

다제내성과 광역내성(XDR) 결핵의 치료 ①

글 김희진(결핵연구원 역학부장)



다제내성 결핵은 1966년 리팜핀(이하 RMP ; 일차 항결핵제 중 이소니아지드와 함께 가장 중요한 항결핵제)이 도입되기 전까지는 존재하지 않았지만, 40년 후에는 100만 명이 앓고 있고, 매년 46만 명이 생기는 것으로 추정하고 있다.

다제내성 결핵은 1990년 이전까지만 하더라도 부적절한 치료에 의한 획득내성으로 발생하였고, 그 규모가 작아서 특별히 문제되지 않았다. 그러나 이후 일차 내성에 의한 다제내성이 발견되고, 특히 HIV 감염자를 중심으로 집단 발병이 보고되면서 국가적인 조사가 이루어졌다. 미국의 경우 전체 환자 중 다제내성이 1991년에는 3.5%에 달하기도 했지만 적절한 조치로 1996년에는 1.6%로 감소하였다.

세계보건기구와 국제항결핵연맹은 전 세계 결핵 내성률에 대한 조사를 세 차례 펼쳤으며, 신환자 중 다제내성 비율이 3% 이상 되는 지역을 'hotpots'로 규정하고 있는데, 이중 10개 국가에서는 6.5%가 넘고 있다. 우리나라에서도 신환자 중 다제내성 비율이 2003년 2.4%, 2004년에는 2.7%로 점차 증가하고 있는 추세이다.

다제내성은 과격력에 따라 '일차(primary)' 혹은 '획득(acquired)내성'으로 분류한다. 일차 내성은 과거 결핵 치료력이 없거나, 있더라도 1개월 미만인 경우를 말한다. 획득 내성은 과거 치료력이 1개월 이상인 경우이다.

분류에 따라 대응 방법이 다르다. 일차 내성결핵을 방지하기 위해서는 전염성 환자를 발견해서 치료하고, 고위험 집단 혹은 집단 수용시설 등에 전파를 방지하는 데 노력을 기울여야 한다. 획득내성은 치료 도중 혹은 과거 치료에 의해서 발생한 것이므로 내성 결핵의 조기 진단, 적절한 화학치료, 철저한 환자관리로 치료 순응도를 높이는 것에 주안점을 두어야 한다.

'획득내성'은 어느 시점에서 감수성이었다가 후에 치료하면서 발생한다는 것을 의미한다. 정확하게 진단하기 위해서는 감수성 검사와 유전자형 검사(genotyping, 동일한 결핵 균주유무 확인 등에 이용)를 매번 실시하여 동일 균주에 의해서 후에 내성이 생겼다는 것이 입증되어야 하는데 입증이 쉽지 않으므로 '이차내성'으로 표현해야 한다고 주장하기도 한다.

보건소 등록환자를 대상으로 실시한 약제 내성을 조사에서 신환자 중 다제내성 결핵 비율은 2003년에는 2.4%, 2004년에는 2.7%로 증가하였다. 광역내성 결핵(XDR TB ; 다제내성결핵이면서 2차 항결핵제 중 가장 중요한 주사제와 퀴놀론제제에도 내성이 생긴

결핵으로 치료가 아주 어려운 결핵) 비율은 각각 0.15, 0.04%에 지나지 않고 있다. 과거 력 있는 환자 중에서는 다제내성 결핵 비율이 각각 13.0%, 14.4%였으며 광역내성 결핵은 각각 0.64, 1.08%에 불과하다. 보건소 등록환자들은 재발자들이 대부분이므로 획득내성 비율이 낮으며 초치료 실패자가 많은 병원에서 조사할 경우 그 비율은 증가할 것이다.

다제내성의 발생 원인

공동내에는 결핵균이 수십억 개까지 포함될 수 있으므로 자연적으로 이소니아지드(이하 INH ; 일차 항결핵제 중 리팜핀과 함께 가장 중요한 항결핵제) 내성균은 수백 개 존재하게 된다.

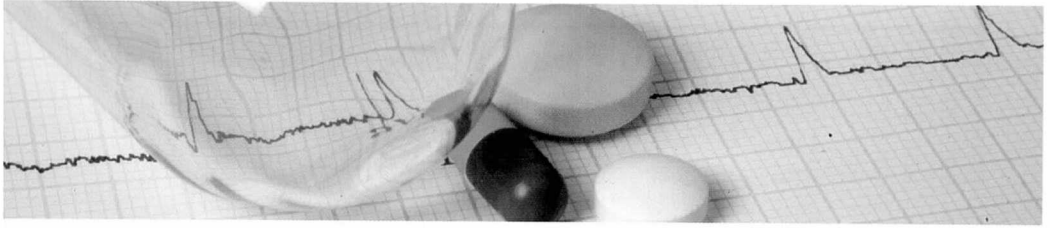
이들 내성균은 RMP에 의해, RMP 내성균은 INH에 의해 사멸한다. 그러나 RMP에 일차 내성인 환자에서는 실제적으로는 INH에 의해서만 치료하는 셈이 되므로 치료에 실패해서 다제내성 결핵으로 진행될 수 있다(amplifier effect ; 증폭효과, 내성결핵에 감수성 약제를 한 가지만 사용하면 그 약에도 내성을 일으키는 것).

한 연구에 의하면 치료 실패자 중 증폭률이 25.9%인 것을 보고하고 있다. 그러나 INH에 내성인 경우에는 치료 성적이 감수성인 경우와 큰 차이가 없어 치료 처방을 변경하지 않고 그대로 치료할 수 있다.

초회 다제내성인 경우에도 초치료 표준 치료를 하더라도 52%는 치료에 성공하고 있다. 따라서 초회 다제내성인 경우 반드시 치료 처방을 변경할 필요는 없다는 주장도 있다. 초치료 처방으로 치료 성공한 경우 재발이 문제될 수 있다. 미글리오리(Migliori) 등은 18명중 5명(27.8%)이 재발한 것으로, 칭(Ching) 등은 6년간 14.3%(5/35)가 재발한 것으로 보고하고 있다.

다제내성 결핵 중 2차 항결핵제에도 내성을 갖고 있을 경우 증폭효과를 초래할 수 있다. 퀴놀론제제가 2차 항결핵제 중 중요한 약제로 간주되고 있으나 필리핀의 경우 다제내성 결핵환자의 51.4%는 오픈록사신(이하 OFX ; 2차 항결핵제중 퀴놀론제제의 일종)에도 이미 내성을 갖고 있는 것으로 나타나 감수성 검사 없이 처방을 할 경우 내성 패턴도 참고해야 한다.

우리나라에서는 초회 획득 및 다제내성 환자중 31~32%는 2차 약제에도 내성을 갖고 있기 때문에 이미 내성이 생긴 약제를 처방하지 않도록 주의해야 한다. 다제병용 치료를



하다가 중단한 경우에는 재발의 위험은 크더라도 감수성 패턴은 변하지 않는다. 그렇지만 환자가 한두 종류의 약제를 빼고 복용할 경우에는 충분한 병용 치료가 이루어지지 않으므로 내성결핵이 출현할 우려가 있다.

부적절한 치료

약제내성은 돌연변이에 의해 발생한다. 약제별로 그 확률은 차이가 있어 INH는 10⁶에 한 개, RMP는 10⁸에 한 개 꼴로 발생하고 있다. 따라서 그 두 약제에 내성이 생길 확률은 10¹⁴에 한 개 꼴이다. INH 혹은 RMP 단독 치료할 경우 곧 내성이 생겨 치료에 실패하게 된다. INH만 복용할 경우 2주간만 복용하더라도 25%의 환자에서 내성이 생기는 것으로 관찰되었다. 의사의 부적절한 치료에는 충분한 유효 항결핵제 수가 포함되지 않거나, 약 용량이 충분치 않거나, 치료 지침서대로 따르지 않는 경우도 포함된다. 그 외 치료 약제의 재고 부족, 환자가 치료에 순응하지 않는 경우도 포함된다.

미국의 한 조사에서는 다제내성 결핵으로 전원된 환자에서 의사의 치료 실수가 한 환자당 3.9건 관찰되었으며, 흔한 실수로는 치료 실패한 환자에서 단일 약제만 추가 투여, 이미 내성 결핵임을 모르는 경우, 치료 처방 혹은 기간의 부적절 등이었다.

치료 실패의 또 다른 원인으로는 '국가결핵관리 프로그램의 실패'를 들 수 있다. 적절한 치료 처방 뿐만 아니라 환자가 철저히 약을 복용할 수 있도록 교육, 지도, 관리하여 환자가 분명하게 약을 복용하도록 하는 것이 국가결핵관리의 책임이다. 그런 면에서 초치료보다 다제내성결핵인 경우 복용하기가 더 어렵고 치료가 어려우므로 더욱더 철저히 복약 확인 치료(DOTS-plus)를 해야 한다. ㄱ

DOTS 복약확인단기초치료

DOTS-plus 다제내성결핵환자를 치료하기 위한 전략명, 2차 항결핵제를 이용하여 다제내성환자에 대해서도 복약확인치료를 한다. 초치료 환자를 DOTS strategy로 표현한 것에서 확장된 의미이다.