

## <김기호 : 결핵의 화학예방과 그 이론적 배경 (1), (II). 소아과, 1959;2:87-90, 1959;3:171-174>

한양대학교 의과대학 소아과학교실

오 성 희

본 논문은 1950년대 말 국내에서의 결핵 예방 및 치료 상황을 언급하며, 국외에서 연구 발표되고 있었던 결핵 치료를 위한 대량의 INH 사용 및 결핵의 화학예방요법에 대한 자료를 소개하면서, 이러한 주장들을 국내에서 어떻게 받아들여야 하는가에 대해 언급하고 있습니다. 당시 결핵을 예방하는 방법은 BCG 접종이었는데, BCG를 무독 생균인 특수결핵균이라고 하였으며, 접종하면 투베르쿨린 양성 반응을 유도하여 결핵에 대한 면역형성을 도모함으로써, 독성결핵균에 의한 자연감염에 뒤따르는 위험성을 제거하는 것이라고 소개하였습니다. BCG 접종의 단점을 기술하였는데, 접종 전 반드시 투베르쿨린 반응검사를 실시하여 음성임을 확인하여 결핵 미감염자에게만 국한적으로 접종하여야 한다고 하였습니다. 그밖에도 어느 정도의 면역형성이 예측되는 투베르쿨린 양성자는 심한 결핵환자에 심하게 노출되거나 전신상태가 허약해 질 때에는 결핵이 재감염 양상으로 발병할 수 있기 때문에 이는 BCG 접종만으로는 결핵 예방의 목적을 다룰 수 없는 것이라고 하였습니다.

당시 국외 논문들에서 발표되기 시작하였던 결핵 화학예방요법은 결핵 발병의 위험성이 예견될 때 투베르쿨린 양성 여부에 관계없이 결핵균에 직접 작용하는 강력한 화학 약제인 Isoniazide (INH)를 사용하여 결핵 감염 및 발병을 미연에 방지하게 하는 것으로 소개하고 있습니다. 이러한 결핵 예방화학요법에 대한 착상은 속립결핵이나 결핵성수막염 환자에 INH를 대량(20-30 mg/kg) 투여하여 치료 효과가 만족할 만하였을 뿐만 아니라 약물로 인한 부작용이나 독성도 크게 나타나지 않았던 경험에서 출발하였습니다. 또한 결핵 예방화학요법에 힘을 실어 주는 실험 자료로 INH가 Streptomycin (SM)이나 Para-aminosalicylic acid (PAS)에 비하여 조직세포내 삼투력이 강할 뿐 아니라 저농도에서는 결핵균에 대하여 발육억제적이지만 고농도에서는 살균적으로 작용한다는 것이며, 이러한 내용이 in vivo 실험에서도 입증된다면 대량의 INH 투여는 결핵 치료뿐만 아니라 결핵의 발병을 방지할 수 있다고 하였습니다.

1950년대 말 신선한 결핵을 가진 환자의 치료에 INH 5-10 mg/kg를 사용하였는데, Debre 등 및 Toni 등이 대량의 INH 사용 실험 연구에서 만족할 만한 성과를 거두었다고 발표하였고, Proloran 등은 20명의 12-20세 폐결핵 환자에 INH (20 mg/kg/일, 150일)를 투여한 결과 임상효과를 나타내었으며, 방사선 검사는 개선을 보였고, INH 대량 투여는 악화된 결핵에 대하여도

어느 정도 유효하였다고 하였으며, 객담 또는 위액내 결핵균은 거의 음성화되었다고 언급하였고, 만성결핵에 대한 치료효과는 부진하였다고 보고하였습니다. 상기한 임상 성적을 토대로 하여 소아 결핵의 치료에 대량의 INH (20 mg/kg/일) 투여에 대해 전적으로 지지하는 주장과 맹목적인 대량 사용은 하지 말아야 한다는 다소 상이한 보고를 소개하고 있습니다.

소아 결핵 예방에 INH 화학예방요법이 공인되려면 그 동안 결핵 예방에 주축을 이루어 왔던 BCG 접종에 비해 INH의 효과가 열등하지 않다는 것을 보여줘야 한다고 하였으며, 1) INH 장기간 대량(20 mg/kg/일) 투여에 독성이 나타나지 않아야 하고, 2) INH를 적정량 주기적으로 투여하면 투여 중 전염력이 강한 결핵 환자에 폭로된다 해도 결핵이 발병하지 않아야 하며, 3) 적절한 기간 동안 투여한 후 투약을 중단하여도 결핵 소견이 발생하지 않아야 하고, 4) INH 투여는 내인성이든 외인성이든 모든 결핵감염에 대하여 최대 저항력을 확보할 수 있어야 하며, 5) 투베르쿨린 반응의 음양성을 막론하고 결핵감염가족과 동거하고 있는 소아에 대해 항결핵 예방 능력이 있어야 한다고 하였습니다.

상기의 조건에 대한 답변을 줄 수 있는 것으로 여러 연구진들이 보고한 실험동물 연구 결과가 인용되었는데, 결핵균을 주입한 후 INH를 투여한 Besta 등의 연구, INH를 미리 투여한 후 결핵균을 접종한 Ferebee 등의 연구에서 INH 화학예방요법이 효과가 있음을 보여 주었습니다. 이탈리아의 Spina 등도 동물 실험에서 결핵균 접종, INH 투여, 결핵균 재접종 등을 비교 대조하였는데, 실험 디자인의 문제로 인하여 결론적으로 실패한 실험이라고 하면서도, 그러나 INH의 화학 예방 능은 유효하다고 주장하였습니다.

사람을 대상으로 실시한 결핵 화학예방요법에 대한 연구로는 일본 천엽 등의 투베르쿨린 반응 양성자 대상 연구가 있으며 투약군에서 대조군에 비해 결핵 이환율이 낮았다고 보고하였습니다. 1957년 Zorini 등은 투베르쿨린이 최근 양전된 경우 INH를 감염 직후 너무 조기 투여하는 것이 서두르지 않고 투여하는 것보다 효과가 좋지 않다는 주장을 펼쳤으나, Fourquet 등은 소아에서 발생하는 초감염은 림프절 병소가 동반되는 것이 특징인데, 림프절은 약제의 효과를 받지 못하는 곳이기 때문에 투베르쿨린이 양전된 후 초감염 변화균이 형성되기 전이라도 INH를 즉시 충분한 양을 6개월-1년 장기 투여가 마땅하다고 주장하였습니다.

대량의 INH를 사용하는 화학예방요법은 정신신경계 부작용

및 간장장애 등 부작용 발생이 예상보다 훨씬 만족스러웠고 소수에서만 황달 및 간장 장애가 나타났으며 INH에 의한 부작용으로 인한 부득이한 투약중지는 매우 적었다고 보고하였습니다. 이러한 보고는 그 당시 새로이 주장되었던 INH의 대량 사용을 허용하는 방향으로 힘을 실어 주게 되었습니다. 그러나 INH의 안전성에 대해 Torning 등은 보통용량을 투여한 환자에서 6개월에서 1년 이후에 심한 정신증상을 일으켰다고 주장하면서, 순전히 예방을 목적으로 한 INH의 대량 사용은 특수한 경우에만 허용해야 한다고 하였고, 투베르쿨린 양성이라는 이유만으로 대량의 INH를 장기간 투여하는 것은 위험천만한 노릇이라고 하였습니다. 그러나 Canetti는 BCG 접종이 효과를 볼 수 있기에는 적어도 2-4개월의 공백기가 필요하기 때문에 그 기간 중 환자로부터 격리가 불가능한 소아에게는 INH 사용이 불가피하다고 역공을 펼쳐지기도 하였습니다.

저자는 상기한 논문들을 고찰하며 아래와 같은 내용으로 논문의 끝을 맺고 있습니다.

결핵이 만연되어있지 않은 지역에서 투베르쿨린 양성율이 감소하고 감염원의 격리가 용이하다면 INH 화학예방요법은 필요하지 않을 것이다. 그러나 결핵으로 인한 사망률이 높은 후진국에서는 소아들이 초감염에 걸리게 되는 기회가 많아 소극적인 BCG 방법보다는 INH 화학예방요법과 같은 적극적인 방법이 연구되어야 한다. 그러나 화학예방요법이 BCG를 완전히 대체할 수 있기에는 아직 시기상조이며 확실한 판정이 내려질 때까지는 BCG와 화학예방요법을 겸용하는 것이 무난할 것이다. 화학예방요법이 효과적이기 위하여 INH 대량요법이 절대 필요한 것인지, 소아에 INH의 대량 투여가 안전한 것인지, INH의 적절한 사용기간은 어느 정도인지에 대하여 좀 더 구체적인 연구가 반드시 필요하다.

이상과 같이 1950년대 말 2회에 걸쳐 본 학회지에 게재된 “결핵의 화학예방과 그 이론적 배경”을 소개하기 위하여 요약정리하면서, 그 당시 결핵에 대한 이해 및 결핵의 치료 및 예방에 관한

실제가 2008년 현재와는 큰 차이가 있음을 확인할 수 있었기에 그 차이점을 간략히 소개하면 다음과 같습니다.

50여 년 전에는 결핵 치료법은 INH 5-10 mg/kg/일의 용법으로 현재 사용하고 있는 것과는 매우 다르다는 것을 알 수 있는데, 항결핵제가 개발되었던 시기를 상고해 보면 잘 이해할 수 있습니다. 즉 1950년 후반부까지 개발되었던 항결핵제 및 개발 시기를 보면 SM 1944년, PAS 1946년, INH 1952년, cycloserin 1955년, kanamycin 1957년이었습니다. 따라서 그 당시에 약물의 특성을 고려하여 INH 단독 요법이 사용되었고, 결핵의 치료 및 예방의 효율성을 증진시키기 위하여 INH의 사용량을 소량에서 대량(20 mg/kg/일)으로 바꾸고자하는 단계였습니다. 현재 추천되고 있는 다약제 단기간 요법은 1970년 이후부터 가능해 진 것이며 이는 1965년 rifampicin, 1966년 ethionamide, 1968년 ethambutol, 1970년 pyrazinamide가 개발되어 가능하게 된 것이었습니다.

또한 투베르쿨린 반응 검사 결과에 대한 이해도도 1950년 당시와 2008년 지금과는 다소 같지 않은 점이 확인되었으며, 그 당시에는 투베르쿨린 양성자는 어느 정도 면역이 형성되었다고 간주하고 있었는데, 최근에는 투베르쿨린 검사에서 양성인 결핵균이나 다른 mycobacteria의 항원에 대한 지연형 과민증이 있음을 의미하며 면역도를 나타내지는 않는다고 이해되고 있습니다.

마지막으로 두 번째 논문 말미에서 보면 그 당시 국내에서 결핵 예방을 위해 BCG 접종 보다는 INH 화학예방요법에 무게를 두어 필요한 경우 화학예방요법을 권장하자고 하였으며, 양자 간의 우월성이 가려질 때까지 BCG와 화학예방요법을 겸용하자고 하였는데, 이는 근래에 인지되고 있는 결핵 예방 대책을 대조해 볼 때 큰 차이를 보이고 있습니다. 즉 근래 결핵 예방을 위한 정책에서 보면 결핵의 빈도가 높은 지역에서는 BCG 접종을 우선으로 하며, 빈도가 낮은 지역에서는 감염자를 찾아내어 예방화학요법을 사용하는 것을 원칙으로 하고 있으며, 50년 전 당시의 상황을 지금 생각한다면, 국내에서는 결핵의 빈도가 높았을 가능성을 미루어 볼 때 INH 화학예방요법보다는 BCG 접종에 더 많은 비중을 두어야 하였을 것으로 생각되었습니다.