

## 폐결핵의 재치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

이 정 희

### Retreatment of Pulmonary Tuberculosis

Jung Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

#### 정의 및 적응증

폐결핵 환자의 화학치료에 실패한 경우나 치료 성공 후 재발한 경우 재치료를 하게된다. 특히, 재치료시에는 1) 약제의 선택 2) 약제의 부작용 3) 환자의 관리 등에 있어서 초치료보다 훨씬 어려운 문제점을 가지고 있으므로 가장 바람직한 것은 초치료에 모두 성공해서 재치료 대상환자가 없어지는 것이라고 할 수 있다.

##### 1. 적응증

- 1) 치료실패 : 6개월 이상의 화학치료 후에도 계속 객담내에 결핵균이 배출되는 경우
- 2) 재발 : 균음전에 성공하여 치료를 종결한 후 다시 계속해서 재배균되는 경우
- 3) 흉부 X-선 검사 단독으로 재치료 적응증 여부를 결정할 수는 없다. 반드시 반흔병변, 기관지 확장증, 기관지폐렴, 폐농양, 폐암 등의 병변을 감별하여야 한다.

#### 항결핵 화학치료의 실패원인

화학치료의 실패원인에 대해서 그 동안 많은 연구보고가 있었으며 다양한 원인들이 제시된 바 있다.

그 중에서 Fox는 실패 원인을 다음과 같은 순으로 열거했다.<sup>1)</sup>

- 1) 부적절한 화학 요법 처방
- 2) 불완전, 불규칙 복용
- 3) 화학 요법의 조기중단
- 4) 화학 요법제의 부작용
- 5) 초회 내성균 감염
- 6) 병발증 또는 합병증의 부적절한 치료

그 후 Crofton은 Fox와 약간 다른 제안을 발표하였다.<sup>2)</sup>

- 1) 불규칙한 복용 및 약물흡수의 장애
- 2) 약제에 대한 내성
- 3) 불충분한 치료 기간
- 4) 환자의 방어능력 부족
- 5) 약제의 부작용

그외에도 많은 제안이 있겠으나 종합하여 보면, 가장 대표적인 실패의 원인들을 다음과 같이 설명할 수 있다.

##### 1. 부적절한 화학요법

Riley<sup>3)</sup>, Byrd<sup>4)</sup>, Leff등<sup>5)</sup>에 의해 많이 지적되었으며, 주로 약제의 단제치료 및 양제치료, 용량의 부적절, 부작용 관리의 잘못, 치료기간의 미흡, 재치료시 약제선정의 잘못, 약물의 필요없는 분복 등이 대표적인 요인이다.

2. 불규칙 치료 및 치료조기 중단

표 1에서 보듯이 임상시험에서는 좋은 치료 성적을 얻었으나 통상치료에서는 그에 미치지 못하는 저조한 성적이 나타난 것은 의사들의 열의가 결과에 얼마나 중요한 차이를 가져 오는가를 잘 보여주고 있다.

표 2에서는 치료 중단 이유의 대부분이 환자의 무지와 이해부족에 기인하는 것을 알 수 있다. 성공적인 치료를 위해서는 환자의 태도와 보호자 및 의사의 역할이 잘 조화되어야 한다는 것을 알 수 있다.

표 1. 임상대조시험성과 통상치료성적의 비교

치료처방 및 관리방법		대상자수	양성환자		음성환자		1년내 사망자	
			환자수	%	환자수	%	환자수	%
INH, Tb <sub>1</sub>	통상치료	89	62	70	16	18	11	12
	임상시험	172	135	78	32	19	5	3
SM, INH, Tb <sub>1</sub>	통상치료	86	65	76	13	15	8	9
	임상시험	85	82	96	1	1	2	3

Kent<sup>6)</sup>

표 2. 활동폐결핵 환자의 치료중단이유

중 단 이 유	전염성환자	비전염성환자
무지 무이해	45.9	64.9
자각증상이 없고 치유가 되었다.	16.1	24.0
자신은 결핵이 아니라고 믿고있다.	4.8	6.3
복약하기가 귀찮아서	4.0	3.4
의사에게 가기가 싫어서	10.4	11.0
일이 바빠서	7.3	15.4
기타	3.3	4.8
경제적 이유	0	2.4
의료상의 문제	49.2	24.5
주치의의 지시	42.7	13.9
기타	6.5	10.6
가정문제	4.0	7.9
불명	0.9	0.5

일본결핵예방회<sup>7)</sup>

3. 화학 요법제의 부작용

통상 치료약제에 의한 중독한 부작용은 거의 드물고 주로 재치료 약제로 이용되는 ethionamide 나 cycloserine 등에서 심한 중독부작용(toxic reaction)이 발생한다. (표 3)

4. 약제의 내성

1) 자연적으로 항결핵제에 내성균이 발생할 빈도는  $1 \times 10^{-5} - 10^{-6}$ 이다. 따라서 항결핵제를 두가지 병용할 경우 두 약제 모두에 대한 내성균이 발생할 빈도는  $1 \times 10^{-12}$ 의 매우 희박한 빈도이다.<sup>8)</sup> 그러므로 약제의 내성방지를 위하여 반드시 병용요법을 실행하여야 한다.

2) 약제 내성균에 의한 감염을 내성검사 결과없이 의심할 수 있는 경우는

- a) 균양성 환자가 치료 5~6개월 후에도 음전되지 않을 때
- b) 전에 치료경험이 있는 경우(특히, 단제치료 장기간 복용)
- c) 약제 내성 결핵균에 노출된 경우
- d) 약제 내성균이 유행하는 지역에서 감염된 경우

5. 병발증

규폐증, 당뇨병등의 병발증에 대한 치료를 함께 시행하여야 훌륭한 치료성적을 올릴 수 있다.

6. 환자의 방어능력 부족

결핵균에 의한 감염증에 대한 인체의 방어능력은 cell mediated immune response가 관여한다. 이에는 T-lymphocytes와 antigen-presenting cells로서 phagocytotic aciton을 하는 macrophages, vascular endothelial cells, dendritic cells, Langerhans cells의 작용에 의해 이루어지며 그 작용과정을 크게 5가지 단계로 나눌 수 있다.<sup>9)</sup> (그림 1)

Site 1: T-lymphocyte의 stem cells에 이상이 있는 경우

표 3. 항결핵제의 흔한 부작용과 검사방법

약제	흔한부작용	검사방법	비교
Isoniazid	말초신경염 간염 과민반응	SGOT/ SGPT (정기적으로 는 시행치 않 는다)	
Rifampicin	간염 발열반응 드물게는 용혈성 빈혈 ·급성신부전	SGOT/ SGPT (정기적으로 는 시행치 않 는다.)	콘택트렌즈의 변색이 올 수 있다.
Streptomycin	제 8 뇌신경 장애 신기능장애	전정(前庭)기 능검사 audiogram (처음에 검사) BUN 및 creatinine	노인이나 신 기능 장애자 에서는 거의 쓰지 않는다
Pyrazinamide	요산과잉증 간독성	요산 SGOT/ SGPT	
Ethambutol	시신경염 피부발진	적록색신(赤 綠色神)검사 시력검사	신기능 장애 자나 시력검 사가 어려운 경우에는 조 심해서 쓴다.

Capreomycin	제 8 뇌신경 장애 신독성	전정기능검사 audiogram (처음에 검 사) BUN 및 creatinine	신기능 장애 시에는 거의 쓰지 않는다.
Kanamycin	청신경장애 신독성 전정경신장 장애 (드물다)	신기능검사 audiogram (처음에검사) BUN 및 creatinine	신기능 장애 자에게는 거 의 쓰지 않는 다.
Ethionamide	위장장애 간독성 과민반응	SGOT/ SGPT	임신중에는 사용하지 않 는다.
PAS	위성장애 과민반응 간독성 나트륨부하 (sodium load)	SGOT/ SGPT	
Cycloserine	정신병 성격변화 경련 발진	심리학적 검 사	알콜은 정신 과적 문제를 더욱 가중시 킬 수가 있 다.

American Thoracic Society (1984)

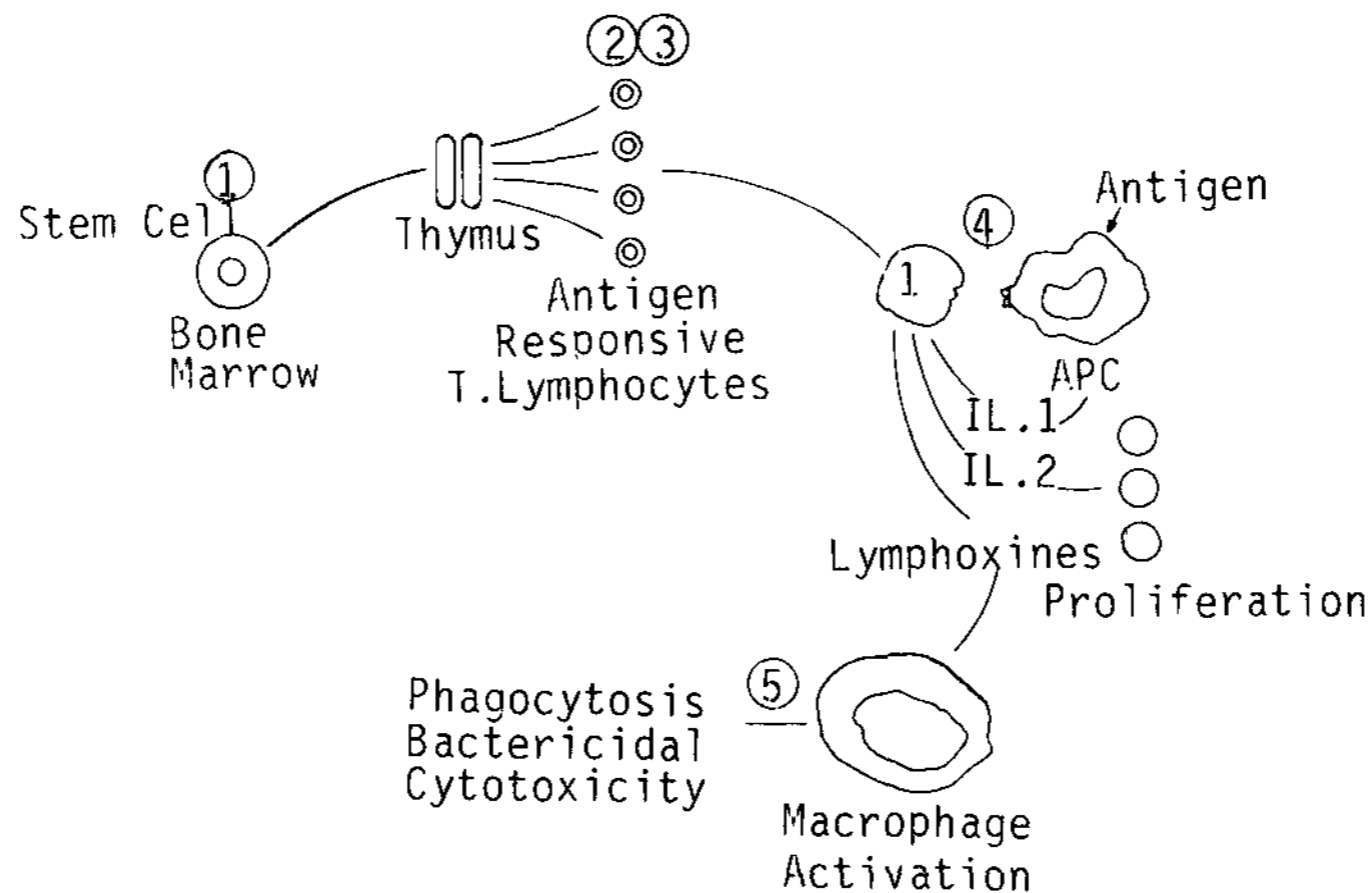


그림 1. T-임파구계의 작용단계.



용하는 것이 원칙이다.

2) 약제의 선택에 있어서 내성검사 결과가 매우 중요하나, 검사성적과 임상경과나 치료 효과가 반드시 일치하지는 않는다. 따라서 내성검사 성적에만 의존하지 말고, 임상경과에 맞추어서 약을 선택하는 것이 좋다.

a) 전 치료 약제를 계속 투여하는 경우

① 표준처방으로 치료하여 객담검사 결과 음전되고 흉부 X-선 검사상 호전되어 치유되었다가 다시 재발한 경우

② 전 치료약제를 2개월 미만 기간동안 복용하였을 경우

③ 환자상태가 중증이 아니며 내성검사서 감수성으로 나온 경우

b) 새로운 약제를 투여하는 경우

① 초치료시 2가지 이하의 약제로 처방 받은 경우

② 치료 후 5~6개월이 지나도 계속 균양성인 경우

③ X-선 검사상 악화되었을 경우

④ 장기간 불규칙한 복용을 한 경우

c) 감수성균 재발인지 내성균 재발인지를 추정할 수 없을 경우에는 우선 과거에 사용한 약제를 써서 경과를 보면서 내성검사 결과를 보고 처방을 조정한다. 단, 병증이 중할때는 처음부터 과거에 사용하지 않았던 약제들의 병용처방으로 시작한다. 전에 쓴약과 새약을 혼용하는 실수는 범하지 말아야 한다. 이것은 새약에 대한 내성을 쉽게 유발시키기 때문이다.

### 3. INH 첨가여부의 문제

1) 국제 항결핵 연맹(1969, 1976) : “치료 효과에 도움을 항상 주지는 않으며 첨가하지 않는 것이 좋다”

2) Moulding<sup>11)</sup> : Isoniazid의 대량투여를(1-1.5g) 시도하여 고무적인 결과를 얻었다. (Table 4)

이상 상반된 견해를 보아, 투여시에는 대량투여를 부작용 없는 한도내에서 시도해 볼만하다.

**Table 4. Results of Ethionamide and Pyrazinamide for Retreatment of isoniazid-resistant Disease with and Without High-dose Isoniazid.**

	Conversions without relapse		significance*
	ETA & PZA & high dose INH	ETA & PZA alone	
All patients†	20 of 29 (69%)	3 of 14 (21%)	p<0.002
All patients excluding 3 who were converted by surgery	17 of 26 (66%)	3 of 14 (21%)	p<0.005
Non-surgery patients	14 of 23 (61%)	3 of 10 (30%)	p=0.05

† Patients were followed for 0 to 27 months.

# P values were calculated using the one-tail, normal approximation for the comparison of independent binomial proportions.

### 4. 재치료 약제의 부작용

1) 재치료 약제들은 중독 부작용의 발생율이 높으므로 반드시 사전에 간기능검사, 신기능검사와의 임상검사와 관련되는 기왕력의 문진, 이학적 관찰 등을 실시해야 한다.

2) 부작용에 따른 환자의 고통에 대하여 이해와 함께 끊임없는 격려와 감독이 필요하다.

3) 수술적응증 여부를 검토해야 한다.

### 재치료 처방

1) 과거에 병용한 일이 없는 새약으로 처방하는 것이 원칙이나 초치료약제 외에는 항균효과가 약하고 부작용의 발현빈도가 높아 약제선택에 문제점이 많다. (표 5)

2) 과거 치료력과 세균검사실적(내성검사 포함)을 반드시 세밀히 검토하여 각 환자 별로 그에 맞는 처방을 하여야 한다.

표 5에서와 같이 추천 재치료처방이 발표되어 있으나 I, II, III은 대개 초치료에 사용하는 약제들이 포함되어 있어 IV가 많이 이용되고 있다.

표 5. 국제항결핵연맹 치료위원회 추천재치료 처방(1976)

초기 집중 치료		계속(유지)치료		총치료 기간(월)
약제병합	리듬 기간(월)	약제병합	리듬	
주 재치료 처방				
(I) RMP+EMB	매일 1~3	RMP+EMB	매일, 주 2회	12~18
(II) RMP+EMB+ETA	매일 1~3	RMP+EMB	매일, 주 2회	12~18
(III) SM+PZA+PAS	매일 6	PZA+PAS	매일	18
기타 재치료 처방				
(IV) ETA+PZA+CS	매일 1~3	ETA+PZA 또는 ETA+CS	매일	12
(V) ETA+CS+KM	매일 1~2	ETA+CS 또는 ETA+PZA	매일	12

RMP: rifampicin EMB: ethambutol ETA: ethionamide (또는 prothionamide)  
SM: streptomycin PZA: pyrazinamide CS: cycloserine KM: kanamycin

### 치료 약제

화학치료 초기 시대에는 재치료에 사용할 수 있었던 약제의 효과도 낮았고 종류도 적어서 어려운 점이 많았으나 ethionamide가 개발된 후 ethionamide + pyrazinamide + cycloserine의 삼제 병용요법에 의해 어느 정도 치료효과는 기대할 수 있었지만 약의 부작용이 문제가 되었다.<sup>12,13)</sup> 그 후 ethambutol과 rifampicin이 개발되어 이 두 약제의 병용으로 부작용도 적고 치료효과도 월등히 좋아졌으나<sup>14,15)</sup> 곧 이들 두 약제는 초치료에 쓰여지게 되었다. 다시 ethionamide+pyrazinamide+cycloserine의 시대로 역행하였으며 최근에는 pyrazinamide 마저 초치료에 사용되어 재치료약제 선택에 어려움을 주었으나 최근 새로운 약제가 계속 개발되고 있으며 또한 환자의 면역기능을 강화하는 약제들의 사용에 대한 많은 연구들이 보고되고 있다.

#### 1. 화학요법의 새로운 시도

1) Aminoglycosides : 새로이 개발된 Aminoglycosides 제제들의 내성결핵균에 대한 효과가 입증되고 있으나 부작용의 빈도가 높고 주사투여를 해야한다는 단점이 있다.

2) Beta lactam compounds : 결핵균이 beta lactamases를 생성하는것은 밝혀졌으나 이 약제들의 항결핵균 효과는 아직 확실하지 않다. 예) carbapenems, penems

3) Long acting sulfones and sulfonamides : dapson과 sulfadoxine등이 항결핵균 효과가 있다는 가설이 있으나 이에 대한 연구는 아직 미비한 편이다.

4) Rifamycins : rifabutine과 rifapentine등의 효과가 소개되었으며 rifampin 내성균에 대하여도 효과가 있다고 한다. half-life가 길고 bactericidal activity가 높은것으로 되어있으나 아직 더 많은 연구가 필요하다.

5) 4-Quinolones : ciprofloxacin 과 ofloxacin 이 소개되어 ofloxacin의 경우 이미 많은 임상성적이 보고되어 사용이 점점 늘고 있다. 이 약제들은 경구 및 비경구 투여가 가능하고 조직침투력과 half-life가 길다는 점, 광범위한 항균 spectrum을 갖고 있는 점 등, 많은 장점을 지니고 있다.

#### 2. Immunomodulation

환자가 면역기능을 강화하는 몇가지 시도들이 이루어지고 있다.

1) Transfer factor : 결핵균에 반응이 없는 T-lymphocyte를 활성화 시켜 lymphokines 생성

과 cytotoxic activity를 갖게한다.

2) Indomethacin : M. avium complex에 의한 감염과 M. tuberculosis에 의한 감염의 일부 환자에서 수는 정상이나 기능이 suppression된 T-lymphocyte의 기능을 정상화시키는 효과가 있다.

3) Cholinergic agonist : bethanechol 이 M. fortuitum에 의한 감염의 치료에 bactericidal activity를 증가시켰다는 보고가 있다.

4) Psychological amplication of host responses : 정신적인 stress가 결핵감염에 대한 저항력을 떨어뜨린다는 보고가 있으며 enkephalins과 endorphins등의 제제가 immunomodulator로 작용할 수 있다고 소개된 바 있다.

## REFERENCES

- 1) Fox W: General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 47:49, 1972
- 2) Crofton J: Failure in the treatment of pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 55:93, 1980
- 3) Reley RL: Rising tuberculosis rate in Baltimore city. Amer Rev Resp Dis 113:577, 1976
- 4) Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA, Wilder NJ: Treatment of tuberculosis by the nonpulmonary physicians. Ann Int Med 86:799, 1977
- 5) Leff AR, Leff DR, Brewin A: Tuberculosis chemotherapy practice in major Metropolitan Health Department in the United States. Amer Rev Resp Dis 123:176, 1981
- 6) Kent PW, Fox W, Miller AB, Nunn AJ, Tall R, Mitchison DA: The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: A comparison of the results achieved in controlled clinical trials with those achieved by the routine treatment services. Tubercle, 51:24, 1970
- 7) 「結核治療を確實に行なうには」メデイカルカソフアレソスシーズ別冊5, 結核豫防會 1972
- 8) MacGregor RR: Treatment of mycobacterial disease of the lungs caused by mycobacterium tuberculosis. In: Fishman AP, eds. Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. p1869, McGraw-Hill Book Co, 1988
- 9) Hopewell P, et al: Improving treatment for tuberculosis. Amer Rev Resp Dis, 134:401, 1986
- 10) 대한결핵협회, 대한결핵학회 : 결핵 p233, 1984
- 11) Moulding TS: Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? Amer Rev Resp Dis 123: 262, 1981
- 12) Horsfall PAL: Treatment of resistant pulmonary tuberculosis in Hong Kong with regimens of second-line drugs. Tubercle 53:166, 1972
- 13) Zierski M, Zachara A: Late results in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. Tubercle 51:172, 1970
- 14) Aquinas SM, Citron KM: Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy. Tubercle 53:153, 1972
- 15) Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/ Brompton Hospital/British Medical Research Council: A controlled trial of daily and intermittent rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis: results up to 30 months. Tubercle 56: 179, 1975