



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

결핵 치료 요법이
치료 완료 및 재발에 미치는 영향

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
이 아 람

결핵 치료 요법이
치료 완료 및 재발에 미치는 영향

지도 박 은 철 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2016년 6월 일

연세대학교 보건대학원
보건정책학과 보건정책관리전공
이 아 람

이아람의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 박 은철 
심사위원 박 소희 
심사위원 문 기태 

연세대학교 보건대학원

2016년 6월 일

감사의 글

여러 가지 생각만 하다 그치던 것들을 조금씩 시도해보면서, 시작이나 과정에서 힘든 일이 많더라도 눈에 보이지 않는 경험이 쌓이는 시간의 소중함을 교훈으로 알게 된지 얼마 되지 않은 시점에 대학원 생활도 그렇게 시작하게 되었습니다. 시작할 때에는 2년이라는 시간이 길다고 여겼던 대학원 생활의 끝이 눈앞에 있다고 하니 아쉬움도 많고, 지나온 시간이 뿌듯하기도 합니다.

지금까지 이렇게 건강하고, 생각할 수 있는 어른이 될 수 있게 환경을 만들어 주시고, 내면의 힘을 기를 수 있게 가르쳐 주신 부모님께 감사합니다. 아직 집에서는 철없는 모습을 많이 보여드리고, 부모님께 감사한 마음을 그대로 표현하기에는 서툴 때도 있지만, 오늘까지 지금의 매 순간순간을 느끼고 만끽할 수 있도록 해주신 부모님께 다시 한 번 감사의 인사를 드립니다.

그리고, 겁 없이 도전했던 논문의 처음부터 지치지 않고 끝까지 도달할 수 있도록 세심하게 지도 편달해주신 박은철 교수님께 깊은 감사의 인사를 드립니다. 그리고 항상 본질의 중요성과 학문의 길에 대해 깊은 생각을 할 수 있도록 가르쳐 주신 정우진 교수님께도 감사합니다. 보건정책 분야에서의 두 분 교수님의 열정적인 강의를 통해 그동안의 좁은 세계관을 조금이나마 넓히고 생각의 틀을 다질 수 있었습니다. 문자와 숫자 뒤 숨겨진 의미를 조금 더 가까이 볼 수 있도록, 항상 어렵게 느꼈던 통계를 보다 쉽게 접하고 이해할 수 있도록 지도해주신 교수님들께 감사의 말씀을 드립니다. 부족한 부분이 많은 첫 논문을 무사히 마칠 수 있도록 아낌없는 지도와 조언의 말씀을 해주신 부심 박소희 교수님과 문기태 선생님, 진심 어린 조언 감사합니다. 짧은 시간 본 논문을 쓰면서 어려웠던 부분들에 많은 도움 주신 전성연 조교 선생님께도 감사합니다.

2년 전 여름부터 매주 동고동락했던 우리 동기들 덕분에 몇 년 만에 다시 시작한 학교생활을 어렵지 않고, 재미있게 보내고, 기대 이상으로 배우는 것도 많았습니다.

각자 다른 분야에서 바쁘게 일하면서 공부하고 있지만, 졸업 후에도 함께 만날 동기 모임을 기대합니다.

학업의 꿈을 실현할 수 있도록 항상 진심어린 조언을 해주신 최원정 차장님, 감사합니다. 바로 옆에서 항상 격려해 준 현재와 과거의 우리 팀 팀원들, 고맙습니다! 차장님도 고생 많으셨어요. 업무와 학업을 동시에 병행할 수 있도록 시간을 허락해주신 이사님, 부장님, 회사 내 여러분들께도 감사합니다.

마지막으로, 항상 지금까지 옆에서 응원해준 내 소중한 친구들, 현정, 수지, 상지, 정현, 경민, 지연, 그리고 타지에서 유학 중인 연희까지 너무 고맙고, 하나의 연이 더 생긴 진선 선배님까지 고맙고 감사합니다.

2016년 6월

이아람 올림

차 례

국 문 요 약

I. 서론	1
1. 연구의 배경 및 필요성	1
2. 연구의 목적	5
II. 이론적 배경	6
1. 결핵의 약물 치료 요법	6
2. 결핵 치료 기간 및 치료 완료의 중요성	8
3. 스트렙토마이신 주사제와 결핵 치료	12
4. 국내 결핵 관리 사업 및 국내 연구 보고	14
III. 연구 방법	16
1. 연구모형	16
2. 연구대상 및 자료	18
3. 변수정의	18
4. 분석방법	21
IV. 연구 결과	23
1. 연구대상자의 일반적 특성	23
2. 결핵 치료 요법 및 기타 요인이 결핵 치료 완료와 재발에 미치는 영향	28
3. 결핵 치료 요법과 치료 완료 및 재발과의 관계: 하위 분석	33

V. 고찰	38
1. 연구방법에 대한 고찰	38
2. 연구결과에 대한 고찰	39
VI. 결론	42
VII. 참고 문헌	44
ABSTRACT	51

표 차례

표 1. 항결핵제의 분류	7
표 2. 폐결핵 및 폐외결핵의 초치료 표준 요법 (국내 결핵 지침 기준)	9
표 3. 결핵 초치료 결과의 분류	11
표 4. 스트렙토마이신 주사 요법과 6개월 경구 치료법의 비교	12
표 5. 연구 변수의 정의	20
표 6. 연구 대상자의 수진자 및 의료기관의 일반적 특성	24
표 7. 수진자 및 의료기관 관련 요인이 결핵 치료 완료 및 재발에 미치는 영향	29
표 8. 결핵 치료 요법의 종류와 치료 완료와의 관계: 하위 분석	34
표 9. 결핵 치료 요법의 종류와 재발과의 관계: 하위 분석	35

그림 차례

그림 1. 2001 ~ 2014 연도별 결핵 환자 추이	2
그림 2. 2014년 기준 성별 연령별 신고 신환자율	2
그림 3. 연구의 모형	17

국 문 요 약

연구 목적 결핵 관리는 그 영향이 환자 개인 뿐 아니라, 지역사회에도 미쳐 정부의 중요한 과제 중 하나이다. 이 연구는 국내 결핵 환자들의 치료 완료율 및 재발률, 그리고 결핵 치료 요법이 치료 완료와 재발에 미치는 영향을 파악하고자 한다.

연구 방법 국민건강보험공단의 표본 코호트에서 2004년 1월부터 2012년 12월까지 결핵으로 진단 받고 1년간 1차 항결핵약제로 치료 받은 5,604명을 연구 대상으로 선정하였다. 국내 결핵 진료 지침이 권고하는 표준 치료 요법에 대한 결핵 치료 완료와 재발, 수진자 또는 의료기관 관련 요인이 여기에 미치는 영향을 파악하고자 다변수 로지스틱 회귀분석 (multivariable logistic regression analysis)을 시행하였고, 하위 분석을 통해서 결핵 치료 요법과 치료 완료 및 재발에 미치는 요인들을 추가로 파악하였다.

연구 결과 선정 기준에 따라 포함된 5,604명의 결핵 환자들 중 2,541명 (45.3%)이 치료를 완료하였다. 유지 치료기의 80%를 투약하여, 조기 치료 완료로 간주할 수 있는 환자들은 66.0% (5,604명 중 3,701명)이었다. 치료 후 13.5% (755/5,604)가 재발하였다. 9개월 경구 요법과 비교했을 때 6개월 경구 요법은 치료 완료가 3.66배 높았고(OR 3.66, 95% CI 2.89-4.63), 스트렙토마이신 주사가 포함된 6개월 치료 요법은 치료 완료가 1.82배 높았다(OR 1.82, 95% CI 1.18-2.79). 결핵의 재발에 미치는 치료 요법의 영향에 대한 분석에서는, 9개월 경구 요법과 비교했을 때 6개월 경구 요법은 재발을 32% 낮췄으나(OR 0.68, 95% CI 0.53-0.88), 스트렙토마이신 주사가 포함된 6개월 치료 요법에서는 재발이 1.88배 높았다(OR 1.88, 95% CI 1.20-2.96). 결핵 치료 요법이 치료 완료와 재발에 미치는 영향에 대한 하위 분석을 통해 대부분의 특성에서 9개월 치료에 비해 6개월 경구 치료는 치료 완료를 높이고, 재발을 억제 하였으나, 스트렙토마이신 주사가 포함된 치료는 치료 완료와 재발의 위험을 유의하

게 높이는 것으로 확인되었다.

결론 이 연구에서는 6개월 경구 표준 결핵 치료 요법이 결핵 표준 치료 완료율을 높일 뿐 아니라, 결핵의 재발 위험을 낮추었다. 그러나, 불가피하게 이런 6개월 경구 표준 요법을 사용하지 못하는 경우에도, 보다 효과적인 치료 성공을 위하여 결핵 환자의 치료에 영향을 미치는 여러 가지 요인들에 대한 환자와 의료진의 세심한 주의가 필요하며, 다양한 정책 활동으로 치료 성공 및 결핵 퇴치라는 목표를 달성을 위한 이들의 노력을 충분히 지원하여야 한다.

핵심어 결핵, 화학 요법, 치료 완료, 재발

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

결핵(tuberculosis)은 결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis* complex) 에 의한 만성 감염성 질환으로 사람 간에 공기를 통하여 전파되며, 치료 받지 않을 때의 사망률은 약 70% (Tiemersma et al., 2011)로, 공중 보건의 관점에서 매우 중요하게 해결해야 하는 과제 중 하나이다. 국내 75종의 법정 감염병 중 사망률과 발생률이 1위일 뿐 아니라 (질병관리본부, 2013), 1996년 경제 협력 개발 기구 (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)에 가입한 이래, OECD 회원국 중 결핵의 3대 지표인 유병률, 발생률, 사망률에서 모두 1위를 기록하고 있다(World Health Organization, 2012). 정부는 1962년부터 국가결핵사업을 필두로, 결핵예방법 제정 하에 적극적으로 예방접종, 환자 발견, 등록 치료에 중점을 둔 결핵 관리 사업을 실시해왔으며(이연경 등, 2015), 2008년 ‘결핵퇴치 2030계획’ 및 2010년 ‘결핵조기 퇴치 New 2020 Plan’ 등을 수립하여 최근 변화된 상황에 맞춘 새로운 결핵관리사업을 계획, 수립, 시행하고 있다.

이와 같은 정부와 민간의 꾸준한 노력을 통해 1965년 5.1%에서, 1995년 1.0%로 유병률이 감소되었고, 최근에도 꾸준한 감소 추세를 보이며 (Ministry of Health & Welfare, 1996; Kim, 2012), 그림 1, 2에서와 같이 2014년에는 최근 10년 새 최저치인 인구 10만 명당 68.7명의 새로운 결핵 환자를 포함하여 전체 결핵 환자는 인구 10만 명당 84.9명으로 국가 결핵 퇴치 사업 달성을 위하여 조금씩 다가서고 있다 (질병관리본부, 2015).

결핵은 임상적 증상이 다양하고, 영상학적 검사, 실험실적 검사 등의 여러 가지의 진단 방법을 통해 결핵의 확진과 치료가 이뤄진다. 결핵균은 두꺼운 지방산으로 쌓여 있고, 1세대 복제에 12 시간이 걸리는 등, 일반적인 세균들과는 구별되는 독특한 특

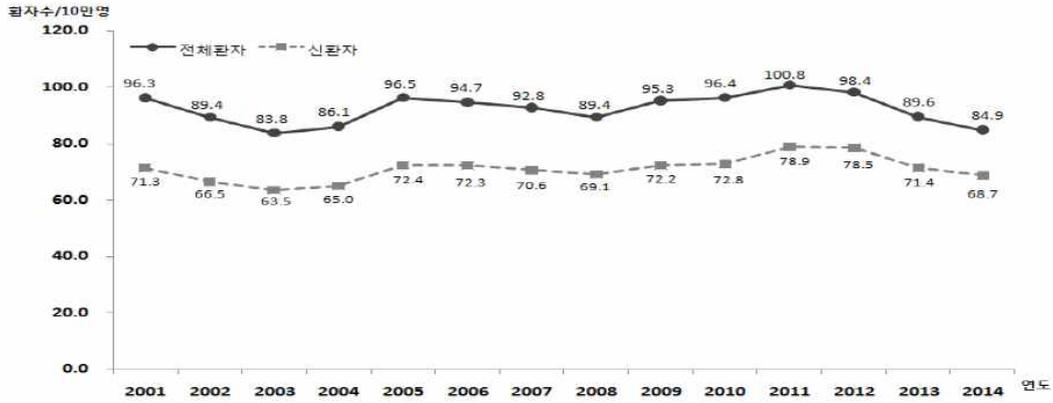


그림 1. 2001 ~ 2014 연도별 결핵 환자 추이

[자료: 질병관리본부. 2014 결핵환자 신고현황 연보, 2015]

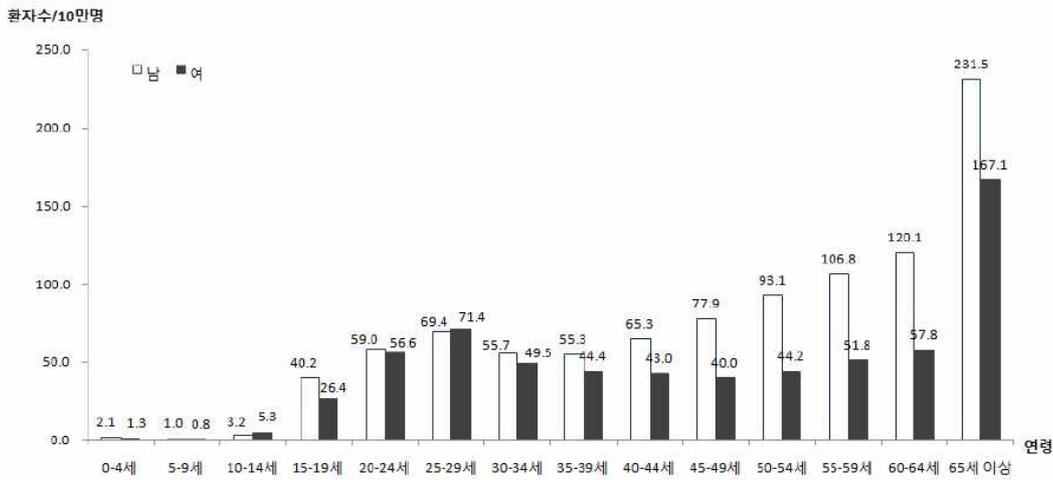


그림 2. 2014년 기준 성별 연령별 신고 신환자율

[자료: 질병관리본부. 2014 결핵환자 신고현황 연보, 2015]

성으로 인해 일반 항균제의 투여는 적절하지 않다. 하지만, 이소니아지드, 리팜피신과 같이 결핵균에 특이적으로 효과를 나타내는 4가지 항결핵제들을 병합하여 6개월간

꾸준히 복용하면 대부분 완치할 수 있다. 하지만, 초치료에 실패하거나 이들 약제에 내성이 생기게 되면 사용할 수 있는 약제의 수가 적어지고, 최소 2년간 약물 치료를 해야 하기 때문에 치료 성공률이 낮아지며, 예후도 좋지 않아 (대한 결핵 및 호흡기 학회, 질병관리본부, 2014), 결핵 치료 원칙에 따른 첫 번째 치료의 성공이 더욱 중요하게 여겨진다. 2008년 신고된 모든 폐결핵 환자의 의무 기록을 조사한 연구에서 전체 결핵 환자의 약 2/3, 신환자의 70%가 치료에 성공한 것으로 파악되었고(Park et al., 2012), 한 후향적 분석에서는 94%까지도 보고되었으나(Kwon et al., 2014), 2014년과 2015년의 관리지표에 따르면 약 80% 내외 수준으로, 2020년까지 결핵 신환자에서의 치료 성공률을 95%로 하는 정부의 목표치를 밑돌고 있다 (질병관리본부 에이즈결핵관리과, 2015).

결핵의 초치료에 사용되는 약제들을 1차 항결핵제라 칭하며, 이소니아지드 (isoniazid, H), 리팜피신 (또는 리팜핀, rifampicin or rifampin, R), 에탐부톨 (ethambutol, E), 피라진아미드 (pyrazinamide, P), 스트렙토마이신 (streptomycin, S)이 여기에 해당된다.

1차 항결핵제 중 스트렙토마이신은 아미노글라이코사이드계 항생제로, 실험실과 결핵 환자를 대상으로 한 임상 연구를 통해 1947년 항결핵 효과를 검증하여 결핵 치료제로 허가 받아 결핵 치료의 역사적 측면에서 매우 의미 있는 약제이다 (Medical Research Council, 1948; Global Alliance for TB Drug Development, 2008). 하지만, 스트렙토마이신은 신경독성, 이독성과 같은 중증 약물이상반응과 주사로만 가능한 불편한 투여 경로와 같은 단점 등으로 인해 약제 내성 및 환자의 임상적 상황에 따라 제한적으로 사용되고 있다.

1970년대에는 리팜피신과 피라진아미드의 병용이 치료 기간을 6개월로 단축시키면서도 치료 후 재발되는 비율을 현저히 낮춘 세 건의 임상 연구 결과가 연속적으로 발표된(East African/British Medical Research Council, 1976; East African/British Medical Research Council, 1978, East African/British Medical Research Council, 1980) 것에 연이어, 1차 항결핵제를 병용 투여하는 표준 치료 요법은 신약

의 개발, 부작용, 약제 내성 발현 등을 고려하며 시간에 따라 변화하였고, 국내에서는 2005년 이래로 초기 집중 치료기 2개월 동안 이소니아지드, 리팜피신, 에탐부톨과 피라진아미드를, 이후 유지 치료기 4개월 동안에는 이소니아지드와 리팜피신을 병용 투여하는 2HRZE/4HR(E)이 표준 처방으로 권고되고 있다 (대한 결핵 및 호흡기학회, 2005; 대한 결핵 및 호흡기 학회, 질병관리본부, 2014).

하지만, 이러한 치료 요법의 변화가 국내 결핵 환자의 순응도를 간접적으로 평가할 수 있는 치료 완료와 더불어, 궁극적인 치료 효과라 볼 수 있는 재발 방지에 어떠한 영향을 미치는 지에 대하여 체계적으로 평가한 연구는 제한적이다. 이에 따라, 이 연구에서는 보다 효과적인 결핵 관리에 있어서 결핵 치료 요법의 종류가 결핵 약제 투여 완료 및 재발에 미치는 영향과, 이에 관련된 요인 등을 평가하여 국내 결핵 관리 정책에 시사하는 바는 찾고, 결핵 퇴치 목표를 보다 빠르게 달성하는 데 도움이 될 수 있는 근거 자료를 제공하고자 한다.

2. 연구의 목적

이 연구에서는 결핵 치료 요법이 국내 결핵 환자의 치료 완료와 재발에 미치는 영향을 분석하기 위해, 국내 결핵 진료 지침에 따른 치료 요법에 따른 항결핵제 약물 소지 비율 (Medication Possession Rate, MPR)을 기준으로 한 결핵 치료 완료율과 재발률, 결핵 치료 약물 요법이 이들에 미치는 영향 및 기타 관련 요인을 분석하고자 한다.

첫째, 국내 결핵 환자의 결핵 치료 완료율과 재발률을 평가하고, 결핵 치료 요법이 치료 완료율과 재발률에 미치는 영향을 파악한다.

둘째, 결핵 치료 요법과 결핵 치료 완료율 및 결핵 치료 요법과 재발률에 영향을 끼치는 기타 요인들과 그 효과의 크기를 분석한다.

II. 이론적 배경

1. 결핵의 약물 치료 요법

결핵균은 인류에게 감염을 일으키는 가장 오래된 병원성 세균 중 하나로, 결핵균에 감염되어 발생하는 결핵은 기원 전 8000년, 선사 시대 인류도 결핵을 앓았다는 역사적 증거가 있을 정도로 그 역사가 오래되었다 (Schlossberg, 2011). 이렇게 인류와 역사를 같이 하고 있는 결핵은 과학이 발전하고 의료 기술이 나날이 발전하고 있음에도 아직도 해결하지 못한 과제로 남아 있으며, HIV/AIDS와 더불어 가장 치명률이 높은 감염성 질환이다 (World Health Organization, 2015).

1882년 독일의 Robert Koch에 의해 결핵균이 발견되고, Erlich에 의해 화학 요법의 개념이 도입되며(Mitchison, 2005), 1947년 스트렙토마이신이 결핵 치료제로 개발되었고 근대적인 개념의 결핵 치료가 가능하게 되었다. 스트렙토마이신이 개발되기 이전에는 결핵 환자들을 외딴 곳에 격리하여 치료하였으나, 1950년대 인도의 Madras 지역에서 약물 치료를 요양원 혹은 환자의 가정 내에서 시행하였을 때, 약물 치료의 효과는 동일하면서도 약물 치료 중인 결핵 환자가 접촉한 사람들에서 추가적인 결핵이 발생하지 않는다는 것이 보고되었다. 그동안 결핵에 걸리면 치료법 없이 외딴 곳에 격리되는 것 외에 방법이 없었으나, 이 Madras 연구 결과를 통해 결핵은 격리 없이도 약물 치료만으로 충분히 치료할 수 있는 질환이라는 것을 증명하였다 (Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras, 1959).

하지만 스트렙토마이신을 단독 투여한 임상 연구에서 오래지 않아, 결핵 환자에서 약제에 대한 내성이 생겨 결국 항결핵 효과가 떨어지게 된다는 연구 결과가 발표되었다(Mitchison, 1949; Fox, Sutherland & Daniels, 1954). 이후로 수십년간 약제 내성은 생기지 않도록 하면서 결핵 치료 효과는 더 높일 수 있는 방법 혹은 신약을 개발하기 위한 여러 임상 연구들이 진행되었다. 초기 임상 연구에서 항결핵 약물 1가지

표 1. 항결핵제의 분류

군 (Group)	항결핵제
1군 (경구용 일차 항결핵제) 효과가 좋고 부작용이 적어서 초치료 시 선택되는 경구용 약제	이소니아지드(Isoniazid, H) 리팜핀(Rifampin, Rifampicin, R) 에탐부톨(Ethambutol, E) 피라진아미드(Pyrazinamide, Z) 리파부틴(Rifabutin, Rfb)
2군 (주사제) 효과가 좋으나 사용하기 불편하므로 약제내성이나 부작용으로 일차 항결핵제를 사용할 수 없을 때 선 택되는 약제	카나마이신(Kanamycin, Km) 아미카신(Amikacin, Amk) 카프레오마이신(Capreomycin, Cm) 스트렙토마이신(Streptomycin, S)
3군 (플루오로퀴놀론계 항생제) 항결핵 효과가 좋으므로 결핵균이 감수성을 보일 때 이차 항결핵제로 선택되는 약제	레보플록사신(Levofloxacin, Lfx) 목시플록사신(Moxifloxacin, Mfx) 오플록사신(Ofloxacin, Ofx)
4군 (경구용 이차 항결핵제) 일차 항결핵제에 비해 항결핵 효과가 적고 부작용 이 많아서 약제내성 결핵에서 이차 항결핵제로 선 택되는 약제	프로치온아미드(Prothionamide, Pto) 시클로세린(Cycloserine, Cs) 파스(p-aminosalicylic acid, PAS)
5군 약효가 입증되지 않아 표준 요법으로 선택되지 않 고 내성 결핵의 치료에서 적절한 약제구성이 불가 능한 경우 제한적으로 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	베다퀼린 (Bedaquiline, Bdq) 클로파지민(Clofazimine, Cfm) 델라마니드 (Delamanid, Dlm) 리네졸리드(Linezolid, Lzd) Amoxicillin/Clavulanate 클래리스로마이신(Clarithromycin) 고용량 이소니아지드 이미페넴(Imipenem)

[자료 : WHO, 2011; 대한결핵 및 호흡기학회, 2014]

만을 단독 투여했을 때에는 약제에 감수성을 보이는 균들은 사멸되어 일시적인 호전을 나타내었으나, 유전자의 돌연변이로 인해 약제에 내성을 보이는 소수의 결핵균 혹은 휴면기에 있는 결핵균은 제거되지 못하고, 이들이 지속적으로 증식하면 결국 치료

에 실패하게 되거나, 치료에 성공했다고 하더라도, 이후에 쉽게 재발할 수 있다는 연구 결과들이 속속 발표되었다(Mitchison, 2004). 이렇게 밝혀진 과학적 사실들이 점차 쌓이면서, 2주간의 약물 치료를 통해 타인에 대한 감염력은 소실되더라도, 효과적으로 결핵균을 제거하고, 약제 내성 발생을 예방하고, 재발의 위험을 최소화하기 위하여 결핵균에 대한 살균 및 멸균 효과가 강한 여러 기전의 약물을 동시에 최소 6개월간 투여하는 병용 요법이 자리 잡게 되었다 (대한 결핵 및 호흡기학회 등, 2014).

이러한 결핵 초치료에 대한 병용 치료 요법은 환자 체내 결핵균의 약제 내성 양상이나 환자의 임상적 상황에 따라 항결핵제(표 1)의 개별적인 선택이 필요할 수 있으나, 많은 임상 진료 지침은 더 높은 치료 효과와 더 나은 안전성, 투약 순응도 개선 및 낮은 비용 등을 고려하여 의료진들의 많은 상황에서 적용할 수 있는 1차 항결핵제의 병용 요법을 표준화하여, 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)와 미국 질병예방통제센터 등은 결핵 치료 가이드라인을 통해 이를 제시하고 있다 (WHO, 2010; American Thoracic Society et al. 2003)으며, 질병관리본부와 대한 결핵 및 호흡기학회는 이들의 내용을 바탕으로 국내 현실을 고려하여 진료 지침을 개발하였고, 결핵 초치료 시 표 2에 있는 것과 같은 표준 치료 요법을 권고하고 있다.

2. 결핵 치료 기간 및 치료 완료의 중요성

결핵 치료는 여러 가지 약제를 매일 최소 6개월간 투여하면 완료되는 것으로 평가하며, 약물 치료의 완료 여부와 균 음전 여부를 모두 고려하여 치료 성과를 결정한다 (표 3). 단기간의 투여만으로도 기침 등의 임상적 증상이 완화된 상황에서 매일 다수의 약제를 장기간 투여하는 것은 쉽지 않으나, 불충분한 치료로 결핵이 다시 재발할 수 있어, 이를 예방하기 위해 임상적 증상이 호전되고, 더 이상 환자의 객담에서 결핵균이 검출되지 않더라도, 수개월 혹은 1년에 걸쳐 장기간 약물 치료를 해야 하는 것은 1950년대 초반부터 다양한 연구 결과를 통해 확립되었다(Fox et al., 1999).

표 2. 폐결핵 및 폐외결핵의 초치료 표준 요법 (국내 결핵 지침 기준)

국내 권고안	표준 치료 요법*	항결핵 약제	투여 기간
2002 결핵관리지침	2HRZE/4HRE	이소니아지드	6개월
		리팜피신	6개월
		에탐부톨	6개월
		피라진아미드	2개월
	2HRZS/4HR	이소니아지드	6개월
		리팜피신	6개월
		피라진아미드	2개월
		스트렙토마이신	2개월
	9HRE	이소니아지드	9개월
		리팜피신	9개월
		에탐부톨	9개월
	2005 진료지침 및 2011 진료 지침	2HRZE/4HR(E)	이소니아지드
리팜피신			6개월
에탐부톨			2개월 (4개월 연장 가능)
피라진아미드			2개월
9HR(E)		이소니아지드	9개월
		리팜피신	9개월
		에탐부톨	6개월 (3개월 연장 가능)

* 결핵 치료 요법은 포함되는 약제와 투여 기간을 약어로 표기하는데, 2HRZE/4HR(E)는 초기 2개월 간의 집중 치료기 동안 H 이소니아지드, R 리팜피신, Z 피라진아미드, E 에탐부톨을 투여하고, 유지 치료기 4개월 동안에는 H 이소니아지드와 R 리팜피신을 투여하고, 환자의 반응, 약제 감수성에 따라 E 에탐부톨을 포함 혹은 제외할 수 있다.

하지만, 이런 장기간의 투약은 쉽게 투약 비순응으로 이어지며, 약제 내성 유발 및

치료 실패에 다다를 수 있다. 이에 수십년간 많은 연구자들이 치료 기간을 줄일 수 있는 효과적인 치료 요법에 대해 연구하였으며, 1970년대 East African/British Medical Research Council(1976; 1978; 1980)에서는 리팜피신과 피라진아미드의 병용 조합이 치료 기간을 6개월까지 줄일 수 있음을 암시하는 연구 결과를 잇달아 발표하며, 현재의 치료 요법의 기초를 제공하였다. 최근에도, 결핵균 사멸에 뛰어난 효과를 보이는 목시플록사신과 같은 플루오로퀴놀론계 항생제를 기존의 표준요법의 약제를 대신하여 4개월간 투여했을 때의 효과와 안전성을 평가한 연구가 수행되었으나, 결과는 현재 권고되는 치료 요법과 비교했을 때의 비열등성을 입증하지 못하며 (Gillespie et al., 2014), 결핵 치료의 한계를 다시 보여주었다. 보다 효과적인 결핵 치료를 위해 치료 기간을 단축하기 위한 노력 이외에도, 현재의 장기간의 치료 요법을 성공적으로 수행하기 위해 WHO의 결핵 치료 지침에서는 직접 복약 확인 치료 (Directly Observed Treatment, DOT)도 강조하고 있다.

직접 복약 확인 치료란, 의료진 또는 환자 가족과 같은 지지자가 환자가 모든 약제들을 정확한 간격으로 정확하게 투약하는 것을 지켜보는 것이다. 활동성 결핵과 잠복 결핵 환자들에서의 직접 복약 확인 치료의 효과에 대해 두 차례 메타 분석을 시행한 연구를 통해, 결핵 환자 스스로 투여하는 방법에 비해 직접 복약 확인 치료가 유의하게 순응도를 개선시키지 않는다는 것이 보고되며(Volmink & Garner, 2007; Karumbi & Garner, 2015), 이의 실효성에 의문을 제기하였으나, 결핵 치료에 있어 직접 복약 확인 치료만이 비순응을 개선시킬 수 있는 요인이 아니고, 순응도 개선 하나만을 고려하여 강조되는 것이 아니라는 반대 의견도 있다(Rusen et al., 2007; Sharma & Jha, 2015). 더욱이 Frieden과 Sbarbaro(2007)과 Hopewell 등(2006)의 연구에서는 직접 복약 확인 치료가 높은 완치율과 치료 완료율과 관련이 있다고 하여 결핵 치료에서의 직접 복약 확인 치료에 대한 학계의 여러 의견이 분분하다. 그래서 실제 임상 환경에서는 DOT 이외에 환자의 치료 완료를 지원할 수 있도록 여러 방안을 종합적으로 준비하고 시행할 수 있도록 여러 방안들이 제시되고 있다(Chaulk & Kazandjian, 1998; Suarez et al., 2001).

DOT 이외에도 결핵 치료의 순응도를 높이기 위한 다양한 방법들이 제시되고 있으

표 3. 결핵 초치료 결과의 분류

치료 결과	정의
완치	치료 종결 후(마지막 달) 시행한 객담 배양이 음성이며 그 전에 한 번 이상 배양이 음성이었던 경우
완료	치료를 완료하였지만 치료 종결 후(마지막 달)의 객담 도말 및 배양 음성 결과가 없거나 그 전에 한 번 이상 도말 및 배양 음성 결과가 없을 때
실패	치료 4개월 후 또는 그 이후 시행한 배양이 양성인 경우
사망	어떤 이유로든 치료 시작 전 혹은 도중에 사망한 경우
추적 방문 중단	치료를 시작하지 않았거나 연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가 미정	다른 기관으로 전출되었거나, 치료 결과를 알 수 없는 경우
치료 성공	완치 혹은 완료된 경우

[자료: WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. 2013]

며, 이들의 효과도 꾸준히 평가되고 있다. 한 메타분석 연구에서는 장기간의 약물 치료에 대한 순응도가 중요히 여겨지는 결핵, HIV 감염, 조현병 등의 질환에서 경제적 지원이 순응도에 미치는 영향을 평가하였는데, 21건의 연구 결과를 분석한 결과, 경제적 지원이 약 1.3배가량 치료 순응도를 개선한 것으로 보고되었다(Petry et al, 2012). 또한, 결핵 환자들을 대상으로 한 교육과 상담 역시, 조건에 따라 그 효과의 크기는 차이가 있으나, 환자들의 치료 순응도를 개선한 것으로 보고되었다(M'imunya et al., 2012).

3. 스트렙토마이신 주사제와 결핵 치료

스트렙토마이신이 과거에는 약제 감수성 결핵 치료에 사용되어 되는 1차 항결핵제로 분류되었으나, 오랜 사용으로 인해 약제 내성의 빈도가 높고, 다른 경구 1차 항결핵제들의 효과와 안전성과의 비교 결과가 보고되고, 스트렙토마이신의 빈번한 사용으로 인해 발생한 내성 문제로 인하여, 국내에서도 2000년대 중반부터는 국내에서도 결핵 초치료에 대한 표준 요법에서 제외되었다.

1990년대 후반, 스트렙토마이신 주사를 리팜피신 경구제로 대체하여 6개월간 이소니아지드, 리팜피신, 피라진아미드(2HRZ/4HR)를 병용한 치료 요법을 비교한 한 연구에서는, 경구 치료 요법이 효과나 안전성 측면에서 더 양호한 결과를 보였다(표 4). 하지만 이 연구에서는 스트렙토마이신은 2개월만 투여하였으나, 이 치료군의 전체 치료기간은 12개월로, 경구제 치료군은 총 투여 기간이 6개월로 절반가량이었던 점을 고려하여, 결과 해석에 주의를 요하였다(Jochem et al., 1997).

표 4. 스트렙토마이신 주사 요법과 6개월 경구 치료법의 비교

	2HRZ/4HR (n=359)	2SHT/10HT (n=304)	p-value
치료 완료율	85.2	62.8	<0.001
완치 (치료 종료 시 도말 음전된 경우)	78.8	51.0	<0.001
사망률	5.0	11.2	0.003
2년간 음전을 유지 (재발하지 않은 사례)	76.9	60.9	<0.001

2HRZ/4HR 2개월간 이소니아지드, 리팜피신, 피라진아미드 경구 투여 후 이소니아지드와 리팜피신은 4개월 투여 지속, 2SHT/10HT 2개월간 스트렙토마이신 주사 및 이소니아지드와 치오세타존을 경구 투여 후, 10개월간 이소니아지드와 치오세타존 투여 지속

마다가스카르에서는 비위생적인 의료 환경에서의 스트렙토마이신 주사 투여는 B형 간염 및 C형 간염, 사람면역결핍바이러스(HIV)의 원내 전파 위험을 높일 수 있다는 위험과 침습적 치료로 인한 주사부위 반응, 추가 의료비용이 발생하는 점을 지적하였다. 이에, 결핵 표준 치료요법 내의 스트렙토마이신 주사를 경구 에탐부톨로 대체하여 이의 순응도에 미치는 영향을 평가하였다. 주사제를 투여가 용이한 경구 약제로 대체했음에도 두 치료군의 순응도나, 임상적 반응 등에는 차이를 보이지 않았으나, 내약성은 경구 에탐부톨로 대체한 투여군에서 더 양호한 결과를 보였다(Rabarijaona et al., 1999).

Lew 등(2008)은 초회 약제 내성과 치료 요법이 결핵 치료 경과에 미치는 영향에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 수행하였는데, 이 연구 결과에서는 스트렙토마이신이 포함되지 않은 치료 요법은 스트렙토마이신 주사가 포함된 치료 요법에 비해 치료 실패 발생이 3배 높았다(pooled cumulative incidence estimates of treatment failure, 3 95% CI 1-3 vs. 1 95% CI 0-2)는 결과를 보였으나, 이의 기전에 대한 설명은 제시하지 않았다.

4. 국내 결핵 관리 사업 및 국내 연구 보고

국내에서도 결핵 환자들이 성공적으로 치료를 끝마칠 수 있도록, 2009년부터 본격적으로 시작한 민간·공공협력(Public-Private Mix, PPM) 결핵관리사업에서 환자 상담과 교육을 통해 복약 관리 등을 실시하고 있으며, 2016년 현재 총 1178개 의료기관이 PPM사업에 참여하고 있다. 2007년 시범사업을 통해서 매년 환자 250명 이상인 민간의료기관에 결핵관리전담간호사를 배치하였다. 이들 및 보건소의 결핵관리요원들은 모든 결핵 환자들을 대상으로 월 1회 이상 결핵이라는 질환 및 6개월간 처방 받은 약물을 꾸준히 복용하면 완치될 수 있음을 교육하여 환자들의 복약 순응도를 고취시킨다. 이 중에서도 전염성 결핵 환자에 대해서는 유선 또는 모바일 DOT 형식으로 환자가 투약하는 모습을 촬영한 장면을 보고 결핵 약제 복약 여부와 약제 부작용 등을 확인하는 형식이다 (질병관리본부 에이즈결핵관리팀, 2008; 보건복지부 등, 2016). 이와 같은 국가결핵관리사업 이외에도 보건복지부는 건강보험 중기보장성 강화 계획을 발표하면서, 경제적 이유로 결핵 환자들이 결핵 치료를 중단하지 않도록 2010년부터는 결핵 치료를 위한 본인부담금을 10%로 경감하였고, 앞으로는 전액 건강보험에서 지원하겠다는 계획을 발표하였다(보건복지부, 2015).

국내 결핵 환자의 치료 성공 여부가 국가결핵관리지표로써 활용되고 있으며, 신환자의 치료 성공률은 2014년 80.9%, 2015년 3분기에는 77.0%에 달하는 것으로 보고되었다(질병관리본부 에이즈결핵관리과, 2015). 행정적 목적으로 확인되는 수치 외에도, 임상 연구를 통해 확인되는 국내 결핵 치료 성공률은 매우 높은 수준이다. 2009년부터 2년 간 서울, 광주, 경남 지역의 8개 종합병원에서 결핵 치료를 받은 2,481명의 코호트를 후향적으로 분석하였을 때 치료를 완료하고 결핵균이 검출되지 않은 완치율은 45.5%, 치료 완료율은 48.5%로 90% 넘는 환자들이 치료에 성공하였다(Kwon et al. 2014). 이는 WHO에서 결핵 신환자의 치료 성공률이 전 세계적으로 86%로 예측한 것보다 높은 수치이다(WHO, 2015).

최근 국내 연구 자료 위주로 보았을 때, 결핵 환자의 재발에 관한 보건학 연구는

많지 않은 편이다. 2011년 및 2014년 국내 결핵 환자 신고 현황에서는 해마다 대략 12%의 환자들이 재발하는 것으로 보고하였다. 하지만, 이는 행정적 자료의 산출적 계산을 근거로 한 자료의 제한점이 있어, Lee 등(2014)은 2005년의 전국의 결핵 신고 자료를 바탕으로 국내의 특수한 의료 환경을 고려하였을 때의 결핵 환자들의 재발률과 관련 요인에 대한 연구를 수행하였다. 2005년 신고된 45,434명의 결핵 환자를 대상으로 한 이 연구에서 5년 동안의 누적 재발률은 9.6%로 유추되었고, 결핵 치료를 받고 1년 이내에 가장 높은 4.8%의 환자들이 재발되었고, 이 수치는 점차 감소하여 5년 후인 2010년에는 1%의 재발률을 보였다. 이 연구에서의 재발 관련 요인으로는 남성, 40대의 연령, 치료 실패, 치료 중단, 객담 도말 양성 폐결핵, 약물 치료 등으로 확인되었다.

이외에도, 국내 결핵 환자에서의 재발에 영향을 미치는 요인 중 흡연에 대한 8년간의 장기 코호트 연구에서는 재발률이 8.2%로 확인되었고, 현재 흡연 중인 남성은 금연한 남성에게 비해 결핵 재발의 위험이 약 1.4배 높은 것으로 파악되었다(Jee et al., 2009). 또 다른 국내의 다른 연구는 약 700여명의 결핵 환자를 대상으로 구성된 코호트를 40개월 간 전향적으로 관찰한 자료를 분석하였다. 재발과 치료 성공을 포함한 결핵 치료 경과를 분석하였을 때, 치료에 실패하거나 사망한 환자들을 장기간 관찰시, 35세 이상, BMI 18.5 미만, 당뇨를 동반하거나 다제내성 결핵인 경우가 재발을 포함한 부정적인 경과와 유의하게 관련이 있었다. 결핵에 완치 판정을 받았던 환자이더라도 50세 이상 및 BMI 18.5 미만인 경우에는 이후 사망이나 재발과 관련을 보였고, 불량한 치료 예후와 재발의 위험 요인으로 당뇨와 다제내성 결핵이 확인되었다(Choi et al., 2014).

III. 연구 방법

1. 연구모형

이 연구에서는 국민건강정보 데이터베이스를 기반으로 하여 구축된, 국민건강보험 공단의 표본 코호트 (National Health Insurance Service-National Sample Cohort, NHIS-NSC) 데이터베이스 내의 2004년 1월부터 2012년 12월까지 결핵으로 진단 받고, 이소니아지드와 리팜피신을 포함한 2가지 이상의 1차 항결핵제를 투여 받은 환자들을 대상으로 결핵 치료 완료에 미치는 요인을 파악하고자 하였다.

전체 2002년부터 2013년까지의 코호트 자료에서 결핵 진단 및 치료 완료 여부에 영향을 미칠 수 있는 기타 요인을 보정하기 위하여 2002년과 2003년, 그리고 2013년의 결핵 진단 및 약물 치료 자료는 제외하였다. 한국표준질병·사인분류를 기준으로 한 결핵(A15~A19) 상병으로 진단된 환자들의 진료 내역 및 입원과 외래에서의 처방전 교부 상세 내역에서 항결핵 치료를 위해 처방받은 약제들을 추출하였다.

결핵 치료 완료 및 재발에 영향을 미치는 요인은 수진자 및 의료기관과 관련된 요인으로 구분하여 수진자 관련 요인으로는 성별, 연령, 소득 수준, 건강보험 가입자 유형, 지역, 동반질환, 당뇨 동반 여부, 만성폐쇄성폐질환 (COPD) 동반 여부, 상병명, 결핵 약물 치료 요법의 종류, 치료 연도로 선정하였고, 의료기관 관련 요인으로는 종별, 진료과목으로 선정하였다.

수진자 관련 요인과 의료기관 관련 요인에 따른 결핵 치료 완료율과 재발률을 알아보기 위해 범주형 변수인 연령, 성별, 소득 수준, 가입자 유형, 지역, Charlson Comorbidity Index (CCI)에 따른 동반질환 중증도, 당뇨 동반 여부, 상병명, 약물 치료 요법, 치료 연도, 의료기관 종별 유형, 진료과목 유형을 카이제곱검정 (chi-square test, χ^2 test)을 시행하였다. 약물 치료 요법이 결핵 치료 완료 및 재발에 미치는 영향과 이의 관련 요인 등을 평가하기 위하여 로지스틱 회귀분석 (logistic regression

analysis)을 수행하였다. 연구 모형은 그림 3과 같다.

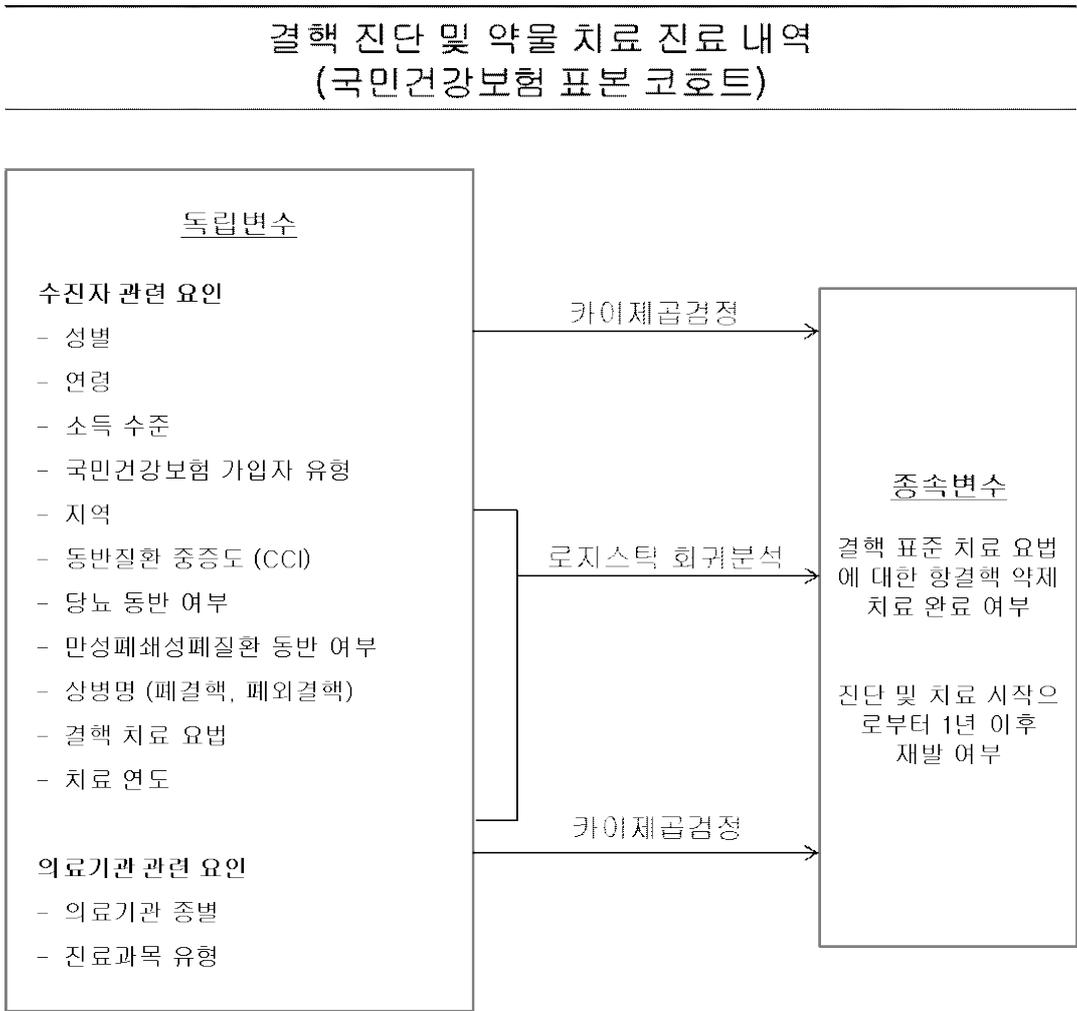


그림 3. 연구의 모형

2. 연구대상 및 자료

이 연구에서는 국민건강보험공단의 표본 코호트 (National Health Insurance Service-National Sample Cohort, NHIS-NSC) 데이터베이스 내의 결핵으로 진단되어 항결핵제 치료 내역이 있는 환자를 대상으로 하였다. 국민건강보험공단 표본 코호트는 2002년 전 국민의 2.2%에 해당되는 1,025,340명을 추출하고 이들의 10여 년이 넘는 기간의 사회경제적 정보와 의료이용 정보를 담고 있는, 한국인의 건강 상태에 대한 대표성을 가지고 있는 자료원이라고 할 수 있다(Lee et al., 2016). 개인정보를 식별할 수 있는 정보는 삭제하고 8자리의 개인일련번호로 대체되어 연구자들에게 제공되기 때문에, 이 연구를 위한 연구대상과 자료를 구축함에 있어 연구대상자의 사생활 침해 및 개인정보 파악 등에 대한 위험은 최소화하였다.

이 연구에서는 표본 코호트 내에서 결핵 진단 시점과 치료 완료 여부에 미치는 영향을 고려하여 2004년 1월부터 2012년 12월까지로 기간을 제한하였고 한국표준질병·사인분류를 기준으로 결핵 상병명(A15~A19)으로 90일 이내에 2회 이상 진료 내역이 있는 환자를 결핵으로 진단 받은 환자로 정의하였다. 결핵 치료를 시작한 지 1년 이내에 이소니아지드와 리팜피신을 포함한 1차 항결핵제를 입원 또는 외래에서 처방 받은 내역이 있는 총 5,604명을 연구대상자로 선정하였다.

해당 연구대상자들의 성별, 연령, 소득 수준, 국민건강보험 가입자 유형, 동반 질환 등과 같은 수진자 관련 요인은 자격 데이터베이스와 진료내역 데이터베이스 내의 정보로 보정하였고, 의료기관 관련 요인은 요양기관 데이터베이스의 자료를 추출, 이용하여 보정하였다.

3. 변수정의

이 연구에서는 2004년부터 2012년까지 9년 간 결핵으로 진단받고 치료 받은 환자

들을 대상으로 하였으며, 이들의 진료 지침이 권고하는 표준 치료 요법의 완료율과 재발률, 이들에 영향을 미치는 요인을 평가하고자 하였으며, 분석에 사용된 변수와 이들의 정의는 표 5와 같다.

수진자 및 의료기관 관련 요인에 따른 결핵 치료 완료율을 평가하기 위한 종속변수는 결핵 치료를 시작한 지 1년 이내에 표 2에서 정의한 표준 치료 요법에 대한 약물 소지 비율이 100% 이상인 것으로 정의한 ‘치료 완료’이다. 결핵 진료 지침(2014)에서는 유지기의 80% 이상 투약을 완료한 경우에 조기 치료 완료에 대한 기준을 제시하고 있어, 80%를 약제 치료를 완료한 경우를 2차 종속 변수로써 추가로 평가하였다. 결핵 치료 후 ‘재발’은 결핵 진단 및 치료 1년 이후에 다시 결핵 상병명으로 1회 이상 항결핵제의 처방 기록이 있는 경우로 정의하였다.

이 연구에서는 수진자 및 의료기관 관련 요인을 독립변수로써 사용하였고, 수진자 관련 요인에는 연령대, 성별, 소득 수준, 국민건강보험 가입 유형, 지역, 동반질환 중증도, 당뇨 동반 여부, 상병명, 약물 치료 요법의 종류, 치료 연도를 포함하였고, 의료기관 관련 요인으로는 의료기관 종별 유형, 진료과목 유형을 포함하였다.

수진자 관련 요인에서 성별은 남성과 여성으로 구분하였고, 젊은 20대 결핵 환자와 60세 이상의 노인 환자들이 많은 국내의 인구학적 특성을 반영하여 0~14세, 15~24세, 25~34세, 35~44세, 45~54세, 55~64세, 65세 이상의 7개 범주로 구별하였다. 국민건강보험 가입 유형은 직장 건강보험 가입자와 지역 건강보험 가입자, 의료급여 세 가지로 구분하였으며, 지역은 도시 지역과 농어촌 지역으로 구분하였다. 동반질환 중증도는 Charlson Comorbidity Index 점수의 0점, 1점, 2점, 3점, 4점 이상으로 구분하였고(Charlson, 1987), 특히 결핵과 높은 연관성을 보이는 당뇨와 만성폐쇄성폐질환의 동반 여부에 대해서도 유·무를 구분하였다. 상병명(결핵 병변 위치)은 제5차 및 제6차 한국표준질병·사인분류와 질병관리본부의 결핵환자 신고 연보를 참조하여 폐결핵과 폐외결핵으로 구분하였고, 결핵 약물 치료 요법은 국내 지침이 권고하는 표준 치료 요법을 참고하여, 주사제와 경구제로 구성된 6개월 투여 요법(2HRSZ/4HR), 경구제로만 구성된 6개월 투여 요법(2HRZE/4HR), 경구제만 9개월 투여하는 요법(9HRE)으로 구분하였다. 환자의 치료 시기는 2004년부터 2012년까지

표 5. 연구 변수의 정의

	변수	정의
독립변수	수진자 관련 요인	
	연령	0~14세, 15~24세, 25~34세, 35~44세, 45~54세, 55~64세, 65세 이상
	성별	남성, 여성
	소득 수준	소득 0~2분위, 3~5분위, 6~8분위, 9~10분위
	국민건강보험 가입 유형	직장 건강보험 가입자, 지역 건강보험 가입자, 의료급여
	지역	도시, 농어촌
	동반질환 중증도	CCI 점수 0, 1, 2, 3, 4 이상
	당뇨 동반 여부	경증 또는 중등도 당뇨 상병명 동반, 미동반
	COPD 동반 여부	만성폐쇄성호흡기질환(COPD)동반, 미동반
	상병명	폐결핵, 폐외결핵
	치료 요법	경구제와 주사제의 6개월 투여 요법, 6개월의 경구제 투여 요법, 9개월의 경구제 투여 요법
	치료 연도	2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012
	의료기관 관련 요인	
	의료기관 종별 유형	종합병원급 이상, 종합병원, 의원, 기타
진료과목 유형	결핵과 및 내과, 기타	
종속변수	치료 완료	처음 치료를 시작한 날로부터 1년 이내에 국내 결핵 진료 지침에 따른 표준 치료 요법의 항결핵 약물의 처방 기간이 180일 [†] (또는 270일 [‡]) 이상이면 치료 완료, 180일 미만일 경우 미완료
	80% 치료 완료	처음 치료를 시작한 날로부터 1년 이내에 지침에 따른 표준 치료 요법의 유지 치료기의 80%인 156일 (또는 228일) 이상이면 80% 치료 완료, 이보다 적을 경우 미완료
	재발	처음 치료를 시작한 날로부터 1년 이후에 다시 항결핵 약제를 처방 받았다면 재발, 이후 다시 처방 받지 않았다면 재발하지 않음

-
- † 이소니아지드 180일, 리팜피신 180일, 에탐부톨 180일, 피라진아미드 60일 또는 이소니아지드 180일, 리팜피신 180일, 피라진아미드 60일, 스트렙토마이신 60일 (2004년, 2005년), 이소니아지드 180일, 리팜피신 180일, 에탐부톨 60일, 피라진아미드 60일 (2006년 ~ 2012년)
 - ‡ 이소니아지드 270일, 리팜피신 270일, 에탐부톨 270일 (2004년, 2005년), 이소니아지드 270일, 리팜피신 270일, 에탐부톨 180일 (2006년~2012년)

를 연도별로 구분하였다. 의료기관 관련 요인에서 의료기관 종별 유형은 종합병원과, 병원, 의원과 기타로 구분하고, 환자가 결핵 치료를 받은 진료과목은 결핵과 및 내과, 기타로 구분하였다.

4. 분석방법

결핵으로 치료 받은 환자들의 결핵 치료 완료율과 재발률, 수진자 관련 요인과 의료기관 관련 요인이 치료 완료율과 재발률에 미치는 영향을 분석하기 위하여 국민건강보험공단 표본 코호트 데이터베이스를 이용하여 구축한 자료를 분석하였다. 독립변수 중 범주형 변수인 연령, 성별, 소득 수준, 가입자 유형, 지역, Charlson Comorbidity Index (CCI)에 따른 동반질환 중증도, 당뇨 동반 여부, 만성폐쇄성폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 동반 여부, 상병명, 약물 치료 요법, 연도, 의료기관 종별 유형, 진료과목에 대하여 카이제곱검정 (chi-square test, χ^2 test)을 시행하였다. 흥미변수인 약물 치료 요법이 결핵 치료 완료 및 재발에 미치는 영향과 이의 관련 요인 등을 평가하기 위해 치료 요법을 제외한 독립변수들을 보정하여 다변수 로지스틱 회귀분석 (multivariable logistic regression analysis)을 수행하였으며, 치료 요법과 2가지 종속변수에 영향을 미치는 기타 요인을 파악하기 위하여 하위 분석을 수행하였다. 이 때, 재발에 대한 분석에서는 약물 치료 완료 여부도 보정 변수로 포함하여 분석하였다. 이 연구의 통계 분석은 SAS (Statistical Analysis

System, version 9.4; SAS Institute Inc. Cary, NC)를 이용하였으며, 통계적 유의성은 유의수준 5% 에서 검정하였다.

IV. 연구 결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

이 연구에서는 2004년 1월부터 2012년 12월까지 결핵(A15~A19)으로 진단 받고, 이소니아지드와 리팜피신을 포함한 2가지 이상의 항결핵 치료 요법을 시작한 환자들의 국내 진료 지침에서 권고하는 치료요법을 기준으로 한 치료 완료 및 재발 여부를 분석하였다.

분석 결과, 연구 기간 동안 총 5,604명의 결핵 환자들이 진단 후, 결핵 치료 요법을 시작하였으며, 이 중 2,541명의 환자들은 최소 6개월의 결핵 치료를 완료하여 45.3%의 치료 완료율을 보였다. 2차 종속변수로 설정한 유지 치료기의 80% 기간의 투약 완료율은 66.0% (3,701/5,604명)에 달하였다. 진단 및 치료 1년 이후 결핵 재발률은 13.5% (755/5,604명)이었다. 결핵 치료 완료 및 재발에 영향을 미치는 요인들을 수진자 및 의료기관 관련 요인으로 구분하였으며(표 6), 먼저 수진자 관련 요인의 특성은 다음과 같다.

치료 완료율은 남성에서는 43.7%, 여성에서는 47.4%로 여성에서의 치료 완료율이 높았으며($p=0.0053$), 연령이 높아질수록 치료 완료율이 낮아지는 추세를 보이며, 0~14세, 15~24, 25~34세 군은 50%를 넘는 치료 완료율을 보였다(~ 14세: 58.9%, 15~24세: 53.9%, 25~34세: 51.1%, $p<0.0001$). 국민건강보험 가입자 유형에 따라서는 직장 및 지역 건강보험 가입자에서는 40%를 넘는 치료 완료율을 보였으나, 의료급여에 해당되는 결핵 환자에서는 28.3%의 평균에 미치지 못하는 치료 완료율을 보였다($p=0.0002$). 소득에 따라서는 네 가지 그룹 모두의 치료 완료율은 45% 안팎이었다. 동반질환 중증도에 따라서는 CGI 점수가 0점 혹은 1점으로 동반 질환이 없거나 경미한 동반 질환을 가진 결핵 환자들에서는 약 절반의 환자들이 치료를 완료하였으나, 3점 혹은 4점 이상의 중증도 이상의 동반질환을 가진 경우의 완료율은

표 6. 연구 대상자의 수진자 및 의료기관의 일반적 특성

단위: 명(%)

	결핵 치료		p-value	치료 후		p-value
	완료	미완료		재발	재발 없음	
성별						
남성	1374 (43.70)	1770 (56.30)	0.0053	466 (14.82)	2678 (85.18)	0.0008
여성	1167 (47.44)	1293 (52.56)		289 (11.75)	2171 (88.25)	
연령 (세)						
- 14	112 (58.95)	78 (41.05)	<0.0001	23 (12.11)	167 (87.89)	0.6256
15-24	469 (53.85)	402 (46.15)		112 (12.86)	759 (87.14)	
25-34	538 (51.09)	515 (48.91)		151 (14.34)	902 (85.66)	
35-44	407 (45.83)	481 (54.17)		121 (13.63)	767 (86.37)	
45-54	356 (45.88)	420 (54.12)		106 (13.66)	670 (86.34)	
55-64	295 (41.73)	412 (58.27)		106 (14.99)	601 (85.01)	
65 -	364 (32.53)	755 (67.47)		136 (12.15)	983 (87.85)	
소득수준						
1사분위 (저소득)	408 (43.08)	539 (56.92)	0.0310	130 (13.70)	817 (86.27)	0.1056
2사분위	723 (47.60)	796 (52.40)		221 (14.55)	1298 (85.45)	
3사분위	822 (46.41)	949 (53.59)		246 (13.89)	1525 (86.11)	
4사분위 (고소득)	588 (43.01)	779 (56.99)		158 (11.56)	1209 (88.44)	

국민건강보험 가입자 유형						
지역 가입자	1200 (44.13)	1519 (55.87)	0.0002	365 (13.42)	2354 (86.58)	0.5531
의료급여	28 (28.28)	71 (71.72)		17 (17.17)	82 (82.83)	
직장 가입자	1313 (47.13)	1473 (52.87)		373 (13.39)	2413 (86.61)	
지역						
도시 지역	1228 (47.39)	1363 (52.61)	0.0042	366 (14.13)	2225 (85.87)	0.1841
농어촌 지역	1313 (43.58)	1700 (56.42)		389 (12.91)	2624 (87.09)	
동반질환 중증도 (CCI)						
CGI ≥4	135 (25.81)	388 (74.19)	<0.0001	62 (11.85)	461 (88.15)	0.6958
CGI = 3	226 (37.36)	379 (62.64)		88 (14.55)	517 (85.45)	
CGI = 2	332 (42.51)	449 (57.49)		111 (14.21)	670 (85.79)	
CGI = 1	511 (47.45)	566 (52.55)		146 (13.56)	931 (86.44)	
CGI = 0	1337 (51.07)	1281 (48.93)		348 (13.29)	2270 (86.71)	
동반질환 유무 - 당뇨						
당뇨 있음	120 (35.50)	218 (64.50)	0.0002	53 (15.68)	285 (84.32)	0.2200
당뇨 없음	2421 (45.97)	2845 (54.03)		702 (13.33)	4564 (86.67)	
동반질환 유무 - COPD						
COPD 있음	296 (39.41)	455 (60.59)	0.0005	116 (15.45)	635 (84.55)	0.0887
COPD없음	2245 (46.26)	2608 (53.74)		639 (13.17)	4214 (86.83)	

상병명						
폐결핵	1454 (44.15)	1839 (55.85)	0.0329	449 (13.63)	2844 (86.37)	0.6707
폐외결핵	1087 (47.04)	1224 (52.96)		306 (13.24)	2005 (86.76)	
결핵 치료 요법						
2HRSZ/4HR	45 (32.85)	92 (67.15)	<0.0001	37 (27.01)	100 (72.99)	<0.0001
2HRZE/4HR	2401 (48.66)	2533 (51.34)		619 (12.55)	4315 (87.45)	
9HRE	95 (17.82)	438 (82.18)		99 (18.57)	434 (81.43)	
연도						
2004	307 (39.31)	474 (60.69)	<0.0001	149 (19.08)	632 (80.92)	<0.0001
2005	303 (39.92)	456 (60.08)		138 (18.18)	621 (81.82)	
2006	352 (44.90)	432 (55.10)		121 (15.43)	663 (84.57)	
2007	336 (45.65)	400 (54.35)		92 (12.50)	644 (87.50)	
2008	327 (47.25)	365 (52.75)		74 (10.69)	618 (89.31)	
2009	334 (46.39)	386 (53.61)		83 (11.53)	637 (88.47)	
2010	311 (50.00)	311 (50.00)		57 (9.16)	565 (90.84)	
2011	133 (52.99)	118 (47.01)		26 (10.36)	225 (89.64)	
2012	138 (53.28)	121 (46.72)		15 (5.79)	244 (94.21)	

의료기관 종별 유형						
종합병원	1787 (47.69)	1960 (52.31)	<0.0001	455 (12.14)	3292 (87.86)	<0.0001
병원	142 (39.12)	221 (60.88)		52 (14.33)	311 (85.67)	
의원	313 (41.96)	433 (58.04)		158 (21.18)	588 (78.82)	
기타	299 (39.97)	449 (60.03)		90 (12.03)	658 (87.97)	
진료과목						
결핵과 및 내과	2198 (45.00)	2686 (55.00)	0.1849	628 (12.86)	4256 (87.14)	0.0005
기타	343 (47.64)	377 (52.36)		127 (17.64)	593 (82.36)	
결핵 치료						
완료	.	.		365 (14.36)	2176 (85.64)	0.0749
미완료	.	.		390 (12.73)	2673 (87.27)	
계	2541 (45.34)	3063 (54.66)		755 (13.47)	4849 (86.53)	

38%, 26%까지 낮았다($p < 0.0001$). 당뇨와 만성폐쇄성폐질환의 동반 여부를 고려했을 때에는 당뇨 또는 만성폐쇄성폐질환을 동반하지 않은 환자들에 비해, 당뇨나 만성폐쇄성폐질환을 동반한 결핵 환자에서 치료 완료율이 통계적으로 유의하게 낮았다 (당뇨 동반 35.5% vs. 46.0%, $p = 0.0002$; 만성폐쇄성폐질환 동반 39.4% vs. 46.3%, $p = 0.0005$). 결핵 병변의 위치에 따라 구별했을 때, 폐결핵 환자에 비해 폐외결핵 환자들의 치료 완료율이 유의하게 높았고(폐결핵 44.1% vs. 폐외결핵 47.0%, $p = 0.0329$), 환자의 치료 요법에 있어서는 6개월 투여 요법과, 주사제를 포함하지 않은 경우의 치료 완료율이 유의하게 높았으며(주사제 포함 6개월 투여 32.9% vs. 경구제 6개월 투여 48.7% vs. 경구제 9개월 투여 17.8%, $p < 0.0001$), 2004년의 39.3%에서 2012년 53.3%까지 시간이 지남에 따라 치료 완료율이 유의하게 높아지

는 것을 보였다($p < 0.0001$). 의료기관 관련 요인별로 보았을 때에는 종합병원에서의 치료 완료율이 47.7%로 병원, 의원, 기타 의료기관에 비해 유의하게 차이를 보였으나 ($p < 0.0001$), 결핵 치료가 이루어진 진료과에 따라서는 치료 완료율에 차이가 없었다 (결핵과 및 내과 45.0% vs. 기타 과목 47.7%, $p = 0.1849$). 이와 같이 여러 변수 중 진료 과목을 제외한 다른 변수에서는 특성에 따라 유의한 치료 완료율의 차이를 보였다.

결핵이 재발한 환자들의 특성을 보면, 남성보다는 여성에서 재발률이 낮았고(남성 14.8% vs. 여성 11.7%, $p = 0.0008$), 연도별로 재발률은 유의한 차이를 보였으며, 시간이 지남에 따라 2004년 19.1%에서 2012년 5.8%로 낮아지는 경향을 보였다 ($p < 0.0001$). 치료 요법의 종류에 따른 재발률을 비교했을 때, 주사제가 포함된 치료가 가장 높았고, 피라진아미드가 포함된 6개월 요법에서 가장 낮았다(2HRSZ/4HR 27.0% vs. 2HRZE/4HR 12.5% vs. 9HRE 18.6%, $p < 0.0001$). 또한 다른 과에서보다 결핵과 및 내과에서 치료를 받은 경우의 결핵 재발률이 유의하게 낮은 것을 보였다 (결핵과 및 내과 12.9% vs. 기타 17.6%, $p = 0.0005$). 이 연구에서 설정한 여러 독립 변수 중 연령, 건강보험 가입자 유형, 소득 수준, 지역, 동반질환의 유무, 중증도, 상병명, 치료 완료 여부에 따라서는 재발률에 있어 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p > 0.05$).

2. 결핵 치료 요법 및 기타 요인이 결핵 치료 완료와 재발에 미치는 영향

국내 지침에 따른 폐결핵 및 폐외결핵 치료 요법의 완료 및 재발 여부와 수진자 및 의료기관 관련 요인 사이에 관계를 알아보하고자 로지스틱 회귀분석을 이용하여 다변수 분석을 시행하였다. 분석 결과는 표 7과 같이 각 관련 요인들이 치료 완료와 재발에 미치는 영향을 오즈비와 이의 95% 신뢰구간으로 표기하였고, 2차 종속 변수인 유지

표 7. 수진자 및 의료기관 관련 요인이 결핵 치료 완료 및 재발에 미치는 영향

	100% 완료			80% 완료			재발		
	OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI	
성별									
남성	0.86	0.77	0.97	0.85	0.76	0.96	1.29	1.09	1.51
여성	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
연령 (세)									
- 14	1.80	1.19	2.73	1.82	1.15	2.88	1.30	0.71	2.38
15-24	1.57	1.15	2.16	1.72	1.23	2.38	1.25	0.80	1.97
25-34	1.46	1.07	1.99	1.52	1.11	2.09	1.23	0.79	1.90
35-44	1.24	0.91	1.70	1.06	0.77	1.45	1.23	0.79	1.90
45-54	1.23	0.92	1.64	1.35	1.01	1.80	1.24	0.83	1.87
55-64	1.14	0.90	1.45	1.21	0.96	1.52	1.35	0.98	1.88
65 -	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
소득 수준									
1분위 (저)	1.08	0.90	1.30	0.81	0.67	0.98	1.16	0.89	1.51
2분위	1.14	0.98	1.33	0.81	0.69	0.96	1.25	1.00	1.57
3분위	1.10	1.10	1.28	0.99	0.85	1.16	1.22	0.98	1.52
4분위 (고)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
국민건강보험 가입자 유형									
지역 가입자	0.87	0.78	0.97	0.82	0.73	0.92	1.00	0.85	1.17
의료급여	0.48	0.30	0.78	0.45	0.29	0.70	1.93	1.08	3.47
직장 가입자	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
동반질환 중증도									
CCI ≥ 4	0.56	0.39	0.81	0.53	0.37	0.75	1.02	0.62	1.68
CCI = 3	0.85	0.61	1.17	0.74	0.53	1.02	1.27	0.82	1.98
CCI = 2	0.92	0.72	1.19	0.83	0.64	1.08	1.11	0.78	1.58
CCI = 1	0.98	0.83	1.17	0.84	0.70	1.01	0.94	0.73	1.20
CCI = 0	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
동반질환 유무									
COPD 있음	0.95	0.78	1.14	0.99	0.82	1.20	1.29	1.00	1.67
COPD 없음	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-

상병명									
폐결핵	0.96	0.86	1.08	0.88	0.78	1.00	0.95	0.80	1.12
폐외결핵	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
치료요법									
2HRSZ/4HR	1.82	1.18	2.79	0.76	0.52	1.13	1.88	1.20	2.96
2HRZE/4HR	3.66	2.89	4.63	1.71	1.41	2.07	0.68	0.53	0.88
9HRE	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
연도									
2004	0.55	0.41	0.75	0.43	0.31	0.62	3.68	2.19	6.83
2005	0.55	0.41	0.75	0.38	0.27	0.54	3.79	2.15	6.70
2006	0.71	0.53	0.96	0.51	0.36	0.72	3.10	1.75	5.48
2007	0.69	0.51	0.93	0.49	0.35	0.70	2.47	1.38	4.39
2008	0.76	0.57	1.03	0.51	0.36	0.73	1.93	1.07	3.46
2009	0.71	0.53	0.96	0.50	0.35	0.71	2.24	1.25	4.00
2010	0.85	0.63	1.16	0.58	0.40	0.82	1.71	0.94	3.10
2011	0.90	0.63	1.30	0.60	0.39	0.91	1.93	0.99	3.76
2012	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
의료기관 종별 유형									
종합병원	1.42	1.20	1.68	1.59	1.34	1.89	0.86	0.67	1.10
병원	1.11	0.85	1.45	1.11	0.85	1.45	0.99	0.68	1.44
의원	1.25	1.00	1.56	1.18	0.94	1.47	1.53	1.14	2.06
기타	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
진료과									
결핵과/내과	0.90	0.76	1.06	1.09	0.91	1.30	0.68	0.55	0.85
기타	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
결핵 치료									
완료	1.33	1.13	1.57
미완료	1.00	-	-

OR: Odds ratio, 95% CI: 95% Confidence Interval

치료기의 80%까지 완료한 경우에 미치는 영향도 함께 제시하였다.

수진자 관련 요인별로 보면, 여성에 비해 남성은 치료 완료가 14% 정도 낮았고(오

즈비 0.86 95% 신뢰구간 0.77, 0.97), 이 결과는 80% 치료 완료에서도 유사하였다.

연령별로는 65세 이상 군에 비해 0~14세, 15~24세, 25~34세 군에서는 치료 완료가 약 1.5 ~ 1.8배 가량 높았고 35세 이상의 청장년 군과는 유의한 차이가 없었다 (0~14세: 오즈비 1.80, 95% 신뢰구간 1.19, 2.73, 15~24세: 오즈비 1.57, 95% 신뢰구간 1.15, 2.16, 25~34세: 오즈비 1.46, 95% 신뢰구간 1.07, 1.99). 소득 수준은 치료 완료에 유의한 차이를 끼치지 않았으나, 소득 수준이 하위 50% 군에서는 80% 치료 완료가 약 20% 정도 낮았다(소득 1분위: 오즈비 0.81, 95% 신뢰구간 0.67, 0.98, 소득 2분위: 오즈비 0.81, 95% 신뢰구간 0.69, 0.96). 국민건강보험 가입자 유형에 따라서는, 직장 가입자들에 비해 지역 가입자에서는 약 13%, 의료급여에 해당되는 결핵 환자들에서는 치료 완료가 절반가량 낮은 결과를 보였다(지역 가입자: 오즈비 0.87, 95% 신뢰구간 0.78, 0.97, 의료급여: 오즈비 0.48, 95% 신뢰구간 0.30, 0.78). 결핵 병변 위치에 따른 폐결핵과 폐외결핵, 지역, 당뇨 혹은 만성폐쇄성폐질환의 동반 여부에 따라서는 치료 완료에 유의한 차이가 없었다. 동반질환의 중증도가 심한 CCI 4점 이상인 환자들만이 기타 질환을 동반하지 않은 결핵 환자에 비해 치료 완료가 1.8배 유의하게 낮았다(CCI \geq 4: 오즈비 0.56, 95% 신뢰구간 0.39, 0.81). 환자의 치료 요법에 따라서는 9개월 경구 투여 요법에 비해 주사제가 포함된 6개월 투여 요법은 약 1.8배, 6개월 경구 요법은 약 3.6배 치료 완료를 통계적으로 유의하게 높였다(2HRSZ/4HR: 오즈비 1.82, 95% 신뢰구간 1.18, 2.79, 2HRZE/4HR: 오즈비 3.66, 95% 신뢰구간 2.89, 4.63). 연도별로는 2012년에 비해 2004~2007년에는 통계적으로 유의하게 30~50% 가량 치료 완료가 낮았다. 의료기관 관련 요인별로 보았을 때에는 기타 요양기관에 비해 종합병원에서의 치료 받았을 때 치료 완료가 1.4배 높았으나(오즈비 1.42, 95% 신뢰구간 1.20, 1.68), 결핵과 및 내과에서의 치료는 기타 진료과에서의 치료와 유의한 차이가 없었다(오즈비 0.90, 95% 신뢰구간 0.76, 1.06).

결핵 재발에 미치는 수진자 관련 요인에서, 65세 이상과 그 이하의 환자들 사이에서 연령은 재발에 유의한 영향을 끼치지 않았다. 하지만, 성별에 있어서는 여성에 비해 남성에서 약 1.3배 재발의 위험이 유의하게 높았다(오즈비 1.27, 95% 신뢰구간

1.08, 1.49). 건강보험 가입자 유형에 따라서는 직장 및 지역 가입자들은 재발에 유의한 차이를 보이지 않았지만, 의료급여 군에서는 재발이 약 2배 높았다(의료급여: 오즈비 1.84, 95% 신뢰구간 1.03, 3.30). 재발에 대해 동반질환의 중증도나 당뇨 및 만성폐쇄성폐질환의 동반 여부는 재발에 있어 유의한 차이가 없었다. 치료 완료와 유사하게 2012년에 비해 2004년으로 갈수록 높은 재발의 위험을 보였으며, 2004년, 2005년, 2006년의 재발은 2012년에 비해 약 3~4배 높았다(2004년: 오즈비 3.70, 95% 신뢰구간 2.10, 6.52, 2005년: 오즈비 3.63, 95% 신뢰구간 2.06, 6.41, 2006년: 오즈비 3.02, 95% 신뢰구간 1.71, 5.33). 치료 완료에서와 같이, 재발에서도 치료 요법은 유의한 영향을 끼쳤다. 9개월의 경구 요법에 비해 주사제를 포함한 6개월의 치료 요법은 재발이 약 2배 높았으나(오즈비 1.94, 95% 신뢰구간 1.23, 3.05), 6개월의 경구 요법은 오히려 재발의 위험이 1/4 가량 낮았다(오즈비 0.74, 95% 신뢰구간 0.57, 0.94).

기타의 의료기관 종별과 비교했을 때, 종합병원이나 병원에서는 재발에 대한 영향의 차이가 없었으나, 의원에서의 치료가 재발이 약 1.6배 높았고(오즈비 1.55, 95% 신뢰구간 1.15, 2.09), 결핵과 및 내과에서의 결핵 치료를 받은 경우 재발 위험이 30% 가량 낮았다(오즈비 0.68, 95% 신뢰구간 0.54, 0.85). 치료 완료가 재발에 미치는 영향을 평가하였을 때에는, 약물 치료를 마치지 않은 환자에 비해 약물 치료를 완료한 환자에서 재발이 약 1/3 더 높았다(오즈비 1.33, 95% 신뢰구간 1.13, 1.57).

이러한 결과를 보면, 9개월 경구 약물 요법에 비해 주사제를 포함한 6개월 치료 요법은 치료 완료를 약 1.8배 높였으나, 재발은 2배 가량 높아 치료 완료와 재발에 미치는 영향이 상반된 결과를 제시하였다. 하지만, 피라진아미드를 포함한 6개월 경구 약물 요법은 9개월 약물 요법에 비해 치료 완료는 약 3.7배 높이면서도 이후 재발은 26% 정도 낮아 치료 완료와 재발 방지 측면에서 가장 우수한 치료 요법임을 보였다.

3. 결핵 치료 요법과 치료 완료 및 재발과의 관계: 하위 분석

결핵 치료 요법과 결핵 치료 완료에 대해 기타 요인들이 미치는 영향을 파악하기 위하여 하위 분석을 실시하였으며, 이의 결과는 표 8과 같다.

성별에 따라서는 9개월 경구 요법 대비 주사제를 포함한 6개월 요법과 6개월의 경구 요법으로 인한 치료 완료 효과의 크기는 남성의 약 2-3.7배에 비해, 여성에서는 2-4.3배로 훨씬 높았다(여성에서의 2HRSZ/4HR: 오즈비 2.08 95% 신뢰구간 1.09, 3.96, 여성에서의 2HRZE/4HR: 오즈비 4.35 95% 신뢰구간 3.09, 6.11). 65세 이상 환자에서 주사제를 포함한 치료와 9개월의 치료법은 치료 완료에 미치는 차이가 없었으나, 6개월의 경구 요법은 약 2.2배, 65세 미만의 결핵 환자에서는 모두 9개월 경구 요법 대비 2.6 - 5.2배 가량 치료 완료를 높였다(65세 미만 2HRSZ/4HR: 오즈비 2.55, 95% 신뢰구간 1.57, 4.16, 65세 미만의 2HRZE/4HR: 오즈비 5.23, 95% 신뢰구간 3.90, 7.00). 9개월 경구 요법과 비교하여 주사제를 포함한 치료 요법은 소득 3사분위를 제외하고, 치료 완료에 영향을 받지 않았으나(오즈비 2.48, 95% 신뢰구간 1.18, 5.23), 6개월 요법에서는 전 소득 구간에서 치료 완료가 약 4배 가량 높였다. 폐결핵과 폐외결핵 모두에서 9개월 치료법 대비 주사제를 포함한 치료는 약 2배의, 6개월 경구 요법은 약 4배의 높은 치료 완료를 보였다(폐결핵에서의 2HRSZ/4HR: 오즈비 2.02, 95%신뢰구간 1.14, 3.57, 폐결핵에서의 2HRZE/4HR: 오즈비 4.14, 95% 신뢰구간 2.99, 5.73). 주사제를 포함하거나 포함하지 않은 6개월 치료법은 9개월 치료법에 비해 동반질환이 있는 결핵 환자에서의 치료 완료를 3.7배 및 6.6배 가량 향상시키는 결과를 보였다(CCI≥1일 때의 2HRSZ/4HR: 오즈비 3.69, 95% 신뢰구간 1.86, 7.33, CCI≥1일 때의 2HRZE/4HR: 오즈비 6.63, 95% 신뢰구간 4.35, 10.11). 2008년 시범 사업이후 2009년부터 보다 체계적인 결핵 관리를 위하여 시작한 민간 공공협력(PPM) 사업은 사업 이전보다, 사업 이후 더 높은 치료 완료를 보였다(PPM 사업 이후 2HRSZ/4HR: 오즈비 2.35 95% 신뢰구간 1.07, 5.16, PPM 사업 이후 2HRZE/4HR: 오즈비 5.61, 95% 신뢰구간 3.51, 8.97).

표 8. 결핵 치료 요법의 종류와 치료 완료와의 관계: 하위 분석

	치료 완료						
	2HRSZ/4HR			2HRZE/4HR			9HRE
	OR	95% CI		OR	95% CI		Ref.
성별							
남성	1.96	1.11	3.47	3.74	2.72	5.15	1.00
여성	2.08	1.09	3.96	4.35	3.09	6.11	1.00
연령							
65세 미만	2.55	1.57	4.16	5.23	3.90	7.00	1.00
65세 이상	1.30	0.51	3.34	2.24	1.52	3.30	1.00
소득							
1사분위	1.97	0.70	5.59	3.80	2.30	6.28	1.00
2사분위	1.96	0.85	4.51	4.15	2.53	6.81	1.00
3사분위	2.48	1.18	5.23	4.05	2.65	6.17	1.00
4사분위	1.67	0.68	4.09	4.16	2.62	6.61	1.00
지역							
도시	1.40	0.75	2.60	3.36	2.43	4.63	1.00
농어촌	2.85	1.58	5.16	4.84	3.44	6.80	1.00
상병명							
폐결핵	2.02	1.14	3.57	4.14	2.99	5.73	1.00
폐외결핵	2.03	1.07	3.86	3.90	2.79	5.45	1.00
동반질환 중증도							
CCI ≥1	3.69	1.86	7.33	6.63	4.35	10.11	1.00
CCI=0	1.43	0.82	2.48	3.05	2.31	4.05	1.00
의료기관 종별 유형							
종합병원	2.19	1.31	3.68	4.79	3.48	6.61	1.00
병원	5.68	1.17	27.59	3.65	1.34	9.93	1.00
의원	0.64	0.13	3.12	2.94	1.89	4.56	1.00
기타	3.27	0.67	15.98	3.80	1.94	7.44	1.00
PPM 이전							
이전	2.04	1.23	3.40	3.60	2.76	4.71	1.00
이후	2.35	1.07	5.16	5.61	3.51	8.97	1.00
진료과							
결핵과/내과	1.66	1.01	2.72	3.84	2.98	4.95	1.00
기타	3.90	1.56	9.75	5.04	2.78	9.14	1.00

OR: Odds ratio, 95% CI: 95% Confidence Interval

표 9. 결핵 치료 요법의 종류와 재발과의 관계: 하위 분석

	재발						
	2HRSZ/4HR			2HRZE/4HR			9HRE
	OR	95% CI		OR	95% CI		Ref.
성별							
남성	1.35	0.75	2.46	0.62	0.45	0.90	1.00
여성	2.16	1.09	4.28	0.65	0.44	0.96	1.00
연령							
65세 미만	1.60	0.97	2.65	0.60	0.45	0.81	1.00
65세 이상	1.64	0.59	4.57	0.72	0.45	1.15	1.00
소득							
1사분위	2.31	0.81	6.64	0.62	0.36	1.09	1.00
2사분위	0.88	0.35	2.22	0.60	0.36	0.98	1.00
3사분위	2.04	0.93	4.45	0.72	0.45	1.13	1.00
4사분위	2.03	0.82	5.02	0.58	0.35	0.96	1.00
지역							
도시	2.11	1.13	3.93	0.66	0.46	0.94	1.00
농어촌	1.29	0.67	2.46	0.60	0.43	0.85	1.00
상병명							
폐결핵	1.79	1.00	3.19	0.65	0.47	0.90	1.00
폐외결핵	1.44	0.71	2.91	0.62	0.43	0.90	1.00
동반질환 중증도							
CCI ≥1	1.47	0.83	4.62	0.58	0.43	0.78	1.00
CCI=0	2.23	1.08	2.60	0.81	0.53	1.26	1.00
의료기관 종별 유형							
종합병원	2.10	1.22	3.63	0.75	0.52	1.07	1.00
병원	1.02	0.21	5.02	0.34	0.13	0.86	1.00
의원	0.85	0.21	3.34	0.57	0.37	0.89	1.00
기타	0.76	0.08	7.10	0.65	0.31	1.36	1.00
PPM 사업 시행							
이전	1.51	0.90	2.53	0.62	0.47	0.82	1.00

이후	1.42	0.61	3.35	0.48	0.29	0.81	1.00
진료과							
결핵과/내과	1.78	1.07	2.96	0.67	0.51	0.88	1.00
기타	0.97	0.37	2.58	0.47	0.26	0.85	1.00
결핵 치료							
완료	1.89	1.09	3.28	0.77	0.57	1.03	1.00
미완료	0.93	0.42	2.03	0.34	0.22	0.55	1.00

OR: Odds ratio, 95% CI: 95% Confidence Interval

또한, 치료 요법과 재발 사이의 관계를 분석한 결과는 위와 같다(표 9). 9개월 경구 요법에 비해 6개월의 경구 요법은 남성과 여성 모두에서 재발 위험을 약 1/3 가량 낮췄다(남성: 오즈비 0.62, 95% 신뢰구간 0.48, 0.90, 여성: 오즈비 0.65, 95% 신뢰구간 0.44, 0.96). 65세를 기준으로 비교하였을 때, 65세 이상의 환자에서 치료 요법은 재발의 영향에 미치는 영향이 없었으나, 65세 미만의 결핵 환자에서는 9개월 치료 요법에 비해 6개월 경구 요법만이 재발에 유의하게 낮추었고, 6개월 주사 요법은 기준과 차이를 보이지 않았다(2HRSZ/4HR: 오즈비 1.60 95% 신뢰구간 0.97, 2.65, 2HRZE/4HR: 오즈비 0.60, 95% 신뢰구간 0.45, 0.81). 소득은 치료 요법과 결핵 재발에 있어 어떠한 영향을 주는지 통계적 유의성 또는 분명한 경향성을 나타내지 않고, 2사분위와 4사분위 소득군에서만 9개월 요법에 비해 6개월 경구 요법에서 재발이 유의하게 낮은 것을 보였다(2사분위: 오즈비 0.60, 95% 신뢰구간 0.36, 0.98, 4사분위: 오즈비 0.58, 95% 신뢰구간 0.35, 0.96). 결핵 병변 위치 및 지역에 관계 없이 폐결핵, 폐외결핵 환자에서 또는 도시 및 농어촌 지역 모두에서 9개월 치료법 대비 6개월 경구 요법은 재발의 위험을 약 30% 정도 낮췄다. 하지만, 도시 지역의 결핵 환자에게 2HRSZ/4HR 치료법으로 치료할 경우에는 9개월 치료 요법에 비해 재발의 위험이 2배 가량 높았다(오즈비 2.11, 95% 신뢰구간 1.13, 3.93). PPM 사업 시행 전후와 관계없이 9개월 요법과 주사제를 포함한 6개월의 치료법은 재발에 미치는 영향에 차이가 없었으나, 6개월의 경구 요법은 결핵 재발을 1/3 이상 낮추었다. 이러한 재발 억제 효과는 PPM 사업을 시행한 2009년 이전보다 2009년 이후에 훨씬 더

큰 것으로 파악되었다(PPM 사업 시행 이후 2HRZE/4HR: 오즈비 0.48, 95% 신뢰구간 0.29, 0.81). 환자들의 진료 과목은, 재발과 치료 요법에 다른 영향을 보여, 결핵과 및 내과가 아닌 곳에서 치료를 받는 경우에는 치료 요법 사이에 재발에 미치는 영향이 차이가 없었다. 하지만 결핵과 및 내과에서 치료 받는 경우에는 9개월 치료 요법에 비해 주사제가 포함된 6개월 치료법은 재발이 약 80% 가량 높았고, 6개월 경구 요법은 재발 위험을 약 1.5배 낮췄다(2HRSZ/4HR: 오즈비 1.78, 95% 신뢰구간 1.07, 2.96, 2HRZE/4HR: 오즈비 0.67, 95% 신뢰구간 0.51, 0.88). 9개월 치료법 대비 주사제가 포함된 6개월 치료법을 완료한 경우에는 재발의 위험이 약 2배 높았으나(오즈비 1.89, 95% 신뢰구간 1.09, 3.28), 6개월 경구요법을 완료하지 못한 군에서 재발의 위험을 34%까지 낮췄다(오즈비 0.34, 95% 신뢰구간 0.22, 0.55).

9개월 치료 요법에 비해 6개월 치료 요법은 치료 완료를 높였으며, PPM 사업 시행 이후 치료 완료가 보다 높아졌다. 65세 미만의, 농어촌에 거주하는, 동반질환이 있는 환자가 종합병원이나 병원에서 치료를 받은 경우 9개월 치료 요법과 비교해 주사제를 포함한 6개월 요법이 치료 완료를 높이는 것과 관련 있는 요인이었고, 6개월 경구 요법에서는 9개월 경구 요법과 비교하여 모든 특성들이 치료 완료를 높이는 요인이었다.

재발에 대해서는 치료기간이 짧은 경구 요법은 재발을 낮췄고, 동일하게 PPM 사업 시행 이후 그 재발 억제 크기는 커졌다. 여성, 도시에 거주하거나, 폐결핵 환자이거나, CCI 점수가 1점 이상이거나, 종합병원에서 치료를 받거나, 결핵과 및 내과 의료진에게 치료를 받은 경우 9개월 경구 요법 대비 주사 치료를 받았을 때 결핵의 재발 위험이 높았다. 이에 반해, 남성, 65세 미만, 동반질환이 없거나, 결핵과 및 내과 의료진에게 6개월 경구 치료를 받은 경우 9개월 경구 요법을 받았을 때 보다 재발의 위험이 감소하였다.

V. 고찰

1. 연구방법에 대한 고찰

이 연구는 국민건강보험공단의 표본 코호트 데이터베이스를 후향적으로 분석하였다. 해당 표본 코호트는 2002년 전 국민의 2.2%에 해당하는 약 100만 명의 socioeconomic 정보와 국민건강보험 내의 의료이용에 관한 모든 정보를 포함하고 있는 자료원으로 사망 등으로 코호트 내의 대상자의 수가 점차 감소하고 신생아 출생으로 인해 모집단이 변화하는 점을 보완하기 위해 지역 등으로 층화하여 매년 출생하는 신생아의 표본을 추가하여 한국인에서의 건강수준과 의료이용에 대한 대표성을 가지는 데이터베이스이다(Lee et al., 2016). 본 코호트 자료는 2002년부터 2013년까지 12년간의 장기간의 데이터를 포함하고 있으나, 이 연구에서는 환자의 결핵 진단 후 1년 이내에 결핵 치료 완료 및 재발 여부를 평가하고자, 전체 코호트 기간에서 2002년과 2003년 및 2012년은 제외하여 치료 완료 여부에 영향을 주는 요인을 제외하고자 하였다.

결핵 진단은 임상적 증상, 영상학적 검사 결과 및 기타 미생물 검사 결과를 종합하고, 결핵균 배양 검사를 통해 확진된다(결핵지침개정위원회, 2014). 이 연구에서 이용한 자료원에서는 환자들의 의무 기록에 포함되어 있는 진단 검사 결과 등은 포함되어 있지 않기 때문에 선행연구에서 제시한 기준(Kang et al., 2014)을 참고하여 결핵을 상병명으로 하여 90일 이내에 2회 이상 의료 이용을 한 경우를 결핵으로 정의하였다. 결핵 진단을 받더라도, 환자들의 약제 내성에 따라 약물 선택이 달라질 수 있다. 따라서 이 연구에서는 진단 기준을 적용한 후에, 모든 결핵 표준 요법에 포함되는 1차 항결핵제 이소니아지드와 리팜피신의 투여를 시작한 환자로 정의하여, 이소니아지드 및 리팜피신 약제 내성의 환자가 포함되어 치료 완료 여부에 미치는 영향을 최소화하고자 하였다. 이러한 기준을 바탕으로 이 연구에서는 2004년부터 2012년까지 9년간

5,604명의 연구대상자가 포함되었는데, 이는 정부에 신고된 환자를 기준으로 당시 인구 10만 명당 70명 정도의 결핵 신환자가 발생한 것(질병관리본부, 2015)과 비교하였을 때에는 다소 보수적인 기준으로 연구대상자를 포함한 것으로 볼 수 있다.

이 연구에서는 표본 코호트 자료의 특성을 최대한 고려하여 결핵의 진단 및 치료 시작, 치료 완료 여부에 대한 기준을 설정하기 위해 노력하였으나, 결핵의 진단 및 치료 시의 약제 선택에서의 중요한 고려사항인 결핵균의 검출 및 음성으로의 전환 여부, 약제 감수성 검사 결과를 고려하지 못한 점은 이 연구의 제한점이다. 또한, 진료 지침에서 권고하는 표준 치료 요법이 있다고 하더라도 부작용, 금기 등 환자의 임상적 상황에 따라 부득이하게 약제를 변경해야 하는 현실적인 상황이 발생할 수 있으나, 이러한 점 역시 연구에 사용한 자료원을 통해서는 세밀하게 고려하지 못하고 각 연구대상자의 중증도를 보정하지 못하였다. 이러한 한계는 실제로 결핵 치료를 완료한 군에서 재발의 위험이 더 높거나, 하위분석을 통해 다른 무엇보다 9개월 치료법 대비 6개월 경구 요법을 완료하지 않은 경우 재발의 위험을 가장 낮추는, 역설된 결과를 낳았다. 다음 연구에서는 도말 음성 환자나 약제 내성 등의 치료 요법에 영향을 주는 요인들을 충분히 보정할 필요가 있다.

2. 연구결과에 대한 고찰

이 연구에서는 표본 코호트의 결핵 환자들의 의료 이용 정보를 이용하여 결핵 치료 완료 및 재발 여부와 이에 영향을 미치는 요인들을 파악하였다. 6개월 혹은 9개월간의 경구제 및 주사제를 이용한 결핵 표준 치료 요법을 100% 완료한 환자의 비율은 45.3% 이었고, 조기에 치료 완료를 한 환자들의 비율은 66.0%였다. 이는 Kwon 등(2014)의 연구 및 질병관리본부(2015)에서 집계하고 있는 90%에 육박하는 수치와는 큰 차이를 보인다. 연구 목적은 상이하나, 이 연구와 유사하게 대만에서도 국가의료보험 자료를 이용하여 초기 집중 치료 기의 약제 요법을 분석한 연구를 발표하였다.

2008년 1년 동안 새로이 결핵으로 진단되어 초치료를 필요로 하는 환자에서 2개월 동안의 집중치료기에서 이소니아지드, 리팜피신, 에탐부톨, 피라진아미드의 표준 요법이 처방된 비율은 약 50%에 불과하였다(Wang et al., 2014). 실제 임상 자료를 이용한 연구와는 다른 치료 완료율은 자료원의 특성을 고려해야 할 수 있다.

이와 더불어 결핵의 약물 치료 완료와 재발에 영향을 주는 요인들에 대한 분석을 실시하였는데, 주사제의 포함 여부와 관계없이 9개월 치료에 비해 6개월 치료를 한 경우 치료 완료가 2-4배 가량 높았다. 이와 더불어, 경구제로만 치료를 받은 경우에는 재발의 위험이 1/4 가량 낮아졌지만, 주사가 포함된 치료법은 재발의 위험을 오히려 2배 가량 높였다. Sbarbaro(1985)는 치료 순응도를 높이기 위한 전략으로 매일 투약하는 횟수를 줄이거나, 치료 기간을 단축시키는 것이 치료에 비순응적인 행동을 줄일 수 있다고 하였다. 이러한 결과는 주사제 치료와 관계없이 치료 완료를 높이는 데 6개월 치료 요법이 긍정적으로 작용했음을 뒷받침한다.

하지만, 치료 기간을 단축한 경구 요법이 재발의 위험도 낮춘 것과 상반되게, 스트렙토마이신 주사 치료가 포함된 경우에는 9개월간 경구제만 투여했을 때보다 재발의 위험이 약 2배 높아졌다. 이는 주사제를 포함하여 결핵 치료 처방을 받아 6개월의 치료 기간을 마쳤다고 하더라도, 스트렙토마이신 주사의 중증 약물이상반응이나, 주사 치료에 대한 거부감 등으로 실제 주사 치료에 대한 비순응적 행동이 본 자료원으로 관찰하지 못한 것에 기인할 수 있다. 실제로 스트렙토마이신 주사가 치료 완료 또는 순응도에 미치는 영향을 평가하기 위해 1990년대 후반 마다가스카르에서 임상 연구가 수행되었다. 이 연구에서 주사 치료와 경구 에탐부톨을 비교하였는데, 스트렙토마이신 주사는 순응도와 임상적 효과에 영향을 미치지 않았다(Rabarijaona et al., 1999).

주사 치료에 대한 실제적인 비순응은 하위 분석을 통해서도 잠재적인 요인을 확인하였는데, 이는 도시 지역의 결핵 환자에서는 6개월로 치료를 단축하더라도 주사 치료가 치료 완료에 있어 차이를 보이지 못했다는 점이다. 실제로, 아르헨티나의 결핵 환자들을 대상으로 낮은 치료 순응도에 대한 사회적 결정 요인을 분석한 한 단면적 연구를 보면, 결핵 치료를 받기 위해서 의료기관까지의 교통수단을 여러 번 이용해야

하는 경우가 결핵 치료 비순응과 관련이 있는 것으로 분석하였다(Herrero et al., 2015). 초기 집중 치료기에 매일 주사를 맞아야 하는 환자들의 고충은 장기간 결핵 치료 유지에 어려움으로 작용한다는 연구 문헌들은 이를 뒷받침한다(Thomas et al., 2007; Shringarpure et al., 2016). 이외에도, 이 연구에서는 결핵균에 대한 미생물학적인 검사 결과나 환자의 임상 데이터 분석이 제한되어 있었으므로, 이 연구를 통해 스트렙토마이신 주사 요법에서 재발의 위험이 높아진 것의 의미는 보다 신중히 해석해야 할 것이다.

약물을 이용한 결핵 치료 요법이 치료 완료와 재발에 미치는 영향을 보다 세밀하게 파악하기 위해 수행한 하위 분석을 통해서도 각 치료 요법에 따라 성별, 연령, 지역, 동반질환, 상병명, 치료 의료 기관, 진료 과목, 민간공공협력 사업 시행 전후에 따라 치료 요법의 차이가 없거나, 그 효과의 크기도 약간의 차이를 보였다. 2008년을 기준으로 전후 비교를 하였을 때는 모든 치료 완료의 비율이 높아지고, 재발 방지 효과도 높아졌다. 이는 보다 체계적인 국가결핵관리 사업의 하나인 민간공공협력사업의 시행과 관련된 것으로도 볼 수 있다. 2000년 이후 들어, 이전에 비해 결핵 환자가 줄어드는 속도가 둔화되고, 결핵 치료의 중심이 보건소에서 민간병원으로 그 비중이 옮겨갔다. 문제는 보건소에 비해 민간병원에서의 결핵 치료 성공률이 보다 낮은 것이었다. 이에 보다 체계적으로 결핵 환자들의 치료 관리를 위하여 정부에서는 결핵 환자가 많은 민간 병원과 질병관리본부, 지방자치단체, 보건소 등이 유기적으로 결핵 환자를 관리할 수 있도록 민간공공협력(Public-Private Mix, PPM) 사업을 2008년부터 시행하였다(질병관리본부 에이즈결핵관리팀, 2008). 이 사업 안에서는 환자 관리 차원에서 환자에 대한 체계적인 복약 관리를 시행하고, 결핵 치료를 표준화하기 위한 진료 지침을 만들어 보건의료전문가들에게 배포, 교육하였고, 실제 이 사업의 영향에 대한 연구 결과도 보고되었다. 한 민간병원에서 민간공공협력 사업 시행 전후를 비교한 연구 결과를 발표하였는데, PPM 사업을 시행하면서 대조군의 77.9% 대비 결핵 치료의 성공률을 93.5%로 향상시키며, 민간공공협력 결핵관리사업으로 인해 보다 성공적인 결핵 환자 관리가 가능함을 증명하였다(Park, 2011).

VI. 결 론

이 연구에서는 국민건강보험공단 표본 코호트 자료를 후향적으로 분석하여 2004년부터 약 10년 간 결핵 치료를 받은 환자들의 6개월의 치료 완료율과 재발률, 그리고 이에 영향을 미치는 요인들을 평가하였다.

연구 결과, 6개월 혹은 9개월간의 결핵 치료 요법에 대한 치료 완료율은 45.3%로 평가되었으며, 9개월 치료에 비해 주사를 포함한 6개월 치료는 치료 완료율을 약 2배 높였고, 6개월 경구 치료는 3.7배 높였다. 이에 반해 재발에 미치는 영향에 대해서는 주사를 포함한 6개월 치료는 9개월 경구 치료에 비해 2배 높은 재발의 위험을 보였고, 6개월 경구 치료는 1/4 가량 재발 위험을 낮췄다.

결핵 치료 요법과 치료 완료에 미치는 영향에 대한 하위 분석을 실시하였을 때, 6개월 경구 요법은 전 특성에 고르게 치료 완료율을 높이는 효과를 보였고, 주사를 포함한 치료는 65세 미만, 농어촌 지역에 거주, CCI 점수가 1점 이상인 경우에는 치료 완료율을 보다 유의하게 높였다. 재발에 미치는 영향에 대한 하위 분석에서도 6개월 경구 요법은 고르게 재발 방지를 억제하는 결과를 보였으나, 여성, 도시에 거주하는 경우, 폐결핵, CCI 점수가 1점 이상인 경우, 종합병원 및 결핵과, 내과에서 주사를 포함하여 치료를 받는 경우 재발의 위험이 높아지는 것으로 파악되었다.

국내에서는 2005년과 2011년, 두 차례의 진료 지침 개정을 통해 보다 효과적인 결핵 관리를 위해 표준 치료 요법을 제시하고 있고, 6개월간 4가지의 약제를 경구 투여하는 것이 가장 일차적으로 권고되고 있다. 하지만, 일부 임상적 상황에 따라서는 가장 권고되는 치료 요법으로 치료하지 못하고, 주사제를 포함하거나, 9개월간 투여하는 차선책을 선택하게 될 수도 있다. 불가피하게 이들 치료법으로 치료하게 되는 경우에는 환자별 특성 요인을 고려하여 결핵 치료 요법의 치료 성공률을 높이고, 확실히 재발을 방지할 수 있도록 의료진의 보다 세심한 주의가 필요할 것이다.

결핵은 환자 개인의 건강 뿐 아니라, HIV/AIDS와 함께 가장 사망률이 높은 감염성 질환으로 공중보건학적으로서도 매우 중요한 과제이며, 정부는 결핵퇴치를 위한 다양

한 정책의 수립, 시행에 대한 책임을 가지고 있다. 다수에게는 보다 효과적인 결핵 관리를 위해 효과가 우수한 치료 요법을 적극 교육 시키고, 일부의 임상적 상황에서는 기타 환자의 치료 성공을 높일 수 있는 요인들이 적용되도록 세심한 지원을 고려해야 한다. 환자 개인 건강 증진 뿐 아니라, 약제 내성의 획득 및 결핵균의 지역 사회로의 전파를 막아 궁극적인 결핵 퇴치에 다가설 때까지 결핵관리사업에서 이러한 요인들을 여러 측면에서 고려하여 사업을 계획하고, 제대로 실천될 수 있도록 다양한 연구와 평가, 여러 당사자들의 긴밀한 협력이 필요하다.

VII. 참 고 문 헌

- 결핵 진료지침 개정위원회. 결핵 진료 지침 (개정판). 대한 결핵 및 호흡기 학회, 질병관리본부, 2014.
- 국립보건원. 2002년 결핵관리지침, 2002.
- 대한 결핵 및 호흡기학회 결핵 진료지침 위원회. 결핵의 진료지침. 2005.
- 보건복지부. 2014~2018 건강보험 중기보장성 강화 계획. 2015.
- 보건복지부, 질병관리본부. 2016 국가결핵관리지침. 2016.
- 이연경, 권윤형, 이승철, 손현진, 고운영. 우리나라 결핵관리 정책 변화. Public Health Weekly Report. 2015;28(8):651-6.
- 질병관리본부. 2012 감염병 감시연보. 2013.
- 질병관리본부. 2014 결핵환자 신고현황 연보. 2015.
- 질병관리본부 에이즈결핵관리팀. 2009년 민간공공협력 결핵관리사업 운영 지침. 2008.
- 질병관리본부 에이즈결핵관리과. 결핵관리소식지 2015-3호 (2015년 잠정실적 수록). 2015.
- American Thoracic Society, Centers for Diseases Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003;52(RR-11):1-77.
- Brigden G, Nyang'wa B, du Cros P, Varaine F, Hughes J, Rich M, et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organ. 2014;92:68-74.
- Carroll MW, Lee M, Cai Y, Hallahan CW, Shaw PA, Min JH et al. Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(7):961-6.

- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:943-948.
- Choi HJ, Lee M, Chen RY, Kim YR, Yoon SY, Joh SJ et al, Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study. 2005-2012. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:360.
- East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second Report. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114:471-75.
- East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. First Report. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:39-48.
- East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Third Study. Second Report. *Tubercle.* 1980;61:59-69.
- Fox W. Whither short course chemotherapy? *Bull Int Union Tuberc.* 1981; 56 (3-4):135-155.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-8, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc*

- Lung Dis. 1999;3(10):S231-79.
- Fox W, Sutherland I, Daniels M. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1954;23:347-66.
- Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:407-409.
- Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al., Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1577-87.
- Global Alliance for TB Drug Development. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):85-169.
- Herrero MB, Arrossi S, Ramos S, Braga JU. Social determinants of nonadherence to tuberculosis treatment in Buenos Aires, Argentina. *Cad Saude Publica*. 2015;31(9):1983-94.
- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:710-725.
- Jee SH, Golub JE, Jo J, Park IS, Ohrr H, Samet JM. Smoking and Risk of Tuberculosis Incidence, Mortality, and Recurrence in South Korean Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2009;170(12):1489-85.
- Jochem K, Fryatt RJ, Harper I, White A, Luitel H, Dahal R. Tuberculosis control in remote districts of Nepal comparing patient-responsible short-course chemotherapy with long-course treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(6):502-8.
- Kang YA, Choi NK, Seong JM, Heo EY, Koo BK, Hwang SS, et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among

- patients with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):717-24.
- Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD003343.
- Kim HJ. Current Status of Tuberculosis in Korea. *Korean J Med* 2012;82:257-262.
- Kim JH, Yim JJ. Achievements in and Challenges of Tuberculosis Control in South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):1913-20.
- Kwon YS, Kim YH, Song JU, Jeon K, Song J, Ryu YJ, et al, Risk factors for death during pulmonary tuberculosis treatment in Korea: a multicenter retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2014;29(9):1226-31.
- Lee H, Kim J. A Study on the Relapse Rate of Tuberculosis and Related Factors in Korea Using Nationwide Tuberculosis Notification Data. *Osong Public Health Res Perspect.* 2014;5(S):S8-S17.
- Lee J, Lee JS, Park SH, Shin SA, Kim K. Cohort Profile: The National Health Insurance Service - National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *Int J Epidemiol.* 2016 Jan 28. in press.
- Lew WJ, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149:123-34.
- M'imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD006591.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 1948;2(4582):769-82.
- Ministry of Health & Welfare, Korean National Tuberculosis Association.

- Report on the 7th Tuberculosis Prevalence Survey in Korea, 1995. Seoul: Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association, 1996.
- Mitchison DA. Antimicrobial Therapy of Tuberculosis: Justification for Currently Recommended Treatment Regimens. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):307-15.
- Mitchison DA. Tests for streptomycin sensitivity of tubercle bacilli in Tween 80 albumin liquid medium. *Lancet* 1949; 2:694-8.
- Mitchison DA. The Diagnosis and Therapy of Tuberculosis During the Past 100 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:699-706.
- Park JS. Increasing the Treatment Success Rate of Tuberculosis in a Private Hospital through Public-Private Mix (PPM) Project. *Tuberc Lung Dis.* 2011;70:143-9.
- Park YK, Park YS, Na KI, Cho EH, Shin SS, Kim HJ. Increased Tuberculosis Burden Due to Demographic Transition in Korea from 2001 to 2010. *Tuberc Lung Dis.* 2013;74(3):104-10.
- Park YS, Hong SJ, Boo YK, Hwang ES, Kim HJ, Cho SH, et al., The national status of tuberculosis using nationwide medical records survey of patients with tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012;73(1):48-55.
- Petry NM, Rash CJ, Byrne S, Ashraf S, White WB. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(9):888-96.
- Rabarijaona L, Biosier P, Ratsirahonana O, Razafinimanana J, Rakotomanana F, Ratsitorahina M et al, Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(1):42-6.

- Reichman LB. Compliance in developed nations. *Tubercle*. 1987;68(Suppl): 25-9.
- Rusen ID, Ait-Khaled N, Alarcon E, Bissell K, Boillot F, Caminero J et al., Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(2):120-1.
- Sbarbaro JA. Strategies to improve compliance with therapy. *Am J Med*. 1985;79(6A):34-7.
- Schlossberg D. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 6th Edition. Washington, DC; ASM Press, 2011.
- Sharma SK, Jha S. Directly observed treatment is not the only solution for poor adherence and low cure of tuberculosis. *Evid Based Med*. 2015;20(5):180.
- Shringarpure KS, Isaakidis P, Sagili KD, Baxi RK, Das M, Daftary A. "When Treatment Is More Challenging than the Disease": A Qualitative Study of MDR-TB Patient Retention. *PLoS One*. 2016 Mar 9;11(3):e0150849.
- Suárez PG, Watt CJ, Alarcón E, Portocarrero J, Zavala D, Canales R et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473-478.
- Thomas A, Ramachandran R, Rehaman F, Jaggarajamma K, Sancta T, Selvakumar N et al, Management of multi drug resistance tuberculosis in the field: Tuberculosis Research Centre experience. *Indian J Tuberc*. 2007 Jul;54(3):117-24.
- Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ, Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of

- Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. PLoS One. 2011; 6(4): e17601.
- Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. Bull World Health Organ. 1959;21:51-144.
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD003343.
- Wang SI, Shen GH, Shi HC, Chiou SJ. Prescription patterns for tuberculosis treatment and adherence to treatment guidelines: a population-based study in Taiwan. Pharmacoepidemiol Drug Safety. 2014;23:1273-80.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (Updated December 2014). Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2012.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report 2011. Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2012.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2015.
- World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines. Fourth Edition. Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2010.

통계청 <http://kostat.go.kr/>

질병관리본부 www.cdc.go.kr

ABSTRACT

The Effect of Treatment Regimen on Treatment Completion and Relapse in Tuberculosis patients

Ah-Ram Lee

Department of Health Policy & Management

The Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Eun-Cheol Park, MD, PhD)

Background Tuberculosis (TB) management is a national agenda, as it affects health of an individuals and community. The aim of this study was to investigate treatment completion and relapse rate in Korean TB patients, the effects of treatment regimen on them, and association by factors related to individuals and medical institute.

Methods The patients, from National Health Insurance Service (NHIS) Sample Cohort, who took first-line antituberculosis drugs within a year since diagnosis with TB from January 2004 to December 2012 were included. Multivariable logistic regression analysis was done to figure out treatment

completion and relapse by treatment regimen according to Korean TB treatment guideline, and additionally determine associations for TB treatment regimen between completion and relapse analyzed by subgroup analysis.

Results Among 5,604 subjects, 2,541 people (45.3%) had completed TB treatment. It was 66.0% (3,701/ 5,604) that early treatment termination was allowed after they took more than 80% of maintenance period. After the treatment, 13.5% (755/5,604) of the cohort relapsed. Compared to 9-month oral treatment regimen, 6-month oral regimen achieved 3.7 times treatment completion (OR 3.66, 95% CI 2.89-4.63), and streptomycin containing 6-month regimen showed 1.8 times completion (OR 1.82, 95% CI 1.18-2.79). In the analysis for recurrence, 6-month oral regimen reduce the risk 32% (OR 0.68, 95% CI 0.53-0.88), but streptomycin injection raised it twice (OR 1.88, 95% CI 1.20-2.96), compared to 9-month treatment. The subsequent subanalyses resulted in that 6-month treatment increased treatment completion and prevented recurrence of TB, but streptomycin injection increased both of them in general.

Conclusion The research identified that 6-month oral anti-tuberculosis regimen increased completion rate of standard TB treatment and prevented risk of recurrence in most conditions. Even this recommended regimen is not available, however, in order to achieve treatment success, patients and healthcare providers are required to take care closely factors to hamper compliance, and various political efforts should be implemented to support the patients, healthcare providers, and society for individual treatment success and eradication of TB.

key words Tuberculosis, Antituberculosis chemotherapy, Treatment completion,
Relapse