여성형유방, 탈모증, 갑상선기능저하증, 발기부전 등의 내분비계 부작용이 나타날 수 있으며, 당뇨병이 있는 환자에서 PTH를 사용하면 혈당 조절이 잘 안 되는 경우가 종종 있다. 태반을 통과할 수 있고 동물실험에서 기형이 보고 되어 임신중에 사용이 금기로 되어 있으며, 크레아티닌청소율이 30ml/분 미만이거나 혈액투석중인 환자는 용량을 줄여서 사용해야 하고, 간질환이 있는 경우 간기능검사를 주기적으로 하면서 신중하게 투여하여야 한다.

9) Para-aminosalicylic acid

가장 흔한 부작용은 위장관계 부작용으로 11% 정도에서 발생하며 8g/일 이하의 용량과 과립형으로 복용하는 경우에 위장관계 독성은 줄어든다. 그 밖에 지방변 및 엽산결핍을 특징으로 하는 흡수장애증후군을 유발할 수 있다. 갑상선기능저하증이 나타날 수 있으며 투여기간이 길거나, PTH와 병용 투여하는 경우 빈도가 증가한다. 갑상선비대(goiter)가 생길 수 있고 갑상선 호르몬제의 투여가 필요하지만 약제를 중단하면 갑상선 기능은 정상으로 돌아온다. 나트륨과 함께 나트륨염의 형태로 복용되기 때문에 혈중 나트륨이 증가할 수 있고, 가역적인 루프스 유사반응이 나타나기도 하며, 발열, 발진, 간비종대 및 림프절종대와 같은 단핵구증 유사 증상을 유발하기도 한다. SM과 병용 투여할 경우 prothrombin time이 증가할 수 있다. 드물지만 호산구증다증을 동반한 미만성 폐 흉막이 나타날 수 있는데 이러한 경우 엑스선 사진상 결핵이 악화된 것으로 오인되기도 하며, 투약을 중단하면 즉시 사라진다.

10) Rifabutin

하루 용량이 300 mg을 초과하는 경우에 다발근육통증증후군, 황갈색으로 피부변색, 전방포도막염 등이 생길 수 있으며 clarithromycin, fluconazole 또는 ritonavir를 병용하는 경우에 위험도가 증가한다. 포도막염은 하루에 300mg 미만으로 투여 받는 환자에서는 매우 드물게 발생(<0.001%)하며 300mg/일 이상으로 용량을 증량하면 8% 이상에서 발생한다. 중성구감소증이 드물게 발생할 수 있다. 증상 없는 간 효소치의 상승은 RMP과 유사한 빈도로 보고되고 있으며 임상적으로 의미 있는 간염은 1% 미만에서 발생한다. 일반적으로 피부발진, 간염, 위장관계 부작용은 RMP에 비해 적고, RMP처럼 소변, 눈물, 타액, 콘택트 렌즈가 오렌지 색으로 변할 수 있다. 임신 중 rifabutin의 사용에 대해서는 자료가 충분치 않아 사용에 주의를 요한다. 신기능이 저하된 환자 에게 용량을 줄일 필요가 없으며 간 질환이 심한 경우에는 용량을 감량해야 한다.

11) Clofazimine

오심, 구토, 복통, 설사 등의 위장관계 부작용이 흔하며 드물게는 소장 벽의 부종으로 인한 아급성 장 폐쇄를 초래한다. 그 밖에 피부건조, 비늘증, 광 과민증, 피부와 체액의 변색 등이 나타날 수 있으며 피부의 변색은 환자의 순응도를 감소시키는 요인이 된다.

참고문헌

1. 류우진. 약제 부작용. 결핵연구원, 1999.
2. 김영균. 결핵 약제의 부작용 및 대처방안. 대한결핵 및 호흡기학회 춘계학술대회 초록집2000: 23-32.
3. 유지홍. 결핵 약제의 부작용. 제 97차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 초록집. 2003: 202-207.
4. Wallace RJ, Griffith DE. Antimycobacterial agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Doin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Elsevier, Philadelphia :2005. p.489-501.
5. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest. 1991;99:465-71.
6. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
7. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis. 1978;117:991-1001.
8. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1472-7.
9. Schaberg T, Rebhen K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1996;9:2026-30.
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.

VI. 폐외 결핵 및 특수상황에서의 결핵의 치료

1. 폐외결핵

1) 림프절 결핵

치료기간은 폐결핵의 치료 원칙과 동일하지만, 임상경과에 따라 연장할 수 있다. 약제감수성이 있는 균주에 감염된 림프절 결핵의 경우에도 치료 도중 혹은 치료 후에 림프절이 커지는 경우가 있다. 즉 치료 도중 림프절이 커지는 것이 반드시 치료 실패를 의미하는 것은 아니다. 특수한 상황을 제외하고는 림프절 절제가 필요하지 않고 약물치료만으로 충분하다.

2) 골관절 결핵

미국흉부학회에서는 6-9개월의 치료를 권장하고 있다. 대부분 약물요법으로 치료가 되지만, 약물요법으로 치료가 되지 않거나, 감염이 진행되는 증거가 있거나 척수 압박이나 신경계 증상이 있는 경우, 척추가 불안정한 경우에는 수술적 치료가 도움이 된다.

3) 결핵성 심낭염

치료기간은 폐결핵과 동일하다. 첫 11주간 스테로이드의 사용이 권장된다. 몇몇 비교임상연구에서 스테로이드의 사용은 임상적 호전을 빠르게 하고 사망률을 감소시켰다. 하지만 협착성 심낭염(constrictive pericarditis)의 발생을 줄이지는 못하였다. 이러한 연구에 근거하여, 성인에서 하루 투여하는 스테로이드의 용량은 첫 4주간은 매일 prednisolone 또는 prednisone 60mg, 다음 4주는 매일 30mg, 다음 2주는 매일 15mg, 마지막 1주는 매일 5mg을 투여하는 것이 권장된다. 소아의 경우는 체중 1kg당 1mg의 용량으로 시작하여 같은 방식으로 감량하여 투여한다.

4) 결핵성 흉막염

치료기간은 폐결핵과 동일하다. 스테로이드의 사용은 증상을 빨리 완화시키고 흉수의 흡수를 빠르게 하지만 흉막 유착을 줄이지는 못한다. 흉수를 모두 제거하기 위해 흉관 삽관을 통해 배액을 하는 것은 추천되지 않는다. 결핵성 농흉에서는 수술적인 배액이 필요하다.

5) 결핵성 뇌수막염

미국흉부학회에서는 9-12개월의 치료를 권장하고 있다. 의식이 명료한 경우에는 초기 2개월 동안 INH, RMP, EMB, PZA를 투여하고 유지기간 7-10개월 동안 INH, RMP, EMB를 투여한다. 의식 저하로 항결핵약제의 경구섭취가 불가능한 경우에는 INH, RMP, PZA를 비위 영양관으로 투여하고 aminoglycoside를 병합하여 사용할 수 있다. 모든 환자에서 dexamethasone을 병용 투여한다. 초기 치료 3주간 25kg 미만인 소아에서는 매일 dexamethasone 8mg을, 그리고 25kg 이상의 소아와 성인에서는 매일 dexamethasone 12mg을 투여하고 이후 3주간 감량한다. 최근 발표된 14세 이상을 대상으로 한 대규모 임상연구에서는 신경학적 장애 Grade II, III에서는 0.4mg/kg/일에서 0.1mg/kg/일까지 각각 1주씩 감량하여 주사하고 이후 4mg/일에서 1mg/일까지 각각 1주씩 감량하여 경구로 복용하여 총 8주간 사용하였고, Grade I에서는 주사로 2주(0.3mg/kg/일->0.2mg/kg/일)후 4주에 걸쳐서 감량하며 경구로 복용하였다.

6) 좁쌀 결핵(miliary tuberculosis)

치료기간은 폐결핵과 동일한 원칙으로 치료할 것을 권장하지만 이를 뒷받침할만한 연구 결과가 아직 충분하지 않다. 좁쌀 결핵으로 인해 호흡부전에 빠졌을 경우에는 스테로이드의 사용을 권장하기도 하나 확립된 치료는 아니다.

7) 비노생식기계 결핵

치료기간은 폐결핵과 동일하다. 비노생식기계의 결핵으로 인해 생긴 합병증으로 수술을 할 수 있지만, 신절제술이 치료 원칙은 아니다. 단 신결핵으로 인해 기능 저하가 심하거나 기능이 없는 경우, 이로 인해 고혈압이 유발되거나 통증이 유발되면 신절제술을 시행한다.

8) 소화기계 결핵

치료기간은 폐결핵과 동일하다.

9) 기관지 결핵

치료기간은 폐결핵과 동일하다. 스테로이드의 사용과 기관지확장술의 치료 효과는 증명되지 않았다.

10) 소아 결핵

시력검사를 하기 힘든 소아에서는 EMB를 사용하지 않는다. 소아의 폐외 결핵 역시 폐결핵과 같은 원칙으로 치료하지만, 좁쌀 결핵, 결핵성 뇌수막염, 골관절 결핵에 대해서는 최소 12개월 치료한다.

2. 특수상황에서의 결핵의 치료

1) 신부전환자와 투석 환자에서의 치료

(1) 투여원칙

신기능이 저하된 경우에는 감량하여 투여하기보다는 투여 간격을 늘려 투여 한다. 약물을 감량하는 경우에는 부작용을 방지할 수 있지만 혈중 농도의 최고치가 떨어져 치료효과가 떨어지기 때문이다. 크레아티닌 청소율이 30 ml/분 미만인 경우나 혈액 투석을 받는 경우에는 표 6-1과 같이 치료한다. 크레아티닌 청소율이 30 ml/분 이상인 경우에 사용할 수 있는 표준적인 지침은 없다. 이 경우에는 표준 용량으로 투여를 하지만 약물 에 의한 독성을 방지하기 위해 약물 부작용에 대한 감시를 하거나 혈중 농도를 측정해야 한다.

(2) 약물대사와 투여 간격

INH, RMP: 간으로 대사가 되기 때문에 표준 용량을 그대로 사용한다.

PZA: 간에서 대사가 되지만 대사산물이 신장 기능이 저하되면 축적되므로 표준 용량을 주 3회 투여한다.

SM, KM, AMK, CPM: 주로 신장을 통해 배설이 되기 때문에 주 2회 혹은 3회 투여 한다.

PTH: 표준 용량을 그대로 사용한다.

EMB, CS: 주로 신장으로 대사되기 때문에 표준 용량을 주 3회 투여하며 치료약물의 농도를 감시해야 한다.

퀴놀론제: 약물의 종류에 따라 신장에서의 배설 정도가 다르다. 제조회사에서 제시하는 지침은 결핵 치료에서의 사용 지침이라기보다는 다른 세균성 감염의 치료에 사용할 경우의 지침이므로 이를 따라 치료해서는 안 된다.

(3) 투석과의 관계

INH, EMB, PZA: 투석에 의해 약물이 제거된다. 그러나 INH와 EMB는 소량만이 제거되고, PZA는 많은 양이 제거된다.

RMP, PTH: 투석에 의해 약물이 제거되지 않는다.

PAS, CS: 투석에 의해 약물이 제거된다.

그러므로 혈액 투석을 하는 경우에는 모든 약물은 혈액 투석 직후에 복용을 하게 해야 한다. 복막투석을 하는 경우에 대한 지침은 없으므로 혈액투석시의 지침에 따라 투여하는 것이 일반적이다.

2) 간질환 환자에서의 치료

기존의 간질환 환자에서는 항결핵약제 투여에 의해 간독성이 생기면 간기능 자체가 저하되어 있기 때문에 심각한 상황에 빠질 수가 있고, 간기능의 악화가 항결핵약제의 투여에 의한 것인지 아니면 기존의 간질환이 악화된 것인지를 구별할 수 없는 경우가 많다. 그러므로 간독성이 적은 약물을 위주로 결핵 치료를 시도해야 한다. 간질환을 가진 경우에는 다음과 같은 방법으로 치료를 시도할 수 있다.

(1) PZA를 투여하지 않고 치료하는 경우

PZA를 제외하고 INH, RMP, EMB로 총 9개월간 치료한다.

(2) 간독성이 있는 약물을 한가지만 포함하는 경우

간독성이 있는 약물을 하나만 포함하는 경우에는 일반적으로는 RMP 혹은 INH를 포함한다. 그 이외에 EMB,

CS, 퀴놀론제와 aminoglycoside 주사제를 포함하여 처방을 하는데, 치료 기간은 경과에 따라 12 - 18개월 동안 치료한다.

(3) 간독성이 있는 약물을 포함하지 않는 경우

간질환이 심각한 경우에는 간독성이 있는 약물을 제외하고 치료할 수 있는데 이 경우 SM, EMB, 퀴놀론제와 다른 간독성이 없는 2차 약제를 조합하여 투여할 수 있다. 약물의 선택이나 치료 기간에 대한 정확한 지침은 없으나 일반적으로 18-24개월의 치료를 추천한다.

3) 임신 및 수유와 결핵

(1) 임신부에서의 결핵 치료

임산부에서 결핵 치료를 하지 않는 경우가 산모와 태아에게 더 위험할 수 있기 때문에 임신부에서 결핵이 상당히 의심되는 경우에는 치료를 시작해야 한다. 처음 치료는 INH, RMP, EMB로 시작해야 한다. 비록 이 약물들이 모두 태반을 통과하지만 태아에 기형을 유발하지는 않는다. 세계보건기구와 국제항결핵연맹은 임신부에서 PZA의 사용을 추천하고 있다. PZA를 포함시키지 않을 경우에는 9개월 요법으로 치료한다. 임신부에서 결핵약을 복용한다고 유산을 권장해서는 안 된다. 그러나 다제내성 결핵 환자에서는 2차 약제의 위험성을 고려하여 충분한 상담을 하여 치료적 유산 여부를 결정해야 한다.

(2) 임신부에서 항결핵약제의 안정성

SM 뿐만 아니라 KM, AMK, CPM 역시 태아에서 이독성을 유발한다. PAS를 임신부에 투여하여 기형을 일으켰다는 보고는 없다. CS이나 PTH에 대한 연구 결과는 적지만, PTH가 기형을 유발하였다는 보고가 있다. 퀴놀론제는 관절 형성에 영향을 줄 수 있기 때문에 임신부에서는 되도록 사용하지 않는다.

(3) 모유 수유와 항결핵약제 복용

1차 약제로 치료하는 산모에서 모유 수유를 해도 소량의 약물만이 아기에게 전달되기 때문에 모유 수유를 중단할 이유는 없다. 역으로 모유에 함유된 항결핵약제는 결핵의 치료나 잠복 결핵의 치료에 효과적이지도 않다. 결핵의 치료를 위해 INH를 사용하는 임신부나 수유부에서는 비타민 B6를 하루 10-50 mg씩 투여한다. 복합영양제에도 비타민 B6가 포함되어 있지만 양이 불규칙하며 필요한 양 이하로 있는 경우가 많다. 모유 수유를 하는 산모에서 퀴놀론제는 되도록 사용하지 않는다.

참고문헌

1. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
2. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.
3. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes.3rd ed. 2003.
4. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet. 2005;44:221-35.
5. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004;351:1741-51.

표 6-1. 폐외 결핵의 치료 기간과 스테로이드의 사용

폐외 결핵의 발생 부위	치료기간	스테로이드의 사용
림프절	6개월	추천 안 함
골관절	6~9개월	추천 안 함
흉막	6개월	추천 안 함
심낭	6개월	적극 추천
중추신경계	9~12개월	적극 추천
좁쌀 결핵	6개월	추천 안 함
비노생식기계	6개월	추천 안 함
복막	6개월	추천 안 함

표 6-2. 신기능 저하 환자와 혈액 투석을 받는 환자에서의 항결핵약제의 투여

약물명	투여 간격의 변화	크레아티닌 청소율이 30ml/분이하인 경우와 혈액 투석을 받는 환자에서 항결핵약제의 투여
Isoniazid	필요 없음	하루 한번 300mg
Rifampicin	필요 없음	하루 한번 600mg
Pyrazinamide	필요함	25~35mg/kg 주 3회 투여
Ethambutol	필요함	15~25mg/kg 주 3회 투여
Levofloxacin	필요함	750~1,000mg 주 3회 투여
Cycloserine	필요함	하루 한번 250mg으로 감량 혹은 주3회 500mg
Prothionamide	필요 없음	하루 한번 250~500mg으로 감량
Ethionamide	필요 없음	하루 한번 250~500mg으로 감량
p-Aminosalicylic acid	필요 없음	4g씩 하루 두 번
Streptomycin	필요함	12~15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
Capreomycin	필요함	12~15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
Kanamycin	필요함	12~15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
Amikacin	필요함	12~15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여

혈액 투석을 하는 경우에는 모든 약물은 혈액 투석 직후에 복용한다.

VII. 치료 전 검사 및 경과관찰

1. 치료 전 기본검사

우선 병력청취가 중요한데 결핵의 발병요인, 이전의 결핵 병력과 결핵치료를 받았던 경우에는 항결핵약제의 부작용 여부, 간질환과 같이 항결핵약제 부작용의 위험성이 높은 질병 유무, 그리고 현재 사용하고 있는 약물 중 항결핵약제와 상호작용을 일으킬 수 있는 약물의 복용 등을 확인해야 한다.

결핵이 의심되면 도말과 배양 검사 및 배양양성 시 감수성 검사를 위해 가검물 채취하는 것이 중요한데 폐결핵의 경우 8~24시간 간격으로 3회 객담을 채취해야 하며 객담을 얻지 못하는 경우에는 고장식염수(hypertonic saline)를 이용한 객담유도 방법이나 기관지내시경을 통해 객담을 채취한다.

치료 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌 및 혈소판 검사를 시행한다. EMB를 사용하는 경우에는 환자에게 색감이 바뀌거나 시력이 저하되는 경우 즉시 담당 의사에게 보고하도록 교육한다. 치료 전 색각검사 및 시력검사를 시행해두면 환자가 증상을 호소할 때 EMB로 인한 부작용 발생 여부를 판단하는데 도움이 될 수 있다. 또한 B형 간염 바이러스가 약제에 의한 간독성을 증가시키는지 여부는 아직 논란의 여지가 있으나 간기능 검사상 이상이 있는 경우 치료 시작 전에 간염바이러스 감염 여부를 확인하는 것이 바람직하다.

2. 추구검사

미국흉부학회에서는 치료를 시작한 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성으로 나올 때까지 최소한 한 달에 한번 객담 검사를 시행하고 진단 당시 도말 양성으로 전염력이 높다고 판단되는 경우에는 2주에 한번 씩 2회 연속 음성으로 나올 때까지 객담검사를 시행한 뒤 균음전이 되면 1개월 간격으로 검사하며, 치료 종결시점에서 마지막 객담검사를 하는 것을 권장하고 있다. 국내 결핵관리지침에서는 6개월 단기표준치료를 사용 시에는 치료 2, 4개월 말과 6개월째 치료 시작 시점에 객담 도말 검사를 시행하여 치료경과 및 치료결과를 판정하며, 세계보건기구는 치료 2, 4, 6개월째 말에 검사하여 판정을 하도록 하고 있다.

객담 도말 양성 환자에서 객담 도말 및 배양검사를 추구관찰 시 다음과 같이 7가지로 분류할 수 있다(표 7-1). 제1형은 가장 흔한 반응으로 치료하면서 도말이 음전되고 뒤이어 배양도 음전되어 음성상태를 치료 종결 시까지 유지하는 것으로 성공적인 치료 예이다. 제2형도 균 음전이 이루어져 치료가 정상적으로 종결되는 예이나 배양이 먼저 음전되고 1~2개월 또는 수개월 뒤에 도말이 음전되는 경우로써 죽은 균일 가능성이 높다. 제3형은 균이 음전된 후 일시적으로 균 양성이 분리되어 나타나는 현상으로 도말 양성, 배양 음성인 경우가 많으나 때로는 배양에 수 개의 집락 또는 많은 균이 증식하는 경우도 있다. Mitchison 등은 이 같은 분리 양성배양(isolated positive culture) 현상을 환자의 병변에서 나왔거나 검사도중 잘못되어 검체물이 혼입되었거나 기재착오로 분석하였다. 이는 일시적인 현상으로 치료 실패나 재발이 아니므로 동일처방으로 치료를 계속하며 재검과 주기적인 점검이 필요하다. 제4형은

수개월 내에 균이 음전 되었다가 나중에 다시 양전되는 것으로 치료약 중에 일부 내성균이 있는 경우 감수성 약제에 의해 일시적으로 음전되었다가 감수성 약제에 대해서도 마저 내성이 생기는 것으로 내성획득에 의한 치료실패의 경우이다. 또 다른 예는 치료 후 균이 음전 된 뒤 약물을 중단한 경우가 있는데 이 경우는 내성 획득에 의한 치료실패가 아니므로 다시 초치료 약제를 사용하면 된다. 제5형은 균수가 감소하다가 다시 증가하는 현상으로 감증 현상(fall and rise phenomenon)이라 하며 처음에 많이 있던 감수성 균이 치료에 의해 점차 감소하다가 소수의 내성균이 점차 증가하여 나중에는 모두 내성균으로 대체되는 과정으로 치료 전 이미 내성균에 의해 감염된 경우나 재치료 시 부적절한 치료처방을 하는 경우에 볼 수 있다. 제6형은 5개월째의 도말 및 배양검사가 위음성인 경우로 대개 사무착오로 인한 것이다. 제7형은 지속적으로 균이 검출되는 것으로 항결핵제에 전혀 반응이 없는 경우이다. 치료 3개월 후에도 배양양성이 지속되거나, 배양음성에서 양전되는 경우에는 약제감수성 검사를 반복시행 해야 하며 4개월 후에도 배양양성일 때는 치료실패로 판단한다.

세균학적 검사 외에 항결핵약제의 부작용과 약을 제대로 복용하고 있는지 매달 한번은 점검해야 한다. 통상적으로 결핵 치료 도중 1-2개월마다 정기적인 흉부엑스선 추궁검사를 시행하는데 진단 당시 배양 음성이더라도 치료 후 2개월 째 흉부 엑스선상 호전이 보인다면 결핵 진단이 가능하다. 치료 도중 흉부엑스선 병변이 악화된다면 환자가 약을 제대로 복용하는지 여부를 확인하고 다른 원인에 의한 폐질환이나 약제내성 여부를 감별해야 한다. 최근에 사용되는 단기요법으로 균은 일찍 음전되나 흉부엑스선 소견은 천천히 개선되어 치료 종결 후에도 호전되는 경우가 있으므로 이 같은 흉부엑스선의 변화에 관계없이 소요기간 동안만 치료하면 된다. 즉, 흉부엑스선만으로 치료 경과 관찰 및 치유 여부를 판정하는 것은 피해야 한다. 치료를 성공적으로 마친 후에는 정기적인 추궁관찰이 필요하지는 않지만, 객담 및 발열 등의 증상이 생기면 즉시 담당 의사를 방문하도록 교육하여야 한다.

INH를 포함한 1차 약제를 사용하는 경우 결핵치료제의 부작용(식욕저하, 오심, 구토, 황달, 반점, 사지의 감각이상, 피로감, 3일 이상 지속되는 발열, 복부압통, 출혈 증상, 관절통 등)을 알려주고 매달 부작용 여부를 확인해야 하며 증상이 나타나면 바로 약을 끊고 의사를 찾도록 한다. 치료 전 검사상 이상이 없거나 임상적으로 약제 부작용이 의심되지 않는 한 치료 중에 간기능 검사, 신장 기능검사, 혈소판 검사를 반드시 할 필요는 없으나 기저 간기능 검사상 이상이 있거나 B형 간염 바이러스 항원 양성 혹은 간질환 발생 위험이 높은 환자는 치료 초기에 반복검사(2주, 4주, 8주째)하며 악화되지 않으면 검사기간 간격을 늘려서 확인하도록 한다.

EMB을 사용하는 환자, 특히 15-20mg/kg을 초과하는 경우나 2개월 이상 복용하는 경우는 시력 저하 등의 부작용이 나타나면 시력과 색각검사를 시행한다. PZA를 사용하는 경우에는 관절통 등 증상이 있을 시 요산 검사를 시행하는 것이 좋으나 정기적인 검사는 필요 없다.

기저 간질환이 있는 경우에는 정기적인 간기능 검사가 필요하다. CS를 투여하는 경우 의심되는 부작용이 나타나면 신경정신과 검진을 받는 것이 좋다. 적절한 용량에 도달할 때까지 혈중 농도를 측정하는 방법도 있으며 phenytoin을 같이 사용하는 환자는 phenytoin 혈중 농도를 확인하는 것이 좋다. PTH는 치료 전 간기능 검사가 필요하며 기저 간질환이 있는 경우에는 정기적인 간기능 검사가 필요하며 갑상선 질환이 의심되는 경우 갑상선자극호르몬(TSH)을 정기적인 검사를 받아야한다. SM 등 aminoglycoside 제제를 사용하는 경우에는 청력검사 등과 혈청 크레아티닌을 필요시 검사한다. 간-신 증후군(hepatorenal syndrome) 가능성이 있는 중증 간질환이 있는 경우에는 신독성의 위험성이 크므로 신장기능 장애에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다. CPM도 SM과 같은 방법으로 검사하며 혈청 칼륨과 마그네슘 농도를 정기적으로 검사한다. PAS를 투여하는 환자에서는 간기능 검사와 갑상선 기능 검사를 치료 전에 확인하고 3개월 이상 사용하는 경우에 갑상선기능 장애가 의심되면 갑상선기능검사를 시행하는 것이 좋다.

3. 치료종료 판정

결핵치료에서 가장 중요한 치료결과 및 치유 또는 악화의 지표는 균 음전 여부이다. 진단 당시 균 양성 환자는 치

료에 의한 균 음성 상태를 치료 종결 시까지 유지하면 치료에 성공한 것이고, 균이 계속 나오면 치료 실패를 의미한다. 균이 음전된 환자는 치료에 성공한 것이므로 처방에 따른 소요 기간 동안의 치료를 실시한 후에 치료를 종결한다. 처음부터 균 음성인 환자는 계속 균 음성 상태를 유지하면 치료에 성공한 것이므로 이 경우에도 소요 기간의 치료를 시행하고 치료를 종결한다.

치료종결 시점은 투여 기간이 아닌 투여 횟수(6개월 요법 시 180회, 9개월 요법 시 270회)가 중요하다. 즉 치료기간에만 맞추는 경우에는 투여약물의 용량이 부족해서 불완전한 치료종결이 될 수 있다. 환자가 치료 중간에 약을 빠뜨리는 경우가 있는 경우 9개월 요법 시 최소한 12개월 내에 270회의 투여가 완료되어야 하며 6개월 요법인 경우 적어도 9개월 이내에 180회의 투여가 완료되어야 한다. 물론 환자가 약을 오랫동안 복용하지 않은 경우에는 처음부터 다시 시작하거나 새로운 약제의 사용을 검토해야 한다.

4. 치료결과 분류

도말 양성 폐결핵환자의 치료 결과는 완치, 완료, 실패, 사망, 치료중단, 전원으로 구분할 수 있으며 (표 7-2), 이에 더하여 도말 양성이었지만 추후 비결핵 항산균 폐질환으로 판명되는 경우는 '진단변경'으로 분류할 수 있다. 이는 도말 결과를 기준으로 한 세계보건기구의 기준이므로 배양 결과를 기준으로 한 개념과는 차이가 있다. 다제내성 결핵환자의 치료결과도 완치, 완료, 실패, 사망, 치료중단, 전원으로 정리할 수 있다 (표 7-3).

참고 문헌

1. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: S221-47.
2. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Third Edition. 2003
4. 홍영표. 치료결과 및 결과판정. In: 홍영표, 김상재 editor. 서울: 상문상사; 1993.p.227-45
5. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. Clin Infect Dis 2000;31:1209-15
6. Lee HS, Oh JY, Lee JH, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, et al. Response of pulmonary tuberculosis to anti-tuberculous treatment. Eur Respir J 2004;23:452-5.
7. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:640-5.

표 7-1. 6개월 단기화학요법에 대한 세균학적 반응의 7가지 유형

치료월	1. 도말음전		2. 배양 음전		3. 일회 양성객담		4. 재발		5. 감증현상		6. 위음성		7. 지속적 균배출	
	도말	배양	도말	배양	도말	배양	도말	배양	배양	배양	도말	배양	도말	배양
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+++	+++	+++	+++
3	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	++	++	++	++
4	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++
5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++
6	-	-	-	-	+	-/+	+	+	++	+++	-	-	+++	+++
	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

표 7-2. 도말 양성 폐결핵 치료결과의 분류

완치	치료 마지막 달의 객담 도말이 음성이며 그 전에 한 번 이상 도말이 음성이었던 경우
완료	치료를 완료하였지만 완치나 치료 실패의 범주에 속하지 않는 경우
실패	치료 5개월째나 그 이후 객담 도말이 양성인 경우
사망	어떤 이유로든 치료 도중에 사망한 경우
치료중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
전원	다른 의료기관으로 전원되어 치료 결과를 알 수 없는 경우
진단변경	타 질환으로 진단이 변경된 경우

표 7-3. 다제내성 폐결핵 치료결과의 분류

완치	국내 지침에 따른 치료를 마친 환자로 치료를 받던 마지막 1년 안에 시행된 배양 검사가 5번 이상 음성인 경우
완료	국내 지침에 따른 치료를 마쳤지만 완치의 조건을 만족시키지 못하는 경우
실패	치료를 받던 마지막 1년 안에 시행된 5번의 배양검사 중 2번 이상이 양성인 경우, 혹은 3번 연속으로 배양이 양성인 경우, 저조한 치료 반응이나 부작용으로 인해 치료를 중단한 경우
사망	어떤 이유로든 치료 도중 사망한 경우
치료중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
전원	다른 의료기관으로 전원되어 치료 결과를 알 수 없는 경우

VIII. 결핵관리

국가결핵관리(national tuberculosis control)란 한 국가의 정부가 국가보건사업 테두리 안에서 지역사회의 결핵 문제를 지속적으로 줄여나가기 위한 방법론적 접근을 의미한다. 이것은 결핵의 역학적 상황 및 국민의 요구에 따라 그 국가의 가용 기술 및 보건 자원을 최대한 합리적으로 활용하기 위한 계획된 활동이기 때문에 결핵 유병률이 낮은 국가와 높은 국가의 결핵관리 전략이나 내용이 서로 동일할 수는 없다.

국가결핵관리의 전략은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 첫째는 새로운 결핵 감염을 차단하여 궁극적으로 결핵 감염자의 크기를 줄여 나가는 감염예방(infection prevention) 전략이며, 둘째 전략은 감염에서 발병으로 진행되는 것을 차단하여 결핵 환자의 이환율(유병률과 발생률)을 줄이는 발병예방(disease prevention) 전략이다. 첫째 전략에 사용되는 방법이 전염성 결핵 환자의 조기 발견(진단)과 치료이며 이것이 국가결핵관리의 핵심 전략으로 새로운 감염자의 발생을 방지하기 위한 전염의 차단이 주 목적이다. 우리나라를 비롯한 결핵 유병률이 높은 대부분의 국가에서는 이 전략에 우선 순위를 두어 결핵 문제를 줄이고자 노력하고 있다. 이외에 전염성 환자의 접촉자중 아직 감염되지 않은 자들을 대상으로 미리 예방적으로 치료(primary prophylactic treatment)를 제공하여 새로운 감염을 방지하고자 시도하는 방법이 있으나 이는 주로 결핵 유병률이 낮은 선진국에서 제한적으로 사용하고 있다. 두 번째, 발병예방 전략에 속하는 방법으로 잠복결핵 감염의 치료와 비씨지 접종이 있다. 비씨지 접종은 다소 개념이 다르지만 기본 목적이 역시 감염에서 발병으로의 진행 위험률을 낮추는 것이기 때문에 두 번째 전략에 속하는 방법의 하나로 간주하고 있으며, 결핵 유병률이 낮은 선진국에서는 비씨지 접종보다는 잠복 결핵의 치료에 보다 더 많은 중점을 두고 있다.

우리나라는 2004년도에 결핵감시체계를 통하여 신고된 결핵 신환자가 31,503명 (65.4/10만 명)이며, 보고되지 않은 수까지 추정한다면 연 5만 명 정도의 신환자가 발생하는 것으로 추정하고 있다. 따라서 아직까지는 전염성 환자의 조기 발견과 치료에 우선 순위를 주어야 하는 정도의 결핵 문제를 가지고 있다. 이러한 주된 결핵관리 전략에 추가하여 비씨지는 가능한 생후 4주 이내의 신생아에게 접종을 하도록 권유하고 있으며, 잠복결핵의 치료는 선진국과는 달리 전 연령의 결핵 발생 고위험군을 대상으로 하기 보다는 6세 미만의 결핵환자 접촉자로 제한하여 시행하고 있다. 우리나라의 잠복결핵의 치료에 관하여는 다른 문헌을 참고하기 바란다.

현재의 보건소를 중심으로 하는 국가결핵관리는 신환자의 초치료에 중점을 두고 있으며, 6개월 단기 처방(2HRZE/4HRE)으로 도말 양성 폐결핵 신환자의 90% 이상 완치시키는 것을 목표로 삼고 있다. 1990년 이후 국가결핵관리에서 6개월 단기처방이 도입되면서 80% 정도의 완치율(cure rate)을 유지하고 있으며, 치료 도중에 타 의료기관으로 전출된 환자의 완치율까지 고려하면 실제 완치율은 85% 이상일 것으로 추정하고 있다. 치료 실패율은 2-3% 수준으로 유지되고 있으며 이들은 민간의료기관의 전문의에게 의뢰되어 2차 항결핵약제로 구성된 재치료를 받도록 조치되고 있다. 환자 관리는 환자 등록 시점의 보건 교육, 그리고 1주일 이상 수약 불협조자에 대한 추구조사 및 맞춤 교육으로 구성되어 있으며, 이러한 환자관리는 치료 중단율(default rate)을 3% 이내로 낮추는데 중요한 역할을 하고 있다. 행정적 및 비용적 부담이 큰 복약확인치료(directly observed therapy, DOT)는 우리나라에서는 고려되지 않고 있다.

결핵감시(tuberculosis surveillance)는 1965년부터 1995년까지 5년 간격으로 시행했던 표본조사를 통한 결핵 유병률 조사에서, 2000년부터 의사들의 신고/보고에 의존하여 결핵발생률의 크기와 추세를 파악하는 방법으로 바

뛰었다. 현재 보건소 중심의 국가결핵관리에서는 환자 발생은 물론, 그들의 치료 결과, 그리고 약제 내성 현황까지 100% 정확하게 정보를 수집하고 있지만, 민간의료부문은 환자의 발생(진단)시 신고하도록 유도하는데만 중점을 두고 있다. 그러나 향후에는 민간의료부문에서 발견된 환자의 치료 결과 및 약제내성 현황까지 파악하는 것이 우리나라 국가결핵관리가 나아갈 방향이며, 이는 민간의료부문의 협조가 절대적으로 필요한 과제이다.

참고 문헌

1. Pan-American Health Organization. Tuberculosis Control: A manual on methods and procedures for integrated programs. 1986.
2. 질병관리본부, 대한결핵협회 결핵연구원. 결핵환자 신고현황 연보 2004.1-2004.12, 2005.
3. 질병관리본부. 결핵관리지침, 2005.
4. 심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 진단 및 치료. 결핵 및 호흡기 질환 2004;57:101-17.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2005.
6. 류우진. 한국의 결핵감시체계. 결핵 및 호흡기질환 2000;48:298-307.

IX. 비결핵 항산균 폐질환

1. 서론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균과 나병균을 제외한 마이코박테리아를 말한다. 자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 자연수와 토양 등 자연환경에 정상적으로 존재하고 있다. 이 때문에 과거에는 임상 검체에서 NTM이 분리되어도 대부분 오염균(contaminants) 또는 집락균(colonizers) 등 비병원성균으로 여겨 왔다. 최근 들어 NTM을 과거와 달리 중요한 병원균으로 인식하게 된 몇 가지 계기가 있었다. 첫째, NTM이 AIDS 환자에서 발생하는 기회감염증의 중요한 원인균의 하나라는 것이 밝혀졌다. 둘째, 폐결핵과 유사하게 상엽의 공동을 동반한 폐질환뿐만 아니라 매우 다양한 형태의 폐질환을 일으킨다는 사실이 알려졌다. 셋째, NTM 배양과 동정을 이전보다 빠르고 정확하게 할 수 있는 여러 진단법이 개발되었다. 이러한 과정을 통해 최근 들어 NTM은 만성 폐질환의 중요한 원인균으로 많은 관심을 받고 있다.

2. 미생물학

NTM은 현재까지 100여종 가까운 균종이 알려져 있으며 계속 새로운 균종이 밝혀지고 있다. NTM의 전통적인 분류방법은 Runyon 분류법으로 배지에서의 성장속도, 집락의 모양, 색소 침착에 따라 빛발색균(photochromogen) (1군), 암발색균(scotochromogen) (2군), 비발색균(nonchromogen) (3군), 신속 성장균(rapid grower) (4군) 등 4가지로 분류한다 (표 9-1). 1군에서 3군은 결핵균과 비슷한 성장속도를 갖는 지연 성장균(slow grower)이고 빛에 노출되었을 때 황색 색소의 침착정도에 따라 세분한다. 4군은 통상적인 배지에서 1주 이내에 배양되는 신속 성장균이다.

Runyon 분류법은 미생물 검사실에서 과거에 주로 사용하던 방법으로 최근 DNA 표지자 등 분자생물학적 방법을 이용한 균 동정법의 발달로 인해 Runyon 분류법의 유용성은 감소하였다. 또한 이 분류법은 임상 의사에게는 큰 도움이 되지 않는데 그것은 같은 Runyon 군에 속한 균이 서로 다른 임상 질환을 유발하기 때문이다. 예를 들어 같은 1군에 속하면서도 *M. kansasii*는 주로 폐질환을 일으키고, *M. marinum*은 주로 피부질환을 일으킨다. 3군에 속하면서도 *M. avium* complex는 폐질환을 일으키는 가장 중요한 원인균인데 반해서, *M. terrae* complex는 사람에서 질병을 잘 일으키지 않는다. 이러한 이유 때문에 최근에는 발생하는 임상 증후군에 따라 NTM을 분류하는 방법이 많이 사용하고 있다 (표 9-2).

NTM으로 인한 질환은 폐질환, 림프절염, 피부질환, 파종성 질환 등 4가지 특징적인 임상 증후군으로 분류된다. 이중 폐질환은 NTM으로 인한 질환의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이다. 본 지침에서는 HIV 감염증 등 먼

역저항이 없는 성인에서 발생하는 NTM 폐질환에 대해 주로 살펴보고자 한다.

3. 역학

대부분의 NTM은 자연수와 토양 등 자연환경에 널리 분포하고 있으며, 병원성이 낮은 균이다. 사람과 사람 사이의 전염은 없으며, 따라서 NTM에 감염된 환자를 격리할 필요는 없다. NTM 질환의 발병기전에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 아마도 NTM 폐질환은 주위 환경에 존재하는 균이 공기를 통해 호흡기에 감염되어 발생하며, 소아에서 주로 발생하는 NTM 림프절염과 AIDS 환자에서 발생하는 파종성 질환은 경구를 통한 오염된 물의 섭취가 질병 발생에 중요한 것으로 여겨지고 있다.

NTM 폐질환의 발생률과 유병률 또한 정확히 알려져 있지 않다. 결핵과 달리 NTM 폐질환은 보건당국에 신고하고 관리하는 질병이 아니기 때문에 정확한 규모를 파악하기 힘들다. 미국에서는 1980년대 초반까지는 검사실에서 배양되는 항산균 중 NTM이 차지하는 비율이 30% 정도이다가 최근에는 50% 이상으로 증가하여 결핵균보다 분리되는 비율이 더 높아졌다. 우리나라에서는 1980년대 초까지만 하더라도 임상검체에서 분리되는 항산균의 97-98% 이상이 결핵균이었지만, 1990년대 이후 NTM이 분리되는 비율이 증가하여, 일부 병원에서는 임상검체에서 분리되는 항산균 중 NTM이 차지하는 비율이 20-30%에 이르고 있다.

NTM 폐질환을 일으키는 원인균의 분포는 국가에 따라 그리고 국가 내에서도 지역에 따라 다양하다. 미국과 일본에서 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균은 *M. avium complex*로 60-80%를 차지하며, *M. kansasii*가 두번째로 흔한 원인균으로 15-20%를 차지한다. *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* 등 신속 성장균은 폐질환 원인균의 5% 미만을 차지하는 상대적으로 드문 원인균이다. 영국과 북유럽에서는 *M. avium complex*와 더불어 *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* 등이 상대적으로 흔한 원인균이다.

국내에서는 1981년 *M. avium complex* 폐질환 증례가 처음으로 보고된 이후, 1990년대 다양한 원인균에 의한 NTM 폐질환 발생이 보고되었다. NTM 폐질환의 국내 역학자료는 2000년 이후 많이 발표되었는데 현재까지 국내 연구결과를 종합하면 우리나라에서도 NTM 폐질환의 원인균으로 가장 흔한 균은 *M. avium complex*로 50-60%를 차지하며, *M. avium*보다 *M. intracellulare*가 더 흔하다. NTM 폐질환의 역학적인 측면에서 큰 특징은 외국에서 상대적으로 드문 원인균인 신속 성장균 특히 *M. abscessus*가 국내에서는 두 번째로 흔한 원인균으로 20-30% 내외를 차지한다는 사실이다. 미국과 일본에서 두 번째로 흔한 *M. kansasii* 폐질환은 환자가 조금씩 증가하고 있지만 아직까지는 상대적으로 드물게 발생하고 있다.

4. 임상상과 진단기준

자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 자연수 등 자연환경에 정상적으로 널리 분포하고 있다. 따라서 객담과 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수 없다. 임상검체에서 NTM이 분리되었을 때 이 환자가 임상적 의의가 있는 감염증을 가지고 있는 비율은 연구에 사용한 진단기준 그리고 국가에 따라 차이를 보인다. 미국과 캐나다, 서유럽에서는 NTM이 분리된 환자 중 약 40-50%가 NTM 질환을 가진 것으로 보고되었으며, 국내연구에서는 이 비율이 다소 낮아 객담에서 NTM이 분리된 환자 중 10-25%가 NTM 폐질환을 가지고 있다고 보고되고 있다. 또한 균종에 따라 질환을 일으키는 발병력(virulence,

pathogenic potential)이 달라, *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. abscessus* 등은 상대적으로 발병력이 크고, *M. fortuitum*은 상대적으로 발병력이 낮다. *M. gordonae*는 대표적인 검사실내 오염균으로 간주되고 있다. 이는 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, NTM이 분리되었다는 사실 자체보다는 정확한 균 동정이 더욱 중요하다는 것을 의미한다.

결국 객담 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 병원균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다.

임상적으로 NTM 폐질환을 진단하기 위해서는 환자가 적절한 증상과 징후를 가지면서 다른 폐질환의 가능성을 배제할 수 있어야 한다. 만성적인 기침, 객담, 호흡곤란, 피로감 등을 많은 환자들이 호소하지만 이러한 증상은 다양하고 비특이적인 경우가 흔하다. NTM 폐감염이 만성폐쇄성폐질환, 기관지확장증, 진폐증, 이전의 폐결핵 후유증 등 기저질환이 있는 환자에서 흔히 발생하기 때문에 호흡기 증상이 기저질환 때문인지 NTM 감염증 때문인지 구별하기 어려운 경우가 많다.

방사선학적으로는 단순흉부방사선촬영에서 침윤, 공동, 다발성 결절이 관찰되거나 전산화단층촬영에서 기관지확장증에 다발성 결절이 동반된 소견이 관찰되어야 한다. 방사선학적 소견은 원인균에 따라 다양하게 나타날 수 있어, 공동은 *M. kansasii* 폐질환에서는 90% 이상에서, *M. avium complex* 폐질환에서는 50-75%에서 관찰된다. NTM 폐질환은 폐결핵에 비해 공동의 벽이 얇고 주위 폐실질의 침윤이 적으며, 폐실질 병변 주위의 늑막침범이 더 흔하다. 하지만 이러한 방사선학적 특징을 이용하여 개별 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환을 구별하기는 쉽지 않다. 간혹 폐렴 혹은 고립성 폐결절의 형태로 나타나기도 한다. 흉수의 동반은 드물다. 공동을 동반하지 않고 폐의 하엽을 주로 침범하는 *M. avium complex* 폐질환에서 고해상도 전산화단층촬영을 하면 특징적으로 다병소의 기관지확장증에 동반된 다발성 결절이 관찰된다.

임상적 소견과 방사선학적 소견이 폐결핵 등 다른 질환과 중복되는 경우가 많고 비특이적이기 때문에, NTM 폐질환의 진단을 위해서는 배양을 통해 NTM을 분리하는 것이 필수적이다. 하지만 임상검체에서 NTM이 분리되었을 때 주의 깊은 해석이 필요하다. NTM은 주위환경에 흔히 존재하고 있기 때문에 배양과정에서 오염이나 일시적인 감염이 가능하기 때문이다. 따라서 객담에서 한 차례 NTM이 배양되었을 때, 특히 항산균 도말이 음성이고 배양된 집락수가 많지 않을 때는 NTM 폐질환이라고 할 수 없다. 오염 또는 집락과 실제 폐질환을 구별하는 것이 항상 쉽지는 않으며 어느 정도는 인위적이기도 하다. 과거에는 만성 폐질환을 가진 환자에서 질병을 일으키지 않으면서 NTM이 기도에 감염될 수 있을 것으로 생각하고, 이러한 상태를 “집락” 상태라고 하였다. 이는 공동이 없고 단순흉부방사선촬영에서 병변의 범위가 크지 않고 수개월간 안정된 상태를 보이며, 객담에서 *M. avium complex*가 간헐적으로 분리되는 여성에서 주로 사용되어온 개념이다. 하지만 조직침범의 증거가 없다는 병리학적 연구결과가 지금까지 없었고, 최근 고해상도 전산화단층촬영을 이용한 연구에서 다병소의 기관지확장증과 동반된 다발성 결절성 병변이 특징적으로 관찰되며 이 중 결절성 병변은 NTM 감염에 의한 육아종성 질환이라는 것이 밝혀졌다. 조직침범이 없는 진정한 의미의 “집락”은 과거에 생각했던 것보다 매우 드문 것으로 최근에는 여기고 있다.

1997년 미국흉부학회에서는 NTM 폐질환의 진단기준을 개정하여 제시하였다(표 9-3). 미국흉부학회의 진단기준을 요약하면 다음과 같다. 이 기준은 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 흉부엑스선에서 침윤성, 결절성 또는 공동성 병변이 있거나 고해상도 전산화단층촬영에서 다병소의 기관지확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절을 가진 환자에 적용된다. 첫째, 최근 12개월 동안 3회의 객담 혹은 기관지세척액 검사를 시행하였을 때 도말이 모두 음성인 경우는 3회 모두 동일한 균이 배양되어야 하고, 도말 양성인 경우에는 2회 동일한 균이 배양되어야 한다. 둘째, 객담 검사에서 균이 발견되지 않아 기관지내시경을 통해 얻은 기관지세척액을 검사한 경우에는 2+ 이상의 도말 양성인 배양이 양성이거나 또는 2+ 이상의 배양양성을 보여야 한다. 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지세척액에서 배양이 양성이어야 한다.

1997년 미국흉부학회의 NTM 폐질환 진단기준이 현재 세계적으로 가장 널리 사용되는 기준이다. 미국흉부학회의 진단기준은 최소한 3회 이상의 객담배양검사와 균 동정검사 그리고 경기관지 폐생검을 포함한 침습적인 기관지내시경 검사의 시행에 많은 강조점을 두고 있다. 특히 공동이 동반되지 않은 NTM 폐질환에서 이러한 점은 더욱 강조되는데 공동이 동반되지 않은 NTM 폐질환은 객담 검사에서 도말 양성을 기대하기 어렵고, 배양도 음성인 경우가 많기 때문이

다.

NTM 폐질환은 방사선학적 이상소견의 변화속도가 매우 느리다. 따라서 객담에서 NTM이 분리되었을 때 그 임상적 의의를 평가할 때 충분한 추구관찰기간이 매우 중요하다. 수개월 간격을 두고 얻은 방사선촬영소견이 변화가 없다고 하여 NTM 폐질환이 아니라고 할 수는 없다. NTM 폐질환의 진단이 지연되는 경우는 흔히 발생하며, 방사선학적 소견의 변화가 수년이 지난 후에 발견되는 경우도 많다. 폐조직 검사를 시행하지 않는 상황에서 객담에서 분리된 NTM의 임상적 의의를 정확히 평가하기 위해서는 수년 이상의 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추구관찰이 필요할 수도 있다. 이는 특히 발병력이 상대적으로 큰 *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. abscessus* 등이 분리되었을 때 더욱 그러하다.

5. 도말, 배양과 동정, 억제감수성검사

결핵균을 발견하기 위해 사용하는 항산균 도말 검사와 배양 검사는 대부분의 NTM에 그대로 적용할 수 있다.

항산균 도말 검사에서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. 때문에 NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 미국에서는 객담 항산균 도말 검사에서 양성을 보인 경우에는 핵산증폭검사를 시행하여 이 검사에서 양성을 보일 때는 폐결핵으로 잠정진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다.

항산균 도말 양성 객담에서 NTM의 분리비율은 국가와 지역 그리고 연구된 시기에 따라 다르다. 아시아와 아프리카 등 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 객담 항산균 도말 양성은 대부분 폐결핵을 의미하였지만, 미국 등 상대적으로 NTM 폐질환의 빈도가 높은 국가에서는 항산균 도말 양성 객담의 30-50%까지 NTM이 분리되고 있다. 국내에서도 최근에는 항산균 도말 양성 객담의 5-10%에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리되고 있어, 우리나라에서도 객담 항산균 도말 양성 환자에서 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야만 하며, 필요한 경우 결핵균에 대한 핵산증폭검사를 이용하여 초기에 폐결핵과 NTM 폐질환을 구별하여야 할 것이다.

NTM의 배양을 위해서는 결핵균 배양에 사용하는 배지를 사용한다. 미국에서는 임상검체를 고체배지와 액체배지 모두에서 배양하도록 하고 있다. 액체배지는 고체배지에 비해 배양까지의 시간을 단축하고, 더 많은 종류의 NTM을 분리할 수 있다. 하지만 우리나라에서는 아직까지 많은 검사실에서 고체배지만을 사용하고 있는 실정이다.

전통적으로 NTM은 색소침착, 성장속도, 생화학적 검사에 대한 반응에 따라 균 동정을 해왔다. 전통적인 생화학적 검사는 수 주 이상의 시간이 소요되기 때문에, 최근에는 DNA 표지자, 고압력 액체크로마토그래피(high-pressure liquid chromatography), polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis 등을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있다. 현재 일부 균종에 대해서는 상업화된 DNA 표지자가 생산되고 있다.

약제감수성검사는 결핵균에 비해 시행이 힘들고 또한 그 해석이 어렵다. 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 NTM에서는 시행할 필요가 없다. 이는 시험관내 약제감수성검사 결과와 실제 치료효율과의 관련성이 낮기 때문이다.

*M. avium complex*는 결핵균의 약제감수성을 결정하는 농도에서는 INH, RMP, EMB, SM 등의 항결핵제에 거의 대부분 내성을 보인다. 따라서 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 권장되지 않는다. 하지만 이전에 marolide를 포함한 치료를 받은 병력이 있거나 균음전 후 재발한 환자에서는 clarithromycin에 대한 감수성검사를 시행한다.

*M. kansasii*는 치료 도중 RMP에 대한 내성을 획득할 수 있다. 과거치료력을 정확히 알 수 없는 경우에는, 검체에서 분리된 *M. kansasii*에 대해서 RMP에 대한 감수성검사를 시행하도록 권장되고 있다. 또한 치료 중 객담 균음전에 실패하거나 재발한 환자에서도 RMP에 대한 감수성검사를 시행한다. INH, EMB 등 다른 항결핵제에 대해서는 감수성검사를 시행할 필요가 없다. RMP에 감수성을 보이는 경우에는 INH와 EMB 등 약제가 시험관내 감수성검사결과와 상관없이 치료효과를 보이기 때문이다. RMP에 내성을 보이는 경우에는 ciprofloxacin, ofloxacin, clarithromycin, EMB,

SM, sulfonamide 등에 대해 추가로 감수성검사를 시행할 수 있다.

신속 성장균은 치료실패나 재발한 경우 외에도 임상적으로 의미가 있다고 생각되는 모든 분리된 균주에 대해 감수성 검사를 시행한다. 이때 사용하는 약제는 다른 NTM과 다르다. *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 등은 대부분의 항결핵제에 내성을 나타내기 때문에 AMK, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, sulfonamide 등에 대한 감수성 검사를 시행한다.

6. *M. avium complex* 폐질환

*M. avium complex*은 전세계적으로 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. *M. avium*과 *M. intracellulare* 두가지 균종이 *M. avium complex*에 속한다. AIDS 환자에서 *M. avium complex* 감염증은 주로 파종성 질환으로 발생하며 원인균으로 *M. avium*이 90% 이상을 차지하지만, 면역저하가 없는 환자에서는 주로 폐질환이 발생하며 70% 이상의 원인균이 *M. intracellulare*이다. 하지만 이 두 균종은 치료나 예후의 측면에서 차이가 없기 때문에 *M. avium complex*로 통칭하고 있다.

M. avium complex 폐질환의 증상과 징후는 비특이적인 경우가 많다. 또한 질환의 경과를 예측하기 힘들다. 일부 환자에서는 병의 진행경과가 빠르고, 일부 환자에서는 수년 동안 임상적으로 방사선학적으로 비교적 안정된 상태를 유지하기도 한다. 이러한 차이는 *M. avium complex* 폐질환이 두 가지 서로 다른 임상적 형태로 나타나기 때문이다.

M. avium complex 폐질환은 "상엽 공동형(upper lobe cavitory form)"과 "결절 기관지확장증형(nodular bronchiectatic form)"이라는 서로 다른 두 가지 임상상을 갖는다. 상엽 공동형은 과거부터 가장 잘 알려져 왔던 질환으로 주로 오랜 기간의 흡연력과 음주력이 있는 중년 이상의 남성에서 발생하고, 만성폐쇄성폐질환, 기존의 폐결핵 등 기저질환을 대부분 갖고 있다. 단순흉부엑스선 촬영에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다. 공동은 흔히 폐첨부의 늑막비후와 동반되며, 공동의 크기가 작고 벽이 얇다. 기관지를 통해 질병이 진행하여 결절성 병변이 동반되기도 한다. 림프절 비대와 흉수는 드물다. 이러한 형태의 *M. avium complex* 폐질환은 치료를 하지 않으면 수년 이내에 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행된다.

M. avium complex 폐질환의 두번째 형태는 결절 기관지확장증형으로 이는 1980년대 후반에서야 알려진 질병이다. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 단순흉부방사선촬영에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)를 침범하며 폐 양측 하부에 결절과 침윤을 보인다.

과거에는 이 질환을 *M. avium complex* 폐질환이라고 생각하지 않았고, 기관지확장증이 있는 환자에서 *M. avium complex*가 집락균으로 존재한다고 이해하였다. 최근 고해상도 전산화단층촬영을 이용한 연구에서 이 질환의 특징적인 방사선학적 소견이 발견되었는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 결절이다. 이러한 방사선학적 병변은 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 나타내는 것으로 *M. avium complex*가 집락균으로 존재하는 것이 아니라 폐조직을 침범하였다는 것을 의미한다.

이러한 새로운 형태의 *M. avium complex* 폐질환을 결절 기관지확장증형이라고 하며, 최근 미국과 일본 그리고 국내보고에서는 전체 *M. avium complex* 폐질환의 50% 가량을 차지하여 상엽 공동형과 발생률이 같다고 한다.

결절 기관지확장증형의 *M. avium complex* 폐질환은 상엽 공동형에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 단순흉부방사선촬영에서 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5-10년 정도의 장기간의 추구관찰이 필요하기도 하다. 또한 과거에는 기관지확장증을 의미 가지고 있는 환자에서 *M. avium complex* 감염이 일어난다고 생각했지만, 적어도 일부 환자에서는 기존의 기관지

확장증이 더욱 진행하고, 새로운 부위에 기관지확장증이 발생하는 것이 보고되면서, *M. avium complex* 감염 자체가 기관지확장증의 원인일 수 있다는 주장도 있다.

결절 기관지확장증형에서는 객담 배양 검사에서 *M. avium complex*이 항상 분리되지 않고 간헐적으로 양성을 보이며, 배양이 되더라도 집락수가 많지 않다. 이와 달리 상엽 공동형은 대부분 도말 양성과 배양 양성을 보인다. 이러한 객담 검사 소견은 결절 기관지확장증형의 *M. avium complex* 폐감염이 질병으로 인식되지 않고 오랫동안 집락상태로 여겨졌던 한 이유이기도 하다. 이렇게 객담 배양검사의 민감도가 낮기 때문에 이 환자들에서 *M. avium complex* 폐질환을 진단하기 위해서는 기관지내시경을 통한 경기관지 폐생검 등 침습적인 진단방법을 적극적으로 사용해야 한다.

일반적으로 객담에서 2회 또는 3회 이상 *M. avium complex*가 배양된 환자는 거의 대부분 *M. avium complex* 폐질환을 가지고 있다. “집락”이라는 개념은 잘못된 것이며, 임상 의사가 구별해야 하는 것은 집락상태와 질병이 아니라, 빨리 치료를 시작해야 하는 환자와 증상이 경미하여 치료를 서두르지 않아도 되는 환자일 것이다. 증상과 방사선학적 병변이 경미하거나 또는 다른 질환으로 인해 치료를 하지 않고 관찰을 하기로 결정한 환자는 정기적인 객담 검사와 흉부방사선촬영, 전산화단층촬영을 시행하면서 장기간의 추후관찰이 필요하다. 어느 시기에서는 폐질환이 진행하여 증상과 방사선학적 소견이 악화될 수 있기 때문이다.

M. avium complex 폐질환의 치료는 여러 약제를 장기간 사용해야 한다. 따라서 약제 부작용의 발생 가능성이 높다. 또한 가장 효과적인 치료법도 아직까지 확실히 확립되지 않은 상태이다. 이러한 이유 때문에 *M. avium complex* 폐질환의 치료는 호흡기 질환, NTM 폐질환에 대해 경험이 많은 의료진이 담당하는 것이 바람직하다.

대부분의 일차 항결핵제는 *M. avium complex* 균주에 대해서 시험관내 효과가 결핵균의 1/10-1/100에 불과하다. 과거 INH, RMP, EMB, SM 등의 병합치료가 사용되었지만 치료효율이 낮고, 재발률도 높았다. 1990년대 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide가 치료에 사용되기 시작하면서 치료효율이 높아졌다.

M. avium complex 폐질환의 치료는 clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg) 그리고 EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 병합투여하는 것이다. 체중이 적거나 70세 이상의 고령인 환자는 clarithromycin 250 mg을 1일 2회 투여하거나 azithromycin 250 mg을 1주일에 3회 투여하는 것이 부작용이 적고 환자가 보다 잘 견딜 수 있다. 객담 도말 양성이거나 공동을 동반한 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 SM을 투여하는 것을 고려한다. 치료기간에 대해서는 객담 배양 음전이 되고 이것이 최소한 12개월 지속될 때까지 치료하는 것이 권장된다.

치료를 시작한 후 3-6개월 이내에 임상적 호전을 보이며, 대부분 6개월 이내에 객담 배양이 음전된다. 만약 이 기간 동안 호전이 보이지 않으면 환자의 낮은 순응도 때문인지 아니면 macrolide에 대한 내성 때문인지 알아보아야 한다. Macrolide에 대해 내성을 보이는 *M. avium complex* 폐질환에 대한 치료는 clofazimine, ciprofloxacin, ofloxacin, CS, PTH, AMK 등 여러 약제를 사용하게 되지만 치료성적이 좋지 않다. 만약 부작용 등으로 환자가 계속 약을 복용할 수 없거나 분리된 균이 macrolide에 내성을 보이면서 병변이 한쪽 폐에 국한되어 있다면 폐절제술을 고려한다.

7. 신속 성장형 NTM 폐질환

폐질환을 일으키는 신속성장형 NTM은 크게 *M. chelonae/abscessus* group과 *M. fortuitum* group으로 나뉘어진다. 신속성장형 NTM의 명명법은 미생물학의 발전에 따라 계속 변하고 있으며, 이것이 때로는 임상 의사에게 혼란을 일으키기도 한다. 예를 들어 *M. abscessus*는 과거에는 *M. chelonae subspecies abscessus*, *M. chelonae subspecies abscessus* 등으로 명명되어지다 1990년대 초 *M. abscessus*로 분리되었다. 신속성장형 NTM에 의한 폐질환은 대부분 *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 세 균종에 의해 이루어진다. 이중 *M. abscessus*가 원인균의 80% 이상 그리고 *M. fortuitum*이 15%를 차지한다. *M. abscessus*는 *M. fortuitum*에 비해 병원성이 높다. 따라서 *M. abscessus*가 객담에서 한 차례 분리된 경우는 *M. fortuitum*이 한 차례 분리된 경우에 비해 실제 폐질환을 가지고 있

을 가능성이 더 높다.

신속성장형 NTM 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다. 폐결핵과 NTM 폐질환을 포함하여 이전의 항산균 감염증, 낭포섬유화증(cystic fibrosis), 만성적인 구토를 동반한 위식도 질환 등 동반질환을 가진 환자는 전체 환자의 40%에 불과하다. 하지만 50세 이전 특히 40세 이전 신속성장형 NTM 폐질환이 발생하는 환자는 대부분 기저질환을 가지고 있다. 증상은 기침, 발열, 객혈, 객담 등이 흔히 동반된다. 기저질환을 동반하지 않은 *M. abscessus* 폐질환은 병의 진행이 매우 느려, 증상 발생부터 진단까지 평균 2년 이상이 소요된다. 기저질환 특히 위식도질환이 동반된 경우는 상대적으로 병의 진행이 빠르다.

단순흉부엑스선 촬영에서 흔히 관찰되는 소견은 양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다. 양측성으로 여러 폐엽을 침범하지만 상엽을 침범하는 경우가 다소 많다. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 *M. avium complex* 폐질환의 nodular bronchiectatic form과 유사한 소견을 보인다.

흉미립계도 *M. abscessus* 폐질환 환자의 15%는 과거 *M. avium complex* 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 *M. avium complex*가 객담에서 분리된다. 반대로 결절 기관지확장증형의 *M. avium complex* 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus*가 분리된다. 결절 기관지확장증형의 *M. avium complex* 폐질환과 *M. abscessus* 폐질환 환자는 중년 이상의 흡연을 하지 않는 여성에서 흔히 발생하고 기저질환이 없다는 점 등 임상적 특징과 기관지확장증과 동반된 다발성 결절이라는 방사선학적 특징 그리고 일부 환자에서는 *M. avium complex*과 *M. abscessus*가 함께 분리된다는 미생물학적 특징 때문에 아직까지 확실히 증명되지는 않았지만, 일부의 환자에서는 현재까지 밝혀지지 않은 공통된 면역기능의 이상이 *M. avium complex* 또는 *M. abscessus* 폐질환을 일으키지 않을까 관심을 모으고 있다.

M. abscessus, *M. chelonae*, *M. fortuitum*은 모든 항결핵제에 내성을 보이지만, AMK, cefoxitin, imipenem, clarithromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, sulfonamides, doxycycline, clofazimine 등 여러 항생제에 감수성을 나타낸다. 특히 *M. fortuitum*은 여러 경구용 항생제에 감수성을 보이기 때문에, 이러한 약제에 대한 감수성검사는 효과적인 치료를 위해 반드시 필요하다. 시험관내 감수성을 보이는 두가지 약제 이상으로 6-12개월 치료하며, 치료성적이 높다.

약제감수성검사에서 *M. abscessus*는 AMK, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에 감수성을 보인다. Clarithromycin을 이용한 단독치료는 균음전에 충분하지 못하다. AMK과 cefoxitin 등 정주용 항생제를 2-4주간 병합치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 하지만 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 지속하기는 힘들다. 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어렵다. 또한 정주용 항생제를 포함한 치료를 하더라도 내과적 치료만으로 객담 균음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려한다. 많은 환자에서 질병이 서서히 진행하기 때문에 일부 환자는 치료를 유보하기도 한다. 예를 들어 증상이 심하지 않고 공동이 없는 고령의 환자에서는 진단 후 바로 치료를 시작하는 것보다 폐질환의 진행이 심해지는 시점까지 환자를 치료없이 관찰하는 것이 더 권장되기도 한다.

8. *M. kansasii* 폐질환

다른 NTM과 달리 *M. kansasii*는 토양이나 하천 등 자연환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템 내에서 발견되며, *M. kansasii* 폐질환은 주로 도시 거주민에서 발생한다. *M. kansasii*는 미국과 일본에서는 *M. avium complex*에 이어 두 번째로 흔한 NTM 폐질환의 원인균이다. 일본에서는 이전에는 드물게 보고되던 *M. kansasii* 폐질환의 발생이 1970년대 후반 이후 빠르게 증가하고 있다. 우리나라에서 아직까지는 *M. kansasii*가 임상검체에서 분리되는 비율이 낮으며, 현재까지 확인된 폐질환 증례도 소수이다.

M. kansasii 폐질환은 임상상과 방사선학적 소견이 폐결핵과 매우 유사하다. 중년 이상의 남성에서 주로 발생하며, 50% 이상의 환자에서 흡연력과 만성폐쇄성폐질환 등의 기저질환이 동반되어 있다. 90% 이상의 환자에서 상엽에 공동이 동반된다. 공동의 벽이 폐결핵에 비해 얇고, 주위 폐실질의 침윤이 덜하다고 하지만 이러한 소견을 개별 환자에서 감별진단에 사용할 수는 없다.

과거 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 *M. kansasii*는 INH, RMP, EMB, SM 등 약제를 투여한 후 도달하는 혈중 치료농도에서 성장이 억제된다. *M. kansasii* 일부 균주는 결핵균의 약제감수성을 결정하는 농도에서는 INH와 SM 등에 내성을 보인다. 하지만 조금 더 높은 농도에서는 감수성을 보인다. 따라서 RMP를 제외한 INH, EMB, SM 등 다른 항결핵제에 대해서는 감수성검사를 시행할 필요가 없다. RMP에 감수성을 보이는 경우에 INH와 EMB 등을 함께 투여하면 이들 약제의 감수성검사결과와 상관없이 치료효과를 나타내기 때문이다.

RMP이 치료에 사용되기 이전에 *M. kansasii* 폐질환의 치료성적은 낮았다. 여러 항결핵제를 사용하여도 균음전율은 60-80%에 불과하였으며, 재발률도 10%에 달하였다. 하지만 RMP이 치료에 사용된 이후에는 균음전율이 100%에 달하며, 재발률도 1% 이하로 매우 낮다.

성인에서 *M. kansasii* 폐질환의 치료는 INH (300 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg), EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)을 매일 투여한다. 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여 보통 18개월을 치료한다. PZA는 *M. kansasii* 치료에 효과가 없다.

표 9-1. 비결핵 항산균의 분류 (Runyon 분류법)

자연 성장균 <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>	빛발색균(photochromogen) (1군)
<i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i>	암발색균(scotochromogen) (2군)
<i>M. avium complex</i> <i>M. avium, M. intracellulare</i> <i>M. terrae complex</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopi</i>	비발색균(nonchromogen) (3군)
신속 성장균 <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>	4군

표 9-2. 임상증후군에 따른 비결핵 항산균의 분류

임상 증후군	원인균	
	흔한 원인균	드문 원인균
폐질환	<i>M. avium complex</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>	<i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. smegmatis</i>
림프절염	<i>M. avium complex</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. malmoense</i>	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilum</i>
피부질환	<i>M. marinum</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. ulcerans</i>	<i>M. avium complex</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. haemophilum</i>
파종성 질환	<i>M. avium complex</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. haemophilum</i>	<i>M. abscessus</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. genavense</i> <i>M. simiae</i>

참고문헌

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.
2. British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Thorax 2000;55:210-8.
3. Field S K, Fisher D, Cowie R L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. Chest 2004;126:566-81.
4. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:623-32.
5. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol 2002;3:145-57.
6. Jeon K, Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY, Park YK, Bai GH. Recovery rate of NTM from AFB smear-positive sputum specimens at a medical centre in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:1046-1051.
7. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:277-94.
8. 고원중, 권오정. 비결핵성 마이코박테리아 폐질환의 치료. 결핵 및 호흡기질환 2004;56:5-17.
9. 고원중, 권오정, 함형석, 서지영, 정만표, 김호중 등. 호흡기 검체에서 분리된 비결핵성 마이코박테리아의 임상적 의의. 대한내과학회지 2003;65:10-21.
10. 이정연, 최희진, 이해영, 정은영, 허진원, 오연목 등. 한 대학병원에서 비결핵항산균의 분리 및 등정 실태. 결핵 및 호흡기질환 2005;58:385-91.

표 9-3. 비결핵 항산균 폐질환의 진단기준

<p>임상적 기준</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 합당한 증상과 징후 2. 다른 질환의 배제
<p>방사선학적 기준</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 흉부엑스선 침윤(2개월 이상 지속되거나 진행) 공동 결절(다발성) 2. 고해상도 흉부전산화단층촬영 다발성 소결절 다병소의 기관지확장증
<p>미생물학적 기준</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 최근 12개월 동안 3회의 객담 혹은 기관지세척액 검사를 시행한 경우 도말이 모두 음성인 경우는 3회 모두 동일한 균이 배양 또는 도말 양성인 경우에는 2회 동일한 균이 배양 2. 기관지내시경을 통해 얻은 기관지세척액을 검사한 경우 2+ 이상의 도말 양성이면서 배양이 양성 또는 2+ 이상의 배양 양성 3. 객담 혹은 기관지세척액 검사가 진단적이지 못하거나 다른 질환을 배제하지 못하는 경우 경기관지 폐생검 등 폐조직 배양 양성 또는 조직검사서에서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지세척액에서 배양 양성

표 9-4. 비결핵 항산균 폐질환의 치료

원인균	약제			폐절제술
	용량	투여간격	투여기간	
<i>M. avium complex</i>	Clarithromycin 500 mg 1일 2회 또는 azithromycin 250 mg 1일 1회	매일 투여	객담 배양 음전이 되고 이것이 최소한 12개월 지속될 때까지 치료	분리된 균이 macrolide에 내성을 보이면서 병변이 한쪽 폐에 국한되어 있는 경우 고려
	RMP 600 mg (체중 50 kg 미만일 때는 450 mg)	매일 투여		
	EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)± SM (심하거나 진행된 폐질환을 가진 환자에서 고려, 용량은 연령, 체중, 신기능 등을 고려하여 결정)	매일 투여 일주일에 2-3회 투여		
<i>M. abscessus</i>	Clarithromycin 500 mg 1일 2회 그리고 AMK 15 mg/kg 그리고	매일 투여 1일 1회 또는 2회로 분할하여 투여	정립되지 않은 증상이 있거나 진행되는 경우 2-6주 사용(억제요법)	병변이 국한된 경우 고려
	Cefoxitin 200 mg/kg (최대 1일 12g) 또는	분할하여 매일 투여		
	Imipenem 750 mg 1일 3회	매일 투여		
<i>M. kansasii</i>	INH 300 mg	매일 투여	최소한 12개월 동안의 배양음전 기간을 포함하여 18개월	일반적으로 고려되지 않음
	RMP 600 mg (체중 50 kg 미만일 때는 450 mg)	매일 투여		
	EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)	매일 투여		

X. 향후 연구 및 발전분야

본 진료지침을 작성하면서 외국에서는 이미 채택되어 사용되고 있으나 국내에서는 아직 보편화되어 사용되지 못하고 있어서 지침의 내용에서 제외된 부분들이 있다. 또한 외국과는 다른 역학상황에서 국내 자체의 자료가 부족하여 확정적인 지침안을 제시하지 못한 부분들이 있다. 향후 이러한 부분들에 대한 국내 연구가 뒤 따라야 할 것으로 생각된다.

이와 관련된 사항들을 간략하게 제목만 나열하고자 한다.

1. 복약확인치료(directly observed therapy, DOT)의 국내 적용 여부.
2. 간헐치료(intermittent therapy)의 국내 적용 여부.
3. 고정용량 복합제제(fixed-dose drug combination)의 국내 사용 여부.
4. HIV 감염자에서의 세부 치료지침.
5. 액체배지 사용의 권장/ 액체 및 고체배지의 동시 사용.
6. 중합효소연쇄반응 등 분자생물학적 방법 사용의 적응증에 관한 구체적 지침.
7. Isoniazid의 적정 용량.
8. 치료초기 공동성 병변이 있고 치료 2개월 말 시점에서 배양 양성인 결핵에서 적절한 치료기간.
9. 경증 도말 및 배양 음성 폐결핵에서 4개월 치료의 적절성 여부.
10. 재발환자에서 3개월 연장 치료의 적절성 여부.
11. Isoniazid 단독 내성 결핵에서 적절한 치료요법.
12. 다제내성 결핵의 치료에서 적절한 약물의 개수.
13. 비결핵 항산균 약제감수성 검사의 확립 및 치료법의 표준화.