肺 結 核 の 短 期 療 法

— 그 文獻的 考察 —

延世醫大 胸廓內科

金 起 鎬

Short Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis

Kiho Kim, M.D.

Department of Chest Medicine, College of Medicine, Yonsei University

醫師들이 결핵을 치료하기 시작한 이래 結核醫라면 누구나가 念願하고 있을 「短期日」에 결핵을 고칠 수 있는 時代가 다가 오고 있다. 단기간이라 할지라도 아직은 그 기간은 6~9개월로 일반 감염증과는 비교가 안될 정도로 긴 시일이지만 아직도 결핵이라면 무조건 2년 가까운 기간이 소요되고 있는것에 비하면 획기적인 단축이라고 말할 수 있다. 이러한 획기적인 단기 치료도 사실은 Rifampicin(RMP)라는 약의 출현으로 그 기본적인 치료법이 정착되어 가고 있는 형편이다.

지금까지 SM, INH, PAS를 主軸으로 하는 古典의 표준치료 방식은 최소한 1년 반 이상 계속하는 것이 필요했다. 즉 결핵 치료의 성공여부는 환자의 협력, 服藥의 規則性에 따라 크게 좌우되지만 그 보다는 어려운 것은 근 2년에 가까운 장기간의 치료기간을 어떻게 참고, 감당하느냐가 더 큰 난점이기도 했다. 실지 개발도상국가들의 보고에 의하면 통원치료인 경우 치료개시 1개월에 10%, 3개월에 35%, 1년후에는 50%의 환자가 탈락하던가 탈락은 안한다 하더라도 단지 통원만 할 뿐 실제로 약을 먹지 않아 치료의 목적 달성과는 거리가 먼 상태 였다고 한다.^{1,2)}

복약의 책임을 환자 자신에게 일임했을 때의 폐단을 방지하기 위해서는 소위 監視下治療가 필요하게 되는 데 이런 경우에는 복약의 회수가 적을수록, 또 주 1~3회의 間歇投與 方法이 더 편리한 것을 알게되어 이러한 치료방법이 계속 연구된 결과 알게된것은 투약은 1일 1회로서 충분하며, 주 1회 보다는 2회가 더 낫다는 사실이다.³⁻⁶⁾

한편 화학요법의 기본적인 실시방법에 있어 초기(initial phase)와 유지기(維持期 Continuous phase)라는 두 Phase의 치료라는 개념이 Middlebrook⁷⁾ 등에 의해 소개되어 Canetti⁸⁾에 의해 강력히 지지되어

오늘날 대부분의 의사들은 치료초기의 처방이 화학치료의 성패를 결정하는 중요한 관건이 된다고 생각하고 있다. 결핵병소(病巢) 특히 공동내의 대량의 균을 감소시키기 위하여는 Initial phase에 Intensive regimen(강력한 병용방식)을 줌으로서 어느 정도 목적을 달성할 수 있으며 균의 양이 감소된 Continuous phase에는 그리 강력하지 않은 처방(간헐처방까지 포함해서)으로서 거의 충분하다. 즉 이 시기의 치료는 주로 내성균의 출현과 부작용의 발생을 방지하는 작용만 있으면 어느 정도의 치료효과를 올릴 수 있다고 생각하고 있다. 문제는 initial phase의 기간을 어느 정도 길게 잡아 강력하고 확실한 치료를 해야하는 것이며, 다음에 오는 유지기(Continuous phase)에는 어느 정도 약하고 순한 치료를 해야 할 것인가. 그리고 또 전체 치료기간을 어느정도까지 단축시킬 수 있는가에 대한 연구가 진행되어야 하겠다.

IUAT(국제항결핵연맹)는 화학요법 실험에서

④ 전 치료기간을 표준처방대로 自己服藥시켰던 경우 (감시하지 않고)

⑤ 초기 1개월간만 강력처방을 감시하에 치료하고 그 후에는 표준처방을 매일 자기복약 시켰던 경우

⑥ 전치료기간(초기는 강화처방, 그 후에는 간헐요법)을 감시하에 치료한 경우등

세가지 경우를 비교관찰한 결과 초기에만 강화 감시 치료를 한 ④군은 전기간 자기복약한 ⑤군 보다 치료 성과가 우수 했으며, 전기간을 통해 감시하에 치료한 ⑥군과는 거의 맞먹는 성적을 올렸다고 한다.

이와 같이 장기간의 치료를 환자 자신에게 맡겼을 때 실패하기 쉽다는 사실, 그것을 방지하기 위해서는 감시하 치료가 필요하며 그러기 위해서는 매일 치료보다는 간헐치료가 더 편리하다는 사실, 그 밖에 사회경

제적인 여러 인자들을 고려할때, 이러한 여러가지 요망을 함께 충족시킬 수 있는 치료법이란 궁극에 가서 화학요법은 2 phase의 개념에 입각해 우선 initial phase에 intensive regimen으로 強行해 효과를 확실히 해 둔다는 前提하에 현재 논의되고 있는 결핵의 단기요법을 채택하지 않을 수 없다. 이러한 단기요법의 가능성도 까놓고 보면 결핵균에 살균적으로 작용하여 경이적인 치료효과를 나타내는 RMP의 출현으로 비로소 가능해졌다고 말할 수 있다.^{9,10)}

○ 從來의 장기치료와, 근간의 단기치료와의 相異한 점

종래의 표준 화학치료는 耐性發現阻止의 목적으로 정균적(靜菌的)으로 작용하는 약 2,3가지를 장기간 병용하는 동안 병소가 자연치유의 과정을 더듬어 따라서 결핵균도 병소내에서 언젠가는 사멸할 것이라는 기대를 갖고 실시해왔다. 이 때 쓰는 약제는 그것이 살균적이 아니기 때문에 장기간 투여하지 않으면 다시 균이 증식할 위험성이 있기 때문에 공동 이든가 광범한 병소가 그냥 남았을 때에는 여간 신중히 하지 않으면 낭패를 보기 쉬웠다. 따라서 균의 음성화는 물론, X선상의 공동소실, X선소견이 불변의 상태로 이르는 것을 조건으로 하는 소위 therapeutic target point의 개념이 도입되어 그것을 치료終了의 판단 기준으로 삼아 왔다. 즉 흉부X선소견을 결핵의 병리해부학적 치유의 목표로 삼아 치료를 했던 것이다.

그러나 단기치료는 그와는 달리 결핵약 하나 하나의 작용기전이 다른 것을 이용해 치료초기에는 분열증식하는 균을 죽이는 약제 즉 殺菌的인 약(bactericidal drug)을 사용하고 다음에는 병소내에서 分裂休止의 상태에 있는 소위 persisters를 滅菌하는 약제(sterilizing drugs)를 써서 남아지를 처리함으로써 치료목적을 달할 수 있다고 생각하게 됐다.

정도의 차는 있을지 몰라도 INH, RMP, PZA, SM 등은 살균적 멸균적 작용을 가지고 있어 단기치료에 유용한 약으로 인정되고 있으며¹¹⁾ 이러한 약제들을 사용한 치료에서는 X선상 공동과 광범위한 병소가 남아 있다 하더라도 균만 음성화한다고 하면 그것 만으로 만족할 수 있어 주로 재검점사 성적을 指標로 한 세균학적인 치유만을 목표로 진행 시키게 되었다.

단기치료가 끝난후 5%전후의 재발이 있을 수 있는 모양인데 그것도 대부분 치료가 끝난후 6개월 까지 재발되며 또한 다시 양성으로 나타난 균의 거의 모두가 既使用藥劑에 감수성을 가지고 있는것이 판명되었

기 때문에 다시 쓰던 약제로서 쉽게 균의 음성화를 도모할 수가 있다는 것이 알려졌다. 이 점은 장기치료 후에 再陽轉菌의 대부분이 썼던 약제에 대한 내성을 획득해서 그 후의 치료가 곤란해 진다는 것과는 큰 차이가 있다. 또한 치료후의 환자의 追究(follow up)도 단기간 만으로 충분하고 장기약제사용에 따른 부작용 출현에 대한 걱정도 거의 없다. 이와 같이 환자의 고통 輕減은 물론, 환자를 직접 치료 관리하는 측으로 볼 때에도 많은 利點이 있다. (표 1)

표 1. 종래의 치료와 단기치료와의 차이

	종래의 치료	단기 치료
약제의 작용	정균적(靜菌的)	살균적(殺菌的)
치료 기간	2~4년	6~9개월
환자의 치료상황	불규칙화 탈락 많음	탈락 적음
진단의 주된근거	흉부 X선소견	재검점균소견
치료의 목표	병리 해부학적 치유	세균학적 치유
재발(재배균)	3년간 치료완료에 1~3%	6개월 치료에 ~5%
재배균의 약제내성	내성이 많음	거의 감수성
제치료	곤란한 경우가 많음	용이 하다
약제의 부작용	장기사용에 따라 증가	초기에만 나타날 뿐
사회경제적 여건	손실 큼	손실 적음

○ 외국 문헌에 보고된 단기치료 성적

세계적으로 단기치료의 指導의 立場을 취하고 있는 것은 British Medical Research Council(BMRC)이다. BMRC는 동부 Africa, Hong Kong, Singapore 등에 거대한 연구조직을 가지고 있으며 인도의 Madras Chemotherapy Center도 직접 BMRC의 지도하에 있는것은 아니지만 協力施設로서 많은 연구를 같이 하고 있다. 동부 Africa(EA)의 일련의 연구성적을 일괄한것이(표 2)이다.

1. EA/BMRC 제 1 차 연구^{12~14)}

1970년 세계에서 최초로 행해진 6개월 치료로서 1972년 발표되어 처음으로 전 세계의 주목을 끌었다.

H(INH), R(RMP), S(SM), 6개월 매일 치료가 끝난후 2년간의 추사에서 3%의 再發(再排菌)을 보았을 뿐 다른 HSZ(Z는 PZA), HST(T는 TB₁), HS 등의 각각 6개월 치료군의 재배균이 8~29%였던 점으로 미루어 월등 좋은 성적이라고 말할 수 있다. 이

표 2. EA/BMRC 단기치료 성적

	치료기간 (월)	치 방	관 찰		재배균예수 (%)	재배균의기간 (치료종료후의달수)				기치료제 에 대한 감수성
			예수	기간 (월)		(월)~6	~12	~18	~24	
제 1차 연구 (1970)	6	HRS	152	24	4 (3)	3	1	0	0	4
	6	HSZ	153	24	13 (8)	10	3	0	0	10
	6	HST	104	24	23(22)	20	2	1	0	22
	6	HS	112	24	33(29)	28	3	2	0	32
					73	61	9	3	0	68
제 2차 연구 (1972)	6	HRS	171	24	4 (2)	4	0	0	0	4
	6	HR	164	24	12 (7)	10	1	0	1	11
	6	2HRSZ/HT	179	24	13 (7)	11	1	0	1	13
	6	2HRSZ/S ₂ H ₂ Z ₂	159	24	7 (4)	7	0	0	0	7
					36	32	2	0	2	35
제 3차 연구 (1974)	6	2HRSZ/HT	78	6	7 (9)	1(월)2	3	4	5	7
	6	1HRSZ/HT	75	6	10(13)	2	2	1	1	
	6	1HRSZ/S ₂ H ₂ Z ₂	73	6	5 (7)	0	3	2	2	
	6	2HRS/HT	82	6	12(15)	1	2	2	0	
					34	2	3	6	0	11
						5	10	11	3	32
	8	2HRSZ/HT	75	6	0 (0)	0	0	0	0	0
	8	1HRSZ/HT	61	6	3 (5)	0	1	0	2	2
	8	1HRSZ/S ₂ H ₂ Z ₂	83	6	1 (1)	0	0	0	0	1
	8	2HRS/HT	77	6	3 (4)	1	1	0	0	3
					7	1	2	0	2	6
제 4차 연구 (1976)	4	2HRSZ/HRZ	109	6	9 (8)	1	3	2	3	0
	4	2HRSZ/HR	107	6	9 (8)	0	3	5	1	0
	4	2HRSZ/HZ	101	6	24(24)	0	10	7	6	1
	4	2HRSZ/H	107	6	26(24)	2	14	7	0	3
	4	2HRZ/H	102	6	33(32)	2	19	6	5	1
					101	5	49	27	15	5

보고에서 또 特徵지을만한 것은 再排菌은 대부분이 치료가 끝난후 6개월까지 사이에 나타났으며 그러한 균의 대부분이 약제에 감수성을 가지고 있었다는 사실이다.

2. EA/BMRC 제 2차 연구^{15,16)}

제 1차 연구성적을 토대로 해서 6개월 치료에 있어서 SM連日使用의 필요성과 처음 2개월간 PZA를 겸한 4자병용을 한 후 유지기(continuous phase)의 처방에 대한 검토를 해 본 결과 HR에 S를 가한것이 더 좋으며 4자병용 후에는 TH보다는 간헐투여 일지라도 HSZ가 더 낫다는 것이 입증 되었다.

3. EA/BMRC 제3차 연구¹⁷⁾

제2차 연구에서 2개월 이었던 초기의 4자병용을 1개월로 줄여 본 경우까지를 포함한 4군(群)에 있어서 유지기를 HT매일과 HSZ 주 2회로 한 경우 6개월과 8개월 치료를 비교해서 재발이 6개월에서는 7~15%, 8개월에서는 0~5%이었던 점을 들어 8개월 치료의 우수성을 제시 했다.

4. EA/BMRC 제4차 연구¹⁸⁾

이것은 4개월 치료의 연구결과 이며 2개월 HRSZ 후

에 처방을 약화시킨 4개월 치료에서는 치료후 6개월까지의 재배균은 유지기에 계속 HR을 사용하면 8%. 사용하지 않으면 20% 이상이었다는 성적을 발표했다.

5. Hong Kong Chest Service/BMRC 공동연구

HSZ매일, 주 2회, 주 3회의 각각 다른 치료법을 6, 9개월 치료후 30개월 추구결과, 6개월군은 21%, 9개월군은 6%의 재배균을 보았으며,¹⁹⁾ Z와 E(E는 EMB)의 비교를 목적으로 한 6, 8개월 치료에서는 E는 Z에 뒤졌으며, Z는 초기에는 유효했지만 유지기에는 별 효과가 없는것이 밝혀졌다.²⁰⁾

한편 6~9개월의 一連의 단기치료를 실시하는 동안 약제의 부작용은 가벼운것 까지 포함하면 21~39%에 이르렀지만 약제의 변경 혹은 증지에 까지 이른 예는 3~7%에 불과했으며 또 부작용의 출현도 최초 3개월 이내가 가장 많았다. RMP에 의한 소위 Flu-Syndrome, RMP抗體產生率은 주 1, 2회와 3회, 매일법 간에는 큰 차이가 있어 전 2자에 고율로 나타났다.¹⁹⁾²⁰⁾

6. Singapore TB Service/BMRC 연구²¹⁾

HR(450mg)S 매일 2주간, 이후 HR(600mg) 주 2회 12개월 치료로서 좋은 성적을 얻었다고 발표한 Singapore그룹은 1978년 Brussel회의에서는 초기의 2개월간 HRSZ, 이어서 2개월간 HR을 실시한 4개월 치료에서는 재배균이 5~10%이었지만 유지기에도 4개월간 HR을 계속한 함께 6개월 치료에서는 1%이하로 배균율을 억제할 수 있었다.

7. 인도²¹⁾

HSEZ와 HRSE 매일 5개월 치료 그리고 32주의 추구연구에서 Z군은 20.4%, R군은 7.1%의 재배균을 보았으므로 RMP를 높이 평가하고 있었지만 Brussel회의에서는 Initial phase에 4, 5제란 많은 가지 수의 약제를 쓴다 하더라도 3개월이란 단기간 치료는 재발율이 높아 불충분한 것이며²²⁾ HRS를 4주간 매일, 이어서 HRS 주 1회 다음에 13주간 동안 HS 주 1회 합계 26주 50회 복약치료는 8~16개월 추구조사에서 재발율은 2.5%에 머무르 비용이 싸게드는 좋은 치료법이라고 보고하고 있다.²³⁾

8. 프랑스

Kreis는 HRS 3개월이란 극히 짧은 단기치료에서 매일법으로는 11.4%, S 매일 HR 주 3회법으로는 15%의 재배균을 보고하고 있다. Bruet등은 6, 9, 12개월 치료에서 6개월에는 재발이 4%있었지만 9, 12개월에

서는 0%이 있다고 한다.²⁴⁾

9. 영국

H와 R을 기반으로 처음 2개월만 S 혹은 E를 첨가했을 경우 6개월 매일법으로는 2년 추구에서 5%의 재배균이 있었지만 9개월에서는 0%이었으며 E는 S보다 부작용이 덜 한 점 때문에 2개월 HRE, 이어서 7개월간 HR 매일법을 그 나라의 표준치료로 삼고 있다고 한다.²⁵⁾

○ 제24회 IUAT 結核會議의 要約

1978년 9월 Belgium의 수도 Brussel에서 개최된 국제항결핵연맹 결핵회의에서는 여러나라로 부터 다수의 단기치료보고가 있었다. 그 회의에서는 단기치료를 현황으로서 기초적, 임상적, 사회경제적 입장에서 발표된 많은 보고의 내용들을 요약하면 다음과 같다.²⁵⁾

기초적 연구로서 분명하게 된것은 살균적으로 가장 강력한 약제는 RMP, PZA, INH등이며 다음이 SM의 순이며 EMB, PAS, TBI등은 내성저지에는 어느 정도 효과가 있지만 살균적은 아닌것으로 단정하고 있다. 임상적으로 아무리 강력한 처방으로 치료한다 해도 3~4개월의 치료기간은 어느모로 보나 불충분하며, 아무래도 초기인 2개월간 HRSZ를 매일 병용한 후 유지기에는 어떠한 처방이든 HR을 포함해 함께 8개월간은 실시하는 것이 6개월에 끝나는것 보다는 좋다고 하면서 특히 초기에 사용하는 PZA의 가치를 높이 평가하고 있었다.

단기치료 후의 약화의 요인분석은 금후도, 필요한 것이지만 RMP를 초기에 사용했을 경우 치료가 끝났을 때 X선상 공동의 유무는 장래 약화의 가능성과는 관계가 없으며 다만 균 음성화의 속도만이 관여하는 듯 하다고 보고 하였다. 끝으로 단기치료 성패의 관건이라 할 RMP의 増産과 價格을 내리는 문제가 제약회사들에 대한 또 하나의 과제라고 말하고 있었다.

맺음 말

결핵의 단기치료는 오늘날 누구나 요망하고 있는 것이 세계적인 추세이다. 앞에 언급한 바와 같이 우수한 성적들이 수 없이 입증되고 있는 이 시점에서 모든 나라들은 자기네 결핵대책 가운데 나름대로 적합하다고 생각되는 단기치료를 개념 혹은 방법을 받아드려야 한다고 생각한다. 전 세계에는 아직도 700만명의 감염성결핵환자가 있으며 연간 350만명의 신환 발생,

50만명이 결핵으로 사망하고 있다고 추정되는 현실에서,²³⁾ 과거 INH의 출현이 선진국의 결핵감소에 크게 기여했던것 처럼, 그 보다도 더 탁월한 효력을 가지고 있는 RMP를 개발도상국가에서도 손 쉽게 올바르게 사용할 수 있다고 하면 앞으로 세계의 결핵은 더욱 더 줄어들수 있는것으로 기대 된다.

참 고 문 헌

- 1) Pamra, s.p. et al. : Tubercle 54:185 (1967)
- 2) Fox, W. : Am. Rev, Resp. Dis. 111:325 (1975)
- 3) Tb Chemotherapy Centre Madras : Bull. WHO 23:556 (1967)
- 4) Menon, N.K. : Bull. IUAT 41 : 316(1968)
- 5) Hyde, L. : Am. Rev. Resp. Dis. 96:204(1967)
- 6) Chemotherapy of Tbc in Developing Countries : Tubercle 49:1 (1968)
- 7) Middlebrook, G. et al. : Ann. Int. Med. 47: 744 (1957)
- 8) Canetti, G. : Tubercle 43:301 (1961)
- 9) Fox, W. : Br. Med. J. 18 (Jan):135 (1964)
- 10) Rouillon, A. : Bull, IUAT 47 : 63, (1972)
- 11) Fox, W. et al. Am. Rev. Resp. Dis. 111:325 (1975)
- 12) EA/BMRC : Lancet i:1079 (1972)
- 13) EA/BMRC : Lancet ii:237 (1974)
- 14) EA/BMRC : Am. Rev. Resp. Dis. 116:3 (1977)
- 15) Second EA/BMRC study : Lancet ii:110(1974)
- 16) Second EA/BMRC study : Am. Rev. Resp. Dis. 114:471 (1976)
- 17) Third EA/BMRC study : Am. Rev. Resp. Dis. 118 : 39 (1978)
- 18) Fourth EA/BMRC study : Lancet Aug.:12, (1978)
- 19) Hongkong Chest Service/BMRC : Am. Rev. Resp. Dis. 115:727 (1977)
- 20) Hongkong Chest Service/BMRC : Am. Rev. Resp. Dis. 118:219 (1978)
- 21) Singapore Tb Service/BMRC : Programme of XXVIth World Conf. of IUAT (1978)
- 22) Mehrotra, M.L. : Programme of XXIVth World Conf. of IUAT (1978)
- 23) Patel, A.G. : Programme of XXIVth World Conf. of IUAT (1978)
- 24) Kreis, B. et al. : Bull. IUAT 51 : 71 (1976)
- 25) Programme of XXIVth World Conf. of IUAT : Bull. IUAT suppl 1 (1978)
- 26) World Health Statistic Report : Bull. IUAT 52:35 (1977)