

결핵의 약물요법

저자 최혁재
경희의료원 한약물연구소 부소장
약학정보원 학술자문위원

개요

결핵은 우리나라가 OECD 가입국 중에서 가장 높은 유병률과 치사율을 보이고 있는 질환임에도 발생률은 큰 변동 없이 높은 수준을 유지하고 있다. 따라서 결핵에 대한 사회적 인식의 향상과 함께 증상의 조기발견과 대처를 위한 노력이 중요하다. 또한, 결핵균의 특성상 내성발생에 의해 약물요법의 실시 자체가 곤란해질 경우가 많으므로 정확한 약물요법이 장기간의 치료기간 내내 준수될 수 있도록 약사와 환자간의 커뮤니케이션이 매우 중요하다.

키워드

결핵, 유병률, 결핵균, 잠복결핵, 내성발생, 약물상호작용

1. 결핵이 제일 위험한 나라

(1) 사라지지 않는 전염병

오늘날 우리나라의 기성세대 대부분은 어릴 적 연말마다 크리스마스카드에 대한 추억과 함께 크리스마스 선물에 대한 기억도 같이 갖고 있을 것이다. 1904년 덴마크에서 처음 발행되어 우리나라에서도 1953년 이후부터 해마다 크리스마스 때가 되면, 결핵 퇴치 기금 모금을 위해 판매되던 봉인표가 바로 크리스마스 선물이다. 우편요금을 대체하지는 않았지만, 그 당시를 회상해보면 너도 나도 크리스마스카드를 발송하면서 우표 옆에다 선을 같이 붙여서 보냈던 기억이 있다. 비록 인터넷을 통한 이메일의 급격한 사용증가로 손 편지가 자취를 감추면서 선물도 같이 추억 속으로 잊혀져갔지만 말이다.



그림 1. 1988년에 발매된 크리스마스 선물(출처:한국민족문화대백과)

이제 선물 판매기금은 위 현상과 함께 연간 1억원 수준으로 많이 줄어들었지만, 건강보험 급여율은 100%를 향하고 있다. 그런데, 우리나라의 결핵 환자로 이런 노력 속에 과연 감소하고 있을까? 결과는 유감스럽게도 그렇지 않다. 질병관리본부에 따르면, 지난 2014년의 경우 우리나라 결핵 사망자는 2,305명이나 되었다. 최

근 5년간 사망자 수가 감소하는 경향이 관측되지 않고 있는 실정이다. 결핵 발생률도 압도적으로 세계 최고 수준이다. 인구 10만 명 당 86명으로 OECD 회원국 가운데 단연코 1위이며, 2위인 포르투갈보다 3배 이상 높은 정도이다. 2014년 서울시에서 결핵 발생 환자 수만 9,131명이며, 이 중 357명이 사망했다. 전년대비 신규환자가 15.9% 감소했다지만 아직 결핵은 국내에서 가장 많은 사망자를 내고 있는 전염성 질환이다. 우리나라보다 사망률이 높은 나라는 실제로 북한 밖에 없다고 봐야 한다. 2014년 북한주민 5천명이 결핵으로 숨긴 것으로 추정되었는데, 이는 환자 10만 명 당 20명이 사망한 것으로 우리나라에 비해 5배 정도 높은 수준이지만, 북한의 특별한 상황을 감안할 때, 우리나라 결핵 유병에 관한 상황은 가장 심각한 수준인 것이다.

순위	발생률	유병률	사망률
1위	한국(86.0)	한국(101.0)	한국(3.8)
2위	포르투갈(25.0)	포르투갈(29.0)	에스토니아(2.1)
3위	멕시코, 폴란드(21.0)	멕시코(27.0)	일본(1.8)
평균	12.0	14.8	0.7

(단위:명/인구 10만)

표 1. OECD 가입국의 2014년 결핵 3대 지표 현황(출처:보건복지부)

결핵의 기세가 이렇게 여전한 것은 국내에서 결핵에 대한 인식도 자체가 매우 낮기 때문이다. 초기에 기침, 가래, 미열 등 감기와 비슷한 증상을 보일 때, 가볍게 생각했다가 합병증이 나타난 후에야 병원을 찾거나 아니면 주위 편견과 사회적 고립을 의식해 발병 사실을 숨기는 사례도 적지 않기 때문이다. 또한, 결핵의 고위험군 환자에는 에이즈 감염자나 알코올 중독자, 영양실조자 및 당뇨, 신부전 등의 만성 질환자도 많지만, 65세 이상 노인 인구에서 여전히 신규 환자 발생률은 높은 수준을 유지하고 있다. 이것은 빠른 속도로 고령화되어가는 국내 현실을 감안할 때, 여전히 높은 위험을 안고 있는 영역이라고 할 수 있다. 더군다나 국내의 감염 추세를 볼 때, 20~30대의 청년층 발생률이 특이적으로 높다는 점도 간과할 수 없다. 이는 PC방 등 밀폐장소를 이용하는 젊은 층의 확산성상도 관련 있지만, 다이어트에 대한 지나친 관심과 스트레스도 주요 원인으로 꼽히고 있다. 계획적이지 않은 절식과 무리한 운동으로 체중을 줄이면서 면역력이 동반 저하되는 것이 결핵에 감염되기 쉬운 원인이 되는 것이다. 전체적인 성비를 감안하면, 남성이 여성보다 1.6배 높지만, 20대에서는 성비가 1:1인 이유를 가장 잘 설명하고 있는 현상이다.

2. 결핵의 역학과 진행 경과

(1) 결핵의 감염과정과 역학적인 측면

결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)은 지방 성분이 많은 세포벽에 둘러싸여 있는 구조를 갖고 있어 건조한 상태에서 오래 살 수 있을 뿐만 아니라, 강한 산이나 알칼리에도 잘 견디는 항산균(Acid Fast Bacillus, AFB) 복합체로 알려져 있다. 결핵균의 성장과 증식과정에는 산소가 필수적이다. 그래서 감염 이후에는 폐의 여러 부위 중에서도 산소가 풍부한 상부 폐에 다량의 균이 몰리게 된다. 결핵균의 약점이라면 열과 햇빛에 약해 직사광선을 쬐이면 몇 분 내에 죽는 것으로 알려져 있다. 일광욕이 유효한 것이다. 역학적인 면을 살펴볼 때, 결핵균의 감염과정을 보면, 다수의 감염자를 만들기 쉬운 행태를 갖고 있다. 즉, 다른 감염병에 비해 병의 진행이 장기간 동안 천천히 진행된다. 면역력을 갖고 있지 않은 감수성이 있는 사람들이 결핵균에 노출되었을 때에도 모든 사람에게 감염이 시작되는 것은 아니다. 그 중 10~30%에서 증식이 성공하는데, 이 중에서도 10%가 병변을 일으키는 활동성 결핵으로 진행된다. 나머지 90%는 전혀 증상이 없는

이른바 잠복결핵(Latent tuberculosis) 상태가 된다. 잠복결핵 환자가 치료를 받지 않으면, 그 중 5~10%는 결국 언젠가 활동성 결핵으로 진행되고 만다. 전체적으로는 결핵균에 노출된 사람 중 평균 1~3%만 활동성 결핵으로 진행되고, 나머지 사람은 자신도 모르는 채 보균자로 지내고 있는 것이다.

(2) 결핵의 증상

결핵의 초기 감염 시에는 특별한 증상보다는 경미한 열과 불쾌감 등의 전신 반응에 그치다가 호흡기 증상이 시작되면 입파절이 비대해지면서 기도가 압박되고, 기침, 천명, 호흡곤란 등의 증상이 나타난다. 이후 점차 병태가 진행되면서 폐 손상이 심해지기 시작하면 호흡곤란과 흉통을 느끼기 시작한다. 그 외, 혈담, 급성 폐렴 등의 증상도 동반된다. 결핵의 증상은 호흡기 증상으로 그치지 않는다. 쇠약감, 신경과민, 집중력 소실, 소화 불량, 식욕부진 및 체중감소 등의 전신적 증상이 나타나면서 만성 소모성 질환으로 진행된다. 결핵은 폐 이외에도 뇌, 후두, 뼈, 위장관, 복막, 콩팥 등의 다양한 장기를 침범하면서 해당 기관들에서 독자적인 결핵 증상을 나타내는데, 신결핵은 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 배뇨시의 통증을 보이고, 척추 결핵은 요통이 주된 증상이다. 그 외에 결핵성 뇌막염으로 진행될 경우 두통과 구토 등이 같이 나타나기도 한다. 결핵하면 연상되는 객혈이나 결핵성 폐렴은 결핵이 진행되면서 동반되는 합병증이라고 할 수 있다.

3. 결핵치료에서의 약물요법

(1) 결핵 치료를 위한 약물요법에서의 원칙과 특이점

결핵 치료를 위한 약물요법은 결핵균 감염 형태를 감안하여 다른 전염성 질환과 다른 방식을 사용한다. 가장 큰 결핵균의 특징은 내성이 발생하기 쉽다는 것이다. 결핵균은 다른 병원균과 달리 증식하는 환경이 크게 세 가지로 나뉜다. 다른 병원균처럼 감염부위내의 액상에서 활발히 증식하는 균은 1인당 약 1억 마리 정도를 형성한다. 그런데, 이미 사라져 단단해진 결절의 고형 물질 안에서 보호받고 있는 약 10만 마리의 균들이 문제가 된다. 이들은 증식환경의 특성상 활발히 증식하지는 못하고 서서히 간헐적으로 증식한다. 세포분열에 필요한 시간도 무려 20시간이나 될 정도로 긴 편인데, 이렇게 대사가 느린 균일수록 약물에 대한 감수성도 떨어지게 마련이다. 따라서 결핵은 증상이 사라지기 시작한다고 해서 완치에 가까워졌다고 방심할 수 없다고 봐야 한다. 6개월 ~ 1년 동안의 꾸준한 약물 복용이 없으면 이 결절내의 균이 일부 살아남아 다시 문제를 일으킨다. 또한, 면역계의 초기 대응을 담당하는 대식세포(Macrophage)안에서도 결핵균은 서서히 또는 거의 증식하지 않으면서 존재한다. 이 경우에도 역시 단기간의 약물요법으로는 균을 절멸시키기 어렵다. 이러한 이유로 결핵을 치료할 때는 결절과 대식세포 내에 존재하는 균을 사멸시키기 위한 유효농도를 확보해야하기 때문에 1일 1회 또는 주 1~3회에 걸쳐 한 번에 최고 혈중농도를 유지시키는 방법을 사용한다. 즉, 고용량의 항생제를 한꺼번에 투여해야지만 구석구석에 숨어있는 균을 죽일 수 있는 최소한의 용량을 확보하는 것이다. 만약, 이렇게 항생제를 한꺼번에 고용도로 투여했는데, 환자가 감당하기 어려울 정도로 부작용 발현이 클 때에는 일정량씩 나눠서 복용하는 분복요법을 실시해야 하나, 이때에도 아주 여러 번에 걸쳐 하기 보다는 가급적 횟수를 줄이는 것이 유리하다. 하지만, 약을 복용한 지 2주가 지나면 증상이 많이 사라지기 때문에 약복용에 대한 절실함을 잃게 되면서 점차 복약 이행률이 떨어지는 경우가 많다. 그럴 경우, 결절 내에 살아남아 숨어있는 결핵균이 내성을 갖게 된 채로 다시 증식할 수 있는 빌미를 주기 쉽다. 사실 현재 결핵치료제로 개발되어 있는 항생제는 약 10여종에 불과하기 때문에 내성발생에 대한 부담은 상당히 큰 편이다.

(2) 결핵 치료제의 선택과 작용범위

현재 사용되고 있는 결핵 치료제는 1차와 2차로 나뉜다. 1차와 2차의 구분 원리는 비교적 간단하다. 1차 약제는 효과가 좋으면서 부작용이 비교적 적기 때문에 우선적으로 사용되는 것들이고, 2차 약제는 효과도 떨어지고 부작용도 더 심한 편이지만, 내성 등의 이유로 1차 약제를 사용하기 어려운 경우에 부득이하게 사용하는 것이다. 특히 결핵의 약물요법에는 3~4가지의 약물을 한꺼번에 사용하기 때문에 치료 단계나 환자의 약물감수성, 부작용의 발현 정도에 따라 1차와 2차 약제가 병용되는 경우가 종종 발생한다. 1차 약제로는 아래 표 2와 같이 이소니아지드(Isoniazid), 리팜핀(Rifampin), 피라진아마이드(Pyrazinamide), 에탐부톨(Etambutol) 등이 있다.

Name	1일 용량 (1일 최대용량) (mg/kg)	작용 기전과 범위			비고
		Mechanism	Intracellular	Extracellular	
Isoniazid	5~10(300~400)	Mycolic acids 합성억제	bactericidal	bactericidal	활발히 증식하는 균과 macrophage 안의 균에 효과
Rifampin	10(600)	Mycobacteria DNA dependent RNA Polymerase 억제	bactericidal	bactericidal	각 형태의 결핵균에 모두 효과 있음
Pyrazinamide	15~30(2,000)	합성 nicotinamide 유사체	No effect	bactericidal	Macrophage 내의 균에 효과 있음, 초기에 만 효과 큼
Ethambutol	15~25	RNA 합성과정 저해	bacteriostatic	bacteriostatic	내성균에 병용요법으로 사용

표 2. 1차 결핵치료제의 투여 용량과 작용범위(출처:약물치료학 제2개정)

1차 약제들 중 이소니아지드는 가장 살균력이 강력하고, 액상과 대식세포 내의 균에 모두 효과가 있으나 단독으로 사용하면 급격하게 내성이 발생할 위험성이 있다. 또한, 간독성뿐만 아니라 말초신경염을 일으킬 수 있어 피리독신(Pyridoxine)을 병용해야 하나 피리독신을 너무 다량 사용하면 이소니아지드의 약효가 감소된다. 리팜핀은 결절 내에 서식하는 균에 대해서 유일하게 항균효과를 나타낸다. 하지만 간질환을 가진 환자에게는 대사 장애로 혈중 농도가 급격히 증가할 우려가 있으므로 용량을 줄여서 사용해야 하는 단점이 있다. 피라진아마이드는 대식세포 내 균에 대해서 유효하다. 광과민성, 관절통의 부작용을 일으킬 수 있는데, 장기적 사용은 통풍으로의 발전 위험성이 있기 때문에 초기 2개월만 복용하는 단기요법이 보통이다. 에탐부톨은 살균제라기보다 정균제제이다. 비교적 부작용이 적지만, 시신경염을 일으켜서 시력저하, 적녹색맹 등을 일으킬 수 있으므로 어린이에게는 사용을 금하고 있다. 어린이는 눈의 이상을 감지하고 초기에 불편함을 전달하는 의사능력이 떨어지기 때문이다. 에탐부톨은 배설경로가 신배설이므로 신부전 환자에게는 감량하여 사용해야 한다.

2차 약제들로는 아래 표 3과 같이 대략 5가지 내외의 약제들이 사용되고 있다. 이중에서 파스(PAS, Para-aminosalicylic acid)는 엽산합성의 원료가 되는 PABA에 길항하는 작용을 가지며, 2차 약제 중에서도 사용범위가 넓지만, 대식세포 내 균에는 효과가 없는 정균제제이다. 위장장애도 크며, 갑상선 기능저하 및 갑상선종의 부작용도 생길 수 있다. 사이클로세린(Cycloserine)은 펩티도글리칸층이 추가 되는 세포벽의 합성 구성 성분인 D-alanine(원핵세포에서는 L-체만 존재한다)과 상경적 길항을 하는데, 신경독성이 주된 부작용이다. 따라서 정신장애, 언어장애, 현기증 등을 나타낼 수 있어 정신병 환자나 간질 환자에게 금기되고 있다. 기타 레보플록사신이나 목시플록사신 등의 퀴놀론계 항생제는 비교적 효과도 좋고 부작용도 적기 때문에 재치료 시에 선택을 많이 받지만, 소아에서 뼈와 연골의 발육에 영향을 미칠 수 있기 때문에 주의해야 한다. 최

근에는 리네졸리드가 우수한 효과를 보이는 평균제로 선택받고 있지만, 골수억제, 말초신경병증, 시신경 이상 등의 부작용이 있기 때문에 주의 깊은 관찰이 필요하다.

Name	1일 용량 (1일 최대용량) (mg/kg)	작용 기전과 범위			비고
		Mechanism	Intracellular	Extracellular	
PAS	150(12,000)	PABA와 상경적 길항, 엽산합성 저해	bacteriostatic	No effect	위장장애
Cycloserine	15~20(1,000)	D-alanine 유사구조, 세포벽 합성 저해	bacteriostatic	bacteriostatic	신경독성, pyridoxine으로 예방
Kanamycin	15~30(1,000)	30S 리보솜 결합, 단백질 합성 억제	bactericidal	No effect	
Amikacin	10 X 5/wk	30S 리보솜 결합, 단백질 합성 억제	bactericidal	No effect	
Levofloxacin	300~400mg/day	DNA 합성 저해	bactericidal	No effect	

표 3. 2차 결핵치료제의 투여 용량과 작용범위(출처:약물치료학 제2개정)

(3) 약물상호작용

결핵치료제를 사용할 때는 약물상호작용에 특히 주의하여야 한다. 장기간 투여하면서 고농도를 한 번에 투여하는 것이 원칙이므로 다른 약물과 상호작용이 일어날 개연성이 크기 때문이다. 특히 주의할 상호작용은 아래 표 4와 같다.

Drug - Drug	상호작용	대책
PAS - Probenecid	PAS의 요중배설 억제, probenecid의 요산배설작용 억제	결핵치료를 위해서는 효과적이거나 통풍에는 금기
PAS - Digoxin	Digoxin의 흡수 억제	Digoxin의 용량증가시키거나, INH로 변경 사용
PAS - Chlorpropamide	경구용 혈당강하제를 치환유리시켜 저혈당작용 증가시킴	Chlorpropamide 용량 감소, 혈당변화 monitoring
INH - Phenytoin	Phenytoin의 대사 억제, 독성 발현 가능	안전역에 대한 monitoring 필요
INH - Alcohol	INH의 대사 유도, 혈중농도와 반감기 감소	음주 피함
Rifampin - corticosteroids	Corticosteroids의 대사 촉진, 치료효과 감소	Monitoring 필요
Rifampin - Oral contraceptives	경구피임약의 대사 촉진, 효과 감소	경구피임약의 용량 증가

표 4. 결핵치료제와 타 약물간의 발생 가능한 상호작용(출처:약물치료학 제2개정)

위 약물들 중 특히 프로베네시드(Probenecid)를 통풍 치료의 목적으로 사용할 때는 1일 2회 250mg씩 투여하지만, PAS의 혈중 농도를 높일 목적으로 사용할 때는 1일 2g을 4회 분할 투여하기도 한다. 그 외, 클로르프로프라마이드(Chlorpropamide)는 원래 90% 이상이 알부민 등의 혈장 단백질에 결합하여 있고, 1% 이하만이 대사되어 효과를 나타내지만, PAS를 같이 사용하게 되면 유리되는 양이 급격히 증가할 수 있으므로 특히 유의해야 한다.

약사 Point

- 결핵의 높은 발생률을 줄이기 위해서는 감염사슬의 고리를 차단하기 위한 노력이 보건 의료의 전문가 뿐만 아니라 일반인에게도 필수적임을 전달해야 한다.
- 약물요법의 성공과 내성 발생의 억제를 위해서는 장기간의 난이도 높은 약물요법이 잘 시행될 수 있도록 환자와의 커뮤니케이션을 잘 구축하고 유지하는 것이 중요하다.

참고문헌

- 약물치료학 제2개정(한국임상약학회, 신일북스, 2009)
- 네이버 건강백과
- 뉴스1, <http://news1.kr/articles/?2452033>
- 매일신문, http://www.imaail.com/sub_news/sub_news_view.php?news_id=17924&yy=2016
- 아시아경제, <http://view.asiae.co.kr/news/view.htm?idxno=2016032408101333177>
- 뉴스1, <http://news1.kr/articles/?2612200>
- 연합뉴스, <http://www.yonhapnews.co.kr/bulletin/2015/07/22/0200000000AKR20150722085900017.HTML?input=1195m>
- 이데일리, <http://www.edaily.co.kr/news/NewsRead.edy?SCD=JG61&newsid=01167686609368920&DCD=A00706&OutLnkChk=Y>
- 국민일보, <http://news.kmib.co.kr/article/view.asp?arcid=0010075733&code=611111111&cp=mv>
- 보건복지부/대한의학회 홈페이지 질환정보