

□ 증 설 □

다제 내성 결핵의 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

안 철 민

Treatment for Multi-drug Resistant Tuberculosis

Chul Min Ahn

Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

서 론

결핵은 지난 한 세기 동안 사망율이 높은 질환의 하나로 나타났으며 매년 약 300 만명이 이 질환으로 사망한다고 보고되어 있다¹⁾. 그리고 세계적으로 매년 약 880 만명이 새로이 결핵균에 감염되고 이중 매주 50,000 예, 매일 7,000 예, 그리고 매 시간 1,000 예 이상이 결핵으로 사망하고 있다^{2,3)}. 선진국에서는 최근 AIDS의 출현과 경제 사정의 악화로 결핵의 발생률이 높아진 반면⁴⁾, 개발도상국에서는 결핵의 정도가 심해져 온 경향이 있다. 이것으로 미루어 보아 결핵은 현재 지구촌의 비상 상태에 처해 있음을 알 수가 있다. 현재 결핵은 6개월 단기로 치료되고 있는데⁵⁾, 즉 처음 2개월간은 한 가지 약제에 내성이 생기는 것을 막기 위해 isoniazid(INH), rifampin(RFP), pyrazinamide(PZA), ethambutol(EMB) 혹은 streptomycin(SM)의 네 가지 약제로 치료하고, 나머지 4개월간은 그래도 남아 있는 결핵균을 퇴치하기 위해 INH, RFP 두 가지 약제를 투여하게 된다. INH, RFP는 결핵 치료에 효과가 가장 우수한 약으로 두 가지를 동시 투여하면 치료를 시작한 지 2

개월 이내에 결핵균의 99% 이상을 죽일 수 있다. 만약 이 두 가지 약물과 병용하여 PZA를 추가하면 이 약물이 멸균 효과가 크기 때문에 상기 두 가지 약물에 의해 치료가 되지 않던 결핵균을 죽일 수가 있다. 이런 효과로 결핵의 치료 기간은 과거 18개월에서 현재 6개월로 단축할 수가 있었다. 단기 화학 요법은 결핵 치료의 근간으로 자리잡고 있는 데⁵⁾, 만약 의사가 처방을 잘하고, 환자가 처방한 약을 잘 복용하면 결핵은 거의 대부분 완치가 가능한 질환이다. 선진국에서 결핵의 발생률은 감소 추세에 있다가 최근 다시 증가되고 있는 데, 그 이유는 항결핵제에 내성이 생긴 균주가 새로 출몰했기 때문이라고 여겨진다. 그리고 이러한 저항균주의 출현은 일차적으로는 의사가 처방을 잘못했기 때문이고, 이차적으로는 환자가 약을 제대로 먹지 않았기 때문이며, 그리고 후천성 면역결핍증으로 인한다고 설명할 수 있다. 후천성 면역 결핍환자에서 객담 배양 양성인 결핵 환자의 다제내성 결핵균주는 약 42%에서 발견되어 매우 높은 비율을 차지하고 있고 사망율이 50-80%로 아주 높으며, 진단에서 사망까지의 기간이 4-16주로 비교적 짧은 특징이 있다⁶⁾. 만약 이러한 내성 균주가 출몰한 것을 늦게 알게 되면

Table 1. Prevalence of tubercle bacilli resistant to the drugs for tuberculosis chemotherapy

Drug resistance	1995	1990	1985	1980	1975	1970	1965
Total No. of culture positive	131	113	170	118	188	107	71
One drug or more	13(9.9)	31(27.4)	60(35.3)	56(47.5)	72(38.3)	42(39.3)	27(38.0)
INH+	12(9.2)	29(25.7)	49(28.8)	52(44.1)	67(35.6)	39(36.4)	18(25.4)
RFP+	7(5.3)	8(7.1)	22(12.9)	2(1.7)	-	-	-
SM+	4(3.1)	10(8.8)	12(7.1)	18(15.3)	35(18.6)	21(19.6)	11(15.5)
EMB+	5(3.8)	7(6.2)	14(8.2)	23(19.5)	-	-	-
PZA	3(2.3)	2(1.8)	7(4.1)	-	-	-	-
Two drugs or more	8(6.1)	19(16.8)	28(16.5)	36(30.5)	47(25.0)	24(22.4)	6(22.2)
INH. RFP+	7(5.3)	8(7.1)	18(10.6)	2(1.7)	-	-	-
INH. SM+	3(2.3)	9(8.0)	7(4.1)	15(12.7)	32(17.0)	19(17.8)	4(5.6)
INH. EMB+	5(3.8)	7(6.2)	14(8.2)	21(17.8)	-	-	-
Three drugs or more	6(4.6)	11(9.7)	17(10.0)	20(16.9)	19(10.1)	14(13.1)	1(1.4)
INH. RFP. PZA+	3(2.3)	2(1.8)	4(2.4)	-	-	-	-

*Figures in parentheses are percentages

결핵 치료의 시작이 늦어지게 되며 따라서 환자의 생존가능성이 그만큼 줄어들게 되며 아울러 다제 내성 결핵이 폭발적으로 발생하게 되므로 다제 내성 균주의 빠른 진단이 매우 중요하다. 다제 내성 결핵이란 최소한 INH, RFP를 포함하여 두 가지 약제 이상에 동시 내성이 생긴 경우로 정의할 수 있으며 내성의 기준은 약제가 포함된 배지에서 자란 결핵 균주의 수가 약제가 포함되지 않은 배지에서 자란 균주수의 1%를 초과할 때를 정의한다⁷⁾. 현재 대부분의 나라에서 다제 내성 결핵이 발생하였는데, 이를 자세히 살펴보면 네팔이 48.0%로 가장 높으며, 다음은 인디아가 33.8%, 뉴욕이 30.1%, 볼리비아가 15.5%로 보고하였고, 1995년도 우리 나라 결핵실태 조사에서는 한가지 이상의 약제에 대한 내성은 9.9%며 INH와 RFP를 포함한 두가지이상의 약제 내성율은 5.3%라고 보고하였다⁸⁾(Table 1).

다제 내성 결핵이 생기는 기전

내성은 일차성 내성과 이차성 내성으로 구분할 수 있

으며 일차성 내성이란 항결핵 약제로 한번도 치료 받은 적이 없는 결핵 환자에서 내성이 발생하는 것으로 주로 내성균 결핵을 앓고 있는 사람에게서 전염되어 발생한다. 결핵균은 자연 발생적으로 INH에 대해서는 10^5-10^6 균주당 1마리가, RFP에 대해서는 10^8 균주당 1마리가, EMB은 10^6-10^7 , SM은 10^5-10^8 균주당 1마리가 저항균주로 발생될 수 있다⁹⁾. 따라서 자연 발생적으로 이 두 가지 약제에 동시에 내성균이 발생될 확률은 $1/10^{14}$ 이다. 그러나 실제 공동 내에 있는 균주의 수는 10^9 정도이므로 적절한 치료를 받고 있는 환자에서 자연적으로 두 가지 약제에 대하여 동시에 내성인 균주가 발생될 확률은 거의 없다고 할 수 있다. 결국 다제내성 결핵은 부적절한 치료로 인한 의인성 질환임을 시사해준다. 후천성 면역결핍증 환자나 HIV에 감염된 환자, 그리고 면역 억제치료를 받고 있는 환자들에서 접촉에 의한 전파가 문제가 되고있으며 위험 인자가 없는 사람과 비교해서 결핵균에 감염되었을 경우 활동성 결핵을 일으킬 위험이 AIDS 환자에서는 170배가 높고, HIV에 감염된 환자에서는 113배가 높다. 또 다른 면역억제 상태에 있는 환자에서는

3.6-16배 정도가 높고, 접촉 당시 5세 이하나 60세 이상인 환자의 경우 2.2-5배 정도 활동성 결핵의 위험이 높은 것으로 되어있어 이러한 환자에서 내성균 감염 환자와의 접촉에 의한 일차성 내성균주발생이 가장 큰 문제로 대두되고 있다¹⁰⁾. 이차성 내성은 처음에는 약제에 감수성이 있는 결핵균에 감염된 환자가 부적절한 치료나 환자의 부적절한 복용에 의해 약제 내성이 발생한 것으로 결국에는 내성 균주만이 증식되어 약제 치료 능력이 없어지는 것이다. 이차성 내성의 주원인은 불충분한 치료 때문으로 환자가 복약을 잘 안하거나, 약제 부작용에 의한 불규칙한 복용을 한 경우 의사가 부적절한 다제 병합요법으로 처방한 경우, 혹은 용량이 부족한 경우 등이다¹¹⁾. 자연 내성이 생기는 기전은 염색체내의 유전자 돌연변이에 의해서 발생되며, 서로 다른 계통의 약제에 대한 내성 기전이 유전적으로 연계되어 있지는 않은 것으로 알려져 있다.

INH에 대한 내성 기전은 1954년 처음으로 내성균주에서 catalase-peroxidase 활성이 감소된 것이 보고되면서 이의 관련성을 시사해 주었으며, 최근에는 catalase-peroxidase를 encoding하는 *katG*라는 유전자가 규명되어 내성균주에서 이 *katG* 유전자가 결핍되어 있거나, 존재한다 하더라도 기능을 하지 못하는 catalase를 생성하는 것이 밝혀졌다¹²⁾. 또다른 기전으로, 세포벽의 지방산 합성에 관여하는 단백질을 encoding하는 *inhA* 유전자의 과표현이나 돌연변이가 INH 내성균주에서 약 10%에서 관여하며 INH와 ethionamide 모두에서 내성 균주를 발현시킬 수 있다고 알려져있다¹³⁾. 이 두 가지 유전자의 변이가 INH의 내성에 약 70-80%를 차지하고 있으며 나머지의 내성기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

RFP은 1972년 항결핵제로 도입된 이래 단기 화학요법의 근간을 이루는 약제로 결핵 균주의 RNA polymerase에 작용하여 전사 과정(transcription process)을 방해함으로써 균을 제거한다. 특히 RFP은 RNA polymerase의 β -subunit에 작용하여 전사를 방해하는데 그러므로 RNA polymerase의 변이는 RFP의 작용을 차단시키게 되고¹⁴⁾ Honore와 Cole

등은 RNA polymerase의 β subunit을 encoding하는 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 규명하였다¹⁵⁾. RFP은 현재까지 내성이 드물어 다제 약제내성의 표식자로 이용되고 있으며 현재에는 PCR 방법 등을 통한 이들 유전자의 검사로 다제내성 결핵의 조기진단이 가능할 수 있다. EMB의 주요한 target이 arabinosyl transferase임이 밝혀진 이후 EMB내성 균주에서 *emb locus*가 내성에 관여한다는 것이 확인 되었다¹⁶⁾.

PZA의 주요한 target은 아직 확실히 밝혀져있지는 않으나 nicotinamide와의 유사성으로 인해 pyridine nucleotide합성에 관여할 것으로 생각되고 있으며 *pnc A locus gene*의 변이가 이 약제의 내성 발현과 임상적으로 관계가 있는 듯하다¹⁷⁾.

진 단

결핵균에 대한 약제 감수성 검사는 약 8주간 정도 소요되므로 환자의 과거력 및 치료 도중의 객담 도말 검사로 의심이 되는 환자를 조기에 선별하여야 하여 약제 감수성 검사를 반드시 시행하여야 한다.

1. 임상적 진단

약제 내성이 의심되는 경우는 1) 환자의 과거력에서 내성이 의심되는 경우 2) 내성 균주의 결핵 환자와 접촉한 경우 3) 내성율이 높은 나라에서 감염된 경우 4) 치료에 대한 반응이 기대에 미치지 못할 경우 5) 객담 도말 검사상 균 음전 후 다시 균 양성으로 되었을 때등이다¹⁸⁾.

2. 검사실 진단

1) 전통적 방법(Conventional Method)

전통적인 방법인 비율법(proportion method)으로 결핵균을 배양하면 약 3-8주 가량이 소요되며 감수성 검사를 시행하면 다시 2-3주 가량의 시간이 소요 된다. 비율법은 약제가 없는 배지에서 배양된 집락 형성

단위(colony-forming unit)수보다 약제가 들어 있는 배지에서 배양된 집락 형성 단위의 수가 1% 이상시 내성으로 판정한다⁷⁾.

2) 새로운 신속한 검사 방법

최근에 BATEC(Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA)이 개발되어 배양에 3주, 감수성 검사에 1주정도 소요되어 전체적인 검사 속도를 약 30% 정도 빠르게 하여 임상적으로 많이 이용되고 있다⁷⁾. 다른 방법으로는 high performance liquid chromatography 법이 있어 검사 시간이 약 10-14일 정도 소요되나 특수한 검사실에서만 이용이 가능하여 일반적으로 사용하기에는 아직은 제한점이 있다¹⁹⁾. PCR/SSCP 법을 사용하여 유전자 변이를 찾아냄으로써 거의 즉석에서 내성 유무를 알아볼 수 있으나 RFP에서 90%, INH에서 78%, SM에서 60% 정도의 예민도를 나타내어 문제점으로 지적되고 있다²⁰⁾.

임상 양상 및 치료 성적

다제내성 결핵의 방사선학적인 특징으로 약제 감수성 결핵에 비해 폐포 침윤, 망상형 간질성 폐침윤, 그리고 공동 형성을 잘 하는 경향을 들 수 있다. 특히 공동을 동반한 폐병변이 흔한 것이 특징적인데, 다제내성 결핵이 많은 수의 균주가 존재하는 공동이 있는 환자에서 잘 발생하고 부적절한 치료를 받은 환자에서 잘 발생하기 때문으로 생각된다²¹⁾. HIV음성 다제내

성 결핵환자의 경우에는 보통 심한 체중 감소와 호흡부전 등으로 흔히 입원을 요하게 되며, 치료성적은 National Jewish Hospital에서 171명의 HIV음성 다제내성 결핵환자를 대상으로 보고한 바에 따르면, 전체적인 치료 반응률은 56%이며 사망률은 37%, 결핵과 직접 연관된 사망은 22%였다²²⁾. HIV양성인 환자나, 특히 AIDS환자의 경우는 보다 전격적인 과정을 거쳐 사망률이 80%를 넘는데, 최근 Florida의 병원내 발생에 대한 조사를 보면, 다제내성 결핵에 감염된 AIDS환자의 평균 수명은 1.5개월 이었고 약제 감수성 결핵인 경우 평균수명은 14.3개월 이었다⁶⁾. 이와 같이 AIDS환자에서의 다제내성 결핵은 치료 실패율, 재발율이 높고 사망율도 매우 높다. 그렇다고해서 AIDS환자에서의 다제내성 결핵이 치료 불가능하다고 단정해서는 안되며 마약 사용에 의한 후천성 면역 결핍환자보다 동성 연애에 의한 후천성 면역 결핍 환자에서 내성의 비율이 낮으며 치료도 더 잘되는 것으로 보고 되고 있고 감수성이 있는 4제 이상의 약제로 치료된 예도 보고되고 있다.

국내에서는 염 등이 INH와 RFP을 포함한 2제 이상의 약제에 내성인 결핵환자 141명중 임의로 중도에 탈락한 환자를 제외한 104명을 대상으로 치료효과를 분석한 결과 84.6%에서 치료에 성공을 하였으며 균음전에 실패한 경우가 6.7%였고, 균음전 6개월후 다시 재발된 경우가 8.7%였다. 방사선학적으로 중증일수록, 감수성이 있는 약제수가 적을수록 치료 실패율이 높은 것으로 나타났다²³⁾(Table 2).

Table 2. 약제 감수성 검사에서 내성 약제의 수에 따른 치료 성적(괄호안은 %)

내성약제의 수	치료받은 환자수	치료 실패		
		Overall	Fail to conversion	Relapse
With only HR	18	1(5.6)	0	1(5.6)
HR+1 or 2	36	4(11.1)	1(2.8)	3(8.3)
HR+3 or 4	21	3(14.3)	2(9.5)	1(4.8)
HR+ ≥5	29	8(27.6)	4(13.8)	4(13.8)
Total	104	16(15.4)	7(6.7)	9(8.7)

(염호기 등, 결핵 및 호흡기질환 43, 1996)

치 료

다제내성 결핵의 치료시작은 약제 감수성에 대한 검사 결과뿐만 아니라 반드시 결핵에 대한 치료 병력을 충분히 파악하는 것이 중요하다. 1976년에서 1983년까지 다제내성 결핵환자의 치료에 대한 National Jewish Hospital의 보고에서 의하면, 기존에 한달 이상 사용했던 약제들은 실험실에서 감수성이 있다 하더라도 실제 그 효과가 떨어진다는 것이 밝혀졌다²²⁾. 따라서 감수성에 대한 결과뿐만 아니라 과거의 치료력에 대한 정확한 정보가 반드시 필요하다고 하겠다.

1. 치료의 시작

결핵의 재치료 처방에는 최소한 4가지 이상의 약제를 포함 시켜야 하며 병의 진행 정도와 유효한 약제의 효능 등을 고려하여 6-7가지 약제를 포함시킬 수도 있다. 병합 요법에서 각 약제의 선택은 약제의 최대 효능, 부작용의 최소화, 환자의 약제 복용 가능성을 고려하여 선택하여야 한다. 치료를 처음 시작할 때는 약제의 독성유무나 환자가 약제에 잘 견디는지를 반드시 병원에서 관찰하도록 권유하고 있다. 부작용을 최소화 하면서 최고 혈중 농도를 유지할 수 있도록 투약 시간뿐만 아니라 용량도 환자에 따라서 결정하여야 한다. 그러나 결핵약제의 생물학적 이용 효능과 청소율 등을 예측하기 힘들기 때문에 적절한 치료여부를 예측하기 어렵고, 특히 AIDS 환자의 경우 이들 결핵약제에 대한 흡수가 불량하기 때문에 더욱 주의를 요하게 된다. 그리고 과거에 어떤 이유에서건 잘못 치료된 환자이기 때문에 또다시 잘못 될 확률이 높으므로 의사는 환자에게 끊임없는 격려와 감독을 하면서 치료기간을 완결할 수 있도록 잘 이끌어 나가야 한다. 그러기 위해서는 몇 가지 중요한 변수들을 조사 해야만 한다. 첫째로, 초치료시 감수성이 있었던 약제를 선택했었는가 하는 것이다. 만약 그렇다면 초치료 실패의 원인은 환자가 제대로 투약을 하지 않았기 때문일 것이고, 만약 그렇지 않다면 초치료 실패의 원인은 원래 내성이었던

약제를 사용했기 때문일 것이다. 둘째로, 약제를 자가로 복용하였는가 아니면 감시 하에 투약을 하였는가 하는 것이다. 자가로 복용을 하였다면 역시 환자가 제대로 투약을 하지 않은 것이 치료실패의 원인일 것이고, 감시 하에 투약을 하였다면 알지 못했던 약제 내성이나 흡수장애가 치료실패의 원인이 될 것이다. 셋째로, 환자가 면역억제 상태나 결핵에 잘 이환될 다른 요소를 갖고 있었는가 하는 것도 중요한 변수가 된다. 일반적으로 재치료 약제는 초치료에서 사용되지 않았던 새로운 약제들로 구성되어야 한다. 그러나 새로운 약제 감수성 결과가 나오기까지의 기간이 얼마나 오래 걸릴 것인가가 문제가 된다. 만약 2주 이내에 그 결과를 알 수 있다면 일단 초치료 약제를 그때까지 계속 사용할 수 있다. 그러나 만약 2주 이내에 결과를 알 수 없다면 더이상의 약제내성 균주의 발생과 전파를 막기 위해서 신중하게 새로운 약제들을 선택해야만 한다.

2. Isoniazid 단독 내성의 경우

INH에 대한 단독 내성의 경우 효과적인 치료약제에 대하여 많은 연구가 있었으며 RFP, EMB, PZA로 총 6개월간 치료하면 효과가 있으며 HERZ로 치료 시작후 INH에 대해 단독 내성이 보고되면 INH를 제외한 3가지 약제를 총 6개월간 사용한다²⁴⁾. 한편으로는 PZA를 첫 2개월간만 사용하고 EMB과 RFP을 12개월간 사용할 수도 있다²⁵⁾. 간혹 내성이 있음에도 소수의 INH 감수성 균주를 제거하기 위하여 INH를 계속 사용하는 경우도 있으나 아직까지 효과가 확실히 알려지지 않을 뿐더러 간 독성의 위험이 있으므로 중단하는 것이 바람직하다.

3. Rifampicin 단독 내성의 경우

RFP이 제외된 병합 요법은 치료기간이 상당히 길게 된다. 첫 2개월간 PZA를 사용하는 것을 포함하여 INH와 EMB로 18개월간 치료하는 것이 권장된다²⁶⁾.

Table 3. Selected treatment regimens for drug-resistant tuberculosis

Resistance to :	Treatment regimen	Duration of therapy	Comments
Isoniazid (± Streptomycin resistance)	Rifampin Ethambutol Pyrazinamide	6-9 months	Pyrazinamide for entire duration
Isoniazid (± Streptomycin resistance)	Rifampin Ethambutol	12 months	Consider addition of pyrazinamide
Rifampin (± Streptomycin resistance)	Isoniazid Ethambutol	18 months	Consider addition of pyrazinamide.
Isoniazid and ethambutol (± Streptomycin resistance)	Rifampin Pyrazinamide Quinolone Injectable*	9-12 months	
Isoniazid and rifampin, (± Streptomycin resistance)	Ethambutol Pyrazinamide Quinolone Injectable*	18 months after culture conversion	Consider surgery
Isoniazid, rifampin, ethambutol (± Streptomycin resistance)	Pyrazinamide Quinolone Injectable* Plus 2 others**	24 months after culture conversion	Consider surgery
Isoniazid, rifampin, pyrazinamide (± Streptomycin resistance)	Ethambutol Quinolone Injectable* Plus 2 others**	24 months after culture conversion	Consider surgery
Isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide (± Streptomycin resistance)	Quinolone Injectable* Plus 3 others**	24 months after culture conversion	Surgery if possible

*SM, amikacin, kanamycin, or capreomycin. Injectable should be continued for 4-6 months, if possible

**Ethionamide, cycloserine, or para-aminosalicylic acid. In some cases, refabutin, amoxicillin/clavulanic acid, imipenem, clofazamine, thioacetazone.

(Iseman et al, NEJM 329 : 784-791, 1993)

기타로 SM을 첫 수개월간 INH와 EMB과 병합하여 사용하기도 한다.

4. 기타 약제의 단독 내성인 경우

EMB, PZA, SM에 대한 내성이 다른 병합 요법의 효

능에 영향을 미치지 않는다. EMB이나 SM을 사용할 수 없는 경우에도 치료기간을 변경할 필요는 없다. 다만 PZA를 사용할 수 없는 경우에는 INH와 RFP의 치료기간을 3개월 연장하여 총 9개월간 치료하여야 한다²⁴⁾.

5. 다제 내성의 경우

INH와 RFP을 포함하는 다제 약제 내성의 경우에는 주사약제를 포함하여 최소한 3-4개의 단일 약제 감수성이 있는 약제를 병합하여 사용하여야 하며 치료 기간은 약제 및 병의 진행 정도에 따라 조절하여야 한다. 경구 약제는 first-line 약제중 감수성이 있는 약제는 가능하면 포함시켜야 하며 여기에 fluoroquinolone을 첨가하고 나머지 약제는 second-line 약제중 부작용을 고려하여 2가지 이상 포함시킬 것이 권유되고 있다. 만약 EMB가 사용 가능하면 15mg/kg 대신에 25mg/kg로 용량을 증가시켜 사용해야 하며 총 치료기간은 객담배양이 음성으로 전환된 후 최소한 18-24개월 이상 사용하여야 한다. 주사약제는 4-6개월간 사용하도록 권고하고 있다. 특히 first-line 약제에 전부 내성이 있고 6개월간 치료 후에도 객담 배양이 음성으로 전환되지 않으면 외과적 절제를 고려하여야 한다.

6. 재치료에 사용되는 약제 및 치료 기간

Fluoroquinolone 항생제 계통인 ofloxacin과 ciprofloxacin이 재치료 약제로 효과가 있는 것이 입증되고 있다. Ofloxacin은 동물실험에서 대단히 좋은 효과를 보여주고 있고 실제 임상에서도 재치료 효과가 우수한 것으로 나타나고 있으며, 전에 이 약제에 노출되지 않은 결핵균에 대한 MIC는 매우 낮은 것으로 나타났다²⁷⁾. Iseman 등은 이들 두 약제에 대한 치료 효과에 대해서는 아직 연구 중에 있지만 장기간 고용량을 사용하여도 부작용이 적으며 환자들이 잘 견딘다고 하였다. 그러나 부적절한 치료를 하였을 경우에는 이 약제도 역시 내성이 발생할 수 있다.

Aminosalicylic acid와 ethionamide도 이차 약으로 사용될 수 있지만 동시에 투여할 경우 환자들이 거의 견디지 못하므로 서서히 용량을 조절해야만 한다. 모든 항결핵제 중에서 ethionamide가 가장 복용하기 힘든 약제로 알려져 있다. Cycloserine은 환자들이

비교적 잘 견디지만 심각한 중추신경계 독성이 있어 혈중 농도가 높을 경우 간질 발작 등을 일으킬 수 있다. 따라서 혈중농도를 규칙적으로 검사해야 하며 최고 농도는 투여후 2시간 정도에 25-35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되어야 한다. 신경학적 독성을 예방하기 위해서 pyridoxine을 같이 투여하기도 하지만 효과가 입증되지는 않았다. 주사제로 SM외에 amikacin, kanamycin, capreomycin 등을 사용할 수 있는데 amikacin과 kanamycin은 서로 교차내성이 있지만, 이들과 SM과의 교차내성은 드문 것으로 되어있다. Capreomycin은 이들 모두와 교차내성이 없으므로 다른 약제에 내성인 경우에도 사용할 수 있다. 그 외에 경구용 약제로 amithiozone, clofazimine, amoxicillin-clavulanate, 새로운 macrolide 항생제 (clarithromycin, azithromycin), 그리고 새로운 rifamycin 항생제 계통 등이 있으나, 아직 약제의 부작용들이 많거나 임상효과가 입증되지 않았다. Rifabutin도 1980년대 말에 많이 사용되었었지만 RFP과 교차내성이 있고, 홍콩에서 조사한 결과는 실망 적이었다²⁸⁾. 객담 검사(도말 및 배양)는 치료시작하기 전에 기본적으로 시행해야 하고 치료 중에 매달 시행하는 것이 치료 경과를 관찰하는데 있어서 매우 중요하다. 그 외에도 발열, 기침, 객담, 그리고 체중감소 등의 임상적인 호전도 치료효과를 판정할 수 있는 중요한 간접적인 인자이다. 적절한 치료기간이 명백하게 규정되어 있지는 않으며 National Jewish Center에서는 부작용만 문제되지 않는다면 주사제를 적어도 4-6개월 정도 사용하는 것을 권장하고 있다²⁹⁾. 대개 치료에 반응을 하는 경우는 3-4개월 정도면 균음전이 일어나는데 6개월이 지나도 균음전이 일어나지 않거나 재발하는 환자들인 경우는 또다시 치료에 실패한 경우로 예후가 매우 불량하게 된다.

7. 절제수술의 역할

약제에 대하여 고도 내성이 있는 결핵성 농흉 환자는 수술을 고려할 수 있으며 다제 내성 환자들 중에서 병

변이 국소적이고 심폐기능이 좋으며 감수성이 있는 약제가 남아있는 환자들은 적극적으로 수술적 절제를 고려해야 한다. Iseman 등이 1991년 57명의 다제내성 결핵환자를 대상으로 절제수술을 시행한 결과를 보고한 바에 따르면, 다른 합병증으로 사망한 환자를 제외하고 장기 생존한 50명중 49명이 지속적으로 객담 도말 및 배양 검사에서 균음전상태를 유지하고 있다고 보고 하였다³⁰⁾. 그러므로 얼마나 적당한 시기에 수술을 시행하는가 하는 것도 치료의 성공여부에 중요한 관건이 된다고 하겠다.

예 방

다제내성 결핵환자의 치료는 병원에서 치료를 시작하기 때문에 특히 의료 종사자들이나 다른 환자들에게 접촉에 의한 전파가 일어날 위험이 있다. 따라서 각별한 주의를 요하게 되는데, 이론적으로는 적절한 환기를 통해서 예방이 가능할 것으로 보이지만 실제적으로는 많은 제한이 따르게 된다. 자외선 조사가 이론적으로나 실제적으로 예방에 가장 좋은 방법으로 되어있으나, 마스크, 호흡 기구, 그리고 여과 기구 등은 그 가치가 입증되지 않았고 상당히 문제점이 많은 것으로 되어있다.

INH는 예방 효능이 증명된 유일한 약제이며 최근의 동물 실험에서는 RFP 역시 예방 효과가 있는 것으로 밝혀 졌다. 그러므로 INH 내성 결핵과 접촉한 사람은 RFP(600mg/day)을 6개월 사용하는 것이 권장되고 있다. 그러나 INH와 RFP 모두에 내성이 있는 다제 내성균 환자와 접촉한 경우는 효과가 없다. 미국 질병 관리 센터(CDC)에서는 이런 경우 예방의 결정은 최근에 다제 내성 결핵균에 감염된 환자와 접촉한 경우, 그리고 접촉한 사람이 결핵 발생의 고위험군에 속할 때 예방 치료를 시작하는 것을 권장하고 있다³¹⁾. 예방 약제로서는 각각 감수성이 있는 2가지 약제를 경구로 6-12개월 투여하며 Delphi-technique survey에서 다제내성 결핵환자와 접촉한 고위험군에서 PZA와 ofloxacin 혹은 ciprofloxacin이 예방에 효과적이라고 보고하였으며, CDC에서는 PZA와 EMB, 혹은 PZA와 fluoroquinolone을 예방약제로

제시하고 있다³¹⁾. 예방에 특별히 효과적인 약제가 없기 때문에 의료인이나 고위험군에서 BCG 예방접종에 대한 관심이 다시 높아지고 있으나 성인에서의 이점은 입증되지 않았다.

맺 음 말

다제내성 결핵의 발생은 대부분 의사의 잘못된 처방이나 환자가 제대로 투약을 하지 않아 발생하는 인위적인 원인이 대부분의 경우를 차지하고 있다. 따라서 초치료시 얼마나 적절한 치료를 하는가가 매우 중요하며, 의사나 환자에 대한 교육이 필수적이라고 할 수 있다. 다제내성 결핵에 사용되는 약제는 초치료 약제보다 항결핵 효능이 떨어지며 반면에 독성은 많은 약제들을 사용해야하고, 또 18-36개월 정도의 장기간 치료를 해야 하므로 경제적, 미생물학적, 약동학적, 정신 사회적, 그리고 영양학적 측면 등을 고려하여 총괄적인 계획을 수립해야 한다. 다제내성 결핵에 효과적인 약제가 따로 없을 뿐만 아니라 있다고 하더라도 AIDS 환자의 경우는 효과적인 약이 약효를 발휘하기 전에 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 고위험 환자 군을 조기에 발견하여 치료를 일찍 시작하는 것이 가장 중요하며 전염의 위험이 있는 환경에서 생활하는 환자나 의료인으로서의 전파를 방지하는 것이 중요하다. 향후에는 보다 효과적인 치료 및 예방을 위한 신약이나 백신 개발이 무엇보다 절실히 요구된다.

참 고 문 헌

1. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: Commentary on a reemerging killer. *Science* 257 : 1055, 1992
2. World Health Organization. Bridging the gaps : the world health report. Geneva : The Organization ; 1995
3. World Health Organization report on TB epidemic. Global TB programme. Geneva : The Organization ; 1997
4. Barnes P, Blotch AB, Davidson BT, Snyder Jr

- DE. Tuberculosis in patients with immuno-deficiency virus infection. *N Engl J Med* 324 : 1644, 1991
5. Kochi A, Vareldzis B, Styblo K. Multi-Drug resistant tuberculosis and control. *Res Microbiol* 144 : 104, 1993
6. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snyder DE Jr. Multi-Drug resistant tuberculosis [editorial]. *Ann Intern Med* 117 : 257, 1992
7. Jacobs RF. Multiple drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 19 : 1, 1994
8. 보건 복지부 대한 결핵 협회. 제7차 전국 결핵 실태조사 결과. 1995
9. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med Bull* 1984;40(1) : 84, 1984
10. Miskinis K, Purvaneckiene B. Drug resistant tuberculosis in Lithuania. *Tuber Lung Dis* 76 (Suppl.2) : 100, 1995
11. Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al : The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 348 : 928, 1996
12. Zang Y, Heym B, Aleen B, Young D, Cole S : The catalase-peroxidase gene and INH resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 358 : 591, 1992
13. Rouse DA, Li Z, Baig M, Morris SL. Characterization of the kat G and inh A genes of INH resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 2472, 1995
14. Cole ST. *Mycobacterium tuberculosis* : drug-resistance mechanisms. *Trends Microbiol* 2 : 411, 1994
15. Jin M, Gross C, Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpo B gene that leads to rifampicin resistance. *J Mol Biol* 202 : 45, 1988
16. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, Mikusova K, Belisle JT, Brennan PJ, Inamine JM. The emb AB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug EMB. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 11919, 1996
17. Scorpio A, Collins D, Whipple D, Cave D, Bates J, Zhang Y. Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli based on a characteristic mutation in the bovine pyrazinamidase gene. *J Clin Microbiol* 35 : 106, 1997
18. Wilson R : Tuberculosis European Respiratory Monograph. July 31, 1997
19. David HL. Bacteriology of the Mycobacterioses. US Department of Health, Education and Welfare, Centres for Disease Control(1976)
20. Heym B, Honore B, Truffot-Pernot C, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis : a molecular study. *Lancet* 344 : 293, 1994
21. Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ, Shinnick TM, Iseman MD, Jacobs WR Jr. : Tuberculosis symposium ; Problems and promise. *The Journal of Infectious Diseases* 168 : 537, 1993
22. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR : Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to INH and RFP. *N Engl J Med* 328 : 527, 1993
23. 염호기, 송영수, 최수전, 이봉춘, 김동순. 다제 내성 결핵의 치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 43 : 862, 1996
24. American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 149 : 1359, 1994

25. Zierski M : Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis : A critical review. *Lung* 154 : 91, 1977
26. Brobowitz ID : EMB-INH vs. SM-EMB-INH in original treatment of cavitory tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 109 : 548, 1974
27. Tsukamura M. In vitro antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin. *Am Rev Respir Dis* 131 : 348, 1985
28. Pretet S, Lebeaut A, Parrot R, Truffort C, Grosset J, Dinh-Xuan AT. Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and INH resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 5 : 680, 1992
29. Iseman et al, Treatment of multidrug resistant tuberculosis *NEJM* 329 : 784, 1993
30. Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al : Surgical Intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 141 : 623, 1990
31. Center for Disease Control and Prevention : Recommendations for the management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis. *MMWR* 41(No.RR-11) : 59, 1992