

IV 흡입용 스테로이드제와 결핵

이창훈

서울대학교병원 내과

Key Words: 흡입용 스테로이드제, 결핵

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4743, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@gmail.com

1. 서론

1990년 이래 사망자가 47%나 감소하는 등 커다란 진전이 있긴 하지만, 여전히 1년에 150만 명을 죽음에 이르게 하고 있는 결핵은 여전히 인류의 큰 위협임에 분명하다¹. 결핵은 HIV 감염을 비롯하여 저체중, 규폐증, 당뇨병, 만성콩팥병 등 질환이 있는 경우 재활성화되어 발병하는 경우가 대부분이다². 결핵 발병의 위험을 높이는 요인 중에는 약제가 있고 대표적인 것이 TNF- α 억제제²와 전신 스테로이드제³와 같은 면역억제제가 있다. 그런데 근래에는 만성 기도질환에서 널리 쓰이고 있는 흡입용 스테로이드제가 결핵의 위험을 높이는가에 대한 여러 연구가 발표되었다. 오늘은 이에 대해 간단히 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1) 흡입용 스테로이드제가 결핵 위험을 높인다는 연구 결과들

이에 대해 첫 주목할 만한 연구는 캐나다에서 이루어졌다. 퀘벡지역 보험자료를 이용하여 427,648명을 분석한 이 연구에서 결핵 발생의 위험은 흡입용 스테로이드제를 1년 이내 사용한 경우 27% (RR, 1.27; 95% CI, 1.05~1.53), 30일 이내 사용한 경우 33% (RR, 1.33; 95% CI, 1.04~1.74) 유의하게 증가하는 것으로 나타났다⁴. 그런데 캐나다 지역은 결핵 감염의 유병률이 낮고 이에 따라 발생률도 낮은 지역으로 이 연구에서도 1990~2005년 사이에 겨우 564명의 결핵 환자만 확인되었다. 즉 흡입용 스테로이드제를 투약하는 환자의 대부분은 결핵 발생의 위험이 낮은 사람으로 효과가 저평가될 가능성이 있는 것이다. 이런 가운데 결핵의 유병률이 높은 한국에서 2편의 연구가 연달아 보고된다. 첫번째 연구는 한국의 국민건강보험 자료를 이용하였고 2007년에서 2010년 사이에 흡입용 약제를 한번이라도 쓴 적이 있는 1,341,299명에 대한 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 총 4,146명의 결핵환자가 진단되었고 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)를 시행한 결과, 흡입용 스테로이드제를 30일 이상 투여한 경우 결핵 발생의 위험이 20% 더 높은 것으로 나타났다(OR, 1.20; 95% CI, 1.08~1.34). 이 연구에서는 용량-의존적으로 흡입용 스테로이드의 누적 용량이 증가함에 따라 결핵 위험이 더 높은 결과도 역시 확인하였다⁵. 이런 건강보험 자료는 대규모 자료라는 장점이 있다. 비록 엄격한 방식으로 결핵 발생을 정의하였긴 하지만, 청구자료의 한계상 결핵 진단의 불확실성과 같은 단점은 피할 수가 없다. 이에 비해 한국에서 나온 또다른 후향적 코호트 연구는 병원에서 추적관찰한 환자를 이용한 결과란 장점이 있다. 이 연구는 2000~2005년 사이에 만성폐쇄성폐질환으로 진단된

778명을 추적관찰하여 이중 20명에서 결핵이 발생하였음을 확인하였다. 분석 결과, 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 있으면서 흡입용 스테로이드제를 투여한 경우는 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 없으면서 흡입용 스테로이드제를 투여하지 않은 대조군과 비교하여 25배 정도 결핵 발생의 위험이 높았다(HR, 24.95; 95% CI, 3.1~201.4). 가슴 X-선 검사에서 과거 결핵의 흔적이 없지만 흡입용 스테로이드제를 투여한 군도 대조군에 비해 9배 결핵 발생의 위험이 높았다(HR, 9.08; 85% CI, 1.01~81.4)⁶. 이런 후향적 코호트 연구 결과들에 이어 흡입용 스테로이드제를 이용한 무작위 임상시험들에 대한 체계적 문헌고찰 결과도 등장한다. 25개 임상시험 총 22,898명에 대한 메타분석 결과 흡입용 스테로이드제 치료는 결핵 발생의 위험을 2.3배 높이는 것으로 나타났다(peto OR, 2.29; 95% CI, 1.04~5.03)⁷.

2) 흡입용 스테로이드제가 왜 결핵 발생의 위험을 높이는가?

전신 스테로이드제가 결핵 발생의 위험을 높인다는 것은 잘 알려져 있고 흡입용 스테로이드제 역시 같은 기전일 것으로 이해되고 있다. 스테로이드는 대식세포(macrophage) 기능을 억제하고 살균능력을 떨어뜨리며 인터루킨-1과 TNF- α 생성을 줄이고 T 림프구의 활성화를 억제함으로써 결핵에 대한 면역작용을 감소시키는 역할을 한다고 알려져 있다^{8,9}. 비록 흡입용 약제는 전신 흡수가 적어 이에 따른 부작용이 적다는 장점이 있지만 약제의 일부는 폐실질까지 도달하여 전신 흡수가 발생한다. 또한 전신 스테로이드제에 비해 흡입용 스테로이드제는 보다 장기적으로 사용하는 경우가 많다. 따라서 흡입용 스테로이드제 역시 전신 스테로이드제에서 발생할 수 있는 부작용의 가능성이 있다는 우려가 있었고¹⁰ 결핵이 중요한 그 중요한 예로 확인이 된 것이다.

3) 흡입용 스테로이드제에 의한 결핵 발생의 위험은 과연 절대적으로 높은 수준인가?

상술한 바와 같이 흡입용 스테로이드제 투약이 실제 결핵 발생의 위험을 높인다고 봐야 할 것이다. 그렇다면 정말 임상적으로 의미있는 정도의 위험 증가인가? 메타분석의 결과를 보면 결핵이 유행하는 지역에서는 NNH (the number of needed to harm)가 909, 즉 909명에게 흡입용 스테로이드제를 투여하면 결핵 발생이 1명 증가해서 하고 비유행지역에서는 1,667명 치료당 1명이 발생하는 것으로 나타났다⁷. 이 정도의 NNH라면 사실 임상적인 의미는 크지 않다고 할 수 있다. 다만 이 메타분석에서 비유행지역에 비해 유행지역의 NNH가 1/2 수준이라는 말은 결핵의 유병률이 높으면 높을수록 흡입용 스테로이드제로 인한 결핵 발생의 위험도 더욱 클 수 있음을 시사한다. 이와 관련하여 상술한 한국에서 이루어진 후향적 코호트 연구 결과가 관심을 끈다. 이 연구에서는 약 3년 정도 추적관찰하였을 때 309명 흡입용 스테로이드제 투여하여 17명에서 결핵이 발생하였고 307명의 흡입용 스테로이드제 비투여군에서는 3명이 발생하여 300명당 대략 14명의 차이를 보이고 있다⁶. 즉 NNH가 21명 정도에 불과한 것이다. 하지만 이 연구는 평균 65세 이상이면서 대다수의 흡연자를 대상으로 한데다 결핵 환자가 20명 진단된 데 불과하다는 점은 고려해야겠다. 참고로 전신 스테로이드제를 투여받은 환자는 흡입 스테로이드제에 의한 추가적인 결핵 발생의 위험 증가는 없었다^{4,5}.

3. 결론

흡입용 스테로이드제는 전신 스테로이드제와 같은 기전으로 면역반응을 억제함으로써 결핵 발생의 위험을 증가시킨다. 결핵의 유병률도 높고 천식과 만성폐쇄성폐질환 등 흡입용 스테로이드제를 투여할 질병의 유병률도 높은 한국에서는 흡입용 스테로이드제에 의한 결핵 발생 위험 증가를 무시할 상황이 못된다. 약제의 투약 시 이런 정보를 바탕으로 모니터링을 잘하며 환자 관리를 해야할 것이다.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2015.

2. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.
3. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19-26.
4. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
5. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
6. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
7. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, Shen LJ, Calverley PM, Löfdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:1286-97.
8. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:219-37.
9. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84:304-15.
10. Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:338-44.