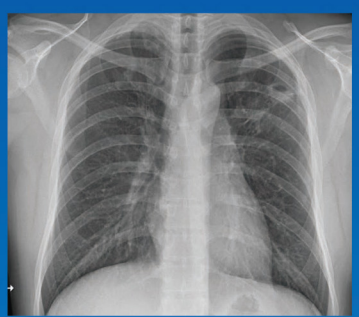
발간등록번호 11-1352159-000765-14

ISBN 978-89-6838-818-7

KOREAN GUIDELINES FOR TUBERCULOSIS
(4th EDITION)

결핵 진료지침
(4판)

2020






결핵 진료지침 개정위원회

대한결핵 및 호흡기학회 질병관리본부

Korean Guidelines For Tuberculosis
Fourth Edition, 2020
Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis
Korea Centers for Disease Control and Prevention

발간등록번호	11-1352159-000765-14
ISBN	978-89-6838-817-0(93510) 책자
	978-89-6838-818-7(95510) 전자파일

[비매품]

본 결핵 진료지침은 다음 학회 및 단체의 승인을 받았다.

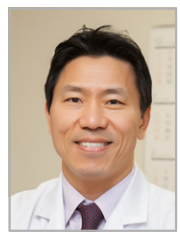
[4판]

대한결핵 및 호흡기학회 The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases
대한진단검사의학회 Korean Society for Laboratory Medicine
대한소아감염학회 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases
질병관리본부

[3판]

대한결핵 및 호흡기학회 The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases
KSID 대한감염학회
대한결핵협회 Korean National Tuberculosis Association
대한내과학회 The Korean Association of Internal Medicine
대한소아감염학회 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases
대한소아청소년과학회 The Korean Pediatric Society
대한 소아알레르기 호흡기학회 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
대한영상의학회 The Korean Society of Radiology
대한의료관련감염관리학회
대한진단검사의학회 Korean Society for Laboratory Medicine
질병관리본부

머리말



2017년 결핵진료지침 3판이 발표된 이후 다제내성결핵의 진단 및 치료 분야에 많은 변화가 있었습니다. 사실 2017년 지침은 세계보건기구의 2014년 지침의 1-5군 약제 분류를 수용하였지만, 2016년에 세계보건기구 개정 지침에서 linezolid와 clofazimine의 우선순위를 상향시킨 내용은 받아들이지 않았었습니다. 이는 부작용의 빈도가 높은 linezolid, 그리고 피부변색의 부작용이 있는 clofazimine을 모든 다제내성결핵 환자 치료에 사용한다는 점이 국내 현실에는 적절하지 않다고 판단하였기 때문입니다. 그러나 이후 다제내성결핵 신약, bedaquiline의 우수한 치료효과 및 안정성이 입증되면서 세계보건기구는 2018년 8월에 퀴놀론, bedaquiline, linezolid를 다제내성결핵 치료제 최우선 순위로 올려놓는 개정안을 발표하였습니다. 이후 미국흉부학회, 유럽 TBNet을 포함하여 전 세계적으로 이 개정 지침을 수용하였습니다. 이에 국내에서도 전문가 논의를 통하여 이번에 다제내성결핵 지침을 개정하게 되었습니다. 이번 개정판에서는 9개의 단원으로 구성된 3판의 내용 중에서 다제내성결핵의 진단 및 치료 부분이 기술된 1단원과 3단원을 위주로 부분개정 하였고, 개정된 내용과 상충되는 내용이 있는 경우에만 그 외 부분 단원에도 일부 수정을 하였습니다. 또한, 이소니아지드 내성 결핵 분야도 새로이 개정하였습니다. 개정된 내용은 세계보건기구의 지침을 수용하되, 국내 현실 및 자료에 근거하여 일부 차이를 두었습니다.

개정된 지침이 진료현장에서 그대로 적용되기 위하여 빠른 시간내에 다제내성결핵 신약 요양급여기준 변경 등 제도적 뒷받침이 필요합니다. 다행히, 기존의 항결핵제 신속 감수성검사는 점차 사용 적응증이 확대되고 있으며, 퀴놀론 약제에 대한 신속 감수성검사 또한 국가 지원으로 검사체계가 구축되어 시행에 무리가 없을 것으로 예상됩니다. 이러한 노력을 통하여 국내 결핵 발생률, 사망률을 줄이고, 치료 성공률을 향상시켜, 결핵 근절에 다가설 수 있기를 기대합니다.

4판 결핵진료지침 개정에 참여해 주신 결핵진료지침 개정위원 여러분의 노고에 감사드립니다. 특히, “결핵의 진단” 단원 개정 위원장을 맡아주셨던 故 고원중 교수의 노고에 감사드리며, 다시 한 번 고인의 명복을 빕니다.

2020년 5월

대한결핵 및 호흡기학회

결핵연구회 회장/결핵진료지침 개정위원회 위원장

심 태 선

인사말



결핵은 인류의 역사만큼이나 오래된 질병이지만 여전히 우리 인류는 결핵으로 고통받고 있습니다. 오늘날에도 전 세계적으로 매년 1천만 명 이상의 결핵환자가 발생하고 있고, 우리나라의 경우도 2011년 이후 8년 연속 감소세를 보이고는 있으나 2019년 약 2만 4천 명의 결핵 환자가 새로이 발생했고, 2018년 1천8백 명이 결핵으로 사망하였습니다.

정부는 결핵퇴치를 위하여 2013년 「제1기 국가결핵관리 종합계획(2013-2017)」, 2018년 「제2기 국가결핵관리 종합계획(2018-2022)」을 수립한 이후, 2018년 9월 국제연합(UN) 총회에서 2030년까지 전 세계의 결핵유행 조기종식을 결의함에 따라, 보다 강화된 '결핵 예방관리 강화대책(2019.5월)'을 마련하였습니다. 본 대책은 결핵관리 사각지대(저소득층 어르신·노숙인 등) 해소, 건강보장성 강화, 비순응·취약계층 맞춤형 환자관리 강화, 범정부·민관 협력체계 구축을 통해 2030년까지 인구 10만명당 10명 미만 수준으로의 결핵 퇴치를 목표로 삼았습니다. 이는 선제적인 결핵관리를 통해 결핵 발생을 사전에 차단하고자 최선을 다하는 정부의 강한 의지를 반영한 것입니다.

이러한 노력과 더불어 결핵퇴치사업의 성공적 수행을 위해서는 무엇보다 치료성공률의 제고가 우선되어야 하며, 표준화된 진단 및 치료방법을 제시하는 것이 그 기본이 되어야 할 것입니다. 이에 질병관리본부는 지난 2011년 우리나라 현실에 가장 적합한 결핵 진료 및 치료방법을 제시하기 위하여 「결핵 진료지침」을 개발하였습니다. 이후 새로운 결핵의 진단 및 치료방법들이 도입됨에 따라 일부 내용을 현실에 맞게 수정하여 2014년에 2차, 2017년에 3차 개정판을 발표하였습니다. 2019년 3월 세계보건기구에서 내성결핵 치료관리에 대한 통합지침을 개정·발표함에 따라, 내성결핵의 진단 및 치료에서의 항결핵제 분류기준 변화 등의 내용을 추가하여 국내 현실에 맞는 「결핵 진료지침 4판」을 발표하게 되었습니다.

향후 결핵 진료지침이 일선 의료현장에서 결핵환자를 치료하는 데 유익하게 활용될 것으로 기대하며, 이번 지침서 발간을 위해 노력해주신 「결핵 진료지침 개정위원회」와 지침을 검토하고 인증해주신 여러 학회 및 관계기관의 모든 분들께 감사를 드립니다.

2020년 5월

질병관리본부장

정 은 경

차례

서론 i

결핵 진료지침 개정위원 iii

약어 목록(List of abbreviation) vi

Ⅰ. 결핵의 진단 1

1. 결핵의 증상 1
2. 흉부X선 검사 3
3. 검사실 진단 5
   3.1. 항산균 도말검사 5
   3.2. 결핵균 분자진단검사 7
   3.3. 항산균 배양검사 11
   3.4. 약제감수성검사 13
4. 조직학적 진단 17
5. 기타 검사 18
   5.1. 흉부 전산화 단층촬영 18
   5.2. 면역학적 진단(결핵균 감염 검사) 20
      5.2.1. 투베르쿨린 검사 20
      5.2.2. 인터페론감마 분비검사 20
6. 폐결핵의 진단 과정 23
   6.1. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우 23
   6.2. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우 23
   6.3. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우 23
   6.4. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우 23

II. 결핵의 치료 25

1. 항결핵제 25
1.1. 항결핵제의 용량과 투약 방법 26
1.2. 이소니아지드(isonicotinic acid hydrazide, INH, H) 26
1.3. 리파마이신(rifamycin) 27
1.4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E) 28
1.5. 피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z) 28
1.6. 주사제(injectable drugs) 29
1.7. 퀴놀론(fluoroquinolones) 29
1.8. 치오아미드(thioamide) 30
1.9. 시클로세린(cycloserine, Cs) 30
1.10. 파스(*p*-aminosalicyclic acid, PAS) 30
1.11. 리네졸리드(linezolid, Lzd) 31
1.12. 델라마니드(delamanid, Dlm) 31
1.13. 베다퀼린(bedaquiline, Bdq) 32
1.14. 클로파지민(clofazimine, Cfz) 32
1.15. 아목시실린과 카바페넴(amoxicillin-clavulanic acid, carbapenem) 32
2. 결핵 치료의 원칙 35
3. 결핵 초치료 36
3.1. 초치료 처방 36
3.1.1 결핵 초치료 대상자 36
3.1.2 결핵 초치료 처방 36
3.1.3 초치료 기간의 연장 37
3.2. 치료 중 경과 관찰 37
3.2.1. 치료 전 검사 38
3.2.2. 추구 검사 38
3.2.3. 치료 중단 시 대처방법 40
3.2.4. 치료 판정 및 보고 41
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법 45
4.1. 위장장애 45

4.2. 간독성 46
4.3. 피부 부작용 47
4.4. 관절통 48
4.5. 약제열(drug fever) 48

Ⅲ. 약제내성결핵의 치료 49

1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료 49
2. 다제내성결핵의 치료 51
2.1. 치료 대상의 정의 53
2.2. 결핵 약제 분류 53
2.2.1. 델라마니드 54
2.2.2. 카나마이신 55
2.2.3. C1군 약제 선택 순서 55
2.3. 치료의 일반 원칙 56
2.4. 치료 처방의 구성 원칙 59
2.4.1 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 60
2.4.2 퀴놀론 내성 다제내성결핵 62
2.4.3 전문가위원회의 역할 63
2.4.4 개별 약제의 선택 64
2.4.5 치료 기간 69
2.4.6 다제내성결핵의 수술적 치료 70
2.4.7 단기 다제내성결핵 치료 처방(Shorter MDR-TB treatment regimen) 71
2.4.8 만성 배균자의 치료 72

Ⅳ. 특수한 상황에서의 결핵 치료 81

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료 81
   1.1. 임산부에서의 결핵 치료 81
   1.2. 모유 수유 중의 결핵 치료 82
2. 간질환 환자의 결핵 치료 84
   2.1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료 85
   2.2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료 85
   2.3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료 85
3. 신부전 환자의 결핵 치료 87

Ⅴ. 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵 90

1. HIV 감염인의 결핵 치료 91
   1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자 91
   1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인 92
   1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호작용 92
   1.4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 93
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염 96
   2.1. 잠복결핵감염의 진단 96
   2.2. 잠복결핵감염의 치료 97

Ⅵ. 폐외 결핵 99

1. 폐외 결핵의 특징 99
2. 결핵성 흉막염 102
3. 기관지 결핵 105
4. 림프절 결핵 107

5. 결핵성 수막염 110
6. 복부 결핵 114
7. 좁쌀 결핵 116
8. 골 및 관절 결핵 118
9. 비뇨생식기 결핵 120
10. 결핵성 심낭염 121

Ⅶ. 소아청소년 결핵 123

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징 123
   1.1. 소아 폐결핵 124
   1.2. 소아 폐외 결핵 124
   1.3. 주산기 결핵 124
   1.4. 청소년 결핵 125
2. 소아 및 청소년 결핵의 진단 126
   2.1. 증상 126
   2.2. 방사선학적 검사 127
   2.3. 항산균 도말 및 배양검사 128
   2.4. 결핵균 핵산증폭검사 129
   2.5. Xpert MTB/RIF 129
   2.6. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사) 129
3. 소아청소년 결핵의 치료 132
   3.1. 항결핵제의 용량 132
   3.2. 소아 결핵 치료 용법 133
   3.3. 스테로이드 136
   3.4. 추적조사 136
   3.5. 항결핵제의 부작용 137
4. 소아청소년 잠복결핵감염 139
   4.1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성 139
   4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증 141

4.3. 잠복결핵감염 검사 방법 142
4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료 147
5. 비씨지(BCG) 접종 153
5.1. 우리나라의 비씨지 및 관리지침의 변화 153
5.2. 비씨지 접종의 결핵 예방 효과 153
5.3. 비씨지 접종의 적응증 154
5.4. 비씨지 접종이 지연된 경우 154
5.5. 비씨지 접종 방법(피내 접종) 154
5.6. 비씨지 접종 후 경과 및 이상반응 156
5.7. 비씨지의 보관 및 처리 157

Ⅷ. 잠복결핵감염 159

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황 159
2. 잠복결핵감염 진단 방법 161
2.1. 잠복결핵감염 검사의 적응증 161
2.2. 잠복결핵감염 진단방법 161
3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정 166
3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우 166
3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우 170
4. 잠복결핵감염의 치료 174
4.1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간 174
4.2. 나이, 흉부X선, 간독성 위험인자 및 치료제에 따른 LTBI 치료 176
4.3. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처 176
4.4. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료 177
4.5. 잠복결핵감염의 재치료 178
4.6. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료 178
5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료 180
5.1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단 180
5.2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료 182

5.3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료 183
6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료 185
7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료 189

Ⅸ. 환자 관리 192

1. 결핵환자 신고 및 보고 192
2. 접촉자 검진(contact investigation) 193
   2.1. 결핵환자의 전염성(infectivity) 193
   2.2. 접촉자의 결핵감염 위험성 194
   2.3. 접촉자의 결핵 발병 위험성 194
   2.4. 접촉자 검진 대상자 선정 194
   2.5. 접촉자 검진 방법 195
   2.6. 2차 접촉자 검진 196
   2.7. 신생아의 접촉자 검진 197
   2.8. 다제내성결핵 환자와 접촉한 접촉자의 검진 197
3. 결핵환자 관리 199
   3.1. 결핵환자 관리의 중요성 199
   3.2. 국가결핵관리사업에서 보건소의 역할 199
   3.3. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM) 결핵관리사업 200
4. 의료기관에서의 결핵 감염관리 202
   4.1. 전염성 결핵환자 조기 발견 202
   4.2. 전염성 결핵환자의 격리 203
   4.3. 외래진료실에서 결핵 관리 204
   4.4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염관리 205

부록 207

1. 비결핵 항산균 폐질환 207
2. 우리나라의 결핵 현황(역학) 215
3. 국가결핵관리사업 222
4. 결핵진료지침(4판) 개정 사항 225
5. 결핵환자 등 신고 서식 232

서론

결핵은 여러 전염병 중 인류를 가장 끈질기게 괴롭혀온 질병이며 지금도 그 위협은 계속되고 있습니다. 세계보건기구의 추산에 따르면 지난 2018년에 세계적으로 천만 명의 결핵 환자가 발생했고, 결핵으로 사망한 환자는 150만 명에 이릅니다. 특히 가장 중요한 약제인 리팜핀에 내성이 있는 결핵은 48만명 정도에서 발생했고 그 중 80% 정도는 이소니아지드에서 내성이 있는 다제내성결핵 환자라고 추정되었습니다.

최근 새로운 항결핵제가 도입되고 이 약제들을 이용한 연구 결과들이 보고되어 세계보건기구에서는 약제내성결핵 치료에 대한 지침을 개정하였습니다. 이에 따라 질병관리본부의 지원으로 대한결핵 및 호흡기학회, 대한진단검사의학회, 대한소아감염학회는 2017년에 발표되었던 '결핵진료지침(3판)'에 포함되었던 '결핵진단' 부분과 '약제내성결핵의 치료' 부분을 개정하였습니다.

1) 결핵 진료지침 개정 방법

이번 진료지침 개정은 2017년에 발표된 '결핵진료지침 3판'의 기본 틀을 유지하면서 '진단'과 '약제내성결핵의 치료'에 대해 최근에 발표된 국내외 연구 결과들과 국내 상황을 고려하여 새로운 지침을 마련하였습니다. 구체적으로, 결핵진료지침 개정위원회는 '진단'과 '약제내성결핵의 치료'에 대한 세부위원회를 구성하여 각 세부 위원회 별로 세부 위원장 주도로 주요 이슈들에 대해서 국외 지침들과 문헌 고찰, 전문가 회의를 통하여 우리나라 현실에 맞게 세계보건기구의 지침을 수용 개작하였습니다.

2) 근거수준과 권고 수준의 정의

지침에서 사용된 근거 수준과 권고 수준은 다음과 같습니다. 우선 근거 수준(quality of evidence)이란 특정 의료행위가 어느 정도의 과학적 근거를 가지고 있는지를 뜻하는 것이고, 권고 수준(strength of the recommendation)이란 이러한 의료행위를 어느 정도의 강도로 권고할 것인지를 나타냅니다. 개정된 지침은 지침 초판에서 채택한 '미국흉부학회'에서 채택한 권고 방법을 따랐습니다.

근거 수준(Quality of evidence supporting the recommendation)

Ⅰ. 하나 이상의 잘 고안되고 해석된 무작위 배정 임상시험
(At least one properly randomized trial with clinical end point)

II. 무작위 배정되지 않았거나 다른 집단에서 시행된 임상시험
(Clinical trials that either are not randomized or were conducted in other populations)
III. 전문가 의견(Expert opinion)

권고 수준(Strength of recommendation)

A. 일반적으로 권고되어야 한다.(Preferred: should generally be offered)
B. 대체 방법으로 권고될 수 있다.(Alternative: acceptable to offer)
C. 일반적 또는 대체 방법으로 권고된 방법을 쓸 수 없을 경우 권고될 수 있다.
(Offer when preferred or alternative regimens cannot be given)
D. 일반적으로 권고되지 않아야 한다.(Should generally not be offered)
E. 절대로 권고되지 않아야 한다.(Should never be offered)

3) 개정된 결핵 진료지침의 승인 및 활용

결핵진료지침 개정위원회에서 마련한 개정안에 대한 공청회를 개최하여 개정 과정에 참여하지 않은 여러 전문가들의 의견들을 듣고 이를 반영하여 결핵 진료지침 개정 4판을 완성하였고, 여러 결핵 유관학회 및 단체의 승인을 얻었습니다.

개정된 결핵 진료지침은 기존의 결핵관련 지침들과 최근의 연구결과들을 토대로 우리나라의 현실에 가장 적합한 결핵 진료 및 관리 방법을 제시하고자 하였습니다. 그러나 개별 환자에 대한 진료행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정하여야 하며, 이 지침이 결핵환자를 진료하는 의료인의 의료 행위를 제한하는 기준이 되어서는 안 됩니다.

4) 지원

이 결핵 진료지침 개정 4판은 2019년도 질병관리본부 정책연구용역사업의 일환으로 진행되었습니다.

| 결핵 진료지침 개정위원 |

(4판)

위원장 심태선 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

결핵의 진단

위원장 (故)고원중 (성균관의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

위 원 강영애 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

김창기 (서울의과학연구소, 대한진단검사의학회)

이혁민 (연세의대, 대한진단검사의학회)

약제내성결핵의 치료

위원장 임재준 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

위 원 강영애 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

강형석 (국립마산병원, 대한결핵 및 호흡기학회)

(故)고원중 (성균관의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

김희진 (대한결핵협회 중앙교육원, 대한결핵 및 호흡기학회)

심태선 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

전두수 (부산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

(3판)

위원장 박재석 (단국의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

결핵의 진단

위원장 (故)고원중 (성균관의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원 류연주 (이화의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
윤영순 (동국의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
김창기 (한양의대, 대한진단검사의학회)
이혁민 (연세의대, 대한진단검사의학회)

결핵의 치료

위원장 임재준 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원 권용수 (전남의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
김이형 (경희의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
전두수 (부산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
김성한 (울산의대, 대한감염학회)
박상원 (서울의대, 대한감염학회)

소아청소년 결핵

위원장 은병욱 (을지의대, 대한소아감염학회)
위 원 김예진 (성균관의대, 대한소아감염학회)
김종현 (가톨릭의대, 대한소아감염학회)
조은영 (충남의대, 대한소아감염학회)
조혜경 (가천의대, 대한소아감염학회)
최수한 (한림의대, 대한소아감염학회)

양현종 (순천향의대, 대한 소아알레르기 호흡기학회)
윤종서 (가톨릭의대, 대한 소아알레르기 호흡기학회)

잠복결핵감염

위원장 심태선 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원 류지원 (순천향의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
이승헌 (고려의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
조경욱 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
최재철 (중앙의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

환자 관리

위원장 김양기 (순천향의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원 강지영 (가톨릭의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
이성순 (인제의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
김희진 (대한결핵협회)
기현균 (건국의대, 대한의료관련감염관리학회)
박기호 (경희의대, 대한감염학회)
진혜영 (아주대학교병원, 대한감염관리간호사회)
최영선 (순천향대학교 부천병원, 결핵관리전담간호사)
박 옥 (질병관리본부)

간 사 함진실 (PPM 결핵관리사업단, 대한결핵 및 호흡기학회)

약어목록(List of abbreviation)

항결핵제

이소니아지드(isoniazid, INH, H)
리팜핀(rifampin, rifampicin, RIF, R)
에탐부톨(ethambutol, EMB, E)
피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z)
스트렙토마이신(streptomycin, S)
카나마이신(kanamycin, Km)
아미카신(amikacin, Am)
시클로세린(cycloserine, Cs)
프로치온아미드(prothionamide, Pto)
파스(*p*-aminosalicylic acid, PAS)
레보플록사신(levofloxacin, Lfx)
목시플록사신(moxifloxacin, Mfx)
리파부틴(rifabutin, RFB)
리파펜틴(rifapentine, RPT)
카프레오마이신(capreomycin, Cm)
리네졸리드(linezolid, Lzd)
델라마니드(delamanid, Dlm)
베다퀼린(bedaquiline, Bdq)
클로파지민(clofazimine, Cfz)
이미페넴(imipenem, Ipm)
메로페넴(meropenem, Mpm)

기타

광범위약제내성결핵(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)
다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)
면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)
비결핵 항산균(nontuberculous mycobacterium, NTM)
사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)
세계보건기구(World Health Organization, WHO)

인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)
잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)
전장유전체분석(whole genome sequencing, WGS)
차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS)
투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)
항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)

Adenosine deaminase (ADA)
Line probe assay (LPA)
Private-public mix (PPM)
Xpert MTB/RIF (Xpert)

I. 결핵의 진단

결핵은 다양한 임상 소견을 보이기 때문에 진단이 어려운 경우가 많다. 결핵이 의심되는 병변에서 얻은 검체로부터 항산균이 검출되고 결핵균으로 동정되면 결핵으로 진단할 수 있지만 결핵균을 검출할 수 없는 경우가 많고 결핵균 배양검사의 경우 많은 시간이 소요되기 때문에 임상 소견과 방사선 소견, 그리고 여러 가지 검사 방법들을 종합하여 진단하게 된다. 따라서 결핵의 진단에 도움이 되는 흉부X선 검사, 항산균 도말검사, 배양검사, 분자생물학검사, 약제감수성검사들을 살펴보고, 도말 양성 및 도말 음성 폐결핵의 진단방법을 살펴보고자한다. 이번 단원에서는 성인 폐결핵의 진단을 중심으로 살펴보고 폐외 결핵과 소아청소년 결핵의 진단은 폐외 결핵과 소아청소년 결핵 단원을 참조한다.

1. 결핵의 증상

권고요약

- 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기 증상이 있으면 결핵을 의심하고 이에 대한 검사를 시행해야 한다(IIIA).
- 임상소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵 환자와의 접촉 여부에 대해서 물어보아야 한다(IIIA).

성인에서의 결핵은 결핵의 침범 부위에 따라 다양한 증상이 나타난다. 초기 결핵의 경우에는 무증상인 경우도 많으며 시간이 지나면서 증상이 발생하게 된다. 폐결핵에서 가장 흔한 증상은 지속되는 기침이며, 전신증상이 수반되어 체중감소, 야간발한(night sweat), 발열, 전신무력감, 식욕부진 등이 발생할 수 있다.[1] 호흡곤란은 진행된 결핵이나 흉수를 동반한 경우에 발생하며, 결핵성 흉막염을 제외하고 흉통은 흔하지 않다. 공동을 형성한 폐결핵이나 기관지 결핵인 경우 객혈이 발생할 수 있다. 폐결핵에서는 증상뿐만 아니라 증상의 기간 또한 중요하여 증상기간의 정도와 도말 양성의 정도가 관련이 있다. 따라서 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기

증상이 있으면 결핵의 가능성을 고려하여 이에 대한 검사를 시행해야 한다.[2,3] 임상소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵환자와의 접촉 여부에 대해서 물어 보아야 한다.

참고문헌

1. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013;368:745-55.
2. World Health Organization. International standards for tuberculosis care, 3rd edition. 2014.
3. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. Eur Respir J 2012;39:807-19.

2. 흉부X선 검사

권고요약

- 흉부X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만(IA), 흉부X선 검사 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(ID).
- 흉부X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 과거에 시행한 흉부X선 사진과 비교해 보아야 한다(IIA).
- 흉부X선 검사에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력해야 한다(IIIA).

흉부X선 검사는 호흡기 증상이 있는 경우 결핵을 진단하기 위한 첫 번째 검사이다. 흉부X선 검사는 결핵의 진단과 병의 경과를 평가하는 데 유용하며, 폐결핵이 아닌 다른 질환과의 감별진단에도 도움이 된다. 하지만 흉부X선 검사만으로 결핵을 진단하는 데는 주의를 요한다.

전통적으로 폐결핵의 흉부X선 소견은 결핵균 감염부터 발병까지의 시간에 따라 다르다고 여겨졌다. 결핵균 감염 후 1-2년 이내에 주로 소아에서 발생하는 일차 결핵(초감염 결핵)은 흉부X선에서 아래쪽에 주된 병변을 보이며(lower lung zone disease) 폐문부나 종격동의 림프절 비대, 무기폐, 흉수가 비교적 흔하게 동반되고, 이에 반해 잠복결핵감염 상태로 있다가 수년 혹은 수십년 이후 성인에서 발생하는 이차 결핵(재활성화 결핵)은 주로 상엽의 첨분절 또는 후분절, 하엽의 상분절에 경계가 불명확한 증가음영으로 나타나며 주위 위성결절들로 파급되고 시간이 지나면서 뚜렷한 결절성 병변으로 진행하며 공동을 형성한다고 생각했다(upper lobe cavitary disease).[1,2]

하지만 최근 연구를 통하여 흉부X선 소견은 결핵균 감염부터 발병까지의 시간이 아닌 환자의 면역상태와 관련이 있다는 것이 밝혀졌다. 면역상태가 정상인 환자에서는 상엽에 공동을 동반하는 형태의 폐결핵이 주로 발생하고, 면역저하자에서는 폐하엽을 침범하며 림프절염과 흉막염을 동반하는 폐결핵이 주로 발생한다.[3,4]

폐결핵 환자의 1/3까지 비전형적인 방사선학적 소견을 보일 수 있으며, 초기에 종종 폐렴으로 오인하여 항생제 치료를 하게 된다. 흉부X선 검사에서 폐렴이 의심되어 적절한 항생제 치료를 했음에도 불구하고 흉부X선 검사에서 병변이 지속되거나 재발하는 경우 폐결핵을 의심하고 객담 결핵균 검사와 같은 추가적인 검사를 시행해야 한다.

흉부X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만 결핵의 활동성 유무를 흉부X선 검사만으로는 평가하기에는 제한적이다. 그러므로 흉부X선 소견상 활동성 결핵이 의심되는 병변(폐상부나 폐첨부의 증가된 음영과 공동형성 등)이 있으면 가능한 과거에 시행한 흉부X선 검사와 비교해 보아야 하고 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력해야 한다.

참고문헌

1. Jones BE, Ryu R, Yang Z, Cave MD, Pogoda JM, Otaya M, Barnes PF. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1270-3.
2. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of pri-mary andd reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. JAMA 2005;293:2740-5.
3. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. AJR Am J Roentgenol 2008;191:834-44.
4. Rozenshtein A1, Hao F, Starc MT, Pearson GD. Radiographic appearance of pulmonary tuberculosis: dogma disproved. AJR Am J Roentgenol 2015;204:974-8.

3. 검사실 진단

1. 항산균 도말검사

권고요약

- 폐결핵이 의심되는 환자는 객담을 최소한 2회, 가능한 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행해야 한다(IA).
- 항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성 결과는 24시간 이내에 통보해야 한다(IIIA).

결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)은 호기성 간균으로 세포벽에 지방화합물이 많아 염료가 잘 침투하지 못하기 때문에 염료를 석탄산과 혼합해야 균을 염색할 수 있다. 일단 염색된 균의 염료는 산으로도 탈색되지 않아 항산균(acid fast bacilli, AFB)이라고도 불린다. 항산균 염색은 이러한 결핵균의 특성을 이용한 검사법이며 carbolfuchsin을 사용한 Ziehl-Neelsen (ZN) 염색 및 Kinyoun 염색과 형광 염료를 사용한 형광 염색이 있다. ZN 염색은 광학현미경을 사용하여 1,000배의 배율로 관찰한다. 형광염색은 auramine O나 auramine-rhodamine을 이용한 염색법으로 형광현미경을 이용해 200-250배 혹은 400-450배에서 관찰한다. 형광염색은 ZN 염색에 비해 10% 정도 민감도가 높으며 검사자의 업무량이 더 적은 장점이 있어 검사량이 많은 기관에서 사용을 권고한다. 형광염색 판독에 사용하는 형광현미경은 가급적 LED (light-emitting diode) 형식을 사용하도록 권고한다.[1] 항산균 도말검사의 민감도는 배양과 비교 시 25-80% 정도로 낮은 편이나 역학적으로 중요한 전염력이 높은 환자를 신속하게 검출할 수 있는 장점이 있다. 3개 객담 검체로 검사하였을 경우 첫 객담이 83-87%를 검출하고 두 번째 객담이 10-12%를 더 검출하며 세 번째 객담에서 추가로 3-5%를 검출한다.[2] 그러나 최근의 연구 결과에 의하면 2회의 즉석 객담을 기존의 방법과 비교하였을 때, 결핵 진단의 민감도와 특이도가 기존과 큰 차이를 보이지 않았고, 검사 낙오율까지 고려하면 경우에 따라서는 2회의 객담 채취도 유용하다는 보고가 있어,[3,4] 폐결핵이 의심되는 환자는 최소한 2회 가능한 3회의 객담 검체(즉석 및 집에서 아침 식사 전 채담, 1차 객담수집은 즉석 채담하는 것을 원칙)를 수집하여 도말 및 배양검사를 시행한다. 폐외 결핵의 경우 결핵이 발생한 부위에서 검체를 채취하는 것이 원칙이다. 검체용기는 충격에 안정한 재질이어야 하며 검체가 유출되지 않도록 마개가 있어야 한다. 채취한 검체는 가능한 빨리 검사실로 보내야 한다. 집에서 받은 객담도 가능하면 빨리 병원에 검체를 제출하며, 바로 가져올 수 없는 경우에 한해 냉장고에 보관한다. 병의원 혹은 보건소에 가져올 때는 객담통을 종이로 감싸서 햇빛에 노출이 되지 않도록 한다.

치료를 시작하지 않은 상태에서 채담 시 전염위험이 있으므로 즉석 채담 시에는 외부와 환기가 잘되는 채담실에서 실시해야 한다. 채담실이 없을 경우, 그리고 집에서 객담을 모을 때에는 주위에 사람이 없고 환기가 잘되는 실외에서 시행해야 한다. 환자는 심호흡과 기침을 반복하여 최대한 많은 양의 객담을 받아서 제출해야 한다. 객담 배출이 어려운 환자의 경우 유도객담(induced sputum)이나 기관지내시경 검사, 그리고 소아의 경우 위세척술을 통하여 검체를 얻을 수 있다(소아청소년 결핵 단원 참조).

항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성 결과는 24시간 이내에 통보해야 한다. 그런데 도말검사는 결핵균뿐만 아니라 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)도 양성으로 나올 수 있으므로 도말 양성이지만 결핵균 핵산증폭검사가 음성인 경우는 비결핵 항산균을 의심해야 한다.

참고문헌

1. World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: World Health Organization, 2011.
2. Harries A. What is the additional yield from repeated sputum examinations by microscopy and culture? In: Frieden TR, editor. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring 2nd ed: World Health Organization; 2004.
3. World Health Organization. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE, Hopewell PC, Steingart KR. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013;13:147-54.

2. 결핵균 분자진단검사

권고요약

- 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IA).
- 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행해야 한다(IA).
- 신속하게 내성여부를 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF를 시행해야 한다(IA).
- 신속한 결핵 진단이 필요한 경우는 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(IIB).

결핵균 분자진단검사는 결핵균에만 특이하게 존재하는 핵산(DNA)의 특정 염기서열을 증폭하여 확인하는 검사이다. 분자진단검사는 도말검사에 비해 비용이 많이 들고 제품 및 검체의 상태에 따라 민감도와 특이도가 차이가 있을 수 있지만, 민감도와 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧은 장점이 있으므로 결핵이 의심되는 모든 환자에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다. 다만 결핵균 핵산증폭검사에서 위양성의 가능성도 있기 때문에 결핵이 의심되지 않는 경우 핵산증폭검사를 시행하는 것은 권고하지 않는다.[1] 도말 양성 객담에서 결핵균 핵산증폭검사가 결핵균을 검출하는 민감도와 특이도는 90-100%로 매우 높으나, 도말 음성 객담에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 상대적으로 낮다.[2] 따라서, 폐결핵이 의심되나 도말 결과가 음성인 환자에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 결과가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나, 결과가 음성이어도 폐결핵을 진단에서 배제할 수는 없다. 최근 객담에서 비결핵 항산균이 검출되는 경우가 많으므로 도말 양성을 보인 검체에서 결핵균 핵산증폭검사가 음성이면 비결핵 항산균을 의심할 수 있다(부록. 비결핵 항산균 폐질환 단원 참조).

결핵균 분자진단검사에는 전통적으로 Transcription-mediated amplification, Strand-displacement amplification, Conventional PCR 등의 다양한 방법이 사용되어 왔으나, 근래에 들어서는 민감도와 특이도가 높은 '실시간 중합효소연쇄반응(이하 real-time PCR)'이 주로 사용되고 있다. Real-time PCR을 사용한 방법에는 통상적인 방법과 Xpert MTB/RIF (이하 Xpert)를 사용한 방법이 있다. 최근에는 특별한 검사 장비를 필요로 하지 않는 loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 방법을 적용한 검사법이 개발되었으며, 자원이 제한된 환경에서 폐결핵 진단을 위한 항산성 염색을 대신하여 사용할 수 있지만 국내에서는 이에 대한 평가 및 근거가 부족하다.[3] Xpert 이외에도 결핵 및 내성결핵을 진단할 수 있는 자동화 분자진단법이 도입되고 있다. 향후 임상적 유용성이 증명된 다양한 분자진단법이 결핵관리에 이용될 수 있을 것으로 전망된다.

통상적인 real-time PCR은 전처리와 농축이 끝난 검체를 다양한 검사 키트와 real-time thermocycler를 이용하여 검출하는 방법이며, 오염에 의한 위양성을 방지하여야 한다. 미정(indeterminate)으로 판정된 경우에는 재검을 하여야 한다. 검사 키트(kit)의 제조자 및 종류에 따라 민감도와 특이도에 차이가 있을 수 있으며, 식품의약품안전처의 공인을 받은 상용화된 방법과 각 검사실에서 직접 검사를 위한 키트를 만들어 사용하는 방법으로 크게 나눌 수 있다. 검사실에서 직접 검사를 위해 제조한 키트는 표준화가 되지 않았으므로 진단을

위한 목적으로 사용하지 않아야 한다. 통상적인 real-time PCR은 여러 검체를 동시에 검사할 수 있으며, Xpert에 비해 가격이 저렴하여 많은 검사를 처리해야 하는 검사실에 적합하다. 또한 양성과 음성 대조를 모두 포함하므로 검사의 질 관리에 용이한 장점이 있지만 batch 검사의 특성으로 인해 검사의 시행 횟수가 제한적일 수 있으며, 검사 결과 보고에 걸리는 시간이 Xpert에 비해서 느릴 수 있다.

Xpert는 자동화된 real-time PCR 검사시스템으로 DNA 추출, 유전자 증폭 그리고 판정이 통합되어 검사 과정이 단순하고 검체 채취 후 약 2시간 내에 결과를 확인할 수 있다.[4] 검체를 바로 검사 키트에 적용하여 손쉽게 검사할 수 있으며, 개개의 검체를 바로 검사하여 신속하게 결과를 보고할 수 있다는 측면에서 매우 유용하다. 검사를 위해 잘 훈련된 검사자나 특별한 시설을 필요로 하지 않는다는 점도 장점이다. 하지만 기존의 통상적인 real-time PCR 검사법에 비해 검사 키트와 장비가 고가이다. 기존에 발표된 Xpert 평가연구를 체계적 문헌고찰한 결과, 도말 및 배양 양성 검체에서 민감도는 98%, 도말음성 및 배양양성 검체에서는 68%로 기존 핵산증폭검사와 유사하였다.[5] 2014-2016년 사이에 국내의 1개 3차 의료기관에서 시행된 3,359건의 Xpert, 배양 및 항산성 염색을 비교한 연구에서 Xpert 검사의 민감도와 특이도는 74.1%와 97.5%로 항산성 염색의 38.8%와 96.7%에 비해 높았으며, 전체 검사의 50%에서 3.1시간 이내에 결과를 보고하였고, 96.3%에서 24시간 이내에 결과를 보고하여 항산성 염색에 비해 신속한 결과를 보고할 수 있음을 보고하였다.[6] 따라서 신속한 결핵의 진단이 필요한 경우는 Xpert 검사가 유용할 수 있다. 특히 격리 입원 여부의 결정 등 감염 관리 목적으로 신속한 검사 결과가 필요한 경우 Xpert가 유용하게 쓰일 수 있다.

최근에는 기존의 Xpert에 비해 민감도를 보완한 Xpert MTB/RIF Ultra가 출시되었으며, 검출 민감도(Limit of Detection)가 기존의 10^2-10^3 CFU/mL에서 10^1-10^2 CFU/mL로 개선되어 결핵 진단의 민감도가 5% 향상되었으나 특이도가 3.2% 감소한 결과를 보였다.[7,8] Xpert MTB/RIF Ultra의 민감도 향상은 도말 결과 음성인 검체에서 특히 높았으며 기존 Xpert에 비해 민감도가 17% 증가한 결과를 보였다.

Xpert는 결핵균의 존재와 리팜핀 내성 여부를 동시에 검사할 수 있다. 따라서 결핵환자 발견과 다제내성결핵 진단에 모두 사용될 수 있다. 결핵균의 다제내성은 리팜핀과 이소니아지드에 모두 내성을 보이는 것을 의미하며, 리팜핀 내성이 다제내성을 의미하지는 않는다. 하지만 국내에서는 리팜핀 단독내성 결핵이 매우 드물어 Xpert 검사에서 리팜핀 내성은 추후 약제감수성검사에서 확인될 때까지 다제내성결핵으로 간주하는 것이 합리적이다. 리팜핀 내성검출 민감도와 특이도는 각각 94%와 98%로 보고되었다.[9] Xpert의 리팜핀 내성검출 정확성은 높은 편이지만 리팜핀 내성률이 낮은 상황에서 Xpert를 시행할 경우 양성예측도(positive predictive value)가 낮은 문제점이 있다. 국내 재치료 환자와 같이 리팜핀 내성률이 15%이면 Xpert의 양성예측도는 90%를 넘지만 초치료 환자처럼 리팜핀 내성률이 5%인 경우 70% 아래로 감소한다.[5] 따라서 리팜핀 내성률이 낮은 상황에서 시행된 Xpert 검사에서 리팜핀 내성이 보고된 경우에는 재검을 시행하거나 다른 감수성검사법으로 확인해야 한다.[10] 리팜핀 내성이 검출되면 반드시 다제내성결핵 치료에 필요한 약제에 대한 감수성검사를 시행하도록 한다. 2019년에 국내에서 보고된 결핵 환자는 30,304명이고, 신환자는 23,821명이었으며, 다제내성결핵으로 신고된 환자는

580명으로 전체 결핵 환자의 1.9%였다. 반면, 이소니아지드 내성 결핵의 경우 2004년 보건소 도말 양성 초치료 환자에서 이소니아지드 내성률이 9.9%, 재치료 환자의 경우 24.1% 로 높았으며,[10] 2014년 부산, 울산, 경남 지역의 7개 대학병원의 초치료 환자에서 이소니아지드 내성률이 9.7%, 재치료환자에서 30.4%로 매우 높았다.[11] 따라서 Xpert를 이용한 다제내성결핵 환자의 조기 진단이 유용하지만 이소니아지드를 포함한 다른 약제에 대한 내성을 검출하는 것도 매우 중요하며, Xpert를 사용하여 결핵을 진단한 경우에도, 이소니아지드를 포함한 신속감수성검사를 시행해야 한다.

폐외 결핵의 진단을 위한 결핵균 핵산증폭검사의 유용성에 대해서는 아직 결론을 내기 위한 자료가 충분하지 않은 상황이다. 폐외 결핵이 의심되는 병소에서 얻은 검체에서 결핵균 핵산증폭검사 결과가 양성일 경우 결핵을 진단할 수 있지만, 민감도가 낮으므로 흉수나 뇌척수액, 소변 검체에서 결과가 음성이라 하더라도 결핵을 배제할 수는 없다.[12]

참고문헌

1. Long R, Ellis E. Introducing the sixth edition of the Canadian Tuberculosis Standards. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007;18:283-4.
2. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007.
3. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. 2016.
4. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. Eur Respir J 2013;42:252-71
5. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014 Jan 21;(1):CD009593.
6. Lee HS, Kee SJ, Shin JH Kwon YS, Chun S, Lee JH el al Xpert MTB/RIF Assay as a Substitute for Smear Microscopy in an Intermediate-Burden Setting. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Mar 15;199(6):784-794
7. Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, Jaton K. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. Clin Microbiol

Infect. 2019 Mar 28. pii: S1198-743X(19)30123-5.

8. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. World Health Organization. Policy update: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, 2013.
10. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, Lee JK, Kim SJ. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 May;11(5):571-6.
11. Kim H, Mok JH, Kang B, Lee T, Lee HK, Jang HJ, Cho YJ, Jeon D. Trend of multidrug and fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from 2010 to 2014 in Korea: a multicenter study. Korean J Intern Med. 2019 Mar;34(2):344-352
12. British National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. NICE guideline.

3. 항산균 배양검사

권고요약

- 결핵균검사를 위해 의뢰된 검체는 항산균 도말 및 배양검사를 동시에 시행해야 한다(IA).
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종해야 한다(IIA).
- 항산균 증식이 확인되면 신속하게 결핵균과 비결핵 항산균 감별검사를 시행하여 결과를 통보해야 한다(IIIA).

결핵균 배양검사는 결핵을 확진하기 위한 가장 중요한 검사이다.[1] 배양검사는 결핵균을 분리, 동정함으로써 1) 결핵을 확진하고, 2) 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행할 수 있고, 3) 역학적 연구에 도움을 줄 수 있다는 장점이 있는 반면 다른 검사방법에 비해 결과를 얻는 데 시간이 오래 걸리고, 검사과정이 복잡한 단점이 있다. 배양은 매우 적은 수의 세균만 존재하더라도 검출할 수 있는 민감도가 높은 방법이므로, 성공적으로 배양검사가 이뤄지기 위해서는 검사 전 단계에서부터 주의가 필요하다. 배양을 위한 검체는 호흡기 검체가 가장 흔하며 이외에도 감염 부위에 따라 조직, 체액 및 소변 등도 검체가 될 수 있는데 혈액과 뇌척수액을 제외한 모든 검체는 검사실에 보내기 전에 냉장보관하여야 한다. 검체는 상재균(normal flora)의 오염이 예상되는 검체와 그렇지 않은 검체로 나뉘는데 전자의 경우 객담, 소변 등이 있고, 검체 전처리를 통해 오염균을 제거해야 하며 후자의 경우 뇌척수액이나, 흉수, 농양 등이 있다. 검사실 내에서의 교차오염 또한 오염의 원인이 될 수 있으므로 각 검사실은 이를 막기 위하여 주의를 기울여야 한다.[2] 혈액의 경우 면역력이 극도로 저하된 환자를 제외하면 결핵균 배양을 시행할 필요가 없다.

배양에 사용되는 배지는 크게 고체배지와 액체배지의 두 종류로 나눌 수 있다. 고체배지는 계란성분 배지인 Lowenstein-Jensen 배지가 표준배지이며 Ogawa 배지도 널리 쓰이고 있다. 고체배지 배양법은 오래 전부터 사용하던 방법이라 안정적이지만, 결핵균의 배양 여부를 확인하기 위하여 3-8주의 오랜 시간이 걸리고 일부 항산균이 증식할 수 없는 단점이 있다. 최근 BACTEC MGIT960 (BD)과 BacT/ALERT (bioMerieux)와 같은 상품화된 액체배양 시스템의 사용이 늘고 있다. 액체배지 배양법은 2주 정도가 지나면 결핵균의 배양 여부를 알 수 있으므로 고체배지에 비해 결과보고가 빠르고, 양성률이 높은 장점이 있으나 환경에 있는 비결핵 항산균과 상재균 등에 의한 오염 가능성이 높다. 그리고 고체배지에서만 결핵균이 자라는 경우도 있으므로 배양검사의 민감도를 높이기 위하여 고체배지와 액체배지를 동시에 이용하는 것을 권고한다.[3-5]

국내 항산균 배양 양성 중 비결핵 항산균의 비율이 증가하고 있으므로 동정을 통해 배양된 균이 결핵균인지 비결핵 항산균인지 구별해서 통보해야 한다. 과거에는 고체배지에 자란 균집락의 형태를 관찰하거나 생화학적 방법을 이용하여 결핵균과 비결핵 항산균을 구별하였으나, 최근 분자생물학적 검사법이나 항원검출법과 같은 방법을 이용하는 경우가 많다. 균집락의 형태를 관찰하거나 생화학적 방법은 표준화가 힘들고 검사기간이 오래

걸려 더이상 권고하지 않는다. 검사실은 배양된 균주를 6개월간 보관하여 약제감수성검사 등 추가적인 검사에 대비한다. 비결핵 항산균으로 확인된 경우에는 정확한 임상적 의미를 평가하기 위해 비결핵 항산균 동정 검사를 시행해야 하며, 이에 대비하여 배양된 균주를 6개월간 보관한다.

참고문헌

1. Long R, Ellis E. Introducing the sixth edition of the Canadian Tuberculosis Standards. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007;18:283-4.
2. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory detection and identification of mycobacteria. Document M48-A. CLSI, Wayne, PA., 2008
4. Leber AL. Clinical microbiology procedures handbook, 4th ed. ASM Press, Washington, DC., 2016
5. Jorgensen JH, Pfaller MA. Manual of clinical microbiology. 11th ed. ASM Press, Washington DC., 2016

4. 약제감수성검사

권고요약

- 모든 결핵환자의 첫 배양균주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA).
- 항산균 도말이 양성인 경우 검체를 이용하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성 검사를 시행할 수 있다(IB).
- 이소니아지드 또는 리팜핀에 내성이 검출된 경우 퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA).
- 감수성 결핵 환자에서 3개월 이상 치료 후에도 배양 양성인 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 실시한다(IIIA).

결핵균은 유전자의 자연돌연변이(spontaneous mutation)에 의해 약제내성이 발생하는데 각 약제별로 10^{4}-10^{8}에 하나 정도로 변이 빈도가 매우 낮다.[1] 그러나 부적절한 약제로 치료하거나 환자가 꾸준히 복용하지 않을 경우 항결핵제의 선택압력(selective pressure)하에서 감수성균은 감소하고 내성균은 증식하게 된다. 이와 같이 치료 중 내성균의 비율이 증가하여 발생하는 내성을 획득내성(acquired resistance)이라고 하며, 약제내성 결핵균의 감염으로 발생한 내성을 일차 내성(primary resistance)이라고 한다.[2] 역학적 관점에서는 과거 결핵치료를 받지 않았거나 1개월 미만 치료를 받은 환자에서 발생한 신환자 내성과 과거 1개월 이상 항결핵제를 처방받은 환자에서 발생한 재치료환자 내성으로 구분한다.[2] 세계보건기구에서는 신환자 중 다제내성결핵 비율이 3%를 넘을 경우 모든 환자에 대해서 감수성검사를 시행할 것을 권고하고 있다.[3] 2016년 국내 신환자 중 리팜핀 내성률이 3.4%로 보고되었다.[4] 이소니아지드의 경우 2004년 내성률 조사에 따르면 내성률이 신환자에서 9.9%, 재치료 환자에서 24.1%로 일차 항결핵제 중 가장 높았다.[5]

약제내성은 결핵관리에서 가장 중요한 이슈 중 하나이다. 왜냐하면 대부분의 약제내성 결핵은 잘못된 결핵관리로 인하여 발생하기 때문이다. 또한 내성결핵은 일반결핵에 비해 치료가 어려워 조기 진단을 통해 확산을 방지하는 것이 중요하다. 약제감수성검사는 내성결핵을 진단하고 치료약제를 선정하는데 있어 필수적인 검사이다.

통상감수성검사는 기준농도(critical concentration)의 항결핵제가 포함 또는 포함되지 않은 배지에 결핵균을 접종하여 결핵균의 증식 여부를 보고 약제내성 여부를 판정한다. 일반적으로 내성 결핵균의 비율이 1%를 넘을 경우 약제내성이라고 판단한다.[6] 전통적으로 고체배지를 이용한 비율법(proportion method), 절대농도법(absolute concentration method), 내성비법(resistant ratio method)이 주로 이용되었고 최근 자동화 액체배양 시스템을 감수성검사에 이용하는 검사실이 늘고 있다. 고체배지를 이용한 감수성검사는 대부분의 항결핵제에 대해서 검사가 가능한데 검사시간이 3-4주로 길고 상품화된 배지가 없어 표준화가 어려운 단점이

있다. 반면 액체배지를 이용할 경우 2주 이내에 결과 보고가 가능하여 고체배지보다 신속하게 결과를 얻을 수 있으며 시약이 표준화되어 있어 변동성이 낮은 장점이 있다. 따라서 신속한 결과 확인을 위해 감수성검사는 액체배양 시스템으로 시행하는 것이 권장된다. 다만 액체배지 감수성검사는 이소니아지드와 리팜핀에 대해서만 주로 시행되고 있어 임상의사의 판단에 따라 2차 약제감수성검사가 필요한 경우 고체배지를 이용한 감수성검사를 시행할 수 있다.

통상감수성검사는 검사방법이나 배지에 따라 약제 기준 농도가 다르며 세계보건기구에서 권고하는 기준농도에 따라 시험해야 한다. 약제감수성검사 시 최소한 리팜핀과 이소니아지드에 대해 감수성검사를 시행하여 다제내성 결핵을 검출할 수 있어야 한다. 리팜핀 혹은 이소니아지드에 대한 내성이 검출되면 반드시 퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 감수성검사를 실시하여 효과 있는 약제를 확인해야 한다. 이차 항결핵제는 감수성검사 정확성이 떨어지므로 필요한 경우에만 시행하는 것이 권장된다. 다만 환자 과거력이나 위험요인에 따라 이차 항결핵제를 포함한 감수성검사를 바로 시행할 수도 있다. 항결핵제에 대한 약제감수성검사에 오류가 있을 경우 환자가 불필요한 치료를 받게 되거나 부적절한 치료로 인해 계속해서 주변에 결핵균을 전파시키게 된다. 따라서 질관리가 잘되며 숙련도가 우수한 상위검사실에서 통상감수성검사를 시행하는 것이 권장된다. 아울러 감수성검사는 결핵감염 위험성이 매우 높기 때문에 검사실은 적절한 생물안전시설과 지침을 갖추어야 한다.

약제감수성검사 결과가 간혹 임상 반응과 일치하지 않을 수 있다. 특히 이차 항결핵제는 유효 혈중 농도와 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 간에 큰 차이가 없기도 하다.[6,7] 따라서 이차 항결핵제는 감수성으로 보고되더라도 임상적으로는 내성인 경우가 적지 않으므로 약제감수성검사를 전적으로 신뢰하지 말고 항결핵제의 복용력을 확인하여 임상적으로 내성 약제인지 검토해야 한다. 또한 3개월 이상 치료에도 배양검사에서 지속적으로 양성이거나 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 시행한다.

통상감수성검사는 배양법을 이용하기 때문에 2-4주 정도의 시간이 소요되고 결핵감염의 위험성이 높아 생물안전 시설과 장비가 필요하다. 또한 감수성검사의 질관리가 어려워 상위 검사실에서 시행하는 것이 권장된다. 반면 분자생물학적 방법을 이용할 경우 약제내성을 유발하는 결핵균의 유전자 변이를 검출하여 내성을 신속하게 확인할 수 있다. 검사의 생물안전위험이 높지 않아 일반 결핵검사실에서도 시행할 수 있는 장점이 있다. 다제내성 결핵 진단을 위해서 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속감수성검사가 도입되었는데 평가연구 결과 높은 성능을 보여 세계보건기구는 신속감수성검사가 통상감수성검사를 대체할 수도 있다는 지침을 발표하였다.[8,9] 실제 선진국은 물론 결핵고부담 국가에서도 분자검사를 이용한 감수성검사가 보편화되고 있다. 그러나 아직 신속감수성검사가 기존 검사를 대체하기에는 더 많은 연구와 개발이 필요하고 두 검사법이 상호 보완적이기 때문에 통상감수성검사와 함께 시행하는 것이 권고된다.

신속감수성검사는 내성유발 유전자 변이를 검출하기 위해서 염기서열을 직접 분석하는 것이 표준검사법이지만 line probe assay (LPA) 법을 이용한 시약이 주로 이용된다. 신속감수성검사는 도말 양성인 임상 검체와 배양된

균주로 시행할 수 있으며, 통상감수성검사에 비해 검사 시간을 크게 단축시킬 수 있어 치료 처방을 결정하는데 많은 도움이 된다. 리팜핀에 대한 약제내성은 *rpoB* 유전자와 연관되어 있는데, 95% 이상의 리팜핀 내성균에서 *rpoB* 유전자 돌연변이가 확인되며 대부분의 변이가 짧은 구간(hot spot)에서 발생하므로 검출이 용이하고 검사 정확성이 높다.[1] 이소니아지드의 경우에는 *katG* (50-95%), *inhA* (20-35%), *ahpC* (10-15%) 등의 유전자에서 발생한 돌연변이가 내성과 연관이 있음이 알려져 있어 이들 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 이소니아지드의 내성을 진단할 수 있다.[10] 계통 분석 연구에 따르면 LPA를 이용한 신속감수성검사의 리팜핀과 이소니아지드에 대한 민감도는 각각 96.7%, 90.2%이었고, 특이도는 각각 98.8%와 99.2%이었다.[11]

분자검사법의 도입으로 결핵 진료에 많은 도움이 되고 있지만 한편 결과 해석에 어려움을 겪는 경우가 늘고 있다. 신속감수성검사가 모든 변이를 검출할 수 없으므로 위음성이 발생할 수 있으며 특히 이소니아지드 내성과 관련된 여러 유전자 중에서 일부만 검사하기 때문에 리팜핀에 비해 상대적으로 민감도가 낮다.[11] 유전자 변이에 따라 약제내성정도와 내성 패턴이 달라지기 때문에 신속감수성검사 결과 보고 시 유전자 변이에 따른 해석적 보고(interpretative reporting)가 진료에 도움이 될 수 있다. 예를 들어 *rpoB* 유전자의 S531L 변이를 가진 결핵균주는 리팜핀에 고도내성을 보이며 리파부틴에도 교차내성이 있다. 또한 *inhA* 유전자 변이가 있을 경우 프로치온아미드에 교차내성이 있다. 리팜핀 저도내성(low level resistance) 혹은 경계내성(borderline resistance)을 유도하는 드문 돌연변이가 있으면 통상감수성검사에서는 감수성으로 보고될 수 있다.[12,13] 이런 변이를 가진 균주의 리팜핀 최소억제농도(minimal inhibition concentration, MIC)가 감수성인 균주에 비해서 증가되어 있고, 감수성결핵 표준치료법으로 치료 시 실패 가능성이 높다고 알려졌다.[13] 따라서 이와 같은 돌연변이에 의한 불일치 결과를 위내성(false resistance)로 단정해서는 안 된다.

리팜핀과 이소니아지드 외의 약제에 대해서도 내성연관 유전자가 잘 알려져 있으며 퀴놀론과 주사제에 대한 신속감수성검사 시약이 개발되었다. 최근 세계보건기구에서는 리팜핀 내성 혹은 다제내성결핵이 확인된 경우 이차 항결핵제 신속감수성검사를 초기 검사로 시행할 수 있다고 권고하였다.[14] 국내에서는 아직 이차 항결핵제 신속감수성성검사 이용에 제한점이 있어 시급한 개선이 필요하다고 판단된다.

차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS)은 방대한 유전정보를 분석할 수 있어 여러 질병 진단에 이용되고 있다. 결핵분야에서도 NGS 활용에 대한 다양한 연구가 진행 중이며 실용화 단계에 있다. NGS는 기존 신속감수성검사가 가진 제한점을 극복하고 더 높은 정확성을 보일 것으로 기대된다. NGS를 이용한 감수성 검사는 크게 PCR 후 증폭 산물을 분석하는 방식과 전장유전체분석(whole genome sequencing, WGS) 방식이 있다. 전자의 경우 검사 비용이 저렴하며 결과 판정이 쉬운 장점이 있다. WGS는 내성 외에 역학적 특성 등의 정보를 함께 얻을 수 있는 장점이 있으나 비용이 상대적으로 비싸며 결과 해석이 쉽지 않은 단점이 있다.[15] 최근 WGS 결과를 편리하게 해석할 수 있는 database가 개발되고 있어 활용도가 높아질 것으로 예상된다.

참고문헌

1. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320-30.
2. Caminero JA, ed. Guidelines for the clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420, 2010.
4. Cho KS. Tuberculosis control in the Republic of Korea. Epidemiol Health. 2018;40:e2018036.
5. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:571-6.
6. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. Eur Respir J 2005;25:376-9.
7. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. Eur Respir J 2005;25:564-9.
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 updates, 2016.
9. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin, 2016
10. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. Tuber Lung Dis 1998;79:3-29.
11. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2017;49:1601075.
12. Van Deun A, Aung KJ, Hossain A, de Rijk P, Gumusboga M, Rigouts L, de Jong BC. Disputed rpoB mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19:185-90.
13. Ocheretina O, Escuyer VE, Mabou MM, Royal-Mardi G, Collins S, Vilbrun SC, Pape JW, Fitzgerald DW. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results. PLoS One. 2014;9(3):e90569.
14. World Health Organization. Policy guidance: The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs, 2016.
15. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis: current standards and open issues. Nat Rev Microbiol. 2019;17:533-545.

4. 조직학적 진단

권고요약

- 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IIA).

결핵이 의심되는 병변에서 얻은 조직검체에서 건락성 괴사를 동반한 육아종 염증소견, 거대세포 혹은 상피모양세포, 항산균 등 결핵의 특징적인 소견이 관찰되면 결핵의 진단에 도움이 된다.[1] 특히 폐외 결핵의 경우 병변 부위에 결핵균 수가 비교적 적어 검체에서 항산균이 관찰되지 않는 경우가 많아 조직소견이 결핵을 진단하는데 많은 도움을 준다. 하지만 이러한 소견은 비결핵 항산균 감염, 진균 감염, 브루셀라증, 매독 등에서도 나타날 수 있어 진단에 주의를 요한다.

결핵의 진단을 위한 조직검사를 할 때 조직검체에 대해 항산균 배양검사를 함께 시행한다. 조직검체는 멸균 식염수에 담아야 하고, 검사실에 보내기 전에는 냉장 보관한다. 조직검체로 배양검사를 의뢰하면 배양까지 2-6주의 시간을 요하기 때문에 보조적인 진단방법으로 조직검체에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것이 빠른 진단에 도움을 줄 수 있다.[2,3]

폐외 결핵은 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 결핵균 검사를 하기 어렵고, 역설적 반응(paradoxical response)의 빈도가 폐결핵보다 높아 치료 반응을 평가하기 어렵다. 따라서 치료에 반응이 없을 경우에 내성 여부를 판단하기 위해서 초기 진단을 위한 술기를 시행할 때 조직검체로 배양검사를 시행해야 한다.[4]

참고문헌

1. Jagirdar J, Zagzag D. Pathology and insights into pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, editors. Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 323-44.
2. Park JS, Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Chung JH, Lee CT, et al. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 2010;35:851-7.
3. Lee HS, Park KU, Park JO, Chang HE, Song J, Choe G. Rapid, sensitive, and specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues. J Mol Diagn 2011;13:390-4.
4. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.

5. 기타 검사

1. 흉부 전산화 단층촬영

권고요약

- 도말음성 폐결핵의 경우 흉부X선 검사로 활동성 여부를 판단하기 어려울 때 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIB).
- 결핵과 다른 원인질환의 감별이 어려울 경우 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIB).

결핵의 진단에는 흉부X선 검사가 중요한 역할을 한다. 그러나 활동성 결핵환자에서 흉부X선 검사로 병변 유무를 정확히 판별하기 어려운 경우가 종종 있고, 병변이 보이지만 다른 질환들과의 구별이 어려운 경우도 있다.[1-8] 이 경우 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)이 결핵의 진단에 많은 도움을 준다.[1] 흉부X선 검사에서 흔히 놓치는 결핵 병변은 폐문 및 종격동 림프절 비대, 경한 폐침윤, 반흔에 둘러싸여 있어 비활동성 병변으로 오인되는 활동성 상엽 병변 등이다.[1] 폐 전체에 퍼져 있는 좁쌀 결핵의 경우에도 음영이 미약하면 흉부X선 검사에 나타나기 어려울 수 있다.[3-5] 이러한 병변이 흉부 CT에서는 잘 보여, 흉부 CT는 흉부X선 검사에 비해 결핵의 진단에 보다 높은 정확성을 보인다.[1-8]

폐결핵이 의심되는 환자에서 흉부X선 검사에 음영이 있지만 객담도말 검사에서 음성인 경우 흔히 영상의학적 소견에 근거하여 치료 시작 여부를 결정하게 되는데 이러한 환자의 결핵 활동성 판정 여부에도 흉부 CT는 흉부X선 검사보다 높은 정확성을 보인다. 즉, 흉부 CT에서는 흉부X선 검사와 비교하여 공동이 더 잘 발견되고 소엽중심성 소결절(나뭇가지발아 모양; tree-in-bud appearance) 등 기도를 통한 폐결핵 파급 소견이 뚜렷하게 보이며, 폐 실질뿐 아니라 흉수, 농흉, 기관지흉막루(bronchopleural fistula) 등 흉부X선 검사에서 분명하지 않았던 흉막성 합병증들이 잘 보인다. 이러한 흉부 CT 소견들을 근거로 활동성 결핵과 비활동성 결핵을 보다 정확하게 구별할 수 있다.[2] 폐암 등 다른 폐질환들과 폐결핵을 감별할 때도 흉부 CT가 유용하다. 흉부 CT는 림프절 비대가 있을 때에도 감별에 도움을 주는데 림프절 결핵은 흉부 CT에서 괴사 부위가 테 모양의 조영증강 부위에 둘러싸인 모양으로 나타나는 경우가 많아, 림프절 결핵을 악성종양의 림프절 침범이나 사르코이드증 등과 구별하는 데 도움이 된다.[1,8-10] 따라서, 결핵의 진단 및 타 질환과의 감별, 그리고 결핵 관련 합병증의 평가 및 치료과정의 의사결정에 있어 흉부 CT는 흉부X선 검사의 약점을 보완하는 역할을 한다. 하지만 흉부 CT에서 비교적 명확한 활동성 폐결핵의 소견이 있을 때에도 결핵의 확진과 내성결핵의 진단을 위해 결핵균 검사를 시행해야 한다.

참고문헌

1. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJR Am J Roentgenol 1986;146:497-506.
2. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology 1993;186:653-60.
3. McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, Leitman B, McCauley DI. High resolution CT findings in miliary lung disease. J Comput Assist Tomogr 1992;16:384-90.
4. Oh YW, Kim YH, Lee NJ, Kim JH, Chung KB, Suh WH, et al. High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis. J Comput Assist Tomogr 1994;18:862-6.
5. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. Chest 1996;110:339-42.
6. Im JG, Itoh H, Han MC. CT of pulmonary tuberculosis. Semin Ultrasound CT MR 1995;16:420-34.
7. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. AJR Am J Roentgenol 1997;168:1005-9.
8. Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, McGuinnes G, Rom WN. Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1993;103:1433-7.
9. Suwatanapongched T, Gierada DS. CT of thoracic lymph nodes. Part II: diseases and pitfalls. Br J Radiol 2006;79:999-1000.
10. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. Radiology 1987;164:115-9.

2. 면역학적 진단(결핵균 감염 검사)

권고요약

- 결핵감염검사인 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사는 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 구별할 수 없으므로 활동성 결핵의 진단을 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다(ID).
- 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균 검사가 음성이고 진단이 어려운 경우 결핵균 감염 검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다(IB).

결핵균 감염 여부를 진단하는 방법으로는 전통적으로 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)가 이용되어 왔지만 최근 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)가 도입되어 함께 이용되고 있다.[1]

HIV 음성인 경우 결핵균에 감염된 사람의 약 10%에서만 활동성 결핵으로 진행하므로 결핵균 감염 진단만으로 활동성 결핵을 진단할 수 없다. 또한 활동성 결핵에서도 TST 또는 IGRA가 음성인 경우가 있어 결핵균 감염검사에서 음성이라고 해서 활동성 결핵을 배제할 수 없다. 일반인구에서 결핵균 감염율이 1% 미만인 선진국의 경우 임상적으로 결핵이 의심되어 시행한 결핵균 감염 검사에서 양성일 경우 활동성 결핵의 가능성이 크지만 우리나라와 같이 결핵 감염률이 높고 비씨지가 필수예방접종인 나라에서는 활동성 결핵의 진단에 있어서 결핵균 감염 검사의 유용성은 상대적으로 떨어진다. 그러나 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균 검사가 음성이고 진단이 어려운 경우 결핵균 감염 검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다.[2,3] TST에 비해 IGRA가 활동성 결핵 진단에 민감도와 특이도가 높다는 보고가 있다.[4,5] 체액에서 IGRA를 시행한 22개 연구의 메타 분석에서 체액의 종류에 따라 차이는 있지만 혈액보다 체액을 이용한 IGRA가 민감도와 특이도가 높았다.[6]

결핵균 감염 검사의 적응증과 해석은 잠복결핵감염 단원과 소아청소년 결핵 단원을 참조한다.

1) 투베르쿨린 검사

TST는 결핵균의 배양액으로부터 정제한 purified protein derivatives (PPD)를 피내에 주사하여 이전에 결핵균에 감작된 T 림프구에 의한 지연과민반응이 발생하는지 확인하여 결핵균 감염 여부를 진단하는 검사법이다. TST 검사법은 Mantoux법이 표준 진단법이다. 자세한 검사법과 해석은 소아청소년 결핵 단원을 참조한다.

2) 인터페론감마 분비검사

전통적으로 TST가 결핵균 감염을 진단하는 유일한 진단법이었다. 하지만 2000년대 이후에 IGRA가 결핵감염을 진단하는 새로운 방법으로 개발되었다.[7] 이 검사법은 과거 결핵균에 감작된 T 림프구에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하여 결핵균 감염 유무를 진단하게 된다. 현재 사용되고 있는 검사법은

QuantiFERON-TB Gold Plus® (Qiagen)과 T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec) 등이 있다.

QuantiFERON-TB Gold Plus® 방법은 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10)이 들어있는 튜브 2개, 음성 대조 튜브(Nil), 양성 대조 튜브(Mitogen)에 환자의 말초혈액을 첨가하여 16-24시간 동안 자극하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통하여 인터페론 감마를 측정한다. 인터페론 감마 농도가 0.35IU (international unit)/ml 이상일 경우 양성으로 판정하고, 환자의 면역 상태와 관련된 양성 대조 항원이 0.5 IU/ml 이하인 경우에는 미정(indeterminate)으로 판단한다. T-SPOT.TB®의 경우에는 전혈을 채취하여 그 중 말초 단핵구를 추출하여 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 자극한 후 enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 방법으로 spot의 숫자를 세어서 진단하는 방법이다.

TST에 비해 IGRA의 장점은 첫째, TST는 결과 판독을 위해 48-72시간 후에 한 번 더 방문해야 하지만 IGRA는 한 번의 방문으로 진단이 가능하므로 환자가 편리하다. 둘째, TST는 비씨지 백신이나 비결핵 항산균 감염에 의해서도 위양성 반응을 보일 수 있지만 IGRA는 결핵균 항원만 이용하므로 TST보다 위양성률이 낮다. 그러나 IGRA 또한 위양성과 위음성을 보일 수 있으며 TST와 비교하여 기술적으로 복잡하고 고가인 점을 고려해야 한다. 또한 TST와 마찬가지로 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 구별할 수 없다.[8,9]

참고문헌

1. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection -United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-25.
2. Feng Y, Diao N, Shao L, Wu J, Zhang S, Jin J, et al. Interferon-gamma release assay performance in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. PLoS One 2012;7:e32652.
3. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;65:456-66.
4. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:100-11.
5. Yan L, Xiao H, Han M, Zhang Q. Diagnostic value of T-SPOT.TB interferon-gamma release assays for active tuberculosis. Exp Ther Med. 2015;10(1):345-51

6. Zhou XX, Liu YL, Zhai K, Shi HZ, Tong ZH. Body fluid interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:15284.
7. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. JAMA 2001;286:1740-7.
8. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet 2016;387:1211-26.
9. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16076.

6. 폐결핵의 진단 과정

호흡기 증상으로 내원한 환자의 임상 소견상 폐결핵이 의심되면 먼저 흉부X선 검사와 객담 항산균 도말 및 배양검사 그리고 결핵균 핵산증폭검사를 시행하고 그 결과에 따라 다음과 같이 폐결핵을 진단한다.

1. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료와 경과를 관찰한다.
- 도말 양성 객담을 이용하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성 검사를 시행하거나, 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert 검사를 시행한다.
- 추후 배양검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행한다.

2. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우

- 폐결핵이 아닌 비결핵 항산균 폐질환으로 잠정 진단하고 추후 비결핵 항산균 배양을 확인하고 균동정 검사를 시행한다(부록. 비결핵 항산균 폐질환 단원 참조).

3. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료 후 경과를 관찰한다.
- 추후 배양검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행한다.

4. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우

환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말검사와 결핵균 핵산증폭검사가 음성이면서, 항결핵 효과가 없는 광범위 항생제 치료에 반응이 없고, 진료의사가 전기간의 결핵 치료를 시행하기로 결정한 경우를 도말 음성 폐결핵이라 정의한다. 도말 음성 폐결핵으로 진단하여 결핵 치료 중인 환자에서 배양결과가 양성인 경우에는 결핵으로 확진이 가능하다. 그러나, 배양결과가 음성이더라도 결핵 치료로 임상 증상 및 방사선학적 소견이 호전을 보이면 진료의사가 임상적으로 판단하여 배양 음성 폐결핵으로 최종적으로 진단할 수 있다.

임상증상 또는 흉부X선 검사 소견(과거 흉부X선 사진과 비교)에서 결핵이 의심되나 항산균 도말 음성인 경우 다음과 같은 방법으로 도말 음성 폐결핵을 진단한다.

- 퀴놀론과 아미노글리코시드 등의 항결핵 효과를 보이는 항생제를 제외한 광범위 항생제(broad-spectrum antibiotics)에 대한 치료반응을 살펴본다. 광범위 항생제에 반응이 있을 때에는 결핵치료를 하지 않고 배양 결과를 기다린다.
- 흉부 CT, 유도객담 검사, 기관지내시경 검사, 조직검사 등을 시행할 수 있으며 이러한 검사에서 활동성 결핵을 시사하는 소견이 있을 때 도말 음성 폐결핵으로 진단할 수 있다.

Ⅱ. 결핵의 치료

결핵균은 다른 세균들과 구별되는 독특한 특성 때문에 대부분의 항생제에 듣지 않고 치료 방법 또한 일반적인 세균감염과 다르다. 지금까지 10여 가지의 항결핵제들이 개발되어 사용되고 있으며 결핵 초치료의 경우 이들 약제들을 적절히 병합하여 정해진 기간 동안 꾸준히 복용하면 대부분에서 완치가 가능하다. 그러나 초치료에 실패하여 내성이 증가하여 다제내성결핵이 되면 치료가 매우 어려워질 뿐 치료 성공률 또한 낮다. 그러므로 결핵환자를 치료하는 의사는 결핵균의 특성을 이해하고 치료 원칙에 따라 철저히 치료하여 초치료에서 결핵을 완치하도록 최선을 다해야 한다.

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용하여야 하므로 결핵 환자는 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 도중에 복용을 중단하기 쉽다. 그러므로 결핵환자를 치료하는 의사의 역할은 적절한 항결핵제들을 처방하는 것만으로 충분하지 않고 치료가 끝날 때까지 환자가 처방받은 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여야 한다.

결핵은 전염병이므로 치료 목적은 1) 질환의 완치로 환자의 삶의 질 및 생산성을 회복시키는 것 뿐만 아니라, 2) 활동성 결핵의 전염을 감소시키며 3) 결핵의 재발과 약제 내성의 발생 및 전파를 예방하는 것이다.

1. 항결핵제

항결핵제는 1940년 대에 스트렙토마이신(streptomycin, S), 파스(*p*-aminosalicylic acid, PAS)가 결핵치료에 처음 도입되었고, 이후 이소니아지드(isoniazid, H), 피라진아미드(pyrazinamide, Z), 에탐부톨(ethambutol, E) 리팜핀(rifampin, R) 등 효과적인 항결핵제들이 차례로 개발되어 이들 약제들을 적절히 조합하여 치료하면 대부분의 결핵이 완치가 가능하게 되었다.

항결핵제는 일반적으로 일차 항결핵제(first-line drug)와 이차 항결핵제(second-line drug)로 구분된다. 항결핵 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용이 적어서 초치료 결핵에 사용되는 약제들을 일차 항결핵제라고 하며,

이에 비하여 항결핵 효과가 낮고 부작용이 많아 일차 항결핵제를 내성이나 부작용으로 사용할 수 없을 경우에만 주로 사용되는 약제들을 이차 항결핵제라고 부른다.[1] 일차 항결핵제에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드가 포함된다. 스트렙토마이신은 표준 초치료 과정에서 제외되었으나, 국제보건기구(WHO)의 광범위약제내성결핵(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 정의에서 스트렙토마이신을 이차 항결핵 주사제로 포함시키지 않으므로 정의상 일차 항결핵제로 분류한다. 그러나, 리팜핀 내성 혹은 다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)의 치료에서 이차 항결핵 주사제인 아미노글리코시드(aminoglycosides)나 카프레오마이신(capreomycin, Cm)을 사용할 수 없고, 약제감수성검사 결과에서 내성이 없는 경우에 이들 약물의 대체제로 사용될 수 있으며, 이 경우 스트렙토마이신은 이차 항결핵제로 분류한다.[2]

2017년 국내 지침에서는 항결핵제를 효과와 안전성, 임상 경험, 약제 계열 등을 근거로 제1군부터 5군까지의 5개 군으로 분류하였다. 2019년 WHO개정 지침에서는 다제내성결핵 치료에 사용되는 항결핵제를 새롭게 분류하였는데, 이는 메타분석에서 나타난 개별 약제의 효과에 주로 근거하였다.[2] 본 지침은 WHO의 새로운 항결핵제 분류를 수용하고 국내 현실에 맞게 일부 개작하였다(약제내성결핵의 치료 단원 참조). 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 항결핵제 분류의 배경과 상세한 내용에 대해선 약제내성 결핵의 치료 부분을 참조한다.

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 동시에 그리고 6개월 이상 장기간 투여하여야 하므로 부작용이 발생하기 쉬울 뿐 아니라 어떤 약에 의한 부작용인지 구별하기 어려운 경우가 많다. 그러므로 결핵환자를 진료하는 의료진은 항결핵약제들의 종류 및 효과, 그리고 부작용에 대하여 숙지하고 있어야 하며 치료 기간 동안 부작용이 발생하는지 면밀히 관찰하여야 한다.

1. 항결핵제의 용량과 투약 방법

항결핵제의 투여 용량과 부작용은 표 1과 같다. 비만증 환자에서는 과용량의 위험이 있으므로 이상 체중(ideal body weight)을 고려하여 용량을 감량할 수 있다.

일차 항결핵제는 최대 효과를 위해서 나누어서 복용하는 것보다 하루치 용량을 한 번에 복용하는 것이 좋다. 리팜핀은 고지방식이에 의해 흡수가 억제될 수 있으므로 식사 30분 전 또는 식사 2시간 후와 같은 공복시에 복용하는 것이 바람직하지만 위장 장애가 있을 경우 식후 또는 취침 전에 복용할 수 있다.

2. 이소니아지드 (isonicotinic acid hydrazide, INH, H)

활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한 살균작용(bactericidal effect)을 보이므로 항결핵제 중에서 치료 초기에 핵심적인 약제이다. 한국인은 70% 이상이 이소니아지드에 대한 신속 대사형(rapid acetylator)에 속하기 때문에 우리나라에서는 전통적으로 체중 50kg 이상일 때, 하루 400mg을 복용하도록 권고하였지만, 이 외에

하루 400mg에 대한 명확한 근거는 없다. 또한 우리나라에서 시행한 임상 연구에서 하루 300mg으로 치료한 군과 400mg으로 치료한 군 사이에서 치료 성적에 차이가 없었으므로[3] 외국 지침과 같이 하루 300mg으로 처방하는 것을 권고한다(IIA).[1,4]

이소니아지드의 복용은 피리독신(pyridoxine: vitamin B6) 부족을 초래하여 말초신경병증(peripheral neuropathy)을 일으켜서 손과 발이 저린 느낌(tingling sensation)이 발생할 수 있다. 그러므로 말초신경병증의 위험성이 큰 환자에서는 예방을 위해서 피리독신(10-50mg/day)을 같이 처방한다. 말초신경병증의 위험성이 큰 경우로는 임신, 영양실조, 알코올 중독, 노인, 간질의 기왕력, 만성 신부전, 당뇨병 등이 있다. 간독성이 중요한 부작용이므로 간염의 기왕력과 증상이 있을 경우 주의하여야 한다(특수 상황의 결핵치료 단원 참조).

3. 리파마이신(rifamycin)

리파마이신에는 리팜핀(rifampin, RIF), 리파부틴(rifabutin, RFB) 및 리파펜틴(rifapentin, RPT)이 있다. 이 가운데 가장 흔히 사용되고 중요한 것은 리팜핀으로 이는 강력한 살균 효과를 보이며 이소니아지드와 함께 결핵치료의 가장 핵심적인 약제이다. 리팜핀은 약의 색깔 때문에 약을 복용하고 소변을 보면 오렌지색으로 변색되어 환자가 놀랄 수 있으므로 미리 이야기해 주어야 한다. 드물지만 콘텍트렌즈도 변색시킬 수 있다.

리팜핀은 cytochrome P-450 system의 여러 효소의 강력한 유도체(inducer)로 작용하여 같이 복용하는 약제의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 떨어뜨린다. 그러나 리팜핀이 동반 약에 미치는 영향은 개인 차가 심하므로 모든 약제의 혈중 농도를 지속적으로 측정할 필요는 없지만 치료역(therapeutic margin)이 좁은 약제에 대해서는 모니터링이 필요하다. 리팜핀과 같이 복용 시 용량을 증가시키고 주의해야 할 약제들로는 항부정맥약(quinidine, phenytoin), 와파린(warfarin), 경구 피임약, 스테로이드(glucocorticoids), 인슐린, 경구용 혈당강하제(sulfonylurea) 등이 있다.

항응고제인 와파린을 복용하고 있는 환자에서 리팜핀을 추가하면 prothrombin time을 모니터링하면서 와파린의 용량을 조절하여야 하는데, 용량을 2-3배까지 증가해야 하는 경우도 있다. 리팜핀이 스테로이드의 대사를 항진시켜 조직에 도달하는 양은 50% 가량 감소되므로 스테로이드와 리팜핀을 같이 사용할 경우 스테로이드의 용량을 2배로 증량한다. 경구피임약 또한 리팜핀에 의해 대사가 항진되므로 경구피임약을 복용하고 있는 가임 여성이 리팜핀을 복용할 경우 피임에 실패할 위험이 증가함으로 다른 피임 방법을 고려하여야 한다. 리팜핀이 cytochrome P-450 system에 미치는 효과는 리팜핀을 투여한지 수일 이내에 나타나며 리팜핀을 중단해도 7-14일 가량 지속된다. 그러므로 리팜핀과 상호작용으로 다른 약제의 용량을 증가시켰을 경우, 리팜핀 투여 종료 2주 이내에 늘렸던 용량을 다시 줄여야 한다.

리파부틴은 리팜핀과 같은 계열의 약제로 리팜핀에 비해 약제 상호작용이 적은 장점이 있어 항레트로바이러스 치료 중인 HIV 감염인에서 치료 시 약제 상호작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 우선적으로

사용된다. 리팜핀과 리파부틴 사이에 교차내성이 있는 경우가 매우 흔하므로(>80%), 리팜핀 내성 결핵에서 리파부틴의 일률적인 사용은 권고되지 않고 약제감수성검사에서 리팜핀 내성이지만 리파부틴에 감수성을 보인 경우에 치료에 사용할 수 있다. 리파펜틴은 리팜핀과의 교차 내성이 100%에 이르기 때문에 리팜핀 내성 혹은 다제내성결핵에 사용해서는 안된다.

4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)

에탐부톨은 시신경병증(optic neuropathy)이 가장 심각한 부작용이다. 대부분 양측성으로 오며 증상으로는 시력저하, 적녹 색맹(red-green blindness) 등이 있다. 시신경 부작용은 대부분 투약 2개월 이후에 발생하지만 드물게 투약 초기에 발생하기도 한다. 투약을 중지하면 시력장애가 서서히 회복이 되는 것으로 알려져 있지만 그렇지 않은 경우도 있다. 시신경 부작용은 용량과 투여한 기간과 직접적인 관련이 있으며 15mg/kg/day 이하의 용량을 투여하는 경우에는 시신경병증이 거의 발생하지 않으나, 고용량의 에탐부톨을 투약하거나(25mg/kg/day) 신장기능저하 환자(renal insufficiency patient)에서 위험성이 증가한다. 시력측정이 어려운 환자에서는 꼭 필요한 경우가 아니면 에탐부톨을 사용하지 않는 것이 좋으며 시력장애 발생 시 에탐부톨의 복용을 즉시 중단하고 의료진과 상담하도록 교육하여야 한다.

5. 피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z)

피라진아미드는 초기 염증성 병변(early inflammatory site)과 건락성 괴사 부위(caseous foci)와 같은 산성 환경(acid environment)에 있는 결핵균에 가장 강력한 살균작용을 보이므로 치료 초기에 피라진아미드의 효과가 가장 강력하다. 그러므로 초치료 표준요법에서는 처음 2개월만 피라진아미드를 복용하기를 권고하고 있다.

피라진아미드 복용 시 주로 문제가 되는 부작용은 간독성과 관절통이다. 관절통은 매일 피라진아미드 투약을 받은 환자의 40%까지 발생하는 것으로 알려져 있으며 주로 어깨관절, 무릎관절, 손관절 등 대소 관절 모두 다 통증을 일으킨다. 관절통은 치료 2개월 이내에 주로 나타나며 대부분 증상이 심하지 않고 비스테로이드 소염제(nonsteroid anti-inflammatory drug) 등으로 대증적 치료(symptomatic therapy)가 가능하다. 그러나 대증적 치료에도 불구하고 관절통이 심하면 피라진아미드의 용량을 줄이거나 다른 약제로 교체해야 한다. 피라진아미드는 pyrazinoic acid로 대사가 되는데 이 물질이 신장에서의 요산의 배출을 방해하여 고요산혈증(hyperuricemia)을 흔히 초래하지만 급성 통풍발작(acute gouty arthritis)이 발생하는 경우는 드물다.

기타 부작용으로는 안면 홍조(flushing)가 있으며 드물게 피부의 과민반응과 광선과민증 반응(photosensitivity)에 의하여 태양 노출 부위의 피부가 검붉게 변할 수도 있다. 식욕부진이나 소화장애, 구역 등이 생길 수 있지만 구토는 흔하지 않다.

6. 주사제(Injectable drugs)

아미노글리코시드(aminoglycosides)계 항생제는 결핵균의 단백합성을 저해하여 살균작용을 보인다. 아미노글리코시드계 항생제 중에서 카나마이신(kanamycin), 아미카신(amikacin), 스트렙토마이신(streptomycin)이 항결핵 효과가 있는 것으로 알려져 있고 가장 많이 사용되고 있다. 카프레오마이신(capreomycin)은 폴리펩타이드(polypeptide)계 주사제 약물로 아미노글리코시드계 항생제와 유사한 작용 기전을 가지며 부작용 또한 유사하다. 카프레오마이신은 국내에서 생산되지 않지만, 한국희귀의약품센터를 통해 구입할 수 있다. 이들 4가지 항생제의 결핵균에 대한 MIC(minimal inhibitory concentration)가 비슷하므로 용량 또한 비슷하다.

아미노글리코시드계 및 카프레오마아신 약제들 사이에 교차내성을 보이는 경우가 흔하다. 그러나 약제감수성검사에서 한 가지 약제에 내성을 보이지만 다른 약제에 감수성을 보일 경우 감수성인 약제를 선택할 수 있다.

아미노글리코시드계 주사제는 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루에 한 번 주사하다가 2-4개월 후 또는 균음전 등 임상적으로 호전의 소견이 보이면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄인다. 가장 중요한 부작용은 이독성(cochlear toxicity, vestibular toxicity), 신독성(nephrotoxicity) 및 과민반응이 있다. 일과성인 어지러움증이나 입주위의 감각이상(circumoral paresthesia), 두통 등이 있을 수 있는데, 증상이 심한 경우에는 용량을 감량하여야 한다. 이독성이나 신독성의 위험성은 나이가 많을수록, 용량이 증가할수록 증가한다.

7. 퀴놀론(fluoroquinolones)

퀴놀론계 항생제는 결핵균의 DNA 복제를 억제하여 항결핵 효과를 보인다. 퀴놀론계 약제들은 다른 이차 항결핵제들에 비해 항결핵 효과가 좋고 부작용이 적으므로 내성결핵 치료 처방에서 우선적으로 선택된다. 과거에는 시프로플록사신(ciprofloxacin), 오플록사신(ofloxacin)이 결핵 치료에 사용되었으나 최근 연구에 의하면 퀴놀론계 항생제 중에서 레보플록사신(levofloxacin)의 항결핵 효과가 오플록사신에 비해 더 좋은 것으로 알려져 이들 약제가 주로 사용되면, 시플록사신은 더 이상 사용하지 않을 것을 권고한다.[5] 최근 연구에서는 레보플록사신과 목시플록사신을 퀴놀론계 항생제에 감수성을 보인 다제내성결핵 환자에서 비교한 결과, 3개월 균음전율 및 치료성공율에서 차이가 없었다.[6,7]

퀴놀론계 항생제의 경우, 교차내성이 흔히 있는데 최근 연구에 의하면 오플록사신 내성 균주의 약 30%는 여전히 목시플로사신 등에 감수성을 보였고, 이 경우 목시플록사신을 투여했을 때 더 우수한 임상 결과를 보여주어,[8] 약제감수성검사에서 오플록사신에 내성이더라도 다른 퀴놀론계 항생제에 감수성일 경우 사용할 수 있다.

소아에서 장기간 사용 시 뼈, 연골의 발육에 안정성이 확립되지 않았지만 다제내성결핵의 경우 부작용의 위험성보다 치료 효과가 더 크다고 판단되면 소아에서도 사용할 수 있다(IIIB).[1] 퀴놀론계 약제는 유제품, 제산제에 의해 흡수가 저하되므로 2시간 이상 간격을 두고 복용하여야 한다. 레보플록사신은 신기능 저하 환자에서 용량

조절이 필요하나, 목시플로사신은 신기능 저하 환자에서도 용량조절 없이 사용이 가능하다. 반면에 간기능이 저하되어 있는 환자의 경우에는 레보플록사신이 목시플록사신에 비해 조금 더 안전한 것으로 알려져 있다.[5] 또한, 레보플록사신과 목시플록사신은 QT 간격의 연장을 일으킬 수 있으므로 QT 간격 연장을 초래할 수 있는 약물과 함께 사용 시 주의가 필요하다.

8. 치오아미드(thioamide)

치오아미드계 약제는 결핵균의 mycolic acid 합성을 방해하여 항결핵 효과를 보인다. 치오아미드계 약물로는 에치온아미드(ethionamide)와 프로치온아미드(prothionamide)가 있는데 항결핵 효과가 유사하지만 프로치온아미드가 에치온아미드보다 부작용이 적기 때문에 프로치온아미드가 주로 사용되며 국내에서는 프로치온아미드만 사용 가능하다.

부작용으로 위장장애가 주로 나타나며 약 30%에서 나타난다. 입안의 금속 냄새(metallic taste), 구역, 구토, 식욕감퇴, 복통을 일으킬 수 있으며 식사와 함께 투약하거나 자기 전에 투약하면 증상이 완화될 수도 있다. 위장장애가 심하면 하루 250mg씩 수일 사용해 보고 괜찮으면 250mg씩 하루 2회로 증량하는 방법을 시도해 볼 수 있다. 복용하기 힘들어하면 오렌지 쥬스나 우유와 함께 복용하면 좋은 경우가 있다. 갑상선 기능저하증이 발생할 수 있으며, 특히 파스(*p*-aminosalicylic acid, PAS)와 함께 복용 시 빈도가 증가한다. 이는 대부분이 가역적이다.

9. 시클로세린(cycloserine, Cs)

시클로세린은 결핵균의 세포벽 합성을 억제하여 항결핵효과를 보인다. 중추신경계 장애가 가장 흔한 부작용으로 두통, 어지러움, 불안증을 일으킬 수 있으며 심한 경우 정신병, 간질 증상을 일으키기도 한다. 중추신경계 부작용은 알코올 중독, 우울증, 불안증, 정신병, 간질 발작 및 신기능의 장애가 있는 환자에서 더 발생한다. 그러므로 부작용의 위험성이 큰 사람에서 사용 시 주의가 필요하다. 또한 치료 중 가족들에게 환자가 어떠한 우울증이나 성격이상을 보이면 즉시 의료진에게 알리도록 교육하여야 한다.

시클로세린은 이소니아지드와 마찬가지로 피리독신 길항제로 작용하므로 시클로세린의 신경계 부작용을 예방하거나 치료하기 위해 피리독신을 같이 복용하여야 한다(50mg/250mg of cycloserine).

10. 파스(*p*-aminosalicyclic acid, PAS)

파스는 통상 복용 용량이 많고 식욕감퇴, 오심, 구토와 복부 불쾌감, 설사 등의 위장관 부작용이 흔하다. 과거에 사용되었던 정제보다 과립형(granular form)이 위장장애를 줄여주어 복용하기가 훨씬 편하므로 현재는 과립형

으로 투약한다. 일반적으로 하루 10g을 3회에 나누어 음식과 함께 또는 식후에 복용한다.

11. 리네졸리드(linezolid, Lzd)

리네졸리드는 oxazolidinone계 항생제로 소규모 사례 연구, 체계화된 문헌 고찰과 메타분석,[9,10] 제2상 무작위 대조군 연구를[11,12] 통해 다제내성결핵 치료에 강력한 효과가 입증되었다. 적절한 용량과 사용기간은 아직 확립되지 않았으나 부작용과 치료 효과를 고려하여 주로 하루 600mg이 사용되지만, 최근에는 하루 300mg을 사용할 경우 부작용은 더 줄이면서 비슷한 치료효과를 얻을 수 있다는 결과들도 보고되었다.[13,14] 리네졸리드의 권고 용량은 하루 600mg이며, 부작용이 발생하면 용량을 감량하여 하루 300mg 혹은 격일 600mg을 투여한다.

리네졸리드 사용 시 발생할 수 있는 부작용에 대한 주의 깊은 관찰 및 적절한 치료가 필요하다. 가장 중요한 부작용은 골수억제와 말초신경병증 및 시신경병증이다. 골수억제는 리네졸리드를 10일 이상 사용한 경우에 흔하게 발생할 수 있으며 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 모두 생길 수 있으나, 가역적이어서 투약을 중단하면 대분분 회복된다. 말초신경병증이나 시신경병증은 장기간 투여한 경우에 발생할 수 있으며, 투약을 중단한 경우에도 회복되지 않을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 최근 국내 광범위 약제내성 결핵환자를 대상으로 하루 300mg의 리네졸리드를 투약했을 때, 비교적 저용량에도 불구하고 27%의 환자가 말초신경병증 및 시신경병증으로 인해 중도에 리네졸리드 투여를 중단해야 했다.[11] 이밖에 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 두통 등이 있으며 수면장애, 변비, 발진, 현기증 및 드물게 횡문근융해증이 발생할 수 있다. 리네졸리드를 복용 중인 환자에게는 비타민 B6을 함께 투여할 수 있다. 투석환자나 신기능이 저하된 환자에서도 용량 조절을 하지 않는다.

12. 델라마니드(delamanid, Dlm)

델라마니드는 nitro-dihydro-imidazooxazole 계통의 약제로 결핵균 세포벽을 구성하는 mycolic acid의 합성을 억제하여 작용한다. 델라마니드는 제2상 무작위 위약 대비 연구와 후속 관찰 연구에서 2개월째 배양음전율과 최종 치료 성공률, 사망률 감소에 좋은 효과를 보였지만,[15,16] 제3상 연구에서는 그 효과를 입증하지 못하였다.[17] 용법은 100mg을 하루 2회, 6개월(24주) 동안 음식과 함께 복용한다. QT 간격 연장이 발생할 수 있어 투여하기 직전과 복용하는 동안 이에 대한 검사 및 모니터링이 필요하다. 금기증으로는 혈청 알부민이 2.8g/mL 미만인 경우와 cytochorome 3A 유도체(carbamazepine, rifamycin 계) 복용자이다.

13. 베다퀼린(bedaquiline, Bdq)

베다퀼린은 diarylquinoline계 중 항결핵효과가 가장 강력한 약제로 ATP synthase의 기능을 억제한다. 베다퀼린은 제2상 무작위 위약 대비 연구에서[18] 나타난 항결핵 효과를 근거로 2012년 결핵약제로 승인되었다. 초기에는 과도기 지침에[19] 의거하여 기존의 약제로 치료가 어려운 다제내성결핵 환자 치료에 추가하여 사용되었고, 이러한 경험들을 통해 효과와 안전성에 대한 근거가 축적되었다.[20,21] 최근엔 기존 핵심약제인 주사제를 대체하여 사용하였을 때 주사제 사용군에 비해 치료 실패율을 감소시킬 수 있음이 보고되었다.[22] 용량은 하루 400mg으로 매일 2주간 사용 후 하루 200mg 주 3회로 22주간 유지하여 6개월(24주)간 사용하며 음식과 함께 복용할 때 흡수가 좋다.

부작용으로 QT 간격 연장 등 부정맥, 간기능 장애 등이 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 경증 및 중등도의 신기능 저하환자에서는 용량 조절이 특별히 필요하지 않으나, 중증의 신기능 저하환자에서의 사용은 주의를 요한다.

14. 클로파지민(clofazimine, Cfz)

클로파지민은 한센병 치료제로 in vitro 연구와 동물 모델 연구에서 항결핵 효과를 보여 주었다. 메타분석 연구에서 비교적 우수한 항결핵 효과가 있다는 보고와[23] 미약하다는 보고가[24] 함께 있어 아직 항결핵 효과에 대한 근거는 충분하지 않고 추후 연구들이 필요하다. 중국에서 시행된 무작위 대조군 연구에서 기존 처방에 클로파지민을 추가한 군이 대조군에 비해 치료성공율이 높게 나타났다.[25] 항결핵제로서의 적정 용량은 아직 확립되어 있지 않으나, 통상 100mg/day로 사용한다. 부작용으로 위장장애와 심한 피부변색이 있으며, 햇빛에 대한 민감도가 증가(photosensitivity) 햇빛 노출을 최소화하는 노력이 필요하다.

15. 아목시실린과 카바페넴(amoxicillin-clavulanic acid, carbapenem)

베타 락탐계 항생제는 결핵균의 beta-lactamase에 의해 급속히 가수분해되지만, beta-lactamase 억제제인 clavulanic acid와 함께 사용될 때 가수분해가 억제되며,[18] 카바페넴계 항생제는 생체 내외의 실험을 통해 일정 부분 항결핵효과가 있는 것으로 알려져 있다. 최근 연구에서는 메로페넴과 beta-lactamase억제제인 clavulanic acid가 동시에 사용되었을 때, 다제내성결핵과 광범위약제 내성결핵에서 효과가 있음을 보여주었다.[19,20] 현재 clavulanic acid는 amoxicillin을 함유한 약제의 형태로만 사용이 가능하다. 따라서 필요한 경우라면 amoxicillin-clavulanic acid와 카바페넴을 함께 사용할 것을 권고한다.[2]

표 1. 항결핵제의 용량과 투약방법

항결핵제	용량(최대 용량)	투여 방법	주요 부작용
Isoniazid	5mg/kg (300mg)	하루 한번, 공복시 300mg	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
Rifampin	10mg/kg (600mg)	하루 한번, 공복시 450mg (< 50kg) 600mg (≥ 50kg)	간독성, 독감양 증후군 (flu-like syndrome), 피부과민반응, 혈소판 감소증, 위장장애, 체액색조변화
Rifabutin	5mg/kg (300mg)	하루 한번, 공복시 또는 식후 300mg	간독성, 호중구 감소증
Ethambutol	15–20mg/kg (1,600mg)	하루 한번, 공복 시 또는 식후	시신경병증 (시력저하 및 색각의 변화)
Pyrazinamide	20–30mg/kg (2,000mg)	하루 한번, 공복 시 또는 식후 1,000mg (<50kg) 1,500mg (50–70kg) 2,000mg (≥ 70kg)	간독성, 관절통, 위장장애
Kanamycin Amikacin Streptomycin Capreomycin	50세 미만 : 15mg/kg (1,000mg) 50세 이상 : 10mg/kg (750mg)	근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
Levofloxacin	750–1000mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
Moxifloxacin	400mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후	
Ofloxacin	800mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후 400mg 하루 2회	
Linezolid	600mg	하루 한번, 경구 혹은 정맥 주사	골수억제, 말초신경염, 시신경염, 위장장애
Clofazimine	100mg	하루 한번, 100mg	피부 색조 변화, 체액 색조 변화, 피부 광과민증, 위장장애,
Cycloserine	15mg/kg (1,000mg)	하루 2회, 공복 시 500mg (< 50kg) 750mg (50–70kg) 750–1,000mg (≥ 70kg)	우울증, 정신장애
Prothionamide	15mg/kg (1,000mg)	하루 2회, 공복 시 또는 식후 500mg (< 50kg) 750mg (50–70kg) 750–1,000mg (≥ 70kg)	간독성, 위장장애

항결핵제	용량(최대 용량)	투여 방법	주요 부작용
Bedaquiline		첫 2주간 하루 400mg, 이후 22주 동안 200mg을 주 3회 복용	심전도 이상(QT간격 연장), 간독성, 위장장애, 두통, 관절통
Delamanid	200mg	100mg 하루 2회, 음식과 함께 복용	위장장애, 심전도 이상 (QT간격 연장), 어지러움
PAS (*p*–aminosalicylic acid)	150mg/kg (12g)	하루 3회, 식후 3.3g (pack), 3회	오심, 구토, 복부불쾌감, 식욕부진, 간독성
Imipenem–cilastatin		1,000mg, 하루 2회, 정맥주사	설사, 울렁거림, 경련발작
Meropenem		1,000mg, 하루 2회, 정맥주사, 하루 3–4회 125mg의 clavulanate을 동시에 사용한다.	설사, 울렁거림, 구토
Amoxicilin–clavulanate		Amoxicillin 1000mg과 clavulanate 125mg을 하루 2회	설사, 울렁거림, 구토, 복통

*: modified from reference 2. 최대량이 표시되지 않은 경우는 권고량이 최대용량임. 소아 용량은 소아청소년 결핵단원 참조

2. 결핵 치료의 원칙

결핵 치료실패의 가장 중요한 원인은 결핵균이 항결핵제에 대해 약제 내성을 획득하는 것이다. 약제 내성이 발생하는 기전은 각 약제의 작용기전에 관여하는 유전자의 돌연변이 때문이다. 약제 내성을 유발하는 돌연변이는 각 약제에 따라 일정한 비율로 발생한다. 예를 들어 결핵균이 이소니아지드에 대해 내성이 발생할 확률은 약 백만 분의 일(10^{-6}) 정도이다. 그러므로 한 가지 약제만으로 결핵 환자를 치료할 경우 대부분의 약제감수성 결핵균은 사멸하여 일시적으로 호전을 보이지만 소수의 약제 내성균은 지속적으로 증식하여 치료에 실패하게 된다(획득 내성, acquired resistance). 그러나 작용기전이 다른 여러 가지 항결핵제들을 동시에 복용하면(병합요법) 한 가지 약제에 내성을 보이는 결핵균이 있다고 하더라도 다른 약제에는 감수성을 보이므로 대부분에서 치료에 성공하게 된다. 병합요법의 또 다른 효과는 인체 내에서 결핵균이 증식하는 형태와 각각 항결핵제의 특이적 작용기전에 근거한다. 즉, 산소 분압이 높은 세포 밖에서 신속하게 증식하는 결핵균에는 살균(bactericidal) 능력 이 높은 이소니아지드가 효과적이다. 이소니아지드는 질환 초기의 감염력을 감소시키며 내성 발현을 억제한다. 결핵균이 천천히 증식하는 산소 분압이 낮은 세포 내에서는 피라진아미드가, 섬유화 병변에서는 리팜핀이 가장 효과적이다. 그러므로 서로 다른 기전으로 작용하는 항결핵제들을 병합하면, 초기에 신속하게 결핵균을 제거하고, 내성 발생을 예방하며, 재발의 위험을 감소하는 효과를 기대할 수 있다. 결핵균은 다른 세균들에 비하여 특징적으로 증식 속도가 매우 느릴 뿐 아니라 일부는 간헐적으로 증식하기도 한다(intermittent growth). 항결핵제들은 결핵균의 대사과정에 관여하여 항균효과를 나타내므로 대사를 중단한(증식하지 않는) 결핵균에는 효과가 없다. 그러므로 간헐적으로 증식하는 균까지 모두 살균하기 위해서는 6개월 이상 장기간의 치료가 필요하다. 그러므로 불규칙하게 항결핵제들을 복용하거나 치료 도중에 복용을 중단하면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하기 쉽다. 결핵 병소에 소수의 결핵균은 휴지기 상태(dormant state)에 있을 수 있으며 이들은 항결핵제에 듣지 않는다. 그러므로 결핵 치료를 종결하고 오랜 기간이 지난 뒤에 휴지기 상태에 있던 결핵균이 재활성화 되어 결핵이 재발할 수 있다. 그러므로 결핵치료는 다음과 같은 원칙 하에 시행되어야 한다. 1) 내성 발현을 예방하기 위해서 적어도 3가지 이상의 여러 항결핵제들의 병합요법이 필요하다. 2) 충분한 항결핵 효과를 얻기 위하여 정확한 용량으로 항결핵제들을 처방해야 하며, 일차 항결핵제의 경우 최고 혈중 농도가 중요하므로 1일 1회 복용하여야 한다. 3) 환자는 처방된 항결핵제들을 규칙적으로 6개월 이상 장기간 복용하여야 한다.

3. 결핵 초치료

권고요약

- 결핵 초치료의 표준처방은 2HREZ/4HR(E)이다. 약제감수성검사 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 중단을 고려한다(IIB).
- 결핵 초치료 환자에서 치료 시작 시 흉부X선에서 공동이 있고, 치료 2개월 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다(IIB).

1. 초치료 처방

1) 결핵 초치료 대상자

결핵치료는 세균학적 또는 임상적으로 결핵으로 진단된 환자에게서 시작한다. 1) 이전에 결핵치료를 받은 적이 없거나, 2) 1개월 미만의 결핵치료를 받은 환자를 초치료 환자(new patient)로 분류한다.

2) 결핵 초치료 처방

결핵 초치료는 2개월의 초기 집중치료기(initial intensive phase)와 4개월의 후기 유지치료기(maintenance phase)로 구분된다(2HREZ/4HR(E)). 2개월의 초기 집중치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(HREZ)를 동시에 복용하여 급속히 증식하는 대부분의 결핵균을 신속히 제거하여 균음전과 임상증상의 호전을 가져온다. 이어지는 4개월의 유지치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨(HRE)을 동시에 복용하여 천천히 간헐적으로 증식하는 결핵균의 집단을 제거하여 재발을 예방한다. 초치료 시 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다(9HRE).[1,29,30]

결핵 치료는 여러 가지 약들의 병합요법이 필요하기 때문에 복용해야 할 약의 개수가 많다. 이는 복용의 불편함 초래하여 투약의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 최근 국내에서도 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드의 4가지 약제들의 고정용량 복합제(fixed dose combination)와 이소니아지드, 리팜핀의 2가지 약제로 구성된 고정용량 복합제가 생산 판매되고 있다. 국내에서 현재 사용 가능한 4제 고정 용량 복합제는 1정에 75mg의 이소니아지드, 150mg의 리팜핀, 275mg의 에탐부톨, 400mg의 피라진아미드가 포함되어 있다. 이에 비해 2제 고정 용량 복합제 1정은 150mg의 이소니아지드와 300mg의 리팜핀으로 구성되어 있다(표 2). 최근 고정용량 복합제를 사용한 연구들에서 기존의 복용 방법에 비해 열등하지 않은 결과를 보여주어[31,32] 복용 약의 개수로 인해 투약 순응도가 떨어지는 환자에게 있어서 고정용량 복합제를 고려할 수 있다.[33]

표 2. 체중에 따른 4제 고정용량 복합제의 처방

이소니아지드(75mg), 리팜핀(150mg), 에탐부톨(275mg), 피라진아미드(400mg) 복합제 수량	환자체중 (Kg)
2정	30–37
3정	38–54
4정	55–70
5정	> 70

국내의 초치료 환자의 이소니아지드 내성률은 10%로, 과거에는 초치료 환자에서 약제감수성검사를 시행하지 않은 상태에서 이소니아지드 내성 가능성을 고려하여 에탐부톨을 치료 종료 시까지 지속하여 사용하였다. 하지만 현재는 모든 초치료 환자에서 결핵균 배양 양성인 경우에 약제감수성검사를 시행하고 있으므로 이소니아지드 및 리팜핀 감수성이 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 사용을 중단할 수 있다(IIB).[29] 그러나 약제감수성검사 결과가 확인되지 않았거나 균음성 결핵인 경우에는 에탐부톨을 치료 종료 시까지 사용한다. 약제내성 결핵 환자로부터 전염되었을 것으로 추정되는 초치료 환자의 경우에는 전염원이 되는 환자의 균주의 약제감수성검사 결과에 근거하여 개별적으로 처방하고 추후 약제감수성검사 결과에 따라 처방을 수정한다.

3) 초치료 기간의 연장

일반적인 폐결핵의 초치료 기간은 6개월(2HREZ/4HR(E))이며, 대부분의 경우 완치가 된다. 치료 기간의 연장을 요하는 명확한 기준은 없다. 주 2-3회의 간헐요법을 시행한 국외 연구 결과에서 치료 전 흉부X선에서 공동이 있고 동시에 집중치료기 2개월 완료 시점에서 시행한 객담배양검사가 양성인 경우에는 재발률이 증가하므로 유지치료기를 3개월 연장하여 총 9개월 치료를 제시한 바 있다.[1] 최근 국내연구에서 흉부X선에서 공동이 있고 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양 양성이 유의한 치료 종료 1년 이내의 재발에 대한 위험인자로 보고되었다.[34] 그러나 이 연구는 단일기관의 후향적 연구이며, 재발 환자 수가 많지 않고, 3개월 연장 치료를 한 경우에 대한 결과가 없다. 따라서 본 지침에서는 흉부X선에서 공동이 있고 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양 양성인 경우 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있지만, 치료 기간에 대해서는 개별 환자의 상황을 감안하여 신중히 결정해야 한다고 권고한다(IIB).

2. 치료 중 경과 관찰

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 장기간 복용하여야 하므로 결핵환자를 치료하는 의사는 항결핵제의 부작용에 대해서 숙지하고 있어야 하며 환자 교육과 적절한 부작용감시를 통해 부작용 발생 시 조기에 진단하여 적절히 조치하여 한다. 특히 환자의 낮은 치료 순응도(compliance)가 치료 실패의 가장 중요한 원인

이므로 모든 결핵 환자는 신고와 함께 적절하게 관리 받을 수 있도록 조치하여야 한다(환자 관리 단원 참조).

1) 치료 전 검사

권고요약

- 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고 시력 검사 등의 기저 검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 전에 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사 등을 확인하고 가임 여성의 경우 임신 여부를 확인하여야 한다(IIIA).

결핵 치료 전 병력청취를 통하여 간질환과 같이 항결핵제에 의한 부작용의 위험성이 높은 기저질환이 있는지 알아보고 현재 사용하고 있는 약제 중 항결핵제과 상호작용을 일으킬 수 있는지 확인해야 한다. 음주력이 있거나 흡연 중이면 금주와 금연을 권고한다. 이전에 결핵 치료를 받았던 경우에는 그 당시 항결핵제의 부작용이 있었는지 알아보아야 한다. 치료 전에 일반혈액검사, 간기능, 신장기능검사 등을 시행한다. 간기능 이상 혹은 간염의 과거력이 있는 경우 B형과 C형 간염검사 등을 시행한다. 또한 HIV 감염의 위험요소가 있는 환자의 경우 HIV 감염검사를 시행하고, 가임 여성의 경우 임신여부를 확인한다. 환자의 기저질환과 상황에 따라 필요한 추가 검사를 시행한다. 에탐부톨을 사용하는 경우 환자에게 시각장애 유무를 확인하고, 이상이 있는 경우 안과 검사(시력, 색각)를 실시한다. 청각이나 균형감각에 장애가 있는 환자가 아미노글리코시드계 항결핵제를 사용해야 할 경우 청력과 균형검사를 시행한다.

2) 추구 검사

모든 환자는 치료 반응과 약제 부작용에 대한 평가가 정기적으로 이루어져야 하며, 이러한 평가를 통해 약제 부작용을 조기에 발견하고 치료를 잘 종결할 수 있다. 몸무게는 매달 측정하여 몸무게에 맞게 항결핵제의 용량을 조절해야 한다.

(1) 객담 검사 및 약제감수성검사

권고요약

- 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우, 치료 시작 후 도말과 배양검사가 2회 연속 음성이 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양검사를 시행하고, 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양검사를 추가로 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 시작 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제감수성검사를 추가로 시행하여야 한다(IIIA).

결핵 치료 중 치료 효과 판정의 가장 확실한 방법은 추구 객담 검사에서 균음전을 확인하는 것이다. 결핵균 양성(도말 혹은 배양검사 결과 양성) 폐결핵 환자의 경우 치료 시작 후 도말과 배양검사가 2회 연속 음성으로 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양검사를 시행하고[1] 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행한다(IIIA).

결핵 치료 도중 균음전이 되었더라도 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 객담 도말 및 배양검사를 추가로 시행한다. 치료 중 객담 도말 및 배양검사에서 항산균이 검출될 때 비결핵 항산균의 가능성을 고려하여야 한다. 결핵 치료 중 객담에서 비결핵 항산균이 간혹 검출되는데 대부분은 오염균(contamination)이나 상재균(colonizer)이다.[35] 그러므로 폐결핵은 치료가 잘 되고 있는 환자에서 객담에서 비결핵 항산균이 검출된 경우를 결핵균으로 오해하여 치료 실패로 진단하는 오류를 범해서는 안된다.

치료 3개월 후에도 배양 양성이 지속되거나, 배양 음성에서 양전되는 경우에는 약제감수성검사를 반복 시행하는 것을 권고한다. 이 경우 4개월 치료 후 시행한 객담검사에서 배양양성으로 치료 실패로 진단될 경우 재치료의 처방에 도움을 받을 수 있기 때문이다.

치료 2개월 치료 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우 치료 실패의 위험성이 커지므로 다음과 같은 경우를 확인해 보아야 한다.[1,23] 첫째, 집중 치료기에 환자가 항결핵제들을 적절히 복용하지 않았다. 둘째, 환자가 광범위한 공동형성과 균양이 많아 호전이 느리다. 셋째, 순응도를 떨어뜨리거나 반응을 방해할 만한 동반질환이 있다. 넷째, 일차 항결핵제에 반응하지 않는 약제 내성균을 환자가 가지고 있다.

(2) 흉부X선 검사

권고요약

- 흉부X선 검사 단독으로 치료 반응을 평가하지 않는다(ID).

흉부X선 검사는 검사가 쉽고 폐 병변의 정도를 잘 보여주고 결과를 바로 알 수 있기 때문에 폐결핵의 경과 관찰 방법으로 널리 이용되고 있다. 그리고 균 음성 폐결핵(radiologically active tuberculosis)의 경우 경험적으로 치료를 시작하고 1-2개월 후에 흉부X선 소견이 호전되면 폐결핵으로 진단하는데 도움이 된다.

그러나 흉부X선 검사 만으로 결핵 치료에 대한 반응을 평가하지 않는다.[1,23,24] 결핵 치료로 결핵균은 사라졌으나 섬유화가 많이 진행된 경우 방사선 소견이 늦게 호전되거나 뚜렷하지 않을 수 있고, 결핵 이외의 원인(동반된 폐암, 폐렴, 기관지 확장증, 공동성 병변의 출혈, 과민반응 등)으로 임상소견과 방사선 소견이 호전되지 않거나 악화될 수 있다.

(3) 역설적 반응(paradoxical reaction)

결핵치료를 하는 도중에 치료 실패가 아니면서 면역반응이 증가되어 일시적으로 임상증상 및 방사선 소견이 악화될 수 있는데 이를 역설적 반응이라고 부른다. 이러한 반응은 HIV 감염인에서 잘 나타나지만 HIV에 감염

되지 않은 결핵환자에서도 관찰될 수 있다. 고열, 림프절염의 악화 또는 새로운 림프절염의 발생, 중추신경계 병변의 악화, 폐결핵 병변의 악화, 흉수의 증가 등이 일시적으로 나타나며 시간이 지나면 소실되며 치료 방침을 바꿀 필요가 없다. 환자가 항결핵제들을 적절히 복용하고 있고 추구 객담도말 및 배양검사에서 음성이고 다른 질환의 가능성이 거의 없을 경우 역설적 반응으로 잠정 진단하고 결핵 치료 처방을 변경하지 말고 임상경과를 관찰할 수 있다.[1] 최근에 시행된 458명의 흉막결핵을 대상으로 한 국내의 다기관 연구에 따르면 흉막결핵의 16%에서 역설적 반응이 나타나고 발생시기는 결핵 치료 2개월 이후이며 기존 흉수의 악화가 가장 흔한 형태인 것으로 보고하였다.[36] 림프절 결핵의 역설적 반응에 대해서는 폐외 결핵편을 참고한다.

(4) 검사실 검사

치료 전 검사실 검사에서 이상 소견을 보이지 않고 임상적으로 약제 부작용이 의심되지 않으면 반복적인 혈액검사가 필수적이지 않다. 그러나 비정상 소견이 관찰되면 치료 초기에는 자주 반복적으로 검사하고 검사 소견이 안정되면 검사 간격을 늘려서 확인하도록 한다. 또한 기저 간기능 검사상 이상이 있거나 B형 간염 바이러스 항원 양성자 혹은 간질환 발생 위험이 높은 환자는 치료 초기에는 자주 검사하고 안정적인 경우 검사기간 간격을 늘려서 간효소 수치를 확인하여야 한다.[1]

3) 치료 중단 시 대처방법

항결핵제의 부작용이 발생하거나, 환자가 자의로 복용을 중단하는 등 여러 가지 이유로 결핵 치료 도중 치료가 중단될 수 있다. 이 경우 빨리 치료가 중단된 원인을 찾아서 해결해 주고 치료를 다시 시작해야 한다. 치료 중단 후 치료를 다시 시작하는 환자는 대부분 원래의 감수성을 그대로 유지하고 있으므로 치료를 처음부터 다시 시작하든지 치료 기간을 연장한다. 이런 결정은 치료가 중단된 기간, 결핵균의 양, 치료 중단 시기에 따라 달라진다. 치료 중단 환자의 치료 지침은 아직까지 근거가 부족하므로 환자에 따라 개별화하여 적용해야 한다. 다음은 미국흉부학회에서 제시한 가이드라인[1]을 수정 적용한 것으로 초치료 환자가 6개월 표준요법으로 치료하던 중 치료가 중단된 경우의 치료 방법이다.

(1) 초기 집중치료기 때 중단

치료 중단기간이 14일 미만이면 약물치료를 계속 유지하면서 초기 집중치료 기간 동안 복용해야 하는 약제들을 모두 복용한 후 유지기로 넘어간다. 그러나 치료 중단기간이 14일 이상이면 처음부터 치료를 다시 시작한다.

(2) 유지기 때 치료 중단

총 유지기 용량의 80% 미만을 복용한 후에 중단하였고 중단 기간이 2개월 미만이면 유지기를 연장해서 남은 용량을 모두 복용하고 중단 기간이 2개월 이상이면 처음부터 다시 치료를 시작한다. 총 유지기 용량의 80%

이상을 복용하였다면 치료 시작 시 도말 음성이었으면 치료를 종결하고 도말 양성이었으면 유지기의 남은 용량을 모두 복용하고 종결한다.

치료 중단 후 다시 치료를 시작하게 되면, 약제내성(획득 내성)이 발생하여 치료에 실패할 위험성이 증가하므로 반드시 객담배양검사와 약제감수성검사를 시행해야 한다. 특히 결핵 치료 초기(결핵균의 양이 많은 시기)에 중단되거나 치료 중단을 자주 할수록 약제 내성균이 선택적으로 증식하여 치료에 실패할 위험성이 더욱 증가한다.

4) 치료 판정 및 보고

결핵 치료에서 치료 성공 혹은 실패의 가장 중요한 지표는 균음전 여부이다. 본 진료 지침에서는 치료 결과의 판정을 국제보건기구(WHO)의 정의를 기준으로 따르며[36] 초치료 환자의 치료 결과의 정의는 표 3을 참조한다 (내성 결핵 및 다제내성결핵 환자의 경우는 표 2의 판정 기준에서 제외됨).

치료 실패(treatment failed)는 치료 개시 후 4개월 후 또는 그 이후에 시행한 배양이 지속적으로 양성인 경우를 의미한다. 초치료 중간에 약제감수성검사 결과에서 다제내성결핵이 확인된 경우는 더 이상 치료 실패로 판정하지 않는다. 치료 종결 시, 마지막 달에 시행한 객담 배양이 음성이고, 그 전에 적어도 1회 이상 균배양이 음성인 경우를 완치(cured)로 정의한다. 반면에 치료를 종료했으나, 치료 실패의 기준에 맞지 않고 치료 종결 시 마지막 달의 도말 및 배양이 음성인 결과가 없으면서 그 전에 적어도 1회 이상 도말 및 배양 음성인 경우를 치료 완료(treatment completed)로 정의한다. 일반적으로 완치와 완료인 경우를 치료 성공(treatment success)으로 판정한다. 진단이 되었으나 치료를 시작하지 않았거나, 2달 연속 치료가 중단된 경우는 추적 방문 중단(lost to follow up)으로 정의한다. 한편, 치료 결과를 알 수 없거나 다른 기관으로 전출(transferred out)된 경우는 평가 미정(not evaluated)으로 판정한다.

표 3. 초치료 결과의 분류

완치	치료 종결 후(마지막 달) 시행한 객담 배양이 음성이며 그 전에 한 번 이상 배양이 음성이었던 경우
완료	치료를 종결하였지만 치료 실패의 증거가 없고, 치료 종결 후(마지막 달)의 객담 도말 및 배양 음성 결과가 없지만 이전의 도말 및 배양검사가 적어도 1회 이상 음성인 경우
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

참고문헌

1. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603-662.
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva. World Health Organization, 2019.
3. Park IN HS, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y et al. Comparison of Effectiveness and Adverse Reactions between Isoniazid 300mg and 400mg in Korean Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tubercle and lung disease 2006;60:5.
4. Treatment of tuberculosis guideline, fourth edition (WHO). 2010.
5. Drug-Resistant Tuberculosis, 3rd Edition, CURRY INTERNATIONAL TUBERCULOSIS CENTER. 2016.
6. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:858-864.
7. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, et al. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:364-370.
8. Jo KW, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2014; 18:39-43.
9. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:447-454.
10. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2012;40:1430-1442.
11. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508-1518.
12. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J 2015;45:161-170.
13. Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2006;58:

701-704.
14. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. J Antimicrob Chemother 2012; 67:1503-1507.
15. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2012;366:2151-60.
16. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2013;41:1393-1400.
17. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7:249-259.
18. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med 2014;371:723-732.
19. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
20. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2018;6:699-706.
21. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Emerg Infect Dis 2019;25:936-943.
22. Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Clin Infect Dis 2019;68:1522-1529.
23. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013;68:284-293.

24. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:4097-4104.
25. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clin Infect Dis 2015;60:1361-1367
26. Hugonnet JE, Blanchard JS. Irreversible inhibition of the Mycobacterium tuberculosis beta-lactamase by clavulanate. Biochemistry. 2007;46(43):11998-12004.
27. Payen MC, De Wit S, Martin C, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16:558-560.
28. Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. Eur Respir J 2016; 47:1235-1243.
29. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines 4th edition. 2010.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE). Tuberculosis. 2016.
31. Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, et al. Efficacy and Safety of 'Fixed Dose' versus 'Loose' Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Two High TB-Burden African Countries: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016;11:e0157434.
32. Nunn AJ, Cook SV, Burgos M, et al. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:1252-1254.
33. Chang KC, Yew WW, Sotgiu G. Clinical research in the treatment of tuberculosis: current status and future prospects. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19:1417-1427.
34. Jo KW, Yoo JW, Hong Y, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. Respiratory medicine. 2014;108:654-659.
35. Huang CT, Tsai YJ, Shu CC, et al. Clinical significance of isolation of nontuberculous mycobacteria in pulmonary tuberculosis patients. Respir Med 2009; 103:1484-1491.
36. Jeon K, Choi WI, An JS, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:846-851.
37. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision (updated December 2014). 2013.

4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법

권고요약

- 증상의 유무와 관계없이 혈청 알라닌아미노전달효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상 증가했거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 의심되는 항결핵제들을 중단해야 한다(IIIA).
- 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀의 과민반응이 가장 가능성 있는 원인이므로 리팜핀을 중단하고 주기적으로 혈소판 수치를 검사해야 하며 정상으로 회복되더라도 리팜핀을 재투여하지 말아야 한다(IIIA).
- 피라진아미드에 의한 관절통은 투약을 계속하면서 비스테로이드 소염제를 투여할 수 있으나 통풍이 발생하면 피라진아미드를 중단하여야 한다(IIIA).

결핵을 치료하기 위해서는 여러 약제들을 장기간 복용해야 하므로 항결핵제들로 인한 부작용이 발생할 위험성이 크고 이로 인하여 환자가 항결핵제의 복용을 중단하거나 불규칙하게 복용하기 쉽다. 그러므로 항결핵제의 부작용 발생 및 이에 대한 적절한 처치가 치료의 성패를 결정하는 중요한 요소 중의 하나이다.

일반적으로 결핵의 치료에는 여러 가지 항결핵제들을 병합하여 사용하고, 일부 부작용은 복용 중인 여러 항결핵제들이 동시에 유발할 수 있으므로 원인 약제를 찾기가 쉽지 않은 경우도 있고, 부작용 발생 시 계속 항결핵제들을 투여할지 아니면 중단하여야 할지를 결정하기 쉽지 않을 수도 있다. 따라서 흔하게 발생하는 항결핵제들의 부작용에 대한 대처 방법을 숙지하는 일은 결핵을 치료하는 의사들에게 매우 중요하다. 어떤 환자에서 부작용이 발생할지 그리고 치료 중 언제 부작용이 발생할지 예측할 수 없는 경우가 대부분이다. 그러므로 환자에게 부작용의 증상과 부작용이 발생하였을 때 대처 방법에 대하여 교육하여야 한다. 특히 에탐부톨을 2개월 이상 복용하는 환자의 경우 시력 이상 시 즉시 상담하도록 교육하여야 한다.

중증 부작용이 발생한 경우에는 전문가에게 의뢰하는 것이 안전하다.

1. 위장장애

가장 흔히 나타나는 부작용으로 항결핵제 복용 후 수시간 정도 속이 불편하고 미식거리는 증상을 호소하는 경우가 많다. 증상이 심하지 않고 항결핵제를 복용할 때만 증상이 있으면 복용방법을 바꾸어 주거나 1주 정도 경과를 관찰할 수 있지만 오심, 구토, 식욕저하 등의 증상이 심하거나 지속될 경우 간기능 검사를 시행해야 한다. 간독성과 관련 없이 위장장애가 발생한 경우에는 항결핵제들을 중단하지 말고 식후 30분 후에 복용하는

방법, 취침 전에 복용하는 방법, 약제들을 아침 저녁으로 나누어 복용하는 방법(같은 성분의 약은 동시에 복용하여야 함) 등과 위장관계 약제를 같이 복용하는 방법 등을 고려할 수 있다. 리팜핀은 고지방 식이에 의해 흡수가 억제될 수 있으므로 식사 30분 전 또는 식사 2시간 후와 같은 공복 시에 복용하는 것이 바람직하지만 공복 시 위장장애가 있을 경우 식후 또는 취침 전에 복용할 수 있다.

2. 간독성

간독성은 복용 중인 항결핵제들을 중단하거나 다른 약제로 변경하여야 하는 가장 흔한 부작용이다. 일차 항결핵제 중에서 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드가 간독성을 유발할 수 있다. 간독성이 잘 발생하는 위험인자로는 고령, 알코올중독, 간염의 기왕력 등이 있다. 특히 기존의 간질환이 있는 환자에서 간독성이 발생하면 치명적일 수 있으므로 주의하여야 한다(특수 상황에서의 결핵치료 단원 참조).

약제 부작용으로 발생하는 간독성의 확인을 위해서 검사하는 혈청 간효소 수치는 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)가 근육, 심장, 신장 등의 질환이 있을 때에도 상승할 수 있는 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)보다 정확하다.[1] 따라서 간독성에 사용하는 간효소 수치는 ALT를 기준으로 한다.[1] 항결핵제에 의한 간독성은 경미한 간효소 수치의 상승으로부터 전격성 간염으로 인한 간부전으로 사망에 이르기까지 다양하다. 증상은 전신 쇠약감, 구역, 구토가 발생하며 시간이 지남에 따라 우측 상복부 불쾌감, 가려움증, 황달의 소견이 관찰된다. 약제 유발성 간염은 투약 초기에 주로 나타나지만 수개월 후에 발생하기도 한다.[2] 그러므로 환자에게 간염의 증상을 주지시키고 간염이 의심되는 증상이 발생할 경우 즉시 항결핵제의 복용을 중단하고 의료진과 상의하도록 교육하여야 한다.

결핵 치료 중 일시적으로 경미하게 간효소 수치가 상승하는 경우가 많으므로 무증상이면서 간효소 수치가 정상 상한치의 5배 이하로 상승한 경우 항결핵제를 그대로 사용하면서 조심스럽게 임상 소견과 간효소 수치의 변화를 관찰할 수 있다. 일차 항결핵제로 치료 받은 환자의 약 20%에서 증상 없이 간효소 수치가 일시적으로 상승하며 대부분 간효소 수치가 저절로 정상치로 회복된다. 그러나 증상의 유무와 관계없이 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 있는 항결핵제들의 투여를 중단해야 한다. 간손상의 다른 원인이 있을 가능성을 배제하기 위하여 A형, B형, C형 간염바이러스 검사, 간독성을 유발할 수 있는 다른 약제 복용력, 특히 음주력이나 한약제의 복용 여부 등을 확인하여야 한다. ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하로 감소하면 한 가지 약제씩 재투여한다. 기존에 간질환이 동반된 환자에서 ALT 수치가 상승했던 경우에는 ALT 수치가 거의 정상으로 된 후에 재투여를 시도한다. 재투여 시도 기간이 길고 획득내성의 발생이 우려될 경우 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제(에탐부톨, 시클로세린, 카놀론, 아미노글리코시드 등)를 투여하면서 한 가지 약제씩 재투여를 시도한다. 일반적으로 리팜핀이 이소니아

지드나 피라진아미드보다 간독성을 덜 유발하고 항결핵 효과가 좋은 약제이므로 재투여 시 가장 먼저 투여한다. 리팜핀 투여 후 ALT 수치가 상승하지 않으면 이소니아지드를 추가로 투여한다.

만약 증상이 재발하거나 ALT 수치가 상승하면 마지막으로 추가한 약제를 중단해야 한다. 일차 항결핵제 중에서 피라진아미드가 간염의 빈도가 가장 높으므로 초치료에서 간독성이 심한 경우 피라진아미드 재투여를 시도하지 않고 나머지 3제로 9개월 동안 치료할 수 있다. 재투여 간격은 1주마다 한 가지씩 추가하면서 간기능 검사를 시행하지만 입원환자의 경우 3일 간격으로 약제의 추가 투여 여부를 결정할 수 있다. 재투여 용량은 저용량으로 점차 증가시키나(이소니아지드의 경우 100mg → 200mg → 300mg) 간독성이 심하지 않았던 경우에는 300mg을 처음부터 투여할 수 있다.

3. 피부 부작용

모든 항결핵제는 피부 부작용을 유발할 수 있으며 단순 가려움증, 피부 발진, 피부가 검어지는 증상, 여드름, Stevens-Johnson 증후군 등 다양한 형태로 나타날 수 있다. 피부 발진이 국소 부위에 발생하고 가려움증이 동반된다면 항결핵제를 지속적으로 투여하면서 항히스타민제를 사용하여 증상 완화를 시도할 수 있으며 대부분의 경미한 발진은 저절로 소실된다. 그러나 호전되지 않고 견디기 어려울 경우 원인 약제를 찾아서 다른 약으로 대체하여야 한다.

리팜핀을 복용하고 있는 환자에서 자반이나 점상출혈을 동반한 발진이 발생하면 혈소판감소증을 시사하는 소견이므로 혈소판 수치를 확인하여야 한다. 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀 과민반응의 가능성이 가장 크므로 리팜핀을 중단하고 혈소판 수치가 정상으로 회복될 때까지 주기적으로 검사해야 하며 리팜핀은 재투여하지 말아야 한다. 전신에 홍반성 발진이 있으면서 점막의 침범, 발열 등의 증상이 동반되면(Stevens-Johnson 증후군) 모든 약제를 즉시 중단하여야 한다. 치료를 중단하기 어려운 중증 결핵 환자에서는 기존에 투여하던 약제들을 중단한 동안 일시적으로 3가지의 다른 항결핵제들을 투여해야 한다. 발진이 호전되면 중단했던 약제를 2-3일 간격으로 한 가지씩 재투여 한다. 투여 순서는 리팜핀-이소니아지드-피라진아미드 순으로 시도한다. 발진이 다시 발생하면 마지막에 추가했던 약을 중단해야 한다.

4. 관절통

피라진아미드는 근육통이나 관절통의 가장 흔한 원인 약제로 투약 후 첫 2개월 이내에 어깨, 무릎 등에 다발성 관절통이 생길 수 있다. 통풍의 과거력이 있는 환자에서 피라진아미드를 사용할 경우 급성 통풍 발작을 일으킬 수 있으므로 통풍이 있는 환자에서는 피라진아미드 사용 시 주의하여야 한다. 피라진아미드에 의한 관절통은 투약을 계속하면서 비스테로이드 소염제를 투여하면 증상을 감소시킬 수 있으나 통풍이 발생하면 피라진아미드를 중단하여야 한다.

5. 약제열(drug fever)

결핵환자에서 발열의 원인은 결핵 자체 때문일 수도 있고, 항결핵제 때문일 수도 있다. 결핵 자체에 의한 발열은 표준 요법으로 치료할 경우 대부분 2주 이내에 소실되지만 일부에서는 수개월간 지속되기도 한다. 수주 동안 항결핵제들을 복용하는 환자에서, 특히 방사선검사 및 균검사 소견이 호전되었음에도 불구하고 반복적으로 발열이 발생하면 약제열이 아닌지 의심하여야 한다. 발열은 결핵 치료 경과 중에 종종 발생하는 역설적 반응의 소견일 수도 있으며 특히 HIV 감염인에서 잘 발생한다.[3] 항결핵제에 의한 약제열이 의심되는 경우에는 우선적으로 중복감염 또는 결핵이 악화되었는지 확인하여야 한다. 이 두 가지 가능성이 배제되면 일단 모든 약을 중단해야 한다. 대부분은 약제 중단 후 24시간 이내에 발열이 소실된다. 발열이 호전되면 약제를 재투여하여 약제열을 일으킨 원인 약을 찾아야 하는데 그 방법은 발진이 발생한 경우와 동일하다.

참고문헌

1. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174: 935-52.
2. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profle and reintroduction of therapy. J Clin Gastroenterol 1996;22:211-4.
3. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 157-61.

III. 약제내성결핵의 치료

1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료

개정 배경

이소니아지드 내성 결핵은 리팜핀 감수성이 확인된 이소니아지드 단독내성(monoresistance) 혹은 복합내성(polydrug-resistance) 결핵이다. 이소니아지드 내성 결핵은 전 세계적으로 초치료 환자의 7.1%, 재치료 환자의 7.9%로 추정되며,[1] 국내에서는 2004년 전국 항결핵제 내성률 조사에서 초치료 환자의 7.2%, 재치료 환자의 10.1%로 보고되었다.[2] 이소니아지드 내성 결핵은 가장 흔한 약제내성결핵이며, 부적절한 치료로 리팜핀 내성을 추가로 획득하여 다제내성결핵으로 이행될 위험이 높다. 또한, Xpert 검사에만 의존하면 치료 초기 이소니아지드 내성 결핵을 놓칠 위험이 있다. Gegia 등[3]의 메타분석 연구에서 이소니아지드 내성 결핵을 표준 일차 항결핵제로 치료하였을 때 16%의 환자가 치료에 실패하거나 재발하였고, 8%의 환자가 리팜핀 내성을 추가로 획득하였다.

이소니아지드 내성 결핵 3,923명의 개별환자 자료를 이용하여 치료 처방의 효과를 비교한 메타분석 연구에서 6개월간 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드에 퀴놀론을 추가한 처방이 가장 치료 성공률이 높았다.[4] 반면, 치료기간을 8-9개월로 연장하거나 이소니아지드 혹은 주사제를 추가하는 것은 치료 성공에 기여하지 못하였다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 이 메타분석 연구 결과를 근거로 이소니아지드 내성 결핵에 대한 지침을 발표하였고,[5,6] 본 지침은 WHO 권고 사항을 수용하여 작성하였다.

권고 사항

권고요약

- 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다(IIA).

이소니아지드 내성 결핵은 진단 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료할 것을 권고한다. 처방을 시작할 때 리팜핀 내성 여부를 확인해야 하고, 가능하면 퀴놀론과 피라진아미드에 대한 내성을 함께 확인해야 한다. 처방의 실제 치료 기간은 레보플록사신의 투여 기간으로 결정된다. 임상 현장에서 표준 일차 항결핵제로 치료를 시작하고 1-2개월째 이소니아지드 내성이 확인되면, 이 시점에서 레보플록사신을 6개월간 추가하게 되어 전체 치료기간은 6개월보다 연장되게 된다. 만약 일차 항결핵제 종료 시점(예, 2HREZ/4HR 치료 중 5개월째)에 이소니아지드 내성이 확인되면, 이 시점에서 권고처방을 시작할지 여부는 환자의 치료 반응과 조건을 고려하여 개별화하여 결정한다. 레보플록사신을 추가할 시점에 임상적 호전이 없고 여전히 도말 양성이라면 리팜핀 내성을 추가로 확인하는 것이 필요하다. 목시플록사신은 리팜핀과 상호작용으로 인해 효과가 감소할 수 있으므로 레보플록사신을 사용한다.[7] 만약 내성 혹은 부작용 등으로 인해 레보플록사신이나 권고 처방에 포함된 다른 약제를 사용하지 못한다면 개별화된 처방을 구성하여 치료한다.

2. 다제내성결핵의 치료

결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성인 결핵균에 의해 발생한 결핵을 다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)이라고 한다. 다제내성결핵은 감수성결핵에 비해 치료 기간이 길고 비용이 많이 듦에도 불구하고 여전히 치료 성공률이 낮다. 2018년 WHO 보고서에 의하면 전세계적으로 한 해 558,000명의 리팜핀내성/다제내성결핵 환자들이 발생하는 것으로 추정되지만, 실제 진단과 치료에 이르는 환자는 4명중 1명인 139,000명에 불과하다.[1] 2015년 진단된 다제내성결핵 환자의 치료 성공률은 54%, 광범위 약제내성결핵환자의 치료 성공률은 34%에 머물러 있다.[1] 치료를 시작한 환자 중 8%는 실패하고, 15%는 치료 중 사망하며, 14%는 치료를 중단하고 있다. 주된 이유 중 하나는 현재 치료 처방의 효과가 부족하고 부작용이 심하며 오랜 기간 치료해야 하는 단점을 가지고 있기 때문이다.

국내에서 매년 신고된 다제내성결핵 환자 수는 2012년 1,212명으로 정점을 이루었지만, 이후 차츰 감소하여 2019년엔 절반 이하 수준인 580명으로 감소하였다.[8] 이러한 감소에도 불구하고 한해 발생하는 다제내성결핵 환자 수는 OECD 국가 중 가장 많다. 국내 치료 성공률은 2011년까지 발표된 후향적 코호트 연구들에서 44~66%로 다양하게 보고되었지만,[9-15] 1,407명의 환자가 포함된 다기관 후향적 코호트 연구에서 45%의 치료 성공률과 32%의 치료 중단율을 보여 국내 다제내성결핵 관리의 심각성과 문제점을 보여주었다.[12] 2015년 발표된 2개의 단일기관 후향적 코호트 연구에서 치료 성적이 점차 향상되고 있으며 이는 후세대 퀴놀론계(later generation fluroquinolone) 약제와 리네졸리드 사용이 주요 원인으로 제시되었다.[16,17] 2016년 발표된 국내 전향적 다기관 연구에서 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 환자의 치료 성공률은 82.1%로 보고되었다.[18] 이후 2011년-2015년 기간 동안 결핵신고시스템에 등록된 국내 다제내성결핵 환자의 치료 성공률은 65.7%로 보고되었다.[19]

개정 배경

2017년 국내 지침 개정 이후 다제내성결핵의 진단과 치료, 환자 관리 영역에서 국내외 많은 변화와 발전이 있었다. 신속한 분자생물학적 내성 진단법이 모든 결핵 환자의 진단에 정규 검사로 자리잡게 되었고, 이로 인해 다제내성결핵의 치료적 접근법이 변화하고 있다. 치료에 있어서는 새로운 항결핵제인 베다퀼린과 델라마니드, 재창출 신약(repurposed drug)인 리네졸리드, 클로파지민 등의 사용이 확대되면서 이들 약제들에 대한 효과와 안전성에 대한 근거들이 축적되었다. 국내에서는 2015년 베다퀼린과 델라마니드 사용이 급여화되었고, 2017년 고시 개정을 통해 리네졸리드 사용이 급여화되었다. 대규모 임상 연구가 활발히 진행되어 델라마니드 제3상 연구 결과가 발표되었고,[20] 기존 약제를 병합하여 9-12개월 치료하는 단기요법이 통상적인 치료에 비해 열등하지 않다는 제3상 연구 결과가 발표되었다.[21] 또한, 신약을 포함한 경구약제들만으로 구성된 새로운 처방으로 치료 기간을 획기적으로 단축시키기 위한 임상연구들이 진행되고 있다.[22,23] 환자 관리에 있어서도 환자 중심, 지역사회

기반의 지속적인 환자 관리가 치료 성적을 향상시킬 수 있다는 근거가 축적되고 있다.[24,25] 결핵에 관한 사상 첫 유엔 고위급 회담이 열려 결핵을 시급하게 퇴치하기 위한 국가 및 국제적 행동과 투자가 필요하다는 선언이 채택되고 공감대가 형성되었다. 이제 다제내성결핵은 분자생물학적 진단법을 이용한 신속한 진단과 새로운 약제를 이용한 즉각적이고 개별화된 치료로 그 패러다임이 빠르게 변화하고 있다. 이에 이러한 변화와 발전을 반영하고 또한 촉진하기 위한 지침 개정이 필요하게 되었다.

WHO는 2018년 8월 그간의 성취와 연구결과들을 근거로 획기적인 지침 개정을 예고하는 신속 교신(rapid communication)을 발표하였고,[26] 2019년 3월 최종 개정 지침을 발표하였다.[6] 2019년 WHO 개정 지침의 주된 근거는 2018년 발표된 개별 환자자료를 이용한 메타분석 연구(이하 메타분석) 결과이다.[27] 이 연구는 2009년 1월부터 2016년 4월까지 발표된 50개 코호트에 포함된 다제내성결핵 환자 12,030명의 개별환자 자료를 메타분석하여 치료 성공과 연관된 개별 약제들의 효과를 분석하였다.[27] 이 메타분석에서 치료 성공과 사망률 감소에 모두 기여한 약제는 리네졸리드, 레보플록사신, 목시플록사신, 베다퀼린이었고, 클로파지민과 카바페넴은 치료 성공에 기여하였다. 반면 그동안 핵심약제로 분류되었던 주사제는 아미카신이 중등도의 이점을 보여주었을 뿐, 카나마이신과 카프레오마이신은 오히려 좋지 않은 예후와 연관되었다. 이 결과를 근거로 WHO는 항결핵제를 새롭게 분류하고 이에 근거한 새로운 처방을 권고하게 되었다. 베다퀼린과 리네졸리드는 반드시 포함되어야 할 핵심 약제로 순위가 높아졌고, 오랫동안 핵심약제로 분류되었던 주사제는 핵심약제에서 제외되었다. 다제내성결핵 치료는 부작용이 많고 불편했던 주사제를 포함한 오래된 약제 대신 신약을 포함한 경구 약제만으로 치료 처방을 구성하는 전환점에 서게 되었다.

2019년 WHO 개정 지침은 최근의 변화와 발전을 반영한 근거 중심의 권고이다. 또한, 보다 많은 사람들이 최근의 과학적 성취를 즉각 누릴 수 있어야 하며, 지침 개정을 통해 이러한 변화와 발전을 촉진해야 한다는 함의를 가진다. 새로운 지침은 주사제를 제외한 경구약제들로만 구성되어 보다 효과적이고 환자 중심의 치료에 기여할 것으로 기대된다. 그러나, 이러한 권고의 효과와 안전성에 대한 근거는 아직 부족하다. 개정 지침은 이미 확보된 높은 수준의 근거에서 창출된 도달점이라기 보다는 앞으로 보완되고 발전되어야 할 과도기적 지침의 성격을 지닌다. 그러므로, 개정 지침의 권고 사항들은 경험이 근거로 축적될 수 있도록 운용 연구(operative research) 조건하에서 진행되어야 한다. 또한, 신약 사용이 전면화되면서 신약에 대한 내성이 확산될 위험과 예상하지 못한 부작용들이 발생할 수 있다는 우려가 있다. 이에 개정 지침이 올바르게 정착되기 위해서는 세심한 약제 부작용 관리, 치료 과정의 모니터링, 적절한 환자 관리 등이 필수적으로 병행되어야 하며, 이러한 관리는 국가결핵관리 체계 내에서 수행되어야 한다.

본 지침은 2019년 WHO 개정 지침의 근거와 함의, 핵심 변화를 수용하고, 국내 현실에 맞게 일부 개작하여 작성되었다.

1. 치료 대상의 정의

약제내성 결핵은 약제감수성검사를 통해 진단하며, 이러한 약제감수성검사는 통상적 방법(conventional, phenotypic method)과 분자생물학적 방법(molecular, genotypic method)을 모두 포함한다.[28] 리팜핀내성 결핵은 통상 혹은 신속감수성검사로 리팜핀 내성을 확인한 결핵으로 단독내성(monoresistance), 복합 내성(polydrug-resistance), 다제내성(multidrug-resistance), 광범위 약제내성(extensively drug resistance)을 모두 포함하는 개념이다.[28] 리팜핀내성 결핵과 다제내성결핵은 같은 범주의 치료 대상이다. 부작용으로 리팜핀을 사용할 수 없을 경우 리팜핀 내성결핵에 준하여 치료할 수 있다.

다제내성결핵으로 치료해야 하는 대상은 약제감수성검사를 통해 확진된 리팜핀내성/다제내성결핵 환자이며, 폐결핵과 폐외 결핵을 모두 포함한다. 다제내성결핵 환자와 밀접한 접촉력을 가진 환자에서 발생한 결핵은 리팜핀 내성이 확인되기 전이라도 다제내성결핵으로 간주하고 치료해야 한다. 지표 환자(index case)의 내성 패턴을 참조하여 처방을 구성하여 치료를 시작하고, 세균학적 검사와 신속감수성 검사를 시행한다.

2. 항결핵제 분류

2017년 국내 지침에서는 항결핵제를 효과와 안전성, 임상 경험, 약제 계열 등을 근거로 제1군부터 5군까지의 5개 군으로 분류하였다.[29] 2019년 WHO 개정 지침에서는 2018년 메타분석에서 나타난 개별약제의 효과에 근거하여 다제내성결핵 치료에 사용되는 항결핵제를 새롭게 분류하였다.[6] 본 지침은 WHO의 새로운 항결핵제 분류를 수용하고 국내 현실에 맞게 일부 개작하였다(표 1). 다제내성결핵 치료에 권고되는 항결핵제는 아래 3군으로 분류한다.

A군: 매우 효과적인 약제들로 금기가 없다면 치료 처방에 반드시 포함해야 하는 핵심 약제

* 퀴놀론계(레보플록사신 혹은 목시플록사신), 베다퀼린, 리네졸리드

B군: 치료 처방을 구성할 때 A군 다음으로 선택하는 약제

* 시클로세린, 클로파지민

C군: A군과 B군만으로 처방이 구성되지 않을 때 다음 단계로 선택할 수 있는 약제

* 개별 약제의 효과와 부작용을 고려하여 선택한다.

A-C군에 포함되지 않았지만 다제내성결핵 치료에 사용할 수 있는 약제는 고용량 이소니아지드, 리파부틴이다. 고용량 이소니아지드와 리파부틴은 2018년 메타분석에서 포함된 환자 수가 적어 그 효과를 평가할 수 없어 약제 분류에서 제외되었지만, 일부 환자에서 도움이 될 가능성이 있다.

표 1. 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 항결핵제 분류

Group		Medicine
Group A		Levofloxacin or Moxifloxacin
		Bedaquiline[1]
		Linezolid
Group B		Cycloserine
		Clofazimine
Group C	C1[2]	Amikacin (or streptomycin)[3]
		Ethambutol
		Imipenem or meropenem[4]
		p-aminosalicylic acid
		Prothionamide
		Pyrazinamide
	C2	Delamanid[5]

[1] 베다퀼린을 6개월 초과 사용하는 것과 6세 미만 소아에게 사용하는 것은 아직 효과와 안전에 대한 근거가 충분하지 않다.

[2] C1군 배열은 약제를 선택하는 순위를 의미하지 않는다. 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효과와 부작용을 고려하여 개별화하여 선택한다.

[3] 아미카신을 우선 사용한다. 스트렙토마이신은 아미카신을 사용하지 못하고 약제감수성검사에서 감수성을 보이는 조건에서 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다. 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다.

[4] 이미페넴, 메로페넴은 반드시 clavulanic acid와 병용 투여해야 한다. 이때 병용 투여된 Amoxicillin–clavulanic acid는 별도의 효과적인 약제로 간주하지 않고, 단독으로는 결핵 치료에 사용하지 않는다.

[5] 델라마니드는 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있다. 델라마니드를 6개월 초과 사용하는 것과 3세 미만 소아에게 사용하는 것은 아직 효과와 안전에 대한 근거가 충분하지 않다.

국내 지침과 WHO 지침의 차이점

1) 델라마니드

국내 지침에서는 2019년 WHO 지침과 달리 델라마니드를 C2군으로 따로 구분하여 분류하고 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있도록 권고한다. 델라마니드는 제2상 무작위 위약 대비 연구와 후속 관찰 연구에서 2개월째 배양음전율과 최종 치료 성공률, 사망률 감소에 좋은 효과를 보였지만,[30,31] 제3상 연구에서는 그 효과를 입증하지 못하였다.[20] WHO는 제3상 연구 자료를 2018년 메타분석 자료에 포함하여 다시 메타분석을 시행하였는데, 델라마니드는 최종 메타분석에서 치료 성공과 사망률 감소에 기여하지 못했기에 C군으로 분류되었다.

WHO 메타분석에 포함된 델라마니드 관련 자료는 최종 치료 성적이 보고된 제 3상 자료만 포함되어 있어, 실제 다양한 임상 현장에서 델라마니드의 효과를 평가하는데는 제한점이 있을 수 있다. 델라마니드는 베다퀼린에 비해 늦게 임상에 도입되었고 여러 국가에 널리 공급되지 못하여 사용 경험이 적다. 메타분석에 포함되지는 않았지만 여러 지역에서 델라마니드를 포함한 치료 처방이 효과적이고 안전하다는 중간 결과가 발표되고 있다.[32-36] 국내에서는 다른 국가와 달리 2015년부터 베다퀼린과 델라마니드를 임상 현장에서 함께 사용할 수 있어, 두 약제에 대한 효과와 안전성에 대한 근거가 동시에 축적되고 있다. 국내에서 델라마니드를 포함한 처방은 기존 항결핵제들로 치료가 어려운 다제내성결핵 환자에서 우수한 치료 효과와 안전성을 보였고,[37-39] 베다퀼린과 비교하였을 때 유사한 치료 성적을 보여주었다.[40] 이에 국내 지침에서는 좀더 근거가 축적되기까지 델라마니드를 C2군으로 구분하여 분류하고, 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있도록 권고한다.

2) 카나마이신

WHO는 2018년 메타분석 결과를 근거로 카나마이신을 다제내성결핵 치료에 더 이상 사용하지 말 것을 권유하였다. 2018년 메타분석 결과는 대규모 환자들의 사용 경험에서 창출된 근거이지만, 대부분 이질적인 후향적 코호트 연구를 대상으로 하였기에 여러 교란 변수를 보정할 수 없어 결과 해석에 주의해야 한다. 2018년 메타분석 결과는 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드가 주사제를 포함한 기존 항결핵제들에 비해 효과가 우수하여 우선 사용되어야 한다는 근거가 될 수 있지만, 주사제를 배제해야 할 근거로 해석되기에는 제한점이 있다. 카나마이신은 그간 실험실 연구와 후향적 코호트 연구에서 나타난 효과와 사용 경험을 고려하였을 때 항결핵제에서 완전히 제외될 정도의 근거는 부족하다고 판단된다. 이에 국내 지침에서는 카나마이신을 항결핵제 분류에서는 제외하였지만, 좀 더 근거가 축적될 때까지 아미카신을 대체하여 사용할 수 있도록 권고한다.

3) C1군 약제 선택 순서

WHO는 C군 약제를 일반적인 선택 순위에 따라 순서대로 배열하였지만, 국내 지침에서는 이러한 순위를 권고하지 않는다. C군 약제는 A군과 B군만으로 처방이 구성되지 않을 때 다음 단계로 선택할 수 있는 약제들로, 이러한 조건에서 어떤 약제가 더 우월한지에 대한 근거는 부족하다. 유럽의 TB-NET 지침은 C군 약제의 권고 순서를 WHO 지침과 다르게 권고하고 있다.[41] 국내 지침에서는 C1군에서 일반적인 약제 선택 순위를 권고하지 않으며, 환자의 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효과와 부작용을 고려하여 개별화하여 선택할 것을 권고한다.

3. 치료의 일반 원칙

권고요약

- 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다(IIA).
- 효과적인 약제를 선정하기 위해 과거 결핵치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다(IIIA).
- 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여 처방을 구성한다(IIIA).
- 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다(IIIA).
- 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다(IIIA).

항결핵화학요법의 이론적 배경

항결핵화학요법의 주된 목표는 병변 내 결핵균의 살균(bactericide)과 멸균(sterilization)을 통해 재발 없는 완치를 이루는 것이다. 결핵 병변 내에는 다양한 수와 대사 상태를 가진 결핵균이 분포하는데, 항결핵제는 결핵균에 작용하는 특성에 따라 살균 작용, 멸균작용, 약제내성을 방지하는 역할로 나뉘어진다.[42,43] 살균 작용을 가진 약제는 주로 활발히 증식하는 균주에 작용하여 조기에 결핵균을 신속하게 감소시킴으로써 사망과 이환을 감소시키고 타인에의 전염을 방지한다. 멸균 작용을 가진 약제는 간헐적으로 증식하거나 휴면기의 균주에 작용하여 재발을 방지하고 치료 기간을 단축하는데 기여한다. 개별 항결핵제의 역할은 아직 완전히 규명되지는 않았지만 다음과 같이 구분할 수 있다. 살균 작용을 가진 항결핵제는 이소니아지드, 리팜핀, 퀴놀론, 주사제, 리네졸리드, 베다퀼린, 델라마니드, 카바페넴 계열의 약제이고, 멸균 작용을 가진 항결핵제는 리팜핀, 피라진아미드, 퀴놀론, 리네졸리드, 클로파지민, 베다퀼린, 델라마니드 등이다.[44]

1) 핵심약제와 동반 약제

핵심 약제는 살균력과 멸균력이 뛰어난 약제이며, 동반 약제는 이러한 효과가 약하지만 핵심 약제의 작용을 보호하고 내성 선택을 억제하는 역할을 한다. 핵심약제는 처방에 반드시 포함되어야 하고 가능한 치료의 전기간 사용해야 한다. 효과적인 치료 처방은 핵심약제와 동반약제의 적절한 조합을 통해 구성된다.

새로운 권고 처방에서 핵심약제는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드이고, 동반약제는 B군과 C1군 약제이다. 만약 한가지 약제를 내성 혹은 부작용으로 인해 사용하지 못하거나 중단하게 되면, 유사한 효과와 역할을 가진 약제로 대체되어야 한다. 만약, 대체하는 약제의 효과가 약하다고 판단되면 두 가지 이상의 약제를 추가할 수 있다.

2) 집중치료기와 유지치료기

이상적인 결핵 처방은 집중치료기와 유지치료기로 나뉘어진다. 집중치료기의 항결핵요법은 결핵균의 대사 과정의 여러 부위에 일시에 타격을 주어서 단기간 내에 가능한 한 대량의 결핵균을 신속하게 소멸시키고 동시에 내성균이 선택되어 증식하는 것을 방지한다. 이를 위해 집중치료기에는 4-5가지 약제들의 병합요법이 필요하며 2-3개의 핵심약제와 1-2개의 동반약제로 구성된다.[44] 이후 균 수가 줄어들면 유지치료기로 이행되는데 집중치료기와 유지치료기를 구분하는 지표는 대개 도말 혹은 배양 음전이다. 유지치료기는 재발 없는 완치를 위해 충분한 기간의 치료가 필요하다. 유지치료기에는 균 수가 감소하여 이론적으로는 감수성 결핵 치료처럼 2가지 핵심약제가 존재한다면 동반약제를 중단할 수 있다. 그러나, 핵심약제 효과가 약하거나 수가 부족하다고 판단되면 3-4개의 약제가 필요할 수 있다. 2017년 국내지침에서는 다제내성결핵의 집중치료기는 주사제 사용 기간으로 하였고, 주사제를 사용하지 않는다면 8개월로 권고하였다.[29] 새로운 권고 처방은 모든 핵심약제가 투여되는 기간인 6개월을 집중치료기로 간주한다. 이는 일반적으로 권고되는 베다퀼린 사용 기간과 일치한다.

3) 약제 수와 치료 기간

집중치료기와 유지치료기에 각각 어떤 약제를 몇 가지 사용하여 얼마나 오랫동안 치료해야 하는가는 처방을 고안하는데 있어 핵심적인 질문이며, 주로 처방에 포함된 핵심약제의 효과와 수에 의해 결정된다. 감수성 결핵 치료는 강력한 효과를 가진 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드가 포함된 2개월간의 집중치료기, 이소니아지드와 리팜핀을 포함한 4개월간의 유지치료기가 권고된다. 반면, 그동안 다제내성결핵 치료는 핵심약제인 퀴놀론과 주사제의 효과가 상대적으로 약했기 때문에 감수성 결핵에 비해 많은 약제와 오랜 치료 기간이 권고되었다. 2017년 국내 지침에서 집중치료기는 최소 5가지 약제로 8개월간, 전체 치료기간은 최소 20개월이 권고되었다.[29] 개정지침에서는 보다 강력한 살균력과 멸균력을 가진 3가지 핵심약제(퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드)가 포함되기에, 집중 치료기는 4가지 약제로 6개월간 유지하여도 좋은 결과를 기대할 수 있다. 만약, 퀴놀론 내성 결핵처럼 3가지 핵심 약제 중 한가지 이상을 사용하지 못한다면, 보다 많은 약제로 오랜 기간 치료해야 할 수 있다.

치료의 일반 원칙

1) 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다.

신속한 분자생물학적 감수성 진단법(이하 신속감수성검사)은 약제내성결핵을 조기에 진단하여 즉각적이고 효과적인 처방으로 치료함으로써 치료 성적을 향상시키고 타인에 대한 전염 기간을 줄이며 추가 내성 획득을 방지할 수 있다. 리팜핀 내성 결핵 중 리팜핀 단독내성은 드물며 대부분 이소니아지드에 대한 내성을 동반하고

있다. 그러므로, 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사를 시행하고 그 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다. 추후 통상감수성검사가 보고되면 결과를 참조하여 처방을 재조정한다. 통상감수성검사가 보고되기 전까지 이소니아지드를 추가할 수 있지만 효과적인 약제 수에 포함시키지 않는다. 퀴놀론계 약제에 대한 신속감수성검사를 추가로 시행하면 보다 조기에 효과적인 처방을 구성할 수 있고 추가 내성 획득의 위험을 줄일 수 있다.

통상감수성검사에서 리팜핀 단독내성으로 진단되면, 다제내성결핵 권고처방으로 치료하거나 또는 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 퀴놀론으로 총 12-18개월간 치료할 수 있고, 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제 사용을 고려할 수 있다.

2) 효과적인 약제를 선정하기 위해 과거 결핵치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다.

효과적인 약제를 선정하기 위해 세심한 병력 청취와 약제감수성검사 결과에 대한 주의 깊은 해석이 필요하다. 아래 조건이 많이 충족될수록 효과적인 약제로 간주할 수 있다.

① 과거 치료 실패한 처방에 포함되지 않았던 약제
② 약제감수성검사에서 감수성이 증명된 약제
③ 밀접 접촉한 지표환자(index case)에서 감수성이 증명된 약제
④ 약제간 교차 내성 가능성이 없거나 낮은 약제
⑤ 지역사회에서 내성률이 낮은 약제

치료 처방을 구성하기 전 세심한 병력 청취를 통해 환자의 과거 치료력을 파악하고 객관적인 과거 의무기록을 확보해야 한다. 과거 치료 실패한 처방에 한달 이상 포함되었던 약제는 약제감수성검사에서 감수성으로 보고되어도 효과적인 약제로 간주하지 않는다.

약제감수성검사는 효과적인 약제를 선정하는데 매우 중요한 정보를 제공한다. 2018년 메타분석 연구에서 감수성이 증명된 약제를 사용하는 것이 일관되게 치료 성공과 높은 연관을 보여주었다.[27] 통상감수성검사는 퀴놀론과 주사제를 제외한 이차 항결핵제들에 대해서는 신뢰성과 재현성이 떨어지므로 전적으로 신뢰하지 말아야 한다. 또한 객담 채취에서 통상감수성검사 결과가 보고되는 시점까지는 최소 3개월이 소요되기에, 이 기간 동안 실패한 처방에 포함되었다면 결과 보고 시점에서 추가 내성이 새롭게 획득되었을 가능성을 고려해야 한다.

3) 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여 처방을 구성한다.

약제의 효과와 안전성을 고려하여 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선정하여 처방을 구성한다.

4) 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다.

다제내성결핵의 성공적인 치료를 위해서는 효과적인 처방을 고안하는 것 이외에도 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다. 이는 국가결핵관리의 체계 내에서 수행되고 평가되어야 하며, 다제내성결핵 환자를 치료하는 의료인은 이러한 국가결핵관리정책에 적극 참여하고 협조해야 한다. 원칙적으로는 재택치료가 가능하면 재택치료가 원칙이다. 그러나 재택치료의 기준(예로, 밀폐된 공공장소 방문 금지 등)을 따르지 않거나, 따르지 않을 위험인자가 있는 경우에는 격리치료가 필요하다.

5) 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다.

다제내성결핵 치료는 매우 복잡하고 어려우며 치료 실패의 위험과 지역사회로의 내성 전파 위험이 크기에 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다.

4. 치료 처방의 구성 원칙

권고요약

- 치료 처방을 결정할 때 퀴놀론 내성을 먼저 파악해야 하며, 퀴놀론 감수성 결핵은 권고 처방으로 퀴놀론 내성 결핵은 개별화된 처방으로 치료를 시작한다(IIIA).
- 개별화된 치료 처방은 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(IIIA).

다제내성결핵은 다양한 동반 약제 내성, 과거 치료력, 기저 질환, 중증도를 가진 매우 이질적 질환군이다. 이상적인 치료 전략은 개별 환자의 특성에 맞는 개별화된 맞춤 처방을 구성하는 것이다. 이를 위한 현실적인 접근법은 핵심약제의 내성에 따라 치료 접근법을 다르게 하는 것이다. 이전 지침들에서 다제내성결핵은 핵심약제인 퀴놀론과 2차주사제에 대한 내성을 기준으로 다제내성결핵(MDR-TB), 전광범위 약제내성결핵(pre-XDR-TB), 광범위 약제내성결핵(XDR-TB)으로 구분되었고, 이는 치료 처방을 결정하고 예후를 예측하는데 유용하였다. 개정 지침에서 핵심약제와 개별 약제들의 우선 순위가 변경되면서 새로운 정의와 치료 접근법이 필요하게 되었다.

다제내성결핵 환자에서 A군 핵심약제 중 베다퀼린과 리네졸리드의 내성률은 낮지만, 퀴놀론 내성은 이미 광범위하게 확산되어 있다. 국내 부산, 울산, 경남 지역에서 2010년부터 2014년 기간 동안 진단된 다제내성결핵 환자의 퀴놀론 내성률은 26.2%였다.[45] 이에 초기 치료 처방을 결정할 때 퀴놀론 내성 여부를 먼저 파악해야 하며, 이 결과에 따라 퀴놀론 감수성과 내성 두 군으로 구분하여 처방을 구성할 것을 권고한다. 퀴놀론 감수성이거나 퀴놀론 감수성을 확인할 수 없는 경우에는 권고 처방으로 치료를 시작한다. 퀴놀론 내성이 확인되었거나 부작용 등으로 퀴놀론을 사용할 수 없다면 개별화된 치료 처방(individualized treatment regimen)을 구성한다.

개별화된 치료 처방은 약제내성 패턴, 과거 치료력, 개별 약제의 효과와 부작용 등을 고려하여 결정하고 전문가 위원회의 심의를 거쳐야 한다.

치료 처방 구성과 관련하여 최소한 전문가위원회 심의를 거쳐야 하는 경우는 다음과 같다.

① 퀴놀론 감수성 다제내성결핵: 집중치료기에 A군 3가지 약제 중 한가지 이상을 사용할 수 없거나 중단되는 경우
② 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 초기 처방 구성
③ 이전 이차 항결핵제 치료력이 있는 다제내성결핵 환자의 초기 처방 구성
④ 신약의 24주 초과 사용이 필요한 경우
⑤ 두 가지 신약의 동시(concurrent) 혹은 연속(sequential) 사용이 필요한 경우
⑥ 이외 신약의 허가 외 조건(off-label) 사용시
⑦ 이외 처방 구성 및 치료과정에서 발생한 문제점의 해결

1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵

권고요약

- 집중치료기 권고 처방은 최소 4가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다(IIIA).
- 권고 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다(IIIA).
- A군 3가지 약제는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 한다. A군 3가지 약제 중 한 가지 이상을 사용할 수 없다면 개별화된 처방을 구성하고 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(IIIA).
- 퀴놀론은 치료의 전기간 사용한다(IIA).
- 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(IIIA).
- 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전 기간 사용한다(IIIA).
- 유지치료기는 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(IIIA).

(1) 집중치료기의 권고 처방

치료 처방을 결정할 시점에서 퀴놀론 감수성이거나 퀴놀론 감수성을 확인할 수 없을 때 권고처방으로 치료를 시작한다. 집중치료기 권고 처방은 최소 4가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다. 권고 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다.

다음과 같은 경우 5가지 효과적인 결핵 약제로 권고 처방을 구성할 수 있다.

① 권고 처방에 포함된 약제들에 대한 내성 획득이 우려되는 경우
② 권고 처방에 포함된 약제들이 부작용 혹은 내약성으로 인해 중단될 가능성이 높은 경우
③ 임상적으로 불량한 예후가 예상되는 경우(예, 배균량이 많거나 광범위한 병변*을 가진 경우)
* 광범위한 병변: 공동, 양측성 병소 등
④ 퀴놀론 감수성을 확인할 수 없는 경우

(2) 베다퀼린의 사용 기간

베다퀼린은 6개월(24주) 사용을 권고하며, 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다. 델라마니드는 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있다.

베다퀼린의 6개월 초과 사용을 고려할 수 있는 경우는 다음과 같다.

① 치료 반응이 느린 경우(예, 3개월째 배양 양성)
② 배균량이 많거나 광범위한 병변
③ 퀴놀론 감수성을 확인할 수 없는 경우
④ 집중치료기 혹은 유지치료기 약제들이 내성, 부작용 등의 이유로 충분히 효과적이 않다고 판단되는 경우

(3) 집중치료기 권고 처방 구성이 어려운 경우

① A군 약제를 사용하지 못할 경우

A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드는 집중치료기에 반드시 포함되어야 할 핵심 약제이다. 만약 내성, 부작용, 내약성 등으로 인해 A군 약제 중 한가지 이상을 사용하지 못하거나 중단된다면 개별화된 처방을 구성한다. 개별화된 처방은 아래 원칙을 참조하여 구성하며 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다.

- 퀴놀론을 사용하지 못한다면 퀴놀론 내성 결핵 치료 처방으로 전환한다.
- 리네졸리드를 사용하지 못한다면 B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 최소 5가지 효과적인 약제로 처방을 구성한다.

② B군 약제를 사용하지 못할 경우

B군 약제인 시클로세린과 클로파지민은 핵심약제의 작용을 보호하고 내성 선택을 방지하는 동반약제이다. 집중치료기에 B군 약제를 사용하지 못하거나 중단된다면 B군의 다른 약제 혹은 C1군에서 약제를 선택하여 대체한다. 예를 들어, 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드, 시클로세린으로 치료 중 경련, 정신 이상 등의 부작용으로 시클로세린을 중단하게 되면, B군의 클로파지민 혹은 C1군에서 한가지 이상 약제를 선택하여 대체한다.

(4) 유지치료기의 권고 처방 구성

유지치료기의 권고 처방은 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 항결핵제로 구성한다. 퀴놀론은 치료의 전 기간 포함되어야 한다. 유지치료기에 접어들면 베다퀼린은 6개월 사용이 종료되고, 리네졸리드는 부작용으로 인해 중단될 가능성이 있어 A군 약제 중 퀴놀론만 남을 수 있다. 퀴놀론은 살균력과 멸균력이 뛰어난 핵심약제로, 유지치료기에 퀴놀론이 포함된다면 3가지 약제로도 좋은 치료 결과를 기대할 수 있다. 만약 부작용 혹은 내약성으로 인해 퀴놀론이 중단되거나, 동반약제들의 효과가 약하다고 판단되면 약제를 추가하여 최소 4가지 약제로 처방을 강화할 수 있다. 유지치료기의 권고 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다.

2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵

권고요약

- 집중치료기 처방은 개별화된 처방을 구성하고, 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(IIIA).
- 집중치료기의 개별화된 처방은 최소 5가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린, 리네졸리드와 B군인 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C1군에서 최소 1가지를 포함한다(IIIA).
- 개별화된 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다(IIIA).
- 베다퀼린과 델라마니드의 동시 혹은 연속 사용은 A군, B군, C1 군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나, 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다(IIIA).
- 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가위원회의 승인을 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(IIIA).
- 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전기간 사용한다(IIIA).
- 유지치료기는 최소 4가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(IIIA).

(1) 집중치료기의 개별화된 처방 구성

집중치료기 처방은 개별화된 처방을 구성하고, 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다. 개별화된 처방은 최소 5가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린, 리네졸리드와 B군인 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C1군에서 최소 1가지 이상을 포함한다. 개별화된 처방은 A군, B군, C1 군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다. C1군에서 약제를 선택할 때는 내성 패턴, 효과와 안전성, 내약성을 고려한다. 감수성을 보이는 퀴놀론은 처방에 포함할 수 있지만 교차내성의 가능성 때문에 효과적인 약제로 간주하지 않는다. 베다퀼린과 델라마니드의 동시 사용은 A군, B군, C1 군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다.

(2) 베다퀼린의 사용 기간

베다퀼린은 6개월(24주) 사용을 권고하며, 전문가위원회의 승인을 거쳐 연장하여 사용할 수 있다. 델라마니드는 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있다.

베다퀼린의 6개월 초과 사용을 고려할 수 있는 경우는 아래와 같다.

① 치료 반응이 느린 경우(예, 3개월째 배양 양성)
② 배균량이 많거나 광범위한 병변
③ 집중치료기 혹은 유지치료기 약제들이 내성, 부작용 등의 이유로 충분히 효과적이 않다고 판단되는 경우

(3) 유지치료기의 처방 구성

유지치료기 처방은 최소 4가지 효과적인 약제들로 구성한다. 유지치료기의 권고 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다. 베다퀼린과 델라마니드의 연속 사용은 A군, B군, C1군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다. 리네졸리드는 퀴놀론을 사용할 수 없는 환자에서 부작용이 없는 한 치료의 전기간 포함되어야 할 핵심약제이다. 만약 리네졸리드를 포함하고 치료 반응이 양호하다면 3가지 약제로 처방을 유지할 수 있다.

3) 전문가위원회의 역할

다제내성결핵의 성공적인 치료를 위해서는 효과적인 처방을 고안하는 것 이외에도 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 하며, 이는 국가결핵관리의 체계 내에 포함되어 시행되어야 한다. 향후 신약 사용이 전체 다제내성결핵 환자로 확대되면 부적절한 처방과 환자 관리로 인해 신약에 대한 내성이 획득되고 확산될 위험이 있다. WHO는 약물안전성감시체계 구축과 신약의 허가조건 외 사용 등의 복잡한 문제 해결 등을 위해 결핵관리 체계 내에 전문가위원회 설치와 운영을 권고하고 있다.[46] 최근 여러 국가에서 치료가 어려운 다제내성결핵 환자의 치료를 위해 상시적으로 전문가 자문을 구할 수 있는 협의체를 컨실리움(consilium) 형태로 운영하고 있다.[47,48] 복잡한 다제내성결핵 치료와 관리가 국가결핵관리 체계 내에서 원활히 수행되기 위해서는 이를 뒷받침할 수 있는 전문가위원회의 역할이 더욱 필요하게 되었다.

국내에서 2015년부터 신약이 임상에 도입되면서, 2016년 9월부터 고시 개정을 통해 사전심의위원회의 활동이 시작되었다.[49] 그동안 사전심의위원회는 신약 사용의 적절성에 대한 심의와 함께 개별 동반약제 구성 제안, 제한적이지만 치료 과정 모니터링 등의 역할을 수행해왔다. 전문가위원회는 기존 사전심의위원회 운영의 경험을 토대로 그 역할을 확대하고 강화하여 신약의 적절한 사용과 모니터링, 부작용 관리, 어려운 환자 치료에 대한 자문 제공 등의 기능을 수행한다.

4) 개별 약제의 선택

(1) A군 약제

① 퀴놀론계 약제

퀴놀론계 약제는 효과가 우수하고 부작용이 적어 치료 성공에 기여하는 핵심 약제이기에 금기가 없는 한 반드시 치료의 전기간 사용해야 한다. 결핵 치료에 권고되는 퀴놀론계 약제는 레보플록사신과 목시플록사신이다. 레보플록사신은 반드시 하루 750 – 1,000mg을 처방해야 한다. 시프로플록사신과 오플록사신은 미약한 항결핵 효과로 인해 결핵 치료에 사용하지 말 것을 권고한다.

다제내성결핵 치료에서 목시플록사신과 레보플록사신의 효과와 부작용은 우리나라에서 시행된 전향적 무작위 대조군 연구에서 서로 비슷한 것으로 나타났다.[18] 그러므로, 두가지 약제 중 선택할 때는 발생할 수 있는 부작용을 고려할 수 있다. 레보플록사신은 목시플록사신에 비해 QT 간격 연장의 위험이 덜하기 때문에, QT 간격 연장의 위험이 있는 다른 약제들(베다퀼린, 델라마니드, 클로파지민 등)과 병용시에는 레보플록사신을 우선 사용한다. 만약 목시플록사신을 QT 간격 연장 위험이 있는 약제들과 병용해야 한다면 정기적인 심전도 검사를 포함한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 레보플록사신은 관절통 등 근골격계 부작용이, 목시플록사신은 위장관계 부작용이 좀더 흔하게 나타나기에 이러한 부작용이 심할 경우 서로 대체하여 사용해볼 수 있다. 레보플록사신은 신기능이 저하된 경우에는 감량해야 하지만, 간기능이 저하된 경우에는 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 반면, 목시플록사신은 신기능 저하 시 용량 조절이 필요하지 않지만, 드물게 간손상을 야기할 수 있기에 간기능이 저하된 환자들에게 사용할 때는 보다 주의를 기울여야 한다.

퀴놀론계 약제 간의 교차 내성은 흔하지만 약제들 간에 서로 다양한 것으로 알려져 있다. 후향적 관찰 연구에서 후세대 퀴놀론계(later generation fluroquinolone) 약제가 오플록사신 내성 다제내성결핵 환자에서 효과적일 가능성이 제시되었다.[50-53] 그러므로, 오플록사신에 내성이라도 레보플록사신과 목시플록사신에 감수성을 보이거나, 레보플록사신과 목시플록사신에 대한 감수성 결과가 서로 다른 경우 감수성 약제를 처방에 포함할 수 있고, 이때 효과적인 약제로 간주하지 않는다.

② 베다퀼린

베다퀼린은 제2상 무작위 위약 대비 연구에서[54] 나타난 항결핵 효과를 근거로 2012년 항결핵제로 승인되었다. 초기에는 과도기 지침에 의거하여 기존의 약제로 치료가 어려운 다제내성결핵 환자 치료에 추가하여 사용되었고,[55] 이러한 경험들을 통해 효과와 안전성에 대한 근거가 축적되었다.[56-59] 최근엔 기존 핵심약제인 주사제를 대체하여 사용하였을 때 주사제 사용군에 비해 치료 실패율을 감소시킬 수 있음이 보고되었다.[60] 제 2상 연구의 베다퀼린 투여군에서 위약군에 비해 사망률 증가가 있어 주의가 권고되었지만, 후속 연구들을 통해 이러한 우려가 해소되었다.

베다퀼린은 첫 2주간은 매일 1회 400mg 투여하며 이후 22주간은 일주일에 3회, 매회 200mg 투여한다. 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용해야 한다. 베다퀼린은 반감기가 길어서 체내에서 완전히 제거되기까지 약 5.5개월이 걸린다. 그러므로, 베다퀼린 투약이 종료되었어도 유지기 처방이 효과적이지 않다면 베다퀼린에 대한 내성이 획득될 위험이 있다.

베다퀼린의 사용 기간은 6개월(24주)을 권고한다. 6개월을 초과하여 장기 사용하여도 효과적이고 안전하다는 보고가 있지만, 아직 근거가 부족하다. WHO는 6개월 초과 사용을 포함한 신약의 허가 외 사용에 대한 권고안을 발표하였는데, 개별 환자별로 위험과 이득을 고려하여 신중하게 결정하며, 전문가위원회의 승인을 거쳐 적극적인 약제 부작용 감시 하에 사용하기를 권고하고 있다.[46] 국내에서는 6개월 초과 사용을 포함한 신약의 허가 외 사용에 대해선 전문가위원회의 승인을 거쳐 사용할 수 있다.

베다퀼린은 비교적 안전한 약제이지만 QT 간격을 연장시킬 수 있고, QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약제들과 병용하면 이러한 위험이 더욱 증가될 수 있다. 심전도는 투여 전 기저치를 측정하고 투여 기간 중에는 첫 1개월에는 2주 간격, 이후 최소 1개월 간격으로 모니터링한다. 만약 QTcF간격이 500msec이상 연장되거나 의미있는 심실성 부정맥이 발생한다면 베다퀼린을 일시 중단해야한다. 베다퀼린은 클로파지민과의 교차 내성이 보고되어 과거 클로파지민을 사용하였다면 교차내성 획득 가능성을 고려해야한다.

■ 소아와 청소년에서 베다퀼린과 델라마니드 사용

소아와 청소년의 다제내성결핵 치료 원칙은 성인과 크게 다르지 않다. 그동안 성인 치료에 사용되었던 대부분의 이차 항결핵제들이 소아와 청소년에게 사용되어왔다. 소아와 청소년에서 주사제는 청력 감소로 인해 언어 습득이나 학습에 지장을 주어 큰 장애나 후유증을 초래할 수 있어 가급적 사용을 피해야 한다. 이런 점에서 주사제를 대체할 수 있는 두 가지 신약은 이들 연령 군에서 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대되지만, 허가 사항이 18세 이상 성인이어서 사용이 제한되었다. WHO는 2019년 지침 개정 작업에서 출판되지 않은 소아와 청소년을 대상으로 한 베다퀼린과 델라마니드의 약동학, 안전성 연구 자료들을 성인 자료들과 비교하였다.[6] WHO는 이 분석을 근거로 베다퀼린은 6세 이상, 델라마니드는 3세 이상 소아에게 사용할 수 있음을 조건부로 권고하였다.[6]

이에 국내 지침에서는 베다퀼린은 6세 이상, 델라마니드는 3세 이상 소아에게 사용할 수 있도록 권고한다. 아직 소아용 제형이 공급되지 않아 성인 제형을 분할하여 사용할 때 정확한 용량이 투여될 수 있도록 주의해야 한다. 아직 효과와 안전에 대한 근거가 충분하지 않으므로 주의 깊은 모니터링 하에 사용할 것을 권고한다. 6세 미만에서 베다퀼린 사용, 3세 미만에서 델라마니드 사용은 아직 근거가 부족하기에 사용이 필요할 경우 전문가 위원회의 심의를 거쳐야 한다.

③ 리네졸리드

리네졸리드는 소규모 사례 연구, 체계화된 문헌 고찰과 메타분석,[61,62] 제2상 무작위 대조군 연구를[63,64] 통해 다제내성결핵 치료에 강력한 효과가 입증되었다. 리네졸리드를 가능한 오랜 기간, 최소 6개월 이상 투여하는 것이 치료 성공과 연관되었다. 그러나, 심각한 부작용이 흔하게 발생하여 오랜 기간 투여하는 것이 어려울 수 있다. 2018년 메타분석에서 리네졸리드를 사용한 환자 중 약 30%가 부작용으로 인해 치료 중 리네졸리드를 영구 중단하였다. 그러므로 효과를 최대화하면서 부작용 발생을 최소화할 있는 리네졸리드의 적정 용량 설정과 세심한 부작용 관리가 치료 성공에 필수적이다.[65]

가장 중요한 부작용은 골수억제, 말초신경병증과 시신경병증이다. 골수억제로 인한 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증은 투여 기간에 관계없이 발생할 수 있다. 투약을 중단하면 대부분 회복되며, 회복 후 감량하여 다시 투여해볼 수 있다. 말초신경병증과 시신경병증은 대개 투약 2개월 후에 발생하며, 시신경염은 가역적이지만 말초신경병증은 중단하여도 회복되지 않을 수 있다. 신경병증을 예방하기 위해 피리독신을 하루 100mg 병용투여한다.

리네졸리드의 적정 용량과 사용 기간은 아직 명확하지 않다.[66] 메타분석 연구에서 하루 600mg 이하로 투여한 군에서 600mg보다 많은 용량으로 투여한 군에 비해 치료 효과는 비슷하면서 부작용 빈도가 적었다.[61,62] 리네졸리드를 하루 300mg으로 투여하면 부작용 발생 빈도가 감소하고 치료 효과가 유지된다는 보고가 있지만,[67] 내성 발현이 증가될 우려가 있다. 리네졸리드의 권고 용량은 하루 600mg이며, 부작용이 발생하면 용량을 감량하여 하루 300mg 혹은 격일 600mg을 투여한다. 균수가 적고 병소가 경미하며, 저체중 혹은 기저 질환으로 인해 부작용 발생이 우려된다면 하루 300mg으로 투여를 시작할 수 있다. 치료 반응이 양호하다면 2-4개월째 300mg으로 감량하여 투여할 것을 권고한다.

(2) B군 약제

① 시클로세린

가장 흔한 부작용은 중추신경계 장애이며 시클로세린의 용량과 관계 있다. 두통, 어지러움, 불안을 일으킬 수 있으며, 심한 경우 정신병, 간질 증상을 일으키기도 한다. 이러한 부작용은 알코올중독, 우울증, 정신질환자, 신기능장애가 있는 환자에서 더 자주 발생하기에 주의가 필요하다. 가족들에게 환자가 우울증, 수면 장애, 성격 이상을 보이면 즉시 의료진에게 알리도록 교육해야 한다. 중추 신경계 부작용을 방지하기 위해 피리독신을 함께 복용한다(매일 100mg 혹은 시클로세린 250mg 당 50mg).

② 클로파지민

클로파지민은 살균력은 낮지만, 동물 실험과 코호트 연구를 통해 멸균 효과와 치료 기간 단축에 기여할 가능성이 제시되었다.[68,69] WHO에서 권고하는 단기치료처방의 핵심약제로 피라진아미드가 효과적이지 않은 처방에서 멸균

작용에 기여할 것으로 기대되고 있다. 메타분석 연구에서 비교적 우수한 항결핵 효과가 있다는 보고와[70,71] 미약하다는 보고가[72] 함께 있어 아직 항결핵 효과에 대한 근거는 충분하지 않고 추후 연구들이 필요하다. 중국에서 시행된 무작위 대조군 연구에서 기존 처방에 클로파지민을 추가한 군이 대조군에 비해 치료성공률이 높게 나타났다.[73]

클로파지민의 적정 용량은 아직 확립되어 있지 않지만, 하루 100mg 1회 투여를 권고한다. 클로파지민 사용과 관련하여 주의할 점은 피부색소 침착의 부작용, QT 간격 연장, 베다퀼린과의 교차 내성이다. 특히, 피부 색소 침착은 우리나라의 거의 모든 환자에서 발생하기에 환자가 사용을 거절하거나 낙인(stigma)이 될 우려가 있다. 그러므로, 클로파지민은 개별 환자에 미치는 위험과 이득을 잘 고려하여 사용을 결정해야한다. 퀴놀론 내성 다제내성결핵처럼 핵심 약제가 부족한 경우에는 가능한 처방에 포함할 것을 권고한다.

(3) C군 약제

① 주사제

주사제는 이전 지침에서는 반드시 사용해야 하는 핵심약제였지만, 개정지침에서는 핵심약제에서 제외되어 C군으로 분류된다. 그러나, 살균효과가 뛰어나기에 퀴놀론 내성 다제내성결핵처럼 핵심 약제가 부족한 환자의 치료에는 집중치료기에 우선적으로 선택하여 사용할 수 있다. 아미카신을 우선 사용할 것을 권고하며, 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다. 스트렙토마이신은 아미카신이나 카나마이신을 사용할 수 없는 환자에서 감수성을 보일 경우 사용할 수 있다. 아미카신과 카나마이신은 교차 내성률이 매우 높지만, 스트렙토마이신은 아미카신, 카나마이신과 교차내성률이 상대적으로 낮다. 주사제 사용 기간은 최소 6개월을 권고하며, 배양 음전 등 치료 반응에 따라 개별화하여 연장하여 사용할 수 있다. 치료 초기에는 1주일에 5-7일간 하루에 한번 주사하다가 2-4개월 후 혹은 균 음전 후 1주 2-3회로 주사 간격을 줄일 수 있다. 주의해야할 부작용은 이독성과 신독성이며 나이가 많을수록, 누적 용량이 증가할수록 발생 위험이 증가한다. 이러한 부작용은 늦게 발견할 경우 영구적인 손상을 초래할 수 있기에, 치료 시작 전과 치료 중 신기능검사와 청력검사를 시행하여 주의깊게 모니터링해야 한다.

② 델라마니드

델라마니드는 2019년 WHO 지침에서는 C군으로 분류되었지만, 국내에서는 C2군으로 분류하고 베다퀼린을 대체하여 사용할 수 있도록 권고한다. 일반적으로 권고되는 델라마니드의 치료 기간은 6개월(24주)이다. 국내에서 델라마니드의 6개월 초과 사용을 포함한 허가 외 사용에 대해선 전문가위원회의 승인을 거쳐야 한다. 델라마니드는 매일 100mg을 하루 2회 복용하며, 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용해야 한다.

델라마니드는 비교적 안전한 약제이지만 QT 간격을 연장시킬 수 있고, QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약제들과 병용하면 이러한 위험이 더욱 증가된다. 혈청 알부민 수치가 2.8g/dL 미만이면 QT 연장의 위험이

증가하여 금기이다. 심전도는 투여 전 기저치를 측정하고 투여되는 동안에는 첫 1개월에는 2주 간격, 이후 최소 1개월 간격으로 모니터링해야 한다. 만약 QTcF간격이 500msec 이상 연장되거나 의미있는 심실성 부정맥이 발생한다면 델라마니드를 일시 중단해야한다. 베다퀼린에 비해 약제간 상호작용이 덜하여, 항바이러스제가 병용투여되는 HIV 감염자에서 우선 사용을 고려할 수 있다.

③ 프로치온아미드

프로치온아미드는 *inhA* 유전자 변이를 공유하여 이소니아지드와 교차 내성을 가진다. 그러므로, 분자생물학적 검사에서 *inhA* 유전자 변이가 확인되면, 프로치온아미드를 처방에서 제외하거나 포함하더라도 효과적인 약제로 간주하지 않는다.[41]

④ 피라진아미드

피라진아미드는 감수성이 증명된 경우에만 효과적인 약제로 간주한다. 피라진아미드는 산성 환경에 분포하는 균주에 효과있는 약제로 살균력은 낮지만 멸균력이 뛰어나 치료기간 단축에 기여한다. 피라진아미드는 리팜핀이 포함된 처방에서는 리팜핀의 멸균력으로 인해 2개월 이상 사용하더라도 추가 이득이 없지만, 리팜핀을 사용할 수 없는 다제내성결핵 치료에서 초기 수개월을 지나 멸균효과가 지속될 가능성이 있다.

⑤ 에탐부톨

에탐부톨은 2018년 메타분석에서 치료 성적 향상에 기여하지 못하였다. 과거에는 통상감수성검사 결과를 확인하기까지 최소 3개월이 걸렸고 이 기간 동안 에탐부톨이 포함된 일차 항결핵제들로 치료하였다면, 치료 시작 시점에 감수성이어도 보고 시점에는 추가로 내성이 획득되었을 가능성이 높았다. 그러나, 신속감수성검사를 이용하여 조기에 다제내성결핵 권고 처방으로 치료했다면 에탐부톨에 대한 추가 내성 획득 가능성은 적다. 에탐부톨은 통상감수성검사에서 감수성을 보이고 이전 사용력이 없거나 단기간 사용하였다면 처방에 포함한다.

⑥ 카바페넴계

카바페넴계 항생제는 β-lactamase inhibitor (clavulanate)와 병용하면 우수한 조기 살균력을 보여 다제내성결핵 치료에 도움이 된다는 연구 결과들이 발표되었다.[74,75] 카바페넴계 항생제를 결핵 치료 목적으로 사용할 경우 반드시 clavulanate가 함유된 amoxicillin/clavulanate 복합제와 함께 사용해야한다. 이때 병용투여된 amoxicillin/clavulanate 복합제는 별도의 효과적인 약제로 간주하지 않고 단독으로는 결핵 치료에 사용해서는 안된다.

(4) A, B, C군에 포함되지 않은 약제

① 고용량 이소니아지드

고용량 이소니아지드는 이소니아지드에 대한 저농도 내성을 보이는 결핵 균주에서 효과가 있을 가능성이 있다. 이소니아지드 내성에 관여하는 주된 유전자 변이는 *katG*와 *inhA* 변이이다. 이중 *katG* 변이는 이소니아지드에 대한 고농도 내성, *inhA* 변이는 이소니아지드에 대한 저농도 내성과 프로치온아미드에 대한 교차 내성과 연관된다. 고용량 이소니아지드는 통상감수성검사에서 저농도 내성(0.2ug/mL)을 보이거나 분자생물학적 검사법에 의해 *katG* 변이 없이 *inhA* 변이만 확인된 경우 처방을 강화하기 위해 사용할 수 있다.

② 리파부틴

리파부틴은 감수성 결핵 치료에서 리팜핀과 거의 동일한 효과가 입증되었지만 다제내성결핵 치료에 있어 효과는 잘 알려져 있지 않다. 일부 후향적 코호트 연구에서 리팜핀 내성 리파부틴 감수성 환자에서 리파부틴을 포함한 처방으로 치료하였을 때 치료 성적이 보다 향상되었다.[76] 리파부틴은 통상감수성검사에서 감수성일 때 처방에 포함할 수 있지만 효과적인 약제에 포함시키지 않는다. 리파부틴은 약제 상호 작용으로 인해 베다퀼린과 델라마니드의 효과를 감소시킬 수 있으므로 이들 약제들과 병용투여하지 않으며, 신약의 사용이 종료된 후 처방에 포함하여야 한다.

5) 치료 기간

권고요약

- 집중치료기는 6개월을 권고한다(IIIA).
- 총 치료기간은 18-20개월을 권고하며, 배양 음전시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다(IIIB).

(1) 집중치료기는 6개월을 권고한다.

그동안 다제내성결핵 치료의 집중치료기는 주사제를 사용한 기간이었고, 집중치료기 기간을 결정하는 중요 지표는 배양 음전 시기였다. WHO는 1997년 지침에서는 최소 3개월 혹은 배양 음전 시까지, 2006년과 2008년 지침에서는 최소 6개월과 배양 음전 후 4개월을 모두 충족하는 기간을, 2011년 지침부터는 배양 음전에 대한 언급 없이 최소 8개월을 권고하였다. 2017년 국내 지침에서 집중치료기는 주사제 사용 기간인 8개월로 권고하였다.

개정 지침의 권고 처방은 주사제가 핵심약제에서 제외되어 경구약제들로만 구성되기에, 모든 핵심약제가 투여되는 기간인 6개월을 집중치료기로 권고한다. 집중치료기는 배양 음전 시기와 치료에 대한 반응을 고려하여 개별화하여 연장할 수 있다.

(2) 총 치료 기간은 18-20개월을 권고한다.

총 치료 기간은 18-20개월, 배양 음전 후 15-17개월을 권고한다. 총 치료 기간은 배양 음전 시기와 치료 반응, 동반약제 내성패턴을 고려하여 개별화하여 연장 혹은 단축할 수 있다.

현재 권고된 치료기간은 2018년 메타분석 결과에 근거하며, 이 연구에 포함된 환자들은 대부분 퀴놀론과 이차 항결핵 주사제를 핵심약제로 구성된 처방으로 치료받았다. 새로운 권고 처방은 훨씬 강력한 3가지 핵심약제가 포함되기에 보다 짧은 기간 치료하여도 완치를 기대할 수 있지만, 아직 이에 대한 근거는 부족하다. 최근 신약과 리네졸리드를 포함한 경구약제들만으로 구성된 처방으로 치료기간을 획기적으로 단축시키기 위한 임상연구들이 활발히 진행되고 있다.[22,23] 이러한 연구 성과의 하나로 치료 기간을 6개월로 획기적으로 단축시킨 베다퀼린, 리네졸리드, 프레토마니드 병용 처방이 2019년 8월 미국 식품의약국의 승인을 받았다. 앞으로 수년 내 진행 중인 임상 연구결과들이 발표되면 보다 단축된 치료기간과 새로운 단기치료처방이 근거를 가지고 권고될 것으로 기대된다.

6) 다제내성결핵의 수술적 치료

권고요약

- 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 경우 병변의 수술적 제거를 권고한다(IIIA).
- 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행해야 한다(IIIA).
- 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12-17개월간의 항결핵제 투여가 필요하다(IIIA).

비교임상시험은 없으나, 여러 코호트 연구를 통해 내과적 치료로 치료실패가 예상되는 다제내성결핵 환자의 수술적 치료의 성공률이 약 80-90% 정도로 높게 보고되어 왔다.[77] 그러나 수술 대상 환자들을 신중하게 선정하는 것이 매우 중요한데, 환자의 전신상태가 폐절제술을 견딜 수 있어야 하는 것은 물론이고, 폐병변이 국소적이어서 수술을 통해 모든 공동을 제거할 수 있는 지 여부가 수술의 성공에 가장 중요하다.[78] 또한 감수성이 있는 약제가 (특히 퀴놀론계) 2-3개 정도는 남아 있어야 수술 후 남아있는 병변을 호전시킬 수 있다. 그러나, 다제내성결핵 환자들에게 적용할 수 있는 수술에 대한 일률적인 적응증은 없으므로, 수술적 제거 여부는 개별화하여 결정하여야 한다.

다제내성결핵 환자의 폐절제술의 시기 선정도 중요한데, 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하고 시행하여야 한다. 약제사용만으로 치료에 성공한 환자들의 경우 대개 치료 시작 60일 전후에 배양 음전이 되며,[79] 몇 개월의 약제투여를 통해 절제할 병변 주위 조직의 결핵균 수를 줄이는 것이 치료 성공률을 높일 수 있기 때문이다. Fox 등[80]은 4,238명의 개별환자자료를 이용한 메타분석을 시행하여 다제내성결핵 치료에서 수술의

역할에 대한 근거를 찾고자 하였다. 이 연구에서 여러 동반 조건들을 충분히 고려하지 못한 제한점이 있지만, 부분 폐절제술(쐐기절제술, 폐엽절제술)은 치료 성적을 유의하게 향상시켰고 폐절제술(pneumonectomy)은 치료 성적의 향상을 보여주지 못하였다. 또한 배양 음전 이후 수술을 시행하였을 때 치료 성공률이 보다 높게 나타났다. WHO는 2016년 지침부터 메타분석 결과를 토대로 부분 폐절제술을 다제내성결핵의 보조적 치료법으로 고려할 수 있다는 근거 중심의 권고안을 제시하였다.[81]

수술을 통해 가장 큰 공동성 병변이 제거되었다고 해도, 다른 병변이 남아있는 경우가 흔하므로, 균 음전 후에도 항결핵제 투여는 충분한 기간 계속되어야 한다.

7) 단기 다제내성결핵 치료 처방(Shorter MDR-TB treatment regimen)

권고요약

- 단기 다제내성결핵 치료 처방은 국내 표준 처방으로 권고하지 않지만, 적절한 환자 선택 조건하에서 개별 환자에게 사용할 수 있다(IA).

(1) 배경

단기 다제내성결핵 치료 처방(shorter MDR-TB treatment regimen, 이후 '단기 치료 처방')은 2010년 방글라데시에서 시행된 후향적 코호트 연구 결과가 발표되면서 주목받게 되었다.[82] 이러한 '단기 치료 처방'의 효과를 검증하고자 WHO와 국제항결핵 및 폐질환연맹은 아프리카와 아시아 지역 11개 국가에서 전향적 코호트 연구를 시행하였고, 동시에 제3상 무작위 배정 연구(STREAM Stage 1)를 시행하였다. 전향적 코호트 연구에 포함된 1,205명의 치료 성적을 분석하여 '단기 치료 처방'의 높은 치료 성공률과 안전성이 확인되었다.[81,82] 이를 근거로 2016년과 2019년 WHO 지침에서 '단기 치료 처방'은 기존의 통상적 치료 처방과 함께 다제내성 폐결핵 치료의 정규 처방으로 권고되게 되었다. 최근 제3상 무작위 배정 연구(STREAM Stage 1)의 최종 결과가 발표되어 단기 치료 처방이 통상적인 치료 처방과 비교하여 효과에 있어 열등하지 않음이 입증되었다.[21]

(2) 치료 처방 구성

WHO에서 권고하는 '단기 치료 처방'은 방글라데시에서 사용되었던 표준화된 치료 처방에서 가티플록사신을 목시플록사신으로 대체한 처방이다. 이 처방은 7가지 약제로 4개월간 치료하는 집중치료기와 4가지 약제로 5개월간 치료하는 유지치료기로 구성된다. 집중치료기간은 배양음전 등 치료 반응에 따라 6개월까지 연장할 수 있어 총 치료기간은 9-11개월이다. 단기 치료 처방을 구성하는 약제들은 아래 표 2와 같다.

4-6 Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-$H_{high\text{-}dose}$-E/5Mfx-Pto-Cfz-Z

표 2. 단기 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 약제의 종류와 용량

Drug	Weight group		
	Less than 30kg	30kg to 50kg	More than 50kg
Moxifloxacin	400mg	600mg	800mg
Clofazimine	50mg	100mg	100mg
Ethambutol	800mg	800mg	1,200mg
Pyrazinamide	1,000mg	1,500mg	2,000mg
Isoniazid	300mg	400mg	600mg
Prothionamide	250mg	500mg	750mg
Amikacin	15mg per kilogram body weight (maximum 1g)		

(3) WHO 사용 지침

WHO는 2019년 개정 지침에서 '단기 치료 처방'을 과거 이차 항결핵제를 사용하지 않았고, 퀴놀론과 주사제에 내성이 없거나 없을 것으로 추정되는 환자에서 통상적인 치료 처방을 대신하여 사용할 수 있다고 권고하였다. 이를 위해 퀴놀론과 주사제에 대한 내성을 조기에 확인할 수 있는 신속감수성검사법이 동시에 시행되어야 하며, 처방에 포함된 모든 약제들(이소니아지드 제외)에 대한 내성이 없어야 함을 권고하였다.

(4) 국내 권고

'단기 치료 처방'은 치료 기간을 단축시킴으로써, 효율적인 환자 관리를 가능하게 하고 비용이 적게 든다는 점에서 결핵관리에 기여할 것으로 기대된다. 그러나, '단기 치료 처방'은 이차 항결핵제에 대한 내성률이 비교적 낮은 지역에서, 직접감시 하 복약과 같은 엄격한 환자 관리 조건에서 시행되었기에 국내에 적용할 때 주의를 기울여야 한다. 우리나라는 이차 항결핵제에 대한 내성률, 특히 핵심 약제인 퀴놀론계, 이차 항결핵 주사제, 피라진아미드에 대한 내성률이 높다. 직접 감시하 복약과 같은 환자 관리 제도가 미비된 상태에서 처방되었을 때 많은 약제수로 인한 치료 중단과 이로 인한 추가 내성 획득의 위험이 있다. 또한 치료 전기간 사용되는 클로파지민은 거의 모든 환자들에게 피부 색소 침착이 발생하여 내약성에 대한 우려가 있다. 무엇보다 '단기 치료 처방'의 효과와 안전성은 과거 통상적인 치료 처방과 비교되었을 뿐, 주사제가 제외되고 보다 강력한 경구약제가 포함된 새로운 권고 처방과 비교되지 않았다. 이러한 점들을 고려하여, '단기 치료 처방'은 국내 표준 처방으로 권고하지 않는다. 그러나, 적절한 환자 선택 조건하에서 개별 환자에게 사용할 수 있다.

8) 만성 배균자의 치료

대부분의 광범위 약제내성 결핵을 포함하여, 다제내성결핵 환자 중에서 치료에도 불구하고 지속적으로 균양성인 환자들을 만성 배균자라고 하며 다제내성결핵에 대한 치료 실패군이라고 할 수 있다.

다제내성결핵 치료를 위한 모든 약제의 사용이 검토되었으나 효과가 없고, 수술적 치료 또한 가능하지 않은 상태에서 치료 실패라고 판단되면 의료진, 환자, 가족의 동의 후 결핵 치료를 중단하고(suspending therapy) 보존적 치료를 권해 볼 수 있다.[83]

결핵 치료를 중단하고 보존적 치료(supportive measure)로 전환하는 데에는 크게 두 가지 고려점이 있는데, 부작용이 심한 다제내성결핵 치료 약제를 지속적으로 복용함으로써 오는 부작용과 고통을 경감시킬 수 있는 점과 치료 실패 상태에서 지속적으로 이차 항결핵제들을 포함한 치료를 유지함으로써 발생할 수 있는 고도내성균의 발현과 전파를 방지하는 것이다.

보존적 치료 방법으로는 통증 조절과 증상 완화, 산소 치료, 영양 공급, 보조약물의 투여(우울증, 불안증에 대한 치료) 등이 있다. 보존적 치료를 시행할 때는 주위 사람들에게 내성균이 전파되지 않도록 감염관리에 특히 주의해야 한다.

표 3. 이차 항결핵제로 치료한 리팜핀 내성/다제내성결핵 환자의 치료결과 분류*

치료	결과	정의
완치		국내지침에 따라 실패 없이 치료를 완료한 세균학적 양성환자로, 집중 치료기 이후 최소 28일 간격으로 연속하여 시행한 배양검사에서 3회 이상 음성인 경우
완료		국내지침에 따라 실패 없이 치료를 완료하였으나 균 배양 음성 기준이 완치를 충족하지 못하는 경우
실패		아래 이유들 중 하나로 치료가 종료되었거나 최소 2가지 이상 항결핵제의 영구적인 처방 변경이 있는 경우 – 집중 치료기 종료 시 음전 실패 – 유지 치료기 동안 세균학적인 양전 – 퀴놀론, 리네졸리드, 베다퀼린, 델라마니드 중 한가지 이상에 추가로 내성이 획득된 경우 – 약제 부작용
사망		어떤 이유로든 치료 도중 사망한 경우
추적	방문 중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가	미정	위의 치료 결과에 해당되지 않는 경우(다른 의료기관으로 전원되어 치료 결과를 알 수 없는 경우를 포함한다.)
치료	성공	완치와 치료 완료를 합한 경우

* Modified from reference 28

집중치료기: 집중치료기와 유지치료기의 구분이 분명하지 않는 치료 처방의 경우 6개월을 기준으로 한다.

음전(conversion): 최소 28일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 음성인 경우, 이때 첫 번째 배양 음성인 검체의 채취일을 음전일로 간주한다.

양전(reversion): 첫 음전 이후 최소 28일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 양성인 경우. 유지기 치료중에 일어난 양전만 치료실패의 정의에 포함된다.

참고 문헌

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva. World Health Organization, 2018.
2. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:571-6.
3. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2017;17:223-34.
4. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med 2018;6:265-75.
5. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Geneva. World Health Organization, 2018.
6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva. World Health Organization, 2019.
7. Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;45:1001-7.
8. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Annual Report on the Notified Tuberculosis Patients in Korea 2019. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control & Prevention, 2020.
9. Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:1129-36.
10. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:361-8.
11. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;45:1290-5.
12. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1075-82.
13. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for

HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2008;47:496-502.
14. Park JK, Koh W-J, Kim DK, Kim EK, Kim YI, Kim HJ, et al. Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Korean Private Hospitals. Tuberc Respir Dis 2010;69:95-102.
15. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. J Korean Med Sci 2011;26:33-41.
16. Kwak N, Kim HR, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Yim JJ. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19:525-30.
17. Jeong BH, Jeon K, Park HY, Kwon OJ, Lee KS, Kim HK, et al. Outcomes of pulmonary MDR-TB: impacts of fluoroquinolone resistance and linezolid treatment. J Antimicrob Chemother 2015;70:3127-33.
18. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH, Lee CH, Choi JC, et al. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. Ann Am Thorac Soc 2016;13:364-70.
19. Lee M, Han J, Kim YR, Kwak N, Kim JH, Park O, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in South Korea: a retrospective analysis of national registry data in 2011-2015. Int J Tuberc Lung Dis 2019;23:850-7.
20. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7:249-259
21. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med 2019;380:1201-13.
22. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. Lancet Respir Med 2017;5:291-360.
23. Chang KC, Nuermberger E, Sotgiu G, Leung CC. New drugs and regimens for tuberculosis. Respirology 2018;23:978-90.
24. Odone A, Roberts B, Dara M, van den Boom M, Kluge H, McKee M. People- and patient-centred care for tuberculosis: models of care for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2018;22:133-8.

25. Fanning A. Community-based directly observed therapy improves treatment success. Int J Tuberc Lung Dis 2019;23:381-2.
26. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva. World Health Organization, 2018.
27. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2018;392:821-34.
28. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva. World Health Organization, 2013.
29. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 3rd ed. Seoul and Cheongwon: Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
30. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2012;366: 2151-60.
31. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2013;41:1393-400.
32. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. Eur Respir J 2017;50:1700311.
33. Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, Khaidarkhanova Z, et al. Six-Month Response to Delamanid Treatment in MDR TB Patients. Emerg Infect Dis 2017;23:1700311.
34. Kuksa L, Barkane L, Hittel N, Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. Eur Respir J 2017;50(5):1701105.
35. Chang KC, Leung EC, Law WS, Leung WM, Tai LB, Lee SN, et al. Early experience with delamanid-containing regimens in the treatment of complicated multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. Eur Respir J 2018;51:1800159.
36. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients

with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2018;18:536-44.
37. Mok J, Kang H, Hwang SH, Park JS, Kang B, Lee T, et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. J Antimicrob Chemother 2017;73:503-8.
38. Kim CT, Kim TO, Shin HJ, Ko YC, Hun Choe Y, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. Eur Respir J 2018;51(3):1702467.
39. Mok J, Kang H, Koh WJ, Jhun BW, Yim JJ, Kwak N, et al. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. Eur Respir J 2019 [Epub ahead of print].
40. 심태선. MDR-TB 신약 국내 사용 현황 및 효과. 제126차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 2018.
41. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, Bothamley G, Brinkmann F, Costa J, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2019;23:645-62.
42. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. Chest 1979;76(Suppl):771-81.
43. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. Clin Chest Med 1980;1:231-41.
44. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 152–178.
45. Mok JH, Kang BH, Lee T, Lee HK, Jang HJ, Cho YJ, et al. Additional Drug Resistance Patterns among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Korea: Implications for Regimen Design. J Korean Med Sci 2017;32:636-41.
46. World Health Organization. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
47. D'Ambrosio L, Bothamley G, Caminero Luna JA, Duarte R, Guglielmetti L, Munoz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: Experiences in Europe and beyond. Pulmonology 2018;24:132-41.
48. Tiberi S, Pontali E, Tadolini M, D'Ambrosio L, Migliori GB. Challenging MDR-TB clinical problems - The case for a new Global TB Consilium supporting the compassionate use of new anti-TB drugs. Int J Infect Dis 2019;80S:S68-S72.

49. 조경숙, 김나현. 우리나라 다제내성결핵 현황과 다제내성결핵 신약 사전심사제 운영 현황. 주간 건강과 질병 2017;10:1362-8.
50. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. Chest 2003;124:1476-81.
51. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2010;51:6-14.
52. Jo KW, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:39-43.
53. Chien JY, Chien ST, Chiu WY, Yu CJ, Hsueh PR. Moxifloxacin Improves Treatment Outcomes in Patients with Ofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4708-16.
54. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med 2014;371:723-32.
55. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
56. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2017;49:1601799.
57. Olayanju O, Limberis J, Esmail A, Oelofse S, Gina P, Pietersen E, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. Eur Respir J 2018;51:1800544.
58. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2018;6:699-706.
59. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Emerg Infect Dis 2019;25:936-43.
60. Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug

resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Clin Infect Dis 2019;68:1522-9.
61. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:447-54.
62. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2012;40:1430-42.
63. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508-18.
64. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J 2015;45:161-70.
65. Nuermberger E. Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2016;20:48-51.
66. Bolhuis MS, Akkerman OW, Sturkenboom MGG, Ghimire S, Srivastava S, Gumbo T, et al. Linezolid-based Regimens for Multidrug-resistant Tuberculosis (TB): A Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for TB Treatment. Clin Infect Dis 2018;67:S327-S35.
67. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. J Antimicrob Chemother 2012;67:1503-7.
68. Grosset JH, Tyagi S, Almeida DV, Converse PJ, Li SY, Ammerman NC, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:608-12.
69. Tyagi S, Ammerman NC, Li SY, Adamson J, Converse PJ, Swanson RV, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:869-74.
70. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013;68:284-93.
71. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:1001-7.
72. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:4097-104.

73. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clin Infect Dis 2015;60:1361-7.
74. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, von Groote-Bidlingmaier F, Lange C, Garcia-Basteiro AL, et al. beta-Lactams against Tuberculosis--New Trick for an Old Dog? N Engl J Med 2016;375:393-4.
75. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, et al. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. Int J Mol Sci 2016;17:373.
76. Jo KW, Ji W, Hong Y, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. The efficacy of rifabutin for rifabutin-susceptible, multidrug-resistant tuberculosis. Respir Med 2013;107:292-7.
77. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:6-16.
78. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, Lee SM, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2006;28:576-80.
79. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med 2006;44:650-9.
80. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. Clin Infect Dis 2016;62:887-95.
81. World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update. Geneva; World Health Organization, 2016.
82. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data metaanalyses. Eur Respir J 2017; 50: 1700061.
83. Connor S, Foley K, Harding R, Jaramillo E. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:712-3.

Ⅳ. 특수한 상황에서의 결핵 치료

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료

권고요약

- 결핵 치료 전 가임 여성에 대해 임신 여부 및 임신 계획을 확인하여야 한다(IIIA).
- 임신한 결핵환자의 초치료 시 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드의 표준치료(2HREZ/4HRE) 또는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 치료(9HRE)를 권고한다(IIIA).
- 일차 항결핵제로 치료하는 산모는 모유 수유를 중단할 필요가 없으며 산모와 수유부에게 이소니아지드를 사용할 시에는 피리독신을 같이 복용하여야 한다(IIIA).

1. 임산부에서의 결핵 치료

결핵 치료 전 가임 여성에 대해 임신 여부 및 임신 계획을 확인하여야 한다.

리팜핀을 포함한 항결핵제로 치료 받을 경우 경구 피임제의 효과가 리팜핀으로 인해 떨어지므로 차단법(콘돔) 등의 다른 피임방법을 사용해야 한다.

임신으로 인한 피로감 및 식욕저하와 같은 증상이 결핵의 전신 증상과 유사하고 임신으로 인한 면역반응의 변화로 결핵의 진단이 늦어질 수 있다.[1,2] 임산부에서 결핵이 발병하여 효과적으로 치료 되지 못할 경우, 조기 출산, 저체중 신생아와 주산기 사망 가능성이 증가하고 이는 결핵의 중증도에 비례하므로 임산부에서 결핵이 의심될 경우에는 진단을 위한 검사와 치료를 미루지 않아야 한다.[3,4] 일차 항결핵제인 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드는 모두 태반을 통과하지만 태아에 기형을 유발하지는 않는다. 임산부에서의 결핵 치료는 비임신 여성의 경우와 동일하다. 세계보건기구(WHO)는 임산부에서 피라진아미드를 포함하는 표준치료를 추천하지만,[5] 미국에서는 피라진아미드의 안전성에 대한 우려로 인해 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 요법을 추천하고 있다.[6] 본 지침에서는 2가지를 모두 권고한다. 또한, 피라진아미드를 포함한 일차 항결핵제로

결핵 치료 중 임신 사실이 밝혀지더라도 유산을 권고해서는 안 된다. 임신 기간에 결핵 치료를 위해 이소니아지드를 복용하는 경우, 말초 신경염이 발생할 가능성이 증가하므로 이를 예방하기 위해 피리독신(비타민 B6)을 하루 10-50mg 투여한다. 임신 중 이차 항결핵제의 효능과 안정성 및 치료 결과에 대한 대규모 연구 결과는 매우 부족하다.[7] 따라서, 임산부가 다제내성결핵 환자일 경우 치료 방법은 임신 주수와 내성 결핵의 중증도(severity), 치료 약제의 위험-이익(risk-benefit)을 고려하여 결정해야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다. 아미노글리코시드는 태아에게 청력 이상을 일으킬 수 있고 프로치온아미드는 동물실험에서 태아의 성장발달을 저해하는 것이 밝혀져 있어 임신 시에는 사용하지 말아야 한다. 또한 파스의 경우 출생 시 여러 이상이 보고된 바 있어 사용 시 신중을 기해야 한다. 퀴놀론, 시클로세린, 리파부틴은 안전성에 대해 검증되지 않았으므로 다른 약을 선택할 수 없을 경우에만 사용할 수 있다. 최근 개발되어 다제내성결핵치료를 위해 사용 중인 베다퀼린과 델라마니드는 안전성에 대한 임상 자료가 부족하여 사용을 권고하지 않는다. 클로파지민은 안전성에 대한 임상 자료가 부족하여 사용을 권고하지 않는다.[8]

결핵 치료를 시작한 후 치료에 대한 반응도, 약제 부작용, 치료 순응도 및 신생아로의 결핵 감염 및 발병을 평가하기 위한 추적 관찰이 필요하다. 특히 임신으로 인한 증상(특히 오심, 구토)이 항결핵제 유발 간염에서 보일 수 있는 증상과 유사하고 임신 자체가 cytochrome P450을 유도하여 항결핵제로 인한 간손상을 증가시킬 가능성이 있어 이에 대한 세심한 관리가 필요하다. 간독성 발생 시 항결핵제의 중단 원칙은 비임산부와 동일하다.

2. 모유 수유 중의 결핵 치료

일차 항결핵제로 치료 중인 산모가 모유 수유를 해도 소량만이 아기에게 전달되기 때문에 결핵 치료 때문에 모유 수유를 중단할 필요는 없다. 결핵의 치료를 위해 이소니아지드를 사용하는 수유부에서는 피리독신(비타민 B6)을 하루 10-50mg씩 같이 투여한다.

약제내성 결핵으로 이차 항결핵제로 치료 중인 산모의 모유를 통해 노출된 소량의 항결핵제가 아기에게 어떤 영향을 줄 것인지에 대해서는 알려진 바가 없으므로 가능하다면 모유 수유 대신 분유로 영양 공급을 대체하는 것을 권고한다. 임신 기간 중 충분한 치료를 받고 아기를 출산한 경우에는 제한 없이 모유 수유를 하고, 산모와 아기를 격리할 필요는 없다. 그러나 임신 기간 중 충분한 결핵 치료를 받지 못하고 아기가 출생하는 경우 전염성이 있는 기간 동안에는 산모와 아기를 격리하고, 직접 모유 수유를 하지 않는 것을 권고한다.

참고문헌

1. Kothari A, Mahadevan N, Girling J: Tuberculosis and pregnancy--Results of a study in a high prevalence area in London. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2006, 126(1):48-55.
2. Cheung JY, Shim SS, Kim Y: Infectious respiratory diseases in pregnancy--results of a 15-year study in Seoul. Clinical and experimental obstetrics & gynecology 2011, 38(4):351-354.
3. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K: Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. The New England journal of medicine 1999, 341(9):645-649.
4. Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K: Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 1994, 44(2): 119-124.
5. WHO: Treatment of tuberculosis guideline. Fourth edition. 2010.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine 2003, 167(4):603-662.
7. Mathad JS, Gupta A: Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012, 55(11):1532-1549.
8. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. 2014.

2. 간질환 환자의 결핵 치료

권고요약

- 간질환 환자에서 결핵 치료 시 간질환 및 결핵의 중증도에 따라 항결핵제를 선택한다(IIIA).
- 간손상이 심하지 않은 만성 간질환이 있는 결핵 환자는 간기능을 정기적으로 주의 깊게 관찰하면서 9개월간 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로(9HRE) 치료할 수 있다(IIIA).
- 중증 간질환 및 불안정한 간기능의 변화를 보이는 만성 간질환이 있는 결핵 환자는 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다(IIIA).

기존에 간질환이 있는 환자에게 간 독성이 있는 항결핵제를 투여하여 간독성이 생기면 간부전과 같은 치명적인 상황으로 진행할 수 있으므로 간질환이 있는 결핵 환자를 치료할 때 특별히 주의하여야 한다. 결핵 치료 중 간독성의 증상이 있는지 주의 깊게 추구 관찰하여야 하며 간기능이 악화되는 경우 원인 약제를 찾아 중단한다(치료 중 부작용 발생 시 대처 단원 참조). 간질환 환자에서 결핵 치료 시 간질환의 정도와 결핵의 심각도에 따라 항결핵제를 선택하고 중증 간질환을 가진 경우 간독성이 적은 약제들을 위주로 결핵 치료를 한다. 일차 항결핵제 중에서 결핵 치료에 핵심적인 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성을 일으킬 수 있다. 이차 항결핵제 중에 는 프로치온아미드, 파스가 간독성을 보일 수 있으나 일차 항결핵제에 비해 경미한 편이며, 주사제와 퀴놀론 그리고 시클로세린은 간독성을 잘 보이지 않는다. 한편, 결핵 자체가 간을 침범할 수 있고 이로 인해 간 기능의 이상을 초래할 가능성도 고려해야 한다. 이 경우 결핵 치료를 통해 간기능이 호전될 수 있다. 베다퀼린과 델라마니드는 경증이나 중등도의 간질환에서 용량 조절은 필요 없으나 중증의 간질환에서 적정 용량 및 간독성에 대해서 알려진 바가 적어 이익이 위험성보다 크다고 판단될 경우 사용을 고려한다.[1] 클로파지민은 부분적 간 대사가 일어나기 때문에 안전하지만 중증의 간질환에서는 주의해서 사용한다.[1]

다음은 간질환의 중증도에 따른 항결핵제 선택에 대한 권고안이다. 그러나 현재까지 이에 대한 임상적 연구 결과는 부족하다.

1) 만성 간질환의 임상적 증거가 없는 간염 바이러스 보균자, 급성 간염의 과거력, 알코올 중독자의 결핵 치료: 간질환이 없는 환자와 같이 표준요법으로 치료하면서 간기능 변화에 대한 세심한 관찰이 필요하다. 알코올중독자는 금주시킨다.
2) 간손상이 심하지 않은 만성 간질환 환자의 결핵 치료: 일차 항결핵제 중에서 피라진아미드가 간독성의 위험성이 가장 크므로 피라진아미드를 제외하고 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로 총 9개월간(9HRE) 치료한다.

3) 중증 간질환 및 불안정한 간기능의 변화를 보이는 만성 간질환 환자의 결핵 치료: 중증 간질환이 있는 환자(예, Child-Pugh Class B 이상의 간경변 환자) 및 ALT가 3배 이상인 불안정한 간기능 변화를 보이는 만성간질환 환자의 결핵치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고하며 정기적인 간기능 검사가 필요하다.

항결핵 효과가 가장 좋은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성의 위험성이 있지만 이들 약제를 모두 제외하고 치료 처방을 구성할 경우 치료 실패의 위험성이 크기 때문에 간질환이 심하지 않으면 이들 약제를 한두 가지 추가하여 간독성에 대해서 주의 깊게 모니터링하면서 치료할 수 있다. WHO와 미국흉부학회는 다음과 같은 항결핵제 조합을 제시하고 있다.[2-4] 그러나 이와 같은 항결핵제 조합의 효능에 대한 연구 결과는 부족하다.

1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료

WHO와 미국흉부학회는 9개월 간 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨(9HR (E)), 6-9개월 간 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(6-9REZ)을 공통적으로 제시하고 있으며 WHO는 그 밖에도 주사제를 포함한 2개월 간의 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨과 스트렙토마이신, 이후 6개월 간 이소니아지드과 리팜핀(2HRES/6HR)의 조합도 추가적으로 제시하고 있다.

2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료

WHO에서는 2개월 간 스트렙토마이신을 포함한 총 12개월의 이소니아지드와 에탐부톨(2HES/10HE)을 권고하고 있고, 반면 미국흉부학회는 12-18개월의 리팜핀과 에탐부톨(12-18RE) 사용을 추천하면서 경우에 따라 이 조합에 퀴놀론과 같이 간독성 효과가 적거나 없는 다른 약제의 추가적 사용을 제시하고 있다.

3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료

간성 혼수가 있거나 과거에 있었던 경우처럼 매우 심한 간질환을 가지고 있는 환자에서는 에탐부톨, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린의 조합으로 18-24개월 간 치료할 수 있다.

결핵 자체 혹은 결핵 치료와 관련이 없는 급성 간염(예, 급성 A형 바이러스 간염)이 동시에 있는 경우에는 급성 간염이 회복될 때까지 간기능을 모니터링하면서 잠정적으로 결핵 치료를 보류하는 것이 가능하며 치료 보류 기간 동안 격리가 필요하다.[2] 그러나, 결핵의 중증도가 심하고 항결핵제의 투여 개시까지의 기간이 길 경우에 간기능을 모니터링하면서 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제(에탐부톨, 아미노글리코시드, 퀴놀론 등)를 투여할 수 있다.

참고문헌

1. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. 2014.
2. WHO. Treatment of tuberculosis guideline. Fourth edition. 2010.
3. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. Oct 15 2006;174(8):935-952.
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. Feb 15 2003;167(4):603-662.

3. 신부전 환자의 결핵 치료

권고요약

- 신기능 저하가 있는 경우 이소니아지드, 리팜핀 및 목시플록사신은 용량 조절 및 투여 간격의 변화 없이 사용 가능하며 기타 약제의 경우 신장 기능에 따라 투약 간격을 늘리거나 일일 투여량을 변경한다(IIIA).
- 투석 중인 환자는 모든 항결핵제를 투석 직후 투여한다(IIIA).

신기능의 저하 및 투석, 신장 이식은 모두 결핵의 발생 가능성을 증가시킨다.[1] 또한 신기능이 저하된 환자에서 항결핵제는 신기능이 정상인 환자에 비해 항결핵제에 의한 부작용이 발생할 가능성이 높다.[2] 항결핵제 중에서 일부는 신장을 통해서 배설되고 일부는 혈액투석으로 제거되므로 신장기능이 저하되어 있는 환자에서 항결핵제를 투여할 때 약제의 혈중 농도의 증가로 인한 부작용 뿐만 아니라 불충분한 혈중 농도로 인한 치료 효과의 감소를 가져올 수 있으므로 주의하여야 한다. 그러므로 신부전 환자에서 결핵 치료 시 각 약제의 부작용과 치료 효과를 면밀히 관찰하여야 한다.

신기능이 저하된 환자에서 항결핵제의 용량을 감량해서 투여할 경우 혈중 농도의 최고치가 떨어져 치료효과가 떨어지므로 대부분의 항결핵제는 용량을 감량하여 투여하지 말고 투여 간격을 늘려 투여한다. 신기능 저하 환자의 항결핵제 용량에 관한 자료들은 비교적 적은 숫자의 임상 실험을 기초로 하였고 문헌마다 조금씩 내용이 다르다.[3,4] 일차 항결핵제 가운데 이소니아지드와 리팜핀은 간에서 대사되기 때문에 신기능에 상관없이 일반적인 용량을 사용하며[5] 에탐부톨은 약 80%가 신장에 의해 제거되므로[6] 신기능이 저하된 환자에서는 체내 축적이 될 가능성이 있다. 피라진아미드는 간에서 대사되나 피라진아미드의 대사산물이 신기능이 저하된 환자에서 체내 축적이 될 수 있다. 따라서, 일차 항결핵제 중 이소니아지드와 리팜핀은 신기능에 상관없이 일반적인 용량을 사용하며 에탐부톨과 피라진아미는 크레아티닌 청소율이 30ml/분 미만인 경우에 주 3회 투여한다. 리팜핀은 혈액 투석에 의해 제거되지 않지만, 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 파스 그리고 시클로세린 등은 투석에 의해 약제들이 제거되기 때문에 모든 항결핵제는 혈액 투석 직후에 복용해야 한다. 복막투석을 하는 경우에 대한 지침은 없으므로 혈액 투석 시의 지침에 따라 투여하는 것이 일반적이다. 표 1은 미국 ATS/CDC/IDSA에서 제시한 일, 이차 항결핵제의 처방 지침이다.[3] 신기능 저하 환자 중에서 크레아티닌 청소율이 30ml/분 이상인 경우에 사용할 수 있는 표준적인 지침은 없다. 베다퀼린과 델라마니드는 경증이나 중등도의 신질환에서 용량의 조절은 필요 없으나 중증의 신질환에서 적정 용량 및 신독성에 대해서는 알려진 바가 적어 이익이 위험성보다 크다고 판단될 경우 사용을 고려한다.

또한 신기능 저하 환자에게 이소니아지드를 투여하는 경우 말초신경염 예방을 위해 피리독신을 반드시 같이 투여하여야 한다. 리팜핀은 약제 상호 작용이 높은 약이므로 신이식 환자에서 거부 반응의 위험도를 증가시킬 수 있어 mycophenolate, tacrolimus, cyclosporine, glucocorticoids의 용량 조절이 필요하다.[4] 일부 지침에서는 신기능 저하 환자에서 약제들로 인한 독성 및 효능 저하에 대한 가능성을 고려하여 혈중 약제 농도 측정을 권고하기도 하나,[3,4] 그 근거 수준이 매우 낮고 국내 실정을 고려하여 본 지침에서는 신기능이 저하된 결핵 환자에서의 항결핵제의 혈중 약제 농도 측정을 권고하지 않는다.

표 1. 신기능 저하와 혈액 투석을 받는 환자에서의 항결핵제의 투여 방법[1]

약제명	투여 간격의 변화	크레아티닌 청소율(CCl)이 30ml/분 이하인 경우와 혈액투석을 받는 환자에서 항결핵제의 투여
이소니아지드	필요 없음	하루 한번 300mg*
리팜핀	필요 없음	하루 한번 600mg*
피라진아미드	필요함	25–35mg/kg 주 3회 투여
에탐부톨	필요함	15–25mg/kg 주 3회 투여
레보플록사신	필요함	750–1,000mg 주 3회 투여*
목시플록사신	필요 없음	하루 한번 400mg*
시클로세린	필요함	하루 한번 250mg으로 감량 혹은 주 3회 500mg*
프로치온아미드	필요 없음	하루 한번 250–500mg으로 감량*
파스	필요 없음	3.3g씩 하루 두 번*
스트렙토마이신	필요함	12–15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
카프레오마이신	필요함	12–15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
카나마이신	필요함	12–15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
아미카신	필요함	12–15mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여

* 체중 60kg 기준으로 다른 체중의 경우 결핵의 치료 단원의 항결핵제 용량 참조.

참고문헌

1. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006.
2. Ormerod LP, Horsfield N: Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 1996;77(1):37-42.

3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine 2003;167(4):603-662.
4. British Thoracic Society Standards of Care C, Joint Tuberculosis C, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, Khoo S, Ormerod P, Ostermann M et al: Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax 2010;65(6):557-570.
5. Ellard GA: Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nephron 1993; 64(2):169-181.
6. Strauss I, Erhardt F: Ethambutol absorption, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis. Chemotherapy 1970;15(3):148-157.
7. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. 2014.

V. 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵

결핵은 HIV(human immunodeficiency virus) 감염인에서 발생하는 주요한 기회감염 질환 중의 하나로서, 우리나라의 경우 HIV 감염인의 기회감염질환 중 11-25%를 차지한다.[1-3] 우리나라에서 HIV와 결핵의 동시 감염률은 2005년 인구 100,000명당 0.095였고,[4] 1998-2010년 사이에 조사한 HIV 감염인에서 결핵발생률은 100 환자-년(patient-year) 당 1.19였는데,[5] 효과적인 항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)로 인하여 발생률이 낮아지고 있는 것으로 생각된다. HIV 감염인에서 결핵 발생은 CD4 림프구수와 밀접하게 연관되어 있으며 면역상태가 낮을수록 발생빈도가 증가한다. 결핵의 임상발현 양상도 CD4 림프구수가 낮을수록 폐외 결핵이 더 흔하고 발열과 같은 전신증상이 많으며, 폐결핵의 경우에는 정상인에서의 결핵과 다른 비전형적인 영상 소견을 보일 수 있다. 면역억제 상태가 심할수록 결핵감염에서 전형적으로 관찰되는 육아종(granuloma)이 잘 생성되지 않거나 완전히 생성되지 않을 수도 있다. 면역억제 상태가 진행된 HIV 감염인에서 염증반응의 저하로 인하여 초기에 증상이 명확하지 않던 결핵이 ART를 시작한 후 면역기능이 회복됨에 따라 임상증상을 보이는 결핵으로 진단될 수 있다(unmasking TB). 결핵의 발생이 HIV 질환에 나쁜 영향을 미칠 수 있는데, 결핵을 가지고 있는 HIV 감염인의 경우 HIV의 혈중농도가 더 높아지고 HIV 질환이 더 빠르게 진행될 수 있다.

1. HIV 감염인의 결핵 치료

권고요약

- HIV 감염인에서 발생한 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 환자에서의 결핵 치료와 동일하다.
- HIV 감염인에서 결핵이 진단되었을 경우에는 즉시 결핵치료를 시작한다.
- 결핵이 진단된 HIV 감염인에서의 ART 시작 시기는 다음과 같다.
  ① CD4림프구수 <50/mm^3인 환자: 가능한 빨리 시작하며 늦어도 결핵치료 시작 2주 내에는 ART를 시작한다.
  ② CD4림프구수 ≥50/mm^3인 환자: 결핵치료 시작 8주 이내에 ART를 시작한다.
  ③ HIV 감염 임신부: 가능한 빨리 ART를 시작한다.
  ④ 결핵성 수막염 환자: ART를 조기에 투여하면 부작용과 사망의 위험이 높아지므로 8주 후 투여를 고려한다.

HIV 감염인에서 결핵 치료는 HIV비감염자와 같은 원칙에 따라 시행한다.[6,7] 결핵이 발생한 HIV 감염인에서 ART를 시작할 때에는 다음과 같은 요소들의 고려가 필요하다. ① 치료 시작 시기, ② rifamycin과 항레트로바이러스 약제 사이에 상호작용이 발생할 가능성, ③ 항레트로바이러스 약제와 항결핵제들을 동시에 투여할 때 간독성과 신경병증과 같은 약제독성이 추가적으로 발생할 위험성, ④ ART 시작 후에 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)의 발생.

1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자

ART를 받고 있는 환자에서 결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작한다.[6,7] 결핵 치료를 시작할 시점에 ART를 시행 받고 있는 환자는 rifamycin과 항레트로바이러스 약제 사이에 상호작용에 주의해서 혈중 HIV 억제가 잘 유지될 수 있도록 항레트로바이러스 약제의 종류와 용량을 선택한다.

2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인

면역저하 상태에서의 결핵은 빠르게 진행하여 치명적일 수 있으므로 HIV 감염인에서 임상적으로나 영상학적으로 결핵에 합당할 경우 필요한 진단적 미생물학 검사를 시행 후 즉시 경험적 결핵 치료를 시작하여야 한다.[6,7] 결핵 치료를 시작한 후에 몇 일 또는 몇 주 이내에 ART를 시작하는 것은 이보다 더 늦게 ART를 시작하는 경우에 비하여 IRIS의 발생 위험을 증가시킨다.[8] ART를 시작하는 시점은 환자의 면역학적, 임상적인 요소들을 고려하여 결정한다. 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 결핵 치료 기간 중에 ART를 동시에 투여하는 것이 생존율을 향상시키며,[9] 조기에 ART를 시작함으로써 추가적인 기회감염의 위험성을 줄이고,[10] 항바이러스 효과를 극대화 시킬 수 있으며,[11] 결핵 치료의 결과를 향상시킬 수 있다.[12] 최적의 ART시작 시점을 평가하기 위한 무작위연구들을 통해서,[9-11,13] CD4 림프구수 <50mm^{3}인 경우에는 ART의 시작을 가능한 빨리하되 늦어도 2주 이내에 하는 것이 에이즈와 관련된 합병증이나 사망률을 유의하게 낮출 수 있다. CD4 림프구수 ≥50mm^{3}인 경우에는 결핵 치료 시작 2주 내에 ART를 시작하는 것이 8-12주에 시작하는 것에 비해서 더 효과적이지는 않았으나, 조기에 투여하는 것이 부가적인 위해를 일으키지 않았고 조기에 ART를 투여하는 것의 장점이 많기 때문에 결핵 치료 시작 후 8주 이내에 ART를 시작하도록 권고한다.[7] 그러나, 결핵성 수막염의 경우 결핵으로 진단 받은 지 1주 이내에 ART를 시작한 군과 8주 이후에 ART를 시 작한 군을 무작위로 비교한 연구에서 조기에 ART를 시작한 군에서 IRIS에 의한 신경학적 이상소견이 유의하게 많이 나타났기 때문에[14] CD4 림프구수가 낮은 결핵성 수막염의 경우는 조기에 ART를 시작하는 경우에는 합병증에 대한 주의가 필요하며 가능하다면 시기를 항결핵제 사용 8주 이후로 늦추는 것을 권고한다. 활동성 결핵이 있는 모든 HIV 감염 임신부는 가능한 조기에 ART를 시작해야 하는데, 임신부의 HIV 치료 뿐만 아니라 태아로의 HIV 전파를 막기 위해 필요하다. ART의 선택은 임신에서의 효과와 안정성에 기반해서 항레트로바이러스제와 rifamycin의 약제 상호 작용을 고려해야 한다.

3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호작용

권고요약

- Rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 가능한 1차 결핵 치료약제로 포함하도록 한다.
- Rifamycin (rifampin, rifabutin, rifapentine)은 항레트로바이러스제와 약제 상호작용의 가능성이 높으므로 사용하고자 하는 개별 약제 사이의 상호작용의 정도 및 조절 방법을 검토해야 한다.

HIV감염인에서 항결핵제들과 관련된 독성은 다양한 빈도로 보고되고 있지만, 대부분의 항결핵제들의 이상반응이 발생하는 빈도는 HIV 비감염인과 유사하다. 일부 약제는 HIV 치료제와 상호작용이 있어 주의가 필요

하다. 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴 같은 rifamycin 계열의 항결핵제는 결핵 치료에 필수적인 약제이다. 그러나, rifamycin이 cytochrome P450과 UGT1A1 효소의 활성을 유도하기 때문에 항레트로바이러스 약제 중 특히 단백분해효소 억제제(protease inhibitor, PI)와 중요한 약제 상호작용을 일으킬 수 있다. 이러한 약제 상호작용이 발생할 수 있음에도 불구하고 rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 1차 치료제로 포함되어야 한다. 항레트로바이러스 약제와 rifamycin을 동시에 사용할 때 두 약제의 종류 선택과 용량 조절에 대한 고려가 필요하다. 리파부틴은 CYP3A4 효소의 활성유도가 상대적으로 낮으므로 PI 또는 인테그라제 염색분체 전달 억제제(integrase strand transfer inhibitor)를 포함하는 ART를 시행하는 경우 리팜핀 대신 사용할 수 있다. 리팜핀은 PI, elvitegravir, etravirine, rilpivirine, 또는 tenofovir alafenamide의 혈중농도를 현저하게 낮추므로 동시에 투여하는 것은 권고하지 않는다. 리팜핀은 raltegravir 또는 dolutegravir와 같이 사용하는 경우 두 약제의 혈중농도를 낮추므로 두 약제의 용량을 올리는 것을 권고한다. 긴 반감기를 가지는 리파펜틴은 CYP3A4 효소를 유도하기 때문에 항레트로바이러스 약제의 대사에 큰 영향을 주므로 efavirenz 또는 raltegravir를 기반으로 하는 요법 외에는 권고하지 않는다. Efavirenz와 리팜핀 사이에는 약제상호작용이 드물게 발생하기 때문에 리팜핀을 근간으로 하는 결핵 치료를 받고 있는 HIV감염인에서 efavirenz 사용이 선호되며, efavirenz를 포함한 항레트로바이러스 약제를 투여하고 있는 경우 리팜핀의 사용을 고려할 수 있다.

4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

권고요약

- 면역재구성염증증후군(IRIS)이 발생하더라도 결핵 치료와 ART는 지속적으로 유지되어야 한다.
- IRIS의 증상이 경미한 경우에는 비스테로이드 소염제를 사용하고, 증상이 심한 경우에는 스테로이드 사용을 고려한다.

HIV 감염인에서 결핵과 관련된 IRIS는 2가지로 나눌 수 있는데, ART를 받지 않았던 HIV 감염인의 결핵에서 결핵 치료를 시작한 후 연이어 ART를 시작한 경우 대략 3개월 이내에 증상이 오히려 악화되어 보이는 'paradoxical TB-associated IRIS'와, 결핵이 진단되지 않은 상태에서 ART를 시작한 후 수 주 이내에 면역반응이 증가되면서 초기 임상발현이 미약하였던 결핵이 활발한 염증반응에 의해 완연한 활동성 결핵으로 발현되어 활동성 결핵으로 진단되는 'unmasking TB-associated IRIS'로 구분할 수 있다.[15] HIV 감염인에서 ART 시작 후에 발생할 수 있는 IRIS는 ART에 의하여 결핵 항원에 대한 면역반응이 회복되어 발생하는 것으로서, HIV에 감염된 결핵 환자의 8-40%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.[8,16,17] 그러나, IRIS가 발생하였을 경우 결핵 치료 실패의 가능성을 반드시 배제하여야 한다. IRIS가 발생할 예측인자로는 기저 CD4 림프구수가 50/mm^3미만,

ART 시작 후의 높은 CD4 림프구수 상승, ART 시작 전후 혈청 HIV 역가 감소가 현저한 경우, 중증의 결핵, 결핵치료와 ART를 시작한 시점이 30일 이내인 경우가 알려져 있다.[8,16,17] IRIS가 경증 또는 중등도로 발생한 환자에서는 결핵치료와 ART가 지속되어야 하며, 증상을 완화하기 위하여 비스테로이드 소염제를 사용할 수 있다. 중증의 IRIS가 발생한 경우에는 고용량의 스테로이드(prednisone, 1mg/kg/day)를 용량을 줄이면서 1-4주 동안 사용하는 것이 임상적인 호전을 일으킬 수 있으며, 증상이 호전되는 양상에 따라서 스테로이드의 사용기간과 감량 정도를 조절할 수 있다.

참고문헌

1. Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ, et al. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. Clin Infect Dis. 1999;29(6):1524-8.
2. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, et al. Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. Yonsei Med J. 2003;44(3):363-70.
3. Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, Park DW, Song JY, Kim SW, et al. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. Korean J Intern Med. 2016.
4. Lee CH, Hwang JY, Oh DK, Kee MK, Oh E, An JW, et al. The burden and characteristics of tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in South Korea: a study from a population database and a survey. BMC Infect Dis. 2010;10:66.
5. Hwang J-H, Choe PG, Kim NH, Bang JH, Song K-H, Park WB, et al. Incidence and risk factors of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. J Korean Med Sci. 2013;28(3):374-7.
6. Kaplan JE BC, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009;58(RR04):1-198.
7. Adolescents DoHaHSPoAGfAa. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2016. available at https://aidsinfonihgov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/325/tb (accessed at August 2016).

8. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. Curr HIV/AIDS Rep. 2007;4(1):16-21.
9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med. 2010;362(8):697-706.
10. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365(16):1482-91.
11. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365(16):1471-81.
12. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, de Jong BC, Unger A, Kawamura LM, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(11):1199-206.
13. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med. 2011;365(16):1492-501.
14. Torok ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2011;52(11):1374-83.
15. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosisassociated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis. 2008;8(8):516-23.
16. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inf lammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. J Infect. 2006;53(6):357-63.
17. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. AIDS. 2007;21(3):335-41.

2. HIV 감염인의 잠복결핵감염

권고요약

- HIV 감염인은 잠복결핵감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다.
- HIV 감염인의 경우 TST에서 5mm 이상의 경결을 보이면 양성으로 판정한다. 만약 CD4 림프구 수가 200/mm^3 미만이고 TST 결과가 음성이면 CD4 림프구수가 200/mm^3 이상으로 증가한 후에 검사를 반복하는 것을 고려한다.
- HIV 감염인에서 결핵감염검사 양성이고 활동성 결핵이 아니면서 결핵의 과거력이 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다.
- LTBI에 대한 치료법으로 isoniazid 1일 1회 9개월 요법, 또는 isoniazid/rifapentine 주 1회 12주 병합요법을 고려한다.
- Rifamycin 약제를 잠복결핵감염 치료제로 선택할 경우 환자에게 동시에 투여되는 항레트로바이러스 약제와의 상호작용을 반드시 고려해야 한다.

HIV에 감염되지 않은 사람이 잠복결핵감염(LTBI) 상태라면 일생 동안 5-10%에서 활동성 결핵이 발생한다. 반면 HIV 감염인이 LTBI 상태라면 해마다 10%에서 활동성 결핵이 발생한다.[1,2] HIV 감염인에서 LTBI를 진단하고 치료하는 것은 활동성 결핵의 발생을 예방할 수 있고, 결핵의 전파를 줄일 수 있는데, 잠복결핵감염을 치료함으로써 활동성 결핵을 62% 감소시키고 사망률을 26% 감소시킬 수 있었다.[1]

1. 잠복결핵감염의 진단

HIV 감염이 진단된 모든 사람에게 LTBI를 진단하기 위해 결핵감염 검사를 권고한다. 결핵감염검사로 IGRA 혹은 TST를 시행한다. TST의 경우 48-72시간 후에 피부경결의 직경이 5mm 이상이면 양성으로 판정한다. HIV 감염인에서 면역기능이 심각하게 저하되면 IGRA, TST와 같은 잠복결핵감염을 진단하기 위한 검사에 위음성을 보일 수 있다. 그러므로 검사 시기의 CD4 림프구수가 200/mm^3 미만이고 검사 결과가 음성이었다면 CD4 림프구수가 200/mm^3 이상으로 증가한 후에 검사를 반복하는 것을 고려한다.

2. 잠복결핵감염의 치료

HIV 감염인 중에서 다음의 조건을 만족하면 LTBI의 치료를 권고한다.

① 잠복결핵감염 검사결과 양성을 보이고 활동성 결핵의 증거가 없는 HIV 감염인
② 결핵감염 검사결과와 상관없이 전염성 결핵환자와 밀접접촉한 HIV 감염인

잠복결핵감염의 치료에 있어 HIV 환자에서는 약제에 대한 부작용의 가능성이 높고 HIV 관련 치료제와의 상호작용이 있으므로 HIV 비감염자와 비해 주의가 필요하다. 치료제로는 우선 isoniazid 1일 1회 9개월 요법을 권고한다. Isoniazid 단독요법은 오랜 임상경험으로 인하여 그 효과가 잘 알려져 있으며 항레트로바이러스 약제와의 상호작용이 미미하다. 말초신경병증의 예방을 위해 pyridoxine 25mg을 같이 투여한다. 9개월 투여가 어려운 경우에는 6개월 투여로 단축할 수 있으나 효과의 감소를 보일 수 있다. Isoniazid/rifapentine 1주 1회 12주간의 병합투여는 isoniazid 9개월 요법과 동등한 효과를 보였고,[3] 투여기간이 짧아서 투약의 순응도를 높을 수 있다. Isoniazid에 부작용이 있거나, isoniazid 내성균의 가능성이 있는 경우에는 rifampin 또는 rifabutin 4개월 요법을 고려한다. Isoniazid/rifampin 1일 1회 3개월 병합요법도 고려할 수 있는데 isoniazid 6개월 요법에 상응하는 효과를 기대할 수 있다.[4,5] 잠복결핵감염의 치료에서도 rifamycin 계열의 약제를 사용하는 경우에는 약제 상호작용에 대한 고려가 반드시 필요하다. Isoniazid/rifapentine 병합요법은 약제 상호작용이 크지 않은 efavirenz나 raltegravir를 기반으로 하여 abacavir/lamivudine (ABC/3TC) 또는 tenofovir alafenamide/emtricitabine (TAF/FTC)와 병합하는 경우에만 사용한다.

참고문헌

1. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(1):Cd000171.
2. Organization WH. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. 2011. available at http://appswhoint/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_engpdf (accessed at August 2016).

3. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS. 2016;30(10):1607-15.
4. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugyenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. N Engl J Med. 1997;337(12):801-8.
5. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med. 2011;365(1):11-20.

VI. 폐외 결핵

결핵은 인체의 모든 장기에서 발생할 수 있다. 대부분의 결핵이 폐에서 발생하므로 폐 이외의 장기에서 결핵이 발생한 것을 폐외 결핵(extra-pulmonary tuberculosis) 또는 비호흡기 결핵(non-respiratory tuberculosis)이라고 부른다. 기관지 결핵은 폐결핵의 한 형태이지만 임상양상이 다른 폐결핵과 다른 부분이 많으므로 이번 단원에서 다룬다.

1. 폐외 결핵의 특징

권고요약

- 폐외 결핵의 진단을 위해 조직 검사를 시행할 때 멸균 식염수에 담아 조직배양을 의뢰하여야 한다(IIA).
- 폐외 결핵은 약제내성 유무를 판단하기 위해서는 초기 진단 시 체액 및 조직생검 검체로 배양검사를 시행하여야 하고 배양 양성인 경우 약제감수성검사가 필요하다(IIA).

폐외 결핵은 초감염 결핵이나 재발성 결핵의 형태 모두로 나타날 수 있다. 국내 폐외 결핵의 현황은 결핵신고 신환자율로 볼 때 전체 결핵의 약 11-17%를 차지하고, 2001년부터 보고자 수와 전체 결핵에서 차지하는 비율이 점차 증가하고 있다.[1] 그러나 폐외 결핵은 폐결핵에 비해 상대적으로 진단이 쉽지 않고 보고율이 낮아 실제보다 저평가되었을 가능성이 있다. 결핵정보통합관리시스템(http://tbnet.cdc.go.kr)으로 2009년에 신고된 결핵환자를 조사한 결과 국내 폐외 결핵의 호발 장기는 흉막, 림프절, 복부, 골 및 관절, 중추신경계, 비뇨생식기, 기도, 심낭 순이었다.[2]

폐외 결핵의 증상을 분석한 한 보고에 따르면 전신증상을 호소하는 경우보다 국소 증상을 호소하는 경우가 더 많고, 국소 증상 중에서 감염 부위의 통증을 호소하는 경우가 가장 많았다. 전신증상 중 발열이 가장 흔하고, 전신 무력감, 식욕부진, 체중감소, 발한 등이 있지만 골 및 관절 결핵에서는 2.4%에서만 발열이 있었고 좁쌀

결핵에서는 대부분의 환자에서 발열이 있었다.[3] 국내 폐외 결핵 환자 중에서 만성 신부전, 혈액투석, 장기간 스테로이드 사용, 간경변 등의 면역저하 기저질환이 있는 경우는 24%로 그 비율이 낮았는데, 그 이유로 면역기능 저하 상태에서 초감염으로 폐외 결핵이 발생하는 구미에 비해 국내는 어린 나이에 결핵에 이환되는 환자 수가 많고 기저질환이 없는 상태에서도 폐외 결핵이 호발하는 것으로 설명하고 있다.[3]

폐외 결핵의 경우 결핵 병변에 결핵균 수가 비교적 적어서 검체에서 결핵균이 검출되지 않는 경우가 많고, 일부 폐외 장소는 검체를 얻기가 어려워서 폐결핵에 비해 미생물학적으로 결핵균이 증명되는 비율이 낮다.[4,5] 조직병리학적으로 건락성 괴사(caseation necrosis)를 동반한 육아종 염증소견, 거대세포 혹은 상피모양세포, 항산균 등이 관찰되지만 환자의 면역기능이 저하되어 있으면 화농성 반응이 많아지고, 육아종이 잘 형성되지 않을 수 있다. 따라서 항산균이나 육아종 소견이 관찰되지 않는다고 해서 결핵을 배제할 수 없다. 또한 육아종 소견은 비결핵 항산균감염, 진균감염, 브루셀라증, 매독 등에서도 나타날 수 있어 해석에 주의가 필요하다. 최근 interferon-gamma releasing assay (IGRA)가 폐외 결핵 환자의 진단에 보조적인 진단방법으로 도움을 줄 수 있다는 보고가 있다. 최근에 20개의 폐외 결핵환자에서 IGRA를 시행한 연구를 메타분석한 자료에 따르면 QFT-G 또는 GIT와 T-SPOT.TB의 민감도가 각각 72%, 90%이고, 특이도가 각각 82%, 68%로 보고하였다.[6] 그러나, 림프절 결핵이나 골관절 결핵과 같은 만성경과를 거치는 결핵의 경우는 민감도가 더욱 높고, 결핵성 수막염과 같은 급성경과를 거치는 결핵의 경우는 민감도가 더욱 낮다는 보고도 있어서 해석에 주의가 필요하다.[7] 또한, 최근에 개발된 Xpert MTB/RIF 검사를 폐외 결핵의 여러 검체에서 적용했을 때 전체적으로 민감도, 특이도가 각각 81%, 99%로 보고하여 폐외 결핵의 빠른 진단에 도움이 될 가능성이 있다.[8] 최근 우리나라에서 시행한 연구에서도 폐외 결핵에서 민감도 68%, 특이도 98%로 보고하였다.[9]

일반적으로 체액 흡인보다 조직 생검에서 결핵균 배양 양성률이 더 높다. 조직 검사 후 검체를 포르말린에 넣으면 결핵균은 파괴되어 배양을 시행할 수 없으므로 폐외 결핵을 의심하여 진단 술기를 시행할 경우 멸균 식염수에 담아 조직배양을 의뢰하여야 한다(IIA).[4,5]

폐외 결핵은 약제내성 유무를 판단하기 위해서는 초기 진단 시 체액 및 조직생검 검체로 배양검사를 시행하여야 하고 배양 양성인 경우 약제감수성검사가 필요하다(IIA). 폐외 결핵에서 약제감수성검사가 중요한 이유는 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 결핵균 검사를 추적하기 어렵고, 치료에 반응이 없을 경우 폐결핵과 달리 역설적 반응이 20-30%에서 발생할 수 있기 때문이다.[10] 약제감수성검사는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한 치료실패를 감별하는 데 도움이 된다. 폐외 결핵 환자에서 약제 내성률은 제한적이지만 연구에 따라서 다르게 보고된다. 외국에서 시행한 연구에서는 폐결핵 환자에서 약제 내성률보다 더 낮다는 보고도 있고,[11] 폐결핵 환자와 비슷하다는 보고도 있다.[12] 최근 국내의 한 대학병원에서 시행한 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성률에 관한 연구에 따르면 한가지 약제이상에 내성인 경우가 8.9%이고 다제내성인 경우가 1.8%로 보고하여[13] 국내 전체 환자에서 약제 내성률과 비교해 본다면 비슷하거나 다소 낮은 것으로 나타났다.

폐외 결핵의 치료원칙은 폐결핵과 같다. 폐외 결핵이 의심되고 중증 혹은 급격히 진행하는 경우 미생물학적 증거가 없더라도 치료를 시작하고 추후 결과에 따라 수정할 수 있다. 스테로이드 보조요법은 결핵성 수막염에서 도움이 될 수 있다. 폐외 결핵은 폐결핵과는 달리 수술 중재가 필요할 수 있고, 일반적으로 진단을 위한 검체를 얻거나 합병증 관리를 위해 시행한다. 폐외 결핵의 치료 경과에 대한 평가도 배양 등 세균학적인 검사결과보다는 임상증상과 영상의학적 소견에 근거하여 판단해야 하는 어려움이 있다.

참고문헌

1. Korea Centers for Disease Control & Prevention. 2010 결핵관리지침; 2010.
2. Korea tuberculosis information management system. Available at: http://tbnet.cdc.go.kr/main/Main.dm Accessed 27 June 2010.
3. Yoon HJ, Song YG, Park WI, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Yonsei Med J 2004;45:453-61.
4. Long MD, Ellis E. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Minister of Health; 2007.
5. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.
6. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma releasing assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;65:456-66.
7. Cho OH, Park KH, Kim SM, et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. J Infect 2011;63:362-9.
8. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Eur Respir J 2012;40:442-7.
9. Kim YW, Kwak N, Seong MW, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:81-6.
10. Choi OH, Park KH, Kim T, Song EH, Jang EY, Lee EJ, et al. Paradoxical responses in non-HIVinfected patients with peripheral lymph node tuberculosis. J Infect 2009;59:56-61.
11. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clin Infect Dis 2009;49:1350-7
12. Yang H, Field SK, Fischer DA, Cowie RL. Tuberculosis in Calgary, Canada, 1995-2002: site of disease and drug susceptibility. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:288-93
13. 조오현, 박기호, 박성연 등. 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성. 감염과 화학요법 2011;43:258-61

2. 결핵성 흉막염

권고요약

- 일측성 흉수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIB).
- 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양검사를 시행해야 한다(IIA).
- 림프구가 우세 염증세포인 삼출성 흉수에서 흉수 adenosine deaminase (ADA) >40IU/L이고, ADA가 증가할 수 있는 다른 동반 질환이 없다면 결핵성 흉수의 가능성이 크다(IIA).
- 결핵성 흉막염은 폐결핵과 동일하게 6개월 표준치료가 권고된다(IIA).
- 결핵성 흉막염 환자에서 흉수의 배액이 반드시 필요한 것은 아니지만, 흉수의 양이 많아 호흡곤란이 심하거나 방형성 흉수가 있는 환자에 한하여 증상의 조기 완화와 치료 종료 후 흉막 비후를 감소시키기 위해 흉수의 배액과 섬유용해제의 사용을 고려해 볼 수 있다(IIC).

결핵성 흉막염은 흉막 부근에 위치한 미세한 결핵 병변이 파열되어 결핵성 항원이 흉막강으로 유입될 때 발생하는 지연형 과민반응과 이로 인한 흉막의 육아종성 염증과 흉수를 특징으로 하는 질환이다. 증상은 주로 흉막성 흉통, 마른 기침, 호흡곤란과 발열 등이며 대부분 급성으로 나타나 수 일에서 수 주 동안 지속된다. 주로 20대 젊은 환자에서 초감염 결핵으로 발생하지만 재발성 결핵으로 나타날 수 있고 고령 환자에서도 발생할 수 있으므로 일측성 흉수를 동반한 모든 연령대의 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIB).

결핵성 흉막염은 객담과 흉수 또는 흉막 조직에서 결핵균이 확인되면 진단할 수 있다. 흉부X선 검사에서 폐실질의 결핵 병소는 20-50%에서만 발견되고 객담 항산균 도말 검사에서 음성인 경우가 흔하여 전통적으로 전염력이 떨어질 것으로 생각되었다. 그러나 최근 연구에 의하면 결핵성 흉막염 환자에서 유도 객담 검사를 시행하였을 때 결핵균 도말 양성은 12%, 배양 양성은 52%였고 이 중 흉부X선 검사에서 폐실질에 병소가 없는 환자의 55%가 배양 양성이었다.[1] 따라서, 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 객담 도말 및 배양검사를 적극적으로 시행하여야 한다(IIA).

흉수 검사는 결핵성 흉막염을 진단하는 데 가장 중요한 검사이다. 결핵성 흉수는 삼출성 흉수로 맑고 노란빛을 띠지만 드물게 탁하거나 혈성인 경우도 있다. 흉수 염증세포 검사에서 대부분 림프구가 우세 염증세포이지만, 발병 초기 2주까지 호중구가 우세 염증세포일 수 있다. 흉수에서 항산균 도말 양성률은 10% 미만이고 배양검사의 양성률은 30% 미만이며 액체 배지에 흉수 천자 후 즉시 검체를 주입할 경우 민감도가 더 높고 고체 배양 보다 빠른 시간 내에 결과를 얻을 수 있다.[2] 흉수 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 20-90%, 특이도는 78-100%로 보고되고 있으나 배양 양성인 경우 결핵균 핵산증폭검사의 양성률이 거의 100%인 반면 배양 음성인 경우 30-60%에 불과하며 실험실 오염이나 사균에 의한 위양성 가능성도 있다.[3] 따라서, 결핵성 흉막염이 의심되는

환자에서 흉수 항산균 도말 및 배양검사와 결핵균 핵산증폭검사가 음성일지라도 결핵성 흉막염의 가능성을 배제해서는 안 된다. 림프구가 우세 염증세포인 삼출성 흉수에서 흉수 adenosine deaminase (ADA) >40IU/L이고 ADA가 증가할 수 있는 다른 동반 질환이 없다면 결핵성 흉수의 가능성이 크다(IIA). ADA는 민감도와 특이도가 각각 92%와 90%로 매우 높으며 저렴하면서도 덜 침습적이고 비교적 빠른 시간 내에 결과를 얻을 수 있는 장점이 있어 결핵성 흉막염 진단에 흔히 이용되는 검사이다. 결핵 유병률이 높은 국가에서 ADA 수치가 >70IU/L일 경우 결핵성 흉막염의 가능성을 강력히 시사하며 <40IU/L일 경우 결핵성 흉막염의 가능성은 매우 떨어진다. 그러나 ADA는 류마티스 관절염, 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 농흉, 중피종, 세기관지폐포암, 폐흡충증, 미코플라스마 폐렴, 클라미디아 폐렴에서도 증가할 수 있어 이에 대한 감별 진단이 필요하다. 또한, 암성 흉수와 감별하기 위해 흉수에서 세포진 검사(cytology)를 시행할 필요가 있다. 흉수에 존재하는 림프구를 이용하여 IGRA 검사를 시행하려고 하는 시도가 있지만 현재까지 발표된 자료에 의하면 진단적 가치가 높지 않은 것으로 알려져 있다.[4]

결핵성 흉막염은 흉막 조직 검사를 시행하여 특징적인 육아종을 관찰하거나 조직에서 결핵균을 직접 확인하고 배양하여 진단할 수 있다. 조직 검사는 Cope needle 또는 Abrams needle을 이용하거나 흉강경을 이용하여 시행하는데, 최소한 6개 이상의 조직을 얻어야 하고 이 중 한 개는 결핵균 배양검사를 시행하도록 한다. 조직 검사에 대한 민감도는 약 40-80%로 조직 채취의 적절성 여부에 따라 다양하지만 육아종을 관찰할 수 없는 조직에서도 약 10%에서 결핵균을 검출할 수 있으며 흉막 조직 검사와 조직 배양검사를 동시에 시행할 경우 진단율이 90%에 이르므로,[5] 결핵성 흉막염의 진단이 애매하거나 다른 질환이 의심되는 환자에서는 흉막 조직 검사와 조직 배양검사 등의 추가적인 검사가 감별 진단에 도움이 된다.

결핵성 흉막염의 치료는 폐결핵과 마찬가지로 6개월 표준 치료가 권고된다(IIA).[6] 치료 종료 후 흉막 비후와 폐기능의 감소를 줄이기 위한 스테로이드의 추가적인 투여에 따른 이점은 아직까지 입증되지 않았다. 지금까지 보고된 3개의 무작위 대조 연구에서 스테로이드는 치료 종료 후 흉막 비후와 폐기능의 감소를 줄이지 못했으며,[7-9] 최근 보고된 메타분석에서도 스테로이드는 사망, 폐기능, 8주 치료 후 잔존 흉수량, 흉막 유착의 감소에 도움이 되지 못했다.[10] 결핵성 흉막염으로 진단된 모든 환자에서 흉관을 삽입하여 흉수를 배액할 필요는 없다. 결핵성 흉수의 조기 배액에 관한 무작위 대조 연구에서 흉수의 배액은 호흡곤란을 조기에 완화시켰으나 흉막 비후와 노력성 폐활량의 감소를 줄이지 못했다.[11] 그러나 최근 방형성 흉수(loculated pleural effusion) 환자에서 흉관 삽입 후 우로키나제(urokinase)를 사용하여 효과적으로 배액을 시행한 환자에서 치료 종료 후 흉막 비후가 항결핵제만 투여한 환자에 비해 적었다는 보고가 있었다.[11] 따라서, 흉수의 양이 많아 호흡곤란이 심하거나 방형성 흉수가 있는 환자에 한하여 흉수의 배액과 섬유용해제의 사용을 고려해 볼 수 있다(IIC).

참고문헌

1. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:723-5.
2. Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax 1991;46:96-9.
3. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest 2007;131:880-9.
4. Zhou Q, Chen YQm Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ. Diagnostic accuracy of T-cell interferongamma releasing assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respirology 2011;16:473-80
5. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, Jensen WA, Kagawa FT, Wehner JH. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. Chest 1997;112:702-6.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
7. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 1996;110:333-8.
8. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. Thorax 1995;50:1305-7.
9. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 1988;94:1256-9.
10. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001876.
11. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised study. Thorax 2003;58:149-51.
12. Kwak SM, Park CS, Cho JH, Ryu JS, Kim SK, Chang J. The effects of urokinase instillation therapy via percutaneous transthoracic catheter in loculated tuberculous pleural effusion: a randomized prospective study. Yonsei Med J 2004;45:822-8.

3. 기관지 결핵

권고요약

- 기관지 결핵에서 기관지 협착의 예방을 위해 조기 진단과 치료가 중요하다(IIIA).
- 모든 기관지 결핵 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(IID), 주기관지를 침범하여 기관지 협착이 발생하였을 때 폐기능의 장애가 심각할 것으로 예상되고 기관지 협착의 발생 가능성이 높은 소견을 보일 경우 기관지 협착을 예방하기 위해 스테로이드 투여를 고려할 수 있다(IIIC).
- 기관지 협착이 진행된 환자에서 증상과 폐기능의 개선을 위해 중재시술을 고려할 수 있다(IIIB).

기관지 결핵은 기관과 기관지의 활동성 결핵 감염으로 폐결핵 환자의 약 10-50%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 주로 젊은 여자에서 많이 발생하지만 고령에서도 발생할 수 있다. 기관지 결핵의 발병 기전은 1) 말초 공동 부위로부터 기관지 내로 상행성 전파, 2) 기관지에 인접한 림프절 결핵으로부터 기관지 벽을 뚫고 전파, 3) 혈행성 전파, 4) 상부 결핵으로부터 하행성 전파, 5) 직접 감염 등이 추정된다.

기관지 결핵의 임상 양상은 비특이적이어서 증상으로 다른 호흡기 질환과 감별이 되지 않는다. 환자는 주로 심한 기침과 객혈, 호흡곤란, 발열, 전신 쇠약감과 체중 감소 등을 호소하며 간혹 천식으로 오진되기도 한다. 진찰 소견상 병변이 있는 부위에서만 단일음의 천명(monotonous wheezing)이 들리는 경우가 많고 흉부X선 검사에서 이상 소견을 동반하지 않는 경우가 많으므로 단일음의 천명이 청진되거나 약물 치료에 반응이 없는 호흡곤란 환자인 경우 기관지 결핵의 가능성을 의심하여 객담 항산균 도말 및 배양검사와 기관지내시경 검사 등을 고려해야 한다.

기관지 내시경 검사는 기관과 기관지 결핵 병변을 직접 관찰하고 조직 검사와 결핵균 검사를 시행할 수 있어 기관지 결핵의 진단에서 가장 중요한 검사이다. 기관지 결핵의 내시경 소견은 점막의 부종과 충혈, 과립상, 궤양, 염증성 용종 등으로 보일 수 있으며 조직 검사에서 전형적인 육아종을 관찰하거나 결핵균이 검출되면 기관지 결핵을 확진할 수 있다.

기관지 결핵의 치료는 일반적인 폐결핵의 치료와 동일하다. 기관지 협착은 매우 심각한 합병증으로 예방을 위해 조기 진단과 치료가 가장 중요하다(IIIA). 기관지 협착 예방을 위해 스테로이드를 투여하는 것은 아직까지 논란의 여지가 있다. 소아에서 시행한 2개의 전향적 무작위 대조 연구에서 림프절 결핵에 의한 기관지 협착에 대해 스테로이드 투여군이 우월한 치료 성적을 보였으나,[1,2] 34명의 성인 환자를 대상으로 시행한 전향적 무작위 대조 연구에서 스테로이드는 기관지 병변과 폐기능의 호전에 대해 추가적인 이득을 보이지 못했다.[3] 그러나 성인 기관지 결핵 환자에서 스테로이드의 유용성에 대한 연구 결과가 부족하고 전문가들 사이에서도 이견이

분분한 실정이며, 실제 진료 현장에서는 1) 심한 부종과 발적을 동반하거나, 2) 건락성 궤사를 동반하거나, 3) 용종을 형성하여 기관지 협착이 발생할 가능성이 높은 환자들에서 협착의 예방을 위해 스테로이드의 경험적인 투여가 흔히 이루어지고 있다.[4] 따라서, 스테로이드의 효과를 입증할 수 있는 좀 더 명확한 연구 결과가 나올 때까지 모든 기관지 결핵 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(IID), 주기관지를 침범하여 기관지 협착이 발생하였을 때 폐기능의 장애가 심각할 것으로 예상되는 환자에서 내시경 소견 상 기관지 협착의 발생 가능성이 높은 소견을 보이는 경우에 한하여 제한적으로 경구 스테로이드의 투여를 고려해 볼 수 있다(IIIC).

이미 진행한 기관지 협착의 경우 결핵 치료와 스테로이드 치료는 효과가 없다. 이 경우 기관지 협착이나 폐쇄로 인해 심한 호흡곤란을 호소하는 환자에서 협착 부위에 대한 레이저 치료, 냉동 치료, 알곤 플라즈마 응고술(Argon plasma coagulation), 풍선 확장술 및 스텐트 삽입술 등 중재시술이 도움이 될 수 있다(IIIB). 그러나, 중재 시술은 시술 과정에서 기관지 점막의 손상과 출혈, 기관지 천공 및 파열 등의 합병증을 유발할 수 있고, 시술 후 기침과 다량의 객담 형성, 객혈 등의 합병증이 동반되거나 재협착으로 인해 반복적인 시술이 필요할 수 있다. 중재시술로 인한 장기적인 합병증에 대한 연구는 아직까지 부족하다.

참고문헌

1. Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, Toledo R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study. II. Further term observation. Am Rev Respir Dis 1967;95:402-10.
2. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, Toppet V, Spehl M, Dab I. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. Arch Dis Child 1990;65:1222-6.
3. Park IW, Choi BW, Hue SH. Prospective study of corticosteroid as an adjunct in the treatment of endobronchial tuberculosis in adults. Respirology 1997;2:275-81.
4. Shim YS. Endobronchial tuberculosis. Respirology 1996;1:95-106.

4. 림프절 결핵

권고요약

- 림프절 결핵을 진단하기 위해서 세침흡인 등으로 검체를 얻고 병리검사와 함께 배양검사를 시행하며, 결핵균이 배양된 경우는 약제감수성검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA).
- IGRA 검사에 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는데 도움이 되는 경우가 있지만(IIC), IGRA 검사만으로 림프절 결핵을 진단 또는 배제할 수 없으므로 조직학적 검사와 배양검사를 통하여 최종적으로 림프절 결핵을 진단해야 한다.
- 림프절 결핵의 치료 약제는 폐결핵과 동일한 원칙으로 사용하며, 치료기간은 6개월을 권고한다(IA).
- 림프절을 수술적으로 제거하는 것은 특수한 경우(예, 진단적 목적, 적절한 약물 치료에도 호전이 없는 경우, 림프절이 커지거나 물렁물렁해지면서 심한 불편감을 초래하는 경우)에 한하여 제한적으로 시행하는 것을 권고한다(IIIC).

림프절 결핵은 경부에서 가장 호발하여 약 90%에서 경부 림프절을 침범한다.[1] 그 외에 종격동 림프절, 복강내 림프절, 겨드랑이 림프절, 서혜부 림프절 등을 침범하기도 한다.[1]

진단은 림프절 생검을 통하여 조직학적인 검사와 미생물학적인 검사를 통하여 이루어진다. 림프절 생검 방법은 세침흡인(fine-needle aspiration, FNA), 초음파 유도 중심-바늘 총 생검(ultrasound-guided core-needle gun biopsy), 절개 생검(excisional biopsy) 등을 이용할 수 있다. 특히, 총 생검(gun biopsy)의 경우 외부에서 촉지되지 않는 경부림프절 생검에 흔히 이용된다. 또한, 종격동 림프절 또는 복강내 림프절과 같이 통상적인 방법으로 접근이 불가능할 때는 기관지내시경 초음파(endobronchial ultrasound, EBUS) or 내시경 초음파 유도 생검(endoscopic ultrasound (EUS)-guided biopsy)으로 도움을 받을 수 있다.[2]

림프절 결핵 환자의 조직 검사에서 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종과 같은 병리소견은 50-80%에서 관찰되며, 조직에서 항산균 도말 양성률은 30-60%미만이며, 조직에서 결핵균 핵산증폭검사 양성률은 70-80%로 보고된다.[1,3] 조직에서 결핵균 배양 양성률은 20-80%이지만, 배양까지는 보통 2-6주 정도의 시간이 소요되므로 신속진단에 도움을 주지 못한다. 그러나, 림프절 결핵 진단에 배양검사는 아주 중요한 검사이며, 이러한 배양검사에서 결핵균이 배양된 경우는 약제감수성검사를 시행하는 것을 권고한다(IIB). 림프절 결핵에서 약제감수성검사가 중요한 이유는 폐외 결핵 치료 시에 폐결핵과 달리 역설적 반응(paradoxical response)이 약 20-30%정도 발생할 수 있기 때문에,[4] 이 때 약제감수성검사 결과는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한 치료 실패를 감별하는데 중요하기 때문이다.

그 외에 신속진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사법으로 투베르쿨린 검사(TST)와 인터페론감마 분비검사(IGRA)가 있다. 최근 국내에서 시행한 몇몇 연구에 따르면, 림프절 결핵이 의심되는 환자에서 TST의 민감도와 특이도는 각각 65%와 81%, IGRA의 민감도와 특이도는 각각 86%-94%와 81%-87%로, 특히 다른 폐외 결핵에 비해서 림프절 결핵에서 민감도가 다소 높은 것으로 보고하였다.[3,5] 즉, IGRA 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는 데 도움이 되는 경우가 있지만(IIC), IGRA 검사만으로 림프절 결핵을 진단 또는 배제하는 것에 이용할 수 없으므로 조직학적 검사와 배양검사를 통하여 최종적으로 림프절 결핵을 진단해야 한다.

림프절 결핵에서 6개월과 9개월 요법간에 무작위 투여연구 결과 양 군간에 예후에 큰 차이가 없으므로 림프절 결핵의 치료는 폐결핵과 동일하게 6개월 치료가 권고된다(IA).[6,7] 림프절을 수술적으로 제거하는 것은 특수한 경우(예, 진단적 목적, 적절한 약물 치료에도 호전이 없는 경우, 임파선이 커지거나 물렁물렁해지면서 심한 불편감을 초래하는 경우)에 한하여 제한적으로 시행하는 것을 권고한다(IIIC).

림프절 결핵을 치료하는 도중에 림프절이 다시 커지는 경우가 있는데, 이러한 경우 역설적 반응, 내성 결핵, 치료 순응도 저하로 환자가 결핵약을 적절하게 복용하지 않은 경우, 3가지의 감별이 필요하다. 치료 도중 발생하는 역설적 반응은 림프절 결핵의 약 20-30%정도 발생하는 것으로 알려져 있고,[4] 폐결핵의 경우는 이러한 역설적 반응이 5%미만에서 발생하는 것으로 보고하고 있어 이유는 불확실하지만 폐외 결핵에서 이러한 역설적 반응이 호발하는 것으로 알려져 있다.[8] 이러한 역설적 반응은 치료 후 2주에서 8개월까지 나타날 수 있지만, 대개 치료 후 12주 이내에 호발한다.[4] 그러나, 항결핵제를 사용한지 4개월이 지난 후에도 발생하는 경우가 있다. 한 연구에 따르면 림프절 결핵 환자의 2/3는 4개월 이내에 발생하지만 1/3은 4개월 이후에 발생하는 것으로 보고하였다.[9] 또한, 적절한 치료를 완결한 후에, 세균학적인 치료 실패나 재발의 증거가 없으면서도, 림프절이 오히려 더 커지거나 때로는 새로운 림프절이 나타나는 경우도 있는데 이를 치료 후 역설적 반응(post-therapy paradoxical response)라고 한다.[10] 최근 한 연구에 따르면 림프절 결핵에서 치료 후 역설적 반응의 발생률은 100person-years당 9명이며, 조직 검사를 시행했을 때 육아종은 52%, 결핵균 핵산증폭검사 양성률은 48%, 항산균 도말 양성률은 17%로 나타났지만, 임상적으로 치료 후 역설적 반응으로 판단하여 항결핵제를 쓰지 않고 호전되었음을 보고한 연구가 있다.[10] 따라서 이러한 경우는 재발과 감별이 필요하며, 재발인 경우는 재치료를 해야 하지만, 치료 후 역설적 반응이라면 항결핵제를 다시 사용하지 않고 경과관찰을 시도해 볼 수 있다. 그러나, 임상적으로 재발과 치료 후 역설적반응을 구별하기는 쉽지 않으므로 재치료 결정은 환자의 임상상, 이전 치료력, 이전에 배양 결과 및 약제감수성검사 결과 등을 종합적으로 고려하여 판단하여야 한다. 역설적 반응이 나타난 경우는 자발적으로 피부가 얇아지면서 배농되기도 하지만, 바늘흡인 및 압축이나 절개 배농을 고려할 수 있다. 그러나, 림프절 결핵에서 역설적 반응이 나타났을 때 스테로이드 사용이 도움이 되는지에 대해서는 연구가 부족하여 임상적 유용성에 대해서는 논란이 있다.

참고문헌

1. Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed.
2. Kim JB, Lee SS, Kim SH, et al. Peripancreatic tuberculous lymphadenopathy masquerading as pancreas malignancy: a single-center experience. J Gastroenterol Hepatol 2014;7:78-85.
3. Kim SH, Choi SJ, Kim HB, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis. Arch Intern Med 2007;167:2255-9.
4. Cho OH, Park KH, Kim T, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. J Infect 2009;59:56-61.
5. Cho OH, Park KH, Kim SM, et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. J Infect 2011;63:362-9.
6. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JA, et al. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. Respir Med 1993;87:621-3.
7. Yurn APW, Wong SHW, Tam CM, et al. Prospective randomized study of twice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:189-92.
8. Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:1290-5.
9. Yu SN, Cho OH, Park KH, et al. Late paradoxical lymph node enlargement during and after anti-tuberculous treatment in non-HIV infected patients. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19: 1388-94.
10. Park KH, Lee MS, Lee SO, et al. Incidence and outcomes of paradoxical lymph node enlargement after anti-tuberculosis therapy in non-HIV patients. J Infect 2013; 67:408-15.

5. 결핵성 수막염

권고요약

- 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사를 권고한다(IIB).
- 결핵성 수막염의 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액에서 결핵균 핵산증폭검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사의 낮은 민감도로 인하여 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IID).
- 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량이 권고된다(IIB).
- 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 처방하고, 약제감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIB).
- 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용은 권고된다(IA).

결핵성 수막염(tuberculous meningitis)은 전체 결핵의 약 1% 정도를 차지하지만,[1] 적절하게 치료하여도 사망률이 높고 신경학적 후유증이 남는 경우도 흔하다.[1] 그러므로, 임상적으로 의심하고 빠른 진단적 검사와 적절한 결핵 치료가 예후에 중요하다.

뇌척수액에서 결핵균을 동정하는 것이 가장 확실한 진단방법이지만, 3-8주 정도의 배양 시간이 필요하고 배양 양성률도 30-80%로 다른 결핵에 비하여 낮다.[2] CT 또는 MRI로 추가적인 진단에 도움을 받는 경우가 있다. 또한, 파종성 결핵의 한 형태로 나타나는 경우가 많으므로 다른 부위에서 결핵의 증거를 찾는 것도 진단에 도움이 된다.

임상소견상 결핵성 수막염이 의심되면 뇌척수액 검사를 시행하는데 이는 결핵성 수막염의 진단에서 가장 중요한 검사이다. 결핵성 수막염 환자의 뇌척수액 소견상 백혈구가 증가되어 있으며(100-1,000cells/mL) 림프구 증가를 보이는 경우가 많다. 당 감소(<50 or 40mg/dL 또는 ratio of CSF to blood glucose <0.4-0.5), 단백 증가(150-500mg/dL)의 소견을 보이는 경우가 흔하다. 결핵성 수막염의 뇌척수액 검사상 비전형적인 소견을 보이는 경우가 많으므로 특징적인 뇌척수액 검사 소견이 없다고 결핵성 수막염을 배제하기는 어렵다.

결핵성 수막염 환자의 뇌척수액에는 결핵균의 양이 적기 때문에 일반적으로 다른 장기의 결핵에 비해서 항산균 도말 및 배양 양성률은 낮다. 뇌척수액을 6mL 이상 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행했을 때 양성률이 높아질 수 있음을 보고하였고,[3] 또한 반복적 뇌척수액검사를 시행하는 것이 검사 양성률을 높이는 것에 도움을 줄 수 있다. 그러므로, 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말

및 배양검사를 시행하는 것이 권고된다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사가 권고된다(IIB).

최근에 발표된 메타분석에 따르면 결핵성 수막염 진단에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 56%, 특이도는 98%였다.[4] 그러므로, 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액 결핵균 핵산증폭검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사로 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IID). 최근에 개발된 Xpert MTB/RIF 검사를 뇌척수액에 적용한 연구는 제한적으로 보고되지만, 최근 698명의 환자를 대상으로 뇌척수액에서 Xpert MTB/RIF의 민감도를 분석했을 때 55%로 진단을 배제하는 데는 제한적임을 보고하였다.[5]

Adenosine deaminase (ADA)는 5-10 IU/L를 결정점으로 했을 때 민감도가 44-100%, 특이도가 75-100%로 연구에 따라서 다양하게 보고되고 있다.[6] 그러나, 뇌척수액에서 ADA는 신경브루셀라증, 신경리스테리아증, 림프종 등에서도 상승할 수 있어 위양성이 문제가 될 수 있으므로 해석이 주의가 필요하다.

최근 개발된 IGRA는 결핵성 뇌수막염 환자에서는 다른 폐외 결핵에 비해서 민감도 떨어지기 때문에 해석에 주의가 필요하다.[7] 또한, 뇌척수액에 존재하는 림프구를 이용하여 IGRA 검사를 시행한 연구가 보고되고 있는데, 뇌척수액에 국소화된 림프구에 의해서 IGRA 검사가 양성인 경우는 특이도가 높기 때문에 진단에 도움이 되지만 이 검사 역시 민감도가 떨어지기 때문에 주의 깊은 해석이 필요하다.[8]

결핵성 수막염에서 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIB). 이소니아지드 용량의 경우 5mg/kg 이상 사용을 추천하는 경우도 있지만, 통상적인 이소니아지드 용량으로 뇌척수액에서 결핵의 MIC에 10-15배 이상이 유지되고,[9] 고용량의 이소니아지드를 사용했을 때 결핵성 수막염 환자의 예후가 향상된다는 연구가 부족하다. 결핵성 수막염의 급성기에는 수막의 염증이 심하기 때문에 항결핵제들이 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 잘 통과할 수 있지만, 염증이 소실되면 일부 약제들은 통과를 하지 못하여 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다. 이소니아지드와 피라진아미드는 혈액뇌장벽을 잘 통과하며, 리팜핀과 스트렙토마이신은 혈액뇌장벽을 잘 통과하지 못하지만 수막에 염증이 있을 때는 치료수준에 도달한다. 목시플록사신의 경우 혈액뇌장벽을 비교적 잘 투과한다. 최근 결핵성 수막염에 대한 임상 2상 연구를 통해서 고용량의 리팜핀(13mg/kg)과 목시플로사신을 무작위로 정맥으로 투여했을 때, 목시플록사신의 경우 사망률의 차이가 없었지만 고용량의 정맥 리팜핀의 경우 통상 용량의 리팜핀(10mg/kg)과 비교해서 사망률을 낮춘다는 결과가 있으므로 중환 환자에서 투여를 고려해 볼 수 있다.[10] 리팜핀 정맥투여제제는 한국희귀의약품센터를 통해 구입할 수 있다. 그러나, 최근 또다른 연구에서 처음 2개월간 고용량의 경구 리팜핀(15mg/kg)과 레보플록사신을 투여했을 때, 통상 용량의 리팜핀(10mg/kg)과 비교해서 예후에 차이가 없는 것으로 확인되었다.[11] 그러므로, 아직 고용량의 리팜핀의 적절한 용량 및 사용기간에 대해서는 논란이 있다(IB).

결핵성 수막염의 기본적인 치료 처방은 항결핵제에 감수성이라면 폐결핵과 동일하지만 치료기간의 연장이 권고된다. 즉 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨을 처방하고 약제감수성 결핵으로 확인된 환자에서는 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIB).

한편, 스테로이드 보조치료의 이득에 대해서는 논란이 있지만, 최근 베트남에서 시행한 결핵성 수막염에서 스테로이드 사용에 대한 무작위 대조 연구에서 스테로이드 사용의 이득이 증명되면서 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용이 권고된다(IA).[12] 특히 의식 변화, 정신 착란, 국소적 신경 장애, 하반신 마비 증세 등이 있거나 CT에서 뇌부종의 증거가 있을 경우에는 적극적인 스테로이드 사용이 권고된다. 용량은 성인에게는 dexamethasone 12mg/day or 0.4mg/kg/day 용량으로 첫 3주 동안 투여하고, 그 후 3-5주 동안에 증상의 호전을 보아 가면서 서서히 감량한다.

참고문헌

1. Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed.
2. Kim SH, Cho OH, Park SJ, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. Clin Infect Dis 2010;50:1349-58.
3. Stewart SM. The bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Pathol 1953;6:241-2.
4. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systemic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2003;3:633-43.
5. Pink F, Brown TJ, Kranzer K, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of Mycobacterium tuberculosis in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 2016;54:809-11
6. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008;21:243-61.
7. Kim SH, Cho OH, Park SJ, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. Clin Infect Dis 2010;15:1349-58.
8. Park KH, Lee MS, Kim SM, et al. Diagnostic usefulness of T-cell based assays for tuberculous meningitis in HIV-uninfected patients. J Infect 2016;72:486-97

9. Kaojarern S, Supmonchai K, Phuapradit P, et al. Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. Clin Pharmacol Ther 1991;49: 6-12.
10. Rusalmi R, Ganiem AR, Dian S, Apriani L, Achmad TH, van der Ven AJ, Borm G, Aarnoutse RE, van Crevel R. Intesified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomized controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013;13:27-35.
11. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculous therapy in adults with tuberculous meningitis. N Engl J Med 2016;374:124-34
12. Thwaites GE, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004;351:1741-51.

6. 복부 결핵

권고요약

- 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검이 권고된다(IIB).
- 결핵성 복막염과 장결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

결핵성 복막염은 전체 결핵환자의 약 0.5-1%에서 발생한다.[1] 복수 검사에서는 95% 이상의 환자에서 단백 2.5-3.0gm/dL 이상이면서 혈청-복수 알부민 농도 차이(serum ascites albumin gradient, SAAG)가 1.1 이하이다. 75-96%에서 림프구 증가 형태로 나타나지만, 복막 투석 환자에서는 호중구 증가 형태로 나타날 수 있다. 결핵성 복막염에는 복수에 결핵균의 양이 적기 때문에 항산균 도말 및 배양 양성률은 낮다. 복강경을 이용한 복막 생검의 경우 85-90%에서 진단을 확진할 수 있다.[2] 그러므로, 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검이 권고된다(IIB). 그 외에 ADA는 최근 12개의 전향적 연구를 분석한 메타분석에서 결정점을 36-40IU/L로 했을 때 민감도가 100%, 특이도가 97%로 결핵성 복막염 진단에 유용하게 활용할 수 있음을 보고하였다.[3] 특히, 간경화 환자에서는 ADA를 27U/L로 결정점을 낮추었을 때 민감도가 100%, 특이도가 93%로 유용하게 활용할 수 있다는 보고가 있다.[4] 그러나, 간경화 환자, HIV 감염자에서 위음성이 흔하고, 결핵성 흉막염 또는 결핵성 수막염보다 임상적으로 더 유용하지 않다는 주장도 있으므로 보다 추가적인 연구가 필요하다.

결핵성 복막염의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA). 결핵성 복막염에서 스테로이드 보조 치료의 역할에 대한 연구 자료가 충분하지 않다. 최근에 소규모의 연구 결과에 의하면 스테로이드를 추가한 군에서는 장 폐색과 같은 합병증이 대조군에 비해서 적게 나타나는 것으로 보고하였지만, 대조시험이 부족한 상황이어서 통상적인 사용을 권고하기는 어렵다.

장 결핵은 증상이 비특이적인 경우가 많고 국내에서 크론씨병과 감별이 중요하다. 진단은 내시경을 통한 생검과 조직에서 배양 및 결핵균 핵산증폭검사가 중요하다. 장결핵은 내시경적 호전이 3개월째 93%에서 나타난다는 보고가 있으므로 치료 시작 후 2-3개월째 추적 내시경이 치료 반응 판단에 도움을 줄 수 있다.[5]

치료는 결핵성 복막염의 치료원칙과 동일하다. 최근에 장 결핵에서 6개월 요법과 9개월 요법을 무작위 투여했을 때 두 군간에 예후에 유의한 차이가 없다는 연구가 발표되었다.[6] 그러므로, 결핵성 복막염과 장결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

참고문헌

1. Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed.
2. Wolfe JHN, et al. Tuberculous peritonitis and role of diagnostic laparaoscopy. Lancet 1979;1: 852-3.
3. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2006;40:705-10.
4. liao YJ, Wu CY, Lee SW, et al. Adenosin deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2012;18:5260-5.
5. Youn JE, Park IB, Kwon SY, et al. Follow-up colonoscopy at 3 months of therapy in patients with tentative diagnosis of intestinal tuberculosis. Korean J Med 1996;50:227-33.
6. Park SH, Yang SK, Yang DH, et al. Six-month versus 9-month therapy for intestinal tuberculosis: a prospective randomized trial. Antimicrob Agent Chemother 2009;53:4167-71.

7. 좁쌀 결핵

권고요약

• 좁쌀 결핵은 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

좁쌀 결핵(miliary TB)은 결핵균이 혈행으로 전신에 파급되어 폐 또는 다른 장기에 1-2mm 정도의 수많은 결핵에 의한 결절이 관찰되는 경우를 말한다.[1] 한편 파종성 결핵(disseminated TB)은 서로 인접하지 않은 2개 이상의 장기에 결핵이 발생한 경우를 말한다.[1]

진단은 흉부X선 또는 CT 소견으로 전형적인 miliary pattern의 병변이 있으면 의심하게 된다. 경우에 따라서는 전형적이지 않은 bilaterial diffuse reticulonodular 형태의 병변으로 나타날 수 있다. 또한, 이러한 miliary pattern의 영상소견은 다른 질환(sarcoidosis, cancer 등)에서도 나타날 수 있는 소견이어서 추가적인 검사로 결핵의 증거를 찾아야한다. 최근 국내에서 시행한 연구에서는 miliary nodules이 있는 환자의 약 절반에서만 좁쌀 결핵으로 최종 진단되었다.[2] 임상적으로 의심되어 확진하기 위해서는 주로 기관지 내시경을 통한 경기관지 폐생검을 할 경우 65%-100%에서 결핵에 합당한 병리 소견을 확인할 수 있다. 확진을 위한 미생물학적 검사로 객담 배양검사의 경우 민감도(60-80%)가 높지만 오래 시간이 걸려서 치료를 결정하는 시점에 도움을 주지 못하는 경우가 많다. 객담 도말 검사의 경우는 민감도가 20-40%, 결핵균 핵산증폭검사는 60-80%로 알려져 있다.[1] 최근에는 기관지 세척액에서 Xpert MTB/RIF을 시행한 경우 도말음성 결핵 진단율이 향상된다는 보고가 있지만,[3] 아직 좁쌀 결핵이 의심되는 경우 이 검사의 민감도에 대한 연구는 부족하다. 일반적으로 좁쌀 결핵에서는 투베르쿨린검사 음성인 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 최근 개발된 IGRA 검사의 경우 한 연구에서는 QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT)의 민감도가 68%로 만족스럽지 못한 것으로 보고하였지만,[4] 다른 연구에서 T-SPOT.TB test의 민감도가 90-93%로 높게 나타나서 진단을 배제하는 데 유용할 수 있다고 보고하였다.[5,6] 그러므로, 어떤 좁쌀 결핵에서는 IGRA 종류에 따라서 민감도에 차이가 있을 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

좁쌀 결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA). 그러나, 좁쌀 결핵 또는 파종성 결핵의 경우 중추신경계에도 균이 파종되었을 가능성이 높다고 생각하고 9-12개월로 치료를 연장하는 보수적인 방법(conservative approach)을 추천하기도 하지만 근거는 부족하다. 좁쌀 결핵 또는 파종성 결핵에서 급성 호흡부전을 동반한 경우 스테로이드 사용을 주장하는 전문가도 있지만 이를 지지할 수 있는 연구는 제한적이다.

참고문헌

1. Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed.
2. Jin SM, Lee HJ, Park EA, et al. Frequency and predictors of miliary tuberculosis in patients with miliary pulmonary nodules in South Korea: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2008;8:160
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010;363:1005-15
4. Kim CH, Lim JK, Yoo SS, et al. Diagnostic performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and factors associated with nonpositive results in patients with miliary tuberculosis. Clin Infect Ds 2014;58:986-9
5. Lee YM, Park KH, Kim SM, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay in patients with military tuberculosis compared with those with lymph node tuberculosis. Clin Infect Dis 2013;56:e26-9
6. Yu SN, Jung J, Kim YK, et al. Diagnostic usefulness of IFN-gamma releasing assays compared with conventional tests in patients with disseminated tuberculosis. Medicine 2015;94:e1094

8. 골 및 관절 결핵

권고요약

- 골 및 관절 결핵은 6-9개월의 치료가 권고된다(IIA). 그러나, 보다 장기 치료를 선호하는 의견도 있으므로 필요에 따라서 치료기간을 연장할 수 있다.
- 골 및 관절 결핵 치료 중 약제에 반응이 없고 감염이 진행하는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다(IIB).

대부분의 골 및 관절 결핵은 골 중 혈액공급이 가장 풍부한 부위인 뼈끝연골(growth plate, 성장판)내 육아종 병소에서 골수염으로 시작한다. 뼈끝연골이나 뼈몸통끝(metaphysic, 골간단)이 관절 근처 부위이기 때문에 감염은 관절공간 등 주위로 퍼져 결핵성 관절염을 일으킨다. 골 및 관절 주위의 통증, 연조직집적(soft tissue collection), 저온농양(cold abscess)이 나타나고 전신 증상은 비교적 흔하지 않다.

척추 결핵(포트병[Pott's disease])이 골 및 관절 결핵의 약 반을 차지하는데 성인이 되어도 척추뼈 몸통(vertebral body)은 혈관이 풍부하기 때문이다.[1,2] 흉추에서 가장 많이 발생한다.[3] 감염은 척추뼈 몸통의 앞 아래 면에서 시작하여 추간판(intervertebral disc)과 인접한 척추뼈를 파괴한다. 주위 조직이나 표면으로 퍼져 척추 옆 및 요근농양(psoas abscess)이 발생할 수 있고 국소 통증, 전신증상, 척수압박으로 인한 양측마비 등의 증상이 나타난다. 경막외 농양에 의한 척수압박, 척추뼈 허탈(collapse)등의 심각한 합병증이 동반될 수 있다.[4] 관절 결핵은 주로 고관절이나 무릎관절 등 체중부하 관절에 단일 관절성으로 서서히 진행하고 15-20%에서는 다발성 병변이 있을 수 있다.[5] 통증, 관절종창, 운동범위 감소 등이 서서히 나타나고 만성인 경우 배출굴(draining sinus)과 농양이 관찰된다. 전신증상은 대개 없다. 척추외 결핵성 골수염은 어느 골에서도 나타날 수 있고 인접 구조물을 침범하여 손목굴증후군(carpal tunnel syndrome), 건초염, 얼굴신경마비 등의 증상이 발생한다.[3]

흉추를 침범한 골수염이나 세균배양 음성인 단관절성 감염성 관절염이 있으면 결핵을 의심하여 검사를 진행한다. 결핵성 관절염 환자에서 관절천자로 윤활액(synovial fluid) 결핵 배양검사 양성이 80%까지 보고되고 있다. 윤활막 생검으로 조직병리 및 배양검사를 시행하는 것이 도움이 된다.[5] 결핵성 골수염에서 골 생검이 필요할 수 있고 CT-유도생검을 이용할 수 있다. 서서히 진행하는 특징이 있어 진단하는 데 시간이 많이 걸리고 영상의학적 검사는 비교적 비특이적이다. 척수 압박이 있는지 평가하기 위해 MRI가 도움이 될 수 있다.[1] 최근에 IGRA 검사가 골 관절 결핵과 같이 만성 경과를 거치는 결핵 환자에서는 민감도가 높다는 보고가 있으므로 골 관절 결핵이 의심되는 환자에서 진단을 배제하는 데 유용하게 활용될 수 있다.[6]

표준치료로 미생물학적 및 임상적 완치가 될 수 있지만 장기간(9-12개월) 치료를 선호하는 경우가 있는데, 이는 치료반응에 대한 평가가 어렵고 골 조직 내 약제투과율이 낮을 수 있다는 우려 때문이다.[1-3] 그러나, 현재까지

9개월 치료가 6개월치료보다 우월하다는 증거는 부족하다. 그러므로, 골 및 관절 결핵은 6-9개월의 치료가 권고된다(IIA).[7] 그러나, 보다 장기 치료를 선호하는 의견도 있으므로 필요에 따라서 치료기간을 연장할 수 있다. 항결핵제에 반응이 없고 감염이 진행하는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다.[1] 직접적으로 척수를 침범한 소견(예, 척수 결핵종)이 있으면 결핵성 수막염에 준해서 치료한다.[4] 또한 치료 중에도 영상의학적 소견은 초기에 오히려 진행하는 것으로 보일 수 있으므로 영상의학적 소견만으로는 항결핵제를 조기에 바꾸지 말아야 한다.[3]

참고문헌

1. Long MD, Ellis E. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Minister of Health; 2007.
2. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. Neurosurg Rev 2001;24:8-13.
3. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72: 1761-8.
4. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Royal College of Physicians, NICE (National Institutes for Health and Clinical Excellence), 2006.
5. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. J Bone Joint Surg Am 1996;78:288-98.
6. Cho OH, Park SJ, Park KH, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for osteoarticular tuberculosis. J Infect 2010;61:228-34
7. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;63:853-67.

9. 비뇨생식기 결핵

권고요약

• 비뇨생식기 결핵 치료기간은 폐결핵과 같이 6개월이 권고된다(IIA).

신장 결핵은 대개 혈행성 전파를 통해, 요관이나 방광결핵은 신장 결핵의 하행성 감염으로 유발된다. 생식기 결핵은 대부분 혈행성이며 일부가 요로결핵으로부터 전파된다.[1,2] 15년간 142명의 비뇨생식기 결핵 환자를 보고한 국내연구에서 빈도는 신장 또는 요관(75.4%), 부고환 또는 고환(16.9%), 방광(6.3%), 전립선(1.4%) 순이었다. 30-55%에서 원발 병소를 확인할 수 있었고 폐, 장, 척추 등이었다.[3]

일반적 항생제 요법에도 지속되는 요로감염, 원인균이 발견되지 않는 농뇨, 방광자극증상과 동반된 부고환의 경결, 골반통증, 불임증, 질 출혈 등이 비뇨생식기 결핵을 시사하는 증상으로 알려져 있다.[1,2]

아침 첫 소변을 농축하여 항산균 도말과 배양검사를 3-6회 반복하는 것이 진단에 도움이 된다(1회 검사로는 30-40%만이 양성).[1] 비뇨기계 결핵은 배양검사로 80-90% 확진할 수 있다. 농축뇨 항산균 도말검사 단독으로는 믿을 만하지 않고, 세균뇨가 동시에 있다고 해서 결핵을 배제할 수 없다. 생식기 결핵은 수술 후 진단되기도 한다. 정맥신우조영술(IVP), 초음파, CT, MRI 등의 검사가 필요할 수 있다.

항결핵제 치료에 잘 반응하고 6개월 치료로 대개 충분하지만 타 장기와 달리 비뇨기과적 수술요법이 필요한 경우가 많다. 국내 연구에서는 63%에서 수술이 필요했다고 보고하였다.[3] 신장 절제술은 대개 필요하지 않지만 무기능신이거나 고혈압, 신우요관협착을 동반하여 신실질 전체를 침범한 신장 결핵, 신세포암이 동반된 경우 시행하고 있으며, 부분 신장 절제술은 항결핵제에 반응하지 않는 국소 신병변이나 석회화병변이 점점 커져 신실질을 점차 파괴하는 경우 시행한다. 그 외 요관 협착, 방광위축, 고환 및 부고환 농양 혹은 누공 등이 있을 때 수술이 필요할 수 있다.

참고문헌

1. Long MD, Ellis E. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Minister of Health; 2007.
2. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.
3. Yi JW, Lee SJ, Lee CH, Kim JI, Chang SG. Clinical characteristics and treatment on genitourinary tract tuberculosis. Infect Chemother 2005;37:220-5.

10. 결핵성 심낭염

권고요약

- 결핵성 심낭염은 6개월 표준치료가 권고된다(IIA).
- 결핵성 심낭염에서 통상적으로 스테로이드 보조 사용은 추천되지 않는다(ID).

결핵성 심낭염은 종격동 림프절, 폐, 척추, 흉골 등 인접장기에서 전파되거나 혈행전파되어 발생한다.[1] 증상은 갑자기 혹은 서서히 시작되어 흉통, 호흡곤란, 발목부종 등이 발생하고, 심장비대, 빈맥, 발열, 심장막마찰음, 모순맥박(pulsus paradoxus), 목정맥 확장이 관찰된다. 초기 증상으로 장액혈액성(serosanginous) 심낭 삼출액이 발생하고 수 주에 걸쳐 자연적으로 사라지기도 하지만 협착성 심낭염(constrictive pericarditis), 심장 압전(cardiac tamponade) 등의 심각한 후유증이 발생할 수 있다.[1-5]

진단은 심낭액 흡인 혹은 심낭 생검으로 항산균 도말, 배양, 조직병리검사를 시행한다. 국내 심낭삼출액 환자들을 대상으로 한 연구에서 결핵성 심낭염의 진단방법으로 결핵균 핵산증폭검사는 민감도 75%, 특이도 100%, 양성 예측치 100%, 음성 예측치 95%였고, ADA는 ≥40U/L를 기준으로 했을 때 민감도 83%, 특이도 78%, 양성 예측치 46%, 음성 예측치 96%로 보고하였다.[6] 또한 메타분석에서 심낭액 ADA는 민감도 88%, 특이도 83%이었고, 결핵 이외에 류마티스관절염, 사코이드증, 일부 농흉에서도 ADA 수치가 증가할 수 있다.[7]

결핵성 심낭염의 경우 치료가 늦어지면 협착성 심낭염 등 심각한 합병증이 발생할 수 있으므로 진단이 의심되면 확진되기 전이라도 경험적 치료를 고려하여야 한다.[2] 항결핵제 투여로 협착성 심낭염의 발병률을 줄일 수 있다. 메타분석에서 6개월 표준치료가 효과적이었다.[1,5] 그러므로, 결핵성 심낭염은 6개월 표준치료가 권고된다(IIA). 스테로이드 보조요법은 이전에는 통상적으로 사용을 추천하였으나, 최근 1,400명을 대상으로 시행한 무작위 투여 연구에서 사망, 심장 압전, 협착성 심낭염의 유의한 차이를 증명하지 못하였다.[6] 또한, 최근 다른 논문에서도 유사한 결과를 보고하였다.[7] 그러므로, 결핵성 심낭염에서 통상적으로 스테로이드 보조 사용은 추천되지 않는다(ID). 다만, 다량의 심낭액이 있는 경우이거나 협착성 심낭염의 조기 징후가 있는 경우와 같은 염증성 합병증의 위험이 높은 경우 선택적으로 스테로이드 사용을 고려할 수 있다.[8]

참고문헌

1. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.

2. Long MD, Ellis E. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Minister of Health; 2007.
3. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Royal College of Physicians, NICE (National Institutes for Health and Clinical Excellence), 2006.
4. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculos pericarditis: optimal diagnosis and management. Clin Infect Dis 2001;33:954-61.
5. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation 2005;112:3608-16.
6. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. N Engl J Med 2014; 371:1121-30.
7. Reuter H, Burgress LJ, Louw VJ, et al. Experience with adjuvant corticosteroids in mananing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr 2006; 17:233-8.
8. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63:853-67.

Ⅶ. 소아청소년 결핵

소아는, 후천성 면역결핍 바이러스 감염에 걸리지 않은 일반적인 성인에서 재감염 또는 재활성화에 의한 결핵 질환으로 발생하는 것과는 달리, 초감염 결핵이 잘 발생하고 자연 경과와 임상 양상 또한 성인과 비교하여 현저히 다르다.

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징

결핵균에 감염된 사람의 일부에서만 균이 지속적으로 증식하여 병(결핵)이 발생하고(초감염 결핵: primary tuberculosis) 대부분은 면역기전에 의해 결핵균이 억제되어 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI) 상태로 오랜 시간이 지난 뒤에 면역기전이 약해지면 억제되었던 결핵균이 다시 증식하여 결핵이 발생하게 된다(재활성화 결핵: reactivation tuberculosis). 결핵감염 이후에 질병으로 발전할 위험(취약성)은 소아의 연령과 면역 상태에 의해 주로 결정된다. 정상 면역능을 가진 큰 소아, 청소년 및 성인은 결핵감염이 결핵으로 진행할 위험이 낮은 반면(평생에 걸쳐 결핵이 발생할 위험률이 5-10%),[1] 5세 미만 특히 2세 미만의 소아는 결핵으로 진행할 위험이 높다(평생 위험률 40-50%). 결핵에 걸린 소아는 대부분 초감염 후 12개월 이내에 결핵이 발생하며 이중 60-80%가 폐결핵으로 발병한다. 결핵성 수막염의 경우 5세 미만 소아에서 주로 발생하는데 결핵감염 후 2-6개월 이내에 발병하는 경우가 많다(139페이지 표 2 참조). 대부분의 소아는 결핵에 걸린 가족, 특히 부모 또는 양육자와의 밀접한 접촉에 의해 감염된다. 심지어 성인 전염성 결핵환자(index case)가 도말 음성인 경우에도 가족 내 소아로의 전파가 30-40%가 되는 것으로 보고되었다.[2]

1. 소아 폐결핵

폐실질 결핵과 연관된 흉강 내 림프절종대가 소아 결핵의 가장 흔한 발현 양상이며[3] 대부분 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST) 양성이다. 결핵에 걸린 어린 소아는 다른 소아 또는 성인을 감염시키는 일은 드물다. 이는 폐결핵에 걸린 소아의 기관지 분비물에 결핵균이 희박하고, 기침이 없거나 알맞은 크기의 감염입자를 부유시키는 데 필요한 기침의 힘이 부족하기 때문이다. 하지만 공동(cavity)을 동반하거나 기관지 결핵에 걸린 소아와 청소년은 결핵균을 전파시킬 수 있다.

2. 소아 폐외 결핵

소아는 전체 결핵의 25-35%가 폐외 결핵으로 성인(10-15%)보다 폐외 결핵의 빈도가 더 높다. 미국의 경우 HIV 감염이 크게 유행한 이후로 폐외 결핵이 전체 결핵 중 차지하는 비율이 증가하였다. 후천성면역결핍증후군 유행이 있기 전인 1985년 자료를 보면 폐외 결핵 부위에 있어 소아와 성인의 몇몇 중요한 차이를 볼 수 있다. 우선, 성인은 폐외 결핵의 25%가 림프절을 침범하는 것에 반해 소아는 약 70%가 림프절을 침범했다. 둘째로, 결핵성 수막염이 소아 폐외 결핵의 13%를 차지하는 데 비해 성인의 경우 4%만 차지했다. 비뇨생식기 침범이 성인 폐외 결핵의 16%에서 발생하지만, 소아에서는 드물었다.

표재성 림프절 결핵은 소아 폐외 결핵의 거의 50%를 차지한다. 가장 흔한 감염 경로는 혈행감염이다. 발열, 피로, 성장부전과 같은 전신증상은 소아 림프절 결핵 환자의 50% 이상에서 나타난다. 결핵성 흉막염은 청소년에서 더 흔히 발생하고 취학 전 소아에게는 드물게 나타나며, 흉수는 우측에 발생하는 경우가 더 흔하고 양측성으로 생기는 경우는 5% 미만이다. 좁쌀 결핵은 모든 결핵예의 1-2%를 차지하며, 영아와 5세 미만의 소아, 면역저하 환자에게서 더 흔하게 발생한다. 좁쌀 결핵은 림프혈행성 전파에 기인하고, 다기관 침범이 흔하다.

3. 주산기 결핵

주산기 결핵은 생명을 위협하는 감염이다. 선천 또는 신생아 결핵의 사망률은 약 50%이다.

선천 결핵은 매우 드물며 산모의 결핵성 자궁내막염 또는 좁쌀 결핵과 관련된 경우가 가장 흔하다. 태반과 제대 정맥을 통해 혈행성으로 획득되거나 태아가 감염된 양수를 흡인 또는 섭취함으로써 획득될 수 있다. 선천 결핵의 증상이 출생시부터 있을 수 있으나 더 흔하게는 생후 2-3주에 시작된다. 흔한 증상과 징후는 호흡곤란, 열, 간비대, 비장비대, 수유량 감소, 처짐, 보챔, 저체중 등이다. 선천 결핵이 의심되면 TST, HIV 검사, 흉부X선, 척추 천자, 배양(혈액과 호흡기 검체) 및 산모의 태반조직검사(항산균 도말 및 배양검사를 포함) 등을 시행한다.

이 경우 신생아에게 시행된 TST 결과는 대체로 음성이다. 대부분의 영아는 흉부X선이 비정상 소견을 보이며, 속립 양상이 가장 흔하다. 선천 결핵의 빠른 진단을 위한 가장 중요한 단서는 산모 또는 가족의 결핵 병력이다. 산모가 임신 기간 동안, 임신 직전 또는 직후에 원인이 밝혀지지 않은 폐렴, 기관지염, 흉막 삼출, 수막염, 또는 자궁내막염이 있었다면 더 의심해야 한다.

신생아 결핵은 산모의 분무된 호흡기 분비물에 노출된 신생아에게서 발생한다. 이는 선천 결핵보다 더 흔하며 신생아 결핵 진단을 통해 그전에 인지하지 못한 산모의 결핵이 진단될 수도 있다. 또한 신생아실 간호사, 산후조리원 근무자 또는 가족으로부터 획득될 수 있다.

4. 청소년 결핵

결핵환자가 줄어듦에 따라 소아기에 결핵 감염의 빈도가 줄어들고 청소년 결핵이 상대적으로 더 중요해졌다. 청소년의 급성장기(growth spurt)가 가장 위험한 시기이다. 반면, 5-14세 사이의 연령군은 성인을 포함한 다른 연령군에 비해 결핵의 빈도가 가장 낮다. 청소년 결핵은 어린 소아에서 발생하는 것과 똑같이 생길 수 있으며 또한 소아기 결핵의 특징인 폐문 림프절 침범이 남아있는 상태에서 전형적인 원발성 복합체가 폐결핵으로 급격히 진행할 수 있다.

청소년은 어린 소아보다 공동형 폐결핵으로 발현할 가능성이 더 높다. 결핵성 흉막염은 소아보다 청소년에서 더 흔히 발생한다. 어린 소아, 특히 1세 미만은 좁쌀 결핵 또는 결핵성 수막염의 위험이 상대적으로 높은 데 반해, 청소년기에는 그러한 위험이 그다지 높지는 않다. 소아는 증상이 비특이적이고 미생물학적 확진이 힘들지만, 청소년은 소아보다 특이적 증상을 보이는 경우가 많아 상대적으로 진단이 더 쉽다.

참고문헌

1. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1078-90
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:278.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012; 367:348.

2. 소아 및 청소년 결핵의 진단

소아 결핵의 진단은 증상, 징후 및 검사 소견을 토대로 이루어지며, 배양검사가 양성이면 확진된다. 그러나, 객담 채취가 어려운 경우가 많아 결핵균 도말 및 배양검사가 적절하게 수행되지 못하거나, 결핵균 도말 및 배양검사가 음성인 경우가 많아 증상, 방사선학적 이상 소견, 결핵 감염의 확인, 성인 활동성 결핵 환자와의 접촉력 등에 근거하여 진단하는 경우가 많다. 일반적인 결핵 진단방법은 결핵의 진단 단원을 참조하고 이번 단원에서는 성인 및 청소년 결핵과 다른 소아 결핵의 특징적인 부분만 언급한다.

1. 증상

권고요약

- 성인 활동성 결핵 환자와의 접촉력을 확인하여야 한다.
- 상기도 감염 및 폐렴 등 기침의 원인이 밝혀지지 않은 상태로 2주 이상 지속되는 기침을 보이는 경우 결핵을 의심하여야 한다(IIIA).

소아 결핵의 진단에 있어 우선시되어야 할 것은 최근 활동성 결핵 환자와의 접촉력 유무이다. 활동성 결핵 환자와 접촉이 있으면서, 달리 설명되지 않는 2주 이상 지속되는 기침 등의 증상을 보이는 경우 결핵을 의심하여야 한다. 활동성 결핵 환자와 접촉력이 있으면서, 방사선학적 검사 결과 결핵을 시사하는 소견이 있다면 증상이 없어도 추가적인 검사가 필요하다. 반면 활동성 결핵 환자와 접촉력이 없는 경우 다음의 증상을 보이면 결핵을 의심하여야 한다. 소아 결핵에서 흔하게 볼 수 있는 증상으로는 항생제에 반응하지 않는 2주 이상 지속되는 기침, 발열, 그리고 체중 감소 또는 발육부진, 처짐, 활동 저하 등이 있다. 그렇지만 원발 폐결핵 소아 환자의 약 절반에서는 이러한 전형적인 증상을 보이지 않으므로 주의하여야 한다. 한편 2주 이상 지속되는 기침의 원인으로는 천식, 이물질 흡입, 위식도 역류, 백일해, 습관성 기침 등의 다양한 원인이 있으므로 이에 대한 감별을 요한다. 2개월 미만의 영아인 경우 원인 모를 폐렴 또는 설명되지 않는 간·비 종대, 또는 패혈증 유사 질환으로 나타나기도 한다.

참고로 진료 목적보다 증례 조사시, 발열은 객관적으로 확인된 38도 이상의 발열이 일주일 이상 지속될 때로 정의하며, 체중감소는 3개월 이내 원인 모를 체중감소가 5% 이상 발생했을 때 또는 3개월 동안 성장곡선에서 분명히 벗어날 때로 정의한다.[1]

2. 방사선학적 검사

권고요약

- 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, TST와 더불어, 흉부X선 검사는 소아 결핵 진단에 필수적인 검사이다(IA).
- 흉부X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며, 흉부X선 소견으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다(ID).
- 폐결핵이 의심되지만 흉부X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIB).

소아 결핵은 성인 결핵과 비교하여 결핵균 검출률이 낮기 때문에, 소아 결핵 진단에서 접촉 병력, TST와 더불어 흉부X선 검사 소견이 중요하다.[2] 또한, 치료과정 중 질병 악화와 동반될 수 있는 합병증을 흉부X선 검사로 확인할 수 있다. 하지만, 적절한 항결핵제 치료에도 불구하고 방사선 소견이 역설적으로 악화(paradoxical reaction)될 수 있으며, 방사선학적 호전에 수개월 이상 소요된다는 점을 고려할 때, 흉부X선 검사로 치료 반응을 평가하는 데는 주의가 필요하다.[3] 흉부X선 소견에서 폐문부 림프절 종대는 소아 폐결핵 환자의 약 2/3 이상에서 관찰되는 가장 흔한 소견이며, 폐실질 병변으로는 간질성 침윤(33%), 경화(25%), 혹은 혼재된(confluent) 형태(20%)가 관찰된다. 림프절 종대에 의해서 무기폐가 발생할 수 있으며, 성인과 비교하여 흉막삼출은 흔하지 않다.[3,4] 석회화 병변도 10세 이하 소아의 특징적인 병변은 아니다. 연장아(4-15세)들과 비교할 때, 3세 이하 소아에서는 림프절 종대의 빈도는 높고 폐실질 병변의 빈도는 낮다. 적절한 치료 시, 폐실질 병변이 림프절 병변보다 먼저 호전되며, 대부분 1-2년 이내는 방사선학적으로 관해된다.[4,5] 임상적으로 폐결핵이 의심되지만 흉부X선 소견이 모호한 경우에, 흉부 전산화 단층촬영을 고려할 수 있다.[6,7] 흉부 전산화 단층촬영으로 흉부X선 검사에서 관찰되지 않는 폐문 및 종격동의 림프절 종대를 확인할 수 있으며, 소량의 흉막삼출과 좁쌀 결핵의 진단에도 활용된다.[6-8] 흉부 전산화 단층촬영은 폐 침윤 동반 없이 림프절 종대만 보이는 면역저하 환자 혹은 1세 이하 영아들의 폐결핵 진단에 유용한 검사이며, 진균 감염, 육아종 질환, 종양 등의 감별진단에도 적용될 수 있다.[7]

또한, 흉부 전산화 단층촬영은 결핵과 연관된 합병증을 평가하고 기관지내시경 혹은 수술 여부를 결정하는데 필요한 검사이기도 하다.

3. 항산균 도말 및 배양검사

권고요약

- 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부X선 검사 상 결핵이 의심될 경우 객담 항산균 검사를 적극적으로 시행해야 한다(IIIA).
- 소아 연령에 따라 객담 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다.
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(IIA).

소아는 성인과 달리 객담 배출이 어렵고, 소아 폐결핵의 경우 성인보다 결핵균 수가 적으므로 객담 채취를 통한 결핵균의 확인이 어려운 경우가 많다. 그러나, 병변에서 결핵균 검출이 결핵을 확진할 수 있는 방법일 뿐만 아니라 약제내성 여부를 확인할 수 있으므로 결핵균 검사를 적극적으로 시행해야 한다.

폐결핵이 의심되는 경우 객담 항산균 도말 및 배양검사를 최소 2회, 가급적 3회 시행하여야 한다. 가급적 자연 배출되는 객담을 이용하며, 이른 아침에 객담을 뱉도록 한다. 자연 배출되는 객담의 수집이 어려울 경우 유도객담 혹은 위 세척액 채취를 고려한다.

유도객담은 고장성 식염수 분무(aerosolized hypertonic saline)를 흡입함으로써 기침을 자극하여 객담을 얻는 방법으로 연장아에게 적용되는 방법이다.[9] 분무액을 nebulizer에서 46-52℃로 덥힌 후 환아에게 15-30분간 흡입하도록 한 후 객담을 뱉도록 유도한다. 위 세척액을 채취하는 것과 비교하여 양성률 뿐 아니라 환자의 수행도 또한 좋다.[9,10] 최근에는 좀 더 어린 소아들에게서도 효과적으로 시행되고 있다.[11,12]

위 세척액 채취는 객담을 뱉지 못하는 소아에게 3일간 연속해서 시행한다. 영유아의 경우 약 70-75%의 양성률을 보이는 것으로 보고되고 있지만, 소아의 경우 30-40%의 양성률을 보인다.[13,14] 채취 시 주의점은 다음과 같다. 수면 중 기도의 점막섬모운동에 의해 결핵균을 포함하는 점액이 구강으로 이동된 후 소아가 점액을 삼키면서 객담이 위 내로 이동한다. 따라서, 위 세척액은 최소한 수면 6시간 경과 후, 위가 비워지기 전에 채취되어야 한다. 환자는 밤 사이에 위가 비워지는 것을 방지하기 위해 물을 마시거나 식사를 하지 않도록 한다. 위운동을 촉진시킬 수 있기 때문에 가능한 음식에 대한 시각적 및 후각적 자극을 회피하도록 한다. 가장 적합한 시간은 기상 직후로 환아가 활동을 시작하기 전에 검사를 시행하도록 한다. 위 내용물을 먼저 흡인한 후 50ml 이하의 증류수를 위 내에 넣어주고, 다시 흡인하여 첫 번째 검체에 수집한다. 수집된 검체는 검체량과 동량의 중탄산나트륨 용액을 더해 중성으로 pH를 조정하여 보관하도록 하는데, 이는 산성 환경이 세균에 악영향을 미치기 때문이다. 이러한 과정이 4시간 이내 시행되도록 한다.

4. 결핵균 핵산증폭검사

소아에서의 민감도는 25-83%, 특이도가 80-100%이기 때문에,[15-19] 그 사용이 제한적이다. 따라서, 결핵균 핵산증폭검사는 폐결핵이 의심되나 도말검사가 음성인 경우, 면역 저하 소아 환자의 폐결핵의 진단, 소아 폐외 결핵의 진단에 보조적인 방법으로 활용될 수 있다. 그러나 이는 결핵균 배양검사를 대체할 수는 없으며 배양검사와 동시에 시행해야 한다. 핵산증폭검사는 신속내성검사에 활용될 수 있다.

현재 널리 이용중인 핵산증폭검사는 *Mycobacterium tuberculosis* complex에 대한 검사로 *M. bovis, M. bovis BCG*에 대해서도 양성으로 검출된다. 따라서 *M. bovis BCG*에 의한 감염이 의심될 경우(예, BCG를 접종받은 소아가 활동성 결핵 환자와 접촉력이 없이 파종 결핵이나 골 결핵이 발생)에는 아형을 구분하기 위한 핵산증폭검사를 따로 시행해야 한다.

5. Xpert MTB/RIF

자동화된 실시간 중합효소연쇄반응(real-time PCR) 검사 시스템으로 환자의 임상 검체에서 *M.tuberculosis*의 유전자 존재 여부 및 리팜핀 내성 여부를 2시간 이내에 알 수 있는 검사 방법이다. 결과를 빨리 알 수 있고 도말 검사보다 민감도가 높다는 장점이 있으나 비용이 많이 드는 것이 단점이다. 소아 폐결핵 진단시 민감도가 배양검사보다 낮은(특히, 균의 농도가 낮은 도말음성검체인 경우) 반면, 특이도가 높다(>98%). 소아 림프절 결핵 및 결핵 수막염 진단시 민감도가 높아(림프절 결핵 100%, 결핵 수막염 75%) 사용을 고려할 수 있다(IIIB).[20-22]

6. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사)

권고요약

- TST 또는 IGRA 양성은 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못하므로 활동성 결핵을 진단하기 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다.

TST와 IGRA 결핵균 감염 여부를 진단하기 위한 방법으로 활동성 결핵과 잠복결핵감염(LTBI)을 구분하지 못한다(소아 잠복결핵감염 단원 참조). 그러나 소아의 경우 결핵균 검출이 어렵고 결핵균 감염률이 낮기 때문에 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균이 검출되지 않을 경우 결핵균 감염검사가 결핵의 감별진단에 도움이 된다. 반면, 활동성 결핵에서도 투베르쿨린 검사 또는 인터페론 감마 분비검사가 음성(위음성)인 경우가 있어 결핵감염 검사에서 음성이라고 해서 활동성 결핵을 배제할 수 없다.

IGRA는 비씨지 접종에 영향을 받지 않는 장점이 있어 TST가 위양성으로 의심되는 경우 시도할 수 있으나 소아 결핵의 진단에서 IGRA의 유용성에 대한 자료가 아직은 불충분한 점을 고려하여야 한다.

참고문헌

1. Stephen M. Graham, Tahmeed Ahmed, Farhana Amanullah, Renee Browning, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus From an Expert Panel The Journal of Infectious Diseases 2012;205:S199-208
2. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. Curr Opin Pediatr 2007;19:306-13.
3. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. Semin Roentgenol 1993;28:158-72.
4. Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM. Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the paediatric age group. Pediatr Radiol 1986;16:2-7.
5. Gillman A, Berggren I, Bergstrom SE, Wahlgren H, Bennet R. Primary tuberculosis infection in 35 children at a Swedish day care center. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1078-82.
6. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. Pediatr Radiol 2004;34:232-6.
7. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. AJR Am J Roentgenol 1997;168:1005-9.
8. de Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. Paediatr Respir Rev 2001;2:120-6.
9. Carr DT, Karlson AG, Stilwell GG. A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. Mayo Clin Proc 1967;42:23-5.
10. Shata AM, Coulter JB, Parry CM, Ching'ani G, Broadhead RL, Hart CA. Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis. Arch Dis Child 1996;74:535-7.
11. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005;365:130-4.

12. Iriso R, Mudido PM, Karamagi C, Whalen C. The diagnosis of childhood tuberculosis in an HIV-endemic setting and the use of induced sputum. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:716-26.
13. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994;94:1-7.
14. Burroughs M, Beitel A, Kawamura A, Revai K, Ricafort R, Chiu K, et al. Clinical presentation of tuberculosis in culture-positive children. Pediatric Tuberculosis Consortium. Pediatr Infect Dis J 1999;18:440-6.
15. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1804-14.
16. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005;54: 1-141.
17. Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PE, et al. Sensitivity and specificity of PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. J Clin Microbiol 1994;32:277-84.
18. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, et al. Improved detection of Mycobacterium tuberculosis in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. Clin Infect Dis 2003;36:16-23.
19. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Lopez-Barrio AM, Andres A, et al. Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. Clin Infect Dis 2001;32:17-22.
20. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis.Lancet Respir Med. 2015 June;3:451-61.
21. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. Infect Dis Clin North Am. 2015;29:477-502.
22. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. 2013.

3. 소아청소년 결핵의 치료

권고요약

- 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(IIIA).

13세 미만의 소아에서는 성인과는 달리 공동형성이 드물고(6% 이하), 폐 병변에서 균의 수가 적으며 성인에 비해 폐외 결핵의 비율이 상대적으로 높다. 이러한 적은 균수와 질환의 유형은 치료결과에도 영향을 미치는데, 일반적으로 소아 결핵은 성인보다 치료성적이 좋은 것으로 알려져 있다. 따라서, 파종성 질환으로 진행될 가능성이 높은 면역저하 상태에서도 치료성적이 비교적 양호하다. 항결핵제와 관련된 부작용의 위험도 성인보다 낮다.[1,2]

1. 항결핵제의 용량

결핵 치료는 집중기(intensive phase)와 유지기(continuation phase)로 나뉜다. 집중기의 목적은 많은 수의 균을 신속하게 제거하고, 약제 내성의 출현을 예방하는 데 있다. 따라서 집중기에는 유지기보다 더 많은 수의 항결핵제가 사용된다. 유지기의 목적은 간헐적으로 증식하는 나머지 소수의 균을 박멸하는 것이다. 대부분의 균이 제거된 상태라서 약제 내성이 나타날 가능성이 낮기 때문에, 유지기에는 집중기보다 적은 수의 항결핵제가 사용된다. 국내 소아에서는 매일 요법을 권장하며, 일차 항결핵제의 권장량은 표 1과 같다(IIA).[3-6] 각각의 항결핵제에 대한 세부적인 내용은 23페이지 항결핵제 단원을 참조한다.

표 1. 소아에서의 일차 항결핵제의 권장량(매일 요법)

항결핵제	용량 및 범위(mg/kg)	최대량(mg)
이소니아지드[a]	10 (10–15)	300
리팜핀	15 (10–20)	600
에탐부톨[b]	20 (15–25)	1,600*
피라진아미드	35 (30–40)	2,000*

[a] 이소니아지드를 10mg/kg/day를 초과하는 용량으로 리팜핀과 병용할 때는 간독성의 위험이 증가한다.

[b] 성인보다 혈중농도의 최고치가 낮은 약동학적 특징 때문에 권장량이 성인보다 높다.

* ATS/CDC/IDSA 지침 참고(2016년)[4]

약제 대사의 차이로 인해 5세 이하 소아에서는 동일한 체중 당 용량을 투여하더라도 연장아 또는 성인과 같은 혈중 약제 농도에 도달하기 어렵다. 따라서 5세 이하의 소아 연령에서는 제시된 약제 용량 범위의 높은 기준을 적용한다.[3,7] 에탐부톨은 20mg/kg 이하의 용량에서는 정균 작용을 가지며 멸균 작용을 위해서는 20-25mg/kg 투여가 필요하다.[2]

2. 소아 결핵 치료 용법

1) 초치료

국내의 소아 결핵치료는 대부분 아래와 같은 범주로 나누어 치료할 수 있다(표 2).[3] 결핵 초치료의 시작은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨(HRZE)을 복용하는 4제 요법을 원칙으로 한다. 약제감수성검사 결과에서 이소니아지드와 리팜핀에 모두 감수성을 보이는 경우, 유지 치료기에 에탐부톨의 중단을 고려한다. 결핵성 수막염과 골관절 결핵을 제외한 폐외 결핵 치료에는 폐결핵 치료와 같은 치료 요법을 사용한다. 골관절 결핵과 결핵성 수막염의 경우에는 통상적인 6개월 폐결핵 치료보다는 긴 치료기간이 권장된다.[1,3,4] 항결핵제 투여 용량은 폐결핵 치료 요법과 같은 용량을 사용한다. 소아 결핵의 경우 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 확인해 보아야 한다. 만약 감염원이 약제내성 결핵일 경우에는 약제 감수성검사 결과를 바탕으로 치료 요법을 결정해야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

표 2. 소아 결핵의 초치료 시 진단적 범주에 따른 치료용법

진단적 범주	치료용법		비고
	집중 치료기	유지 치료기	
폐결핵 또는 폐외 결핵 (결핵성 수막염 및 골관절 결핵 제외)	2HRZE	4HR (E)	약제감수성검사 결과에서 약제 내성이 없는 것으로 확인된 경우에는 유지 치료기에 E을 중단하고 HR로 시행
골관절 결핵	2HRZE	4–7HR (E)	
결핵성 수막염	2HRZE 또는 2[HRZ + AG 또는 Pto]	7–10HR (E)	

E; ethambutol, H; isoniazid, R: rifampin, Z; pyrazinamide, AG, aminoglycoside, Pto; prothionamide

골관절 결핵의 경우 치료반응에 대한 평가가 어렵고 골조직 내 약제투과율이 낮을 수 있다는 우려 때문에 장기간 치료를 선호하는데[1] 6개월 치료보다 장기간 치료가 우월하다는 증거는 부족하다.[4,6,8] 그러나 척수를 침범한 직접적인 소견이 있거나 중추신경계 침범과 관련된 징후나 증상이 있는 경우에는 결핵성 수막염에 준하여 치료한다.[6,8]

결핵성 수막염의 치료에 대한 연구 자료는 제한적이나 여러 국외 지침들에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨을 사용하고, 약제감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월(캐나다 2014)[6] 또는 10개월(WHO 2014, 영국 2016)[3,8] 치료를 권장하고 있다. 미국 AAP 지침(2015)에서는 결핵성 수막염의 경우 HRZ 및 에치온아미드(ethionamide) 또는 아미노글리코시드(aminoglycoside)로 치료 시작을 권유하고 있다. 약제감수성검사 결과가 확인되면 그에 따라 에치온아미드 또는 아미노글리코시드를 중단할 수 있다. 약제 내성이 없으면 피라진아미드는 총 2개월 투여하고, 이소니아지드와 리팜핀은 총 9-12개월 투여한다.[5] 치오아미드(thioamide)계 약제인 에치온아미드는 현재 국내에서 사용할 수 없고 같은 치오아미드계 약제인 프로치온아미드(prothionamide)를 사용할 수 있다. 사용할 수 있는 아미노글리코시드계 약제로는 아미카신(amikacin), 카나마이신(kanamycin), 스트렙토마이신(streptomycin)이 있다. 스트렙토마이신은 상대적으로 내성률이 높아 우선적으로 권고되지 않으며 아미카신 투여를 우선적으로 고려한다.[3] 결핵성 수막염의 치료는 소아 결핵감염 전문가에게 반드시 의뢰하는 것을 권고한다.

2) 재치료

소아 결핵에서 치료실패나 재발의 경우 가능한 모든 원인을 찾도록 노력해야 한다. 따라서 모든 재치료 환자에서 결핵균의 배양검사와 배양이 양성인 경우 감수성 검사를 시행해야 한다. 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

3) 단독 약제내성결핵의 치료

이소니아지드에 대한 단독 약제내성이 확인된 경우 성인과 동일하게 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다.[9]

리팜핀 내성 결핵 중 리팜핀 단독내성은 드물며 대부분 이소니아지드에 대한 내성을 동반하고 있다. 그러므로, 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사를 시행하고 그 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다. 추후 통상감수성검사가 보고되면 결과를 참조하여 처방을 재조정한다. 통상감수성검사에서도 최종적으로 리팜핀 단독내성으로 진단되면, 다제내성결핵 권고처방으로 치료하거나 또는 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 퀴놀론으로 총 12-18개월간 치료할 수 있고, 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제 사용을 고려할 수 있다.[9]

4) 다제내성결핵의 치료

소아 결핵에서 다제내성결핵균은 대부분 성인 감염원으로부터 전파된 것이므로 전염력이 있는 다제내성결핵 환자와의 접촉력이 없는 경우에는 대개 의심되지 않는다. 다제내성결핵은 치료가 어려우므로 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

다제내성결핵 치료의 기본원칙은 다음과 같다.[1,3-5,9]

1) 실패한 치료 요법에 한 가지 약제를 추가하여 사용하지 않는다.
2) 소아 환자에서 결핵균을 분리하지 못한 경우 감염원으로부터 분리된 결핵균의 약제감수성에 따라 치료한다.
3) 감수성을 보이는 약제로 적어도 네 가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다(표 3). 퀴놀론 감수성 결핵인 경우 집중치료기 권고 처방은 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다(IIIA).
4) 항결핵제의 매일 투여용법만 사용한다(간헐적 치료는 사용하지 않는다).
5) 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적조사가 매우 중요하다.
6) 연속적인 3회의 결핵균 음전이 확인될 때까지 매달 결핵균 도말 검사 및 배양검사를 시행하고 이후 2-3개월마다 결핵균 배양검사를 시행한다.
7) 집중치료기는 6개월, 총 치료기간은 18-20개월을 권고하며, 배양 음전시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다. 중증 결핵이 아닌 소아의 경우에 치료기간은 18개월 미만으로 줄이는 것을 고려할 수 있다.

표 3. 소아청소년 다제내성결핵 치료를 위한 이차 항결핵제[2,3,12]

항결핵제	용량 및 범위[a] (mg/kg)	최대 용량 (mg/day)	흔한 부작용
A군			
퀴놀론[b]			관절병증, 위장관 장애, 두통,
레보플록사신	7.5–10	750	불면
목시플록사신	7.5–10	400	
베다퀼린[c]	12세 이상(>30kg): 1일 400mg으로 매일 2주간 사용 후 하루 200mg 주 3회로 22주간 유지하여 6개월(24주)간 사용		두통, 오심, 간독성, QTc 연장
리네졸리드[d]	5–9kg: 15mg/kg OD 10–23kg: 12mg/kg OD >23kg: 10mg/kg OD		오심, 설사, 두통, 골수억제, 말초 신경염, 시신경염, 젖산 산증, 췌장염
B군			
시클로세린	10–20 (1일 1–2회 분복)	1,000	정신 장애, 신경 장애
C군			
에탐부톨[e]	15–25	1,600	시신경병증
델라마니드	12세 이상(〉35kg): 1일 2회 100mg		오심, 구토, 어지러움, 감각이상, 불안, QTc 연장

항결핵제	용량 및 범위[a] (mg/kg)	최대 용량 (mg/day)	흔한 부작용
	6–12세(20–34kg): 1일 2회 50mg		
피라진아미드	30–40	2,000	관절염/관절통, 간염, 발진
주사제(정맥 또는 근육)[f]			이독성, 신독성
아미카신	15–22.5	1,000	
카나마이신	15–30	1,000	
카프레오마이신	15–30	1,000	
프로치온아미드	15–20 (1일 2회 분복)	1,000	위장관 장애, 갑상선 저하증, 간독성
파스	150 (1일 2–3회 분복)	12,000	위장관 장애, 갑상선 저하증, 간독성

[a] 가능한 한 허용 용량 범위의 최대 기준을 적용하여 투여하는 것을 권장함
[b] 레보플록사신에 내성이 확인된 경우에는 목시플록사신을 사용함
[c] 12세 미만 소아는 용량은 미확립(6세 미만은 아직 사용 근거가 부족함)
[d] 3세 미만은 아직 사용 근거가 부족함
[e] 에탐부톨은 약제감수성이 있는 경우에만 사용함. 약제내성 결핵에서 멸균 작용을 위해 에탐부톨 용량 20–25mg/kg 투여가 요구되며 시신경병증 발생에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요함.[2,5] WHO 지침에서는 에탐부톨의 의한 시신경병증에 대한 모니터링이 어려운 소아에게 15mg/kg로 사용하는 것을 권고함.[3,8] 시신경변증 조기 발견을 위해 큰 소아에게 적녹색 구별 테스트를 시행할 수 있음[9]
[f] 소아에서는 카나마이신 보다 아미카신 투여를 선호함

3. 스테로이드

스테로이드 사용의 적응증으로는 결핵성 수막염이 해당된다. 진행된 결핵성 수막염에서 스테로이드는 신경학적 후유증과 사망률을 감소시키므로 모든 경우 권고한다(IIIA). 통상적으로 prednisone을 매일 2mg/kg의 용량(중증의 경우 4mg/kg/일)으로 하루 최대 60mg, 4주간 투여한다. 중단하기 전까지 1-2주에 걸쳐 단계적으로 용량을 감량한다.[3] 그 외, 림프절 결핵으로 인한 기도폐쇄, 결핵성 심낭염, 중증의 좁쌀 결핵 등에서 스테로이드 사용을 고려해 볼 수 있다.

4. 추적조사

소아 결핵 환자는 적어도 치료 시작 2주 후, 집중기가 끝날 때, 치료 종료 시까지 2개월마다 규칙적인 추적조사가 필요하다. 추적조사 시에는 최소한 증상, 치료순응도, 부작용, 체중 등의 평가가 포함되어야 한다. 체중

변화 시 항결핵제의 용량을 다시 조절해야 한다. 첫 진단 시 도말 양성이었던 소아는 치료시작 2개월 후 다시 객담도말과 배양검사를 시행한다. 소아의 경우 방사선학적으로 호전되는 속도가 느리므로 흉부X선 검사는 자주 시행하지 않는다. 만일 결핵 치료에 대해 반응이 없는 경우에는 약제내성결핵, 폐결핵의 합병증, 다른 원인의 폐질환, 치료 순응도의 문제 등의 가능성이 있으므로 보다 세밀한 평가와 치료를 위해 전문가에게 의뢰한다.[3]

간혹, 치료 시작 후에 새로운 증상이 출현하고, 증상이 악화되며, 방사선학적으로 병변이 증가되는 등 임상적으로 악화되는 것처럼 보이는 수가 있는데(역설적 반응), 이는 결핵 치료로 염증 반응을 일으킬 수 있는 면역능력이 회복되어 나타나는 현상이다. 이러한 면역 회복은 영양이 좋아지거나 결핵치료 자체만으로도 발생할 수 있다. HIV에 감염된 결핵 환자에서는 항바이러스제 투여 시작 후 면역 회복이 이루어지면서 임상적 악화 양상을 보이는 것을 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome)이라 한다. 어느 경우든 결핵 치료는 지속되어야 하며 스테로이드로 조절하기도 한다.[3]

5. 항결핵제의 부작용

소아에서는 항결핵제에 의한 부작용이 성인보다 드물다. 권장되는 치료요법으로 치료한 소아 환자에서 심각한 부작용의 위험성은 매우 낮다. 가장 중요한 부작용은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 등에 의한 간독성이다. 항결핵제를 복용하는 동안 일시적으로 경미한 간효소(ALT) 수치의 증가가 발생할 수 있다. 그러므로 증상이 없는 경우에는 간효소 수치가 정상치의 5배 이내로 증가하거나, 구토, 복통, 황달, 피로 등의 증상이 있을 때는 정상치의 3배 이내로 증가하였을 경우 치료를 지속하면서 간독성의 발생을 조심스럽게 관찰할 수 있다. 필요시 추구 간기능검사를 시행하고, 간 부위의 압통, 간비대, 황달 등이 발생하면 반드시 간효소 수치를 측정하고, 간효소 수치에 따라 즉시 간독성 약제의 중단을 결정해야 한다. 간독성 발생 시 환자는 간염의 다른 원인에 대해서도 조사받아야 하며, 간효소 수치가 정상화될 때까지 간독성 약제가 재투여되어서는 안된다. 중증 결핵으로 치료가 계속되어야 한다면, 간독성이 없는 항결핵제(예를 들어 에탐부톨, 아미노글리코시드, 퀴놀론의 병합요법)를 사용하여야 한다.

이소니아지드는 특히 고도의 영양실조와 항레트로바이러스 치료(ART)를 받고 있는 HIV 감염인에서 피리독신 결핍 증상을 나타낼 수 있다. 따라서 영양 부족인 소아, HIV 감염인, 모유수유 중인 영아, 임신 중인 청소년 등에게는 피리독신(5-10mg/일)을 보충해야 한다.

과거에 에탐부톨은 시력 검사를 시행할 수 없는 소아에는 금기였으나, 15-30mg/kg의 용량으로 치료 받은 소아에서 안과적 부작용은 드문 것으로 보고되었다.[10] 그러나, 에탐부톨을 사용하는 경우, 시신경염(대부분 가역적), 적색-녹색의 색구분(color discrimination) 감소 등이 발생할 수 있으므로 협조가 가능한 연령의 소아의 경우 매달 안과적인 검진을 시행하는 것을 권고한다.[5]

참고문헌

1. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Tuberculosis. In: Feigin and Cherry's Textbook of PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 7th Edition.Philadelphia, PA: Saunders, 2014: 1335-1380.
2. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(3):252-265.
3. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd Edition (WHO/HTM/TB/2014.03) 2014.
4. Official American Thoracic Society/Centers for DiseaseControl and Prevention/Infectious Diseases Society ofAmerica Clinical Practice Guidelines: Treatment ofDrug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infect Dis. 2016;63:e147-e195.
5. American Academy of Pediatrics.Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:805-831.
6. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition, 2014
7. Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55:5560-5567.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Prevention, diagnosis, management and service organization. 2016
9. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. WHO. Ethambutol efficacy and toxicity.Literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. (WHO/HTM/TB/2006.365) 2006.
11. Clinical Commissioning Policy Statement: Treatment for defined patients with MDR-TB and XDR-TB including bedaquiline and delamanid, NHS England, July 2019
12. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. The Indian Journal of Pediatrics. 2019; 86:717-724.

4. 소아청소년 잠복결핵감염

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)은 결핵균이 체내에 존재하나 질병의 증거가 없는 경우로 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)나 인터페론감마 분비검사(interferon-γ releasing assay, IGRA)와 같은 결핵균 감염검사에서 양성이지만 증상이 없고, 신체검사도 정상이며, 흉부X선 검사에서 정상 또는 치유된 증거(예, 폐 또는 폐문 림프절의 석회화)가 있는 상태로 정의한다. LTBI는 인간의 면역체계와 결핵균 사이에 균형을 이루고 있는 상태로, 이 균형이 깨지면 결핵균의 숫자가 증가하여 활동성 결핵으로 발전될 가능성이 높아진다.[1] 따라서 LTBI를 진단하고 치료하는 것은 후일 감염원으로 작용할 활동성 결핵의 발생을 근본적으로 없애는 방법이므로 결핵관리에 있어 필수적이다. 잠복결핵감염의 치료를 과거에는 "예방요법(prophylaxis)" 또는 "예방적 치료(prophylactic treatment)"라는 용어로 사용하던 것을 "잠복결핵감염의 치료(treatment of LTBI)"로 전환하려는 것은 한 국가의 성공적인 결핵관리를 위해서 LTBI 치료의 중요성을 더욱 강조하는 전략이다.

1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성

LTBI를 진단하는 대상은 성인과 소아·청소년에서 차이가 있다. 성인에서는 호흡기 결핵 환자와의 최근 접촉자도 LTBI 진단 대상이 되지만 주로 활동성 결핵으로 발전할 위험군(HIV 감염, 2차 면역저하, 신질환, 당뇨병 등)인데 반해 소아청소년에서는 주 대상의 대부분이 호흡기 결핵 환자와의 최근 접촉자이다. 결핵 접촉자 조사와 관련된 용어 정의는 표 1을 참조한다.[2-4]

표 1. 결핵 접촉자 조사와 관련된 용어

용어	정의 및 설명
결핵 질환 (=활동성 결핵)	결핵균에 감염된 사람에서 질병이 발생한 상태로 임상적 증상과 징후를 가짐. 세균학적으로 균이 확인되지 않을 수도 있음.
전염성 결핵	다른 사람에게 결핵균을 전파할 수 있는 호흡기 결핵. 폐결핵, 기관지 결핵 및 인후두결핵이 포함됨.
지표환자 (index case)	어떤 집단에서 처음으로 확인된 결핵 환자로 접촉자 조사에서 기준이 되는 환자.
근원환자 (source case)	다른 사람에게 결핵 감염(잠복결핵감염 또는 결핵 질환)을 전파시킨 전염성 결핵 환자. 지표환자가 반드시 근원환자라고 할 수 없음. 근원환자로부터 전염된 환자가 먼저 발견되어 지표환자가 되고 접촉자 조사를 통하여 근원환자가 나중에 밝혀지는 경우도 있음.
접촉자(contact)	지표환자(또는 전염성 결핵 환자)와 밀폐된 실내공간에서 접촉한 적이 있는 사람.
가족접촉자 (household contact)	지표환자가 결핵치료를 시작하는 시점을 기준으로 3개월 이전부터 같은 주거 공간에서 숙식하면서 생활한 접촉자.

표 1. Continued

용어	정의 및 설명
밀접접촉자 (close contact)	가족접촉자가 아닌 사람 중에서 지표환자가 결핵치료를 시작하는 시점을 기준으로 3개월 이전부터 학교나 직장 등의 밀폐된 실내공간을 같이 사용하며 장시간 접촉한 적이 있는 사람. 밀폐된 실내공간의 경우 방, 교실 등 좁은 공간에서 주로 전염이 발생하며 대형 강의실, 복도 등 넓은 공간에서는 실제적 전염의 가능성은 상대적으로 낮음.
일상접촉자 (casual contact)	접촉자 중 가족접촉자 또는 밀접접촉자가 아닌 접촉자

LTBI의 치료 대상도 성인과 소아에서 차이가 있다. 국가마다 그 기준이 다르지만 성인에서는 처한 상황에 따라 치료 여부가 결정되는 반면에 소아와 청소년에서는 잠복결핵감염으로 진단되면 모두 치료를 받아야 한다. 그 이유는 소아와 청소년에서는 성인에 비해 최근 감염일 가능성이 높고, 치료 약제에 보다 안전하며, 미래에 결핵으로 진행하여 감염원으로 작용할 수 있는 삶의 기간(여명)이 더 길기 때문이다.[5] 또한 결핵균에 감염되어 질병으로 발전될 위험은 초감염의 시기가 어릴수록 높아서 건강한 성인은 5-10%인 반면에 영아는 50%이며, 사망까지도 초래할 수 있는 결핵성 수막염과 좁쌀 결핵과 같은 파종성 결핵의 발생 확률도 영아에서 더 높다(표 2).[6]

표 2. 결핵균 초감염 후 질병으로 진행될 연령별 위험률

초감염 시 연령	좁쌀 결핵/결핵성 수막염	폐결핵	잠복결핵감염 상태
<12개월	10–20%	30–40%	50%
12–23개월	2–5%	10–20%	70–80%
2–4세	0.5%	5%	95%
5–10세	<0.5%	2%	98%
≥11세	<0.5%	10–20%	80–90%

2. 잠복결핵감염 검사의 적응증

권고요약

- LTBI 검사는 전염성 결핵 환자와의 접촉자에게 시행하고, 사람면역결핍바이러스 감염자, 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군에서 면역억제치료를 시작하기 전에 반드시 시행한다(IA).
- 전염성 결핵 환자에게 노출된 가족접촉자, 밀접접촉자, 일상접촉자 중 면역억제자 및 5세 미만 소아는 가능한 빨리 검사를 시행하고, 결과가 음성인 경우 8주 후에 검사를 반복한다(IA).
- 5세 이상의 일상접촉자 중에서 비씨지를 접종 받은 건강한 소아청소년인 경우에는 LTBI 검사를 감염원과의 접촉 후 8주가 경과된 시점에 1회만 시행할 수도 있다(IIB).

LTBI는 결핵균에 감염되었지만 활동성 결핵 상태가 아닌 경우이므로 LTBI 검사란 결핵균 감염 여부를 확인하는 검사와 함께 활동성 결핵이 아닌 것을 확인하는 과정도 포함한다.

LTBI 검사는 전염성 결핵 환자와 접촉력이 있거나 사람면역결핍바이러스(HIV)의 감염자, 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군에서 면역억제치료를 시작하기 전에 반드시 시행한다. 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군은 당뇨, 만성신부전, 영양결핍, 선천 또는 후천적 면역결핍, tumor necrosis factor(TNF) 길항제를 투여 받는 환자 등이다. 면역억제치료에는 장기간의 전신적 코티코스테로이드 투여, 장기이식, TNF-α 길항제 또는 억제제 투여 등이다.[4-7] 병원에 입원할 때나 입학 등 단체생활 전에 감염자를 찾기 위한 집단적 선별검사로 LTBI검사를 시행하지 않는다. 효과 측면에서 그 가치가 떨어지고, 감염 가능성이 높지 않은 상황에서 TST의 위양성 결과로 치료를 받을 가능성도 있기 때문이다. 다만 의료기관, 산후조리원, 학교, 유치원, 어린이집, 아동복지시설 등 특정 집단 시설 내에서 결핵 발병 사례가 많은 상황을 고려하여 이를 예방하기 위한 방법으로 대상자를 선정하여 선별검사를 시행하기도 한다.

결핵균 감염 시 결핵균 항원에 대한 지연 과민반응은 결핵균에 감염된 후 2-8주에 형성되므로 전염성 결핵 환자와 접촉을 하고 8주가 경과되지 않은 경우 LTBI에 대한 검사 결과가 음성이 나올 수 있다. 비씨지를 접종 받은 5세 이상의 건강한 소아청소년은 결핵균 감염 후 파종성 결핵으로의 발전 확률이 극히 낮고 전염성 결핵 환자와의 일상적 접촉인 경우는 긴밀 접촉을 한 경우에 비해 감염의 가능성도 상대적으로 낮다. 따라서 일상접촉자의 경우 처음 검사 시점이 마지막 접촉일로부터 8주에 가까운 경우에는 LTBI 검사를 지연 과민반응이 완성되는 시점인 결핵환자와 마지막 접촉 후 8주가 경과된 시점까지 기다렸다가 1회 검사로 감염 여부를 확인할 수도 있다.[5,6]

3. 잠복결핵감염 검사 방법

현재까지 LTBI 진단에는 두 가지 방법이 사용되고 있다. 과거 수십 년 전부터 사용되고 있는 TST와 다른 하나는 비교적 최근에 사용되기 시작한 IGRA이다. 두 검사 모두 결핵균의 항원에 대한 면역학적 반응을 평가하는 방법으로 활동성 결핵과 LTBI를 구분할 수는 없다. 또한 LTBI에 대한 표준 검사법이 없으므로 두 검사의 결과가 다를 때 어떤 검사의 결과가 정확한 것인지 단정지을 수 없다. 따라서 추후 명쾌한 결론이 있기 전까지는 두 검사의 장단점(표 3)을 고려하여 검사를 시행해야 한다. 그러나 파종성 결핵의 발생 확률이 상대적으로 높은 5세 미만에서는 IGRA의 민감도가 TST에 비해 떨어지므로 사용하지 않는 것을 권고한다.[5-9]

표 3. 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사의 장단점

	투베르쿨린 검사	인터페론감마 분비검사
장점	1) 축적된 임상자료가 많음 2) 체내 검사로서 검사자와 검사 환경에 의한 결과 오류의 가능성이 적음 3) 질병으로 진행하는 위험도 예측의 근거가 충분 4) 저렴한 비용	1) 이론적으로 위양성의 가능성이 적음 (검사의 특이도가 높음) 2) 1회 방문으로 간편 3) 재검사 시의 증폭 효과가 없음 4) 체외 검사로 이상반응의 우려가 없음
단점	1) 위양성 문제(BCG, 비결핵 항산균 감염 등) 2) 2회 방문으로 번거로움 3) 재검사 시의 증폭(boosting) 효과 4) 체내 검사로서 이상반응의 위험	1) 비용이 더 많이 듬 2) 장비가 구비된 검사실이 필요 3) 림프구의 생명력 유지를 위해 검체 취급에 유의해야 함 4) 소아에서는 축적된 임상자료가 아직 부족 5) 소아 연령에서의 위음성 문제(낮은 민감도)

1) 투베르쿨린 검사

권고요약

- 2 TU의 PPD RT 23을 피내주사하고 48-72시간 후에 판독한다.
- TST 판독 시 과거 1세 이전에 접종한 비씨지 접종력은 고려하지 않는다.
- 판독기준은 경결이 10mm 이상이면 양성으로 판독한다. 단, 접촉자 검진시 경결이 10mm 미만이어도 이전 결과보다 6mm 이상 증가하였으면 양전으로 판정하는 경우가 있다(본문 참조).
- 또한 비씨지를 접종 받지 않은 신생아의 경우 경결이 5mm 이상이면 양성으로 판독한다.
- 3개월 미만의 영아에서는 감염이 있더라도 TST 결과가 음성으로 나올 가능성이 높다는 점을 숙지해야 한다.

TST에 이용하는 결핵균 항원을 PPD (purified protein derivatives)라고 부르며 결핵균 배양액의 단백질 침전으로 제조한다. 피내주사(intradermal injection) 용량은 5TU (tuberculin unit)의 PPD-S (PPD-standard) 또는 2TU의 PPD RT 23이며 국내에서는 2TU PPD RT 23이 사용되고 있다.

피내주사 48-72시간 후에 형성되는 지연 과민반응(delayed hypersensitivity)을 관찰하여 판독한다. 결핵균에 감염시 결핵균 항원에 대한 지연 과민반응은 결핵균에 감염된 후 2-8주에 형성되며 적절한 치료 후에도 대부분 평생 지속된다.

수두나 MMR 같은 생백신 접종과 동시에 시행할 수 있다. 그러나, 시간을 두고 따로 하는 경우는 생백신 접종에 의해서 TST 반응이 억제될 수 있기 때문에 접종을 하고 적어도 4주가 경과한 후에 TST를 실시해야만 한다.[5,6]

(1) 투베르쿨린 검사 방법

검사는 주로 사용하지 않는 팔의 팔꿈치 10cm 아래의 전박 안쪽 피부에 피내주사 한다. 주사 부위에 긁힌 자국, 부종, 화상, 습진, 발진이 있거나 정맥이 보이는 곳은 피한다. 주사할 부위는 알코올로 닦고 말린다.

27-Gauge 주사기에 2TU PPD RT 23 0.1mL를 주입시킨 후 주사침의 입구는 위로 향하고, 주사침을 피부의 5-15도 각도로 찌른 후 흡인하지 말고 그냥 주사한다. 이 때 직경 6-10mm의 팽진이 생겨야 한다(그림 1). 팽진의 크기가 검사 수기의 정확도를 판단하는 것은 아니나 PPD가 밖으로 많이 흘러나왔거나 팽진이 전혀 생기지 않았다면 반대쪽 전박이나 같은 쪽 전박의 이전 주사 부위에서 5cm를 띄어 다시 실시한다.

피가 한 방울 나오더라도 이것은 정상이다. 피는 거즈로 닦을 수 있으나 주사 부위를 문지르지는 말아야 한다. 1회용 반창고를 붙이면 안 되고, 가렵더라도 긁지 말도록 교육시킨다. 샤워나 목욕 등은 평소대로 해도 무방하다.

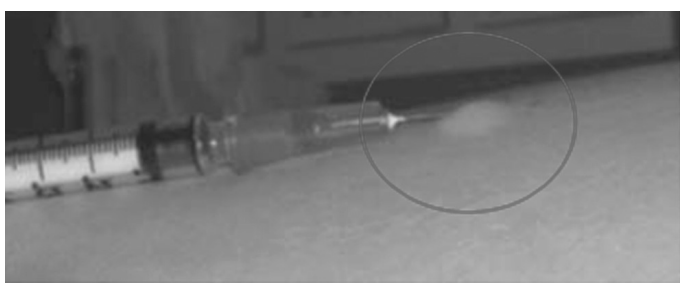


그림 1. 투베르쿨린 검사의 주사방법

(2) 투베르쿨린 검사 판독

PPD 주사 후 48-72시간 사이에 TST 판독의 경험이 있는 의료인에 의해 판독하는데 자가 판독을 하게 해서는 안 된다. 전박 장축의 수직방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 손가락 끝으로 촉지해서 mm로 표시하는데, 이 때 발적의 크기는 고려하지 않는다.

환자의 상태에 따라(예, 면역 저하자) 양성 기준이 달라질 수 있으므로 단순히 양성, 음성으로 표시하지 말고 실제 크기를 기록한다(예, 0mm, 12mm). 만약 물집이 보인다면 강양성으로 같이 기록한다(예, vesicle의 첫 자인 V로 표시).

검사자에 따른 측정오차를 줄이기 위하여 손가락 끝으로 촉지하여 판독하는 대신 중간 굵기의 볼펜으로 밖에서 안으로 선을 그어 경결로 인한 양측의 저항부위의 크기로 판독하는 방법(ball-point pen method)도 사용할 수 있다. PPD에 의한 지연 과민반응이 1주일까지 지속되기도 하나, 검사 후 72시간 이상이 경과하여 판독이 어려우면 TST를 즉시 다시 시행한다.

TST의 양성 기준은 각 나라의 결핵 발생 빈도와 맞물려 차이가 있으나 대부분의 국가에서 경결 크기 10mm 이상을 양성으로 정하고 있다.[10] 결핵 발생 빈도가 중등도이고 BCG를 국가예방접종으로 실시하고 있는 점을 감안하면 우리나라도 10mm 이상을 양성 기준으로 정할 수 있다. 비씨지 백신 접종자와 비결핵 항산균 감염자에서 TST 위양성이 나타날 수 있다. 하지만 메타분석 연구결과에 의하면 TST의 양성 기준을 10mm 이상으로 정의했을 때 비씨지 피내접종을 1세 이전에 시행하면 위양성률은 6.3%이며, 비씨지 접종 후 10년 이상이 경과되면 위양성률은 1%에 불과하였다. 비결핵 항산균 감염으로 인한 위양성률 또한 2%에 불과하였다. 그러나 비씨지를 1세 이후에 접종하면 위양성률은 40%이며, 10년 이상 경과되어도 위양성률이 20%로 보고되어 이 경우에는 TST의 진단적 가치는 많이 떨어진다.[10] 경결이 15mm 이상이거나 물집이 생긴 경우는 강양성으로 판독하며 결핵균 감염의 강한 증거로 간주될 수 있다.[5] TST 반응은 72시간이 지난 후에도 계속될 수 있어 72시간이 경과한 후에 음성에서 양성 기준으로 전환된다면 양성으로 판독한다.

TST에서 위음성 반응이 나타나는 경우로는 1) 검사 당시 피하주사 또는 너무 적은 양의 항원성분을 주사하는 등 PPD를 잘못 투여한 경우와 PPD를 잘못 보관한 경우, 2) 약독 생백신을 접종하고 4주 이상 경과되지 않았을 때, 3) 무력증(anergy), 면역저하 및 면역결핍이 있는 경우, 4) 스테로이드(prednisolone)를 하루에 kg당 0.5mg 이상 사용 시, 5) 어린 연령, 6) 홍역, 수두, 인플루엔자 감염 등 일시적 면역저하 상태를 유발할 수 있는 바이러스 감염 시, 7) 최근의 결핵감염으로 아직 면역반응을 보이지 않고 있는 경우, 8) 파종성 결핵 등이 있다. 활동성 결핵이 있어도 초기에는 면역기능이 정상인 소아에서 약 10-40%가 위음성결과가 나올 수 있는데, 특히 파종성 질환인 결핵성 수막염과 좁쌀 결핵이 있는 경우는 위음성결과의 확률이 더욱 높다.[5]

(3) 연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST) - 접촉자검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵감염검사에 이용되는 TST는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되어도 8주 이내로는 결핵감염검사에서

음성 결과를 보일 수 있으므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 지나지 않은 기간(window period)에 결핵감염검사를 시행하였을 때 위음성이 나올 수 있다. 그러므로 접촉 직후에 시행한 결핵감염검사 결과가 음성이더라도 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 TST를 다시 시행해서(serial TST) 음성결과를 다시 확인해야 결핵균에 감염되지 않았다고 판단할 수 있다. 소아청소년의 전염성 결핵 환자와의 접촉자 검진에서 첫 번째 TST 결과가 5mm 미만인 경우 두 번째 TST 결과가 10mm 이상이면 양전된 것으로 판정한다. 그러나 접촉한 감염원이 전염력이 높은 경우, 접촉자가 감염원과 긴밀하게 또는 장기간 접촉한 경우, 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하면 양전된 것으로 간주할 수 있다(예, 3mm → 9mm). 첫 번째 TST 결과가 5-9mm인 경우는 두 번째 TST 결과가 6mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정한다.

(4) 연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST) – 결핵균에 지속적인 노출 위험이 있는 사람에서 정기적 검진

결핵균을 다루는 검사실 또는 결핵 환자와 접촉이 많은 환경에서 일하는 사람들에 대해서 최근 결핵 감염 여부를 알아보기 위해 일정 기간마다(예를 들어 1년에 한번씩) 정기적으로 TST를 시행할 때 이전의 TST 결과가 5mm 미만인 경우 다음 TST 결과가 10mm 이상일 때 양전으로 판정하고, 이전의 TST 결과가 5-9mm인 경우는 이전보다 6mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정하며, 이는 최근 감염을 의미한다.

*2단계 투베르쿨린 검사(two-step TST)

결핵균에 감염된 지 오랜 기간이 경과된 사람에게 TST를 시행하면 처음에는 음성 결과로 나올 수 있다. 그런데 두 번째 TST를 1-4주 후에 시행하면(2단계 TST) 첫 번째 검사로 인해 기억면역반응이 자극되어 양성 결과로 전환되는데 이를 증폭효과(booster effect)라 한다. 즉 이 경우는 이미 LTBI가 존재함을 의미하는 것이므로 이후의 주기적인 TST는 무의미하다. 만약 이 경우에 2단계 TST를 시행하지 않았다면 일정 기간이 경과한 후에 다시 시행한 다음 번의 TST 양성 결과는 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인되게 된다. 따라서 이러한 2단계 TST는 접촉자 조사에는 사용하지 않으며, 의료 종사자나 교정기관 종사자 등 결핵균에 지속적인 노출 위험이 있어 일정기간마다 주기적으로 TST가 필요한 사람들의 기저검사로 단 1회만 시행한다.

첫 번째 TST에서 음성으로 나와서 2단계 TST를 시행했는데 음성이면 주기적으로 TST를 시행하고, 2단계 TST에서 양성이면 과거 결핵감염, 비씨지 접종 또는 비결핵 항산균 감염 때문에 발생할 수 있는 증폭효과에 의한 양전(음성 → 양성)이므로 이후 주기적인 TST를 시행하지 않는다.

2) 인터페론감마 분비검사(IGRA)

권고요약

- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IID).
- 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사 방법으로 특별한 상황을 제외하고 IGRA 단독 사용 또는 TST/IGRA 동시 사용은 권장하지 않는다(IID).
- 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나, 2회 이상 접종 받은 경우는 5세 미만 연령을 포함한 전 연령에서 TST를 실시하지 않고 IGRA로만 결핵감염 여부를 확인한다(IIA).
- 전염성 결핵 환자의 가족접촉자 또는 밀접접촉자에서 TST 검사 결과가 10mm 이상이면 결핵 감염으로 진단하고 추가적인 IGRA 사용을 권장하지 않는다(IIID).
- 중·고등학교 내 집단 결핵 발생 시 접촉자 조사에서 TST 결과가 10-14mm로 양성인 경우에는 추가적인 IGRA 검사를 고려할 수 있으며(IIIB), TST 결과가 15mm 이상인 경우에는 결핵 감염으로 진단하고 추가적인 IGRA 검사를 시행하지 않는다(IIID).
- 5-18세의 일상접촉자를 대상으로 단체로 조사를 시행하는 경우는 IGRA 단독 사용을 고려해 볼 수 있다(IIIB).

현 시점에서 LTBI를 확진할 수 있는 방법은 없으므로 LTBI에 대한 TST나 IGRA의 명확하고 완전한 민감도와 특이도를 결정하는 것은 불가능하다. 따라서 국가에 따라 LTBI 검사에서 IGRA 사용 지침이 다르며, IGRA를 사용하는 경우에는 어린 연령에서의 낮은 민감도 때문에 일반적으로 5세 이상 연령에서의 사용을 권하고 있다.[8,9] TST와 마찬가지로 IGRA도 결핵균 감염 및 결핵의 위험이 낮은 사람에게 사용되지 말아야 한다. 전염성 결핵 환자와 접촉한 5-18세 소아청소년에서 IGRA 단독 사용 또는 TST와 IGRA 동시 사용은 일반적으로 권장하지 않는다.

국내에서는 비씨지를 접종 받았던 5세 이상 소아청소년에서 TST 결과가 위양성의 가능성이 높을 경우(예, 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉력 없이 다른 이유로 우연히 검사한 TST에서 10-14mm의 경결을 보인 경우), TST 결과가 음성이나 결핵감염의 위험도가 높거나 결핵 질환으로 진행할 가능성이 높고 불량한 예후를 초래할 수 있는 경우나 결핵 질환이 강력히 의심되는 상황에서는 IGRA를 추가적으로 사용할 수 있다. 접촉력 여부와 무관하게 TST 검사에서 경결의 크기가 15mm 이상인 경우는 IGRA를 추가적으로 시행할 필요는 없으며 결핵감염으로 진단할 수 있다.

특별한 상황을 제외하고 TST 시행 없이 IGRA만의 단독 사용에 의한 진단은 권하지 않는다. 여기서 특별한 상황이란 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나 2회 이상 접종 받아 TST 결과가 위양성확률이 높은 경우, 또는 학교와 같이 검사의 대상자 수가 매우 많거나 TST의 수행이 어려운 상황에서의 접촉자 조사를 의미한다.

국내에서 시행된 최근 두 연구에서 중·고등학교 내 집단 결핵 발생으로 인한 접촉자 조사 시 TST 결과가 양성(10-14mm)인 경우 IGRA를 추가로 실시하여 그 결과에 따라 LTBI 치료 여부를 결정하는 TST/IGRA 2단계 검사를 시행하였다.11,12 치료받지 않은 TST 양성 접촉자들을 장기 추적 관찰하였으며, IGRA 결과가 음성인 접촉자들에서 IGRA 양성인 경우와 비교할 때 결핵 질환 발생률이 유의하게 낮았다. 따라서 TST 양성 접촉자에서 추가적인 IGRA 검사는 LTBI 치료 대상 선별에 효율성을 줄 수 있을 것으로 결론을 제시하였다. 이를 근거로 중·등학교 내 집단 결핵 발생 시 접촉자 검진에서 TST/IGRA 2단계 검사를 고려할 수 있다. 또한 중·고등학교에서의 접촉자 조사 시 같은 반이 아닌 일상접촉자는 감염 위험이 같은 반보다는 상대적으로 낮으므로 TST 없이 IGRA 단독 사용도 고려해 볼 수 있다.

선천적 또는 이차적 원인으로 면역결핍이 있는 소아청소년에서 LTBI 진단을 위한 첫 검사는 TST로 시행한다. 이 경우 만약 TST 결과가 음성이라면 IGRA를 추가로 시행할 수 있다.

IGRA를 위한 혈액 채취는 TST를 시행하고 4일 이상이 경과되면 IGRA의 양성 결과를 증가시킨다고 알려져 있으므로 TST를 판독하는 날에 시행하는 것이 이상적이다.[13]

4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료

1) 소아청소년 잠복결핵감염 치료의 적응증

권고요약

- 5세 미만의 연령에서 전염성 결핵 환자와의 접촉자 검진에서는 TST로 LTBI를 검사하고 양성이면 치료한다(IIA).
- 5-18세 소아청소년에서 전염성 결핵 환자와의 접촉자 검진 시와 면역 저하자의 검사에서 TST 또는 IGRA 중 한 가지라도 양성이면 LTBI로 진단하고 치료한다(IIA).

과거 국내의 LTBI 치료는 결핵성 수막염을 포함한 파종성 결핵의 위험이 높은 5세 미만으로 한정되어 있었다. 그러나 적극적인 LTBI 치료 없이 그 동안 추구해 왔던 성인 결핵 환자의 조기 진단 및 치료 정책으로는 결핵의 발생을 감소시키는 데 한계가 있으므로 모든 소아청소년의 LTBI는 반드시 치료하는 것을 권고한다.

면역이 정상인 5-18세 소아청소년에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉력 없이 우연히 검사한 경우는 TST에서 15mm 이상일 때, 또는 TST에서 10-14mm이면서 IGRA 양성인 경우를 결핵감염이라 판정한다. 특별한 상황이어서 TST를 실시하지 않고 IGRA만 시행한 경우 결과가 양성이면 결핵 감염이라 판정한다.

앞서 언급한 바와 같이 중·고등학교에서의 집단 결핵 발생으로 인한 접촉자 조사 시에는 국내의 최근 두 연구 결과를 근거로 TST/IGRA 2단계 검사를 시행하여 IGRA 결과가 양성인 경우만 치료하는 것을 고려할 수 있다.[12,13] 그러나 이 방법은 진단의 민감도보다는 특이도에 중점을 두는 것으로 결과가 TST 양성/IGRA 음성인 대상자들에 대해서는 임상적으로 결핵이 발병하는지 긴밀한 관찰이 필요하다. 이 같은 진단 및 치료 기준은 중·고등학교에서의 접촉자 조사 시에만 적용되는 것으로 가족 내 접촉자 검진에 적용시켜서는 안 된다.

TST나 IGRA 결과와 무관하게 흉부X선 사진에 결핵으로 인한 반흔이 존재하나 제대로 항결핵제 치료를 받은 병력이 없을 때는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI에 대한 치료가 필요하다. TST 또는 IGRA 결과가 음성이더라도 두 검사 모두 위음성 결과의 가능성이 있으므로 결핵균에 의한 감염이나 질환이 완전히 배제된 것으로 판단해서는 안되며, 특히 5세 미만의 어린 연령에서는 더욱 주의를 요한다. IGRA에서 미정(indetermina te) 결과는 결핵감염 유무상태를 판정할 수 없음을 의미한다(결핵의 진단 단원 참조).

2) 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법

권고요약

- 18세 이하의 연령에서는 이소니아지드 9개월 요법이 표준치료(IA)이나 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법으로도 치료할 수 있다(IIB).
- 12세 이상의 연령에서는 이소니아지드/리파펜틴 간헐적 12회(주 1회, 총 12주) 요법도 선택적으로 사용할 수 있는 치료법이다(IIB).

LTBI 치료시작 전에는 LTBI 진단이 정확해야 하며(활동성결핵 배제), LTBI의 감염원 확인 및 감염원의 원인 결핵균의 약제 내성 여부 등이 반드시 고려되어야 한다.

LTBI의 치료방법은 국가마다 달라서 영국은 이소니아지드 6개월(6H), 미국과 캐나다는 이소니아지드 9개월(9H)을 표준 요법으로 권장하며, 우리나라도 이소니아지드 10-15mg/kg (최대 용량 300mg/일) 9개월을 권장한다. 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병합요법(3HR)은 영국과 캐나다를 포함한 여러 국가에서 이미 사용하고 있으며,[6,7] 효과 면에서 9H와 차이가 없으므로,[14] 약물 순응도 차원에서 더 적극적으로 사용하자는 주장도 있다.[15] 이 때 이소니아지드와 리팜핀의 용량은 모두 10mg/kg를 사용한다. 12세 이상의 연령에서는 이소니아지드, 리파펜틴 3개월 간헐요법($3H_1P_1$)도 고려해 볼 수 있는데,[4-5] 9개월 이소니아지드 요법과 비교한 전향적 연구에서 치료효과 및 부작용 면에서 차이가 없고, 순응도는 오히려 높게 나타났다.[16] 치료방법은 주 1회, 총 12주간 12회 복용하며 직접감시하복약요법(DOT)가 권고된다. 이소니아지드의 용량은 15mg/kg (최대 용량 900mg/일), 리파펜틴의 용량은 아래 표 4와 같다.[17] 국내에는 2016년 말에 리파펜틴이 긴급 도입되어 제한된 범위에서 사용 가능하게 되었다.

표 4. 체중에 따른 리파펜틴 용량

체중 범위(kg)	용량(mg)
10.0–14.0	300
14.1–25.0	450
25.1–32.0	600
32.1–50.0	750
>50.0	900

이소니아지드 내성 환자와 접촉한 소아에서 LTBI로 진단된 경우 리팜핀 4개월 요법(4R)을 권한다.

다제내성결핵 환자와 접촉 후 LTBI로 진단된 경우 아직까지 효과가 있는 약제구성이 밝혀져 있지 않아 치료하지 않고 적어도 2년은 경과를 관찰해야 하는데, 이 때 활동성 결핵으로 진행하면 다제내성결핵일 가능성이 매우 높으므로 결핵 전문가에게 미리 의뢰하여 관찰하도록 한다.

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵 환자(산모 혹은 가족)와 긴밀하게 접촉한 신생아(생후 4주까지)는 선천결핵이 의심되지 않는다면 이소니아지드 10mg/kg를 최소 3개월간 복용한 후 TST를 실시한다. TST 결과의 해석은 비씨지를 접종하지 않은 경우는 양성 기준을 경결 5mm 이상으로 하고, 이미 접종한 경우는 10mm 이상으로 한다. TST 결과가 양성이면 활동성 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 LTBI에 대한 치료를 계속한다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(IIIA)(그림 2).

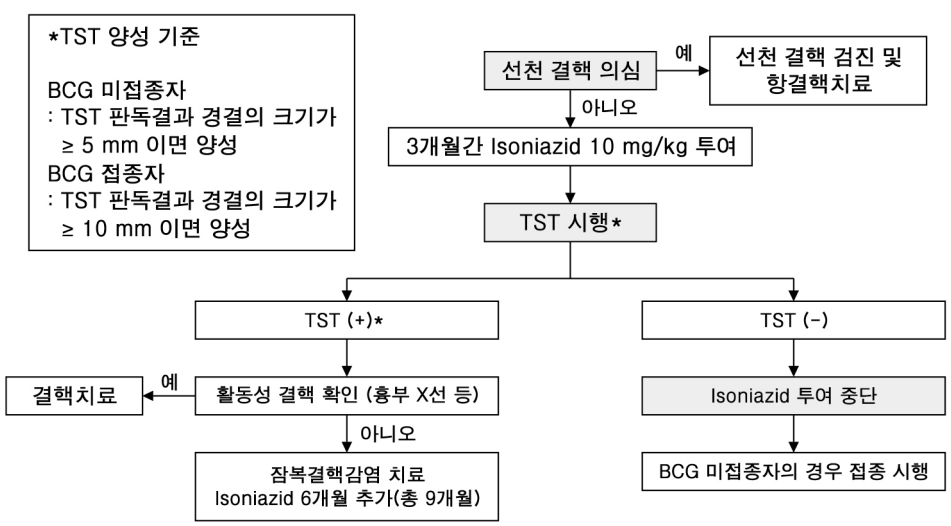


그림 2. 신생아에서의 결핵 접촉자 검진 및 치료

활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 비씨지를 접종 받은 생후 4주 이후부터 24개월 미만의 소아는 TST를 시행하고 경결이 10mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. 경결이 10mm 미만이면 이소니아지드 10mg/kg를 투여하면서(window period prophylaxis) 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8주 후에 TST를 반복한다. 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6mm 이상 증가하지 않았다면 더 이상의 조치는 필요하지 않다. 그러나 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6mm 이상 증가하였다면 활동성 결핵 여부를 확인하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 계속한다(IIA).

활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 2세(24개월)-18세 소아청소년은 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. 경결이 10mm 미만이라면 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8주 후에 TST를 반복한다. 단 BCG를 접종하지 않은 24-59개월 연령에서는 다음 TST까지 이소니아지드 10mg/kg를 투여하면서 기다린다. 다음 TST의 경결 크기가 이전 검사에 비해 6mm 이상 증가하지 않았다면 더 이상의 조치는 필요하지 않다. 그러나 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6mm 이상 증가하였다면, 활동성 결핵 여부 확인 후 없다면 LTBI에 대한 치료를 계속한다(IIIA)(그림 3).

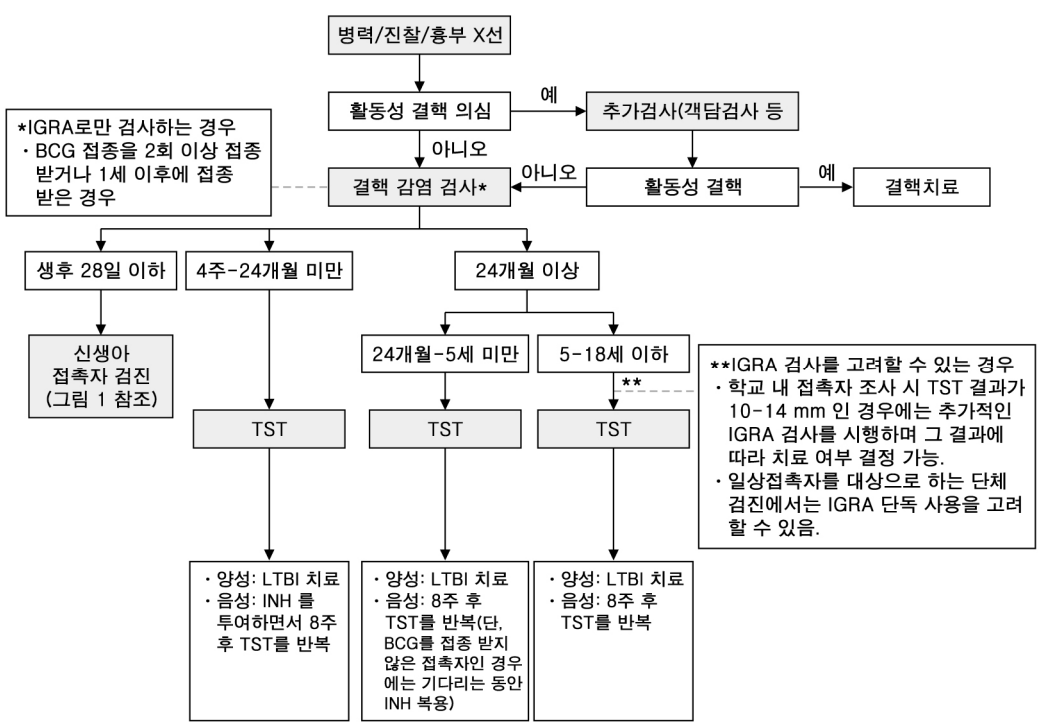


그림 3. 소아청소년에서의 결핵 접촉자 검진 및 치료

만약 LTBI 치료를 거부하면 결핵에 대한 안내 및 권장 정보를 제공하고, 결핵 발병 여부를 관찰하면서 3개월과 12개월 후에 흉부X선 사진을 찍어 보아야 한다(IIIA).

3) 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 시 환자 감시 및 부작용 관리

소아청소년 연령에서의 LTBI 치료와 관련된 간염은 0.1% 미만으로 매우 드물게 발생한다. 따라서 기저 간질환이 있거나 다른 약제들을 지속적으로 복용하고 있는 경우(예, 항경련제) 등 간독성의 위험인자가 있지 않다면 간기능 혈액검사(aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT])를 일률적으로 시행할 필요는 없다. 다만 간독성 부작용이 생기는 경우도 드물지만 있으므로 1개월마다의 임상적 관찰(식욕부진, 구역, 구토, 복부 불쾌감, 이유 없는 피곤, 갈색 소변, 노란 공막 또는 황달과 같은 간염의 증상 및 징후의 발현 여부 확인)은 해야 한다.[18] 피리독신(vitamin B6)도 이소니아지드 투약 중 말초신경염이 생겼거나, 잘 생길 수 있는 고위험군(영양 부족, 임신, 경련의 과거력, 당뇨, 신부전 등)에게만 투여하고 그 외의 경우에는 투여할 필요가 없다.[19] 9H 요법은 1년 이내에 270회, 6R 요법은 9개월 이내에 180회, 4R 요법은 6개월 이내에 120회, 3HR 요법은 4개월 이내에 90회의 복용을 끝내는 경우,[19] $3H_1P_1$ 요법은 16주 내에 11회 이상의 약제를 복용한 경우[16] 치료가 완료되었다고 정의할 수 있다. 그러나 아직까지 치료의 완료를 평가할 수 있는 검사 방법은 없다.

참고문헌

1. Ellner JJ. Review: the immune response in human tuberculosis-implications for tuberculosis control. J Infect Dis 1997;176:1351-9.
2. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, 2015.
3. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:805-31.
4. Public Health Agency of Canada, The Lung Association, Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. Canada: 2014
5. Rigaud M, Borkowsky W. Tuberculosis in children. In: Rom WN, Garay SM, eds. Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins Co.; 2004:607-24.
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:392-402.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organization. United Kingdom: 2016
8. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. Curr Opin Pediatr 2010;22:71-6.
9. Starke JR, Committee on Infectious Diseases. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. Pediatrics 2014;134:e1763-73.
10. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1192-204.
11. Song S, Jeon D, Kim JW, Kim YD, Kim SP, Cho JS, et al. Performance of confirmatory interferon-γ release assays in school TB outbreaks. Chest 2012;141:983-8.
12. Kim HJ, Lee GH, Ryoo S, Oh SY, Lee JB, Kim JH, et al. Role of confirmatory interferon-gamma release assays in school outbreaks of tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:576-81.
13. Banaei N, Gaur RL, Pai M. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability? J Clin Microbiol. 2016;54:845-50.
14. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-6.
15. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis 2007;45:715-22.
16. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365:2155-66.
17. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr 2015;169: 247-55.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers; 2013.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know; 2011.

5. 비씨지(BCG) 접종

1. 우리나라의 비씨지 및 관리지침의 변화

현재 국내에서 사용되고 있는 것은 피내 접종하는 Dannish-1331 균주 비씨지(Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)와 경피 접종하는 Tokyo-172균주 비씨지(Japan BCG Laboratory, Tokyo, Japan)가 있다.

초등학교 1학년 반흔 조사는 2008년 결핵전문가 국제회의시, 우리나라 결핵 규모상 의미가 없다는 결론을 얻어 예방접종심의위원회 의결(2008년 12월) 후 2009년부터 폐지되었다. 2010 결핵관리지침까지는 6세 이상~12세 미만 연령군에 미접종자 혹은 무반응자가 원하는 경우 접종하도록 하였으나 2012 결핵관리지침에서는 위 지침이 삭제되었다.[1,2]

2. 비씨지 접종의 결핵 예방 효과

비씨지는 Calmette와 Guérin에 의해 우형결핵균(Mycobacterium bovis)을 약독화시켜 개발된 것으로 1921년부터 사용되어 왔으며 1960년대 이후에는 많은 국가에서 결핵 예방을 위해 사용되고 있다.[3] 현재 국내에서 사용되고 있는 것은 피내 접종하는 Dannish-1331 균주 비씨지(Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)와 경피 접종하는 Tokyo-172균주 비씨지(Japan BCG Laboratory, Tokyo, Japan)가 있다.

1990년대 수행된 비씨지 백신의 효과에 대한 메타분석에서 결핵 발생 예방효과는 51%, 결핵으로 인한 사망 예방효과는 71%였다. 신생아 및 영유아 대상의 논문으로 메타분석을 수행하면 결핵 발생 예방효과는 무작위 조사에서는 74%, 환자대조군 조사에서는 52%, 조직 검사로 확인된 결핵 환자만이 포함된 조사에서는 83%였고, 결핵으로 인한 사망 예방 효과는 65%, 결핵성 수막염의 예방효과는 64%, 파종성 결핵의 예방효과는 78%였다.[4,5] 서울에서 조사된 국내 비씨지 예방접종의 결핵 발병 예방효과는 도말 양성 폐결핵 환자에 노출된 5세 미만 소아에서 74%였다.[6]

신생아 시기에 접종한 비씨지에 대한 결핵 예방효과의 지속 기간은 확실히 알려진 바는 없지만, 점차 감소하여 10-20년 후에는 유의한 효과가 없는 것으로 판단되고 있다. 사우디아라비아의 연구 결과에 의하면 신생아 시기에 접종하고 20년 이상 폐결핵, 결핵성 수막염 및 파종성 결핵에 대한 예방효과는 15세 미만 소아에서는 82%, 15-24세에서는 67%, 25-34세에서 20%였다.[7]

비씨지는 결핵균의 감염보다는 치명적인 결핵 예방에 더 효과가 있다. 성인에서의 폐결핵의 빈도를 줄이는 데는 크게 기여하지 못하며, 잠복결핵감염의 재활성을 예방할 수 없어 결핵 전파를 줄이지는 못한다. 그러나, 영유아 및 소아에서의 결핵성 수막염이나 좁쌀 결핵과 같은 치명적인 결핵을 예방할 수 있다.

3. 비씨지 접종의 적응증

권고요약

- 생후 4주 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염, 임신, TST 양성자에서는 비씨지 접종을 시행하지 않는다.
- 심한 피부 질환, 발열, 중등도 이상의 급성 질환, 영양 장애가 있을 경우 비씨지 접종을 연기한다.

비씨지는 생후 4주 이내의 모든 신생아에게 접종한다. 충분한 치료를 받고 있지 않는 호흡기 결핵환자와 접촉한 경우 접종하지 않아야 한다(접촉자 검진 단원 참조).

HIV 감염인, 선천성 면역 결핍 환자, 백혈병, 림프종 및 기타 종양 질환과 같이 면역이 저하된 환자와 스테로이드, 항암치료제, 방사선 치료 등과 같이 면역억제 치료를 받는 환자, 임신부에는 비씨지를 접종하지 않는다.

또한 호흡기 결핵환자에게 노출되어 시행한 TST에서 양성반응인 경우와 결핵환자에게는 비씨지 접종이 필요하지 않다. 심한 전신 피부 질환, 또는 입원할 정도의 심한 질환을 앓고 있는 경우, 심한 영양실조, 미숙아의 경우는 퇴원할 때까지 접종을 연기한다.

신생아기에 비씨지를 접종받지 못한 경우, 논란의 여지는 있지만, 파종성 결핵의 고위험 연령대로 알려져 있는 5세 미만까지는 접종을 하는 것이 바람직하다.[8]

4. 비씨지 접종이 지연된 경우

비씨지 접종이 지연된 경우 생후 3개월 미만까지는 TST 확인 없이 접종한다.[8] 생후 3개월 이상부터는 TST 음성을 확인 후 접종한다. 이 경우 음성을 확인한 시점으로부터 3개월 이내에 접종한다.[9]

5. 비씨지 접종 방법(피내 접종)

권고요약

- 접종 방법 중에서 피내 주사가 투여되는 접종량이 일정하고 정확하기에 가장 신뢰할 수 있는 방법이다(IIA).
- 접종 방법으로 비씨지 용액 0.05mL(1세 이후 0.1mL)를 삼각근 부위 피내에 주사하여 5-7mm의 팽진이 형성되도록 한다.

비씨지의 접종 방법은 여러가지가 있으나 피내 주사가 가장 정확한 방법으로 세계보건기구에서 추천하고 있다. 경구 투여법은 비씨지 균이 위장을 통과하면서 대부분 불활성화되고 효과도 좋지 않아 지금은 사용하지 않는다. 경피 주사 방법은 많은 접종량이 필요하여 비용이 많이 들 뿐 아니라 투여되는 접종량이 일정하지 않은 단점이 있다.[10,11]

1) 접종 전 준비사항

1.0mL 주사기와 26gauge, 1cm 길이의 바늘을 사용한다. 냉동 건조된 비씨지를 용해시킬 때는 동봉된 용매를 사용하여야 하며(비씨지 균의 역가가 떨어질 수 있으므로) 용매가 담긴 병의 고무마개는 소독제나 세제로 닦지 않는다. 백신은 용해시키기 전과 후, 접종 전에 반드시 육안으로 이물질이 없는지 확인하여야 한다. 소독된 주사기를 사용하여 1mL의 용매를 냉동건조 비씨지 바이알에 넣어 용해시키는데, 이 때 바이알을 심하게 흔들어서는 안되며 조심스럽게 위아래 위치를 바꾸어가면서 용해시키도록 한다. 다음 도스(dose)를 준비할 때에도 용해된 비씨지가 담긴 바이알을 조심스럽게 흔들어서 비씨지 액이 잘 섞이도록 한 후 주사기에 옮겨야 한다. 백신 용액은 균질하며 약간 불투명하면서 무색을 띠어야 한다. 비씨지 균은 용해된 후부터 4시간 정도 생존하므로 용해된 백신은 수 시간 이내에 사용하여야 하며 남은 백신 용액은 즉시 폐기하여야 한다.[12,13]

2) 비씨지 접종방법

비씨지의 접종 부위는 전통적으로 좌측 팔의 삼각근 아래를 권장한다. 삼각근 아래 약간 뒤쪽으로 접종을 하면 삼각근의 다른 부위보다 반흔이 최소화되며, 림프액이 목보다는 겨드랑이 쪽으로 배액되어 경부 림프절염의 발생 가능성이 낮아지게 된다.

주사할 부위에는 피부 변색, 발진, 상처가 없어야 한다. 접종은 주사할 부위의 피부를 엄지와 검지 손가락으로 편평하게 긴장을 준 다음, 비씨지 용액(1세 미만 0.05mL, 1세 이후 0.1mL)이 들어 있는 주사기에 부착된 주사 바늘의 사면이 위로 향하게 하여 피부 표면에 15도 정도의 각도로 상피에서 진피 쪽으로 2mm 정도 삽입한다. 이 때 약간의 저항감을 느끼면서 서서히 주입하여 피부가 약간 융기되는 것을 확인하며 5-7mm의 팽진이 생기도록 한다. 비씨지 액 주입 시 피부 융기가 확인이 안 된다면 바늘이 너무 깊이 들어간 것이므로, 바늘을 뒤로 빼서 올바른 위치로 삽입하여 비씨지 액을 주사하도록 한다. 만약 주사 후 피부 융기가 없었다고 해도 비씨지를 재차 접종할 필요는 없다. 일반적으로 피부 융기는 10-15분 내로 사라지게 된다. 비씨지 접종 부위는 덮거나 감싸지 말아야 한다.

6. 비씨지 접종 후 경과 및 이상반응

권고요약

- 광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응이며 대부분 자연 치유되며 약제투여는 권고하지 않는다. 경우에 따라 배농 또는 절제를 고려한다(IIB).

비씨지를 접종하면 2-3주 이내에 구진이 형성되고, 6주경에는 구진의 크기가 직경 10-20mm 정도로 커진다. 그 후 구진은 작은 가피를 형성하고 가피가 벗겨지면 궤양이 생기는데, 이 때 고름이 동반되기도 한다. 이 궤양은 대부분 3개월 이내에 아물게 된다. 비씨지를 접종 받은 대부분의 사람들에게는 접종 받은 부위에 흉터가 남는다. 그리고 접종 받은 부위 근처의 림프절이 동통 없이 커지기도 하며 석회화 침착이 되는 경우도 있다.

광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응으로 면역이 정상인 접종자의 1% 미만에서 나타나는데, 대개 수 주에서 수 개월 사이에 발생하며 간혹 수년 후에 나타나기도 한다. 화농 림프절염의 위험성은 연장아보다 신생아에서 더욱 높으므로 1세 미만의 영아에서는 1세 이후의 소아보다 절반의 용량을 사용한다.[8]

비씨지 접종 후 심각한 이상반응은 드문 편이며, 접종 후 비씨지 백신주가 숙주 내에서 치명적 또는 전신적으로 퍼졌던 예는 지금까지 약 60예 정도 보고되었으며 이들 대부분은 세포 면역 기전에 결손이 있었던 경우였다. 심한 이상반응인 골염의 경우 비씨지를 기본적으로 모든 신생아에 접종하는 나라에서 5/100,000 신생아 빈도로 발생할 수 있으며, 비씨지 접종 후 4개월에서 2년 사이에 발생할 수 있다.

비씨지의 이상반응의 정도는 사용된 균주의 종류 및 접종 방법에 따라 차이가 있다. 현재 우리나라에서 피내용으로 사용되고 있는 Dannish-1331 균주 비씨지의 이상반응 빈도에 관한 우리나라의 자료는 거의 없으나 외국의 한 보고에 의하면 2,435명의 비씨지 SSI 접종자 중 접종 후 1년 내에 17.8%가 이상반응을 경험했으며, 직경이 10mm 이상인 경결, 농양, 궤양이 각각 12.2%, 2.5%, 0.9%였고, 국소 림프절염은 0.1%였다.[14] 경피용 Tokyo-172균주 비씨지 접종 후 발생한 이상반응은 96명 접종자에서 조사한 자료에서 보면 정상적인 국소반응을 보였을 뿐 림프절 종창이나 화농 염증 및 더 심한 상황은 관찰되지 않았다.[15] 그러나 최근 경피용 비씨지 접종 후 화농 림프절염의 발생이 드물지 않게 보고되고 있다.[16] 국소 림프절염의 올바른 처치에 대해서는 다양한 주장이 있어 왔으며 아직까지도 완전 정립된 것은 아니지만 약제 투여는 권고하지 않는다. 세계보건기구에서는 림프절염이 보통 저절로 좋아지기 때문에, 림프절염이 피부에 유착되지 않으면(non-adherent) 치료 없이 관찰하는 것이 바람직하며, 피부에 유착되거나 누공이 형성된 림프절은 배농하거나 항결핵제를 국소적으로 주입할 수 있다고 하였다. 골염이 발생한 경우에는 항결핵제 치료로 효과적으로 치료할 수 있다.[17,18]

7. 비씨지의 보관 및 처리

권고요약

- 반드시 냉장상태로 보관 또는 운송해야 한다.
- 사용한 후 남은 용해된 백신은 보관하지 말고 버리도록 한다.

비씨지는 생백신으로 생균수 비율이 높아야 역가가 높은 백신이다. 한때 비씨지 백신을 액상으로 생산 공급한 바 있으나 지금은 모두 냉동건조 상태로 생산하여 공급한다. 동결건조 백신을 실온에 한 달 동안 두면 생균수가 50% 감소하나, 10℃ 이하에 보관하면 생균수 손실을 크게 막을 수 있어 12개월 간 유효하며, 반드시 냉장상태로 보관 또는 운송해야 한다. 1%의 sodium glutamate가 첨가되면 실온에서도 몇 개월간 유효하다. 빛(특히 자외선)에 매우 약하여 직사광에 5분간, 간접광에 15분간 노출시키면 50%가 사멸하므로 반드시 차광하여 보관한다.

용해된 비씨지는 직사광선이나 열에 약해지므로 빛이나 열로부터 보호하여야 하며 냉장보관할 경우 용해한 당일에는 사용이 가능하나, 냉장보관이나 용해시간을 제대로 지키지 못할 수도 있기 때문에 접종 후 비씨지 용액이 남아 있더라도 보관하지 말고 버리도록 한다.

참고문헌

1. 2010 결핵관리지침
2. 2012 결핵관리지침
3. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, et al. (2011) The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. PLoS Med 8(3): e1001012.
4. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.
5. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993;22:1154-8.
6. Jin BW, Hong YP, Kim SJ. A contact study to evaluate the BCG vaccination programme in Seoul. Tubercle 1989;70:241-8.
7. al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1575-8.

8. 대한소아과학회. 예방접종지침서. 제7판 [BCG (Bacille Calmette-Guerin) 백신], 서울, 대한소아과학회. 2012;40-54.
9. https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-thegreen-book-chapter-32
10. WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. WHO/V&B/99.23.
11. WHO. The immunological basis for immunization series : Tuberculosis. WHO/EPI/GEN/93.15.
12. UK guidance on best practice in vaccine administration. 2001.
13. Simpson G. BCG vaccine in Australia. Aust Prescr 2003;26:144-6.
14. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lecuyer A, Jacquet A, Guerin N, et al. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study. Vaccine 2009;27:6967-73.
15. 전성수, 이경일, 이형신, 김상용, 한지환, 허재균, et al. 경피용 건조 B.C.G. 백신(Tokyo 172주) 접종 후 국소 반응과 투베르쿨린 양전율에 관한 연구. 소아감염 2000;7:201-10.
16. 권효진, 송두일, 김윤경, 장기영, 최병민, 이정화. BCG 림프절염의 임상양상. 소아감염 2009;16:80-6.
17. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 1996;45:1-18.
18. Cuello-García CA, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1:CD008300.

Ⅷ. 잠복결핵감염

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황

결핵균에 감염되어 체내에 소수의 살아있는 균이 존재하나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고, 항산균 검사와 흉부X선 검사에서 정상인 경우를 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)이라고 한다. 그러나 체내에 남아 있는 소수의 균을 직접 확인할 수 없기 때문에 차선책으로 결핵균의 항원에 대한 면역학적 반응을 평가하는 방법으로 결핵감염을 진단한다. 이러한 제한점 때문에 치료된 결핵도 검사상으로는 결핵감염으로 판단된다. 따라서 LTBI의 진단은 결핵감염검사 결과와 함께 활동성 결핵이 없다는 임상 소견을 종합하여 판단하여야 한다. 과거에는 LTBI에서 결핵 발생을 예방한다는 의미에서 '예방화학치료'라는 용어로 사용하였으나 최근에는 체내에 생존해 있는 소수의 균을 치료한다는 의미에서 'LTBI의 치료'라는 용어를 사용하여 LTBI 치료의 중요성을 더욱 강조하고 있다.[1,2]

국가결핵관리에서 LTBI의 치료가 차지하는 중요성은 그 나라의 결핵 역학 상황 및 가용 자원에 따라 달라진다. 국내 결핵 감염률은 1985년 및 1995년 전국결핵실태조사에서 시행된 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST) 결과 20-24세에서 각각 74.5%, 59.3%가 양성이었으나,[3] 최근 연구에서는 18세-20세에서는 14.1%, 21-23세에서는 22.8%의 TST 양성률을 보이고 있다.[4] 국내에서 LTBI의 치료가 국가결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다.[5] 2008년도 결핵관리지침에서는 활동성 결핵환자의 접촉자에 대하여 흉부X선 검사와 TST 검사를 권고하였었으나 2009년 이후부터는 새로이 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)의 사용에 대하여 언급하고 있다. LTBI의 치료 대상자도 과거에는 폐결핵 환자와 접촉한 신생아와 6세 미만의 소아, 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염인 만을 언급하였다가 이후 학교 집단 발병에서의 감염자 및 종양괴사 인자(TNF) 길항제 사용 예정자가 대상에 추가되었으며 2009년부터는 결핵 발병 위험군을 지정하여 LTBI 치료 대상자로 권고하고 있다. 2016년에 미국과 영국의 잠복결핵감염 진료지침이 확대 변경되었는데, 국내에서는 비용효과분석 등의 의학적 근거가 미비하나, 결핵유병률 감소를 위한 잠복결핵감염 진단 및 치료에 대한 의료적 사회적 합의가 요구되고 있다. 국내에서는 최근 의료인 LTBI 관리의 강화, LTBI 검사 및 치료

대상자 연령 기준의 확대, LTBI 치료약제인 리파펜틴의 도입 등이 큰 변화라고 할 수 있으며, 점차 LTBI에 대한 진단 및 치료가 강화되고 있다.

본 장에서는 성인에서의 잠복결핵감염에 대하여만 언급하며, 소아청소년 잠복결핵감염은 소아청소년 결핵 단원을 참고하면 된다.

참고문헌

1. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49:1-51.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. MMWR 2005;54:1-81
3. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EK, Han YC. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:27-36.
4. Lee SW, Oh SY, Lee JB, Choi CM, Kim HJ. Tuberculin skin test distribution following a change in BCG vaccination policy. PLoS One 2014;9:e86419.
5. Shim TS, Koh W-J, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. Tuberc Respir Dis 2008;65;79-90.

2. 잠복결핵감염 진단 방법

1. 잠복결핵감염 검사의 적응증

권고요약

- LTBI검사는 전염성결핵환자의 접촉자, 결핵 발병위험이 높은 군, 그리고 결핵균 감염의 위험성이 높고, 결핵발병시 환지에 미치는 영향이 큰 의료인에서 시행한다. 결핵 발병위험이 낮은 군에서는 권고하지 않는다.
- 과거에 활동성 결핵 혹은 LTBI로 치료한 환자 혹은 LTBI 검사 양성으로 확인되었던 자에서 LTBI 검사는 유용하지 않으므로 시행하지 않는다.

LTBI 검사는 결핵균에 감염되었으나 발병하지 않은 상태에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높아 LTBI의 치료가 유용할 것으로 판단되는 개인 또는 집단을 대상으로 한다(targeted TST).[1] 현재 이용되고 있는 LTBI 검사는 위양성률이 높아 불필요한 치료가 시행될 수 있으므로 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 LTBI 검사는 권고되지 않는다. 다만 의료인의 경우에는 결핵균 감염의 위험성이 높고, 결핵발병시 환자에 미치는 영향이 크기 때문에 검사를 시행한다. 또한 과거에 이미 양성반응을 보였거나 과거 결핵 치료력이 분명한 환자에서도 시행하지 않는다. 현재 검사방법으로는 과거에 LTBI 치료 혹은 활동성 결핵에 대한 치료를 시행한 경우 새로이 감염되었는지 여부를 확인할 수 없다. 이런 경우에는 환자의 결핵 발병위험 정도를 고려하여 LTBI 치료여부를 결정하여야 한다.

2. 잠복결핵감염 진단방법

권고요약

- LTBI는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI 검사로 진단한다.
- 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취, 진찰, 흉부X선을 촬영하며, 결핵이 의심되는 증상 및 흉부X선 소견이 있으면 세균학적 검사 등 추가 검사를 시행한다.
- 정상면역인에서는 TST 단독, IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사 모두 사용 가능하다(IIIB).
- TST를 기본검사로 사용할 경우 BCG 접종력이 있는 경우 TST 위양성을 배제 하기 위하여 IGRA를 추가로 시행하며, BCG 접종력이 없는 경우 TST 단독으로 LTBI를 진단할 수 있다. 단, BCG 접종한 경우라도 TST 15mm 이상인 경우는 IGRA 검사 없이 LTBI 양성으로 진단할 수 있다.
- 과거 TST 검사에서 음성이 확인 된 경우에는 TST 단독으로 LTBI를 진단한다
- TST 양성 기준은 비씨지 접종력, 기저면역상태와 무관하게 경결의 크기 10mm 이상이다. 단 HIV 감염인에서는 예외로 5mm 이상을 양성으로 판정한다.

- 면역저하자에서는 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다.
- 결핵 발병 고위험군에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우 LTBI 검사결과와 무관하게 LTBI로 진단한다. 그 외의 경우(결핵 발병 중등도 위험군 혹은 위험인자 없는 정상인) 상기 흉부X선 소견을 보일 경우 결핵감염 검사를 시행하여야 하며, 양성인 경우 LTBI로 진단하고 치료한다. 단, 중등도 위험군에서는 결핵감염 검사 음성이라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다.

결핵감염은 활동성 결핵 및 LTBI를 포함한다. 현재 결핵감염 진단에 이용되는 2가지 검사는 TST와 IGRA이며 두 검사법 모두 활동성 결핵과 LTBI를 구분하지 못한다.[2] 그러므로 LTBI는 결핵감염검사에서 양성으로 판정된 자에서 임상적으로 활동성 결핵을 배제한 후 진단한다. 활동성 결핵을 배제하기 위해 기저검사로서 병력 청취(과거 결핵 치료력, 결핵환자 접촉력, 결핵의심 증상[기침, 객담, 혈담 등의 호흡기 증상 또는 체중감소, 야간발한 등의 전신증상]), 진찰, 흉부X선 검사를 함께 시행한다. 임상소견에서 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 세균학적 검사를 비롯한 추가검사로 활동성 결핵 유무를 확인한다. 일부 연구에서 LTBI로 진단된 환자에서 고해상도 흉부 단층촬영(HRCT)이 활동성 결핵 진단의 민감도를 높였다고 보고하였다.[3,4] 비용-효과 측면 및 방사선 노출 등을 고려할 때 모든 대상자에게 시행하기는 비현실적이지만 결핵발병 위험군과 같이 선택된 대상자에서 HRCT 촬영을 고려할 수 있겠으나 아직 연구 자료가 제한적이다. LTBI와 활동성 결핵의 구분이 불명확한 경우 전문가에게 의뢰하거나 확인될 때까지 검사 혹은 경과 관찰하며 그 사이에 최종 진단은 유보된다.

2단계 투베르쿨린 검사(two-step TST) 및 연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST) 방법을 포함한 TST 검사방법과 판독은 소아 잠복결핵감염 단원을 참조하고 IGRA 검사방법은 결핵의 진단 단원을 참조한다.

1) 정상 면역인에서 잠복결핵감염의 진단적 접근(그림 1)

오랫동안 TST가 유일한 LTBI 검사법으로 시행되어 왔으나, 최근 IGRA의 유용성이 입증되면서 이를 국가결핵관리에 어떻게 적용할지에 대해서 국가별 지침은 다양하다. 미국에서는 잠복결핵감염 진단을 위해서 IGRA 또는 TST를 사용할 수 있다고 권고하되, 최근 지침에서는 IGRA를 우선 권고하고 있고,[5] 영국은 TST를 기본으로 하되 상황에 따라 IGRA 단독 또는 추가 검사를 하도록 권고하고 있다.[6] TST/IGRA 2단계 검사는 비씨지 접종에 의해 TST에서 위양성일 가능성이 증가하므로 이를 확인하기 위해 특이도가 높은 IGRA를 추가로 시행하는 방법이다.[7] TST 양성 확인 후에 IGRA를 시행하는 경우 TST에 사용한 PPD가 IGRA 결과에 영향을 미칠 수 있으므로[8] TST 판독하는 날 이후에는 IGRA를 시행하지 않는 것이 바람직하다. TST 경결의 크기가 15mm 이상인 경우에는 실제 결핵균 감염일 가능성이 높으므로 IGRA 추가 시행 없이 LTBI 양성으로 진단한다.

비씨지 접종은 TST 위 양성을 유발할 수 있다. 2회 이상 비씨지 접종(비씨지 반흔이 2개 이상이거나 기록이 있는 경우)한 경우, 그리고 1살 이후에 비씨지 접종한 경우에는 TST 위양성의 위험도가 증가한다. 따라서 과거 비씨지 접종력이 확인되었거나 BCG 반흔이 있는 경우 TST 양성자는 추가로 IGRA를 시행하는 것이 위양성률을 줄이는 데 유용하다.[5] 단, BCG 접종력과 무관하게 과거 TST 검사에서 음성이 확인된 군은 TST 단독으로 LTBI 양성 여부를 판단할 수 있다. TST를 시행할 수 없거나, 환자의 순응도가 낮아 TST 시행 시 필요한 2회 병원 방문이 어렵다고 예상되는 경우에는 IGRA 단독검사를 시행할 수 있다. IGRA 검사 역시 제한점이 있는 검사로 100% 민감도, 특이도를 보이지 않기 때문에 재검시 결과가 불일치할 수 있다. 초회 검사와 재검 결과가 불일치할 때 어느 검사결과가 옳은지 확인할 수 있는 방법은 없으므로 TST에서의 원칙과 마찬가지로 IGRA도 양성의 결과가 나오면 이후 다시 반복 검사하지 않도록 권고한다.

종합하면, 정상면역 성인에서 TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만 상황에 따라 TST/IGRA 병합법 혹은 IGRA 단독법 사용도 가능하다(그림 1).

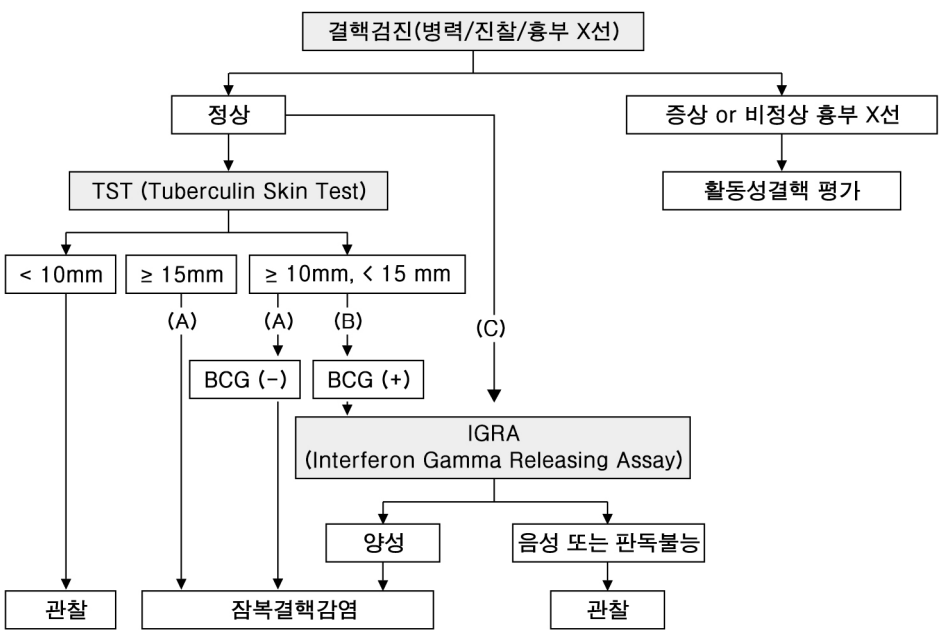


그림 1. 정상면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단. TST 단독(A), TST/IGRA 2단계 검사(B), IGRA 단독 검사(C) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

2) 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단적 접근(그림 2)

면역저하자에서 LTBI 진단을 위해 IGRA 단독 혹은 TST 와 IGRA 두 검사를 병합하여 시행할 수 있다. TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 영국 NICE 지침의 경우 면역저하자에서 LTBI의 진단에 IGRA 단독 혹은 IGRA/TST 병합법을 권고하고 있으며(TST 단독은 권고하지 않음),[6] 미국 지침의 경우에도 면역저하자 등의 결핵발생 고위험군에서는 IGRA와 TST 양 검사 모두 시행하는 것을 고려할 수 있다고 언급하고 있다.[5] 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성인 경우 결핵감염으로 간주하고, 활동성결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. 따라서 TST나 IGRA 어느 한 검사가 양성이라면 타 검사를 시행할 필요는 없다. 그러나 TST가 음성인 경우는 IGRA 검사를, IGRA 검사가 음성인 경우는 TST 검사를 시행하여 최종 LTBI 여부를 확인한다. HIV 감염인을 제외한 기타 면역저하자에서는 정상면역인과 마찬가지로 경결의 크기 10mm 이상을 TST 양성의 기준으로 한다[9](면역저하자에서의 양성 TST의 기준은 국가마다 다르지만 TST가 5mm 이상, 10mm 미만인 비율이 높지 않고, IGRA 검사를 같이 시행하는 경우 민감도를 높일 수 있으므로 국내에서는 잠정적으로 10 mm 이상을 양성의 기준으로 한다). HIV 감염인에서의 LTBI 진단에 관한 자세한 사항은 'HIV 감염인의 잠복결핵감염' 단원을 참조한다. 정상 면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하는 2단계 방법을 선호하나[6] 면역저하자에서는 적용되지 않는다.[9] 면역저하자에서는 LTBI 검사가 음성이더라도 과거 결핵치료력 없이 자연치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 LTBI로 간주한다. 면역저하자에서 IGRA 결과가 판독불능(indeterminate result)인 경우 반복하여도 다시 판독불능인 경우가 흔하다.[10] 따라서 IGRA 단독으로 시행하여 판독불능으로 결과 나온 경우에는 TST 결과에 따라 LTBI 여부를 진단한다.

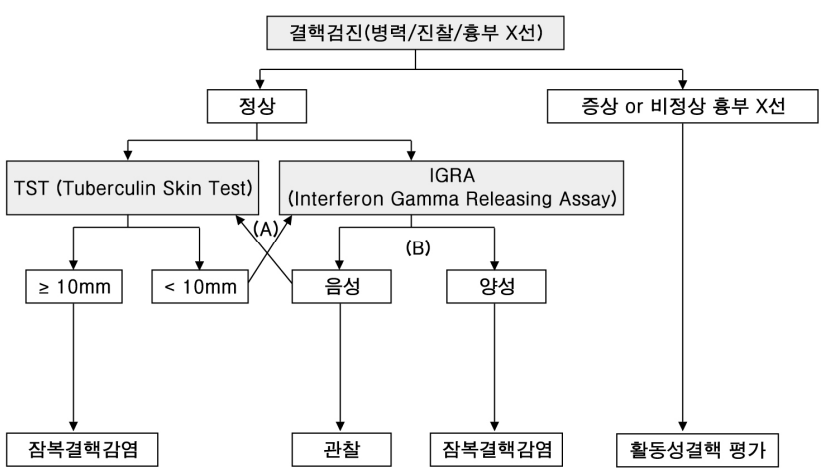


그림 2. 성인 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단. TST/IGRA 병합검사(A) 또는 IGRA 단독검사(B) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다. TST 단독으로 잠복결핵감염 음성 판정은 권고하지 않으나 TST 양성이면 잠복결핵감염으로 진단한다.

참고문헌

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: S221-47.
2. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33:956-73.
3. Lee SW, Jang YS, Park CM, et al. The role of chest CT scanning in TB outbreak investigation Chest 2010;137(5):1057-1064.
4. T Hirama, K. Hagiwara, M. Kanazawa. Tuberculosis screening programme using the Quanti FERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. Journal of Hospital Infection. 2011;77(3):257-262.
5. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis 2016, doi:10.1093/cid/ciw694.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 33. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. nice.org.uk/guidance/ng33. 2016.
7. 2010 결핵관리 지침, 질병관리본부
8. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. PLoS One 2009; 4: e8517.
9. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2010;36:1185-206.
10. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:206-11.

3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정

LTBI 치료대상자의 선정은 향후 활동성 결핵으로 발병할 가능성, 실제 발병했을 때의 위험성, 그리고 해당 지역의 사회적 상황과 유병률, LTBI 치료의 효과를 고려해서 결정한다. 그러므로 LTBI 치료대상자의 임상 상황과 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건을 고려하여 개별적으로 결정하여야 한다(접촉자 검진단원 참조). 그러므로 이번 단원에서는 일반적인 원칙만 권고사항으로 제시하고자 한다.

LTBI 검사상 양성이라도 과거에 활동성 결핵 및 LTBI에 대하여 적절히 치료하고 이후에 재감염의 상황증거가 없다면 LTBI 치료는 시행하지 않는다.

1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

권고요약

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다(결핵발병 고위험군).
  - HIV 감염인(IA)
  - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIB)
  - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
  - 흉부X선상 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우(그림 3)
  - 모든 연령에서 최근 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 또는 IGRA 양전이 확인된 경우)
- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 고려한다(결핵발병 중등도 위험군).
  - 규폐증(IB)
  - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(IIB) (15mg/일 이상 perdnisone, 1달 이상 사용하는 경우)
  - 투석 중인 만성신부전(IIB)
  - 당뇨병(IIB)
  - 두경부암 및 혈액암
  - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoielal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIB)
- 흉부X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI 치료를 시행한다(IIA).
  - HIV 감염인
  - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
  - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자

• 흉부X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있으며 위의 중등도 위험군인 경우에는 LTBI 검사를 시행하여야 하며, 양성인 경우 LTBI 치료를 시행하고, 음성인 경우라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다(IIB).

HIV 감염인은 여러 지침과 문헌에서 가장 중요한 결핵 발병의 위험인자로 알려져 있다(HIV 감염인에서의 결핵 단원 참조). AIDS 환자에서는 상대 위험도가 일반인에 비하여 110-170배에 달하며,[1,2] HIV 감염만으로도 50-110배 높다.[3,4] 또, HIV 감염 시에 결핵에 의한 사망률도 일반 인구집단에서보다 높다. 여러 연구에서 이들에게 LTBI 치료 시의 효과가 입증되어 있고, LTBI 치료 시 불필요하게 치료대상이 되는(number to needed to treat) 대상자도 다른 질환에 비해 낮다. 신장, 심장, 폐, 간 등을 이식 받고 면역억제 치료를 하면, 결핵발병의 상대위험도가 20-74배 높게 증가하고,[5-7] 사망률도 유의하게 증가되며, LTBI 치료 효과도 비교적 잘 증명되어 있다.

최근 2년 이내에 TST8 또는 IGRA가 양전된 경우에는[9] 결핵발병의 상대위험도가 높으므로 연령에 무관하게 치료를 시행한다.

의료기관 종사자(표 1)에서 LTBI가 진단된 경우는 의료기관 결핵관리 안내의 2016년 2차 개정판의 지침에 따른다.[10] 즉, 1) 주기적 TST 또는 IGRA 검사에서 양전이 확인된 경우, 2) 최근 2년내 결핵환자와 접촉력이 있으면서 LTBI 검사가 양성인 경우, 3) 1, 2군 대상자에서 LTBI 양성인 경우에 치료하도록 권고하였다. 추가로 1군 대상자도 LTBI 양성인 경우 치료하여야 한다.

표 1. 질병관리본부 기준에 의한 의료기관 종사자 분류

1군	결핵환자를 검진 · 치료 · 진단하는 의료인 및 의료기사 등 (호흡기결핵환자와 접촉가능성이 높은 종사자)	호흡기내과 외래 병동, 기관지내시경실, 결핵균검사실, 폐기능검사실 등 감염내과외래 병동, 내과중환자실, 응급실 등 소아호흡기알레르기 클리닉 등 흉부영상 촬영 부서
2군	면역이 약하여 결핵발병시 중증결핵 위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자	신생아실, 신생아중환자실 등 1, 2차 분만의료기관, 조산원 등 장기이식병동, 혈액암병동, 투석실, HIV 관련 부서 등
3군	그 밖에 호흡기 감염이 우려되는 의료기관 종사자(호흡기결핵환자와 접촉가능성이 비교적 낮은 종사자)	1군 또는 2군에 해당하지 않는 임상과 의료인 및 의원급 의료기관 등
4군	기타 의료기관 종사자(그 밖의 결핵감염 위험도가 낮은 종사자)	환자와의 접촉 가능성이 낮은 사무직 종사자 등

규폐증이 동반된 경우 결핵 발병의 상대위험도가 3배로 높고,[11,12] 결핵 발병 시 사망률이 유의하게 높다고 보고되었으나, 예방효과에 대해서는 논쟁이 있다. 투석 중인 만성신부전, 당뇨병, 장기간 스테로이드 치료를 받거나 위절제술 혹은 공회장우회술을 받은 환자에서도 결핵균 감염 시 결핵 발병 위험이 증가하므로 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 다만 그 상대위험도가 위에서 열거한 질환에 비해서 낮고, LTBI 치료의 효과가 명확하지 않아 환자의 임상 상태를 고려하여 시행한다.

흉부X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우 결핵 발병의 상대위험도가 6-19배로 비교적 높다.[13,14] 그러나 흉부X선에서 비활동성 결핵의 소견은 1995년도 전국결핵실태조사 결과 수검자의 3.2%에서 관찰될 정도로 흔한 문제이다. 국내 문헌보고에 의하면 위와 같은 흉부X선 소견이 있을 경우 약 80%에서 IGRA 검사 양성을 보였다.[15] 흉부X선상 상기 소견을 보일 경우 활동성 결핵을 배제하는 것이 중요하다 (그림 3). 활동성 결핵이 배제된다면, 결핵 발병 고위험군인 경우 LTBI 검사 결과 여부와 무관하게 LTBI 치료를 시행한다. 중등도 위험군 및 위험인자가 없는 군에서는 LTBI 검사를 시행하여야 하며, 양성 결과인 경우에는 LTBI 치료를 시행한다. 중등도 위험군인 경우에는 LTBI 검사 음성이라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 의료기관 종사자(산후조리원 및 유치원 종사자 등)도 위의 결핵 발병 위험도에 따라 동일한 원칙을 적용한다. 다만, 국내 역학상 상기 흉부X선 소견을 보일 질환이 결핵 이외에는 별로 없고, 신생아, 골수이식환자 등(질병관리본부 지침에 의한 의료기관 종사자 2군)을 치료하는 의료기관 종사자에서 결핵이 발병할 경우 환자에 미치는 영향이 큼을 고려할 때 2군 의료기관 종사자에서는 LTBI 검사 음성이더라도 상기 흉부X선 소견을 보일 경우 LTBI 치료를 고려할 수 있으나 아직 구체적인 지침은 제시되지 못하고 있다. 일반적으로 진료시 흉부X선 소견은 영문으로 판독되는 것이 국내 현실이다. 따라서 이러한 흉부X선 소견을 영문으로 제시하면 다음과 같다: calcified nodules, noncalcified nodules with distinct margins, discrete linear or reticular fibrotic scars with or without calcification, fibrotic scars with volume loss, pleural thickening or calcification, fibrotic linear opacity, calcified lymph nodes. 그러나 위소견 중에서 칼슘침착된 단순 결절 (calcified granuloma) 및 폐첨부와 기저부의 흉막 비후는 활동성 결핵 발생의 위험도가 낮으므로 LTBI 검사 대상에서 제외된다.

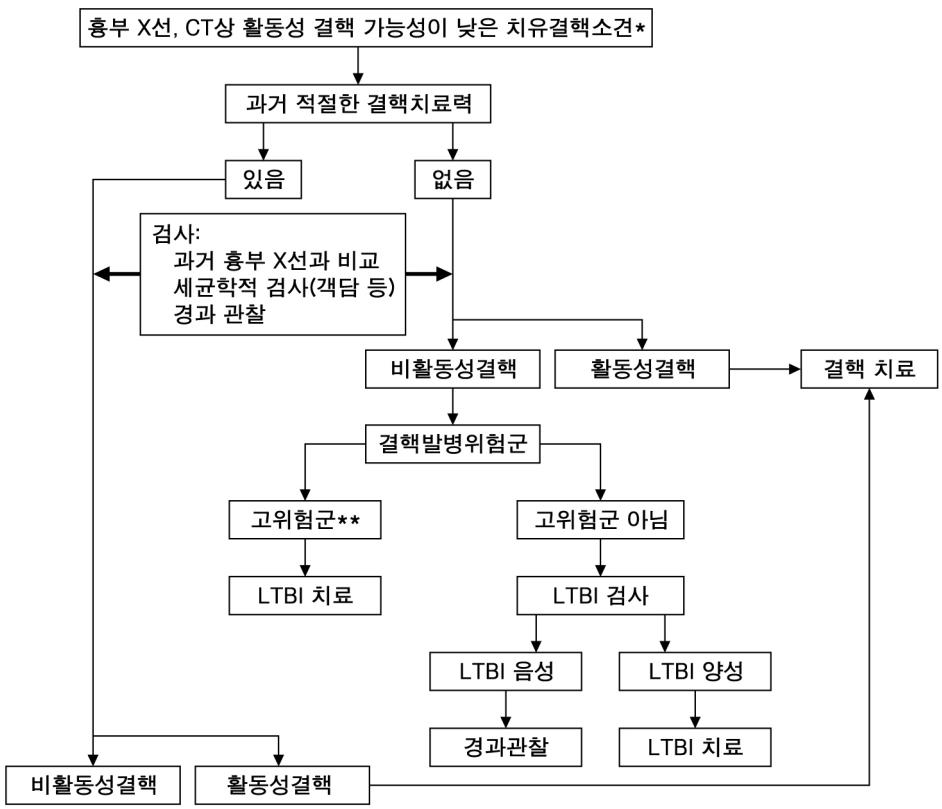


그림 3. 흉부X선 및 CT 상 치유된 결핵 의심소견 관찰될 때의 검사 과정. 과거 이미 LTBI 검사 양성이었거나 LTBI 치료를 시행한 경우에는 LTBI 검사를 반복하지 않으며, 고위험군이 아닌 경우에는 최근 접촉자라 하더라도 일반적으로 LTBI 치료를 반복하지 않는다.

*칼슘침착된 단순 결절 및 폐첨부와 기저부의 흉막 비후는 제외된다.

**고위험군: HIV 감염인, 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자, TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자이다.

LTBI 치료제의 간독성 빈도가 나이에 따라 증가함을 고려할 때, 일반적으로는 65세까지 LTBI 치료를 시행하나, 리파펜틴 포함한 12회 치료법은 간독성의 빈도가 낮으므로 65세 초과 나이의 LTBI 치료시 사용을 고려할 수 있다.

2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

권고요약

- LTBI 검사 결과와 무관하게(접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
  - HIV 감염인(IIA).
- 첫 TST가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료 지속 여부를 결정한다.
  - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
  - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명되면 치료를 시행한다.
  - 65세 이하($3H_1P_1$ 치료하는 경우에는 나이 제한 없이 치료 가능)
  - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIB)
  - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자(15mg/일 이상 perdnisone, 1달 이상 사용하는 경우) (IIB)
  - 투석 중인 만성신부전(IIB)
  - 당뇨병(IIB)
  - 두경부암 및 혈액암
  - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoielal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIB)
  - 규폐증(IB)

전염성 결핵환자와 접촉한 사람에서 LTBI 검사 양성이면 최근 감염일 가능성이 높고, 최근 감염은 결핵 발병의 위험 요소이므로 결핵이 발병할 확률은 접촉자가 아닌 경우보다 훨씬 더 높다. 예를 들어, 접촉자 상황이 아닌 경우의 당뇨병 환자는 중등도 정도의 결핵 발병 위험을 갖고 있으므로 LTBI 검사와 치료의 시행 여부는 의료진의 판단에 따라 제한적으로 권고하지만 전염성 결핵환자와 접촉한 당뇨병 환자에서 LTBI 검사 양성이면 LTBI 치료를 더 높은 수준으로 권고한다.

접촉자 검진 시 활동성 결핵 및 LTBI 검사는 모든 연령에 대하여 시행한다. 이전 지침에서 LTBI 검사는 결핵발병의 위험군이 아닌 경우에는 35세 이하로 한정하였었으며, 그 이유는 35세 초과에서는 LTBI 치료에 의한 이득 보다 간독성의 발생에 의한 문제가 더 클 가능성이 있기 때문이다.[16] 그러나 영국 NICE 지침도 나이 상한을 65세로 변경하였고,[17] 새로이 권고되는 리파펜틴 포함 12회 치료법이 간독성의 빈도가 낮음을 고려하여[18] LTBI 치료시 나이 제한은 잠복결핵감염의 치료 부분에서 표 2와 같이 제시하였다. 다만, 고령에서의 LTBI 치료의 근거가 부족함을 고려할 때 이는 임시적인 제안사항이며, 추후의 연구 결과에 따라 재조정이 필요할 것이다.

표 2. 흉부X선, 간독성 위험인자, 치료제에 따른 LTBI 양성 치료 나이 상한 제안

위험인자		간독성 위험인자	9H/3HR/4R	$3H_1P_1$
고위험군		있음	65세 이하	나이 상한 없음
		없음	나이 상한 없음	
결핵접촉자(고위험군 제외) 중등도위험군 의료기관 종사자	정상 흉부X선	있음	35세 이하	65세 이하
		없음	65세 이하	나이 상한 없음
	이상 흉부X선*	있음	35세 이하	나이 상한 없음
		없음	65세 이하	

* 이상 흉부X선: 과거 결핵치료력 없이 흉부X선상 비활동성 결핵 소견이 보이는 경우.

접촉자 검진 대상자의 선정의 범위와 방법은 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건에 따라 다르게 적용하고 있다. 우리나라의 경우 모든 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(IIA). 기타 접촉자의 경우 접촉자 검진 시행 여부와 방법의 결정은 결핵환자와 접촉자의 임상 상황을 고려하여 결정한다(접촉자 검진 단원 참조).

객담 항산균 도말 양성 검체 중에서 비결핵 항산균이 검출되는 경우가 증가하고 있으므로 임상적으로 비결핵 항산균의 가능성이 있으면 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 폐결핵임을 확인하고 접촉자 검진을 시행하는 것을 권고한다(결핵의 진단 단원 참조).

과거 적절한 LTBI 혹은 활동성 결핵의 치료를 받은 자가 최근 전염성 결핵환자와 접촉하여 접촉자 검진 대상이 된 경우에 LTBI 검사는 무의미하며, 따라서 임상적 판단에 따라 LTBI 치료여부를 결정한다. 예로 HIV 감염인이라면 LTBI 치료를 권고한다.

참고문헌

1. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczer D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993;7:1345-9.
2. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIVinfected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). JAMA1995;274:143-8.
3. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;23:75-80.

4. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545-50.
5. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. Transplantation 1996;61:211-5.
6. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:374-6.
7. Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, Mendelson MH, Neibart E, Miller C. Tuberculosis in liver transplant patients. Transplantation 1994;58:301-6.
8. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. Adv Tuberc Res. 1976;19:1-63.
9. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186: 1051-6.
10. 질병관리본부. 의료기관 결핵관리 안내. 2016년 8월(2차 개정판).
11. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.
12. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1460-2.
13. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of southeast asian refugees. A five-year surveillance study. Am Rev Respir Dis 1988;137:805-9.
14. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. Am Rev Respir Dis 1971; 104:605-8.
15. Jeong YJ, Yoon S, Koo HK, et al. Positive Tuberculin Skin Test or Interferon-Gamma Release Assay in Patients with Radiographic Lesion Suggesting Old Healed Tuberculosis. J Korean Med Sci. 2012; 27: 761-766.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute

for Health and Clinical Excellence, 2006.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016.
18. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Sep;19(9):1039-44.

4. 잠복결핵감염의 치료

권고요약

- LTBI 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다.
- LTBI 표준치료는 이소니아지드(5mg/kg/일, 최대 300mg/일) 9개월 요법(9H)을 권고하나(IA), 리팜핀 4개월 요법(4R, IIB), 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIB) 및 간헐적 12회 이소니아지드/리파펜틴($3H_1P_1$) 요법도 선택적으로 고려할 수 있다.
- 접촉자 조사상 LTBI 양성이고 간독성의 위험인자가 없는 경우 9H/4R/3HR은 65세 이하에서 치료 가능하며, $3H_1P_1$는 나이 상한없이 사용 가능하다. 간독성의 위험인자가 있는 경우, 9H/4R/3HR은 35세 이하, $3H_1P_1$는 65세 이하에서 치료 가능하나, 흉부X선 이상소견이 있는 경우 $3H_1P_1$는 나이 제한없이 사용 가능하다.
- 최근 전염성 결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택시 전염원(index case)의 약제감수성검사 결과를 참고한다.
- LTBI 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성의 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA).
- LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발생하면 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(IIIA).

2017년 초 현재 국내에서 가족접촉자조사 검진에서 상병코드 Z20.1 (결핵에 접촉 및 노출)을 입력하면 잠복결핵감염 검진비가 지원되며, 상병코드 R76.80 (잠복결핵)을 입력하면 잠복결핵감염 치료비 중 요양급여본인부담금 전액(비급여항목과 건강보험 100분의 100, 본인부담금은 제외)이 지원된다.

1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간

1) 이소니아지드 단독요법

1950년대에 이소니아지드 치료의 결핵예방 효과가 기니픽에서 밝혀진 이후 약 50년간 이소니아지드는 LTBI 치료의 근간이었다. 많은 무작위/대조군 연구에서 이소니아지드 치료의 결핵예방효과가 입증되어 있으며 치료경험이 풍부하고, 저렴한 장점이 있는 반면에 치료기간이 길어 중단율이 높고, 간독성의 부작용이 단점이다.

1980년대 초까지는 이소니아지드 12개월 치료의 무작위 대조연구가 대규모로 진행되었다. 가정에서 활동성 결핵 환자와 접촉한 LTBI 환자를 12H로 치료한 후 최장 10년까지 추적했을 때 1,000명당 결핵 발병률은 위약군과 치료군에서 각각 15.4와 6.2였다.1 Comstock 등은 미국에서 시행된 여러 연구결과를 종합하여 12H가 6H

보다는 결핵예방에 효과적이고 12개월 이상 치료할 때 추가적인 이득은 없어 최적의 이소니아지드 치료기간은 9-10개월이라고 결론 내렸다.[2,3] 9H 치료가 권장되나 6H 치료도 상당한 치료효과가 입증되었고 비용-효과면에서 우수하므로 고려할 수 있다. 이소니아지드는 5mg/kg/일로 최대 300mg/일까지 투여한다. 피리독신은 신경염 발생위험이 높은 경우 25mg/일로 투여한다.

2) 리팜핀을 포함한 단기 요법

(1) 리팜핀 단독요법

TST 양성, HIV 음성 규폐증 성인에서 무작위 대조로 3R, 6H, 3HR 세 군을 위약군과 비교하여, 순응도가 좋은 환자만 대상으로 분석했을 때 결핵 발병 예방률은 각각 63%, 48%, 41%로 위약군보다 모두 효과적이었으나 세군 간 유의한 차이는 없었다.[4] 이 후 연구에서 4R은 9H보다 치료 완료율이 우수하고 간독성을 포함한 부작용이 유의하게 적음이 보고되었다.[5,6]

한 연구에서 이소니아지드 내성 결핵환자 접촉자에서 이소니아지드로 치료한 결과 이소니아지드 치료받지 않은 군에서와 결핵 발병률에 차이가 없었으나 리팜핀이 포함된 치료를 받은 접촉자에서는 결핵이 발병하지 않았다.[7] 따라서 4R 요법은 이소니아지드 내성결핵 접촉자의 치료제로 고려할 수 있으나 드물게 4R 치료 후 리팜핀 내성결핵이 발생한 보고가 있으므로 치료시작 전 활동성 결핵을 배제하는 것이 매우 중요하다.

(2) 이소니아지드/리팜핀 병합 요법

3HR은 미국흉부학회 권고안에서는 제외되어 있으나 영국에서는 HIV 음성 소아에서 3-4HR 요법을 10여 년간 사용했을 때 효과적이고 안전했다는 보고를 바탕으로 3HR 사용을 권고하고 있다. 무작위 연구를 대상으로 한 메타분석 결과 3-4HR은 6H와 비슷한 LTBI 치료효과를 보였다. 최근 그리스에서 11년 동안 소아에서 9H와 3-4HR의 효과를 비교한 논문이 발표되었다(HIV 감염률에 대하여 언급되어 있지 않으나 주로 HIV 음성자로 추정됨) 모든 대상자에서 최소한 3년 이상 관찰되었는데 순응도는 3-4HR이 9H보다 우수하였으며, 치료 중 흉부X선상 새로운 병변이 발생하여 결핵치료로 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs 11-13.6%) 3-4HR이 9H 보다 우수하다고 보고하였다.[8] 이 연구에서 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 35세 미만의 어른 및 소아(HIV 감염에 대한 언급은 없음)에서 6H와 3HR의 선택권을 주었을 때 78.7%가 3HR을 선택하였고, 약제의 선택권을 준 경우와 3HR을 사용한 경우에 치료완료율이 더 높았다.[9]

(3) 12회 간헐적 이소니아지드/리파펜틴 병합 요법

2011년 말에 미국 질병관리본부는 이소니아지드, 리파펜틴 3개월 간헐요법을 LTBI 치료의 새로운 요법으로 권고하였다.[10] 리파펜틴은 rifamycin 계통의 약물로 리팜핀과 항결핵효과는 유사하다고 알려져 있으나 반감기가

길어서 간헐요법에 유리한 약제이다. 이 권고는 3개의 전향적 연구 결과 이소니아지드, 리파펜틴 간헐요법이 9개월 이소니아지드 요법과 비교하여 치료효과에서 차이가 없고, 약물 복용완료율은 더 우수했기 때문이다.[11-12] 문헌보고에 의하면 리파펜틴 포함 치료의 간독성 부작용은 이소니아지드 단독 치료와 비교하여 낮았지만, 독감양(flu-like) 증상 부작용의 빈도는 더 높았다.

치료방법은 주1회, 총 12주간 12회의 약물 복용으로 종료되며,[11] 약제의 용량은 50kg 이상의 경우 이소니아지드는 900mg/일, 리파펜틴은 900mg/일이다.

주 1회 복용하기 때문에 반드시 직접관찰하치료(DOT)가 권고된다. 리파펜틴은 식사와 함께 복용할 때 흡수가 제일 잘 되고, 이소니아지드는 일반적으로 식사와 같이 복용하지 않는다. 또한 식사 시간에 맞추어 DOT를 시행하는 것도 현실적으로 쉽지 않다. 따라서, 식사와 무관한 시간에 DOT에 의하여 두 가지 약제를 복용할 수 있다. 현재 미국에서는 DOT 없이 자가복용하는 방법이 연구 진행되고 있다. 국내에는 2016년 말에 리파펜틴이 긴급 도입되어 제한된 범위에서 사용 가능하게 되었다.

2. 나이, 흉부X선, 간독성 위험인자 및 치료제에 따른 LTBI 치료

흉부X선 소견, 간독성 위험인자 여부 및 치료제에 따른 LTBI 치료 상한 나이 관련하여서는 지침마다 내용이 명확하지가 않다. 새로이 권고되는 리파펜틴 포함 간헐치료는 기존의 치료보다 간독성의 빈도가 낮음이 보고된 바 있다. 국내 결핵여건상 고령에서 결핵발병률이 특히 높아(예, 80세 이상에서는 10만 명 당 300명 이상) 고령자에서의 결핵발병을 줄이지 않고서는 단기간에 결핵발병률을 줄이기는 매우 어렵다고 판단된다. 따라서 이러한 점들을 고려하여 표 2와 같은 안을 제시하였다. 그러나 연령이 증가함에 따라 LTBI 치료에 따른 간독성의 부작용이 증가하므로, 간독성 등의 약물 부작용에 대한 주기적 모니터링이 시행되어야 한다.[13] 향후 이 제안의 적절성에 대하여는 추후 연구결과를 바탕으로 검증되어야 한다.

3. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처

LTBI 치료 전 기저검사로 일반혈액검사(CBC), aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT), 빌리루빈 검사를 시행한다. 모든 환자에게 치료 후 발생 가능한 부작용에 대해 설명하고 중증 부작용 발생 시 즉시 항결핵제를 중단하도록 설명한다. 치료시작 시점 및 매달 병력청취 및 진찰을 해야 하며, 기저 간기능 검사에 이상이 있거나 간질환의 위험인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. 간기능 이상의 증상이 없는 경우 AST 또는 ALT가 정상 상한선의 5배를 넘는 경우, 증상이 있는 경우에는 3배를 넘는 경우 약제 투여를 중단한다.

LTBI 치료의 결과를 확인하기 위한 검사방법은 없다. TST나 IGRA 검사 모두 적절한 LTBI 치료 여부를 확증하는 검사가 아니다. 다만, LTBI 치료 완료율을 평가하기 위하여 9H는 12개월 내에, 4R은 6개월 내에, 그리고 3HR은 4개월 내에 정해진 약제의 80% 이상을 복용한 경우 치료 완료한 것으로 평가할 수 있다. 3H1P1의 경우 16주 내에 11회 이상의 약제를 복용한 경우 치료 완료로 간주한 문헌이 보고된 바 있다.[11]

4. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료

1) 임신

일반적으로 임신 중 LTBI의 치료는 권고하지 않으나 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 임산부에서는 임신 때문에 LTBI 치료가 연기되어서는 안 된다.[14] HIV 양성이거나 활동성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우에는 임신 1기(1st trimester)에서부터, TST가 최근 2년 이내 양성으로 전환된 경우에는 임신 1기가 지나서 치료를 시작한다. 임신 중 이소니아지드에 의한 간독성이 증가된다는 보고가 있었으나 근거가 빈약하다. 현재까지 임산부에서 권장되는 LTBI 치료제는 이소니아지드 9개월 매일 요법이다. 이소니아지드를 복용하는 임산부에게 최소 1개월에 한 번 병원을 방문하여 간염의 증상 및 증후에 대해 주의 깊게 관찰한다. 말초신경염 예방을 위하여 피리독신을 매일 복용하고, 엄마가 이소니아지드 치료 중이며 모유 수유를 받는 영아에게는 피리독신을 보충해 준다. 리팜핀은 임신 중에도 안전하게 투여할 수 있는 약제이고, 4개월간 매일 투여를 권고한다.[15] 그러나 임신 중 리팜핀을 투여한 연구가 많지 않아 효과 및 안전성 검증을 위해 추가연구가 필요하다.

2) 다제내성결핵 접촉자에 대한 치료원칙

다제내성결핵 환자와 1개월 이상 동거한 5세 미만의 소아에서 3-4개의 약제로 6개월간 치료했을 때 결핵 예방 효과가 있었다는 보고가 있지만, 현재까지 다제내성결핵 환자와의 접촉 후 감염된 자(이하 다제내성결핵 감염자)에서 LTBI 치료 효과를 평가한 무작위 대조연구가 없기 때문에, 일반적으로 치료가 권장되지는 않는다. 영국지침에서는 다제내성결핵 감염자의 경우 치료를 권장하지 않고 있으나 미국지침 및 전문가들은 다제내성결핵 감염자 중에서 결핵발병 위험성이 높은 경우 치료를 권고하고 있다.[16] 이런 경우 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다. 다제내성결핵 감염자는 치료 여부와 관계없이 최소 2년간 추적하여 발병 여부를 감시하여야 한다.

3) 간독성 위험인자 있는 경우의 치료 원칙

기존의 LTBI 치료제는 모두 간독성의 위험이 있으므로 간독성 위험인자 여부에 따라 치료 여부를 결정한다. 고령에서 간독성의 빈도가 증가하므로 간독성의 위험인자가 있는 경우 기존 LTBI 치료제(9H/4R/3HR)는 35세 이하까지 치료 가능하며, $3H_1P_1$는 65세 이하까지 치료 가능하다. 다만, 흉부X선상 과거치료력 없이 보이는

결핵병변이 있을 경우 나이 제한 없이 $3H_1P_1$ 치료를 고려할 수 있다. 35세 초과, 65세 이하에서 간독성 위험인자가 있는 경우 9H/3HR/4R의 사용은 위험과 이득을 고려하여 사용하여야 한다. 간독성의 위험인자는 간이식, 과거 중증 간질환 병력, B형 간염, C형 간염, 알코올성 간염, 지방간, 간경화 등이다.

5. 잠복결핵감염의 재치료

결핵 발병의 위험군이 전염성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우에는 과거에 적절한 결핵 치료 또는 LTBI 치료를 성공적으로 완료하였더라도 LTBI에 대한 재치료를 고려한다.[17]

6. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료

LTBI 치료 중 활동성 결핵 발병률은 치료대상자 및 치료약제 등에 따라 다르다. 6-12H와 3HR용법으로 LTBI 치료를 시행한 5개의 무작위 대조연구로 메타분석을 시행했을 때 활동성 결핵 발병률은 양 군에서 약 4% 정도로 차이가 없었다. LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발병한 경우 치료에 사용중인 약제를 포함하여 1차 표준치료로 치료하는 것이 일반적이다. 균이 배양되면 반드시 약제감수성검사를 시행하여야 한다.

참고문헌

1. Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. Am Rev Respi Dis 1962;85:821-7.
2. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ 1982;60:555-64.
3. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847-50.
4. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.
5. Aspler A, Long R, Trajman A, Dion MJ, Khan K, Schwartzman K, Menzies D. Impact of

treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. Thorax 2010;65:582-7.
6. Ziakas PD, Mylonakis E: 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. Clin Infect Dis 2009;49:1883-9.
7. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell O, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1473-7.
8. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis 2007;45:715-22.
9. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. Eur Respir J 2007;30:728-35.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:1650-3.
11. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365:2155-66.
12. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med 2011;365:11-20.
13. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, Benator D, Schwartzman K, Reves R, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:1039-4.
14. Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1999;48:1-13.
15. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:S221-47.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1992;41:59-71.
17. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, Nyirenda O, Luo N, Pobee J, Elliott AM et al: Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. AIDS 1998;12:2447-57

5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료

1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단

권고요약

- TNF 길항제 치료예정자는 반드시 활동성 결핵 및 LTBI에 대한 검사를 시행하여야 한다(IIA).
- 기저 검사로 과거 결핵치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심증상 여부를 확인하고 흉부X선을 촬영하며, 활동성 결핵이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행한다(IIA).
- LTBI의 진단은 면역저하자에서의 LTBI 진단 기준을 따른다. IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며, TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10mm 이상이다.
- 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(IIIA).

현재 사용되고 있는 TNF (tumor necrosis factor) 길항제는 크게 TNF에 대한 단일클론항체인 infliximab (Remicade®)와 adalimumab (Humira®)와 TNF 수용체 fusion protein인 etanercept (Enbrel®)로 구분된다. TNF 길항제가 류마티스관절염, 강직성 척추염, 크론병 등 여러 염증성 질환에서 치료효과가 입증되어 사용되고 있으나 결핵을 포함한 여러 기회감염성 질환의 증가가 주 문제이다.[1] 특히 결핵은 LTBI를 가진 사람에서 발병이 증가함이 알려짐에 따라 TNF 길항제를 사용하기 전에 활동성 결핵뿐만 아니라 LTBI 여부를 진단하고 치료하는 것이 전 세계적인 추세이다. 이는 TNF-α가 항결핵 방어기전에서 육아종의 형성 등 중요한 역할을 하는데 TNF 길항제가 이 과정을 억제하기 때문이다. 최근의 자료에 의하면 infliximab이나 adalimumab 사용 시가 etanercept 사용 시보다 결핵 발병률이 더 높았다.[2,3] TNF 길항제 사용 전 검사 시 활동성 결핵 여부를 확인하기 위하여 병력청취(과거 결핵치료력, 결핵환자 접촉력, 결핵의심증상[2주 이상의 기침, 객담, 객혈, 흉통, 체중감소, 미열, 야간발한, 쉬피로감, 전신무력감]) 및 진찰을 시행하고 흉부X선 검사를 시행한다. LTBI 평가를 위하여 TST가 기본으로 시행되지만 면역저하자에서 위음성의 빈도가 높은 것이 단점이다. 최근에 개발된 IGRA는 결핵감염 진단 시 특이도가 높고 민감도도 높다는 일부 보고들이 있으면서 그 사용이 증가하고 있다. 정상면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하여 결핵감염을 확인하는 TST/IGRA 2단계 검사를 선호하나 면역저하자에서는 적용되지 않는다.[4] TNF 길항제 사용 전 일부 환자들은 면역억제제를 복용하지 않고 있으나 이를 세밀하게 구분하여 LTBI 진단 기준을 달리 하는 것은 실제 진료에서 혼동을 줄 우려가 있다. 따라서 모두 면역저하자로 간주하고 LTBI 진단기준을 적용한다. 따라서 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며

TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정하고, 활동성 결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. IGRA 중에서 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)검사가 QuantiFERON (Cellestis limited, Carnegie Victoria, Australia)계열 검사보다 면역저하자에서 결핵감염 진단의 민감도가 높다는 보고가 있으나 아직 확립된 바는 아니므로 아직까지는 IGRA 중 어느 검사 방법을 사용해도 무방하다. HIV 감염자를 제외한 면역저하자에서 TST 양성기준은 경결의 크기 10mm 이상으로 한다.[1] 이는 경결의 크기가 5mm 이상, 10mm 미만인 경우는 대상자의 약 10% 미만으로 빈도가 높지 않고, TST 기준을 10mm 이상으로 정했을 때 결핵감염을 진단하는 민감도의 손실이 크지 않기 때문이다. 그러나 5mm를 기준으로 제시하기도 한다.[5]

국내 자료에 의하면 강직성 척추염 환자에서 TST 양성률(10mm 이상)이 30-45%로 높고, 류마티스관절염 환자들은 나이가 많음에도 불구하고 15-25%, 크론병은 약 10%로 낮은 양성률을 보이는 등 질환별로 차이가 있으나 이러한 질환별 차이에 따라 LTBI 진단 기준을 달리할지는 아직 정해진 바 없다. TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 높다. 따라서 이 경우에는 활동성 결핵이 배제되면 TST (혹은 IGRA) 검사가 음성이라도 LTBI로 간주한다. 그러나 흉부사진상 경계가 명확한 석회화된 작은 결절만 있는 소견과 폐첨부와 기저부의 흉막 비후 소견은 결핵 발병의 위험이 높지 않으므로 일반 LTBI 진단기준에 따른다.[6] 과거에 이미 TST 양성이 확인된 경우에는 TST를 반복 시행하는 것은 의미가 없다. 과거에 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 완료한 경우에는 이후 새로운 감염의 상황적 증거가 없다면 LTBI 치료는 불필요하다. 그러나 과거에 적절하게 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 하였어도 이후 새로이 전염성 결핵환자에 노출되었다면(현재의 방법으로는 과거 감염자가 새로이 중복 감염되었음을 확인할 수 있는 방법은 없다) 노출의 정도 및 환자의 면역저하 정도를 고려하여 임상적 판단으로 LTBI 치료 시행 여부를 결정한다. TNF 길항제 사용 전 6개월 이전에 LTBI 검사를 시행하여 음성이었던 경우에는 그 사이에 결핵환자 접촉력이 없더라도 기저검사로 다시 LTBI 검사를 시행할 수 있다.

2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료

권고요약

- 기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나(IIIA), 항결핵 치료 반응이 양호하고, 중증 결핵이 아니며 약제감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 시작을 고려할 수 있다(IIIB).
- 기저 검사로 LTBI가 진단되면 LTBI 치료를 시행한다(IIA). 치료 시작 3주 후부터 TNF 길항제 치료 시작을 권고하나(IIIA), LTBI 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있다(IIIB).
- 과거에 적절하게 항결핵치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵감염이 의심되지 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(IIIA).
- LTBI의 치료법은 일반 LTBI 치료 대상자들과 동일하다.

기저 검사에서 활동성 결핵이 확인되면 TNF 길항제 사용은 연기하고 활동성 결핵에 대한 치료를 시행한다. TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 이후에 시작하는 것을 권고하나 TNF 길항제 치료가 시급한 경우에는 집중치료기(4제요법 2개월) 이후 약제내성의 가능성을 배제한 상태에서 시작할 수 있다. 이론적으로는 적절한 결핵치료가 시행되면 동반된 면역저하 상태가 치료결과에 큰 영향을 미치지 않으며 오히려 균음전을 빠르게 한다는 보고가 있다.[7,8] 따라서 중증 결핵이 아닌 경우 항결핵 치료를 시작하고 약제감수성검사로 약제감수성을 확인한 경우라면 결핵치료 시작 직후라도 TNF 길항제 사용을 고려할 수 있다(AIDS 환자에서도 적절한 항결핵 치료를 하면 대부분 양호한 치료결과를 보인다). 그러나 아직 이에 대한 자료는 부족하다.

기저검사에서 LTBI로 진단되고 과거 치료력이 없다면 LTBI 치료한다. 치료제는 일반적으로 권고되는 LTBI 치료법과 동일하다. 다만 리팜핀의 경우 면역억제제와의 약제상호작용에 주의한다. LTBI에서 균은 소수 존재하므로 LTBI 치료시작 후 TNF 길항제 사용시까지 오래 기다릴 필요는 없을 것으로 여겨지며 3주 이후부터 사용 가능하다는 것이 대다수 전문가의 의견이다. 그러나 활동성 결핵의 치료에서 언급한 바와 같이 TNF 길항제 사용이 시급한 경우는 LTBI 치료 시작과 동시에 TNF 길항제 사용을 고려할 수도 있으나 아직은 근거가 부족하다. 영국 지침에서는 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있어서 LTBI 치료하는 경우에는 LTBI 치료 종료 후 TNF 길항제 치료를 시작하도록 권고하고 있다.[9]

3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료

권고요약

- TNF 길항제 사용 중 결핵 발병 여부를 세심히 관찰하여야 한다(IIA).
- TNF 길항제 사용 중 전염성 결핵환자와 접촉 시 활동성 결핵 및 LTBI (기저검사가 음성인 경우)에 대한 검사를 하여야 한다(IIA).
- TNF 길항제 사용 중 접촉자 검진은 면역저하 환자에 준하여 시행한다. TST 음성인 경우 8주 후에 TST 반복 시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다.
- 결핵이 발병하면 TNF 길항제 치료를 중지하고 결핵치료를 시행한다(IIIA). 결핵균 양성이면 반드시 약제감수성검사를 시행한다.
- 성공적 결핵치료 종료 후 TNF 길항제를 다시 사용하는 것을 고려한다(IIIB). 결핵 치료 반응이 양호하거나 약제감수성임이 확인되면 집중치료기 이후부터 TNF 길항제를 재사용할 수 있다(IIIC).

TNF 길항제 치료 중 정기적인 결핵감염 검사의 필요성에 대하여는 아직 자료가 부족하다. 현재까지는 정기적인 흉부X선 검사보다는 결핵 의심 증상 발생 시 신속히 검사하는 방법이 더 선호된다. TNF 길항제 사용 중 발생한 결핵은 폐외 결핵, 비결핵 항산균 질환, 중증 결핵의 발생 빈도가 높으므로 이에 대한 주의가 필요하다. TNF 길항제 사용 중 전염성 결핵환자와 접촉한 경우, 기저 LTBI 검사가 양성인 경우는 검사방법으로 새로이 감염되었는지 여부를 확인할 수 없으므로 임상적 판단에 따라 LTBI 치료 여부를 결정한다. 기저 LTBI 검사가 음성인 경우에는 면역저하자에서의 LTBI 진단법에 따른다. TST를 시행한 경우 음성이라면 8주 후에 TST 반복 시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다(접촉자 검진 단원 참조). TNF 길항제 치료 중 활동성 결핵이 발병한 경우 TNF 길항제 치료는 일반적으로 중지하며 균이 확인되면 약제감수성검사가 필요하다(가능하면 신속 내성검사). 영국 지침은 TNF 길항제 사용 중 발생한 결핵에 대하여 TNF 길항제 치료를 유지하면서 항결핵치료를 시행하도록 권고하고 있다.[9] TNF 길항제를 중단하는 경우 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)이 발생할 수 있으며, 드물지만 역설적으로 활동성 결핵 치료 중 발생한 IRIS를 치료하기 위하여 TNF 길항제를 사용한 보고도 있다.[10]

LTBI 치료 중 혹은 치료 후 활동성 결핵이 발병하여도 대부분은 일차 항결핵제에 대한 감수성을 유지하므로 표준치료가 기본이다. TNF 길항제 재치료가 필요하면 결핵치료 종료 후 시작하는 것이 권고되나, 중증결핵이 아니고, 항결핵 치료 반응이 양호하거나 약제감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 시작을 고려할 수 있다. 타 생물학적 제제 사용시 결핵발병 위험성에 대한 자료는 부족하다. 많은 자료가 확보되기까지는 TNF 길항제 사용에 준해서 결핵에 대한 예방 대책을 세우는 것이 안전하다.

참고문헌

1. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2010;36:1185-1206.
2. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884-94.
3. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 2010;69:522-8.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:762-84.
6. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: S221-47.
7. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. Aids 2004;18:257-64.
8. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD, et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. J Infect Dis 2005;191:856-65.
9. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. Thorax 2005;60:800-5. (pdf VIII_20 link)
10. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. Clin Infect Dis 2008;47: e83-5.

6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

권고요약

- 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI에 대한 검사를 시행하여야 한다(IIB).
- 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부X선을 촬영하며, 활동성 결핵이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행한다(IIA).
- LTBI 진단은 면역저하자에서 LTBI 진단 기준을 따른다. IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10mm 이상이다.
- 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(IIIA).
- 과거에 적절하게 항결핵 치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵 감염이 의심되지 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(IIIA).
- LTBI 치료는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나, 이식 전 면역억제제를 사용하기 전에 치료완료할 경우 리팜핀 4개월 요법, 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법 및 간헐적 12회 이소니아지드/리파펜틴요법도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신(25-50mg/일)을 같이 복용한다(IIIA).

장기 이식 후 결핵 발병의 위험도는 지역과 인구 집단, 이식의 종류에 따라 20-74배까지 다양하게 보고되고 있으며,[1] 일반 인구 집단에 비해 높은 발병 위험도와 사망률의 유의한 증가가 잘 알려져 있다.[2] 따라서 이식 전 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 것이 세계적인 추세이다.[3,4]

이식 전 검사 시 활동성 결핵 여부를 확인하기 위해 병력 청취(과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 결핵의심 증상) 및 진찰을 시행하고 흉부X선 검사를 시행한다. LTBI를 평가하기 위해 TST를 시행하지만 면역저하자에서 위음성의 빈도가 높고, 비씨지 접종으로 인한 위양성의 우려 또한 있다. 최근에는 이식 전 환자를 대상으로 IGRA를 시행했을 때 민감도와 특이도를 높일 수 있다는 보고들이 있다. IGRA 검사시 판독불능(indeterminate result)을 줄이기 위해서는 가능한 한 면역억제제 복용 전에 LTBI 검사를 시행하는 것을 권고한다. 정상 면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하여 결핵감염을 확인하는 TST/IGRA 2단계 검사를 선호하나 이식 환자에서는 적용되지 않는다. 국내에서 312명의 신장이식 전 환자를 대상으로 TST와 T-SPOT.TB 검사를 시행하여 LTBI를 진단하고 치료한 연구에서는 TST 음성인 환자들에서 T-SPOT.TB 검사 시행이 활동성 결핵 발병을 예측하는 데 유용함을 보여주었다.[5] 국내에서 신장이식 전 환자들에서 TST와 IGRA 결과의 일치도가(Quanti

FERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB) 높지 않음을 고려할 때,[6,7] 이식 예정자 또는 이식 환자에서는 TST와 IGRA 두 가지 중 어느 한 검사라도 양성인 경우는 결핵 감염 양성으로 평가하고 활동성 결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. TST 양성기준은 경결의 크기 10mm 이상으로 한다.

TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 높다. 따라서 이 경우에는 활동성 결핵이 배제되면 TST와 IGRA 검사 결과와 무관하게 LTBI로 간주한다. 최근 국내 연구에서는 흉부 전산화 단층 촬영이 흉부X선에 비해 자연 치유된 결핵 병소를 민감하게 진단할 수 있음을 보고하기도 하였다.[8]

과거 TST 또는 IGRA 양성이 확인된 경우에는 LTBI 검사를 반복할 필요는 없다. 활동성 결핵에 대한 적절한 검사와 조치 후 LTBI에 대한 치료를 진행한다. 과거에 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 완료한 경우에는 이후 새로운 감염의 상황적 증거가 없다면 LTBI 치료는 반복하지 않는다. 그러나 과거에 적절하게 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 하였어도 이후 새로운 전염성 결핵 환자에 노출되었다면 노출의 정도 및 환자의 면역억제 정도를 고려하여 임상적 판단으로 LTBI 치료 시행 여부를 결정할 수 있다.

LTBI 치료는 일반적으로 권고되는 LTBI 치료법 중 이소니아지드(5mg/kg/일, 최대 300mg) 9개월 요법(9H)을 권고한다. 이소니아지드 치료 시 신경독성의 예방을 위해 피리독신(25-50mg/일)을 반드시 같이 복용한다.

이소니아지드로 인한 간독성 발생에 대한 우려가 높지만, 최근 신장이식 환자들에서 합병증 없이 LTBI 치료가 가능함이 보고된 바 있다. 국내에서도 312명 중 이소니아지드 LTBI 치료를 받은 40명의 신장 이식 환자들 중 3명에서만 초기 간독성으로 약제 중단을 보고한 바 있다. 5 특히 간이식 대상자의 경우 간독성에 대한 우려가 있지만[9] 이소니아지드를 이용한 LTBI 치료의 양호한 성적이 보고되고 있고,[10] 238명의 간이식 환자들을 대상으로 한 메타분석에서도 이소니아지드로 LTBI 치료를 받은 84명 중 5명(6%)에서만 간독성으로 약제 중단했음을 보고한 바 있다.[11] LTBI 치료 중 리팜핀 4개월 요법, 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법 및 간헐적 12회 이소니아지드/리파펜틴 요법은 이식 환자들에서 면역억제제와의 약물 상호작용을 고려할 때, 이식 후 LTBI 치료의 일차요법으로는 제한점이 있으나, 장기이식 전 LTBI 치료를 완료할 수 있는 경우 선택적으로 고려할 수 있다.[3] 이식 환자에서 면역억제제와의 상호 작용을 줄이기 위해 리팜핀의 대체약물로 리파부틴을 고려해 볼 수 있으나[12] 경험과 근거가 미약하다.

참고문헌

1. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Feb 15 2005;40(4):581-587.
2. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Nov 1998;27(5):1266-1277.
3. Subramanian AK, Morris MI, Practice ASTIDCo. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. Mar 2013;13 Suppl 4:68-76.
4. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. The European respiratory journal. Oct 2012; 40(4):990-1013.
5. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. Sep 2011;11(9):1927-1935.
6. Kim SH, Lee SO, Park IA, et al. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. Apr 2010;12(2):113-119.
7. Kim SY, Jung GS, Kim SK, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. Infection. Feb 2013;41(1):103-110.
8. Lyu J, Lee SG, Hwang S, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. Aug 2011;17(8):963-968.
9. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. Mar 2011;17(3):306-314.

10. Fabrega E, Sampedro B, Cabezas J, et al. Chemoprophylaxis with isoniazid in liver transplant recipients. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. Sep 2012;18(9): 1110-1117.
11. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. Aug 2009;15(8):894-906.
12. Hickey MD, Quan DJ, Chin-Hong PV, Roberts JP. Use of rifabutin for the treatment of a latent tuberculosis infection in a patient after solid organ transplantation. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. Apr 2013;19(4):457-461.7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

권고요약

- 의료기관 종사자는 위험군과 무관하게 모두 신규 고용 시 LTBI 기저 검사를 받아야 한다(IIIB). 반복검사가 필요한 경우 TST는 2단계 TST 검사(two-step test)가 권장된다.
- 과거에 활동성 결핵 혹은 LTBI로 치료한 자 혹은 LTBI 검사 결과 양성으로 확인되었던 자는 시행하지 않는다.
- 질병관리본부 기준 1, 2군에 속하는 의료기관 종사자는 주기적 LTBI 검진을 실시한다. 시행주기는 위험도에 따라 각 기관에서 결정한다. 주기적 LTBI 진단은 TST 혹은 IGRA 모두 가능하나, 가능하다면 기저검사와 같은 검사를 이용한다(IIIB).
- LTBI 치료를 시행하는 경우는 다음과 같다.
  - LTBI 양성인 질병관리본부 기준 1, 2군 의료기관 종사자
  - 주기적 TST 혹은 IGRA 검사 결과가 양전된 경우
  - 흉부X선상 과거치료력 없이 자연치유된 병변이 있으며 TLBI 검사 양성인 경우
- LTBI 치료는 일반 LTBI 치료 대상자와 동일하다.

의료기관 종사자는 여러 지침과 문헌에서 중요한 결핵 발병의 위험인자로 알려져 있으며 직업적인 노출 위험으로 인해 상대 위험도가 일반 인구집단에 비해 3-10배 가량 높다는 사실은 국내 연구를 통해서도 잘 알려져 있다.[1-3] 또한 의료기관 종사자에서 결핵이 발생할 경우 병원과 같은 의료기관에서는 밀폐된 공간에서 동료 의료진 및 환자들이 집단 생활을 하므로 결핵균 전염이 상대적으로 더 쉽게 발생하며, 면역 저하 환자들이 많아 결핵 전염되었을 경우 활동성 결핵으로 진행할 위험성이 높다. 따라서 의료기관 종사자에서 고용 전에 존재하거나 입사 후 새롭게 발생하는 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 것이 세계적인 추세이다.[4-5]

의료기관 종사자에서 LTBI 기저 검사는 고용 전 기저의 잠복결핵감염 상태 확인을 통해 발병 시 환자에게 미치는 영향을 고려하여 필요한 경우 미리 치료하여 발병을 사전에 예방하고, 향후 원내에서 결핵환자 접촉 시 감염 상태를 비교하여 신규 감염 여부를 판단하기 위한 기저검사로 신규 고용 당시 모든 의료기관 종사자가 받아야 한다.[4-5] 또한 의료기관 종사자 중 결핵환자에 노출될 가능성이 높거나 결핵환자를 직접 진료하거나 간호하는 부서의 직원, 결핵균에 노출될 위험이 높은 검사를 시행하는 직원의 경우에는 타 부서의 직원들에 비하여 지속적으로 결핵에 노출될 가능성이 높고 이로 인해 결핵 발생률도 증가한다.[1,6-7] 따라서 질병관리본부 기준 1군(결핵환자를 검진, 치료, 진단하는 의료인 및 의료기사 등) 및 2군(신생아, 면역저하자 등 면역이 약하여 결핵 발병 시 중증결핵위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자)에 해당하는 의료기관 종사자의 경우에는 주기적 LTBI 검진을 실시하여야 한다(166페이지 표 1).

IGRA 검사는 주기적 검사 시 양전의 정의 등이 명확히 제시되지 못하고 있으므로 의료기관 종사자에서의 기본 LTBI 검사는 TST를 사용한다. TST는 증폭효과(booster effect)를 확인하기 위하여 기저검사로는 2단계 TST 검사(two-step TST)가 권고된다. 그러나 비씨지 접종률이 높은 국내 현실에서 TST 위양성률이 높고,[2,3,8] 많은 수의 직원을 대상으로 하기에는 TST보다 IGRA 검사가 더 편리하다는 장점이 있으므로 시행할 검사의 선택은 해당 기관의 결정에 의한다. 다만, IGRA 검사 자체의 한계로 인한 비특이적인 양전이 흔하다.[9] 국내에서 활동성 결핵환자에 노출된 49명의 의료기관 종사자를 대상으로 1년간 매달 IGRA를 추적검사한 연구에서 52%에서 일관성 없는 결과를 보였으며 IGRA 양전 판정의 기준치를 상승시켰을 때 일관성이 증가함을 보여주었다.[10] 체계적 문헌고찰에 따르면 주기적 검사로서의 IGRA의 유용성은 아직 그 근거가 부족하며 해석에 주의가 필요하다.[11] 따라서 IGRA는 의료기관 종사자에서 주기적 검사로 반복하여 검사하려면 양전의 해석에 주의가 필요하기 때문에 각 의료기관별로 양전의 기준을 명확히 제시하여야 한다. 주기적 검사는 가능하면 같은 검사로 추적하는 것을 권고한다.

과거 TST 또는 IGRA 양성이 확인된 경우에는 LTBI 검사를 반복할 필요는 없다.

과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 6-19배로 높다.[12] 따라서 일반인은 이러한 흉부X선 소견을 보이면서 LTBI 양성이 확인된 경우 LTBI 치료를 시행하지만, 질병관리본부 기준 2군(신생아, 면역저하자 등 면역이 약하여 결핵 발병 시 중증결핵위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자) 의료기관 종사자는 결핵 발병시 환자에 미치는 영향이 크기 때문에[13] 이러한 흉부X선 소견이 있으면서 LTBI 검사 결과가 음성일 경우에도 LTBI 치료시행을 고려할 수 있으나 아직 이에 대한 명확한 지침은 제시되어 있지 않다. LTBI 기저 검사가 양성인 경우 LTBI 치료대상은 질병관리본부 기준 1, 2군 의료기관 종사자이며, 주기적 검사에서 양전된 경우에는 모든 경우에 LTBI 치료대상이 된다. 다만, 2군에 속하는 조산원 종사자처럼 일반인과 비교하여 결핵감염의 위험도가 더 높지 않음에도 불구하고 LTBI 치료를 강조하는 것에 대한 근거는 미약하다.

LTBI의 치료제는 일반적으로 권고되는 LTBI 치료법과 동일하다.

참고문헌

1. Jo KW, Woo JH, Hong Y, et al. Incidence of tuberculosis among health care workers at a private university hospital in South Korea. Int J Tuberc lung Dis 2008;12:436-40.
2. Jo KW, Hong Y, Park JS, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in South Korea: a multicenter study. Tuberc Respir Dis 2013;75:18-24.
3. Lee KJ, Kang YA, Kim YM, et al. Screening for latent tuberculosis infection in South Korean healthcare workers using a tuberculin skin test and whole blood interferon-gamma assay.

Scand J Infect Dis 2010;42:672-8.
4. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, 2015.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016.
6. Kim SJ, Lee SH, Kim IS, et al. Risk of occupational tuberculosis in National Tuberculosis Programme laboratories in Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:138-42.
7. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-141.
8. Kim SY, Park MS, Kim YS, et al. Conversion rates of an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in the serial monitoring of healthcare workers. Infection 2013;41:511-6.
9. John ZM, Adithya C, Charles EM. et al. Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med;187:206-11.
10. Park JS, Lee JS, Kim MY, et al. Monthly follow-ups of interferon-gamma release assays among health-care workers in contact with patients with TB. Chest 2012;142:1461-8.
11. Alice Z, Susan VH, Jerod S. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. Thorax 2012;67:62-70.
12. Linh NN, Marks GB, Crawford AB. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:1136-42.
13. Sterling TR, Haas DW. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from Health Care Workers. N Engl J Med 2006;355:118-21.

Ⅸ. 환자 관리

1. 결핵환자 신고 및 보고

권고요약

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 질병보건통합관리시스템에 직접 신고하거나 결핵환자 신고서식을 작성하여 팩스로 의료기관의 관할 보건소로 송부하여야 한다.
- 결핵으로 신고한 환자의 치료결과를 질병보건통합관리시스템 또는 결핵환자등 신고·보고서를 작성하여 주소지 관할 보건소장에게 보고하여야 한다

결핵은 제2급 법정감염병으로 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나(폐외 결핵 포함) 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내 인터넷으로 질병보건통합관리시스템(http://is.cdc.go.kr)에 직접 신고(notification)하거나 결핵환자 신고서식을 작성하여 팩스로 의료기관의 관할 보건소에 송부하여야 한다(부록 참조). 다른 의료기관에서 결핵으로 진단받거나 치료하던 환자가 해당 의료기관으로 옮겨 치료하는 경우에도 신고해야 한다. 잠복결핵감염으로 치료하는 환자와 비결핵 항산균 감염증 환자는 신고하지 않는다. 결핵으로 신고한 환자의 치료결과를 질병보건통합관리시스템 또는 결핵환자등 신고·보고서를 작성하여 주소지 관할 보건소장에게 보고(report)하여야 한다.

2. 접촉자 검진(contact investigation)

권고요약

- 호흡기 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(IIA).
- 호흡기 결핵환자의 일상 접촉자에 대해 전염성 강도 및 감염 가능기간에 따라 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(IIA).

결핵은 공기를 통하여 전파되는 전염병이므로 결핵환자와 가까이 지냈던 사람이 결핵균에 감염되거나 결핵으로 이환될 가능성이 높아진다. 최근 미국의 보고에 따르면 접촉자 검진을 받은 사람의 1%에서 활동성 결핵으로, 20- 30%에서 잠복결핵감염으로 진단되었다.[1] 그리고 접촉자 중에서 결핵으로 진행한 사람의 반은 접촉 후 1년 이내에 결핵이 발생하였다. 그러므로 전염성 결핵환자가 발생하였을 때 접촉자 검진을 통하여 결핵환자를 조기에 발견하여 치료함으로써 결핵균의 전파를 조기에 차단하고, 결핵환자는 아니지만 결핵균에 감염된 사람(잠복결핵감염) 중에서 결핵 발병의 위험성이 큰 사람들에 대해서 잠복결핵감염 치료를 시행하여 결핵의 발생을 예방하는 것은 매우 중요하다.

1. 결핵환자의 전염성(infectivity)

결핵균은 호흡기를 통하여 전염되므로 폐결핵, 후두결핵, 또는 기관지 결핵과 같은 호흡기 결핵환자가 결핵균의 전염원이다. 폐외 결핵은 접촉한 사람들에게 결핵균을 전염시키지 않으므로 접촉자 검진이 필요없지만 결핵성 흉막염은 폐실질의 병변이 동반된 경우가 많고 객담 항산균 도말 및 배양검사에서 양성으로 나오는 경우가 많아 접촉자 검진을 시행한다. 자세한 내용은 폐외 결핵 단원을 참조한다.

호흡기 결핵환자의 전염성에 관여하는 요소는 다음과 같다.

첫째, 공동성 결핵 또는 객담 항산균 도말 양성 환자들은 기침할 때 결핵균의 분출이 많아 전염성이 높지만 공동을 동반하지 않은 도말 음성 환자는 상대적으로 전염력이 떨어진다. 둘째, 기침과 같은 호흡기 증상이 있을 경우 전염성이 높다. 셋째, 호흡기 결핵환자라고 하더라도 항결핵제를 복용하면 전염력이 급격히 감소한다. 약제감수성 폐결핵 환자의 경우 치료개시 2일 이내에 결핵균이 치료 개시 이전의 1/25로 줄고, 다음 2-3주에 걸쳐 다시 1/100로 감소한다.[1] 전염성 결핵환자의 전염성 소실 시기로는 2주 이상 효과적인 항결핵제 들을 복용하였고 호흡기 증상이 소실되었고, 객담 항산균 도말검사에서 음전(negative conversion)되었을 때로 판단한다.

호흡기 결핵으로 의심되었을 시점에서 얼마 전부터 전염성이 있는지 판단하는 것은 접촉자 검진의 대상을 선정하는 데 중요하다. 일반적으로 기침과 같은 증상이 있거나, 객담도말 양성이거나, 방사선 소견상 공동이 있을 경우 이와 같은 소견이 최초로 관찰된 시점에서 3개월 전부터 전염성이 있을 것으로 판단하고 이와 같은 소견이 모두 없을 경우 호흡기 결핵으로 의심된 시점에서 4주 전부터 전염성이 있을 것으로 판단한다.[1]

2. 접촉자의 결핵감염 위험성

접촉자가 결핵균에 감염될 위험성은 전염성 결핵환자와 가까이 지낸 정도(proximity of contact)와 기간에 따라 달라진다.

밀접 접촉자는 보통 밀폐된 공간에서 전염성 결핵환자와 장시간 접촉한 사람을 말하며 밀접 가족 접촉자(close household contacts)와 밀접 비가족 접촉자(close non-household contacts)로 나눌 수 있다. 밀접 가족 접촉자는 전염성 결핵환자와 같은 집에서 살면서 숨쉬는 공간을 날마다 같이 사용하고 있는 자를 말하고 밀접 비가족 접촉자는 집 밖에서 오랜 시간 동안 환자와 숨쉬는 공간을 공유하는 자들로 주로 직장이나 학교에서 가까이 지낸 사람들을 말한다.[2]

결핵환자와 가까이 지낸 기간이 길었던 밀접 접촉자(close contacts)가 결핵균에 감염될 위험성이 크기 때문에 접촉자 검진의 우선 순위가 되고 전염성 환자와 시간을 자주 보내지는 않은 일상 접촉자(casual contacts)가 다음 우선 순위가 된다.

3. 접촉자의 결핵 발병 위험성

결핵균에 감염된 경우 정상 면역인이라면 평생에 걸쳐서 10% 정도의 확률로 결핵이 발생할 위험성이 있다. 그렇지만 소아와 면역억제 환자의 경우 결핵이 발생할 위험성이 증가할 뿐 아니라 좁쌀 결핵과 같이 심한 결핵으로 급속히 악화될 수 있다. HIV 감염인이 결핵균에 감염될 경우 활동성 결핵이 발생할 확률이 매년 10% 정도로 알려져 있다.

그러므로 결핵균에 감염되었을 때 결핵으로 진행할 위험성이 높은 사람들에 대해 우선적으로 접촉자 검진을 시행한다. 결핵균에 감염되었을 때 결핵 발병의 위험성과 잠복결핵감염의 치료는 잠복결핵감염 단원을 참조한다.

4. 접촉자 검진 대상자 선정

전염성 결핵환자(index case)의 전염성(도말 양성 여부, 기침, 가래와 같은 결핵의 증상의 유무), 접촉자와 결핵환자와의 접촉의 정도와 기간, 접촉자의 면역억제 정도, 나이 등을 고려하여 접촉자 검진의 우선 순위를 정하고 접촉자 검진 대상을 선정한다.

접촉자 검진 대상자의 선정의 범위와 방법은 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건에 따라 다르게 적용하고 있다. 우리나라의 경우 호흡기 결핵 환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고하지만(IIA) 만 8세(96개월) 이하 소아결핵의 경우 폐외 결핵이더라도 접촉자 검진을 시행한다. 소아결핵의 경우 초감염 결핵일 가능성이 높아 가족 중에 전염원이 있는지 확인해야 하기 때문이다. 기타 접촉자의 경우 접촉자 검진 시행 여부와

방법의 결정은 결핵환자와 접촉자의 임상 상황을 고려하여 개별적으로 결정한다. 결핵환자 집단발병 시 역학조사와 접촉자 검진의 대상 및 방법은 국가 결핵관리지침(질병관리본부)에 따른다.[3]

5. 접촉자 검진 방법

접촉자 검진 대상자로 선정되면 초기 검사로 기침, 가래와 같은 결핵의 증상이 있는지 확인하고 흉부X선을 촬영한다. 결핵의 증상이 있거나 흉부X선 소견상 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 포함하여 추가적인 검사를 시행한다. 검진에서 활동성 결핵이 아닐 경우 접촉자는 최근 감염에 따른 발병 위험이 높으므로 결핵감염 검사를 시행하고 양성이면 잠복결핵감염 치료를 권고한다(그림 1).

결핵감염검사 방법으로는 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사가 있다. 소아청소년에서는 투베르쿨린 검사(TST)를 원칙으로 하고 인터페론감마 분비검사(IGRA)는 필요한 경우에만 시행한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조). 19세 이상의 연령에서는 TST와 IGRA 모두 단독으로 사용할 수 있고 TST 양성자에 대해서 IGRA로 확인할 수 있다(TST/IGRA 2단계 검사, 잠복결핵감염 단원 참조). 면역저하자의 잠복결핵감염 진단은 잠복결핵감염 단원을 참고한다. TST 결과를 판정할 때 4주 이내의 신생아를 제외하고는 이전에 비씨지 접종 여부를 고려하지 않는다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료 받았거나 결핵감염검사 양성으로 판정받은 과거력이 있는 경우 결핵감염검사는 일반적으로 권고되지 않는다(잠복결핵감염 단원 참조).

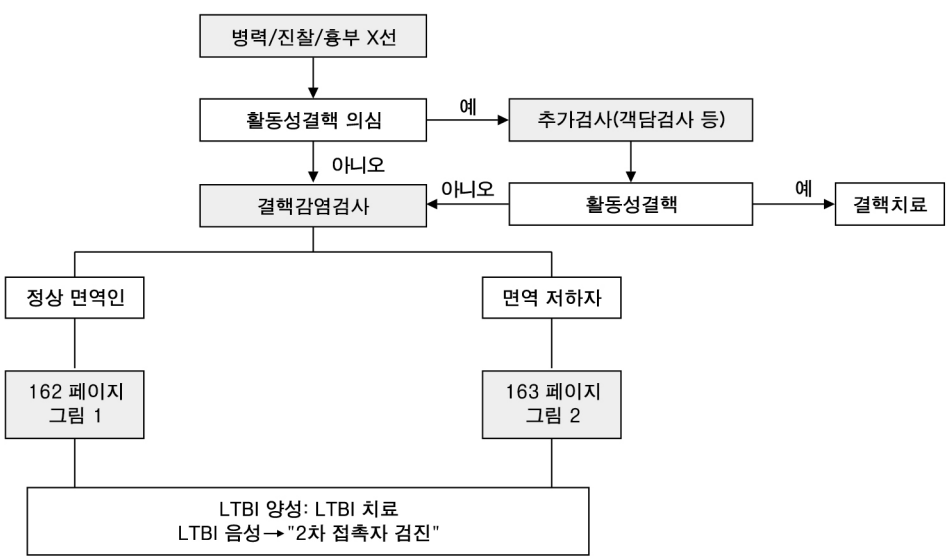


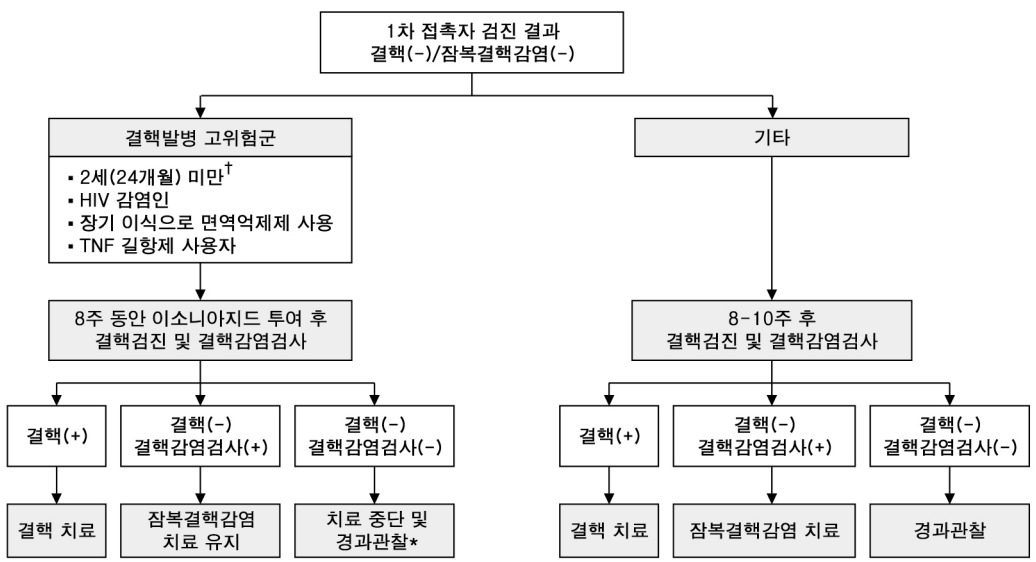
그림 1. 성인 접촉자 검진에서 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

6. 2차 접촉자 검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-10주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵감염검사에 이용되는 TST와 IGRA는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 10주까지는 결핵감염검사에서 음성 소견을 보일 수 있다. 그러므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 10주가 지나지 않은 기간(window period)에는 결핵감염검사를 시행하였을 때 위음성이 나올 수 있다.

그러므로 24개월 미만의 소아, HIV 감염자, 장기이식 후 면역억제제 사용자, TNF 길항제 사용자와 같이 결핵이 발생할 위험성이 클 뿐만 아니라 급속히 악화될 수 있는 사람들(결핵발병 고위험군)에서는 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사에서 음성으로 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 시행하고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 잠복결핵감염 치료를 중단하고 양성이면 잠복결핵감염 치료를 계속한다(그림 2).[1]

결핵발병 고위험군을 제외한 사람들은 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사에서 음성으로 나올 경우 잠복결핵감염 치료를 시행하지 않고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 경과관찰하고 양성이면 최근 감염으로 진단하고 잠복결핵감염 치료를 시작한다(그림 2).[1]



† 신생아는 제외(소아청소년 잠복결핵감염 그림 참조)
* HIV 감염인은 결핵감염검사 음성이라도 잠복결핵치료 유지

그림 2. 2차 접촉자 검진

19세 이상 성인의 경우 첫번째 TST 결과와 무관하게 두번째 TST에서 10mm 이상이면 양성으로 판정하나 소아청소년은 첫번째 TST 결과에 따라 8주 후에 시행한 TST의 양성 여부를 달리 판정한다. 첫 번째 TST 결과가 5mm 미만인 경우 두 번째 TST 결과가 10mm 이상이면 양전된 것으로 판정한다. 그러나 접촉한 전염원이 전염력이 높은 경우, 접촉자가 전염원과 긴밀 혹은 장기간 접촉한 경우, 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6mm 이상 증가하면 양전된 것으로 취급할 수 있다(예: 3mm → 9mm). 첫 번째 TST 결과가 5-9mm인 경우는 두 번째 TST 결과가 6mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

HIV 감염자의 경우 마지막으로 접촉한 지 10주 후에 시행한 결핵감염검사에서 음성이 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 지속한다(잠복결핵감염 단원 참조).

7. 신생아의 접촉자 검진

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵환자(산모 혹은 가족)와 긴밀하게 접촉한 신생아는 선천 결핵이 배제되었다면 이소니아지드 10mg/kg를 최소 3개월간 복용한 후 TST를 실시한다. TST 결과의 해석은 비씨지를 접종하지 않은 경우는 양성 기준을 경결 5mm 이상으로 하고, 이미 접종한 경우는 10mm 이상으로 한다. TST 결과가 양성이면 활동성 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 이소니아지드로 9개월을 채워 치료한다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

8. 다제내성결핵 환자와 접촉한 접촉자의 검진

다제내성결핵 환자의 접촉자의 경우 접촉자 검진의 우선 순위 및 방법에는 약제감수성 결핵환자의 접촉자와 변동이 없으나 접촉했던 결핵환자의 약제감수성검사를 확인하는 것이 접촉자의 향후 치료를 위해서 도움이 된다. 다제내성결핵 환자의 접촉자의 치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.[1]

참고문헌

1. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-47
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 33. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. www.nice.org.uk/CG033.
3. 국가결핵관리지침. 오송: 질병관리본부; 2016.

3. 결핵환자 관리

권고요약

- 보건소는 관할 지역 내 결핵환자들의 진단과 치료 과정을 모니터하고 적절하게 치료 받도록 관리하여야 한다.
- 결핵환자를 진료하는 의료기관은 보건당국이 치료 중인 결핵환자들을 모니터하고 관리하는 데 협조하여야 한다.
- 보건당국은 치료 비순응 결핵환자 관리를 강화하여 치료 실패를 예방하여야 한다.

1. 결핵환자 관리의 중요성

결핵을 완치하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 한다. 그러나 대부분의 결핵 환자들은 항결핵제를 수 주만 복용해도 증상이 호전되므로 환자는 항결핵제를 계속해서 복용해야 할 필요성을 느끼지 못하여 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하기 쉽다. 특히 항결핵제의 부작용이 발생할 경우 결핵 환자들의 치료 순응도는 더욱 떨어진다.

결핵 환자가 항결핵제를 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하게 되면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하거나 약제내성 결핵이 발생하기 쉽다. 치료에 실패한 결핵 환자들은 치료가 더욱 어려워질 뿐 아니라 주위 사람들에게 결핵균을 지속적으로 전파하여 결핵 퇴치를 더욱 어렵게 만든다. 그러므로 결핵 치료에 있어서 항결핵제의 처방 못지 않게 중요한 것은 환자가 정해진 기간 동안 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여 최종적으로 완치시키는 것이다.

그러므로 대부분의 국가들은 국가 차원에서 결핵관리 계획(national tuberculosis control program)을 수립하여 결핵환자들을 관리하고 있다. 우리나라도 2020년까지 결핵발생률을 인구 10만명당 50명으로 줄인다는 목표로 다양한 국가결핵관리사업을 추진하고 있다.

2. 국가결핵관리사업에서 보건소의 역할

결핵은 전염병이므로 보건소는 관할 지역 내 주민들을 결핵으로부터 보호하기 위한 결핵관리 계획을 수립하고 수행하여야 한다.

우리나라의 경우 과거에는 대부분의 결핵환자들이 보건소에서 치료 및 관리를 받았으나 경제 발전과 함께 민간 의료기관의 의료수준이 향상됨에 따라 민간 의료기관에서 치료 받는 결핵 환자들의 비율은 꾸준히 증가하여

지금은 90% 이상의 결핵환자들이 민간 의료기관에서 치료받고 있다.

민간 의료기관은 보건소에 비해 결핵환자 관리가 체계적으로 이루어지지 않아 치료 중단 및 실패의 위험성이 크다. 그러므로 보건소의 결핵관리 의사와 결핵관리 담당자는 보건소에서 치료 받는 결핵환자의 진료와 관리뿐만 아니라 보건소 관할 지역 내 결핵환자들이 민간 의료기관들에서 적절한 치료와 관리를 받고 있는지 모니터하고 결핵환자들이 적절히 치료 받도록 관리하여야 한다.

3. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM) 결핵관리사업

결핵 치료에서 환자관리가 중요하지만 민간 의료기관 스스로 결핵환자 관리를 체계적으로 수행하기 어렵기 때문에 세계보건기구(WHO)는 한 나라의 결핵을 퇴치하기 위해 공공과 민간이 서로 협력하여 결핵환자 관리 사업을 전개해 나갈 것을 권고하고 있다.[1] 우리나라도 질병관리본부와 결핵환자들을 치료하고 있는 민간 의료기관들이 협력하여 결핵환자들을 치료하고 관리하는 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM) 결핵관리사업을 추진하고 있다. 질병관리본부는 인터넷을 기반으로 결핵환자를 관리하는 질병보건통합관리시스템(http://is.cdc.go.kr)을 구축하고 민간 의료기관에 결핵관리전담간호사를 지원하여 결핵 환자 교육, 항결핵제 부작용 상담, 내원 독려 등을 통하여 치료 순응도를 높이고 결핵 치료과정을 모니터하고 있다.

일부 결핵환자들은 결핵관리 전담간호사의 교육과 관리에도 불구하고 치료가 중단되거나 불규칙하게 항결핵제를 복용하는 치료 비순응(non-adherence to treatment)이 발생할 수 있다. 치료 비순응의 원인들로는 연락 두절, 알코올 중독과 같이 결핵치료에 대한 의지 부족, 거동 장애, 경제적 어려움, 항결핵제 부작용 등이 있다.

결핵 치료 비순응은 치료 실패를 초래하고 치료에 실패한 환자들은 주위 사람들에게 결핵균을 지속적으로 전파할 수 있다. 비록 치료 비순응 환자 숫자가 전체 결핵환자의 일부에 불과하지만 치료 비순응 환자를 방치한다면 결핵퇴치가 불가능하다. 그러므로 결핵퇴치를 위해서는 치료 비순응 환자 관리가 중요하다.

치료 비순응의 원인들 중에서 의료기관의 노력만으로 해결할 수 없는 경우 질병보건통합관리시스템의 비순응 환자 관리 등록을 통하여 환자 주소지 보건소에 통보하고 보건당국은 의료기관과 협력하여 치료 비순응의 원인을 해결하여 결핵환자가 항결핵제를 꾸준히 복용할 수 있도록 관리하여야 한다.

PPM 결핵관리사업이 효과적으로 추진되기 위해서는 보건당국과 민간 의료기관의 긴밀한 협조가 필수적이다. 그러므로 보건당국은 민간 결핵전문가들과 협력하여 우리나라 현실에 적합하고 민간 의료기관들이 수용할 수 있는 방법으로 PPM 결핵관리사업 계획을 수립하고 추진하여야 한다. 민간 의료기관과 의사들 또한 PPM 결핵관리사업을 중심으로 한 국가 결핵관리사업에 적극 협조하여야 한다.

직접 감시하 복약요법(directly observed therapy, DOT)는 결핵환자가 항결핵제를 복용하는 것을 직접 관찰하는 방법으로 관리비용이 증가하지만 약제 부작용의 조기 발견이 가능하고, 복용 중단 시 즉각 대응하여 치료 순응도를 높일 수 있어 치료에 효과적이다. WHO 또한 DOT를 기반으로 환자관리를 하도록 권고하고 있으며 대부분의 국가에서 채택하고 있다.[2,3] 우리나라에서도 약제내성 결핵환자와 치료 비순응 환자들을 중심으로 DOT를 우선적으로 적용하고 있지만 점진적으로 전염성 결핵환자까지 확대 적용하는 것이 권고된다.

결핵 치료 비순응 환자 중에서 연락이 두절되거나 의료진과 보건당국의 설득에도 불구하고 치료를 계속 거부할 경우 전염병인 결핵으로부터 지역사회를 보호하기 위해 결핵 환자의 개인 정보, 거주 이동 자유의 권리 등이 제한될 수 있다. 이 경우 의학적으로 타당한 절차와 규정에 따라야 하며 환자를 위한 보완 대책 또한 마련되어야 한다. 미국의 경우 폐결핵으로 진단되면 전염성이 있을 동안에는 거주 이동을 제한할 수 있고 치료에 불응하는 자는 보건당국이 강제로 입원시켜 치료 할 수 있다고 법으로 규정하고 있다.[4]

참고문헌

1. World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Global progress. Report of the second meeting of PPM subgroup for DOTS expression. Geneva, 2004.
2. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. JAMA. 1998:279:943-948.
3. What is DOTS? http://www.who.int/tb/dots/en/index.html.
4. Tuberculosis control and laws and policies: A handbook for public health and legal practitioners. The centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009. http"//www.cdc.gov/tb/programs/TBLawPolicyHandbook.pdf

4. 의료기관에서의 결핵 감염관리

결핵환자는 의료기관에서 진단과 치료가 이루어지며 병원과 같은 의료기관에는 밀폐된 공간에서 환자들이 집단생활을 하므로 공기 매개성 전염병인 호흡기결핵 환자가 발생할 경우 주위 사람들에게 결핵균의 전염이 쉽게 발생할 수 있다. 또한 의료기관에 입원해 있는 환자들은 여러 가지 이유로 면역기전이 억제되어 있는 경우가 많으므로 이들 환자가 결핵균에 감염될 경우 결핵으로 진행할 위험성이 커질 뿐 아니라 중증 결핵이 발생할 위험성도 증가한다.

그러므로 결핵환자를 진료하는 의료기관은 결핵환자로부터 주위 사람들에게 결핵균이 전파되는 것을 차단하기 위한 결핵 감염관리 지침을 만들고 준수하여야 한다. 결핵 감염관리 지침에는 1) 결핵 감염관리 의사와 간호사의 업무, 2) 전염성 결핵환자 진단과 치료 지연을 예방하기 위한 대책, 3) 호흡기결핵 환자의 격리 및 호흡기 결핵 의심환자의 선제격리와 결핵 전염 예방대책, 4) 직원들의 결핵 및 잠복결핵감염 검진과 치료, 5) 직원과 입원 중인 환자에서 결핵발생 시 접촉자 검진과 관리 대책, 6) 직원들의 결핵 전염 예방 교육 등에 관한 내용을 포함하여야 한다.

결핵 감염관리 의사와 간호사는 결핵환자들이 결핵 진료지침에 따라 적절하게 치료받도록 관리하고 보건당국의 결핵환자 모니터와 관리 사업에 협조하여야 한다.

본 지침은 전염성 결핵환자를 진료하는 의료기관에서 결핵균의 전파를 예방하기 위한 일반적인 지침을 제시하고 일반적인 병원 내 감염관리는 대한의료관련감염관리학회에서 권고한 지침에 따라야 한다.[1]

1. 전염성 결핵환자 조기 발견

호흡기 결핵이 의심되는 환자가 발견되면 빠른 시간 내에 객담 결핵균검사를 시행하고 균양성(도말/배양/결핵균 핵산증폭검사)인 경우 그 결과는 즉시 담당의사에게 보고되어야 한다.

객담 채취를 위하여 기침을 할 때 결핵균이 공기 중으로 많이 배출되므로 객담 채취는 음압 시설을 갖추거나 외부와 환기가 잘 되는 별도의 장소(채담실) 혹은 실외에서 시행하며 검사자는 N95 마스크를 착용하도록 한다.

2. 전염성 결핵환자의 격리

권고요약

- 결핵환자를 입원 진료하는 의료기관은 공기 매개성 전염병의 전파를 차단할 수 있는 격리 병실을 갖추어야 한다(IIIA).
- 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리 조치하여야 한다(IIIA).
- 격리 치료 중인 도말 양성 결핵환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 추구 객담 도말검사에서 3회 이상 항산균이 검출되지 않아야 한다(negative smear conversion).
- 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사에서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리 치료할 수 있다(IIIB).
- 리팜핀 내성, 다제내성 또는 광범위 약제내성 결핵환자의 경우 도말검사에서 연속 3회 이상 항산균이 검출되지 않을 때까지 입원 격리를 하여야 하고, 이상적으로는 한 번 이상의 객담 배양검사에서 음성 확인 후 격리 해제하는 것이 권고된다.
- 전염성 결핵 환자 또는 전염성 결핵이 의심되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡기보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다.

결핵환자를 입원 진료하는 의료기관은 공기 매개성 전염병의 전파를 차단할 수 있는 음압시설을 갖춘 격리병실, 또는 음압시설을 갖추지 않았지만 별도의 화장실, 세면실을 갖추고 외부와 환기가 잘 되는 1인 병실을 갖추고 있어야 한다.

모든 환자는 입원 당시부터 전염성 결핵환자일 가능성을 평가하여 해당되는 경우 즉각적으로 격리하여야 하며, 입원환자가 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리 조치하여야 한다(IIIA). 공기매개주의(airborne precaution) 지침을 적용하고 재원기간 중에도 수시로 격리 필요성을 재평가해야 하며 전염성 질환 및 격리표식을 하여 결핵환자로부터 타 환자, 직원, 방문객을 보호하여야 한다.

격리병실 문은 출입 시를 제외하고는 항상 닫아 두어야 하며 격리병실은 음압유지가 잘 되고 있는지 모니터하여야 한다. 격리병실을 출입할 때에는 환자를 제외한 모든 사람은 격리병실 출입 시 적절한 보호장구(N95 마스크)를 착용하여야 한다.

병실 밖으로 환자의 이동은 가능한 한 제한하며, 공기주의 격리실 밖으로 나갈 필요가 있을 경우, 환자에게 수술용 마스크를 착용하게 하고 기침예절을 지키도록 교육하여야 한다.

격리병실을 청소하는 직원은 격리병실에 들어가기 전에 N95마스크를 착용하고 기관에서 승인한 소독제를 이용하여 가구 등의 표면을 깨끗이 닦도록 한다. 환자 퇴실 후 병실은 적절한 시간 동안 비워 놓으며 일반적으로 1시간 정도 비운다.

전염성 결핵환자로 진단되어 의료기관에서 격리 치료를 받고 있는 환자가 격리를 해제하고 일반병실로 전실하기 위해서는 다음 조건을 만족하여야 한다.

1) 도말 음성 환자의 경우 최소 1주간의 결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 한다.
2) 도말 양성 환자의 경우 최소 2주간의 항결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 추구 객담 도말검사에서 연속 3회 이상 항산균이 검출되지 않아야 한다(negative smear conversion).
3) 리팜핀 내성, 다제내성 또는 광범위 약제내성결핵환자의 경우 최소 2주간의 항결핵치료를 시행하여야 하고 1주일 간격으로 시행한 추구 객담 도말검사에서 연속 3회 이상 항산균이 검출되지 않아야 하는데 이상적으로는 한번 이상의 객담 배양검사에서 음성을 확인하여야 한다.

의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상 소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사에서 음전되지 않아도 다음 조건을 만족하면 퇴원하여 집에서 격리치료 할 수 있다(IIIB).

1) 결핵관리 전담간호사와 연계되어 외래에서 적절하게 결핵치료가 가능해야 한다.
2) 환자의 집에 6세 미만의 소아 또는 에이즈와 같은 면역억제 환자가 없어야 한다.
3) 환기가 잘 되는 독립된 공간이 있어야 한다.

전염성 결핵환자 중에서 재택 격리가 어려운 경우, 리팜핀 내성, 다제내성, 또는 광범위약제내성 결핵환자의 경우 입원 격리를 고려하여야 한다.

3. 외래진료실에서 결핵 관리

외래진료실에 전염성 결핵이 의심되는 환자가 방문하면 환자에게 수술용 마스크를 착용시키고 호흡기계 위생/기침에티켓을 준수하도록 안내한다. 가능하다면 다른 환자들과 거리를 두거나 격리공간에 대기하도록 한다. 격리공간은 가능한 음압이 유지되는 격리실을 사용하도록 하며 격리실에 들어가는 직원은 반드시 N95마스크를 착용한다.

호흡기계 관련 검사를 시행하는 검사실(기관지경 검사실, 폐기능 검사실 등)은 음압을 유지하고, 매일 음압이 유지되는지 모니터하여야 한다.

전염성 결핵환자 또는 전염성 결핵이 의심되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡기보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다.

외래에서 전염성 결핵으로 진단되더라도 동반된 질환으로 인해 입원치료가 필요한 경우가 아니면 입원을 시키지 않고 재택격리와 외래에서 치료할 수 있다.

재택격리 치료 중인 환자는 전염성이 없어질 때까지 외출을 자제해야 하며 의료기관을 방문할 때에는 수술용 마스크를 착용하여야 한다.

결핵으로 진단된 환자는 의무기록에 전염정보 표시 등으로 관리하도록 하여 대기시간이나 진료 및 시술 동안 다른 환자나 직원에게 결핵균이 전파되지 않도록 적절한 조치를 취하도록 한다.

4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염관리

권고요약

- 결핵환자를 검진, 치료하는 의료인 등 의료기관 종사자들은 정기적인 결핵검진 및 잠복결핵감염 검진을 받아야 한다(IIIA).

결핵환자를 진료하는 의료기관에 근무하는 종사자들은 결핵균에 전염될 위험성이 높다. 국내 한 대학병원 종사자들을 대상으로 결핵발병률을 조사한 결과에 따르면 결핵환자와 접촉위험성이 큰 부서(응급실, 내과계 중환자실, 호흡기 병동)에서 근무하는 간호사에서 일반인에 비해 결핵의 발생률이 5.1배 더 높았다.[3] 그러므로 결핵환자와 접촉이 많은 의료기관 종사자들은 주기적으로 결핵에 대한 검진을 받아야 한다. 의료기관 종사자가 결핵에 노출된 경우 접촉자 검진을 받아야 한다.

의료기관 종사자는 결핵균에 전염될 위험이 높을 뿐더러 결핵이 발병하게 되면 면역기전이 취약한 환자들에게 결핵균을 전파할 수 있으므로 잠복결핵감염 검진과 치료를 시행하여야 한다. 의료기관 종사자들의 잠복결핵감염 검진 대상과 방법은 잠복결핵감염 단원을 참고한다.

참고문헌

1. 병원감염관리: 대한병원감염관리학회 지침서, 대한병원감염관리학회. 3판, 2006
2. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organisation (NICE guideline 33). 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng33.
3. Jo KW, Woo JH, Hong Y, Choi CM, Lee SD, Shim TS, et al. Incidence of tuberculosis among health care workers at a private university hospital in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2008;4:436-40.

부록

1. 비결핵 항산균 폐질환

1. 서론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균과 나병균을 제외한 항산균을 말한다. NTM은 현재까지 150여 종이 넘는 균종이 알려져 있으며 계속 새로운 균종이 밝혀지고 있다. NTM으로 인한 질환은 (1) 폐질환, (2) 림프절염, (3) 피부, 연조직, 골감염증, (4) 파종성 질환(disseminated disease) 등 4가지 특징적인 임상 증후군으로 분류된다. 이 중 폐질환은 NTM으로 인한 질환의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이며, 국내에서도 최근 임상 검체에서 NTM이 분리되는 빈도와 NTM 폐질환으로 진단, 치료 받는 환자들이 증가하고 있다.

2. 역학

대부분의 NTM은 자연수와 토양 등 자연환경에 널리 분포하고 있으며, 병원성이 낮은 균이다. 사람과 사람 사이에서의 전염은 일반적으로 없으며, 따라서 NTM에 감염된 환자를 격리할 필요는 없다. NTM 폐질환은 주위환경에 존재하는 균이 공기를 통해 호흡기에 감염되어 발생하며, 소아에서 주로 발생하는 NTM 림프절염과 후천면역결핍증후군 환자에서 발생하는 파종성 질환은 경구를 통한 오염된 물의 섭취가 질병 발생에 중요한 것으로 여겨지고 있다.

NTM 폐질환을 일으키는 원인균의 분포는 국가에 따라 그리고 국가 내에서도 지역에 따라 다양하다. 국내에서는 1981년 *Mycobacterium avium* complex 폐질환 증례가 처음으로 보고된 이후 1990년대 다양한 원인균에 의한 NTM 폐질환 증례가 보고되었다. NTM 폐질환의 국내 역학자료는 2000년 이후 많이 발표되었는데 현재까지 국내 연구결과를 종합하면 우리나라에서도 NTM 폐질환의 원인균으로 가장 흔한 균은 *M. avium* complex이다. 두 번째로 흔한 균은 *M. abscessus* complex이다. *M. kansasii* 폐질환은 국내에서 환자 수가 조금씩 증가하고 있지만 아직까지는 상대적으로 드물게 발생하고 있다.

3. 진단기준

자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 자연수 등 자연환경에 정상적으로 널리 분포하고 있다. 따라서 객담과 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수 없다. 또한 균종에 따라 질환을 일으키는 발병력(virulence, pathogenic potential)이 달라, *M. kansasii, M. avium* complex, *M. abscessus* complex 등은 상대적으로 발병력이 크고, *M. fortuitum*은 상대적으로 발병력이 낮다. *M. gordonae*는 대표적인 검사실 내 오염균으로 간주되고 있다. 이는 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, NTM이 분리되었다는 사실 자체보다는 정확한 균 동정이 더욱 중요하다는 것을 의미한다. *M. avium* complex, *M. abscessus* complex 등 NTM 폐질환의 흔한 원인균이 호흡기 검체에서 분리되었을 때 약 40-50%의 환자가 NTM 폐질환으로 진단된다.

따라서 객담 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 원인균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. 2007년 미국흉부학회(American Thoracic Society)와 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America)에서 발표한 진단기준이 현재 전 세계적으로 사용되고 있다. 진단기준은 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 흉부X선검사에서 결절성 또는 공동성 병변이 있거나 고해상도 전산화단층촬영에서 다병소의 기관지확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절을 가진 환자에 적용된다. 미생물학적으로 도말 결과와는 상관없이 첫째, 최소한 2회 객담 검사에서 배양 양성을 보이거나 둘째, 최소한 기관지 세척액 1회에서 배양 양성인 경우 그리고 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사에서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다(표 1).

NTM 폐질환은 방사선학적 이상소견의 변화속도가 매우 느리다. 따라서 객담에서 NTM이 분리되었을 때 그 임상적 의의를 평가하기 위해서는 충분한 추적관찰기간이 매우 중요하다. 수개월 간격을 두고 얻은 방사선촬영 소견이 변화가 없다고 하여 NTM 폐질환이 아니라고 할 수는 없다. NTM 폐질환의 진단이 지연되는 경우는 흔히 발생하며, 방사선학적 소견의 변화가 수년이 지난 후에 발견되는 경우도 많다. 폐조직 검사를 시행하지 않는 상황에서 객담에서 분리된 NTM의 임상적 의의를 정확히 평가하기 위해서는 수년 이상의 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적관찰이 필요할 수도 있다. 이는 특히 발병력이 상대적으로 큰 *M. kansasii* , *M. avium* complex, *M. abscessus* complex 등이 분리되었을 때 더욱 그러하다.

표 1. 비결핵 항산균 폐질환의 진단기준(American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, 2007)

Clinical (both required)
1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph or a high-resolution computed tomography scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules and
2. Appropriate exclusion of other diagnoses
Microbiologic
1. Positive culture results from at least two expectorated sputum samples. If the results from (1) are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or
2. Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage or
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB)and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB)and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM
4. Expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination
5. Patients who are suspected of having NTM lung disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded
6. Making the diagnosis of NTM lung disease does not, *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients

AFB, acid-fast bacilli; NTM, nontuberculous mycobacteria

4. 도말, 배양과 동정, 약제감수성검사

결핵균을 발견하기 위해 사용하는 항산균 도말검사와 배양검사는 대부분의 NTM에 그대로 적용할 수 있다.

항산균 도말검사에서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 국가에서는 객담 항산균 도말검사에서 양성을 보인 경우에는 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 이 검사에서 양성을 보일 때는 폐결핵으로 진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정 진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다. 국내에서도 최근에는 항산균 도말 양성 객담에서 NTM이 분리되는 비율이 계속 증가하고 있어, 객담 항산균 도말 양성 환자에서 NTM 폐질환의 가능성을 항상 고려해야 하며, 폐결핵이 의심되는 환자에서 객담 항산균 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여야 한다.

NTM의 배양을 위해서는 결핵균 배양에 사용하는 배지를 사용한다. 액체배지는 고체배지에 비해 배양까지의 시간을 단축하고, 더 많은 종류의 NTM을 분리할 수 있다. 국내에서 항산균 배양 양성 중 NTM 비율이 증가하고 있어 배양된 항산균이 결핵균인지 NTM인지 구별해야 한다. NTM으로 확인된 경우에 임상적으로 중요한 경우 동정 검사를 시행해야 하며, 이에 대비하여 배양된 균주를 6개월간 보관한다.

과거에는 고체배지에 자란 균집락의 형태를 관찰하거나 생화학적 성상을 이용하여 균동정을 하였으나, 최근에는 DNA 표지자, 중합효소연쇄반응-제한절편길이 다형성(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis) 등 분자생물학적 검사법을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있다.

약제감수성검사를 시행하는 약제는 원인균에 따라 다르다. *M. avium* complex는 클라리스로마이신(clarithromycin)에 대해 검사를 시행한다. *M. abscessus* complex 등 신속성장형 균은 아미카신(amikacin), 세폭시틴(cefoxitin), 시프로폴록사신(ciprofloxacin), 클라리스로마이신, 독시사이클린(doxycycline), 이미페넴(imipenem), 리네졸리드(linezolid), 목시플록사신(moxifloxacin), 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole), 토브라마이신(tobramycin) 등에 대해 검사를 시행한다. *M. kansasii*는 리팜핀(rifampin)에 대해 검사를 시행한다. 국내에서는 현재 결핵연구원에서 동정된 NTM에 대한 약제감수성검사를 시행하고 있다.

5. *Mycobacterium avium* complex 폐질환

M. avium complex는 전세계적으로 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. *M. avium*과 *M. intracellulare* 두 가지 균종이 *M. avium* complex에 속한다. 미생물학의 발전으로 *M. chimaera, M. yongonense* 등 *M. intracellulare*와 가까운 균종이 새로운 종으로 구분되고 있지만 아직까지 국내에서 분리되는 비율은 낮다.

M. avium complex 폐질환의 증상과 징후는 비특이적인 경우가 많다. 또한 질환의 경과를 예측하기 힘들다. 일부 환자에서는 병의 진행경과가 빠르고, 일부 환자에서는 수년 동안 임상적으로 방사선학적으로 비교적 안정된 상태를 유지하기도 한다. 이러한 차이는 *M. avium* complex 폐질환이 두 가지 서로 다른 임상적 형태로 나타나기 때문이다.

M. avium complex 폐질환은 "섬유공동형(fibrocavitary form)"과 "결절 기관지확장증형(nodular bronchiectatic form)"이라는 서로 다른 두 가지 임상상을 갖는다. 섬유공동형은 과거부터 잘 알려져 왔던 질환으로 주로 오랜 기간의 흡연력과 음주력이 있는 중년 이상의 남성에서 주로 발생하고, 만성폐쇄성폐질환, 기존의 폐결핵 등 기저질환을 대부분 갖고 있다. 흉부X선검사에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다. 림프절 비대와 흉수는 드물다. 이러한 형태의 *M. avium* complex 폐질환은 치료를 하지 않으면 1-2년 이내에 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행한다.

M. avium complex 폐질환의 두 번째 형태는 결절 기관지확장증형으로 이는 1980년대 후반에서야 알려진 질병이다. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 주로 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 단순 흉부방사선촬영에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)을 침범하며 폐 양측 하부에 결절과 침윤을 보인다. 고해상도 전산화단층촬영에서 특징적인 방사선학적 소견이 발견되는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 중심소엽성 결절(centrilobular nodule)이다. 이러한 방사선학적 병변은 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 나타내는 것이다. 이러한 형태의 *M. avium* complex 폐질환을 결절 기관지확장증형이라고 하며, 최근 미국과 일본 그리고 국내에서는 전체 *M. avium* complex 폐질환의 다수를 차지하고 있다. 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환은 섬유공동형에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 흉부X선검사에서 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5-10년 정도의 장기간의 추적관찰이 필요하기도 하다.

치료를 시작하기로 결정한 *M. avium* complex 폐질환 환자는 클라리스로마이신 혹은 아지스로마이신(azithromycin) 등 마크로라이드(macrolide) 계열의 항생제를 포함한 병합 항생제를 투여한다. 1990년 이후 클라리스로마이신, 아지스로마이신 등 새로운 마크로라이드 항생제가 *M. avium* complex 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 치료성적이 향상되었다. 2007년 미국흉부학회와 미국감염학회에서 발표한 치료지침에서는 환자의 개별 상태에 따로 치료약제 선택을 달리 할 것을 권장하였다. 결절 기관지확장증형의 대부분의 환자에서는 (1) 클라리스로마이신 1,000mg 혹은 아지스로마이신 500-600mg, (2) 에탐부톨 25mg/kg 그리고 (3) 리팜핀 600mg을 1주일에 3회 투여하는 간헐치료를 권장한다. 섬유공동형 그리고 심한 결절 기관지확장증형의 환자는 (1) 클라리스로마이신 1,000mg 1일 1회(또는 500mg 1일 2회) 혹은 아지스로마이신 250mg, (2) 에탐부톨 15mg/kg 그리고 (3) 리팜핀 10mg/kg (최대 600mg)을 매일 투여하는 매일치료를 권장한다. 보다 심하고 광범위한 병변을 가진 환자, 특히 섬유공동형의 환자는 초기 2-3개월간 아미카신 혹은 스트렙토마이신 투여를 고려해야 한다.

불행하게도 고령의 *M. avium* complex 폐질환 환자는 일일 1,000mg의 클라리스로마이신 장기 치료에서 부작용을 흔히 경험한다. 입맛의 악화, 소화기계 부작용, 알레르기 부작용 등이 발생할 수 있다. 따라서 체중이 적거나 70세 이상의 고령인 환자는 클라리스로마이신 250mg을 1일 2회 투여하는 것이 부작용이 적고 환자가 보다 잘 견딜 수 있다. 하지만 클라리스로마이신 용량을 일일 500mg으로 낮추어 투여하면 일일 1,000mg 투여하는 것과 비교하여 치료성적이 낮아질 수 있다.

리팜핀은 간대사를 항진시켜 다른 약물의 대사에 영향을 미친다. 대부분의 *M. avium* complex 폐질환 환자는 고령이고 동반된 질환으로 인해 리팜핀에 영향을 받는 다른 약물을 함께 복용하는 경우가 많아 주의를 요한다. 에탐부톨의 가장 큰 부작용은 시신경 장애이다. 결핵치료에서 에탐부톨을 15mg/kg 용량으로 사용할 경우

시신경염의 발생은 낮다고 알려져 있다. 폐결핵과 달리 *M. avium* complex 폐질환은 신장기능이 저하된 고령의 환자에서 발생하며, 다른 안과질환을 가질 위험이 크며, 에탐부톨을 장기간 사용한다는 점에서 시신경염의 발생 위험이 높다. 스트렙토마이신은 근육주사라는 불편함뿐 아니라 고령의 환자에서 신장기능의 저하, 청신경 장애를 초래할 수 있다.

이러한 여러 약제부작용으로 인하여 현재까지 보고된 연구결과에 의하면 항생제 치료를 시작한 환자 중 20% 이상의 환자가 중도에 해당 약제를 중단하거나 치료를 중단하게 된다. 따라서 환자를 담당하는 의사는 장기간의 항생제 치료에 따른 부작용의 발생 가능성을 주지하고 이의 예방과 발생시 조치에 주의를 하여야 한다. 항생제 치료에 실패하거나 부작용 등으로 항생제 치료를 계속하지 못하면서 병변이 국한되어 있고 적절한 폐기능을 가진 환자에서 폐절제술이 시행될 수 있다.

6. *Mycobacterium abscessus* complex 폐질환

신속성장형 NTM에 의한 폐질환은 대부분 *M. abscessus* complex에 의해 발생한다. *M. abscessus* complex 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다. 증상은 기침, 발열, 객혈, 객담 등이 흔히 동반된다.

흉부X선검사에서 흔히 관찰되는 소견은 양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 *M. avium* complex 폐질환의 결절 기관지확장증형과 유사한 소견을 보인다. 흥미롭게도 *M. abscessus* complex 폐질환 환자의 15%는 과거 *M. avium* complex 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 *M. avium* complex가 객담에서 분리된다. 반대로 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus* complex가 분리된다. 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환과 *M. abscessus* complex 폐질환 환자는 중년 이상의 흡연을 하지 않는 여성에서 흔히 발생하고 기저질환이 없다는 점 등 임상적 특징과 기관지확장증과 동반된 다발성 결절이라는 방사선학적 특징 그리고 일부 환자에서는 *M. avium* complex와 *M. abscessus* complex가 함께 분리된다는 미생물학적 특징 때문에 일부의 환자에서는 현재까지 밝혀지지 않은 공통된 면역기능의 이상이 *M. avium* complex 또는 *M. abscessus* complex 폐질환을 일으키지 않을까 관심을 모으고 있다.

M. abscessus complex는 일반적인 항결핵제에 모두 내성을 보인다. 항생제 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 *M. abscessus* complex는 약제감수성검사에서 아미카신, 세폭시틴 등에 감수성을 보인다.

미국흉부학회와 미국감염학회는 2007년 진료지침에서 클라리스로마이신 1일 1,000mg 혹은 아지스로마이신 1일 250mg을 아미카신, 세폭시틴, 이미페넴 등의 정주용 항생제와 함께 사용할 것을 권장하고 있다. 치료초기 수주에서 수개월간 정주용 항생제 2가지를 사용하며 아미카신과 함께 세폭시틴 또는 이미페넴을 사용한다.

최근에는 타이제사이클린(tigecycline)이 치료에 이용되고 있다.

아미카신과 세폭시틴 등 정주용 항생제를 수주에서 수개월 병합치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 하지만 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기는 힘들다. *M. abscessus* complex 폐질환에 대해 어떤 항생제를 조합하여 어느 기간만큼 치료해야 하는 것이 좋은지 아직까지 확립되지 않았다.

미생물학의 발전으로 최근 *M. abscessus* complex는 *M. abscessus subspecies absessus* (이하 *M. abscessus*), *M. abscessus subspecies massiliense* (이하 *M. massiliense*), *M. abscessus subspecies bolletii* (이하 *M. bolletii*)라는 3가지 다른 세부균종으로 이루어져 있다는 것이 밝혀졌고, 이를 합쳐 *M. abscessus* complex라고 한다. 각 균종의 분포는 나라에 따라 다르며, 국내에서는 *M. abscessus*와 *M. massiliense*가 각각 50% 내외를 차지하며, *M. bolletii*는 1-2% 정도로 매우 드물다. *M. abscessus*는 마크로라이드 항생제에 대한 유도내성(inducible resistance)을 가지고 있고, *M. massiliense*는 이러한 마크로라이드 항생제에 대한 유도내성이 없다는 사실이 밝혀졌지만, 어떻게 치료를 달리해야 할지에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다.

시험관 내 약제감수성검사에서 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 균음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려해야 한다. 많은 환자에서 질병이 서서히 진행하기 때문에 일부 환자는 치료를 유보하기도 한다. 예를 들어 증상이 심하지 않고 공동이 없는 고령의 환자에서는 진단 후 바로 치료를 시작하는 것보다 폐질환의 진행이 심해지는 시점까지 환자를 치료 없이 관찰하는 것이 더 권장되기도 한다.

7. *Mycobacterium kansasii* 폐질환

다른 NTM과 달리 *M. kansasii*는 토양이나 하천 등 자연환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템에서 발견되며, *M. kansasii* 폐질환은 주로 도시 거주민에서 발생한다.

M. kansasii 폐질환은 임상상과 방사선학적 소견이 폐결핵과 매우 유사하다고 알려져 왔다. 중년 이상의 남성에서 주로 발생하며, 50% 이상의 환자에서 흡연력과 만성폐쇄성폐질환 등의 기저질환이 동반되어 있다. 90% 이상의 환자에서 상엽에 공동이 동반된다. 공동의 벽이 폐결핵에 비해 얇고, 주위 폐실질의 침윤이 덜하다고 하지만 이러한 소견을 개별 환자에서 감별진단에 사용할 수는 없다. 최근에는 *M. avium* complex 폐질환 또는 *M. abscessus* complex 폐질환과 같이 결절 기관지확장증 형태의 *M. kansasii* 폐질환도 증가하고 있다.

M. kansasii 폐질환의 치료는 이소니아지드(300mg), 리팜핀(600mg; 체중 50kg 미만일 때는 450mg), 에탐부톨(15mg/kg)을 매일 투여하며, 이소니아지드 대신 마크로라이드 항생제를 사용하여 *M. avium* complex 폐질환과 같이 치료하기도 한다. 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여야 한다.

참고문헌

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Jr., Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367-416.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes ; approved standard-second editioin. Document no. M24-A2. Wayne, PA : CLSI ; 2011.
3. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' rerspectives. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2016;79:74-84.
4. Kang YA, Koh WJ. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial lung disease. Expert Rev Respir Med 2016;10:557-68.

2. 우리나라의 결핵 현황(역학)

WHO의 「결핵 연례보고서 2019 (Global Tuberculosis Report 2019)」에 따르면, 결핵퇴치를 위한 각국의 노력으로 결핵발생률은 2010년 이후 매년 1.6%씩 감소하고 있다. 하지만, 결핵은 여전히 전 세계 10대 사망원인 중 하나로 2018년 약 150만 명(인구 10만 명당 20명)이 사망했고, 약 1,000만 명(인구 10만 명당 130명)이 결핵을 앓고 있다.

우리나라는 2018년 OECD 36개 회원국 중 결핵 발생률(인구 10만 명당 66명)은 1위, 결핵 사망률(인구 10만 명당 4.8명)은 리투아니아(인구 10만 명당 5.6명)에 이어 2위를 기록하였다.

표 1. 2018년 OECD 가입국(36개국) 결핵 지표 현황

(단위: 명/인구 10만 명당)

국가명	발생률	사망률	국가명	발생률	사망률
한국	66	4.8	아일랜드	7	0.42
리투아니아	44	5.6	이탈리아	7	0.61
라트비아	29	2.9	호주	6.6	0.22
포르투갈	24	2.2	헝가리	6.4	0.45
멕시코	23	2	스위스	6.4	0.36
칠레	18	2.5	슬로바키아	5.8	0.64
폴란드	16	1.3	캐나다	5.6	0.36
터키	16	0.51	스웨덴	5.5	0.28
일본	14	2.2	체코	5.4	0.35
에스토니아	13	0.94	덴마크	5.4	0.33
스페인	9.4	0.66	슬로베니아	5.3	0.58
벨기에	9	0.34	네덜란드	5.3	0.21
프랑스	8.9	0.58	핀란드	4.7	0.35
영국	8	0.49	그리스	4.5	0.48
룩셈부르크	8	0.24	노르웨이	4.1	0.37
독일	7.3	0.39	이스라엘	4	0.21
뉴질랜드	7.3	0.3	미국	3	0.2
오스트리아	7.1	0.42	아이슬란드	2.7	0.41

※ 자료원: 「Global Tuberculosis Report 2019」, World Health Organization, 2019

1. 결핵 감염률과 결핵 유병률

보통 결핵감염 여부는 투베르쿨린검사로 진단하는데 비씨지 접종을 받은 사람은 투베르쿨린 피부반응검사에서 위양성(false positive)을 보일 수 있으므로 결핵감염률 조사는 비씨지 미접종자들을 대상으로 한다. 그런데 우리나라의 경우 최근 비씨지 접종률이 95% 이상으로 조사대상자를 선정하기가 쉽지 않고 대표성도 떨어지기 때문에 결핵감염률을 조사하기가 어렵게 되었다. 전 인구의 결핵감염률은 1990년 조사에서는 59%였으며 1995년에는 0-29세 연령층의 감염률이 15.5%로 나타났다.

2016년에는 국민건강영양조사 대상 중 표본 2,051명을 추출하여 투베르쿨린 피부반응검사를 통해 결핵감염률 조사를 실시하였으며, 잠복결핵감염률은 33.2%에 달했다. 연령별로는 40대 46.1%, 50대 48.7%, 60대 45.0%로 40대 이상의 감염률이 매우 높았으며, 10대 6.5%, 20대 10.9% 등 저연령층의 감염률은 상대적으로 낮았다(표 2).

표 2. 2016년 결핵감염률 조사

	전체	10–19세	20–29세	30–39세	40–49세	50–59세	60–64세
결핵감염률(%)	33.2	6.5	10.9	36.4	46.1	48.7	45.0

※ 자료원: 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016) 결핵감염률조사 지원 및 질관리, 질병관리본부, 2017
* 투베르쿨린 피부반응 검사에서 10mm 이상인 경우를 양성으로 판정, 가중치 적용

2. 신고 결핵 (신)환자율

2019년 결핵 신환자는 23,821명(인구 10만 명당 46.4명)으로 전년(26,433명, 인구 10만 명당 51.5명) 대비 2,612명(9.9%) 감소하였다. 이는 2011년 이후 8년 연속 감소이며 최근 10년 간 전년 대비 최대 폭으로 줄어든 것이다(표 3).

표 3. 연도별 신고 결핵 (신)환자수 및 율, 2010–2019

(단위: 명(명/인구 10만 명))

연도	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
전체환자수	48,101	50,491	49,532	45,292	43,088	40,847	39,245	36,044	33,796	30,304
전체환자율	(96.4)	(100.8)	(98.4)	(89.6)	(84.9)	(80.2)	(76.8)	(70.4)	(65.9)	(59.0)
신환자수	36,305	39,557	39,545	36,089	34,869	32,181	30,892	28,161	26,433	23,821
신환자율	(72.8)	(78.9)	(78.5)	(71.4)	(68.7)	(63.2)	(60.4)	(55.0)	(51.5)	(46.4)

※자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

결핵 종류별 결핵 신환자 신고현황을 살펴보면(표 3), 2019년 23,821명(인구 10만 명당 46.4명)의 신환자 중 폐결핵 환자는 18,765명(인구 10만 명당 36.6명)으로 78.8%를 차지하였으며, 전년(20,883명) 대비 2,118명(10.2%) 감소하였다. 도말양성 폐결핵 환자는 6,497명(인구 10만 명당 12.7명)으로 전년(7,330명) 대비 833명(11.4%) 감소하였다. 폐외 결핵 신환자수는 5,056명(인구 10만 명당 9.8명)으로 21.2%를 차지하였다.

표 4. 연도별 신고 결핵 신환자수 및 율, 2010–2019

(단위: 명(명/인구 10만 명))

연도	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
전체										
신환자수	36,305	39,557	39,545	36,089	34,869	32,181	30,892	28,161	26,433	23,821
신환자율	(72.8)	(78.9)	(78.5)	(71.4)	(68.7)	(63.2)	(60.4)	(55.0)	(51.5)	(46.4)
폐결핵										
신환자수	28,176	30,100	31,075	28,720	27,906	25,550	24,696	22,314	20,883	18,765
신환자율	(56.5)	(60.1)	(61.7)	(56.8)	(55.0)	(50.1)	(48.3)	(43.6)	(40.7)	(36.6)
(도말양성)										
신환자수	10,776	11,714	12,137	11,100	10,446	9,309	8,812	7,701	7,330	6,497
신환자율	(21.6)	(23.4)	(24.1)	(22.0)	(20.6)	(18.3)	(17.2)	(15.0)	(14.3)	(12.7)
폐외 결핵										
신환자수	8,129	9,457	8,470	7,369	6,963	6,631	6,196	5,847	5,550	5,056
신환자율	(16.3)	(18.9)	(16.8)	(14.6)	(13.7)	(13.0)	(12.1)	(11.4)	(10.8)	(9.8)

※ 자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

2019년 성별 분포는 남성이 13,847명(인구 10만 명당 54.1명)으로 58.1%, 여성이 9,974명(인구 10만 명당 38.8명)으로 41.9%를 차지하였으며, 신환자율은 남성이 약 1.4배 높게 나타났다(표 5, 그림 1). 연령별 분포는 10-14세를 제외한 모든 연령층에서 감소하였다(표 5). 65세 이상 노년층 11,218명으로 전년 대비 811명(10.7%) 감소하였으나 전체 신환자의 47.1%를 차지하여 전년(45.5%) 대비 증가하였다(표 6).

표 5. 성별 연령별 신고 결핵 신환자수 및 율, 2018–2019

(단위: 명, [10만 명당 환자수], (%))

구분	남				여				전년 대비 증감	
	2018		2019		2018		2019			
	신환자수	신환자율	신환자수	신환자율	신환자수	신환자율	신환자수	신환자율	신환자수	신환자율
계	15,313	[59.8]	13,847	[54.1]	11,120	[43.3]	9,974	[38.8]	–2,612	–(9.9)
0~4세	13	[1.3]	10	[1.0]	14	[1.4]	8	[0.9]	–9	–(29.2)
5~9세	4	[0.3]	4	[0.3]	3	[0.3]	2	[0.2]	–1	–(13.7)
10~14세	19	[1.6]	28	[2.4]	24	[2.1]	27	[2.4]	12	(29.3)
15~19세	272	[18.2]	198	[14.0]	159	[11.6]	129	[9.9]	–104	–(20.0)
20~24세	482	[26.6]	403	[22.9]	415	[25.5]	342	[21.4]	–152	–(14.9)
25~29세	649	[36.8]	577	[31.9]	566	[35.7]	481	[29.7]	–157	–(15.0)
30~34세	587	[35.3]	483	[29.7]	514	[32.8]	420	[27.6]	–198	–(16.0)
35~39세	637	[31.0]	559	[27.7]	536	[27.1]	466	[24.0]	–148	–(11.0)
40~44세	756	[37.6]	685	[35.0]	517	[26.5]	399	[21.0]	–189	–(12.6)
45~49세	1,165	[50.7]	964	[42.4]	551	[24.7]	474	[21.5]	–278	–(15.2)
50~54세	1,361	[64.8]	1,211	[56.4]	602	[29.3]	555	[26.3]	–197	–(12.2)
55~59세	1,682	[78.6]	1,539	[72.0]	699	[32.8]	582	[27.4]	–260	–(10.6)
60~64세	1,506	[90.4]	1,476	[83.0]	671	[39.2]	581	[31.9]	–120	–(11.4)
65~69세	1,268	[112.3]	1,142	[96.9]	650	[53.4]	569	[44.9]	–207	–(14.4)
70~74세	1,191	[142.7]	1,148	[129.9]	810	[82.7]	721	[70.8]	–132	–(10.9)
75~79세	1,581	[238.5]	1,370	[202.7]	1,463	[158.6]	1,264	[136.3]	–410	–(14.4)
80세 이상	2,140	[405.9]	2,050	[355.1]	2,926	[262.0]	2,954	[247.8]	–62	–(8.2)

※ 자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

표 6. 65세 이상 노인 신고 결핵 (신)환자수 및 율, 2018–2019

(단위 : 명, [10만 명당 환자수], (%))

구 분	2018년		2019년		전년 대비 증감	
	환자수	환자율	환자수	환자율	환자수	환자율
전체환자	15,282	[206.8]	14,193	[183.9]	–1,089	–(11.1)
신환자	12,029	[162.8]	11,218	[145.3]	–811	–(10.7)

※자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

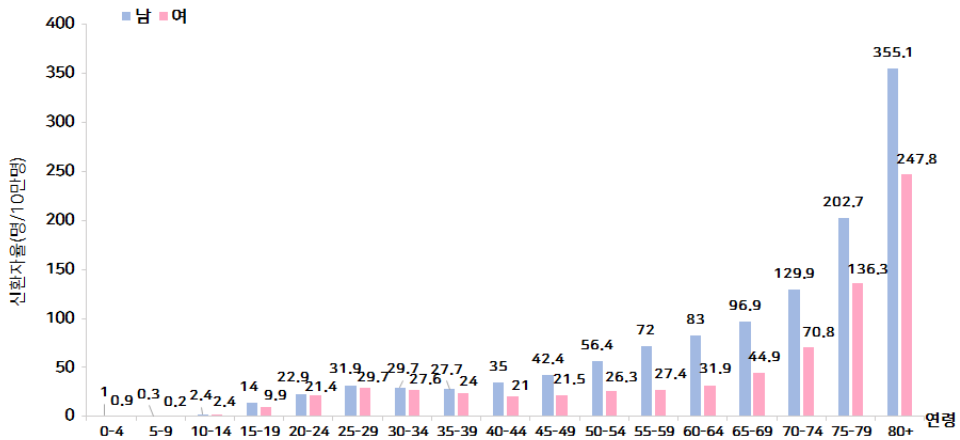


그림 1. 2019년 성별 연령별 신고 결핵 신환자율

3. 약제내성 신고 결핵 환자

2019년 다제내성결핵* 환자수는 580명으로 전년(618명) 대비 38명(6.1%) 감소하였다. 65세 이상 노인의 다제내성결핵환자는 157명으로 전년(172명) 대비 15명(8.7%) 감소했으나, 80세 이상 초고령자의 다제내성 환자수는 68명으로 전년(51명) 대비 17명(33.3%) 증가하였다. 또한 외국인 다제내성결핵환자 수는 107명으로 전년(88명) 대비 19명(21.6%) 증가하였다.

광범위약제내성 결핵** 환자수는 2019년 33명으로 전년(37명) 대비 4명(10.8%) 감소하였다(표 7).

* 다제내성결핵: 이소니아지드, 리팜핀을 포함하는 2개 이상의 항결핵 약제에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 질병

** 광범위약제내성 결핵: 이소니아지드와 리팜핀에 내성이고 한 가지 이상의 퀴놀론계 약제와 3가지 주사제(카프레오마이신, 카나마이신, 아미카신) 중 한 가지 이상의 약제에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 질병

표 7. 약제내성 신고 결핵 환자수, 2017–2019

(단위 : 명, (%))

		2017년	2018년			2019년		
		환자수 (구성비)	환자수 (구성비)	증감		환자수 (구성비)	증감	
				환자수	환자율		환자수	환자율
다약제내성 결핵		681 (100)	618 (100)	–63	–(9.3)	580 (100)	–38	–(6.1)
– 국적별	내국인	552 (81.1)	530 (85.8)	–22	–(4.0)	473 (81.6)	–57	–(10.8)
	외국인	129 (23.4)	88 (16.6)	–41	–(31.8)	107 (22.6)	19	(21.6)
– 연령대별	65세이하	502 (73.7)	446 (72.2)	–56	–(11.2)	423 (72.9)	–23	–(5.2)
	65세이상	179 (26.3)	172 (27.8)	–7	–(3.9)	157 (27.1)	–15	–(8.7)

		2017년	2018년			2019년		
		환자수 (구성비)	환자수 (구성비)	증감		환자수 (구성비)	증감	
				환자수	환자율		환자수	환자율
	65–69세	42	42	0	(0)	36	–6	–(14.3)
	70–74세	41	36	–5	–(12.2)	32	–4	–(11.1)
	75–79세	39	43	4	(10.3)	21	–22	–(51.2)
	80세+	57	51	–6	–(10.5)	68	17	(33.3)
광범위약제내성 결핵		54 (100)	37 (100)	–17	–(31.5)	33 (100)	–4	–(10.8)

※ 자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

4. 외국인 신고 결핵 환자

2019년 외국인 결핵 전체환자수는 1,597명으로 전년(1,801명) 대비 204명(11.3%) 감소하였고, 외국인 결핵 신환자수는 1,287명으로 전년(1,398명) 대비 111명(7.9%) 감소하였다(표 8). 이는 국내 외국인 증가로 2016년부터 결핵고위험국가* 장기체류(91일 이상) 비자신청 외국인 대상 결핵검진을 의무화한 결과다.

2019년 외국인 다제내성결핵환자수는 107명으로 전년(88명) 대비 19명(21.6%) 증가하였다(표 9).

* 결핵고위험국가(19개국): 인도네시아, 베트남, 태국, 필리핀, 스리랑카, 몽골, 네팔, 우즈베키스탄, 파키스탄, 중국, 캄보디아, 방글라데시, 미얀마, 키르키즈스탄, 동티모르, 말레이시아, 러시아, 인도, 라오스

표 8. 연도별 외국인 신고 결핵 (신)환자수, 2010–2019

(단위: 명)

연도	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
전체환자	849	1,213	1,510	1,737	1,853	1,944	2,569	2,045	1,801	1,597
신환자	678	1,007	1,227	1,420	1,561	1,589	2,123	1,632	1,398	1,287
폐결핵	546	748	956	1,119	1,257	1,287	1,810	1,355	1,104	995
(도말양성)	188	248	320	339	336	398	452	353	315	294
폐외 결핵	132	259	271	301	304	302	313	277	294	292

※ 자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

표 9. 외국인 약제내성 신고 결핵 환자수, 2017–2019

(단위 : 명, (%))

	2017년	2018년			2019년		
	환자수 (구성비)	환자수 (구성비)	증감		환자수 (구성비)	증감	
			환자수	환자율		환자수	환자율
다약제내성 결핵	129 (23.4)	88 (16.6)	–41	–(31.8)	107 (22.6)	19	(21.6)
광범위약제내성 결핵	13 (31.7)	6 (19.4)	–7	–(53.8)	5 (17.9)	–1	–(16.7)

※자료원: 「2019 결핵환자 신고현황 연보」, 질병관리본부, 2020

5. 결핵 사망 현황

2018년 결핵으로 인한 사망자 수는 1,800명(인구 10만 명당 3.5명)으로 과거에 비해 감소하였으나 여전히 높은 사망자수를 보이고 있다.

표 10. 연도별 결핵 사망자수 및 율, 2009–2018

(단위: 명(명/인구 10만 명))

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
사망자수	2,292	2,365	2,364	2,466	2,230	2,305	2,209	2,186	1,816	1,800
사망률	(4.6)	(4.7)	(4.7)	(4.9)	(4.4)	(4.5)	(4.3)	(4.3)	(3.5)	(3.5)

※ 자료원: 「사망원인통계연보」, 통계청, 국가통계포털(http://kosis.kr)

참고문헌

1. Global tuberculosis report 2019, World Health Organization, 2019
2. 2019 결핵환자 신고현황 연보, 질병관리본부, 2020
3. 사망원인통계연보, 통계청, 국가통계포털(http://kosis.kr)

3. 국가결핵관리사업

국가결핵관리사업(National Tuberculosis Control Program, NTP)이란 정부가 결핵의 역학적 상황 및 국민의 요구에 따라 그 국가의 가용 보건자원 및 기술을 최대한 합리적으로 활용하여 결핵을 퇴치하기 위한 계획적인 보건사업이다.

우리나라 결핵관리는 1962년 국가결핵관리체계를 구축하여 환자 발생이 급감하는 등의 성과를 보였으나, 2000년 이후 결핵환자 감소속도가 둔화되고 다제내성결핵환자가 증가하였다. 또한, 학교나 군부대 등 밀집 시설 등을 중심으로 한 소집단 내에서 결핵이 산발적으로 발생하는 등 OECD 가입국 중 환자 발생률과 사망률이 가장 높게 나타나고 있어 새롭고 강력한 결핵퇴치정책의 도입 필요성이 제기되었다. 이에 2008년 '결핵퇴치 2030계획'을 수립하여 체계적인 결핵관리정책의 초석을 다졌고, 2010년 이를 '결핵조기퇴치 New 2020 Plan'으로 수정하였으며, 2013년에는 '제1기 결핵관리 종합계획(2013-2017)'을 수립하여 5년간 국가 결핵 예방·관리 목표와 방안을 다각적으로 제시하였다. 아울러, 2016년에는 결핵 사전 발생 예방을 위한 잠복결핵감염 검진사업의 일환으로 '결핵 안심국가 실행계획'을 마련하였다. 2018~2019년도에는 결핵 발생률을 선진국 수준으로 낮추기 위해 보다 촘촘하고 구체적인 대책을 담아, '제2기 결핵관리종합계획('18~'22)'을 수립하였다. '제2기 결핵관리 종합계획' 수립 이후 국제사회의 결핵 조기 퇴치를 위한 보다 강화된 전략 추진 결의에 의거하여, 좀 더 강화된 '결핵예방관리 강화대책('19.5)'을 수립하였고, 2030년까지 10만명당 10명 수준으로 조기 퇴치를 위한 목표와 중점 추진 방향을 공유 및 제시하였다. 결핵예방 및 조기 발견, 환자 치료 및 접촉자 관리, 결핵연구개발 확대 및 필수자원 관리, 결핵퇴치 대응체계 강화의 4개 전략을 기반으로 노인, 노숙인 등 취약계층 검진강화, 환자 치료 및 관리 강화 등 15개 중점추진과제 및 32개 세부실행관리를 마련하여, 발병 전 선제적인 관리를 통해 결핵 발생을 사전에 차단하고자 한다.

1. 결핵 환자 조기 발견

결핵퇴치를 위해서는 전염성 결핵환자를 조기 발견하여 치료함으로써 결핵균의 전파를 막고 감염확산을 방지하는 것이 필요하다. 결핵조기퇴치 목표 달성을 위한 결핵환자 발견 사업으로 가족접촉자 검진, 집단시설 결핵역학조사 강화 및 해외 유입 결핵 차단 등 세부사업을 추진하고 있다.

1) 가족접촉자 검진 사업

결핵환자의 가족, 동거인 등 밀접접촉자는 결핵감염의 위험이 높으므로 추가 결핵환자 및 잠복결핵감염자를 조기에 발견하여 결핵 발병을 예방하고 전파를 차단하고자 접촉자 조사를 강화하여 실시하고 있다. 사례조사를 통해 결핵환자의 가족 등 접촉자를 확인하고 '가족접촉자 검진수첩'을 배부하여 접촉자 검진을 받을 수 있도록 안내하고 있다.

2) 집단시설 결핵역학조사 강화

학교, 의료기관, 군부대, 시설, 직장 등 집단시설에서 결핵환자 발생 시 결핵역학조사를 통해 밀접접촉자 중 확인되지 않은 결핵환자 및 잠복결핵감염자를 조기에 발견·치료하여 향후 결핵 발병을 예방하고자 2013년부터 결핵전문역학조사반을 구성·운영하고 있다. 3개 권역(수도권, 중부·호남권, 영남권)에 조사반원을 배치하여 기관 내 결핵발생 시 현장조사, 기술지원(TST검사), 교육지원(시도 및 보건소 담당자 교육), 역학조사 자료구축 등 업무를 수행하고 있다.

역학조사 현황은 2013년 1,142건, 2016년 3,502건, 2019년 4,526건으로 결핵환자 신고 시 직업항목 기재 의무화와 역학조사 실시기준 단계적 확대에 따라 시행건수가 지속적으로 증가추세이다. 결핵역학조사는 결핵환자가 1인 이상 발생한 시설 중 전염성이 확인된 경우 실시하며, 접촉자조사 대상자에 대해 결핵 및 잠복결핵감염 검사를 시행하고 환자나 잠복결핵감염자가 있을 경우 치료를 실시하고 있다. 정부는 검사와 치료비용을 지원하고 있다.

3) 해외유입 결핵 차단

해외로부터 유입되는 결핵을 차단하고 국내 결핵 전파를 예방하고자 2016년에 법무부와 협조하여 '외국인 결핵관리지침'을 마련하여 외국인 결핵관리를 강화하였다. 결핵고위험국가 외국인이 국내 입국을 위한 장기사증 신청 시 결핵검사를 의무화하여 입국을 제한하였다.

또한 국내에 체류 중인 외국인의 경우, 단기사증에서 장기사증으로 변경하거나 장기 사증 연장 신청한 경우 결핵검사를 의무화하여 체류기간을 제한하였다. 결핵으로 확인된 외국인은 내국인과 동일하게 치료를 지원하고 있으며, 치료에 비순응하면 중점관리대상자로 등록하여 강제 출국 또는 출국 확인 시 재입국을 제한하고 있다.

2. 철저한 환자 관리 및 지원

성공적인 결핵 치료를 위해서는 정확한 진단과 적절한 치료 그리고 환자의 규칙적인 투약 및 지속적 환자 관리가 필요하다. 환자의 체계적인 관리를 위해 환자 상담 및 교육, 환자 치료 및 관리 지원, 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 관리 강화, 취약계층 관리 강화, 잠복결핵감염자 관리 등 세부사업을 추진하고 있다.

1) 환자 치료 및 관리 지원

결핵 치료 성공률 제고 및 치료순응도 향상을 통한 재발률 및 내성결핵의 감소를 위해, 2010년 결핵환자를 산정특례대상자로 선정하여 본인부담금을 10% 부담토록 조정하였고, 2011년부터 공단위탁으로 본인부담금의 절반을 국비로 지원하여 왔다. 2016년 7월부터 결핵환자 치료비 본인부담금 전액을 면제하여 무료로 치료 받을 수 있도록 개선하여 결핵으로 인한 경제적 부담을 해소하였다.

또한, 결핵환자에 대한 내원독려, 복약확인 등 철저히 환자를 관리할 수 있도록 의료기관과 보건소에 결핵관리 전담인력을 배치하여 관리하고 있다.

2) 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 관리 강화

다제내성결핵 및 치료비순응 결핵환자의 치료순응도 향상을 통해 치료 성공률을 높이고 타인에게 결핵균 전파 차단을 위하여 입원명령을 실시하여 전염성 소실 시까지 입원치료를 받도록 하고 있다. 입원명령 결핵환자에 대해 입원 기간 동안 입원비 및 약제비를 지원하고, 입원명령으로 인한 소득 상실로 생계가 어려운 경우에는 환자 가구의 소득조사를 실시하여 대상자에 한해 부양가족 생계비를 지원하고 있다.

또한, 치료 비순응 결핵환자에 대한 치료 성공률 향상을 위해 지자체와 국·공립병원 및 민간 병·의원 간의 협력체계를 구축하여 전염성결핵환자 관리를 위한 기반·체계를 구축하여 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 발견·연계·관리 강화를 위해 노력하고 있다.

3) 취약계층 관리강화

취약계층 결핵환자의 의료접근성과 치료성공률 향상을 위해 2014년에 '결핵안심벨트 지원사업'을 시작하였고, 공공병원 중심의 10개의 협약기관 간 협조체계를 구축하여 저소득 결핵 환자에게 체계적인 서비스를 제공하는 등 제도적 장치를 마련하여 취약계층에 대한 관리를 강화하고 있다.

3. 결핵관리기반 강화

정부는 2011년부터 본격적으로 질병관리본부 중심의 결핵예방 홍보사업을 추진 중이다.

구체적으로 전 국민을 대상으로 결핵에 대한 경각심 고취 등의 인식개선 및 결핵검사 유도, 기침예절 실천 활성화 등 결핵예방을 위한 행동수칙을 인지시키기 위한 홍보사업이 진행 중이다.

특히, '2주 이상 기침하면 결핵검진'이라는 간결하고 명확한 메시지를 매체 광고 및 눈높이 맞춤형 콘텐츠(인쇄물, 영상, 교육자료 등)를 통해 홍보 중이며, 결핵예방을 위한 가장 기본적 생활수칙인 '기침예절 실천 캠페인'을 함께 추진하고 있다.

지난 2019년부터, 국내 결핵 신규환자의 45.5%를 차지하는 '65세 이상 어르신'을 결핵예방 홍보사업의 메인 타깃으로 정하고, 어르신의 생활접점(버스·지하철 등 대중매체, 거리 현수막 및 X-배너, 경로당 등)에 옥외 홍보 콘텐츠를 통한 어르신 결핵예방 메시지(65세 이상 어르신 1년 1회 결핵검진) 홍보를 강력하게 추진 중이다.

아울러 결핵예방법(제4조)에 의거하여 3월 24일을 「결핵예방의 날」로 지정하고, 기념행사를 개최하여 결핵 유공자를 발굴하여 표창하고, 이 날을 전·후로 한 일주일간의 '결핵예방주간' 운영을 통해 전국 자치단체 중심의 캠페인 활동이 이어지도록 운영을 강화해 나가고 있다.

4. 결핵진료지침(4판) 개정 사항

Ⅰ. 결핵의 진단

개정 전	개정 후
목차 3. 검사실 진단 3.1. 항산균 도말검사 3.2. 항산균 배양검사 3.3. 결핵균 핵산증폭검사 3.4. 약제감수성검사 3.4.1. 전통적인 방법 3.4.2. 신속 내성 검사 3.5. Xpert MTB/RIF	목차 3. 검사실 진단 3.1. 항산균 도말검사 3.2. 결핵균 분자진단검사 3.3. 항산균 배양검사 3.4. 약제감수성검사
3.3. 결핵균 핵산증폭검사 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IIIA).	3.2. 결핵균 분자진단검사 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IA).
3.5. Xpert MTB/RIF • 재치료와 같이 다제내성결핵의 가능성이 높은 경우 초기진단 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다(IA). • 중증결핵이나 HIV 감염인에서 발생한 결핵처럼 약제내성여부를 신속하게 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(IA). • 그 외 상황에서 다제내성결핵을 검출하기 위해 Xpert MTB/RIF 검사를 초기 검사로 시행할 수 있다(IIB). • 리팜핀 내성 가능성이 낮은 상황에서 내성으로 나오면 재검을 시행하거나 다른 감수성 검사법으로 확인한다(IIB). • 신속한 결핵진단을 위해서 초기 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다(IIB).	3.2. 결핵균 분자진단검사 • 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행해야 한다(IA). • 신속하게 내성여부를 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF를 시행해야 한다(IA). • 신속한 결핵 진단이 필요한 경우는 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(IIB).
3.4. 약제감수성검사 3.4.1. 전통적인 방법 • 모든 결핵환자의 첫 배양균주에 대해 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 실시해야 한다(IA). • 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 약제 감수성검사를 다시 시행해야 한다(IA).	3.4. 약제감수성검사 • 모든 결핵환자의 첫 배양균주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속 감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA). • 항산균 도말이 양성인 경우 검체를 이용하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사를 시행할

개정 전	개정 후
• 신속내성검사, Xpert MTB/RIF 혹은 액체배지 감수성검사에서 약제 내성이 검출된 경우 주요 일차, 이차 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA). 3.4.2. 신속내성검사 • 재치료 등 다제내성결핵이 의심되는 경우 도말 양성검체 혹은 배양된 결핵균주를 대상으로 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행해야 한다(IA). • 그 외 상황에서 다제내성결핵을 검출하기 위해 신속내성검사를 초기 검사로 시행할 수 있다(IIB).	수 있다(IB). • 이소니아지드 또는 리팜핀에 내성이 검출된 경우 퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA). • 감수성 결핵 환자에서 3개월 이상 표준 치료 후에도 배양 양성인 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 실시한다(IIIA).

II. 결핵의 치료

개정 전	개정 후
목차 1. 항결핵제 1.1. 항결핵제의 용량과 투약 방법 1.2. 이소니아지드(isonicotinic acid hydrazide, INH, H) 1.3. 리파마이신(rifamycin) 1.4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E) 1.5. 피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z) 1.6. 주사제(injectable drugs) 1.7. 퀴놀론(fluoroquinolones) 1.8. 치오아미드(thioamide) 1.9. 시클로세린(cycloserine, CS) 1.10. 파스(p-aminosalicyclic acid, PAS) 1.11. 리네졸리드(linezolid, Lzd) 1.12. 델라마니드(delamanid, Dlm) 1.13. 베다퀼린(bedaquiline, Bdq) 1.14. 클로파지민(clofazimine, Cfz) 1.15. 아목시실린과 카바페넴 (amoxicillin-clavulanic acid, carbapenem) 1.16. 마크로라이드계(macrolides)〈삭제〉	목차 1. 항결핵제 1.1. 항결핵제의 용량과 투약 방법 1.2. 이소니아지드(isonicotinic acid hydrazide, INH, H) 1.3. 리파마이신(rifamycin) 1.4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E) 1.5. 피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z) 1.6. 주사제(injectable drugs) 1.7. 퀴놀론(fluoroquinolones) 1.8. 치오아미드(thioamide) 1.9. 시클로세린(cycloserine, CS) 1.10. 파스(p-aminosalicyclic acid, PAS) 1.11. 리네졸리드(linezolid, Lzd) 1.12. 델라마니드(delamanid, Dlm) 1.13. 베다퀼린(bedaquiline, Bdq) 1.14. 클로파지민(clofazimine, Cfz) 1.15. 아목시실린과 카바페넴 (amoxicillin-clavulanic acid, carbapenem)
1. 항결핵제 표 1. 항결핵제의 분류〈삭제〉 1군-5군 분류 표 2. 항결핵제의 용량과 부작용	1. 항결핵제 표.1 항결핵제의 용량과 투약방법
Clofazimine 100-200mg 2개월간 하루 200mg 복용 후, 하루 100mg 유지	Clofazimine 100mg 하루 한 번, 100mg

Ⅲ. 약제내성결핵의 치료

개정 전	개정 후
목차 Ⅲ. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료 1. 결핵의 재치료(Retreatment) 〈삭제〉 1.1. 재발 결핵의 치료 1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료 1.2.1. 치료 실패의 진단 1.2.2. 치료 실패의 원인 1.2.3. 치료 실패 결핵의 재치료 2. 다제내성결핵 이외 약제내성 결핵의 치료 2.1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료 2.2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료 〈삭제〉 2.3. 여러 일차 항결핵제에 내성이 있지만 다제내성이 아닌 결핵의 치료 〈삭제〉 3. 다제내성결핵의 치료 3.1. 치료 대상의 정의 3.2. 항결핵제의 분류 3.3. 치료의 일반 원칙 3.4. 치료 처방의 구성 원칙 3.5. 치료 기간 3.6. 다제내성결핵의 수술적 치료 3.7. 단기 다제내성결핵 치료 처방 4. 광범위 약제내성 결핵의 치료 4.1. 광범위 약제내성 결핵의 치료 4.2. 만성 배균자의 치료	목차 Ⅲ. 약제내성결핵의 치료 1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료 2. 다제내성결핵의 치료 2.1. 치료 대상의 정의 2.2. 결핵 약제 분류 2.2.1. 델라마니드 2.2.2. 카나마이신 2.2.3. C1군 약제 선택 순서 2.3. 치료의 일반 원칙 2.4. 치료 처방의 구성 원칙 2.4.1 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 2.4.2 퀴놀론 내성 다제내성결핵 2.4.3 전문가위원회의 역할 2.4.4 개별 약제의 선택 2.4.5 치료 기간 2.4.6 다제내성결핵의 수술적 치료 2.4.7 단기 다제내성결핵 치료 처방 (Shorter MDR-TB treatment regimen) 2.4.8 만성 배균자의 치료
2.1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료 • 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(REZ)를 유지하여 6-9개월간 치료한다(ⅢA). • 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(REZ)를 유지하여 6-9개월간 치료한다(ⅢA). • 병변의 범위가 넓고 심한 경우 퀴놀론계 약제를 추가하는 것을 고려한다(ⅢB). • 초치료 표준요법(HREZ)으로 치료를 시작한 후 피라진아미드를 중단한 시점에서 이소니아지드 단독내성으로 확인되면 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨(RE)을 사용하여 총 12개월 간 치료하는 것을 고려한다(ⅢB).	1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료 • 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다(ⅡA).

개정 전	개정 후
3.1. 치료 대상의 정의 다제내성결핵 1) 확진된 다제내성결핵 2) 추정되는 다제내성결핵	2.1. 치료 대상의 정의 리팜핀내성 결핵, 다제내성결핵 • 리팜핀내성 결핵과 다제내성결핵은 같은 범주의 치료 대상이다. 부작용으로 리팜핀을 사용할 수 없을 경우 리팜핀내성 결핵에 준하여 치료할 수 있다. • 다제내성결핵으로 치료해야 하는 대상은 약제감수성검사를 통해 확진된 리팜핀내성/다제내성결핵 환자이며, 폐결핵과 폐외 결핵을 모두 포함한다. 다제내성결핵 환자와 밀접한 접촉력은 가진 환자에서 발생한 결핵은 내성이 확인되기 전이라도 다제내성결핵으로 간주하고 치료해야 한다.
3.2. 항결핵제분류 표 2. 세계보건기구에서 제시한 새로운 항결핵제 분류(삭제)	2.2. 항결핵제분류 표 1. 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 항결핵제 분류
3.3. 치료의 일반원칙 • 효과있는 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사를 동시에 고려해야 한다(IIIA). • 약제를 선정할 때 약제감수성검사를 참조해야 하지만, 에탐부톨, 피라진아미드, 제4군, 5군에 포함된 약제에 대한 약제감수성검사는 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다(IIIE). • 신속내성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 전통적 약제감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성 결핵 권고 처방으로 치료한다(IIIA). • 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여야 한다(IIIA). • 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한 가지만 추가해서는 안된다(IIIE). • 다제내성 결핵의 치료는 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(IIIA).	2.3. 치료의 일반원칙 • 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다(IIA). • 효과적인 약제를 선정하기 위해 과거 결핵치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다(IIIA). • 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여 처방을 구성한다(IIIA). • 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다(IIIA). • 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다(IIIA).
3.4 치료처방의 구성원칙 • 집중 치료기 처방은 최소 5가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 효과적인 이차 약제 4가지(주사제 포함)와 피라진아미드로 구성한다(IIIA). • 집중 치료기 권고 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제 1가지, 이차 주사제 1가지, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다(IIIA). • 이차 항결핵제와 피라진아미드로 효과적인 권고 처방이	2.4. 치료처방의 구성원칙 • 치료처방을 결정할 때 퀴놀론내성을 먼저 파악해야 하며, 퀴놀론 감수성 결핵은 권고 처방으로 퀴놀론 내성 결핵은 개별화된 처방으로 치료를 시작한다(IIIA). • 개별화된 치료 처방은 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(IIIA). 2.4.1. 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 • 집중치료기 권고 처방은 최소 4가지 효과적인 항결핵

개정 전	개정 후
구성되지 않는다면 약제를 추가하여 최소 5가지 약제로 처방을 구성한다(ⅢA). • 퀴놀론계 약제는 반드시 사용해야 하며, 레보플록사신 혹은 목시플록사신을 우선적으로 사용한다(ⅢA). • 베다퀼린과 델라마니드는 기존의 항결핵제들만으로 효과적인 권고 처방이 구성되지 않을 때 치료 처방에 포함한다(ⅢA).	제들로 구성하며, 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다(ⅢA). • 권고 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다(ⅢA). • A군 3가지 약제는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 한다. A군 3가지 약제 중 한가지 이상을 사용할 수 없다면 개별화된 처방을 구성하고 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(ⅢA). • 퀴놀론은 치료의 전기간 사용한다(ⅡA). • 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(ⅢA). • 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전기간 사용한다(ⅢA). • 유지치료기는 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(ⅢA).
〈신설〉	2.4.2. 퀴놀론 내성 다제내성결핵 • 집중치료기 처방은 개별화된 처방을 구성하고, 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(ⅢA). • 집중치료기의 개별화된 처방은 최소 5가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린, 리네졸리드와 B군인 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C1군에서 최소 1가지를 포함한다(ⅢA). • 개별화된 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다(ⅢA). • 베다퀼린과 델라마니드의 동시 혹은 연속 사용은 A군, B군, C1 군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나, 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다(ⅢA). • 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가위원회의 승인을 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(ⅢA). • 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전기간 사용한다(ⅢA). • 유지치료기는 최소 4가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(ⅢA).
〈신설〉	2.4.3. 전문가위원회의 역할 전문가위원회는 기존 사전심의위원회 운영의 경험을 토대로 그 역할을 확대하고 강화하여 신약의 적절한

개정 전	개정 후
	사용과 모니터링, 부작용 관리, 어려운 환자 치료에 대한 자문 제공 등의 기능을 수행한다.
3) 치료 처방에서 개별 약제의 선택 1군–5군 분류 〈신설〉	2.4.4. 개별 약제의 선택 A군–C군 분류 ■소아와 청소년에서 베다퀼린과 델라마니드의사용 • 베다퀼린은 6세 이상, 델라마니드는 3세 이상 소아에게 사용할 수 있도록 권고한다. • 6세 미만에서 베다퀼린 사용, 3세 미만에서 델라마니드 사용은 아직 근거가 부족하기에 사용이 필요할 경우 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다.
3.5. 치료 기간 • 집중치료기는 최소 8개월을 권고한다(IIIA). • 총 치료기간은 과거 다제내성결핵 치료력이 없는 환자에서 최소 20개월을 권고한다(IIIA).	2.4.5. 치료 기간 • 집중치료기는 6개월을 권고한다(IIIA). • 총 치료기간은 18–20개월을 권고하며, 배양 음전 시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다(IIIB).
3.6. 다제내성결핵의 수술적 치료 • 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12–24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다(IIIA).	2.4.6. 다제내성결핵의 수술적 치료 • 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12–17개월간의 항결핵제 투여가 필요하다(IIIA).
3.7. 단기 다제내성결핵 치료 처방 • 단기 다제내성결핵 치료 처방은 표준 치료 처방으로 권고하지 않는다(IIIE). 표 3. 단기 다제내성 결핵 치료 처방에 사용되는 약제의 종류와 용량	2.4.7. 단기 다제내성결핵 치료 처방 • 단기 다제내성결핵 치료 처방은 국내 표준 처방으로 권고하지 않지만, 적절한 환자 선택 조건하에서 개별 환자에게 사용할 수 있다(IA). 표 2. 단기 다제내성 결핵 치료 처방에 사용되는 약제의 종류와 용량〈수정〉
4.2. 만성 배균자의 치료 표 4. 이차 항결핵제로 치료한 리팜핀 내성/ 다제내성/ 광범위 약제내성 결핵 환자의 치료 결과 분류 • 실패 – 퀴놀론계 약제 혹은 주사제에 추가로 내성이 획득된 경우 • 집중치료기: 집중치료기와 유지치료기의 구분이 분명하지 않는 치료 처방의 경우 8개월을 기준으로 한다. • 음전(conversion): 최소 30일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 음성인 경우	2.4.8. 만성 배균자의 치료치료 표 3. 이차 항결핵제로 치료한 리팜핀 내성/다제내성 결핵 환자의 치료결과 분류 • 실패 – 퀴놀론, 리네졸리드, 베다퀼린, 델라마니드 중 한가지 이상에 추가로 내성이 획득된 경우 • 집중치료기: 집중치료기와 유지치료기의 구분이 분명하지 않는 치료 처방의 경우 6개월을 기준으로 한다. • 음전(conversion): 최소 28일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 음성인 경우

Ⅶ. 소아청소년 결핵

개정 전	개정 후
[단독 약제내성 결핵의 치료] 이소니아지드에 대한 단독 약제내성이 확인된 경우 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 9개월 사용한다. 결핵 병변이 광범위할 경우 퀴놀론을 추가하고 치료 기간도 9개월 이상 연장하는 것을 고려하여야 한다.[3,9] 리팜핀에 대한 단독 약제내성 결핵의 경우 이소니아지드, 에탐부톨, 퀴놀론을 최소 12–18개월까지 투여하여야 하며 초기 집중기에는 적어도 2개월 동안 피라진아미드도 추가하여 치료한다.[3] 하지만 리팜핀에 단독내성을 보이는 경우는 드물며, 리팜핀 내성인 경우 다제내성인 경우가 대부분이다. 따라서 신속내성검사에서 리팜핀 내성을 보이는 경우에는 전통적인 약제감수성검사 결과를 확인할 때까지 다제내성으로 간주하고 치료하는 것이 권고된다.[3,9]	[단독 약제내성 결핵의 치료] 이소니아지드에 대한 단독 약제내성이 확인된 경우 성인과 동일하게 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다.[9] 리팜핀 내성 결핵 중 리팜핀 단독 내성은 드물며 대부분 이소니아지드에 대한 내성을 동반하고 있다. 그러므로, 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사를 시행하고 그 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다. 추후 통상감수성검사가 보고되면 결과를 참조하여 처방을 재조정한다. 통상감수성검사에서도 최종적으로 리팜핀 단독 내성으로 진단되면, 다제내성결핵 권고처방으로 치료하거나 또는 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 퀴놀론으로 총 12–18개월간 치료할 수 있고, 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제 사용을 고려할 수 있다.[9]
[다제내성 결핵의 치료] 3) 감수성을 보이는 약제로 적어도 네 가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다(그림 1, 표 3).	[다제내성결핵의 치료] 3) 감수성을 보이는 약제로 적어도 네 가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다(표 3). 퀴놀론 감수성 결핵인 경우 집중치료기 권고 처방은 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다(ⅢA).
7) 치료기간은 결핵 치료의 반응에 따라 결정하되 집중기는 최소 8개월(주사제 사용 기간), 총 치료 기간은 최소 20개월이 권장된다.	7) 집중치료기는 6개월, 총 치료기간은 18–20개월을 권고하며, 배양 음전시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다. 중증 결핵이 아닌 소아의 경우에 치료기간은 18개월 미만으로 줄이는 것을 고려할 수 있다.
그림 1. 소아청소년 다제내성결핵 치료용법 선택	〈삭제〉
표 3. 소아청소년 다제내성결핵치료를 위한 이차 항결핵제	표 3. 소아청소년 다제내성결핵치료를 위한 이차 항결핵제 A, B, C군으로 분류

5. 결핵환자 등 신고 서식

■ 한국 표준질병사인분류 개정(2016.1.1. 시행)에 따라 다약제내성 결핵 코드와 광범위약제내성 결핵 코드가 각각 U84.30과 U84.31로 변경되었으며 추후 '결핵환자등 신고서식'에 반영 예정임.
■ 결핵예방법 시행규칙 [별지 제1호서식] 〈개정 2016. 8. 4.〉

결핵환자등 신고·보고서

(1쪽/4쪽)

수신자: _____ 보건소장 팩스번호: _____

※ 본 신고·보고서는 결핵환자등을 진단·치료하거나 사망·사체검안 시 이를 신고하고, 치료결과를 보고하는 서식입니다.
※ 해당란에 √표시 또는 직접 기입하여 주십시오.

■ 신고 : [ ]결핵환자등 진단·치료
[ ]결핵환자등 사망·사체검안(사망일: 년 월 일)([ ]결핵 관련 사망, [ ]결핵 외의 원인에 의한 사망)

가. 환자 및 사망자 인적사항

(1) 성명 : [ ]	(2) 주민등록번호 :
(3) 나이 : 만 세	(4) 성별 : [ ]남, [ ]여
(5) 국적(외국인만 해당합니다) : [ ]	(6) 최근 입국일(외국인만 해당합니다) : 년 월 일
(7) 전화번호 :	(8) 휴대전화번호 :
(9) 주소 :	

※ (10), (11), (12)번은 역학조사를 위한 필수정보이므로 반드시 기입합니다.
(10) 직업 : [ ]교직원, [ ]보건의료인, [ ]학생, [ ]군인, [ ]이·미용업, [ ]식품접객업, [ ]선원(원양), [ ]항공기 객실승무원, [ ] 기타( )
(11) 시설명(직장,학교 등) :
(12) 시설(직장, 학교 등) 주소 :

나. 검사, 진단, 치료 정보

[결핵 초회 검사] ※ 해당란에 √표시합니다 ((15), (16)의 날짜와 객담외 검체종류는 직접 기입)
※ 초회 검사는 반드시 실시하고, 신고 당시 미실시나 검사중인 경우 검사결과에 따라 보완신고합니다.

(13) 초회검사종류	(14) 검사 상태 및 결과					(15) 검체채취일 (또는 검사일자)	(16) 검체종류
	미실시	검사중	검사완료				
			양성	음성	불명		
흉부X선검사			결핵의심	정상		년 월 일	
도말검사						년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외
배양검사				NTM포함		년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외
핵산증폭검사(TB-PCR검사)						년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외
Xpert MTB/RIF 검사						년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외
조직검사						년 월 일	[ ]

[진단 및 초치료 약제]

(17) 질병코드 : [ ][ ][ ].[ ][ ]
※ 세분류(소수점 한 자리)까지는 반드시 입력

(18) 결핵종류
[ ]폐결핵(폐실질 또는 후두, 기관 및 기관지를 침범한 결핵, 좁쌀결핵)
[ ]폐외결핵 (병변위치:)
[ ]폐결핵 + 폐외결핵(병변위치:)

(19) 환자구분 : [ ]신환자(초치료자)
[ ]재치료자 ([ ]재발자,
[ ]실패 후 재치료자,
[ ]중단 후 재치료자,
[ ]이전 치료결과 불명확)
[ ]과거 치료여부 불명확

(20) 해당의료기관에서 치료 실시 여부 : [ ]치료시작(또는 예정)일 : 년 월 일)
[ ]치료안함 ※ 해당 의료기관에서 진단 후 치료하지 않고 다른 기관 전원한 경우 등

(21) 치료약제 : [ ]H, [ ]R, [ ]E, [ ]Z, [ ]Rfb, [ ]Km, [ ]Amk, [ ] Cm, [ ]S, [ ]Lfx, [ ]Mfx, [ ]Ofx, [ ]Pto, [ ]Cs, [ ]PAS, [ ]Lzd, [ ]Clr, [ ]기타( )

[항결핵약제 내성 검사] ※ 항결핵약제 내성 검사 시행 시마다 신고합니다.

(22) 항결핵약제 내성 검사 결과 : [ ]미실시, [ ]검사중, [ ]검사완료 ([ ]내성 없음, [ ]내성 있음)
(23) 항결핵약제 검사 방법 : [ ]전통적인 방법, [ ]신속내성검사 ([ ]실시간이중증합효소연쇄반응검사(Xpert MTB/RIF 검사 등)
(24) 항결핵약제 내성 약제 : [ ]H, [ ]R, [ ]E, [ ]Z, [ ]Rfb, [ ]Km, [ ]Amk, [ ] Cm, [ ]S, [ ]Lfx, [ ]Mfx, [ ]Ofx, [ ]Pto, [ ]Cs, [ ]PAS, [ ]Lzd, [ ]Clr, [ ]기타( )
(25) 항결핵약제 내성 코드 : [ ]U88.0(다약제내성 결핵), [ ]U88.1(광범위약제내성 결핵), [ ]리팜핀단독내성 결핵
(26) 검체채취일 : 년 월 일 ※ 약제 내성 검사 의뢰용 검체를 환자로부터 채취한 날짜 (검사중인 경우에도 입력합니다.)

■ 치료 결과 보고

(27) 치료 결과 구분: [ ]완치, [ ]완료, [ ]실패, [ ]중단, [ ]사망, [ ]다른 의료기관으로 전원, [ ]진단변경([ ]NTM, [ ]종양, [ ]기타질병)
(28) 치료결과 판정일 : 년 월 일 ※ 다른 의료기관으로 전원인 경우 마지막 진료일 (29) 치료종료일 : 년 월 일
(30) 특기사항 :

[신고·보고자]

(31) 신고·보고일: 년 월 일
(32) 요양기관 기호: [ ], 요양기관이름: [ ], 요양기관 연락처: [ ]
(33) 담당의사 성명: [ ], 의사면허번호: [ ], 진료과목 : [ ] (서명 또는 인)

「결핵예방법」 제8조 및 같은 법 시행규칙 제3조에 따라 위와 같이 결핵환자등을 신고·보고합니다.

210mm×297mm (백상지 80/m²)

(2쪽/4쪽)

결핵환자등 신고·보고 개요

1. 근거 법령 : 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제11조(의사 등의 신고) 및 제12조(그 밖의 신고의무자) 및 「결핵예방법」 제8조(의료기관 등의 신고의무)

2. 신고·보고 시기 : 다음의 경우 지체없이

가. 신고

1) 결핵환자 및 의사환자를 진단 및 치료한 경우

2) 결핵환자 및 의사환자가 사망하였거나 그 사체를 검안한 경우

나. 보고 : 신고 1)에 해당하여 신고한 결핵환자 및 의사환자를 치료한 결과

3. 신고 대상 : 결핵환자 및 의사환자 [감염병의 진단기준 「(감염병 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙」 제6조 제4항)]

가. 결핵환자 : 결핵에 합당한 임상적 특징을 나타내면서, 다음 검사방법 등에 의해 해당 병원체 감염이 확인된 자

1) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 항산균도말 양성 또는,

2) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 결핵균*배양 양성 또는,

3) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 결핵균 핵산증폭검사 양성

* 특히 Mycobacterium bovis는 배양에서 동정이 되어야 확진됨

나. 결핵 의사환자 : 임상적, 방사선학적 또는 조직학적 소견이 결핵에 합당하나 세균학적으로 해당 병원체 감염이 확인되지 아니한 자

4. 신고·보고 방법

가. 신고·보고처 : 관할 보건소장

나. 방법 : 팩스 및 웹(질병보건통합관리시스템 http://is.cdc.go.kr 내 결핵통합관리시스템, 이하 전산시스템)

다. 서식 : 「결핵예방법 시행규칙」 별지 서식

신고·보고 방법

필수정보 : (1) 성명, (3) 나이, (4) 성별, (10) ~ (12) 직업정보, (31) ~ (33) 신고·보고자 정보

1. 신고

가. 환자 및 사망자 인적사항 : 서식(1쪽)의 노란색 음영은 신고를 위한 필수정보로 반드시 기입

나. 검사·진단·치료 정보 : 확인 가능 항목을 기입하여 신고하며, 신고 당시 미실시나 검사 중인 경우 검사결과에 따라 해당 항목을 기입하여 보완신고

3. 치료 결과 보고 : 해당요양기관에서 환자등이 치료를 종결하였을 때 그 결과를 보고

환자구분 및 정의 (서식(1쪽)의 (19)항목 해당)

구분		정의
신환자(초치료자)		과거에 결핵 치료를 한 적이 없는 경우 ※ 과거에 항결핵제를 복용한 적이 있더라도 복용기간의 총합이 1개월 미만인 경우 ※ 다른 병원에서 신환자(초치료자)로 치료하다가 완치/완료/실패/중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 전원한 경우
재치료자		과거에 항결핵제를 복용한 적이 있고 복용 기간의 총합이 1개월 이상인 경우 ※ 가장 최근의 치료 결과에 따라 아래와 같이 세분류 함
	재발자	가장 최근의 치료 결과가 완치 또는 완료인 환자가 다시 결핵으로 발병한 경우
	실패 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 실패*인 환자가 재치료를 하는 경우 (*실패 : 아래 치료 결과 구분 참조)
	중단 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 중단*인 환자가 재치료를 하는 경우 (*중단 : 아래 치료 결과 구분 참조)
	이전 치료결과	불명확 과거 결핵 치료를 받은 적이 있으나 가장 최근의 치료 결과를 알 수 없는 경우
과거 치료여부		불명확 과거 치료 여부를 알 수 없는 환자

치료 결과 구분 및 정의 (서식(1쪽)의 (27)항목 해당)

구분	감수성결핵	내성결핵 (다약제내성결핵, 광범위약제내성결핵, 리팜핀단독내성결핵)
완치	치료시작 시점에서 균양성 폐결핵으로 확인된 환자 중 치료 종결 후(또는 마지막 달)에 시행한 객담 배양 검사 결과가 음성이고, 그 전에 한번 이상 객담 배양 검사 결과가 음성이었던 경우	국내 지침에 따라 치료 실패의 증거 없이 치료를 완료한 환자로, 집중치료기 이후 최소 30일 간격으로 연속하여 시행한 배양 검사에서 3회 이상 음성인 경우
완료	치료 실패의 증거 없이 치료를 완료하였지만 치료 종결 후(또는 마지막 달)의 객담 배양 검사 결과가 없거나, 그 전에 한 번 이상 객담 배양 음성 결과가 없을 경우	국내 지침에 따라 치료를 완료하였으나 균배양 음성 기준이 완치를 충족하지 못하는 경우
실패	치료 시작 후 5개월 째 또는 그 이후 시행한 객담 도말 또는 배양 검사 결과가 양성인 경우	다음의 사유로 치료를 종료하였거나 최소 2개 이상 항결핵 약제의 영구적 처방 변경이 필요한 경우 – 집중치료기 종료 시 음전 실패 – 유지치료기 동안 세균학적인 양전 – 퀴놀론계 약제 혹은 주사제에 추가로 내성이 획득된 경우 – 약제 부작용
중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우	
사망	어떤 이유로든 치료 전 또는 치료 도중에 사망한 경우	
다른 의료기관으로 전원	완치/완료/실패/중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 다른 의료기관으로 전원한 경우	
진단변경	결핵 이외의 다른 질환으로 진단이 변경된 경우	

동 서식의 내용은 국가결핵감시체계의 중요한 자료로 활용되며 개인정보는 엄격히 보호됩니다. 협조해주셔서 감사합니다.

(3쪽/4쪽)

결핵환자등 신고·보고서 작성 및 전산시스템 입력 방법

[환자 및 사망자 인적사항]

*(1) 성명 : 특수기호나 공백 없이 한글로 기입 (단, 외국인의 경우 외국인등록증에 기재된 영문명으로(공백 포함) 작성)

(2) 주민등록번호 : 13자리 기입

○ 주민등록번호 입력 시 성별과 나이는 자동 생성됨

○ 외국인의 경우 외국인등록번호로 기입

○ 미상의 경우 확인 가능 범위까지 입력 후 미상값은 *로 입력

*(3) 나이 : 주민등록번호 입력 시 생년월일(주민등록번호 앞6자리) 기준으로 자동 생성됨 (자동 생성 값 수정 가능, 필수 정보이므로 반드시 기입)

*(4) 성별 : 주민등록번호 입력 시 성별란(주민등록번호 7째자리) 기준으로 자동 생성됨 (필수 정보이므로 반드시 기입)

(5) 국적 : 외국인의 경우 외국인란에 체크하고, 국적은 표준국가명 조회탭을 이용하여 입력

(6) 최근 입국일 : 외국인인 경우, 최근 입국일을 입력

(9) 주소 : 환자의 주민등록 상 주소를 입력 (주민등록 상 주소를 모르는 경우 거주지 주소 입력)

(10) 직업 : 해당 직업에 √표시하며, 직업이 두 개 이상인 경우에 해당 직업을 모두 기재

(11)·(12) 시설명 및 시설 주소 : (10) 직업에 해당하는 직장, 학교 등 시설명과 시설 주소를 기재하며, 직업이 두 개 이상인 경우에는 해당 직업별로 모두 기재

[결핵 초회 검사]

(13) 초회검사종류 : 결핵환자등을 최초 진단하기 위한 검사종류에 대한 정보를 입력

○ 동일 검사를 2번 이상 실시한 경우 (예 : 배양검사를 액체배지와 고체배지에서 각각 시행) 전산시스템에서 '추가' 버튼을 클릭하여 입력

(14) 검사 상태 및 결과 : 검사 상태와 결과를 입력

○ 흉부X선검사의 경우, '결핵의심'은 '양성'란에, '정상'은 '음성'란에 표시

○ 배양검사결과 비결핵 항산균(NTM)의 경우, '음성'란에 표시

(16) 검체종류 : 객담과 객담외를 구분하여 표시

[진단 및 초치료 약제]

(17) 질병코드 : 결핵질병코드(서식 4쪽)을 참조하여 작성. 호흡기결핵/기타결핵 및 도말양성 등의 구분을 위해 소숫점 둘째자리(최소 첫째자리까지) 입력

(18) 결핵종류 : 병변 위치를 전산시스템에서 선택(조회탭을 이용)하여 입력

(19) 환자구분 : 환자구분 정의 서식(2쪽)을 참조하여 입력

환자구분과 별도로 다른의료기관으로부터 전원인 경우 전원여부를 (30) 특기사항에 기재

(21) 치료약제 : 결핵환자등의 진단 후 해당의료기관에서 최초 처방한 성분명을 기입

○ 항결핵약제 종류 및 약어 : isoniazid(H), rifampicin(R), ethambutol(E), pyrazinamide(Z), rifabutin(Rfb), kanamycin(Km), amikacin(Amk), capreomycin(Cm), streptomycin(S), levofloxacin(Lfx), moxifloxacin(Mfx), ofloxacin(Ofx), prothionamide(Pto), cycloserine(Cs), p-aminosalicylic acid(PAS), linezolid(Lzd), clarithromycin(Clr)

[항결핵약제 내성 검사]

항결핵약제 내성 검사를 시행한 때마다 필수정보(*)와 함께 [항결핵약제 내성 검사] 항목 보완 신고

(이 경우 전산시스템에서 '추가' 버튼을 클릭하여 실시내역 입력)

(25) 항결핵약제 내성 코드 : (24) 항결핵약제 내성 약제 선택 시, 다음의 기준으로 자동 선택됨

○ R = 리팜핀단독내성결핵

○ H & R = U88.0(다약제내성결핵)

○ H & R & (Lfx or Mfx or Ofx) & (Km or Amk or Cm) = U88.1(광범위약제내성결핵)

[치료 결과 구분]

(27) 치료 결과 구분 정의(신고서 2쪽)를 참조하여 입력

사망의 경우 원사인을 기준으로 결핵 관련과 결핵 외 원인에 의한 사망으로 구분

[특기사항]

(30) 특기사항 : 환자 실거주지, 과거치료약제, 수정·보완 내역, 특기사항 등 신고·보고서 정보 이외 중요 정보 기입

동 서식의 내용은 국가결핵감시체계의 중요한 자료로 활용되며 개인정보는 엄격히 보호됩니다. 협조해주셔서 감사합니다.

결핵 질병 코드

(4쪽/4쪽)

소분류	세분류	세세분류	내용
A15			세균학적 및 조직학적으로 확인된 호흡기 결핵
	A1 5.0		배양 유무에 관계없이 기래 현미경 검사로 확인된 폐결핵
		A15.00	배양 유무에 관계없이 기래 현미경 검사로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.01	배양 유무에 관계없이 기래 현미경 검사로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A1 5.1		배양만으로 확인된 폐결핵
	A1 5.2		조직학적으로 확인된 폐결핵
		A15.20	조직학적으로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.21	조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A1 5.3		상세불명의 방법으로 확인된 폐결핵
		A15.30	상세불명의 방법으로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.31	상세불명의 방법으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A1 5.4		세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내 림프절의 결핵
	A1 5.5		세균학적 및 조직학적으로 확인된 후두, 기관 및 기관지의 결핵
	A1 5.6		세균학적 및 조직학적으로 확인된 결핵성 흉막염 흉막의 결핵
	A1 5.7		세균학적 및 조직학적으로 확인된 일차 호흡기 결핵
	A1 5.8		세균학적 및 조직학적으로 확인된 기타 호흡기 결핵
	A1 5.9		세균학적 및 조직학적으로 확인된 상세불명의 호흡기결핵
		A15.90	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 상세불명의 호흡기 결핵
		A15.91	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵
A16			세균학적으로나 조직학적으로 확인되지 않은 호흡기 결핵
	A1 6.0		세균학적으로나 조직학적으로 음성인 결핵
	A1 6.1		세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 폐결핵
		A16.10	세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 있는 폐결핵
		A16.11	세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A1 6.2		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 폐결핵
		A16.20	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 폐결핵
		A16.21	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A1 6.3		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 흉곽내 림프절의 결핵
	A1 6.4		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 후두, 기관 및 기관지의 결핵
	A1 6.5		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 결핵성 흉막염 흉막의 결핵
	A1 6.7		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 일차 호흡기 결핵
	A1 6.8		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 기타 호흡기 결핵
	A1 6.9		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의 호흡기 결핵
		A16.90	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의, 공동이 있는 호흡기 결핵
		A16.91	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의, 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵
A17			신경계통의 결핵
	A1 7.0		수막결핵
	A1 7.1		수막결핵종
	A1 7.8		기타 신경계통의 결핵
		A17.80	뇌 및 척수의 결핵종
		A17.81	결핵성 수막뇌염
		A17.82	결핵성신경염
		A17.88	기타 신경계통의 결핵
	A1 7.9		상세불명의 신경계통의 결핵
A18			기타 기관의 결핵
	A1 8.0		뼈 및 관절의 결핵
		A18.00	척추의 결핵
		A18.01	기타 관절의 결핵성 관절염
		A18.02	기타 뼈의 결핵
		A18.08	기타 근골격계의 뼈 및 관절의 결핵, 결핵성 윤활막염, 결핵성 힘줄윤활막염
	A1 8.1		비뇨생식계통의 결핵
		A18.10	신장 및 요관의 결핵
		A18.11	방광의 결핵
		A18.12	기타 비뇨기관의 결핵
		A18.13	전립성의 결핵
		A18.14	기타 남자 생식기관의 결핵
		A18.15	자궁경부의 결핵
		A18.16	결핵성 여자골반의 염증성 질환, 결핵성 자궁내막염, 결핵성 난소염 및 난관염
		A18.17	기타 여자 생식기관의 결핵
		A18.19	상세불명의 비뇨생식기관의 결핵
	A1 8.2		결핵성 말초 림프절병증
	A1 8.3		장,복막 및 장간막 림프절의 결핵
		A18.30	결핵성 복막염
		A18.31	결핵성 장염
		A18.32	후복막 결핵
	A1 8.4		피부 및 피하조직의 결핵·결핵에서의 눈꺼풀 침범
	A1 8.5		눈의 결핵
	A1 8.6		귀의 결핵·결핵성 중이염
	A1 8.7		부신의 결핵·결핵성 애디슨 병
	A1 8.8		기타 명시된 기관의 결핵
		A18.80	갑상선의 결핵
		A18.81	기타 내분비선의 결핵
		A18.82	달리 분류되지 않은 소화기관의 결핵
		A18.83	심장의 결핵, 심근의 결핵, 심내막의 결핵, 심낭막의 결핵
		A18.84	비장의 결핵
		A18.88	기타 부위의 결핵
A19			좁쌀 결핵
	A1 9.0		하나로 명시된 부위의 급성 좁쌀 결핵
	A1 9.1		여러 부위의 급성 좁쌀 결핵
	A1 9.2		상세불명의 급성 좁쌀 결핵
	A1 9.8		기타 좁쌀 결핵
U88	U88.0		다약제내성 결핵
	U88.1		광범위약제내성 결핵

■ 결핵예방법 시행규칙 [별지 제1호서식]<2020.6.개정예정(안)>

결핵환자등 신고·보고서

(1쪽/5쪽)

※ 노란색 음영란은 신고·보고를 위한 필수정보이므로 반드시 작성합니다.
※ 2쪽의 신고방법 및 작성방법에 관한 안내를 읽고 작성하여 주시기 바라며, [ ]에는 해당되는 곳에 √표시합니다.

수신자: 보건소장 팩스번호:

1. 신고: [ ]결핵환자등 진단·치료
[ ]결핵환자등 사망·사체검안(사망일: 년 월 일)([ ]결핵 관련 사망, [ ]결핵 외의 원인에 의한 사망)

가. 환자 및 사망자 인적사항

(1) 성명: (2) 주민(외국인)등록번호:
(3) 나이: 만 세 (4) 성별: [ ]남, [ ]여
(5) 의료보장 구분: [ ]국민건강보험([ ]본인부담액 경감 대상자), [ ]의료급여, [ ]보훈보상대상자, [ ] 그 밖의 경우( ), [ ]해당없음
(6) 국적(외국인만 해당합니다): (7) 최근 입국일(외국인만 해당합니다): 년 월 일
(8) 전화번호: (9) 휴대전화번호:
(10) 주소:
(11) 직업: [ ]교직원, [ ]보건의료인, [ ]학생, [ ]군인, [ ]이·미용업, [ ]식품접객업, [ ]선원(원양), [ ]항공기 객실승무원, [ ]그 밖의 직업( ), [ ]무직
(12) 시설명(직장,학교,요양시설 등):
(13) 시설(직장,학교,요양시설 등) 주소:

나. 검사, 진단, 치료 정보

[결핵 초회 검사] ※ 해당란에 √표시합니다.

(14) 초회 검사 종류	(15) 검사 상태 및 결과						(16) 검체채취일 (또는 검사일자)	(17) 검체종류
	미실시	검사중	검사완료					
			양성		음성	불명		
			공동		NTM			
흉부X선검사							년 월 일	
도말검사							년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외:
배양검사							년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외:
핵산증폭검사(TB-PCR검사)							년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외:
Xpert MTB/RIF 검사							년 월 일	[ ]객담,[ ]객담외:
조직검사							년 월 일	

[진단 및 초치료 약제]

(18) 질병코드: [ ][ ][ ].[ ][ ]
(19) 결핵종류
[ ]폐결핵(폐실질 또는 후두, 기관 및 기관지를 침범한 결핵, 좁쌀결핵)
[ ]폐외결핵(병변위치:)
[ ]폐결핵 및 폐외결핵(병변위치:)
(20) 환자구분: [ ]신환자(초치료자)
[ ]재치료자([ ]재발자, [ ]실패 후 재치료자, [ ]중단 후 재치료자, [ ]이전 치료결과 불명확)
[ ]과거 치료여부 불명확
(21) 해당 의료기관에서 치료 실시 여부: [ ]치료함(치료 시작·예정일: 년 월 일) [ ]치료안함
(22) 치료약제: [ ]H, [ ]R, [ ]E, [ ]Z, [ ]Rfb, [ ]Rpt, [ ]Km, [ ]Amk, [ ] Cm, [ ]S, [ ]Lfx, [ ]Mfx, [ ]Ofx, [ ]Gfx, [ ]Pto, [ ]Cs, [ ]PAS, [ ]Eto, [ ]Trd, [ ]PAS-Na, [ ]Lzd, [ ]Clr, [ ]Bdq, [ ]Dlm, [ ]Cfz, [ ]Mpm, [ ]Amx/Clv, [ ]Ipm/Cln, [ ]High dose H, [ ]T, [ ]그 밖의 약제( )

[항결핵약제 내성 검사]

(23) 항결핵약제 내성 검사 결과: [ ]미실시, [ ]검사중, [ ]검사완료 ([ ]내성 없음, [ ]내성 있음)
(24) 항결핵약제 검사 방법: [ ]전통적인 방법, [ ]신속 내성검사, [ ]실시간 이중중합효소 연쇄반응검사(Xpert MTB/RIF 검사 등)
(25) 항결핵약제 내성 약제: [ ]H, [ ]R, [ ]E, [ ]Z, [ ]Rfb, [ ]Rpt, [ ]Km, [ ]Amk, [ ] Cm, [ ]S, [ ]Lfx, [ ]Mfx, [ ]Ofx, [ ]Gfx, [ ]Pto, [ ]Cs, [ ]PAS, [ ]Eto, [ ]Trd, [ ]PAS-Na, [ ]Lzd, [ ]Clr, [ ]Bdq, [ ]Dlm, [ ]Cfz [ ]Mpm, [ ]Amx/Clv, [ ]Ipm/Cln, [ ]High dose H, [ ]T, [ ]그 밖의 약제( )
(26) 항결핵약제 내성 코드: [ ]U84.30(다약제내성 결핵), [ ]U84.31(광범위약제내성 결핵), [ ]리팜핀단독내성 결핵
(27) 검체 채취일: 년 월 일

2. 치료 결과 보고

(28) 치료 결과 구분: [ ]완치, [ ]완료, [ ]실패, [ ]중단, [ ]사망([ ]결핵 관련 사망, [ ] 결핵 외의 원인에 의한 사망), [ ]다른 의료기관으로 전원, [ ]진단 변경([ ]NTM, [ ]종양, [ ]그 밖의 질병)
(29) 치료결과 판정일: 년 월 일 (30) 치료 종료일: 년 월 일
(31) 특기사항:

[신고·보고자]

(32) 신고·보고일: 년 월 일
(33) 요양기관 기호: , 요양기관이름: , 요양기관 연락처:
(34) 담당의사 성명: , 의사면허번호: , 진료과목: (서명 또는 인)

「결핵예방법」 제8조 및 같은 법 시행규칙 제3조에 따라 위와 같이 결핵환자등을 신고·보고합니다.

210㎜×297㎜[백상지 80/㎡]

신고방법

1. 결핵은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따른 제2급감염병으로, 질병관리본부장이 정하여 고시하는 「감염병의 진단 기준」에 따라 다음 각 목의 결핵환자등을 진단 및 치료한 경우 또는 결핵환자등이 사망하였거나 그 사체를 검안한 경우에는 24시간 이내에 관할 보건소장에게 신고서를 제출해야 합니다.
2. 신고 당시 검사를 아직 실시하지 않았거나 검사중인 경우에는 확인 가능한 항목만 기입하여 신고하되, 검사결과에 따라 해당 항목을 기입하여 보완 신고해야 합니다.
3. 신고한 결핵환자등을 치료한 경우 그 결과를 관할 보건소장에게 보고해야 합니다.
4. 팩스 또는 정보시스템[질병보건통합관리시스템(http://is.cdc.go.kr) 내 결핵통합관리시스템]을 통해 신고합니다.

작성방법

1. 신고

가. 환자 및 사망자 인적사항

(1) 성명: 외국인의 경우에는 외국인등록증에 기재된 영문명을 적되, 외국인등록증이 없으면 여권에 기재된 영문명을 적습니다.
(2) 주민(외국인)등록번호: 외국인의 경우에는 외국인등록번호를 적되, 외국인등록번호가 없으면 여권에 기재된 생년월일과 여권번호를 적습니다.
※ 환자(사망자)의 주민(외국인)등록번호를 알 수 없는 경우에는 확인 가능한 범위까지만 적고 나머지 부분에는 "*"를 적습니다.
(5) 의료보장 구분: 해당하는 의료보장에 √표시하며, 가입되어 있거나 수급 중인 의료보장이 없는 경우에는 "해당없음"란에 √표시합니다.
(11) 직업: 해당하는 직업에 √표시하며, 직업이 두 개 이상인 경우에는 해당 직업을 모두 적습니다.
(12)·(13) 시설명 및 시설 주소: 환자가 소속된 직장, 학교 및 요양시설 등의 시설명과 주소를 적고, 직업이 두 개 이상인 경우에는 직업별로 해당 시설명과 주소를 모두 적습니다.

나. 검사, 진단, 치료 정보

[결핵 초회 검사]

(14) 초회 검사 종류: 초회검사는 반드시 실시하고 반드시 실시하고, 신고 당시 미실시나 검사중인 경우 검사결과에 따라 보완 신고합니다.
(15) 검사 상태 및 결과
· 흉부X선검사 결과 결핵이 의심되면 "양성"란에 입력합니다.
(17) 검체종류: 검체가 객담이 아닌 경우에는 검체종류를 직접 기입합니다.

[진단 및 초치료 약제]

(18) 질병코드: 세분류(소수점 한 자리)까지는 반드시 입력합니다.
(19) 결핵종류: 폐외결핵은 병변 위치를 직접 기입합니다.
(20) 환자구분: 5쪽의 환자구분 및 정의를 참조하여 해당되는 곳에 √표시합니다.
(21) 해당 의료기관에서 치료 실시 여부: 해당 의료기관에서 진단 후 치료하지 않고 다른 기관으로 전원한 경우 "치료안함"란에 √ 표시합니다.
(22) 치료약제: 결핵환자등의 진단 후 해당 의료기관에서 최초로 처방한 약제성분을 기입합니다.

※ 치료약제 종류(약칭)

isoniazid(H), rifampicin(R, RIF), ethambutol(E, EMB), pyrazinamide(Z, PZA), rifabutin(Rfb), rifapentine(Rpt), kanamycin(Km), amikacin(Amk, Am),capreomycin(Cm), streptomycin(S), levofloxacin(Lfx), moxifloxacin(Mfx), ofloxacin(Ofx),gatifloxacin(Gfx), prothionamide(Pto), cycloserine(Cs), p-aminosalicylicacid(PAS), ethionamide(Eto), terizidone(Trd), sodium p-aminosalicylicacid(PAS-Na) linezolid(Lzd), clarithromycin(Clr), Bedaquiline(Bdq), Delamanid(Dlm), Clofazimine(Cfz), Meropenem(Mpm), Amoxicillin/clavulanate(Amx/Clv), Imipenem/cilastatin(Ipm/Cln), High dose isoniazid(High dose H)

[항결핵약제 내성 검사]

(23) ~ (27): 항결핵약제 내성 검사 시행 시마다 보완 신고합니다.
(27) 검체 채취일: 약제 내성 검사 의뢰용 검체를 환자로부터 채취한 날짜를 적습니다(검사 중인 경우에도 적습니다)

2. 치료 결과 보고

(28) 치료 결과 구분: 5쪽의 치료 결과 구분 및 정의를 참조하여 해당되는 곳에 √표시합니다.
(29) 치료 결과 판정일: 치료결과를 판정한 일자를 기입합니다(다른 의료기관으로 전원인 경우 마지막 진료일을 기입합니다).
(30) 치료 종료일: 해당기관에서의 투약을 종료한 일자를 기입합니다.
(31) 특기사항: 환자 실거주지, 과거 치료약제, 수정·보완 내역, 다른 의료기관으로부터의 전원된 경우 관련 사항 등 신고·보고서에 작성한 정보 외에 중요한 정보를 적습니다.

[신고·보고자]

(32) 신고·보고일: 신고·보고자가 관할 보건소로 처음 신고한 날짜를 적습니다(팩스를 통해 신고하는 경우에는 팩스 송신일을, 정보시스템을 통해 신고하는 경우에는 정보시스템 입력일을 적습니다).

환자구분 및 정의	
구분	**정의**
신환자(초치료자)	과거에 결핵 치료를 한 적이 없는 경우 ※ 과거에 항결핵제를 복용한 적이 있더라도 복용기간의 총합이 1개월 미만인 경우 ※ 다른 병원에서 신환자(초치료자)로 치료하다가 치료 결과 중 완치·완료·실패·중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 다른 의료기관으로 전원한 경우
재치료자	과거에 항결핵제를 복용한 적이 있고 복용 기간의 총합이 1개월 이상인 경우 ※ 가장 최근의 치료 결과에 따라 아래와 같이 분류합니다.
재발자	가장 최근의 치료 결과가 완치 또는 완료인 환자에게 다시 결핵이 발병한 경우
실패 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 실패인 환자가 재치료를 하는 경우
중단 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 중단인 환자가 재치료를 하는 경우
이전 치료결과 불명확	과거 결핵 치료를 받은 적이 있으나 가장 최근의 치료 결과를 알 수 없는 경우
※ “완치,” “완료,” “실패,” “중단” 등 치료 결과는 아래의 “치료 결과 구분 및 정의”를 참조합니다.	
과거 치료여부 불명확	과거 치료 여부를 알 수 없는 환자

치료 결과 구분 및 정의		
구분	**감수성결핵**	**내성결핵** (다약제내성결핵, 광범위약제내성결핵, 리팜핀단독내성결핵)
완치	치료시작 시점에서 균양성 폐결핵으로 확인된 환자 중 치료 종결 후(또는 마지막 달)에 시행한 객담 배양 검사 결과가 음성이고, 그 전에 한번 이상 객담 배양 검사 결과가 음성이었던 경우	치료 실패의 증거 없이 치료를 완료한 환자로, 집중치료기 이후 최소 30일 간격으로 연속하여 시행한 배양 검사에서 3회 이상 음성인 경우
완료	치료 실패의 증거 없이 치료를 완료하였지만 치료 종결 후(또는 마지막 달)의 객담 배양 검사 결과가 없거나, 그 전에 한 번 이상 객담 배양 음성 결과가 없을 경우	국내 지침에 따라 치료를 완료하였으나 균배양 음성 기준이 완치를 충족하지 못하는 경우
실패	치료 시작 후 5개월 째 또는 그 이후 시행한 객담 도말 또는 배양 검사 결과가 양성인 경우	다음의 사유로 치료를 종료하였거나 최소 2개 이상 항결핵약제의 영구적 처방 변경이 필요한 경우 - 집중치료기 종료 시 음전 실패 - 유지치료기 동안 세균학적인 양전 - 퀴놀론계 약제 혹은 주사제에 추가로 내성이 획득된 경우 - 약제 부작용
중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우	
사망	어떤 이유로든 치료 전 또는 치료 도중에 사망한 경우	
다른 의료기관으로 전원	완치·완료·실패·중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 다른 의료기관으로 전원한 경우	
진단변경	결핵 외의 다른 질환으로 진단이 변경된 경우	

(4쪽/5쪽)

결핵 질병코드

소분류	세분류	세세분류	내용
A15			세균학적 및 조직학적으로 확인된 호흡기 결핵
	A15.0		배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 폐결핵
		A15.00	배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.01	배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 공동이 없거나 상세불명의(자세히 알 수 없는) 폐결핵
	A15.1		배양만으로 확인된 폐결핵
		A15.10	배양으로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.11	배양으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A15.2		조직학적으로 확인된 폐결핵
		A15.20	조직학적으로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.21	조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A15.3		상세불명의 방법으로 확인된 폐결핵
		A15.30	상세불명의 방법으로 확인된 공동이 있는 폐결핵
		A15.31	상세불명의 방법으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A15.4		세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내 림프절의 결핵
		A15.40	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 흉곽내 림프절의 결핵
		A15.41	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 흉곽내 림프절의 결핵
	A15.5		세균학적 및 조직학적으로 확인된 후두, 기관 및 기관지의 결핵
		A15.50	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 후두, 기관 및 기관지의 결핵
		A15.51	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 후두, 기관 및 기관지의 결핵
	A15.6		세균학적 및 조직학적으로 확인된 결핵성 흉막염(가슴막염) 흉막의 결핵
		A15.60	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 결핵성 흉막염(가슴막염) 흉막의 결핵
		A15.61	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 결핵성 흉막염(가슴막염) 흉막의 결핵
	A15.7		세균학적 및 조직학적으로 확인된 일차 호흡기 결핵
		A15.70	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 일차 호흡기 결핵
		A15.71	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 일차 호흡기 결핵
	A15.8		세균학적 및 조직학적으로 확인된 기타 호흡기 결핵
		A15.80	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 기타 호흡기 결핵
		A15.81	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 기타 호흡기 결핵
	A15.9		세균학적 및 조직학적으로 확인된 상세불명의 호흡기결핵
		A15.90	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 상세불명의 호흡기 결핵
		A15.91	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵
A16			세균학적으로나 조직학적으로 확인되지 않은 호흡기 결핵
	A16.0		세균학적으로나 조직학적으로 음성인 결핵
		A16.00	세균학적으로나 조직학적으로 음성인 공동이 있는 결핵
		A16.01	세균학적으로나 조직학적으로 음성인 공동이 없거나 상세불명의 결핵
	A16.1		세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 폐결핵
		A16.10	세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 있는 폐결핵
		A16.11	세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A16.2		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 폐결핵
		A16.20	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 폐결핵
		A16.21	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵
	A16.3		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 흉곽내 림프절의 결핵
		A16.30	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 흉곽내 림프절의 결핵
		A16.31	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의, 흉곽내 림프절의 결핵
	A16.4		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 후두, 기관 및 기관지의 결핵
		A16.40	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 후두, 기관 및 기관지의 결핵
		A16.41	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의 후두, 기관 및 기관지의 결핵
	A16.5		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 결핵성 흉막염 흉막의 결핵
		A16.50	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 결핵성 흉막염 흉막의 결핵
		A16.51	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의, 결핵성 흉막염 흉막의 결핵
	A16.7		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 일차 호흡기 결핵
		A16.70	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 일차 호흡기 결핵
		A16.71	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의, 일차 호흡기 결핵
	A16.8		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 기타 호흡기 결핵
		A16.80	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 기타 호흡기 결핵
		A16.81	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의, 기타 호흡기 결핵
	A16.9		세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의 호흡기 결핵
		A16.90	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 상세불명의 호흡기 결핵
		A16.91	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵

A17			신경계통의결핵
	A17.0		수막결핵
	A17.1		수막결핵종
	A17.8		기타 신경계통의 결핵
		A17.80	뇌 및 척수의 결핵종
		A17.81	결핵성 수막뇌염
		A17.82	결핵성신경염
		A17.88	기타 신경계통의 결핵
	A17.9		상세불명의 신경계통의 결핵
A18			기타 기관의 결핵
	A18.0		뼈 및 관절의 결핵
		A18.00	척추의 결핵
		A18.01	기타 관절의 결핵성 관절염
		A18.02	기타 뼈의 결핵
		A18.08	기타 근골격계의 뼈 및 관절의 결핵, 결핵성 윤활막염, 결핵성 힘줄윤활막염
	A18.1		비뇨생식계통의 결핵
		A18.10	신장 및 요관의 결핵
		A18.11	방광의 결핵
		A18.12	기타 비뇨기관의 결핵
		A18.13	전립성의 결핵
		A18.14	기타 남자 생식기관의 결핵
		A18.15	자궁경부의 결핵
		A18.16	결핵성 여자골반의 염증성 질환, 결핵성 자궁내막염, 결핵성 난소염 및 난관염
		A18.17	기타 여자 생식기관의 결핵
		A18.19	상세불명의 비뇨생식기관의 결핵
	A18.2		결핵성 말초 림프절병증
	A18.3		장,복막및장간막림프절의결핵
		A18.30	결핵성 복막염
		A18.31	결핵성 장염
		A18.32	후복막 결핵
	A18.4		피부 및 피하조직의 결핵 ·결핵에서의 눈꺼풀 침범
	A18.5		눈의 결핵
	A18.6		귀의 결핵 ·결핵성 중이염
	A18.7		부신의 결핵 ·결핵성 애디슨 병
	A18.8		기타 명시된 기관의 결핵
		A18.80	갑상선의 결핵
		A18.81	기타 내분비선의 결핵
		A18.82	달리 분류되지 않은 소화기관의 결핵
		A18.83	심장의 결핵, 심근의 결핵, 심내막의 결핵, 심낭막의 결핵
		A18.84	비장의 결핵
		A18.88	기타 부위의 결핵
A19			좁쌀 결핵
	A19.0		하나로 명시된 부위의 급성 좁쌀 결핵
	A19.1		여러 부위의 급성 좁쌀 결핵
	A19.2		상세불명의 급성 좁쌀 결핵
	A19.8		기타 좁쌀 결핵
	A19.9		상세불명의 좁쌀 결핵
U84	U84.30		다약제내성 결핵
	U84.31		광범위약제내성 결핵

결핵 진료지침 개정위원회

대한결핵 및 호흡기학회 질병관리본부

비매품/무료
95510
9 788968 388187
ISBN 978-89-6838-818-7 (PDF)