

결핵의 진료지침

대한결핵 및 호흡기학회
결핵 진료지침 위원회

위원장 : 류우진 (결핵연구원)

위원 : 고원중 (성균관대학교)

김영삼 (연세대학교)

박인원 (중앙대학교)

심태선 (울산대학교)

용석중 (연세대학교)

임재준 (서울대학교)

장철훈 (부산대학교)

조동일 (국립의료원)

간행사

대한결핵 및 호흡기 학회 회원 여러분 안녕하십니까?

저희 학회가 금년 봄 100회째의 학술대회를 성공적으로 마칠에 때 맞추어 우리나라 호흡기 질환 중에서도 비교적 흔한 폐결핵, 폐렴, 천식과 COPD의 진료지침서를 발간하게 됨을 매우 뜻 깊게 생각합니다. 이러한 질환들에 대한 한국의 실정에 맞는 표준 진료지침서의 필요성에 대하여는 대부분의 학회원들이 공감하여 주시었고 그러한 4대 질환의 각 위원회별로 위원장 및 위원들이 구성되어 이들이 혼연일체가 되어 힘든 작업하에 진료지침의 근간을 만들어 주었고 이를 전국의 학회원들과 공청회를 거쳐 새로운 진료지침서가 발간되게 되었습니다. 이러한 진료지침서의 발간은 50년 이상의 연륜을 갖게 된 우리 대한결핵 및 호흡기학회의 위상을 드높이는데 기여할 것으로 생각되며 아울러 이러한 질환들에 대한 표준적인 진료지침을 제시함으로써 호흡기 환자들을 진료하시는 개원의 선생님들께 큰 도움을 드릴 수 있을 뿐 아니라 우리 학회원들의 진료 및 연구에도 참조할 수 있는 좋은 참고서가 될 것으로 믿어 의심치 않습니다.

존경하는 대한결핵 및 호흡기 학회원에 의하여 탄생된 이번 진료지침서를 계기로 대한결핵 및 호흡기학회가 더욱 분열없이 발전할 수 있을 것으로 기대되며 이 기회에 실제로 지침서의 발간을 위하여 애써주신 유지홍 총무이사 및 강경호 학술이사와 각 위원회의 위원장 및 위원님들께 진심으로 감사드립니다.

감사합니다.

2005. 11.11

대한결핵 및 호흡기학회 회장 이양근



대한결핵 및 호흡기학회 이사장 송정섭



목 차

발간사	70	VII. 치료 전 검사 및 경과관찰	130
요약	72	1. 치료 전 기본검사	130
I. 역학	80	2. 추구검사	130
II. 병태생리	84	3. 치료종료 판정	131
1. 결핵에 대한 숙주면역	84	4. 치료결과 분류	132
2. 결핵의 감염 및 발병	84	VIII. 결핵관리	134
3. 소아 결핵과 성인 결핵	86	IX. 비결핵 항산균 폐질환	136
4. 결핵에 대한 숙주 감수성	87	1. 서론	136
III. 진단	88	2. 미생물학	136
1. 결핵의 검사실 진단	88	3. 역학	137
2. 결핵의 임상 진단	92	4. 임상상과 진단기준	137
IV. 치료	98	5. 도말, 배양과 동정, 약제감수성검사	139
1. 서론	98	6. <i>M. avium</i> complex 폐질환	140
2. 항결핵약제	98	7. 신속 성장형 NTM 폐질환	141
3. 초치료	101	8. <i>M. kansasii</i> 폐질환	142
4. 재치료	103	X. 향후 연구 및 발전분야	148
5. 약제내성 결핵의 치료	104		
6. 치료중단자의 치료	106		
7. 보조치료	108		
8. 환자교육	108		
V. 항결핵약제의 부작용과 대처 방안	114		
1. 약제 부작용의 기전	114		
2. 항결핵약제의 장기별 부작용	115		
3. 항결핵약제 부작용의 대처방안	117		
4. 약제에 따른 부작용의 종류	119		
VI. 폐외결핵 및 특수상황에서의 결핵의 치료	124		
1. 폐외결핵	124		
2. 특수상황에서의 결핵의 치료	126		

발간사

대한결핵 및 호흡기학회는 1952년 첫 학회지를 발간한 이후로 1966년에 결핵의 진단과 치료에 관한 첫 지침서(1차)를 발표하였으며 그 후 1990년(2차)과 1997년(3차)에 개정 지침서를 학회지에 소개하였으며, 다시 8년 만에 이번 4차 지침서를 발행하게 되었다.

1966년의 첫 지침서는 두 쪽의 분량으로 매우 간단하였으며, 그 당시의 항결핵약제의 소개와 함께 병의 중증도와 환자의 경제적 능력에 따라 다음과 같은 세가지 처방을 권고하였다: 1) 균이 음성이고 경제적으로 빈곤한 환자는 isoniazid 단독 치료, 2) 처음 치료하는 환자이거나 경증 또는 공동이 없으며 경제적으로 여유가 있는 환자는 isoniazid와 para-aminosalicylic acid 혹은 isoniazid와 streptomycin의 2제 병용, 3) 중증이거나 공동성 병변이 있는 환자인 경우는 상기 3제 병용 처방. 그러나 이 당시는 외국 원조에 의해 항결핵약제가 공급되었기 때문에 처방의 적절성 여부보다는 환자의 경제적 능력에 따라서 처방의 내용이 결정되는 경우가 많았으며 또한 약제의 공급도 원활하지 않아 환자의 의지와는 상관없는 치료 실패자와 중단자가 많아서 치료 효율이 매우 낮았으며 이는 약제 내성률을 증가시키는 결과로 나타났다.

1990년의 2차 지침서도 총 3쪽으로 매우 간략하였으나, 우리나라의 경제적 발전과 여유가 반영되어 rifampicin, pyrazinamide 약제가 포함된 6개월 표준 치료 처방을 권하고 있으며, 진단과 치료 경과 및 치료 판정에 대한 내용이 새로 추가되었다. 이러한 6개월 단기처방의 도입과 그로 인한 치료 효율의 상승은 우리나라의 약제 내성률이 1980년을 정점으로 감소 추세로 전환하는데 일조하였다고 본다. 1997년의 3차 지침서는 1990년 지침과 비교하여 기본적으로 진단 및 치료 처방에 관한 내용에는 변화가 없으며, 단지 1994년 결핵예방법 시행령 개정에 따른 신고 서식의 변화를 따라가기 위해서 세균학적 검사 결과에 따른 진단 분류, 과거 치료력에 따른 환자의 분류, 그리고 치료 결과 판정에 대한 내용이 소개되었다.

3차 지침서 이후의 지난 8년 동안에 결핵의 치료나 처방에서 커다란 변화는 없었으나 점차 관심을 끌기 시작한 다제내성 결핵은 초치료 환자에서도 기존의 6개월 단기 표준처방의 효율을 위협하기 시작하였으며 상대적으로 임상 의사들에게 기존의 2차 항결핵제를 포함한 재치료 처방과 새로운 퀴놀론 항생제와 기타 다양한 약제를 병합한 새로운 치료에도 더 많은 관심을 갖도록 만들고 있다. 또한 진단 분야에서도 보다 빠르고 보다 정확한 진단과 약제의 내성 여부를 알아내려는 욕구는 기존의 전통적인 객담 검사 이외에 분자생물학, 면역학적인 진단 기법의 발전을 이루었고 실제 임상에서도 다양하게 사용되기에 이르렀다. 한편, 결핵 이외에 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacterium)이 환자의 가검물에서 분리되는 빈도가 많아지고 실제 임상에서도 이러한 균들에 의한 질환이 증가하면서 학회 차원의 비결핵 항산균 폐질환의 진료 지침도 시급하게 요구되고 있었다. 따라서 학회는 보다 현실적이고 임상 의사의 다양한 욕구를 충족시키고자 학회의 각 분야별 전문가들을 위촉하여 이번 4차 지침서를 발행하게 되었으며 그 전에 지침 위원들 이외의 학회 회원들을 대상으로 다시 한번 더 의견 수렴을 거치는 과정을 가졌다.

이번 4차 지침서는 과거 지침서와는 달리 별도의 책으로 발간할 정도로 양적으로 늘어난 것 이외에 내용적으로도 다음과 같은 변화가 있다.

- 첫째, 결핵의 역학, 병태생리, 국가결핵관리, 그리고 비결핵 항산균 폐질환이 별도의 장으로 새롭게 추가되었다.
- 둘째, 진단에서는 기존의 세균학적인 진단 이외에 분자생물학적 그리고 면역학적 진단법들이 소개되었다.
- 셋째, 치료에서도 내성 결핵, 특수 상황에서의 결핵, 폐외 결핵, 그리고 약제 부작용의 치료들을 새로이 추가하였

고, 별도로 분리하여 쉽게 참고할 수 있도록 하였다.

넷째. 치료 전 및 치료 도중에 필요한 각종 검사들과 주의해야 할 내용에 관하여 보강하였다.

다섯째. 지침서의 마지막에는 다음 지침서가 현재 보다 더 국내 자료에 근거한 지침서로 개정될 수 있도록 '향후 연구 및 발전분야'란 제목으로 향후 국내에서 지향해 나가야 할 연구 방향을 제시하고자 하였다

여섯째. 각 장의 끝에 참고 문헌을 첨가하여 쉽게 확인할 수 있는 편리함을 주고자 하였다.

본 지침서에서는 국내에서 현재 사용되고 있지 않은 복약확인치료(directly observed therapy, DOT), 간헐치료(intermittent therapy), 고정용량 복합제제(fixed-dose combinations)의 사용에 대하여는 언급하지 않았고, 국내에 아직 많은 환자가 없음을 고려하여 사람면역결핍바이러스 감염자에서의 결핵도 별도로 언급하지 않았다. 소아 결핵과 잠복결핵에 대하여도 본 지침에서 다루지 않았는데, 잠복결핵에 대하여는 이와 관련된 본 학회지의 문헌을 참고하기 바란다.

본 지침서의 작성을 위하여 학회의 과거 지침들과 국내 질병관리본부에서 매년 발간하고 있는 국가결핵관리지침 및 국내의 문헌들을 고찰하였으며, 국내 자료가 충분하지 않은 부분은 최근 미국흉부학회, 세계보건기구, 세계항결핵연맹 및 영국흉부학회 등에서 발간된 결핵진료지침을 참고하였다. 결핵은 역학 및 사회 경제적 수준에 따라 국가별로 권고안의 차이가 있음에도 불구하고 근거의학에 입각하여 각 권고안마다 권고 수준 및 근거 자료의 수준을 기록하는 것이 타당하나 국내 자료가 충분하지 않음을 고려하여 이를 생략하였다. 대신 자료가 부족한 부분은 전문가의 의견을 토대로 하여 지침서를 작성하였다. 과거 국내 지침이 세계보건기구 및 세계항결핵연맹의 지침을 많이 수용하였던 데 비하여 이번 개정 지침서는 선진국들의 지침을 많이 참조하였는데 이는 주로 저개발국가를 대상으로 한 세계보건기구의 지침보다는 국내 경제여건이 향상됨에 따라 경제적 선진국들의 지침을 받아들인 결과이다. 한편, 이번 지침에 국가결핵관리가 별도의 장으로 소개가 되고는 있지만 결핵의 보건학적인 질병관리 측면의 지침이 소개되지 않아 아쉬움으로 남으며 향후에는 국가결핵관리지침과 보다 내용적으로 통합되어 공공-민간 의료부문이 모두 다 참고하는 결핵진료지침서가 만들어지길 바란다. 본 지침은 결핵 환자를 진료하는 임상의를 대상으로 진료에 대한 도움을 주고자 작성되었으며, 향후 국내 결핵 역학의 변화와 연구 결과에 따라 지침의 내용이 바뀔 수 있음을 밝혀둔다.

2005년 11월

대한결핵 및 호흡기학회 결핵 진료지침 위원회
위원장 류우진 (결핵연구원)

요 약

I. 진단

1. 결핵의 검사실 진단

- 1) 결핵균 검사실을 향상시키는 가장 중요한 방법은 적절한 검체채취와 검체처리 방법의 사용이다.
- 2) 항산균 도말 검사: 폐결핵이 의심되는 환자에서 도말 검사는 전염력이 있는 폐결핵 환자의 80% 이상에서 양성을 보이고 3회 반복 검사하면 95% 정도 양성을 보이기 때문에 최소한 2회 이상, 가능하면 3회 시행하는 것이 바람직하다. 염색 방법은 carbolfuchsin을 이용한 염색과 auramine을 이용한 형광 염색이 있는데, 후자는 저배율에서 관찰할 수 있어서 슬라이드를 빨리 판독할 수 있다.
- 3) 항산균 배양 검사: 항산균 배양은 결핵을 확진하는데 필수적이거나 시간이 오래 걸리는 것이 단점이다. 폐결핵이 의심되는 환자에서 도말 양성인 경우에도 반드시 배양 검사를 1회 이상, 그리고 도말 음성인 경우에는 2회 이상의 배양 검사를 시행하여야 하며, 객담 도말과 배양 검사를 가능하면 3회 시행하는 것이 바람직하다. 배양을 위한 검체는 호흡기 검체가 가장 많고, 조직, 체액, 소변 등이 이용된다. 균이 자라면 염색으로 항산균 확인, 결핵균 확인, 비결핵 항산균 동정의 순으로 검사를 진행한다.
- 4) 분자생물학적 진단: 검체에서 결핵균을 증명하는 핵산증폭검사는 아직 항산균 염색이나 배양을 대체할 수는 없으며 보조적인 진단 방법으로 사용될 수 있다. 폐결핵이 강력히 의심되나 도말 음성인 환자에서 핵산증폭검사가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나 음성이라고 결핵을 배제하지는 못한다.
- 5) 면역학적 진단: 투베르쿨린 검사 또는 체외 interferon- γ 검사 등 면역학적 진단은 잠복 결핵을 진단하는데 유용하나, 활동성 결핵과 잠복결핵의 구분에는 도움이 되지 않는다.
- 6) 억제감수성 검사: 과거 치료력에 상관없이 배양 양성 환자에서는 분리된 첫 결핵균에 대하여 억제감수성 검사를 시행하며, 4개월 이상의 치료 후에도 배양 양성으로 치료 실패한 경우에 반복하여 억제감수성 검사를 실시한다. 결핵균 억제감수성 검사는 검사실의 수준이 검증된 검사실에서 실시하는 것이 바람직하다.

2. 결핵의 임상 진단

- 1) 폐결핵의 임상상: 폐결핵의 진단은 의심으로 시작이 된다. 기침, 객담이 2-3주 이상 지속되면 폐결핵을 의심하게 되며 그 밖에 흉통, 발열, 야간 발한, 식욕부진, 체중감소, 피로감 등의 전신적인 증상이 있을 수 있다.
- 2) 흉부 엑스선 검사: 흉부 엑스선 검사가 진단 및 병의 경과를 관찰하는 데에 유용하지만 폐결핵이 아닌 다른 폐 질환과 감별 진단하는 것이 중요하며, 폐결핵을 확진하기 위해서는 객담 검사가 반드시 필요하다. 폐결핵의 흉부 엑스선 소견은 초감염 결핵과 재활성화 결핵에서 차이가 있는데, 초감염 결핵은 주로 중엽과 하엽에 호발하며 국한성 폐실질 경화와 폐문부 혹은 기관옆 림프절 비대를 보인다. 재활성화 결핵은 방사선학적으로 상엽에

호발하는 것이 특징이며 특히 꼭대기구역(apical segment), 뒷구역(posterior segment) 그리고 하엽의 윗구역(superior segment)이 가장 흔하게 침범되는 부위이다.

II. 치료

1. 입원 또는 통원 치료의 결정

통원치료가 일반적이거나 심한 증상 또는 합병증이 있거나 진단이 애매하여 침습적 진단검사가 필요한 경우 입원하여 치료할 수 있다.

2. 항결핵약제

폐결핵 치료의 기본은 항결핵약제를 이용한 화학요법이다(표 4-1). 1차 항결핵약제로 isoniazid (INH, H), rifampicin (RMP, R), ethambutol (EMB, E), pyrazinamide (PZA, Z), streptomycin (SM, S)이 포함되고, 2차 항결핵약제로 kanamycin (KM, K), amikacin (AMK), capreomycin (CPM), cycloserine (CS), para-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (PTH), 불소화 퀴놀론제 (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin)가 있다. 그 외에 다제내성 결핵에서 amoxicillin/clavulanic acid, clarithromycin, clofazimine, rifabutin, linezolid, interferon- γ 등의 사용을 고려할 수 있으나 그 효과는 명백하지 않다.

3. 환자분류

치료시작 시 결핵 치료력에 따라 신환자, 재발자, 초치료 실패자, 중단후 재등록자, 전입자, 만성배균자, 기타환자로 분류한다(표 4-2).

4. 초치료

- 1) 초치료 병합요법: 4제병용 [2HREZ/4HR(E)] 6개월 단기요법을 시행한다(표 4-3). PZA를 사용하지 못하는 경우에는 HRE로 9개월 치료한다[9HR(E)].
- 2) 균이 배양되는 모든 경우에 약제감수성 검사를 시행하는 것이 권고되며, INH, RMP에 감수성이 확인된 경우 EMB는 생략이 가능하다.
- 3) 매일요법, 1일 1회 복용을 원칙으로 한다.
- 4) 조기 중단과 불규칙한 치료가 치료실패의 가장 큰 원인이므로 꾸준히 복약하도록 교육하는 것이 중요하다.
- 5) 폐결핵에서 4제 표준요법의 치료기간은 6개월이 원칙이나 규폐증(silicosis)이 동반된 경우는 최소한 8개월로 연장 치료하고, 균음전이 느린 경우는 개별적으로 연장치료를 고려할 수 있다(표 4-4).

5. 재치료

- 1) 재치료는 가능한 한 전문의사에게 의뢰하여야 한다.
- 2) 과거 결핵치료력과 역학상황을 고려하여 재발과 치료실패를 구분하여야 한다.
- 3) 약제감수성 균에 의한 재발로 추정되면 초치료에 사용하였던 약제를 그대로 사용한다. 치료 종료 후 1-2년 이내에 재발된 경우는 3개월 더 연장하여 치료하고, 오래 전에 결핵 치료력이 있었던 재발자에서는 개별화하여 연장치료를 고려할 수 있다.
- 4) 치료실패는 치료 4개월 완료시점에서 채취한 객담까지 지속적으로 균배양 양성인 경우를 의미한다.
- 5) 치료실패에서 감수성 검사 결과를 모르는 경우 과거에 사용하지 않았던 최소한 4가지 이상의 약제를 조합하여 치료한다. 감수성 검사 결과를 아는 경우에는 감수성 검사결과에 맞게 개별화하여 치료한다. 그러나 5-6개월 이상 사용하여도 치료실패한 약제는 다른 사용 가능한 약제들이 있는 한 감수성 결과에 상관없이 다시 사용하지 않는다. 초치료에서 2개월 사용 후 끊은 PZA는 다시 사용을 고려할 수 있다. 흔히 약제감수성 결과를 모르는 치료실패에서는 SM 또는 KM, 퀴놀론제, PTH, CS, PAS의 5가지 약제를 병합하여 사용하며 후에 감수성 결과에 따라 조정한다.
- 6) 치료실패 상황에서 과거에 사용하던 약에 1-2가지의 새로운 약제를 추가하는 것은 절대 피하여야 한다.
- 7) 치료실패로 정의할 기간이 경과하기 전이라도 초치료 약제에 반응하지 않고 악화되는 중증결핵의 경우에는 우선 과거에 사용하지 않은 4가지 이상의 2차 약제로 변경이 가능하다. 그러나 1차 약제 내성이 확인된 상태가 아니므로 약제감수성 결과 확인까지는 INH, RMP는 추가하여 같이 사용할 수 있다.
- 8) 균이 배양되면 반드시 약제감수성 검사를 시행하고 이 결과를 바탕으로 약제를 재조정한다.
- 9) 분자생물학적 검사, 특히 *rpoB* 유전자 돌연변이를 검출하는 검사를 이용하면 RMP 내성을 신속하게 확인할 수 있다.

6. 약제내성 결핵의 치료

- 1) 약제내성 결핵의 치료는 가능한 한 전문의사에게 의뢰하여야 한다.
- 2) 4제 표준치료 중 INH 단독내성이 확인되면 다음 중 한 가지를 선택할 수 있다.
 - (1) 표준처방을 그대로 사용한다.
 - (2) INH를 끊고 다음 중 하나를 선택한다(6REZ, 2HREZ/10RE 또는 2SRZE/7RE). 감수성검사 결과를 조기간 확인할 수 있는 경우에는 2달이 경과하여도 PZA를 지속하여 사용한 후 INH내성이 확인되면 INH를 끊고 REZ를 지속 투여하여 6개월 치료할 수 있다.
- 3) RMP 단독내성은 드물며, 다제내성의 위험이 높으므로 (9-12)HEZ 또는 2HEZ/16HE으로 치료하면서 주의 깊게 치료반응을 관찰하여야 한다. 최근에 배양된 다른 균주를 이용하여 감수성 검사를 반복하는 것이 유용할 수 있다.
- 4) INH와 EMB 양제 내성은 RMP, PZA, 퀴놀론, 그리고 SM (AMK 또는 KM)을 9개월간 혹은 배양이 음전된 후 6개월간 더 사용한다. 주사제는 보통 4-6개월 사용하며, 중증이거나 반응이 느린 경우에는 연장하여 사용할 수 있다.
- 5) 다제내성 결핵
 - (1) 초회 다제내성인 경우 5-6개월 지속적으로 사용한 모든 약제를 끊고 새로운 약제로 처방하여야 한다.
 - (2) 1차 약제중 INH, RMP에만 내성인 다제내성 결핵은 초기 집중치료기에 감수성 약제 최소 4가지 그리고 INH, RMP 이외의 다른 1차 약제에도 내성인 다제내성은 최소한 5가지 이상의 약제를 병합하여 사용하고, 유지기에는 최소한 3가지 이상의 감수성 약제를 조합하여 최소 18개월 그리고 균 배양 음전 후 12개월 이상

치료한다.

- (3) 만성, 난치성 다제내성으로 감수성 약제의 수가 부족한 경우에는 감수성 검사 결과와 과거 치료력을 분석하여 가능한 많은 약제를 조합하여 치료를 시도한다.

7. 보조치료

폐결핵에서 스테로이드는 일반적으로 사용하지 않는다. 비타민 B6는 알코올중독, 임신부, 당뇨병, 만성 간질환, 신경질환, 노인, HIV 감염, 만성 신부전, 빈혈, 발작장애, 그 외에 영양결핍이 발생할 수 있는 환자에서 INH사용시 비타민 B6를 하루에 10-50 mg 겸용하여 복용한다. 말초 신경염이 발생하면 매일 100-200 mg 의 비타민 B6를 투여한다. 합병증의 발생, 다제내성 결핵 그리고 악성 종양과의 감별이 애매한 경우 등 수술을 고려할 수 있다.

8. 환자의 교육

환자에게 결핵에 대한 올바른 지식, 치료 경과, 약물치료의 장점 및 가능한 부작용, 전염성 여부 및 전염의 예방을 위한 조치, 적절한 약물 투여법 및 부작용 발생시의 대처방안 등에 대하여 교육하여야 한다. 전염성 있는 폐결핵으로 판단되는 경우 가족 및 밀접하게 접촉한 주위 사람들도 결핵에 관한 진찰을 받도록 한다. 학회의 홈페이지 (<http://www.lungkorea.com> → 공지사항 → 의학뉴스) 를 방문하여 “결핵에 대한 환자 안내문”을 프린트하여 환자에게 나누어 주면 유용하다.

III. 항결핵약제의 부작용과 대처 방안

1. 항결핵약제의 부작용

- 1) 항결핵약제는 일반 항생제와 달리 여러 약제를 병합하여 장기간 사용하므로 부작용의 빈도가 높다.
- 2) 부작용은 약제를 그대로 지속 사용하여도 저절로 소실되는 경미한 부작용에서부터 약제를 중단하여야 하는 중증 부작용까지 다양하다.
- 3) 1차 약제 중에서 INH는 말초 신경염, PZA는 고요산혈증 및 관절통, EMB는 시신경염, SM은 이독성과 신독성이 있고, INH, RMP, PZA 모두 간독성의 원인이 된다.
- 4) 2차 약제들은 일반적으로 1차 약제보다 부작용이 더 많고, 1차 약제보다 사용경험이 많지 않으므로 처방시에는 가능한 부작용에 대한 충분한 숙지가 필요하다.
- 5) 이 외에 대다수의 약제들은 위장장애 및 피부발진 등의 부작용의 원인이 될 수 있다. 또한 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신부전 등 중증 부작용을 일으킬 수도 있다.

2. 부작용에 대한 대처방안의 일반 원칙

- 1) 경미한 부작용은 기존의 약제를 그대로 사용하면서 부작용을 경감시킬 수 있는 약제를 추가하거나 그대로 경과

를 관찰한다. 때로는 같은 약제를 사용하면서 복용 방법을 변화시킬 수도 있다.

- 2) 중증 부작용이 발생한 경우에는 즉시 원인으로 가능한 모든 약제를 끊어야 한다. 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신부전 등의 중증 부작용시에는 원인 약제를 다시는 사용하면 안 된다.
- 3) 중등증의 부작용의 경우에는 끊었던 약제를 다시 한 가지씩 시도하여 원인약제가 발견되면 원인약제를 빼고 나머지 약제를 사용하는 방법을 취하면 된다.
- 4) 부작용의 원인으로 밝혀진 약제이더라도 중증 부작용이 아니었고 해당 약제의 사용이 꼭 필요한 경우에는 탈감작을 시도하여 볼 수 있다.

3. 간독성

- 1) 1차 약제 사용시 일시적으로 경미한 AST/ALT의 증가는 흔하므로 약을 끊을 필요는 없고, 주의 깊게 임상상 및 혈액검사로 관찰한다.
- 2) 증상이 없으면서 AST 또는 ALT가 정상상한치의 5배 이상 증가한 경우 또는 증상이 있으면서 AST 또는 ALT가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우를 약제유발 간손상이라 정의하며, 간독성이 있는 1차 약제 (INH/RMP/PZA)를 끊는다. 간독성 약제를 끊는 기간의 길이에 따라 간독성이 없거나 적은 약제로 대신 투여하거나 혹은 타약제를 투여하지 않은 상태로 간염 수치가 호전되기를 기다린다. 간염 수치가 정상화되면 다시 RMP, INH의 순으로 투여한다(INH, RMP의 순서도 무방하다). PZA의 재투여는 임상상 및 발생하였던 간독성의 정도를 고려하여 결정한다.
- 3) 간독성시 사용할 수 있는 약제는 aminoglycosides, CS, EMB, 퀴놀론제이다.
- 4) 간독성의 중증도 분류는 AST/ALT가 정상상한치의 5배 이하, 5배-10배, 10배 이상에 따라 각각 경증, 중등증, 중증으로 분류한다.
- 5) RMP이 일시적으로 bilirubin을 상승시킬 수 있다. Bilirubin을 상승시킬 수 있는 다른 이유 없이 bilirubin이 2.0 mg/dl 이상으로 상승되어도 항결핵약제를 끊는 것이 안전하다.

4. 피부발진 및 전신적 과민반응

- 1) 항결핵제에 의한 경미한 소양증은 항히스타민제를 투여하면서 치료를 지속한다.
- 2) 피부발진이 심해지면 의심되는 모든 약을 모두 끊어야 한다. 호전되면 가능성이 적은 약부터 재투여하며, 원인이 확실하지 않으면 INH, RMP, PZA, EMB의 순으로 재투여를 시도한다.
- 3) 일반적으로 한가지 약제를 3-7일에 걸쳐서 서서히 증량하고, 이후 다른 약제의 투여를 시도한다. 중증 부작용이었던 경우에는 소량부터 더 긴 기간 동안 서서히 투여한다.
- 4) 원인으로 밝혀진 약제는 중지한다. 그러나 원인 약제의 치료가 꼭 필요한 경우는 탈감작(desensitization)을 시도한다.

5. 위장장애

- 1) 소화제 및 위장 운동 촉진제 등을 같이 투여한다.
- 2) 증상이 지속되면 약을 분복할 수 있으나 한 가지 약제는 한 번에 복용하여야 한다. 그러나 하루에 일부 약제만 먹는 일은 피하도록 교육이 필요하다.
- 3) 하루 1회, 식전 복용이 일반적이거나, 위장장애가 심한 경우 RMP를 제외하고는 식후에 복용할 수 있다.
- 4) 상기 방법으로도 증상이 지속되면 식사 중에 약을 복용할 수도 있지만 혈중농도가 감소될 수 있으므로 가능한

한 피하여야 한다.

5) 상기 방법으로도 위장장애가 심하고 조절되지 않으면 원인약제를 제외하고 약제를 조정한다.

6. 기타 부작용

- 1) EMB에 의한 시신경염, aminoglycoside에 의한 제 8 뇌신경장애 또는 신기능장애가 발생하면 원인 약제를 중지한다.
- 2) CS에 의하여 정신병(psychosis)이 발생하면 투여를 중지한다.
- 4) PZA 사용에 의하여 요산이 증가되어 관절통이 발생한 경우에는 대개 아스피린이나 allopurinol을 투약하면서 계속 사용할 수 있다.

IV. 폐외 결핵 및 특수상황에서의 결핵의 치료

1. 폐외 결핵의 치료

- 1) 폐결핵의 치료원칙이 폐외 결핵에도 그대로 적용된다.
- 2) 대부분의 폐외 결핵도 INH와 RMP를 포함하는 병합요법으로 6-9개월 치료하면 충분하다. 예외로 결핵성 뇌수막염은 9-12개월 치료가 권장된다. 다른 폐외 결핵의 경우에도 치료에 대한 반응이 늦은 경우에는 치료기간의 연장을 고려한다.
- 3) 폐외 결핵의 치료에 있어 스테로이드 제제는 결핵성 심낭염과 결핵성 뇌수막염의 경우에만 효과가 인정되어 있고 다른 폐외 결핵에서의 효과는 아직 증명된 바 없다.

2. 특수상황에서의 결핵의 치료

- 1) 신부전 환자와 투석 환자에서의 치료: 신부전 환자에서 신장으로 배설 되는 약물의 투여 시 일회 투여량을 감량하기 보다는 투여 간격을 늘리는 것이 일반적인 원칙이다. 혈액투석을 시행 받는 환자에서 모든 항결핵약제는 투석 이후에 투여한다. 복막투석환자에서 항결핵약제 투여 시 흡수와 배설에 대한 연구결과는 충분하지 않으나 우선은 혈액투석에서의 권고안을 따르는 것이 일반적이다.
- 2) 간질환 환자에서의 치료: INH, RMP, PZA 모두 간염을 일으킬 수 있기 때문에 기존의 간질환이 있는 환자에게 투여하면 추가적인 간의 손상을 일으킬 수 있다. 그러나 INH, RMP의 치료효과가 크기 때문에 간질환이 있더라도 경미하면 이를 포함하여 치료한다. 중증 간질환이 있는 경우에는 간독성이 있는 약제를 하나만 포함하거나, 모두 간독성이 없거나 경미한 약물로 투여한다. 간독성이 적은 항결핵약제는 EMB, CS, aminoglycoside, 퀴놀론제 등이다. 간질환이 있는 환자에서는 항결핵약제로 인한 부작용을 감시하기 위해 자주 임상증상을 관찰하고 간기능 검사를 시행한다.
- 3) 임신 및 수유와 결핵: 태아에서 결핵이 발생할 위험이 있기 때문에 산모에서 결핵의 가능성이 있다면 결핵치료를 시작한다. 1차 약제인 INH, RMP, EMB는 태아에서 기형을 유발하지 않으므로 임신부에서 유용하다. 세계보건기구와 국제항결핵연맹에서는 PZA를 임신부에서도 사용할 수 있다고 추천하고 있다. SM은 태아에 이독

성(ototoxicity)을 일으킬 수 있으므로 사용하여서는 안 된다. 1차 약제로 치료하는 산모에서 모유 수유를 해도 소량의 약물만이 아기에게 전달되기 때문에 모유 수유를 중단할 이유는 없다.

V. 치료 전 검사 및 경과관찰

- 1) 치료 시작 전에 결핵의 발병요인, 이전의 결핵 치료력과 치료 시 부작용 여부, 항결핵약제 부작용의 위험성이 높은 질병 유무, 그리고 항결핵약제와 상호작용을 일으킬 수 있는 약물 복용 여부를 확인한다.
- 2) 치료 전에 간기능 검사와 혈청 크레아티닌 및 혈소판 이상 유무 등을 확인한다.
- 3) 항결핵약제에 의한 부작용 여부를 매달 확인해야 하며 심한 증상이 나타나면 바로 약을 끊고 의사를 찾도록 교육하여야 한다.
- 4) 치료 전 검사에서 이상이 없고 임상적으로 약제 부작용이 의심되지 않는 한 치료 중에 간기능 검사 등 혈액검사를 정기적으로 반드시 시행할 필요는 없으나 치료 전 간기능 검사에서 이상이 있거나 간질환 발생의 위험인자가 있는 환자는 정기적인 간기능 검사가 필요하다.
- 5) 균 양성 폐결핵 환자는 매달 객담 검사를 시행하여 균음전을 확인한다.
- 6) 일반적으로 치료종료 후 정기적인 추후관찰은 필요하지 않지만, 결핵을 의심할 수 있는 증상이나 징후가 발생 시에는 즉시 의료 기관에서 검진을 받도록 한다.

VI. 비결핵 항산균 폐질환

1. 비결핵 항산균 폐질환의 진단

객담 등 호흡기 검체에서 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 원인균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. NTM 폐질환의 진단은 아래 3가지를 모두 만족해야 한다. 이러한 기준은 *M. avium complex*, *M. abscessus* 그리고 *M. kansasii* 폐질환에는 잘 적용될 수 있다. 다른 원인균의 경우에는 이러한 진단 기준이 적절한가에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

- 1) 임상적 기준
 - ① 합당한 증상과 징후를 가지고 있으며
 - ② 다른 질환이 배제되어야 한다.
- 2) 방사선학적 기준
 - ① 흉부 엑스선: 침윤(2개월 이상 지속되거나 진행), 공동, 결절(다발성)
 - ② 고해상도 흉부전산화단층촬영: 다발성 소결절, 다발소의 기관지확장증
- 3) 미생물학적 기준
 - ① 최근 12개월 동안 3회의 객담 혹은 기관지세척액 검사를 시행한 경우: 도말이 모두 음성인 경우는 3회 모두

I. 역학

- 동일한 균이 배양되거나 또는 도말 양성인 경우에는 2회 동일한 균이 배양
- ② 기관지내시경을 통해 얻은 기관지세척액을 검사한 경우: 2+ 이상의 도말 양성이면서 배양이 양성이거나 또는 2+ 이상의 배양 양성
- ③ 객담 혹은 기관지세척액 검사가 진단적이지 못하거나 다른 질환을 배제하지 못하는 경우: 경기관지 폐생검 등 폐조직 배양 양성이거나 또는 조직검사에서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지세척액에서 배양 양성

2. 미생물학적 검사

- 1) 도말과 배양검사: 결핵균에 사용되는 도말과 배양검사는 대부분의 NTM에 적용할 수 있다.
- 2) 균 동정: 과거의 생화학적인 균동정법보다는 상품화된 DNA 표지자를 이용하거나 고압력 액체크로마토그래피 (high-pressure liquid chromatography) 혹은 16s rRNA 혹은 *rpoB* 유전자를 이용한 분자생물학적 방법을 사용하는 것이 선호된다.
- 3) *M. avium* complex에 대한 감수성 검사: 일반적인 항결핵제에 대한 감수성 검사는 권장되지 않는다. Clarithromycin에 대한 감수성 검사는 이전에 macrolide를 포함한 치료에 실패한 환자에서 시행한다.
- 4) 신속 성장균에 대한 감수성 검사: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 등 신속 성장균은 일반적인 항결핵제에 대한 감수성 검사를 시행하지 않는다. 감수성 검사는 amikacin, cefoxitin, imipenem, clarithromycin, fluoroquinolones, doxycycline, sulfonamide 등 항생제에 대한 감수성 검사를 시행한다.
- 5) *M. kansasii*에 대한 약제감수성 검사: RMP에 대한 감수성검사를 시행해야 한다. INH 등 다른 항결핵제에 대한 감수성 검사는 실제 치료효과와 상관이 없거나 검사방법이 확립되지 않았다.

3. 비결핵 항산균 폐질환의 치료

- 1) *M. avium* complex 폐질환의 치료: clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg) 그리고 EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 투여한다. 객담 도말 양성이거나 공동을 동반한 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 SM을 일주일에 2-3회 투여하는 것을 고려한다. 객담 배양 음전이 되고 이것이 최소한 12개월 지속될 때까지 치료한다.
- 2) *M. abscessus* 폐질환의 치료: 약제감수성 검사에서 *M. abscessus*는 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에 감수성을 보인다. Clarithromycin을 이용한 단독치료는 균 음전에 충분하지 못하다. Amikacin과 cefoxitin 등 정주용 항생제를 2-4주간 병합 치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기는 힘들다. 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어렵다. 또한 정주용 항생제를 포함한 치료를 하더라도 내과적 치료만으로 객담 균 음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려한다.
- 3) *M. kansasii* 폐질환의 치료: INH (300 mg), RMP (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg), EMB (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)을 매일 투여한다. 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여 보통 18개월을 치료한다.

우리나라는 1965년부터 5년 간격으로 1995년까지 층화 계통 추출법에 따라 선정한 표본 인구를 대상으로 표준화된 진단법에 따라 실시해 온 전국결핵실태조사를 통하여, 지난 30년 동안 결핵 감염률 및 유병률을 비교적 정확하게 파악하여 왔다. 예를 들어, 연간결핵감염위험률은 1965년도의 5.3%에서 매년 약 7.5% 비율로 감소하여 1995년에는 0.5%까지 줄어들었으며, 전염성 폐결핵 유병률은 같은 기간 동안에 10만 명당 668명에서 93명으로 감소하였음을 보여 주었다. 1960년대 비슷한 수준의 다른 개발도상국가들과 비교하여 성공적으로 결핵을 조절할 수 있었던 배경에는 1) 1962년부터 전국 보건소망을 이용한 국가결핵관리체계의 도입, 2) 1980년대에 rifampicin (RMP)약제가 포함된 6개월 단기화학처방의 도입, 그리고 3) 사회경제수준의 호전에 따른 전반적인 환자의 의료기관 접근성 증대와 이로 인한 환자의 전염성 기간 단축이 결국 결핵 유병률 감소에 많은 공헌을 한 것으로 판단된다.

1995년을 마지막으로 전국결핵실태조사는 더 이상 시행되지 않아, 이후 결핵 유병률에 근거한 결핵 실태는 파악하지 못하고 있지만 국가결핵관리체계의 보건소에 등록된 결핵 환자의 수도 1976년의 124,309명을 정점으로 매년 7%의 비율로 감소하는 추세를 보여주고 있다. 결핵은 제3군 법정 전염병으로 전염병 예방법에 의하여 진단 후 1주 이내에 신고하여야 하는 질환이다. 이는 균이 음성이라도 임상적으로 결핵이 의심되어 약물치료를 시행하는 경우도 해당되며, 폐결핵뿐만 아니라 폐외 결핵도 신고의 대상이다. 우리나라는 2000년 8월 1일부터 의사들의 신고에 기반을 둔 결핵정보감시체계(Korean TB Surveillance System: <http://tbnet.nih.go.kr>)를 새롭게 출범시키면서 결핵 발생률에 관한 자료를 수집하기 시작하였는데, 이 자료에 의하면 2004년 결핵 신환자는 31,503명으로 인구 10만 명당 65.4명으로 집계되었다. 그러나 현재 진단된 모든 결핵환자가 신고되지 않고 있다고 판단하기 때문에 실제의 결핵 발생률은 더욱 높을 것으로 추정하고 있다. 지난 2001년의 결핵 신환자 34,123명(72.1/10만명), 2002년의 32,010명(67.2/10만명), 2003년의 30,687명(64.0/10만명)과 비교하면 지속적인 감소 추세를 보이다가 2004년에 처음으로 전년과 비교하여 약 2.2% 증가하였음을 보여주고 있다. 그렇지만 결핵실태조사와 같은 표본 조사가 비교적 정확한 정보를 제공해주는 것과는 달리, 신고에 근거한 결핵감시는 신고율에 따라 집계되는 환자의 수가 변화하고 또한 신고되는 정보의 정확성에 따라 자료의 신뢰성도 달라지는 제한점이 있기 때문에 주의 깊은 해석이 필요하다. 다행히도, 2004년에 보고된 신환자 31,503명의 발생 연령의 중위 값(median age)이 43세로 이는 2000년의 40세, 2001년의 41세 그리고 2003년의 42세와 비교하면 조금씩 고연령군 방향으로 이동하는 추세를 보이고 있어, 우리나라의 결핵 실태가 역학적으로 호전되고 있음을 보여주고 있다.

남녀별 결핵 환자 발생률은 약 1.6:1 정도로 남자에서 높으며 매년 거의 변화가 없다. 폐외 결핵은 전체 결핵 환자 중 11-12% 정도를 차지하고 있으며, 미국과 유럽은 림프절 결핵이 가장 흔하지만, 우리나라에서는 결핵성 흉막염이 가장 흔하며, 림프절 결핵이 뒤를 잇고 있다.

현재까지 결핵이 꾸준히 감소하는 추세를 보이고 있지만, 연령별 결핵 발생률을 보면 아직도 전형적인 후진국형 결핵 발생 양상을 보이고 있다. 즉 20대에 발생률이 최고에 도달하였다가 그 후 점차 감소하다가 50대에 들어서면서 다시 증가하기 시작하여 65세 이상의 연령층에서 발생률이 가장 높아지는 양상을 보여준다. 이는 아직까지 연간 결핵감염위험률이 높아 어린이와 젊은 연령층은 최근의 결핵감염(recent infection)에 의하여 발병하고, 노년층은 과거 젊은 시절에 감염되었다가(remote infection) 연령이 증가함에 따라 면역력 등이 감소하면서 재활성화되어 발병하기 때문이다. 최근에는 사춘기와 20대 초 연령층에서 집단적인 결핵 발생도 발견되고 있어, 우리나라는 선진국