

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과
고원중, 권오정

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Won-Jung Koh, M.D., O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine Seoul, Korea

서 론

폐결핵의 진단과 치료에 대하여 최근 여러 진료지침이 발표되었다. 국내에서는 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침¹과 질병관리본부(Korea Center for Disease Control & Prevention, KCDC)의 결핵관리지침²이 있으며, 국외에서는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)³, 미국^{4,6}, 영국⁷, 유럽⁸ 등에서 폐결핵의 진단과 치료에 관한 진료지침을 발표하였다. 폐결핵의 진단과 치료에 대한 각각의 진료지침은 그 내용이 조금씩 다르다. 이는 해당되는 국가의 고유한 상황에 따라 각국의 국가결핵관리사업(National Tuberculosis Programmes, NTP)의 내용이 조금씩 차이가 있기 때문이다. 현재 국내에는 민간부문에서 주로 사용하는 1997년 대한결핵 및 호흡기학회 진료지침¹과 공공부문에서 주로 사용하는 결핵관리지침²이 있으며, 우리나라에서는 이러한 진료지침을 따르는 것이 원칙적으로는 옳다고 할 수 있다. 하지만 각국의 국가결핵관리사업의 내용이 계속 변화해 하고 있으며, 국내 진료지침도 앞으로 국내의 변화된 상황을 반영하여 내용이 변화될 것으로 예상된다.

본 종설은 최근 폐결핵을 진단하고 치료하는데 부딪히는 여러 실제 임상적 문제에 대하여 주요 진료지침의 해당하는 내용을 살펴보고, 이를 통해 임상의사

가 폐결핵 환자의 진단과 치료에서 근거에 입각한(evidence-based) 진료를 하는데 도움을 주고자 하였다. 또한 외국 특히, 미국의 진료지침과 국내 진료지침의 차이를 살펴보고 이러한 차이가 무엇 때문에 발생하는지 그리고 국내 진료지침이 앞으로 나아가야 할 바람직한 방향은 무엇인지 살펴보고자 한다. 본 종설에서는 소아결핵, 폐외결핵(extrapulmonary tuberculosis), 잠복결핵(latent tuberculosis)의 진단과 치료 그리고 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 감염자에서의 결핵에 대해서는 다루지 않는다.

폐결핵의 진단

폐결핵이 의심되는 환자에서 시행하여야 할 가장 기본적인 검사는 객담 검사와 엑스선 검사이다. 이 중 특히 객담 검사가 무엇보다도 중요하며, 이는 모든 진료지침에서 매우 강조하고 있는 부분이다¹⁻⁶.

폐결핵의 진단은 결핵균에 의한 질병으로 객담 배양 검사를 통해 결핵균을 확인하는 것이 가장 확실한 진단 방법이다. 하지만 결핵균 배양검사는 오랜 시간이 필요하다는 단점이 있어 객담 항산균(acid-fast bacilli) 도말 검사가 폐결핵의 진단에서 가장 중요한 검사로 여겨지고 있다. 환자관리의 측면에서 보더라도 다른 전염성 관리와 마찬가지로 전염원 즉, 결핵균을 배출하는 사람을 진단하고, 진단 후 치료도 균의 발육을 억제해 제거하는 일이기 때문에 배균 여부가 폐결핵 진단의 가장 중요한 판단기준이 되어야 한다⁹.

따라서 첫째로는 객담 도말 검사에서 항산균이 증명되는지 여부가 중요한 진단기준이 되어야 하며, 둘째로는 비록 도말에서는 음성이지만 잠재적으로 전염성이 있거나, 치명적인 환자는 주로 임상소견, 배양검

Address for correspondence : **O Jung Kwon, MD.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710,
South Korea.
Phone : 82-2-3410-3429 Fax : 82-2-3410-3849
E-mail : ojkwon@smc.samsung.co.kr

사 및 방사선 검사를 통해 진단하여야 한다. 이 환자 들은 비록 균 전파의 위험은 도말 양성 환자에 비하여 낮다고 하더라도, 일찍 발견하여 치료함으로써 전염 성 환자로 진전하여 새로운 감염을 일으키는 위험을 낮출 수 있기 때문이다. 하지만 방사선 소견과 임상소 견만으로 진단된 결핵은 결핵이 아니거나 치료를 요 하지 않을 가능성이 있으므로 신중을 기해야 한다⁹.

그런데 폐결핵의 진단에 가장 중요한 객담 검사와 관련하여 좀 더 구체적인 내용을 살펴보면 각국의 진 료지침이 조금씩 다르다는 것을 알 수 있다.

1. 객담 검사를 몇 번 시행해야 하는가?

미국에서는 폐결핵을 진단하기 위해서 3회의 객담 도말과 배양검사를 시행하도록 권장하고 있다⁴⁵. 국내 결핵관리지침에서는 객담 검체 2개(처음 내원시 즉석 채담 1회, 그리고 다음날 아침 집에서 기상시의 채담 1회)를 수집하여 검사를 시행하도록 하고², 대한결핵 및 호흡기학회에서는 초회 객담 도말 검사는 2회 또는 3회 실시를 원칙으로 한다고 제시하고 있다¹.

현재까지의 연구를 살펴보면 대개 도말과 배양 검사 모두 첫 객담에서 양성 환자의 70-80%가 진단되며, 두 번째 객담에서 양성 환자의 10-20%가 추가로 발견 되어, 평균적으로 2회의 객담 검사로 양성 환자의 90% 이상을 찾아낼 수 있으며, 세 번째 객담 검사로 5-8%의 추가 환자를 발견할 수 있다⁹. 따라서 가능한 객담을 3회 채취하여 검사하는 것이 바람직하며, 최소 한 2회까지는 반드시 검사를 시행하여야 할 것이다.

2. 객담 도말 검사에서 양성을 보인 환자에서도 배양 검사를 시행해야 하는가?

객담 항산균 도말 검사는 저렴하고 간편한 검사이 며, 검사 결과를 빨리 얻을 수 있어 환자 관리에 편리 하다. 또한 도말 검사로 찾아내는 환자는 배균량이 많 은 환자이기 때문에 배양 양성 환자보다는 감염 위험 이 높아 역학적으로도 매우 중요하다. 하지만 항산균 도말 검사의 가장 큰 단점은 결핵균과 비결핵 항산균 (nontuberculous mycobacteria, NTM)을 구별할 수

없다는 것이며, 이의 구별을 위해서는 배양검사가 반 드시 필요하다⁵.

또한 결핵의 적절한 치료를 위해서는 약제감수성검 사 결과가 매우 중요한데 이를 위해서는 배양 검사가 반 드시 필요하다. 이 때문에 미국에서는 폐결핵이 의심되 는 모든 환자에서 도말 검사와 함께 배양 검사를 반드시 시행하도록 하고 있다⁵. WHO의 진료지침은 배양 시설 을 모두 갖추지 못한 아시아, 아프리카의 국가를 대상으 로 포함한 것으로, 이 때문에 배양 검사를 반드시 시행 해야 한다고 권장하지 못하고 있는 실정이다³.

1997년 대한결핵 및 호흡기학회에서는 “초회 객담 도말 검사는 2회 또는 3회 실시를 원칙으로 하고 계속 도말 음성인 경우에는 배양검사를 실시”한다고 하여 모든 환자에서 반드시 배양 검사를 시행할 것을 권장하 고 있지는 않고 있다. 이와 달리 2004년 개정된 KCDC의 결핵관리지침에서는 “초회 도말 양성인 신환자의 객담 도 각 환자 당 1개를 배양검사 의뢰”하도록 하여, 과거 치료력이 있는 환자뿐만 아니라 모든 초치료 환자에서 까지 배양 검사를 시행하도록 하고 있다.

결핵균을 분리하여 폐결핵을 확진하고 약제감수성검사 를 시행하기 위하여, 그리고 NTM과의 구별을 위하여 배양 검사는 모든 환자에서 시행하는 것이 바람직할 것이다.

3. 객담 도말 검사에서 양성을 보인 환자에서 TB-PCR 검사를 시행할 필요가 있는가?

미국에서는 폐결핵이 의심되는 환자에서 3회의 객 담 도말, 배양 검사와 함께 TB-PCR 검사를 모두 시 행하도록 권장하고 있다⁴⁵.

앞에서 살펴본 것처럼 항산균 도말 검사는 결핵균 과 NTM을 구별할 수 없다. 따라서 이론적으로는 항 산균 도말 검사에서 양성을 보이는 환자는 폐결핵일 수도 있고, NTM 폐질환일 수도 있다. 중합효소연쇄 반응을 이용한 결핵균에 대한 핵산증폭검사(polymerase chain reaction test for *M. tuberculosis*, TB-PCR)는 도말 양성 검체에서 결핵균을 확인하는 민감도와 특 이도가 매우 높아¹⁰, NTM 폐질환의 빈도가 상대적으 로 높은 미국에서는 객담 항산균 도말 양성을 보인 경 우에는 TB-PCR을 시행하여 양성을 보일 때는 폐결

핵으로 잠정 진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정 진단 후 최종 진단은 배양 결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다⁴.

하지만 현재까지 우리나라 건강보험 급여체계에서는 객담 도말 양성 환자에서 TB-PCR 검사의 시행을 인정하지 않고 있다. 이는 국내에서는 최근까지도 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별이 큰 임상적 문제가 되지 않았다는 사실과 관련될 것이다. 하지만 최근 국내에서도 객담 도말 양성 환자의 5-10%가 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환이라는 연구보고¹¹와, 폐결핵과 NTM 폐질환을 구별하기 위한 TB-PCR 검사가 국내에서도 유용하다는 연구결과¹²가 발표되고 있어, 향후 이에 대한 논의가 필요하리라 사료된다.

4. 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사에서 음성을 보인 환자에서 배양 검사를 시행해야 하는가?

폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사에서 음성을 보인 환자에서는 반드시 배양 검사를 시행해야 한다¹². 결핵균 배양검사가 중요한 이유는 첫째, 배양검사는 도말 검사에 비해 민감도가 훨씬 높으며 둘째, 배양을 통해서만 정확한 균 동정이 가능하고, 셋째, 약제감수성검사가 가능하기 때문이다. 일반적으로 배양 검사의 민감도는 80-85%, 특이도는 98%에 이른다⁵. 미국에서 진단되는 성인 결핵환자의 80% 이상이 배양 양성 환자이다⁵. 이에 반해 국내에서 진단되는 결핵환자 중 균 양성 환자는 50%가 조금 넘는다¹³. 이러한 수치는 아직까지도 많은 결핵 환자에서 배양 검사 없이 치료를 시작하거나, 어쩌면 결핵이 아닌 환자들이 결핵으로 진단 후 치료를 받고 있을 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.

KCDC와 대한결핵 및 호흡기학회는 폐결핵이 의심되지만 2회의 객담 도말 검사에서 음성을 보인 환자는 모두 배양 검사를 시행하도록 권장하고 있다¹².

5. 증상과 엑스레이에서 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사에서 음성을 보였다. 어떤 경우에 폐결핵을 진단하고 치료를 시작해야 하는가?

증상과 엑스레이에서 폐결핵이 의심되지만 객담 도

말 검사에서 음성을 보일 때, 폐결핵 치료를 시작해야 할 것인가 하는 고민은 진료현장에서 매일 맞부딪히는 문제라 할 수 있다. 이는 결국 “도말 음성 폐결핵”을 어떻게 진단할 것인가 하는 문제와 관련이 되어 있다.

WHO는 “도말 음성 폐결핵”의 진단기준을 다음과 같이 정의하고 있다³. 첫째, 적어도 3회의 객담 도말 검사가 음성이면서 둘째, 방사선학적 소견이 활동성 폐결핵에 합당하고 셋째, 광범위 항생제(broad-spectrum antibiotics) 치료에 반응이 없으면서 넷째, 진료의사가 전 기간(full course)의 항결핵치료를 시행하기로 결정한 환자여야 한다. 대한결핵 및 호흡기학회 진료 지침에서 사용하는 도말 음성 폐결핵의 정의도 기본적으로는 이와 동일하다¹. 다만 대한결핵 및 호흡기학회에서 사용하고 있는 “2주 이상 간격을 두고 시행한 객담 검사” 그리고 “1주간 광범위 항생제 투여에도 임상적으로 호전되지 않은 엑스선 사진 촬영상 이상 소견” 등의 구체적인 기간을 2003년 개정된 WHO 기준에서는 명시하지 않았다³.

위의 WHO 기준을 따른다면 첫째, 객담 도말 검사를 3회 시행하지 않고 엑스선 검사만으로 폐결핵을 진단하고 치료를 시작하는 경우 둘째, 방사선학적 소견이 활동성 폐결핵에 합당하지 않은 경우 셋째, 위중한 상태가 아님에도 불구하고 광범위 항생제 치료에 대한 반응을 보지 않고 처음 엑스선 검사만으로 폐결핵을 진단하고 치료를 시작하는 경우 넷째, 활동성 폐결핵인지 진료의사도 다소 미심쩍은 상태에서 우선 1-2개월 항결핵치료를 시행해보기로 결정한 경우 등은 “도말 음성 폐결핵”의 진단과는 원칙적으로는 부합하지 않는다고 할 수 있다.

6. 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사에서 음성을 보인 환자에서 TB-PCR 검사는 얼마나 유용한가?

TB-PCR 검사가 도말 양성 검체에서 결핵균을 검출하는 민감도는 90-100%에 이르며, 특이도는 95-100%에 이른다¹⁰. 이에 반해 TB-PCR 검사가 도말 음성 검체에서 결핵균을 검출하는 특이도는 95%에 이르지만, 민감도는 50% 내외에 불과하다¹⁰. 이러한 이

유로 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration)에서는 1996년 AMPLICOR *M. tuberculosis* test (Roche)와 Gen-Probe MTD test (Gen-Probe)를 도말 양성 호흡기 검체에서 사용할 수 있도록 허가하였다¹⁴. 이후 1999년 미국 식품의약품안전청은 진단방법이 개선된 reformulated Amplified *M. tuberculosis* Direct test (AMTD) (Gen-Probe)를 폐결핵이 의심되지만 도말 음성인 환자에서도 사용할 수 있도록 허가하였다⁴. 이에 따라 2000년 미국에서는 결핵이 의심되는 환자에서는 3회의 객담 도말, 배양검사와 함께 TB-PCR 검사를 시행하여, 도말 음성 환자에서 TB-PCR 검사가 양성을 보일 때는 결핵으로 잠정 진단하고, 도말 음성이면서 TB-PCR 검사도 음성인 경우는 임상적 판단이 중요하다고 하였다⁴. TB-PCR 검사가 음성이라는 것이 활동성 폐결핵을 배제하지는 못하기 때문이다.

이상과 같이 TB-PCR 검사는 객담 도말 음성 환자에서 폐결핵을 보다 신속하게 검사할 수 있는 장점이 있지만, 음성일 때 활동성 폐결핵을 배제하지 못한다는 단점이 있음을 이해하고 검사의 결과를 적절히 해석하여야 할 것이다. 또한 TB-PCR 검사는 살아있는 결핵균뿐만 아니라 죽은 균으로부터 분리되는 핵산(nucleic acid)에도 양성을 보인다. 따라서 TB-PCR 검사는 처음 진단을 위해서만 사용되어야 하며, 항결핵치료 중인 환자에서 치료의 반응을 평가하기 위해 사용하여서는 안 된다.

7. 초치료 환자에서도 약제감수성검사를 시행해야 하는가?

미국은 결핵균 배양 양성인 모든 환자에서 반드시 약제감수성검사를 시행하도록 권장하고 있다⁵. 이에 반해 국내에서는 “재발환자” 또는 “초치료 실패자”에 대한 재치료 전에 약제감수성검사를 반드시 시행하도록 하고, 아직까지 모든 초치료 환자에서 약제감수성검사를 권장하고 있지는 않다¹².

국내에서 조사된 바에 의하면, 보건소를 내원한 환자 중 isoniazid (INH) 내성률은 과거 치료력이 없는 초치료 환자에서 9%, 과거 치료력이 있는 재치료 환

자에서 17%이다¹⁵. 이와 달리 민간종합병원을 내원한 환자를 대상으로 한 몇몇 조사에서는 INH 내성률이 초치료 환자에서 12-24%, 재치료 환자에서 36-57%로 보고되었다¹⁶⁻¹⁸. INH와 rifampin (RIF)에 모두 내성을 보이는 다제내성률은 보건소를 내원한 환자에서는 초치료 환자의 2%, 재치료 환자의 7%¹⁵ 그리고 민간종합병원에서는 초치료 환자의 3-7%, 재치료 환자의 21-38%로 보고되었다¹⁶⁻¹⁸.

현재 전세계적으로 확립된 단기 항결핵요법의 성공적인 치료는 INH, RIF, pyrazinamide (PZA)와 같은 핵심적인 항결핵제에 감수성이라는 것을 전제로 한다. 만약 이러한 약제에 내성이 있다면 단기 항결핵요법은 많은 재발과 치료실패를 가져오게 될 것이다. WHO의 조사를 통해서 INH 내성 결핵 환자의 80% 이상과 다제내성 폐결핵 환자의 50% 이상이 약제감수성검사를 시행하지 않고 표준단기화학요법을 사용하면서 완치 혹은 완료의 “치료성공” 판정을 받게 되지만¹⁹, 이후 많은 환자가 재발한다는 것이 밝혀졌다²⁰. 이러한 연구결과를 고려할 때 현재 국내에서의 약제내성률을 고려한다면 재치료 환자뿐만 아니라 가능한 모든 초치료 환자에서 약제감수성검사를 시행하여 이 결과에 따라 적절한 치료를 시행하는 것이 바람직할 것이다.

폐결핵의 치료

결핵 치료의 목표는 결핵 환자를 완치하고, 활동성 결핵 혹은 이의 후유증으로 인한 사망을 예방하며, 결핵의 재발을 방지하고, 결핵이 다른 사람에게 전파되는 것을 줄이며, 획득내성의 발생을 예방하는 것이다.

항결핵약제는 3가지 주된 특성이 있다³. 즉, 살균능력(bactericidal activity), 정균능력(sterilizing activity) 그리고 내성을 방지하는 능력이다. 항결핵약제는 서로 다른 정도의 이러한 특성을 갖는다. INH와 RIF은 가장 강력한 살균약제이고 모든 결핵균주에 작용한다. PZA와 streptomycin (SM)도 역시 일부 결핵균주에 대해 살균작용을 하며, 특히 PZA는 대식세포내의 산성도가 있는 결핵균에 강하다. Ethambutol (EMB)은 내성균주의 예방을 위하여 좀더 강한 살균약제와

함께 투여할 수 있는 정균약제이다.

결핵의 표준치료는 초기 집중 치료기(intensive phase)와 후기 유지 치료기(continuation phase)로 나누어진다³⁶. 초기 집중 치료기는 4개의 약제로 구성되며, 따라서 결핵균의 빠른 살균이 이루어진다. 초기 집중 치료기에 증세가 호전되며 대다수의 도말 양성 결핵 환자는 2개월 이내에 도말 음성 결핵 환자로 바뀐다. 유지 치료기에는 보다 적은 약이 필요하지만 오랜 기간 투여하게 된다. 약의 살균 효과는 남아있는 결핵균을 없앨 뿐 아니라 그 후의 재발을 방지한다³⁶.

도말 양성 폐결핵 환자에게는 내성 균주가 생기게 될 위험성이 있다. 왜냐하면 이러한 환자들은 대량의 결핵균을 가지며 계속 배출하기 때문이다. 초기 치료기에 4제 병용의 단기화학요법이나 유지 치료기의 2제 병용요법은 내성균주 생성의 위험을 감소시킨다.

도말 음성 폐결핵 혹은 폐외결핵 환자에서는 내성균주 생성의 위험은 거의 없는데, 이는 병소에 적은 결핵균을 가지고 있기 때문이다. 초기에 3제 병용의 단기화학요법과 유지 치료기에 2제 병용요법도 효과가 인정되고 있다.

1. 우리나라에서 적용해야 할 표준치료는 무엇인가?

KCDC의 결핵관리지침과 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침은 초기 집중 치료기 2개월간 INH, RIF, EMB, PZA 4제를 사용 후, 유지 치료기 4개월간 INH, RIF, EMB 3제를 사용하는 6개월 치료를 표준 원칙으로 제시하고 있다 (2HREZ/4HRE)^{1,2}. PZA를 사용할 수 없는 경우에는 INH, RIF, EMB를 9개월 사용하는 치료를 대체 초치료 처방으로 제시하고 있다 (9HRE)^{1,2}. 초기 2개월간 EMB 대신 SM을 사용하고, 유지기에는 INH와 RIF 2제를 사용하는 치료법도 표준치료법으로 제시하고 있지만(2HRZS/4HR 또는 2HRS/7HR)^{1,2}, 근육주사로 인한 환자의 불편감 등을 고려할 때 이러한 처방을 사용해야 하는 경우는 현실적으로 많지 않을 것이다. 따라서 환자의 특별한 사정이 없다면 특히 도말 양성 폐결핵 환자에서는 INH, RIF, EMB, PZA 4제 요법으로 치료를 시작하는 것이 원칙이라고 할 수 있다.

국내 치료지침이 외국과 큰 차이를 보이는 것은 간

혈요법을 시행하지 않는다는 점이다. 미국과 영국을 포함한 많은 국가에서는 주 2회 또는 주 3회의 간혈요법을 많이 사용하고 있으며^{36,7}, 최근 미국에서는 RIF보다 반감기가 긴 rifapentine을 사용한 주 1회 간혈요법도 사용하기 시작하였다⁶. 하지만 이는 복약확인치료(directly observed therapy, DOT)가 반드시 보장되는 상황에서만 가능한 치료이다. 현재까지 우리나라에서는 1일 1회 투여하는 일일요법을 원칙으로 제시하고 있다^{1,2}.

또 하나의 차이는 유지기에 EMB의 포함여부이다. 모든 항결핵제에 감수성을 보이는 경우는 EMB를 사용하지 않아도 되기 때문에, 외국의 모든 진료지침은 INH 단독내성의 가능성을 고려하여 초기 2개월간은 EMB를 포함시키고, 약제감수성검사에서 내성이 없는 경우 유지기에는 INH와 RFP를 사용하도록 권장하고 있다^{6,7}. 우리나라에서는 그 동안 모든 초치료 환자에서 약제감수성검사를 확인하지 않는 상황에서 INH 내성률을 고려하여 유지기 4개월에도 EMB를 포함하도록 하고 있으나²¹, INH 내성 결핵에서 이러한 치료의 효과가 확실히 증명되지 않았으며, 약제감수성검사에서 모든 약제에 감수성이 확인된 경우에도 EMB를 계속 포함해서 사용해야 하는 지에 대해서는 아직까지 명확한 지침이 마련되어 있지 않은 실정이다.

2. 항결핵제의 용량은?

각 치료약제의 권장되는 용량도 구체적으로 살펴보면 각국의 진료지침에 따라 조금씩 차이가 있다 (Table 1). 미국의 지침에서는 항결핵제의 용량을 결정할 때 체중을 EMB과 PZA는 estimated lean body weight를 사용하고, 그 외 약제에서는 ideal body weight를 사용하도록 하고 있어 실제 임상에서 적용하기가 다른 지침에 비해 복잡하다고 할 수 있다.

INH의 용량과 관련하여 과거에는 한국인은 70% 이상이 INH에 대한 신속 대사형(rapid acetylator)에 속하기 때문에 INH 용량을 50 kg 이상일 때 400 mg으로 권고하였으나^{1,2,22}, 이 외에 일일 400 mg에 대한 명확한 근거는 없다²³. 또한 한국인 결핵 환자를 대상으로 연구에서 INH 300 mg 투여 후 충분히 목표 혈

Table 1. Doses of antituberculosis drugs for adults

진료지침	대한민국		미국 (2003) ⁶	영국 (1998) ⁷	세계보건기구 (2003) ³
	대한결핵 및 호흡기학회 (1997) ¹	결핵관리지침 (2005) ²			
Isoniazid	400 mg	300 mg (<50 kg) 400 mg (≥50 kg)	5 mg/kg (max 300 mg)	300 mg	5 mg/kg (max 300 mg)
Rifampin	450 mg (<50 kg) 600 mg (≥50 kg)	450 mg (<50 kg) 600 mg (≥50 kg)	10 mg/kg (max 600 mg)	450 mg (<50 kg) 600 mg (≥50 kg)	10 mg/kg (max 600 mg)
Ethambutol	800 mg (<50 kg) 1200 mg (2 mo) → 800 mg (≥50 kg)	800 mg (<50 kg) 1200 mg (2 mo) → 800 mg (≥50 kg)	800 mg (40-55 kg) 1200 mg (56-75 kg) 1600 mg (76-90 kg)	15 mg/kg	15 mg/kg
Pyrazinamide	1500 mg	1500 mg	1000 mg (40-55 kg) 1500 mg (56-75 kg) 2000 mg (76-90 kg)	1500 mg (<50 kg) 2000 mg (≥50 kg)	25 mg/kg

중 농도에 도달한다는 연구²⁴를 고려할 때 현 시점에서 국내에서도 외국의 지침과 같이 일일 INH 300 mg이 적절한 용량으로 사료된다²³. RIF의 용량과 관련하여서도 한국인 결핵 환자를 대상으로 한 연구에서 체중이 50 kg 이상일 때 RIF을 450 mg 투여하면 60% 이상의 환자에서 목표 혈중 농도인 8 µg/ml 에 도달하지 못하였다는 사실을 고려한다면, 체중 50 kg 미만의 환자에서는 RIF 450 mg을 그리고 체중 50 kg 이상의 환자에서는 RIF 600 mg을 처방하도록 한 국내 진료지침을 임상에서는 반드시 지키는 것이 중요할 것이다^{1,2}. PZA의 경우 미국⁶과 영국⁷의 지침은 일일 최고 2000 mg이지만 국내 지침은 1500 mg으로 되어 있다^{1,2}. 국내에서도 일일 최고 2000 mg이 적절할 것으로 사료된다²³.

3. 치료 전 무슨 검사를 해야 하는가?

대한결핵 및 호흡기학회는 “치료개시 전에 환자의 전반적인 상태와 앞으로의 치료약제 선택 및 금기증 유무를 알기 위해서 간기능 검사 및 신기능 검사들을 포함하여 필요하다고 인정되는 검사를 시행”하도록 권장하고 있다¹. KCDC는 간기능 검사와 신장기능 검사와 함께 시력장애, 색약 또는 색맹(적록색) 유무를 확인하고 가능하면 안과학적 검사(시력, 시야, 색신)를 실시하도록 권장하고 있다².

미국에서는 아시아와 아프리카 출신 환자와 같이 위험인자를 가진 환자에서는 B형 간염과 C형 간염에 대한 검사를 시행하도록 권장하고 있다⁶.

4. 치료를 시작한 후에는 무슨 검사를 얼마나 자주 해야 하는가?

가장 중요한 검사는 객담 검사이다. 하지만 도말 검사가 아닌 배양 검사까지 추구 검사에 포함시킬 지는 진료지침에 따라 다소 차이가 있다. 미국에서는 2회 연속 배양 음성이 확인될 때까지는 최소한 매달 객담 검사를 시행하도록 권장하고 있다⁶. KCDC는 도말 양성 환자에서는 6개월 치료인 경우 3개월, 5개월, 치료 종료 시에, 그리고 9개월 치료인 경우는 3개월, 7개월, 치료 종료 시에 객담 도말 검사를 하도록 하고 있다². KCDC의 지침에는 배양 검사의 추구 검사에 대한 언급은 없다. 대한결핵 및 호흡기학회에서도 치료의 성공여부는 반드시 결핵균검사 결과에 의해서 판정하도록 하고 있으며, 객담검사를 시행하지 않고 방사선 소견만으로 경과를 판단하면 잘못 판단할 수 있는 가능성을 경고하고 있다¹. 대한결핵 및 호흡기학회에서는 객담 추구 검사의 횟수나 시기 등에 대해서는 언급하고 있지 않지만 치료 종료 시에는 추구 배양 검사를 꼭 시행하여 이에 따라 치료 성공여부를 판단해야 한다고 하고 있다¹.

엑스선 사진촬영의 추구검사에 대해서 대한결핵 및 호흡기학회는 “원칙적으로 1개월 간격으로 실행”할 것을 권장하고 있지만¹, 이러한 정기적인 엑스레이 검사를 추천하는 지침은 드물다. KCDC는 6개월 치료인 경우는 3개월과 치료 종료 시에 그리고 9개월 치료인 경우는 4개월과 치료 종료 시에 추구 엑스레이 검사를 하도록 하고 있다².

일반적으로는 규칙적인 약 복용과 부작용 발생 등을 확인하기 위하여 적어도 1개월에 한 번 환자를 임상적으로 평가하도록 하고 있다⁶. 치료 전 검사에서 이상이 발견된 경우 또는 B형 간염, C형 간염, 알코올 중독 등과 같은 위험인자를 가지고 있지 않은 환자에서는 매번 일반혈액검사, 간기능 검사 그리고 신장기능 검사 등을 모두 반복할 필요는 없다고 한다⁶. 일반적으로 치료를 종결한 이후에는 추적관찰을 권하지 않는다⁶.

5. 치료의 성공과 실패는 어떻게 판단하는가?

폐결핵 특히, 도말 양성 환자는 치료의 성공과 실패를 객담 검사를 시행하여 판단해야 한다^{1-3,6,7}. 치료 도중 1회 이상의 균 음전 그리고 치료 종결 시 균 음전을 확인하지 않은 상태에서는 치료를 “완료”하였지만, “치유(cure)”되었다고 할 수는 없다. 과거 폐결핵 치료를 받고 “완치 판정을 받았다”고 기억하는 환자에서 많은 경우 실제로는 “완료”인 경우가 많은 것이 현실이다. 아래는 현재 대한결핵 및 호흡기학회에서 제시한 도말 양성 환자의 치료 결과 판정 기준이다¹.

- 1) 치유(cure) : 소정의 치료 종결 시 도말 음성이면서, 종결 1개월 이전에 최소 1회 이상 음성인 환자
- 2) 완료(treatment completed) : 소정의 치료를 종결하였지만 치료 종결 전 2회 이상의 도말 성적이 없는 환자
- 3) 실패(treatment failure) : 치료 시작 후 6개월 혹은 그 이후에 계속 혹은 다시 도말 양성인 환자
- 4) 사망(died) : 치료 기간 중 어떤 이유이든 사망한 환자
- 5) 치료 중단(treatment interrupted: default)

: 2개월 이상 치료가 중단된 환자

6) 전원(transfer out) : 타 의료기관으로 전출된 환자

위와 같은 기준은 기본적으로 전세계가 동일하다. 차이가 있는 것은 “치료실패”의 기준이다. 국내에서는 현재 치료 6개월 후 도말 양성인 경우를 실패로 정의하고 있지만, WHO에서는 치료 5개월 후 도말 양성인 경우를 실패로 정의하고 있다³. 이와 달리 치료의 반응을 도말 검사와 함께 배양 검사로 확인하는 미국의 경우에는 치료 4개월 후 배양 양성을 치료 실패로 정의하고 있다⁶. 감수성 결핵균에 의한 폐결핵인 경우 3개월 치료 후에 90-95%의 환자가 배양 음전을 보이기 때문에, 치료 3개월 후에도 배양 양성인 경우는 균 음전이 느린 이유에 대해 투약의 규칙성, 약제감수성검사 등을 면밀히 검토해야 하며, 치료 4개월 후에도 배양 양성인 경우는 실패로 규정하고 있다⁶. 이를 고려하면 치료 3개월 후 배양 양성인 경우는 치료실패의 가능성을 심각히 고려해야 하며, 치료 4개월 후 배양 양성이거나, 치료 5개월 이후 도말 양성인 경우는 “치료실패”로 판단하고, 전문치료기관으로 환자를 전원하는 것이 바람직하리라 판단된다.

치료가 실패하는 가장 큰 이유는 약제내성이 아니라 불규칙한 약제 복용이다. 약제 내성이 아닌 불규칙한 복용으로 인해 치료에 실패한 환자에게 2차 약제로 재치료를 시행하는 것은 오히려 약제 내성을 증가시켜 상황을 악화시키는 결과를 가져올 것이다. 불규칙한 약제 복용 외에도 치료실패의 원인은 약제내성, 흡수장애, 검사실 오류 등이 있을 수 있으며, 치료실패의 원인이 무엇인지 즉각 세심히 따져보아야 한다. 만약 약제내성이 치료실패의 원인이라고 판단될 때는 전문치료기관으로 전원하는 것이 바람직할 것이다⁶.

폐결핵의 치료 도중 일시적으로 임상적, 방사선학적 소견이 악화될 수 있다. 동반된 림프절염이 악화되거나, 흉부 엑스레이 소견이 악화되거나, 새로운 흉수가 발생하는 등이 그 예로 이는 모순반응(paradoxical response)으로 치료실패로 판단해서는 안 된다⁶.

이상을 종합적으로 판단하면 균 양성 환자 특히 도말 양성 환자에서는 치료 후 1개월 간격으로 시행하는

객담 검사가 치료의 반응, 치료의 성공 여부를 판단하는 가장 중요한 검사라는 것을 알 수 있다.

6. 치료기간을 연장해야 하는 환자가 있는가?

6개월 혹은 9개월 단기 항결핵요법은 여러 비교임상연구를 통하여 치료 성공률이 거의 100%, 재발률이 2-3%의 매우 효과적인 치료법이라는 것이 잘 알려져 있으며^{25,26}, 현재 우리나라를 포함하여 전세계적으로 가장 권장되고 있는 표준 치료법이라 할 수 있다^{1-3,6-8}.

그런데 미국에서는 2003년 결핵에 대한 새로운 치료 지침을 마련하면서 초기 엑스선 검사에서 공동(cavity)이 있는 환자 중에서 2개월 치료 후 배양 검사가 양성인 환자들은 유지기를 4개월이 아닌 7개월로 연장하여 총 9개월을 치료하도록 권장하였다 (2HREZ/7HR)⁶. 이는 미국 CDC 주도로 시행된 유지기 4개월간의 기존의 표준치료법인 INH와 RIF을 주 2회 복용하는 간헐요법과 새로운 치료법인 INH와 rifapentine을 주 1회 복용하는 간헐요법을 비교한 임상연구에서 초기 엑스선 검사에서 공동이 있으면서 2개월 치료 후 배양 검사가 계속 양성인 환자들에서 재발률이 높았기 때문이다²⁷.

하지만 치료기간을 3개월 연장하는 것이 재발률을 낮출 수 있다는 직접적인 증거가 없으며, 간헐요법을 사용하는 것에 비해 일일요법을 사용하면 폐결핵의 재발률이 낮다²⁸는 것이 알려진 상황에서, 우리나라와 같이 전 치료기간 동안 간헐요법이 아닌 일일요법을 시행하는 경우에도 기존의 표준치료법을 대치하여 이러한 미국의 지침을 그대로 적용할 것인지에 대해서는 신중한 고려가 필요할 것이다.

7. 배양음성 환자는 치료기간을 단축할 수 있는가?

도말 음성, 배양 양성 환자는 도말 양성 환자와 마찬가지로 6개월 또는 9개월 단기항결핵요법이 표준치료법으로 제시되고 있다⁶.

이와 달리 미국에서는 도말 음성 폐결핵으로 치료를 시행한 후 증상과 엑스선 검사가 호전이 되었으나, 결핵균이 배양되지 않은 배양음성 폐결핵(culture-

negative pulmonary tuberculosis)는 유지기를 2개월 단축하여 총 4개월간 치료하도록 권장하고 있다 (2HREZ/2HR)⁶.

대한결핵 및 호흡기학회에서는 “균 음성환자는 양성환자에 준하되 치료기간을 적절히 단축시킬 수 있다”라고 치료기간 단축의 가능성을 언급하고 있다¹. 또한 KCDC는 배양 결과에 대한 언급이 없이 “PZA 사용불능인 도말 음성 환자에 한하여” 6HRE 혹은 2HRS/4HR의 6개월 처방을 할 수 있다고 언급하고 있다². 하지만 결핵균 배양 검사에 우리나라는 미국과 달리 액체배지를 사용하지 않고 민감도가 상대적으로 낮은 고체배지를 사용하고 있는 현실을 고려할 때, 미국의 지침을 따라 배양 음성 환자에서 치료기간을 단축하는 문제는 보다 신중히 결정해야 할 것이다.

8. 특수상황에서의 치료

1) 간질환

INH, RIF, PZA는 모두 간독성을 일으킬 수 있는 약제이며, 기존의 간질환이 있는 환자에서 추가로 간손상이 발생할 수 있다. 하지만 이들 약제 특히 INH와 RIF의 우수한 항결핵 효과를 고려할 때, 기존의 간질환이 있다 하더라도 투약이 가능하다면 이 약제를 포함시키는 것이 바람직하다⁶.

WHO에서는 비록 치료 중 간독성의 발생위험이 증가할 수는 있더라도, 간염 바이러스 보균자, 과거 급성 간염의 병력, 알코올 섭취력 등이 있는 환자는 현재 만성 간질환의 임상적 증거가 없으면 단기 표준 항결핵치료를 시행하도록 권장하고 있다³.

이와 달리 만성 간질환 환자에서 항결핵치료에 대해서는 아직까지 논란이 많다.

WHO에서는 만성 간질환 환자에서는 PZA를 사용하지 말도록 권장하고 있다³. INH, RIF, PZA 세가지 약제 중 PZA가 가장 간독성이 강하며, RIF이 비록 담즙정체황달(cholestatic jaundice)과 관련이 있지만, 간세포손상(hepatocellular damage)의 위험은 가장 적기 때문에, WHO에서는 만성 간질환 환자에서 INH와 RIF에 한 가지 또는 두 가지의 간독성이 없는 약제 예

를 들어 EMB과 SM을 추가해서 사용하거나 (2SHRE/6HR) 또는 INH와 RIF 중 한 가지만을 사용하는 처방을 권장하고 있다 (9RE or 2SHE/10HE)³.

이와 달리 영국에서는 간질환 환자에서 구체적인 치료방침을 제시하고 있지는 않지만, PZA를 INH와 RIF 사용에 추가하는 것이 간독성의 위험을 증가시킨다는 증거가 확실하지 않다고 하여, PZA를 사용할 수 있다고 하였다⁷.

미국에서는 기존의 간질환에 있는 경우 항결핵 치료 전 혈청 AST 수치가 정상 상한가의 3배를 넘지 않는 경우에는 첫째, INH를 제외하고 RIF, EMB 그리고 PZA를 6개월 처방하는 것이다 (6REZ). 둘째, PZA를 제외하고 INH, RIF, EMB 9개월 표준요법을 사용할 것을 권장한다 (2HRE/7HR). 그리고 심한 간질환이 있는 환자는 간독성의 가능성이 있는 약제를 한 가지만 사용하는 것이다. 이 때 일반적으로는 RIF은 포함되도록 한다. RIF과 함께 간독성이 없는 EMB, fluoroquinolone, cycloserine과 SM 등 주사제를 포함하여 치료한다. 폐결핵의 진행 정도와 치료에 대한 반응에 따라 12-18개월 치료한다. 마지막으로, 간독성의 가능성이 있는 약제를 전혀 사용하지 않는 것이다. 매우 심한 간질환에서 사용할 수 있으며, SM, EMB, fluoroquinolone 등을 사용하여 18-24개월 치료한다⁶. 하지만 이는 전문가의 권고사항으로 이러한 약제의 효과, 적절한 치료기간 등이 연구된 적은 없다⁶.

이와 같이 만성 간질환 환자에서 어떤 약제의 조합이 안전하면서도 효과적인 지는 아직까지 확실하지 않다. 다만 어떤 약제를 선택하여 치료를 하더라도 치료 시작 후 간기능 검사를 자주 시행하여야 한다.

2) 신장질환

신부전 환자에서 신장을 통해 배설되는 항결핵제를 사용할 때에는 용량을 줄이는 것보다 투약 간격을 늘리는 것이 바람직하다⁶.

INH과 RIF은 간에서 대사되어 담즙을 통해 배설되므로 신부전이 있는 환자에서도 표준용량을 투여할 수 있다. EMB은 신장을 통해 배설되므로 투약 간격을 늘려야 한다. PZA는 간에서 대사되지만, 신부전 환자에서는 그 대사산물(pyrazinoic acid와 5-hydroxy-

pyrazinoid acid)이 축적될 수 있다. 이 때문에 WHO와 영국에서는 PZA를 표준용량을 사용하도록 권장하지만³⁷, 미국에서는 투약간격을 늘리도록 하고 있다⁶. SM 등 aminoglycoside 항생제는 용량을 조절해야 한다.

혈액투석을 하는 환자에서는 투석 후 항결핵제를 투약하는 것이 바람직하다⁶. 복막투석 환자에서는 연구가 부족하다.

3) 임신과 수유

임신 중 진단된 결핵은 표준항결핵치료를 시행할 수 있다. INH, RIF, EMB은 태아에 해가 없는 안전한 약이다. PZA는 미국에서는 일반적인 사용이 추천되지는 않지만⁶, 미국을 제외한 WHO, 국제항결핵폐질환연맹(IUATLD) 등은 PZA를 포함한 표준 항결핵치료를 사용할 것을 권장하고 있다³⁸. SM은 태아의 청신경 손상을 가져오기 때문에 임신 중 사용해서는 안 된다.

수유 중에도 표준항결핵치료를 시행할 수 있다.

9. 치료 후 부작용의 관리

1) 피부발진

모든 항결핵제가 피부발진을 일으킬 수 있다. 피부발진이 발생하면 그 정도에 따라 항결핵제 중단여부를 결정한다. 가려움증을 동반한 국소적인 부분의 염증이거나 항히스타민제의 투여로 증상에 대한 치료를 하면서 환자를 주의 깊게 살펴 볼 수 있다. 만약 발진이 진행하거나 전신의 홍반성 발진이 발생하였다면 모든 약제를 즉시 중단해야 한다. 일단 피부반응이 소실되면 항결핵제는 2-3일의 간격으로 한 가지씩 다시 투여할 수 있다. 항상 RIF을 우선 투여해야 한다. 왜냐하면 RIF이 피부발진이 발생할 가능성이 가장 낮으면서, 무엇보다도 가장 중요한 약이기 때문이다. 이후 INH를 투여하고 이후 EMB 또는 PZA를 투여한다. 피부발진이 다시 발생한다면 마지막에 첨가한 약제를 중단한다. 첫 3가지 약제를 투여하고 피부발진이 발생하지 않으면, 일반적으로 4번째 약은 다시 투여하지 않는다⁶.

2) 약제에 의한 발열

동반된 다른 감염이나 결핵의 악화가 아니라 약제

에 의한 발열이라고 판단되는 경우에는 모든 약제를 중단해야 한다. 약제에 의한 발열은 일반적으로 24시간 이내에 소실된다. 발열이 소실된 후 위의 피부발진에 의한 방법과 마찬가지로 원인이 되는 약제를 찾아간다⁶.

3) 간독성

INH, RIF, PZA는 간독성을 유발할 수 있는 약제이다. 치료 도중 간독성에 의한 증상이 있으면서 혈청 AST 수치가 정상 상한가의 3배 이상 (120 IU/L) 상승하거나 또는 증상이 없더라도 AST 수치가 정상 상한가의 5배 이상 (200 IU/L) 상승한 경우 약제에 의한 간독성으로 판단한다. 간독성의 정도는 AST 수치가 120-200 IU/L인 경우 경증, 200-500 IU/L인 경우를 중등증, 500 IU/L 이상으로 상승한 경우를 중증으로 분류한다⁶.

표준단기화학요법을 시행하는 동안 20% 가까운 환자들은 증상이 없이 AST가 상승한다. 따라서 증상이 없이 AST가 경도로 상승한 경우에는 치료를 변경하지 말고, 추적관찰을 좀 더 자주 한다. 대부분의 환자에서 무증상의 AST 상승은 치료를 지속하는 도중 저절로 호전된다. 하지만 증상이 없더라도 AST 수치가 200 IU/L 이상으로 상승하거나, 증상이 있으면서 AST 수치가 120 IU/L 이상으로 상승하면 간독성을 일으킬 수 있는 모든 항결핵제를 중단해야 한다⁶. 환자가 항결핵약제 투여 중 간독성이 발생하였다면 그 원인은 주로 항결핵제 때문이지만 다른 원인이 있을 수도 있다. 바이러스 감염, 다른 약제, 알코올 등의 다른 원인에 대해 평가해야 한다.

항결핵제가 간독성의 원인이라고 판단되면, AST 수치가 80 IU/L 이하로 감소한 후 한 가지씩 약제를 재투여한다⁶. 피부발진과 마찬가지로 RIF을 가장 먼저 투여한다. 약 1주일 후에도 AST 상승이 없으면 INH를 투여하고, 다시 1주 후 PZA를 투여할 수 있다. 간독성이 다시 발생한다면 마지막에 첨가한 약제를 중단한다. 이전의 간독성이 중증이면서, RIF과 INH 투여 후 간독성이 발생하지 않았다면 PZA를 원인약제로 판단하고 다시 투여하지 않는 것이 좋다⁶.

10. 약제내성 폐결핵의 치료

1) INH 내성 폐결핵

국내에서 INH 내성 결핵의 비율은 초치료 환자의 10-20%, 재치료 환자의 20-50%에 이를 정도로 INH 내성 결핵의 치료는 임상에서 흔히 부딪히는 문제이다¹⁵⁻¹⁸.

여러 전향적 임상연구를 통해서 약제내성이 없는 폐결핵의 치료에 6개월 단기로법이 전세계적으로 확립된 것과 달리, INH 내성 폐결핵의 치료는 아직까지 임상연구결과가 많이 부족하며, 표준화된 처방이 전세계적으로 확립되어 있지 않은 실정이다. 미국에서는 1994년 결핵에 대한 치료지침을 발표하면서, INH 내성 결핵의 치료에 PZA를 초기 2개월 사용하는 표준 6개월 항결핵치료가 효과적이라고 하였다²⁹. 그러면서도 치료를 시작한 후 INH 내성이 확인되었다면 INH 투여를 중단하고, PZA를 포함하여 치료를 시작한 경우에는 PZA를 2개월 이후에도 계속 사용하여 6개월간 RIF, EMB, PZA를 사용하도록 권장하였고 (6REZ), 만약 PZA를 포함하지 않고 치료를 시작하였다면 RIF과 EMB를 12개월간 사용하도록 권장하였다 (12RE)²⁹. 2003년에 개정된 치료지침에서는 6개월간 RIF, EMB, PZA를 사용하면서 병변이 광범위한 경우 (extensive disease)에는 fluoroquinolone 제제를 추가할 수도 있다고 하였다⁶. 이와 달리 영국에서는 치료를 시작하기 전 INH 내성을 확인한 경우에는 초기 2개월간 RIF, EMB, PZA와 함께 SM을 사용하고, 이후 RIF과 EMB를 7개월간 사용하여 총 9개월간 치료하도록 하였고 (2SREZ/7RE), 만약 INH, RIF, EMB, PZA로 치료를 시작한 후 INH 내성을 확인한 경우에는 INH 투여를 중단하고 EMB와 RIF을 총 12개월간 투여하도록 권장하였다 (2REZ/10RE)⁷.

현재 대한결핵 및 호흡기학회의 폐결핵 진료 지침에서는 초치료 환자에서 약제감수성검사를 반드시 시행할 필요가 없이 6개월(2HREZ/4HRE 또는 2HRSZ/4HR) 또는 9개월(9HRE) 표준 항결핵치료를 하도록 권장하고 있으며, 재발이나 치료실패 등 재치료 환자에서는 약제감수성검사를 반드시 시행하도록 하고 있으나, INH 내성이 확인된 경우 표준화된 처방을 제시

하지는 않고 있다¹. KCDC는 (1) 6RZE (PZA를 6개월 동안 계속 투여), (2) 2RZE/7RE (PZA를 2개월만 복용한 경우), (3) 12RE (PZA를 2개월 미만 복용한 경우) 처방중의 하나를 사용하도록 제시하였다².

우리나라에서 INH 내성결핵에 관한 외국의 치료지침을 그대로 적용하는 데는 현실적인 어려움이 있다. 그것은 치료시작 후 INH 내성을 확인하기까지 소요되는 시간 때문이다. INH 내성 결핵의 치료에 RIF, EMB, PZA를 계속 사용할 수 있기 위해서는 치료 시작 2개월 이내에 약제 내성이 확인되어야 한다. 이를 위해서는 미국과 같이 결핵균 배양에 액체배지를 기본적으로 사용하여 14일 이내에 배양이 이루어지고 17-21일 이내에 균 동정이 이루어지며, 감수성검사결과는 28일 내 주치의에게 통보되어야 한다^{30,31}. 아직까지 국내에서는 액체배지를 사용하는 검사실이 매우 드물며, 많은 경우 배양검사결과의 보고에 1-2개월, 그리고 배양된 균주로 약제감수성검사를 의뢰할 경우 다시 1-2개월이 소요되어 약제 내성 여부는 치료를 시작한 후 평균 12주 이후에 확인되고 있는 실정이다^{31,32}. 결국 PZA를 계속 사용할 지 여부를 결정해야 할 치료 시작 2개월 시점에는 약제 내성 여부를 확인할 수 없다는 현실적인 문제점이 있다. 따라서 PZA를 중단하고 HRE를 사용하는 유지기에 INH 내성을 확인하게 되며, 이 경우는 영국의 지침에 따라 2REZ/10RE를 사용하여야 하지만, 이의 치료효과에 대해서는 아직까지 잘 연구된 바가 없다.

2) 다제내성 폐결핵

INH와 RIF에 동시 내성을 보이는 다제내성 폐결핵은 치료가 매우 어려운 질환이다. 최근 국내 보고를 보면 30-40%까지의 환자가 2차 약제로 구성된 치료를 시작한 후 자의로 중단하고 있으며, 치료 성공률은 50-60% 내외에 머무르고 있다^{33,34}. 이렇게 치료를 중단하거나 치료에 실패한 환자는 내성 결핵균을 계속 다른 사람에게 전염시킨다는 심각한 문제가 있다.

최근 연구에서 fluoroquinolone 제제의 사용과 폐절제술의 시행이 다제내성 폐결핵의 치료에 매우 중요하다는 것이 밝혀졌다³⁵⁻³⁷. fluoroquinolone 제제의 항결핵 효과는 차이가 있어 moxifloxacin이 가장 우수

하고, 그에 이어 gatifloxacin, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin의 순서이다³⁷. 미국에서는 이러한 이유 때문에 결핵 치료를 위해서 fluoroquinolone 제제를 사용하는 경우 moxifloxacin (1일 400 mg), gatifloxacin (1일 400 mg) 그리고 levofloxacin (1일 500-1,000 mg) 등 3가지를 권장하고 있으며, 상대적으로 항결핵 효과가 낮은 ofloxacin과 ciprofloxacin은 공식적으로 추천하지 않고 있다⁶. 우리나라에서는 아직까지 moxifloxacin과 gatifloxacin은 결핵의 치료에 인정을 받지 못하고 있으며, levofloxacin과 ofloxacin 그리고 ciprofloxacin 등 상대적으로 효과가 낮은 3가지 fluoroquinolone 제제가 현재 인정되고 있는 실정이다.

최근 폐절제술이 다제내성 폐결핵의 치료에 적극적으로 시행되고 있다. 예를 들어 다제내성 폐결핵의 치료에 대한 임상연구를 가장 활발히 하고 있는 미국의 National Jewish Medical and Research Center의 보고에 의하면 1990년대 중반 이후에는 80% 이상의 MDR-TB 환자에서 폐절제술을 시행하고 있다³⁷. 이는 다제내성 폐결핵이 내과적 치료만으로는 치료의 성공을 이루기 어렵다는 사실을 역설적으로 보여주고 있다. 따라서 다제내성 폐결핵이 의심되거나 진단된 환자는 적절한 약물치료, 부작용의 관리 그리고 폐절제술을 시행할 수 있는 전문치료기관으로 전원하여 개별화된 전문적인 치료를 받도록 하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 다제내성 폐결핵 치료의 구체적인 내용은 본 종설의 범위를 벗어나는 것으로 판단하여 다루지 않기로 한다.

11. 폐결핵으로 진단 후 항결핵치료를 시작한 후 배양검사서 NTM으로 보고되었다. 어떻게 해야 하는가?

폐결핵으로 진단 후 항결핵치료를 시작한 후 배양 검사에서 NTM으로 보고되는 경우는 최근 임상에서 드물지 않게 부딪히는 문제이다. 만약 객담 배양 검사에서 결핵균과 함께 NTM이 분리된 경우는 NTM의 임상적 의미는 매우 미미하며, 폐결핵으로 치료를 계속하면 될 것이다. 하지만 도말 양성이든 음성이든 임상 의사가 폐결핵으로 진단 후 항결핵치

료를 시작한 이후 배양 검사에서 결핵균은 분리되지 않고 NTM이 분리되면 임상적 판단을 내리기가 쉽지 않다.

이에 대해 국내에서 최근까지 구체적인 지침이 마련되어 있지 않았다. KCDC의 결핵관리지침에서는 배양검사결과 NTM이 검출된 경우에는 1주일 간격으로 2회 객담 배양 검사를 시행하여, 총 2회 이상 NTM이 검출되면 진단을 변경하여 항결핵치료를 중지하고 전문기관에 의뢰하도록 했으며, 1회만 검출될 때는 계속 결핵치료를 하도록 제시하고 있다².

하지만 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균인 *M. avium* complex에 의한 폐질환인 경우 2HREZ/4HRE 또는 9HRE와 같은 표준항결핵치료에 어느 정도 반응을 보인다^{38,39}. 따라서 항결핵치료를 시작하고 배양검사결과를 확인하는 시점에서 추가로 객담 검사에서 *M. avium* complex가 분리될 가능성은 치료 전보다 낮아지게 된다. NTM 폐질환은 폐결핵과 달리 모든 환자가 즉시 치료를 시작해야 하는 것은 아니다. 만약 이 환자가 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환인 경우 첫째, 즉시 치료를 시작할 필요가 없는 환자라면 이 환자는 불필요한 항결핵치료를 계속 받게 될 것이며 둘째, 즉시 치료가 필요한 환자라면 이 환자는 부적절한 항결핵 치료를 받게 될 것이다.

이는 결국 치료 시작 전 폐결핵과 NTM 폐질환을 꼭 감별해야 하는가 그리고 감별하기 위해서는 무슨 검사를 해야 하는가 문제와 관련이 있으며, 향후 국내에서 지속적으로 연구가 필요한 분야라 사료된다.

결 론

이상으로 폐결핵을 진단하고 치료하는데 부딪히는 여러 임상적 문제에 대하여 주요 진료지침의 해당하는 내용을 살펴보았다. 폐결핵은 지난 수십 년간 많은 비교임상연구를 통해 어떤 분야보다도 표준화된 치료법이 잘 확립된 분야이며, 이러한 결과가 여러 진료지침에 잘 반영되어 있다. 임상 의사는 폐결핵 환자의 진단과 치료에서 근거에 입각한(evidence-based) 진료를 위해, 이러한 진료지침의 내용을 잘 이해해야 할 것이다. 하지만 외국의 진료지침이 결

핵의 상황이 다른 국내에 그대로 적용될 수는 없으며, 우리 상황에 맞는 우리의 지침이 계속 만들어져야 할 것이다. 또한 이를 위해 앞으로도 많은 연구가 이어져야 할 것이다.

우리나라의 결핵관리는 공공부문과 민간부문으로 나눌 수 있는데, 최근까지 폐결핵 환자의 보건소 이용률은 꾸준히 감소하고 민간의료기관 이용률이 계속 증가하고 있다. 최근 통계를 보면 새로 신고되는 결핵환자의 60% 이상을 민간의료기관이 담당하고 있다¹³. 하지만 민간의료부문에서의 결핵 치료효율은 1990년대 초까지만 해도 만족스럽지 못한 실정이었다. 1980년대 후반과 1990년대 초반 조사된 자료를 보면 민간 병의원에서의 폐결핵 환자 완치율은 50% 내외에 불과하고, 치료 중단률이 30%에 이르렀다⁴⁰. 당시 조사를 통해 민간의료부문에서는 치료 중단률이 높고, 치료처방이 다양하며 초회 및 추구 객담검사 실시율이 낮다는 문제점들이 밝혀졌다.

이러한 연구결과를 바탕으로 하여 보다 합리적인 치료처방과 치료기간 및 진단과 치료경과에서 추구검사를 표준화하기 위해서 대한 결핵 및 호흡기학회에서는 1997년 폐결핵 진료의 기준을 새롭게 발표하였다¹. 따라서 이후 민간의료부문에서의 결핵 환자 치료와 관리에 변화가 있었을 것으로 기대되지만, 최근 민간 병의원을 대상으로 한 조사에서도 치료 중단률이 대학병원에서 10-20%, 개인의원을 포함한 조사에서는 전출을 포함할 경우 40%에 이르며, 여전히 완치, 완료율이 50-60%에 불과하다는 것이 밝혀져, 과거 치료 성적에 비해 뚜렷하게 개선된 증거를 발견하지 못하고 있다^{41,42}.

조기탈락 및 불규칙한 복용은 결국 결핵 치료에 대한 순응도(compliance)가 나쁜 것으로 이는 결핵 치료의 성패를 좌우하는 가장 중요한 요소라는 점에서 문제의 심각성을 보여준다. 민간의료부문에서 치료 받는 결핵 환자들의 치료 효율을 증대시키기 위하여는 임상 의사의 개별적인 노력과 함께, 국내 현실에 맞는 “공공-민간 혼합(Public-Private Mix)” 형태의 결핵관리방안이 새롭게 마련되어야 할 것이다⁴².

참 고 문 헌

1. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. *Guideline of management of pulmonary tuberculosis*. *Tuber Respir Dis* 1997;44:1447-53.
2. Korean Center for Disease Control and Prevention. *Guidelines for the control of tuberculosis 2005*. Seoul; 2005.
3. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: nucleic acid amplification tests for tuberculosis*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:593-4.
5. American Thoracic Society. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
7. British Thoracic Society. *Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998*. *Thorax* 1998;53:536-48.
8. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M, et al. *Tuberculosis management in Europe*. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.
9. Kim SJ. Laboratory diagnosis of tuberculosis. In: Hong YP, Kim SJ, editors. *Tuberculosis*. 4th ed. Seoul: Korean National Tuberculosis Association and Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 1993. p. 96-117.
10. American Thoracic Society. *Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use?* *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1804-14.
11. Jeon K, Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. *Recovery rate of nontuberculous mycobacteria from acid-fast bacilli smear-positive sputum specimens at a medical center in South Korea*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005. In press.
12. Yu CM, Koh WJ, Ryu YJ, Jeon K, Choi JC, Kang EH, et al. *Usefulness of PCR test for M. tuberculosis for the differentiation of pulmonary tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with smear-positive sputum*. *Tuber Respir Dis* 2004; 57:528-34.
13. Korean National Institute of Health & Korean Institute of Tuberculosis. *Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea 2003*. Seoul; 2004.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *Nucleic acid amplification tests for tuberculosis*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:950-2.
15. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. *Global trends in resistance to antituberculosis drugs*. *N Engl J Med* 2001;344: 1294-303.
16. Kim JH, Kim JH, Jang TW, Jung MH. *Drug-resistant pulmonary tuberculosis in Kosin Medical Center*. *Tuber Respir Dis* 1995;42:831-7.
17. Kim SY, Jeong SS, Kim KW, Shin KS, Park SG, Kim AK, et al. *Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a tertiary referral hospital in Korea*. *Korean J Intern Med* 1999;14:27-31.
18. Lee JH, Chang JH. *Drug-resistant tuberculosis in a tertiary referral teaching hospital of Korea*. *Korean J Intern Med* 2001;16:173-9.
19. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. *Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries*. *JAMA* 2000;283: 2537-45.
20. Migliori GB, Espinal M, Danilova ID, Punga VV, Grzemska M, Raviglione MC. *Frequency of recurrence among MDR-TB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:858-64.
21. Seung KJ, Bai GH, Kim SJ, Lew WJ, Park SK, Kim JY. *The treatment of tuberculosis in South Korea*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:912-9.
22. Lee HS, Song HS, Lee HK, Kim KH, Chung HS, Kim CK, et al. *Isoniazid metabolisms and its clinical implications in Koreans*. *Tuber Respir Dis* 1962;12:22-37.
23. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. *Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection*. *Tuber Respir Dis* 2004;57:101-8.
24. Ahn SJ, Park SJ, Kang KW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. *Pharmacokinetic profiles of isoniazid and rifampin in Korean tuberculosis patients*. *Tuber Respir Dis* 1999;47:442-50.
25. British Thoracic Society. *A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis: final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond*. *Br J Dis Chest* 1984;78:330-6.
26. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. *USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability*. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
27. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman

- W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. *Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet 2002;360:528-34.*
28. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. *A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1124-30.*
 29. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.*
 30. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. *The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol 1993;31:767-70.*
 31. Chang CL, Park TS, Kim MN, Lee NY, Lee HJ, Suh JT. *Survey on changes in mycobacterial testing practices in Korean laboratories. Korean J Clin Microbiol 2001;4:108-14.*
 32. Kim MN, Lee SH, Yang SE, Pai CH. *Mycobacterial testing in hospital laboratories in Korea: results of a survey of 40 university or tertiary-care hospitals. Korean J Clin Pathol 1999;19:86-91.*
 33. Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. *Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:1129-36.*
 34. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. *Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:361-8.*
 35. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. *The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. N Engl J Med 2001;345:170-4.*
 36. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. *Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. N Engl J Med 2003;348:119-28.*
 37. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. *Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1103-9.*
 38. American Thoracic Society. *Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.*
 39. British Thoracic Society. *Management of opportunist mycobacterial infections. Thorax 2000;55:210-8.*
 40. Hong YP, Kim SJ, Lee EG, Lew WJ, Bai JY. *Treatment of bacillary pulmonary tuberculosis at the chest clinics in the private sector in Korea, 1993. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:695-702.*
 41. Koh WJ, Kwon OJ, Kim CH, Ahn YM, Lim SY, Yun JW, et al. *Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with pulmonary tuberculosis at a private general hospital. Tuberc Respir Dis 2003; 55:154-64.*
 42. Koh WJ, Kwon OJ. *Treatment of tuberculosis patients in the private sector in Korea. Tuberc Respir Dis 2004; 56:443-9.*