結核化學療法の 最近動向

延世醫大 胸廓内科

金 起 鎬

Recent Trend of Chemotherapy for Tuberculosis

Kiho Kim, M. D.

Dept. of Chest Medicine, College of Medicine, Yonsei University

과거 10년간의 결핵화학요법이 진보한 발자취를 살펴 보면 전반 5년간은 화학요법기간의 장기화라는 방향을 볼 수 있고 후반 5년간은 주로 강력한 2차약의 개발에 따른 초치료(initial treatment)의 강화와, 1차약 내성환자에 대한 더욱 효과적인 병용방식의 탐구라는 형태로 발전해 왔다는 점으로 집약할 수 있을 것이다. 또한 화학요법의 강화라는 사실은 결핵의 병리형태학적 개선 내지 치유에 앞서 균의 음성화를 가능케 했으며 그 결과로서 균음성공동의 발현빈도도 높아졌으며 이 사실을 임상적으로 어떻게 해석 취급해야 하는가의 문제를 심각히 생각하지 않으면 안되게 됐다.

a) 초치료시의 각종 화학요법방식의 효과

현재까지도 그 전통을 이어받고 있는 결핵의 표준치료방식인 <SM(주 2회)·INH·PAS>의 병용방식을 결핵의 초치료에 실시한다고 하면 유공동·배균환자의 90% 이상에서 균음성화를 이룰수 있다는 것이 공식적인 문헌에 기재되어 있다. 그러나 최근 임상가들의 숙원은 어떻게 하면 이 90%의 음성율을 100%에 접근시킬수 있을까 하는데 있으며 그러한 목적을 위해 초치료의 강화라는 문제가 심각히 검토되고 있는 것으로 알고있다. 다행히 최근 EMB, RF(Rifampicin) 등의 등장으로 그러한 경향에 일층 박차를 가하게 됐다고 생각한다.

지금까지 발표된 많은 임상보고의 내용을 대충 집약해 보면 중등증 이상의 비교적 고도의 진전된 결핵에 대한 각종 병용방식의 우열(優劣)을 따져서 나열한 그 효과의 순위를 보면 초치료의 경우,

SM(daily)+INH+ETM.

SM(daily)+INH+PAS+PZA

SM(daily)+INH+PAS.

SM(int.)+INH+EMB.

등이 표준방식인 SM(int.)+INH+PAS 보다 우수하였다고 하며,

SM(daily)+PAS(or INH)+PZA.

SM(int.)+INH+CS

SM(int.)+INH+TB₁

INH+PAS

INH+PZA

SM(int.)+PAS

등은 각각 나열된 순위대로 표준방식보다는 떨어지는 효과를 나타냈다고 한다.

그 결과를 놓고 생각해 보면 대체로 표준방식보다 상위에 있는 것은 4자병용, SM 매일 3자병용 아니면 PAS 대신에 ETM, 혹은 EMB로 사용한 방식이었다고 말할 수 있다.

한편 경증결핵에 대한 2자병용과 3자병용을 비교한 보고는 상당히 많은데 이 경우 균의 음성화율로 효과판정의 지표를 삼을 수는 없었기 때문에 보다 X선개선을 본것이 많고 결과적으로 약자간에 전연 차이를 볼 수 없었다고 한다. 따라서 현재 우리가 생각하고 있는 경증결핵에는 2자병용, 중등증 이상 결핵에는 3자병용을 해야한다는 개념은 적어도 내성균감염을 부정할 수 있는 초치료결핵에 관한 한 아직까지는 옳다고 보아야 한다.

b. 부작용

화학요법의 방식의 평가는 그 부작용의 면에서도 고려되지 않으면 안된다. 이것 역시 많은 임상보고의 결

과를 보면 2차약이 첨가되는 데 따라 부작용은 현저히 고율로 나타나며 1차약 중에도 그 투여량이 증가함에 따라 부작용도 많아지는데 여기서 우리가 심각하게 생각할 것은 불과 수%의 균 음성율을 높이기 위한 대가로서 그 보다는 더 빈도가 높은 부작용이 나타나기 쉽다는 점이다. 부작용으로 인한 탈락 즉 치료중단이란 중대문제를 무시하고는 정당한 화학요법방식의 평가는 있을수 없다.

c. 약제내성

화학요법을 할만큼 한 후에도 균의 음성화가 이루어지지 않는다고 하면 대부분의 경우 균은 사용한 약제에 대해 내성을 획득한다는 것은 우리가 다 아는 사실이다 이미 말한바와 같이 아무리 적절한 화학요법을 한다고 해도 100%의 균음성화를 기할수 없다는것이 현실이고 보면 더욱이 아직도 우리나라에는 부적절한 화학요법을 받고 있는 환자가 적지 않을 것으로 미루어 생각해 볼 때 화학요법이 보급되면 될수록 그와 평행해서 내성확득에는 현저히 증가할 것이며 거기에 따라 내성균감염 환자의 수도 무시 못할 정도로 그 빈도가 높아질 것으로 예상된다. 지금까지 결핵연구원에서 보고한 내용에 의하면 과거에 결핵치료를 받았던가 혹은 치료중인 환자에서 결핵균의 배균이 증명된다고 하면 평균해서 약 60%는 1차약중의 어떤 약 1개 혹은 그 이상에 내성을 가지고 있으며 초치료 환자의 경우는 10~15%가 내성균감염으로 보아야 한다는 통계숫자로 보아, 초치료 병용약 가운데 2차약 특히 EMB, 첨가 여부의 문제는 심각하게 다뤄야 할줄 믿는다.

d. 내성환자의 화학요법—2차약의 평가

VM, PZA, CS, KM 등 2차약의 개발은 격증하는 내성환자에게는 크나큰 복음이었었던것은 사실이다. 그러나 산발적으로 등장한 2차약을 나오는 대로 한가지씩 이미 사용해 온 내성약제에 첨가해서 사용할수 밖에 없었던 시대의 균음성율은 겨우 20~30%에 불과했으며 그나마 일시적이 경우가 많아 그 당시에는 2차약에 대한 기대는 그리 크지 않았던것이 사실이다. 그러나 그 후 ETM의 도입으로 비로서 강력한 2차약 만으로의 3자병용이 가능해졌으며 국내 보고에서도 균양성 내성환자에 대한 2차약 병용치료로 50% 이상의 균음성화를 기할수 있었다는 것은 그 때로서는 경이적인 보고가 아닐수 없었다. 그 후, 최근에 와서는 EMB, RP 등 더욱 강력한 2차약의 발견으로 이들 2차약의 병용은 초치료에 있어서 1차약 3자병용과 거의 맞먹는다고 극구 칭찬하는 학자들도 있다.

또 한가지 언급할 것은 내성환자에 대해 2차약을 쓸 때에 그 가지수가 많을수록 효과가 현저하다는 점이다. 오히려 가지수에 따른 효과의 차이는 초치료의 경우의 2자와 3자병용의 그것보다 현저하다고 하며 과거모양 내성에 대하여 2차약을 한가지씩 짚금짚금 쓰는 방법은 가장 졸렬한 방법이라고 말하고 있다.

e) 화학치료후의 악화—적절한 화학요법 기간의 문제

현재 우리가 알고있는 진단기준으로는 화학요법을 끝마치는 시기는 균이 음성화되고, 공동이 폐쇄되고, X선소견이 불변의 상태에 도달한 후 1년 내외로 생각하고 있다. 지금까지 이 문제에 대해 연구한 임상보고를 보면 외래환자의 경우 화학요법의 기간 1년 미만, 1~2년, 2년이상, 3 그룹간에는 유의한 차를 보았다고 한다. 이견 좀 다른 이야기지만 경증환자에 대해 2자 혹은 3자병용을 2년 이상 실시했을 때 치료후의 악화를 연간 1%이하였다고 하는데 이 율은 tuberculin 반응기 양성 X선 무소견 건강자들의 연간 발병율 0.3~0.5%에 거의 가까운 것으로 현재 조건으로는 그 이하로 재발율을 내린다고 하는 것은 어렵다고 말하고 있다.

f) 균음성공동

화학요법의 강화 특히 강력한 2차약의 증가에 따라 결핵병소의 병리형태학적 개선 내지 치유와 세균학적효과와의 사이에 겹은 더욱 더 확대돼가고 있으며 당연한 결과로서 균음성공동은 날이 증가돼가고 있다. 외국의 보고에 보면 현재 유공동초치료환자의 약 20%, 그리고 2차약치료환자에서는 약 30% 가량의 균음성공동이 생긴다고 한다.

지금까지의 개념으로는 균음성공동의 대부분은 외과요법의 대상이 돼왔기 때문에 화학요법 만으로 치료를 끝낸 환자의 예후에 대하여는 분명히 알수가 없는 경우가 많다. 이 문제에 대한 최근의 외국자료에 보면 그 결론은 아무리 배균상태가 6개월간 연속 배양에 음성으로 나왔다 하더라도 공동이 남아있는 한 그 후의 악화율(재배균 혹은 X선상의 악화)은 화학치료중일지라도 현저히 높으며 균음성공동 성립후 약 5년간의 누적된 통계에 의하면 악화율은 약 35%에 달했다고 한다. 다만 이 때 항상 문제가 되는 공동벽의 두께 즉 공동벽이 한결같이 smooth 하고 얇은(2mm 이하) 경우만은 예외로서 연간 악화율은 2~3%로 이는 공동폐쇄예와 거의 같은 율인 것이다.

또 공동벽의 두께 여하를 막론하고 장기간(즉 균음성이 이루어진 후 3년이상) 무사히 균음성의 상태를 유지

한 예에 있어서는 치료종료후의 악화율은 연간 1~2%로 지극히 저율이었다고 하는데 이런 사실로 미루어 균음성공동환자를 화학요법 만으로 계속 끌고나갈 심산이라고 하면 적어도 3~4년간 균음성을 확인할 때 까지는 화학요법을 중지하면 안된다는 결론이 나온다.

따라서 현 시점에서는 특수한 박벽공동(thin walled

cavity)를 제외하고는 아직도 많은 균음성공동은 역시 외과요법의 적응으로 생각하는 것이 안전하다고 말하고 싶다.

끝으로 2차약 치료로서 생긴 균음성공동은 1차약으로 생긴것 보다 그 악화율이 배로 높기 때문에 더욱 더 외과요법을 고려할 필요가 있다.