

# 다제내성결핵 치료의 최신지견

- 2020 국내 결핵진료지침 -

---

양산부산대학교병원 호흡기내과 전두수



AGADIA POSTING CO.

# TUBERCULOSIS

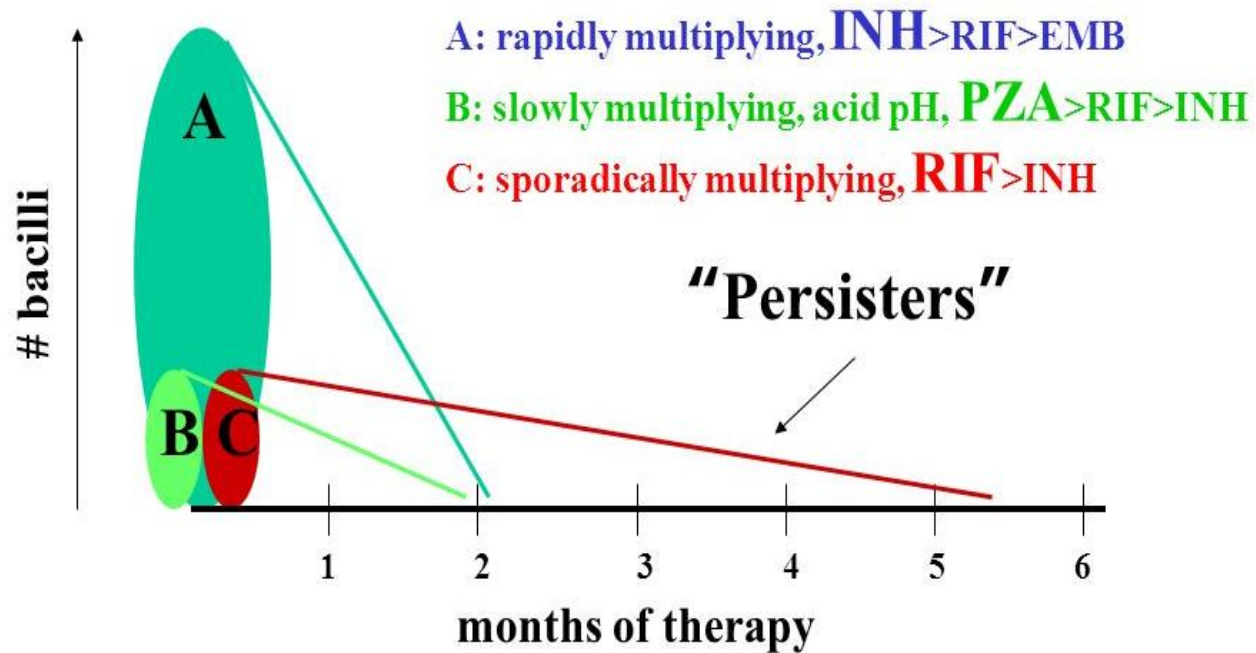
IS CURABLE AND  
PREVENTABLE

*If You are Rundown or have a Cough get a Medical Examination*

Maritime Tuberculosis Educational Committee.



# 항결핵화학요법 : 이론적 배경



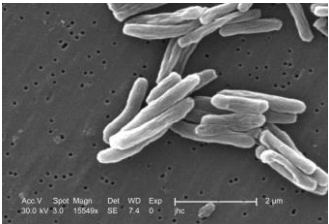
- 살균약제 vs 멸균약제
- 핵심약제 vs 동반약제
- 집중 vs 유지치료기
  
- 처방 결정을 위한 질문
  - 1) 핵심약제는 무엇인가?
  - 2) 몇가지 약제?
  - 3) 치료 기간은?

# 항결핵화학요법의 역사






R. Koch

1882년 결핵균 발견

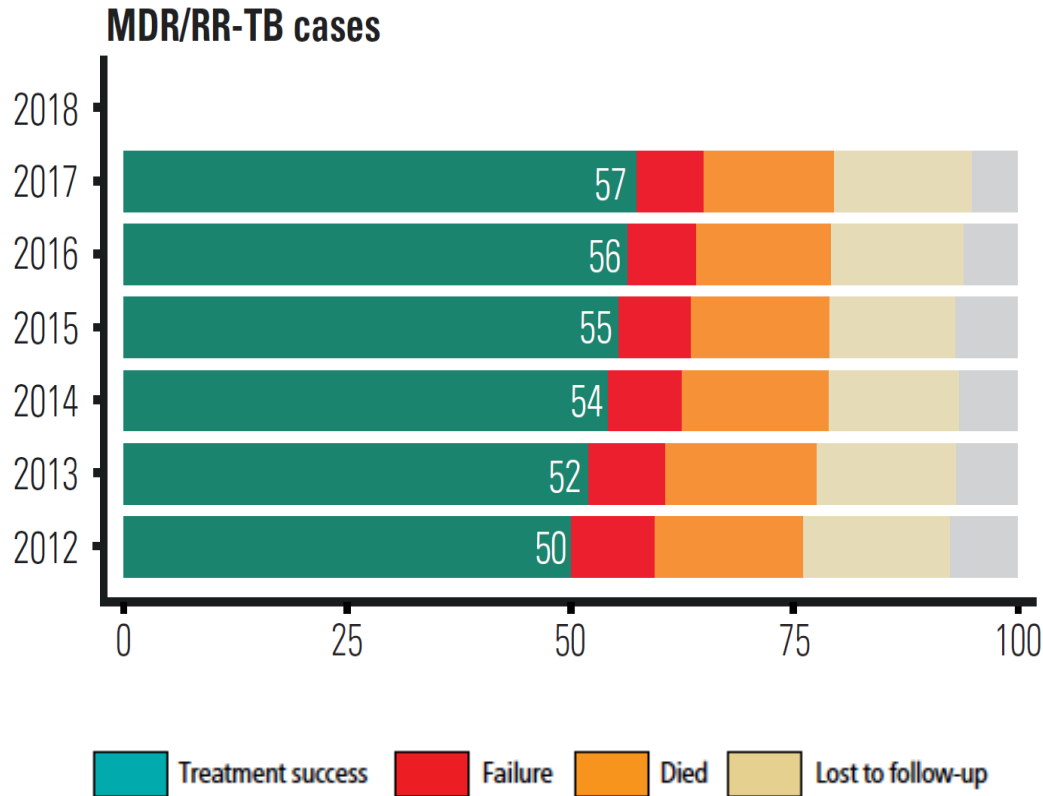


Year	Treatment regimen
1944	SM and PAS
1948	RCT, SM vs PAS vs SM/PAS
1952	Triple therapy, INH/SM/PAS, 24 months
1960s	INH/SM/EMB, 18 months (EMB replace PAS)
1970s	H/R/E/SM, 9 months (RFP add)
1980s	H/R/E/Z, 6 months (PZA add)
1990s	MDR-TB

# WHO 지침의 핵심 변화

	 <b>WHO 2006</b>	 <b>WHO 2011</b>	 <b>WHO 2016</b>
특징	Programmatic management Group 5 classification hierarchy	Rapid DST, RR-TB Evidence based recommendation Based on IPD meta-analysis	Rapid DST, MTBDRs/ Longer vs shorter regimen Group A-D, new drugs
<b>핵심약제</b>	1차 약제	2차 약제 (주사제, 퀴놀론)	2차약제 (퀴놀론, 주사제)
약제 수	4 effective drugs (1 <sup>st</sup> line -> 2 <sup>nd</sup> -line drugs)	4 effective 2 <sup>nd</sup> -line drugs (4 2 <sup>nd</sup> -line drugs + PZA)	5 effective drugs (4 core 2 <sup>nd</sup> -line drugs + PZA)
집중치료기	6 months	8 months	8 months
유지치료기	18 months after conversion	20 months	20 months

# MDR-TB 치료: 획기적 발전이 가능한가?



Global TB Report 2020, WHO



## Current Therapy

- **Old drug**
- Long
- Toxic
- Complicated
- Expensive
- Inadequate

## Future Therapy

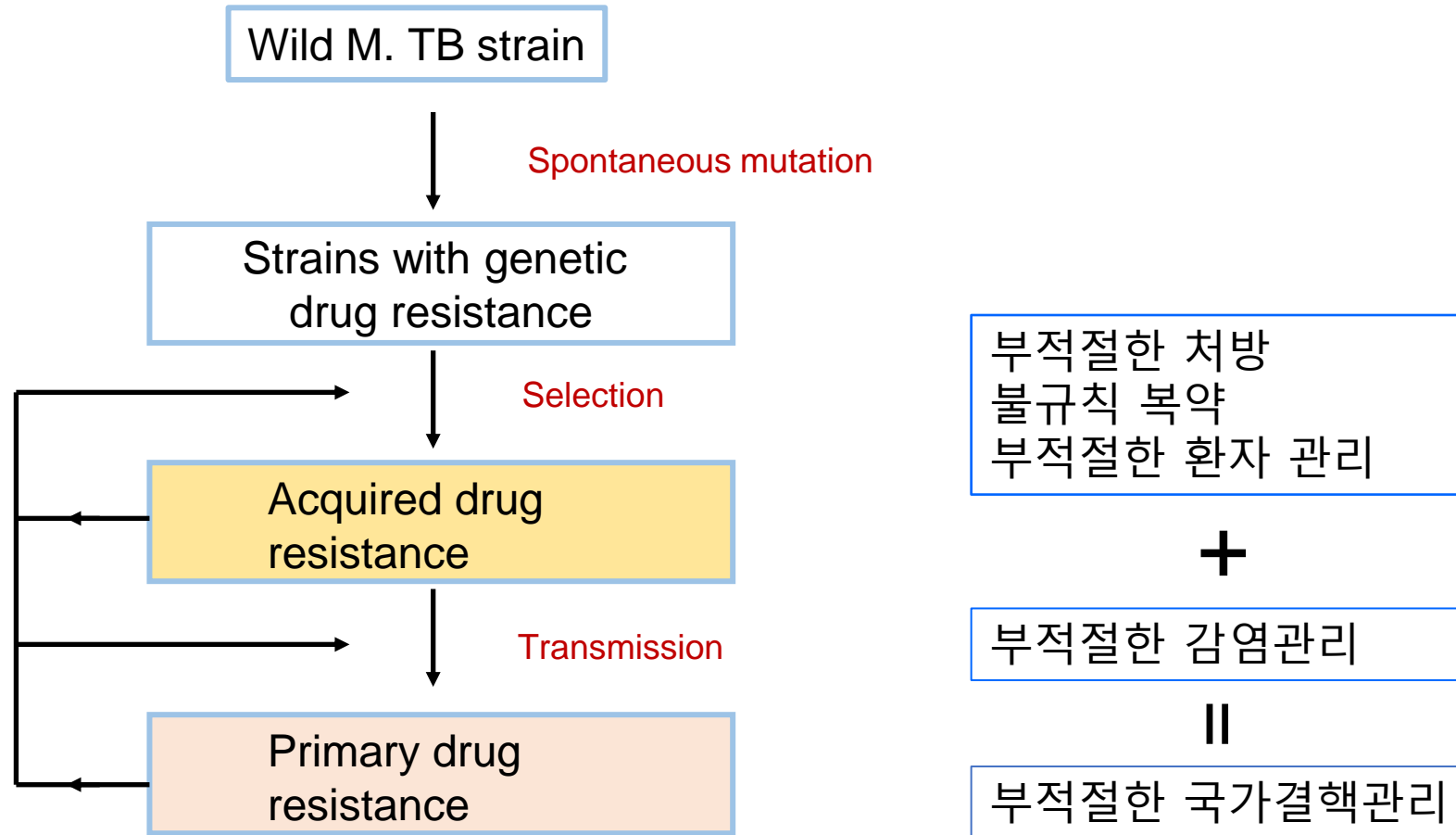
- **New drug**
- Shorter
- Safer
- Simpler
- Affordable
- Effective

# 차례 : MDR-TB 치료

---

1. 변화와 발전
2. 2019 WHO 지침
3. 2020 국내 지침

# 1. MDR-TB: 주된 발생 기전은?



---

# Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis



*Emily A Kendall, Mariam O Fofana, David W Dowdy*

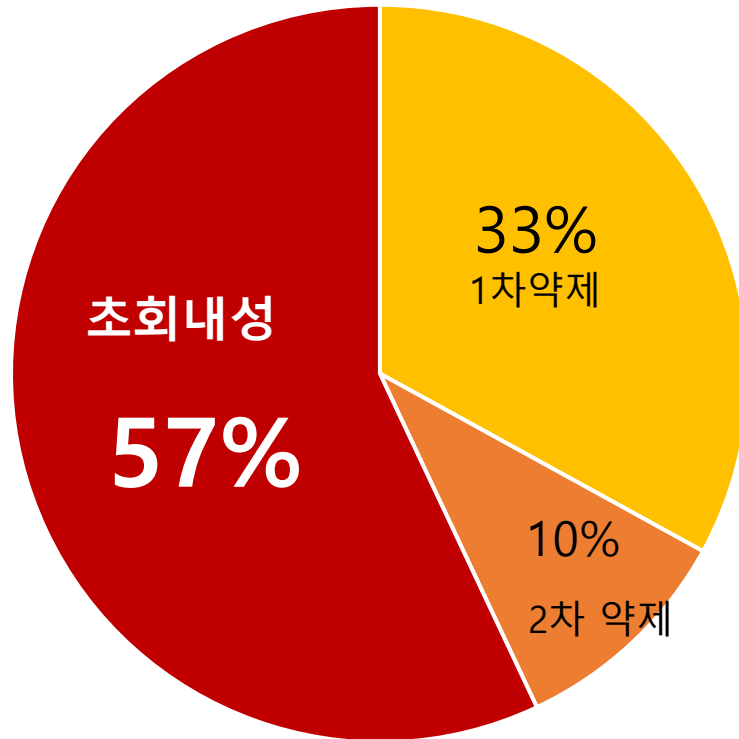
Lancet Respir Med 2015;3:963

- Modeling analysis
- Global estimates of MDR-TB
  - 3.5% among new TB notifications,
  - 20.5% among re-treatment TB notifications

**Transmission 95.9%** (95% UR, 68.0–99.6)  
rather than treatment related acquisition

# 국내 MDR-TB 발생 기전

- 부산, 울산, 경남지역 7개 병원, 2010-2014년, (MDR-TB n=378)

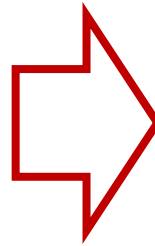


- 임상적 적용  
Universal access to diagnosis  
of MDR-TB

## 2. 신속 감수성진단법 도입



Culture based pDST



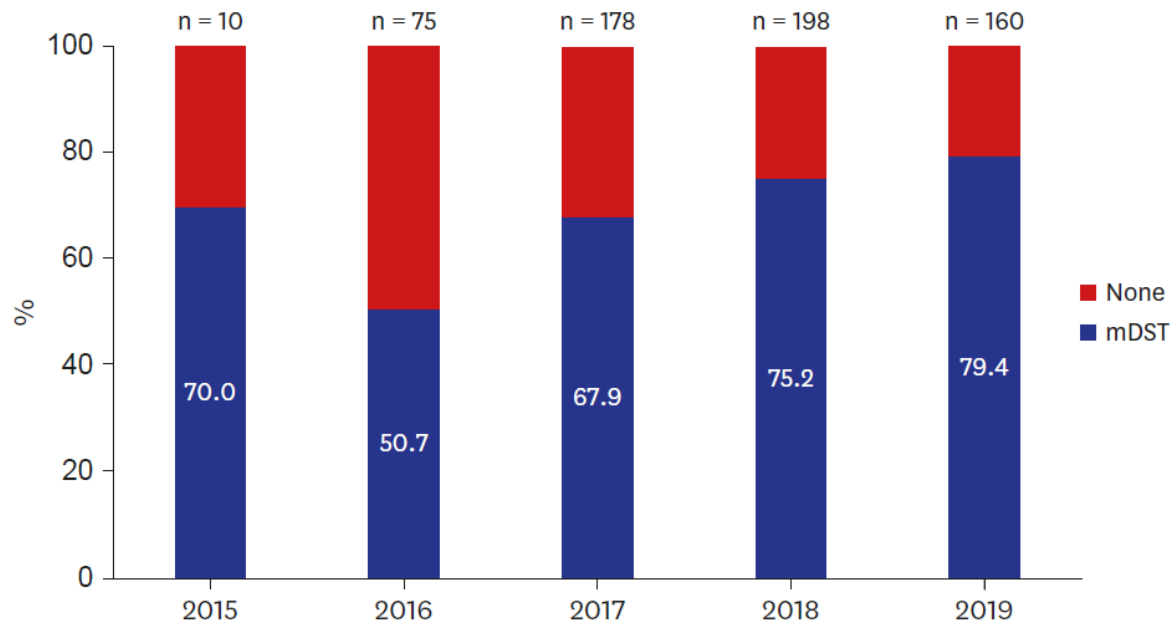
Conjugate control
Amplification control
<i>M tuberculosis complex</i>
<i>rpoB</i> locus control ( <i>rpoB</i> )
<i>rpoB</i> wild type probe 1 ( <i>rpoB</i> WT1)
<i>rpoB</i> wild type probe 2 ( <i>rpoB</i> WT2)
<i>rpoB</i> wild type probe 3 ( <i>rpoB</i> WT3)
<i>rpoB</i> wild type probe 4 ( <i>rpoB</i> WT4)
<i>rpoB</i> wild type probe 5 ( <i>rpoB</i> WT5)
<i>rpoB</i> wild type probe 6 ( <i>rpoB</i> WT6)
<i>rpoB</i> wild type probe 7 ( <i>rpoB</i> WT7)
<i>rpoB</i> wild type probe 8 ( <i>rpoB</i> WT8)
<i>rpoB</i> mutation probe 1 ( <i>rpoB</i> MUT1)
<i>rpoB</i> mutation probe 2A ( <i>rpoB</i> MUT2A)
<i>rpoB</i> mutation probe 2B ( <i>rpoB</i> MUT2B)
<i>rpoB</i> mutation probe 3 ( <i>rpoB</i> MUT3)
<i>katG</i> locus control ( <i>katG</i> )
<i>katG</i> wild type probe 1 ( <i>katG</i> WT1)
<i>katG</i> mutation probe 1 ( <i>katG</i> MUT1)
<i>katG</i> mutation probe 2 ( <i>katG</i> MUT2)
<i>inhA</i> locus control ( <i>inhA</i> )
<i>inhA</i> wild type probe 1 ( <i>inhA</i> WT1)
<i>inhA</i> wild type probe 2 ( <i>inhA</i> WT2)
<i>inhA</i> mutation probe 1 ( <i>inhA</i> MUT1)
<i>inhA</i> mutation probe 2 ( <i>inhA</i> MUT2)
<i>inhA</i> mutation probe 3A ( <i>inhA</i> MUT3A)
<i>inhA</i> mutation probe 3B ( <i>inhA</i> MUT3B)
Coloured marker

Sputum based mDST

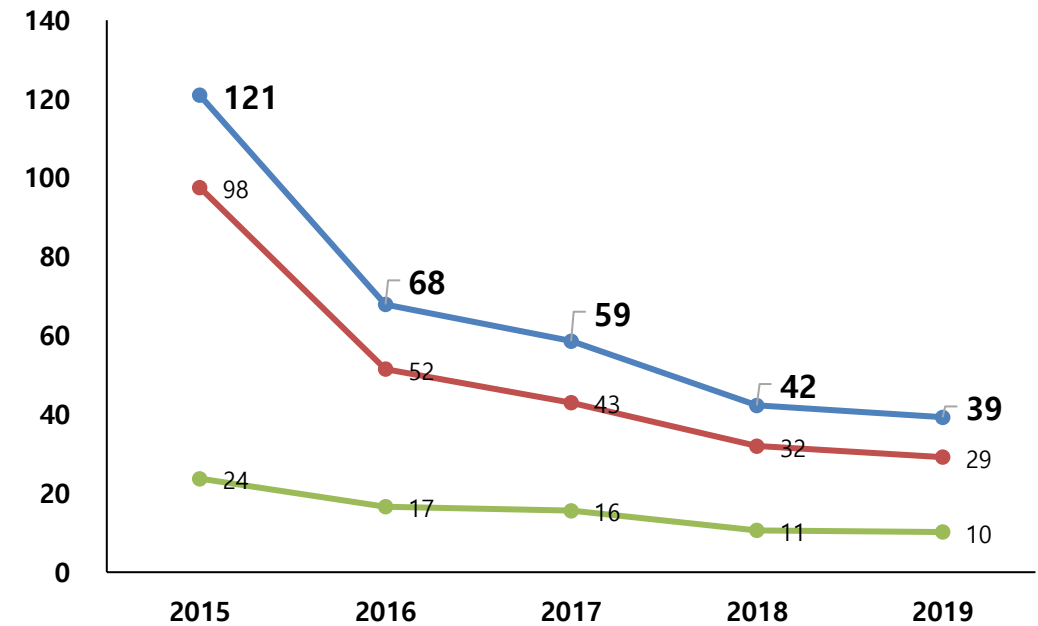
# 국내 mDSTs coverage 추이와 영향

국내 신약사전심의제, 2016.9 – 2019.11, (MDR-TB, n=621)

mDST 시행율 추이



Time to MDR-TB treatment initiation



# 3. 새로운 결핵약제: New & repurposed

베다퀼린



2012년 : FDA  
2015년 5월 : 국내급여

델라마니드



2013년 : EMA  
2015년 11월 : 국내 급여



리네졸리드



클로파지민



카바페넴

# 국내 신약 사용 중간 치료 성적

Favorable outcome, 신약사전심의제, 2016.9 – 2018.2

	no	Total	BDQ	DLM	Both	P value
6 mo	282	89.7%	89.7%	88.9%	91.0%	0.939
12 mo	182	85.2%	82.2%	87.3%	86.8%	0.570
18 mo	70	85.7%	85.2%	80.8%	94.1%	0.402

	no	MDR-TB	Pre-XDR <sub>inj</sub>	Pre-XDR <sub>FQ</sub>	XDR-TB	P value
6 mo	282	91.1%	83.3%	89.3%	91.7%	0.623
12 mo	182	87.3%	66.7%	87.0%	87.5%	0.136
18 mo	70	88.2%	71.4%	82.8%	94.1%	0.453

# 4. 치료기간 단축 : Old & New drugs

## Phase III: STREAM stage 1 trial

- Noninferiority trial, FQ-S SLID-S MDR-TB

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H<sub>high-dose</sub>-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

	Long (20Mo)	Short (9-11Mo)
	N=130	N=253
<b>Favorable</b>	<b>79.8%</b>	<b>78.8%</b>
AE ≥ grade 3	45.4%	48.2%
Death	6.4%	8.5%

Nunn AJ et al. N Engl J Med 2019;380:1201

**Nix**TB

TB ALLIANCE

6 BPaL

- Pretomanid, Bedaquiline, Linezolid for 6 months

	Total	XDR	MDR
	N=75	N=51	N=24
Favorable	89%	88%	92%

Conradie F et al. N Engl J Med 2020;382:893

# 5. 적절한 환자 관리 : 치료 성적 개선

- Taiwan MDR-TB consortium (TMTC)
- Treatment outcomes of MDR-TB, 2007-2016, Taiwan

	TMTC (n=986)	not TMTC (n=216)
Treatment success	82.9% (817)	28.7% (62)
Death	12.8% (126)	58.3% (126)
Failure	0.8% (8)	0.9% (2)
Lost to FU	1.6% (16)	2.8% (6)
Not evaluated	1.9% (19)	9.3% (20)

# MDR-TB 치료는 진화 중이다.

---

- 발생 기전: Transmission - universal access
- 신속 감수성검사 기반의 치료 접근법
- 신약과 repurposed drugs 의 사용 확대
  - 통상 치료 처방의 효과 개선
  - 새로운 단기 처방
- 환자 관리 : 환자 중심, 지역사회 기반

# 차례 : MDR-TB 치료

---

1. 변화와 발전

2. 2019 WHO 지침

3. 2020 국내 지침

## Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis



Lancet 2018; 392: 821-34

- 2009 – 2016.4, 50 studies
- 12,030 MDR-TB patients, Individual patient data meta-analysis



March 2019

June 2020








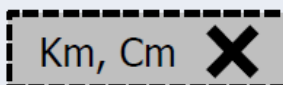
# WHO 개정 지침: 핵심 약제의 변화

2017년 국내 지침

Group	Medicine
제 1 군	H,R,E,Z, Rfb
제 2 군	Km, Am, Cm, Sm
제 3 군	Lfx, Mfx
제 4 군	Pto, Cs, PAS
제 5 군	Linezolid Bedaquiline / Delamanid Clofazimine Imipenem, Meropenem* Amoxicillin/clavulanate* High dose isoniazid

2019년 WHO 지침

Group	Medicine
<b>Group A</b> Include <b>all three</b> medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin or Moxifloxacin
	Bedaquiline 
	Linezolid 
<b>Group B</b> Add <b>one or both</b> medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine 
	Cycloserine or Terizodone
<b>Group C</b> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol
	Delamanid
	Pyrazinamide
	Imipenem/cilastatin or Meropenem
	Amikacin (or Streptomycin) 
	Ethionamide or Prothionamide 
	p-aminosalicylic acid

Km, Cm 

# WHO 개정 지침: 기대와 우려

Lfx (Mfx), Bdq, Lzd, Cs/Cfz

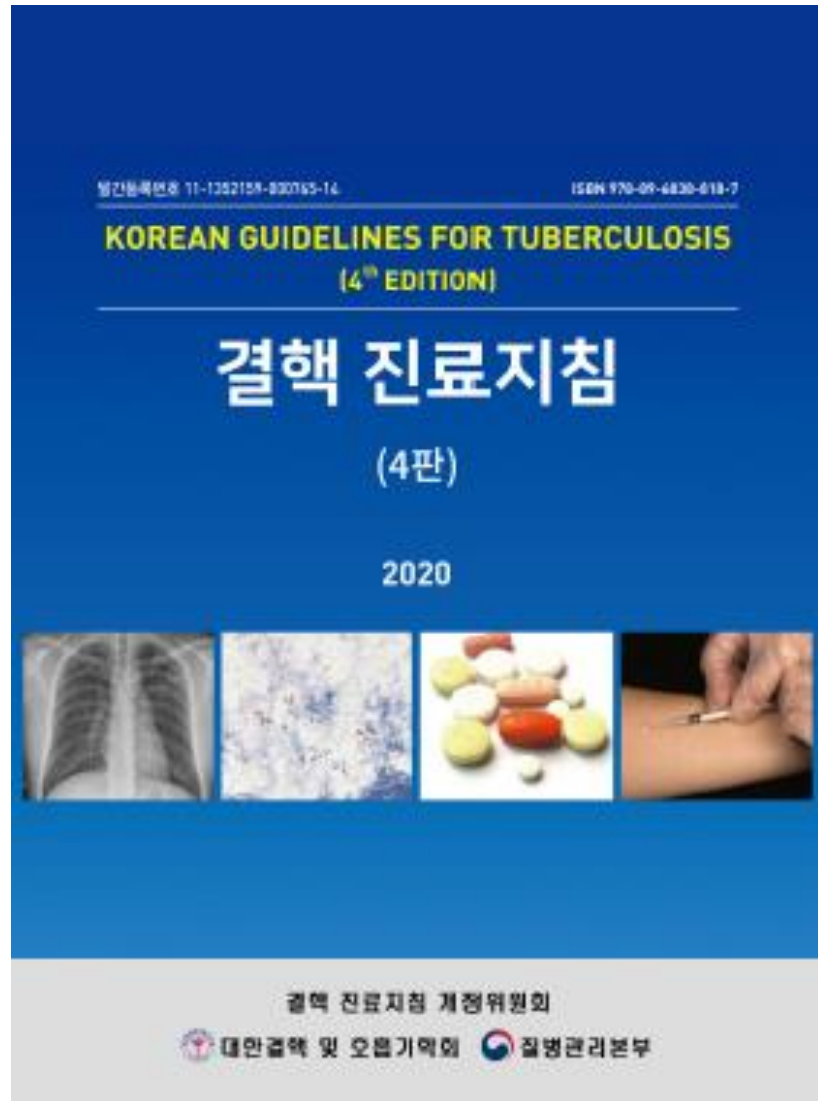


기대	우려
<ul style="list-style-type: none"><li>• 경구약제로만 구성</li><li>• 보다 효과적이고 부작용이 적음</li><li>• 입원, 환자 불편함이 줄어들음</li><li>• 환자 중심 치료</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 아직 근거가 부족함</li><li>• 재정적 부담</li><li>• 기술적, 정책적 지원</li><li>• 부작용 관리: LZD, QT prolongation</li><li>• 신약에 대한 내성 획득과 확산</li></ul>

# 차례 : MDR-TB 치료

---

1. 변화와 발전
2. 2019 WHO 지침
3. 2020 국내 지침

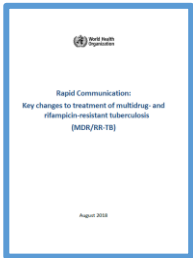


## 약제내성결핵: 중요 변화 내용

1. 신속감수성검사(H,R,FQs) 확대와  
이에 근거한 새로운 치료 접근법
2. 치료 대상 확대 (RR 포함)
3. 결핵 약제 분류 및 우선 순위 변화  
- 신약, Lzd의 전면 사용
4. 전문가 위원회의 역할
5. 환자 관리

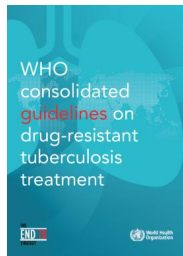
WHO, Rapid communication

2018.8



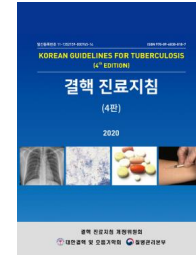
WHO, 2019 guidelines

2019.3



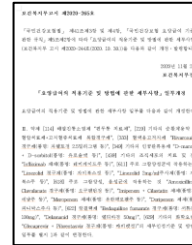
2019.9

공청회



2020.5

국내 MDR-TB 진료지침



2020.12

급여기준 개선

# 급여기준 개정 (2020.12.1)

---

- 신약, 리네졸리드, 카바페넴계 급여 확대
  - 리팜핀 내성, 폐외결핵, 소아 포함
  - 신약의 연속, 초과, 동시 사용
    - #. 델라마니드: 허가사항 초과 범위에 임상적 사유
- 대상: 확진된 리팜핀 내성 결핵
- 사전심의: 모든 신약 사용 환자

# 1. 치료 대상

---

- 다제내성결핵으로 치료해야 하는 대상은 **약제감수성검사\***를 통해 **확진된 리팜핀내성/다제내성결핵 환자**이며, 폐결핵과 폐외결핵을 모두 포함한다.

(\*; 통상적 방법과 분자생물학적 방법을 모두 포함한다)

- 리팜핀내성 결핵과 다제내성결핵은 같은 범주의 치료 대상이다. (부작용으로 리팜핀을 사용할 수 없을 경우 리팜핀내성 결핵에 준하여 치료할 수 있다.)
- 다제내성결핵 환자와 밀접한 접촉력을 가진 환자에서 발생한 결핵은 리팜핀내성이 확인되기 전이라도 다제내성결핵으로 간주하고 치료해야 한다.

## 2. 결핵 약제 분류

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

1. **C1군 배열**은 약제를 선택하는 순위를 의미하지 않는다. 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효과와 부작용을 고려하여 개별화하여 선택한다.
2. **Delamanid**는 bedaquiline을 대체하여 사용할 수 있다.
3. **Amikacin**을 우선 사용한다. Streptomycin은 amikacin을 사용하지 못하고 약제감수성검사에서 감수성을 보이는 조건에서 amikacin을 대체하여 사용할 수 있다. **Kanamycin**은 amikacin을 대체하여 사용할 수 있다.
4. **Imipenem, meropenem**은 반드시 clavulanic acid와 병용 투여해야 한다.

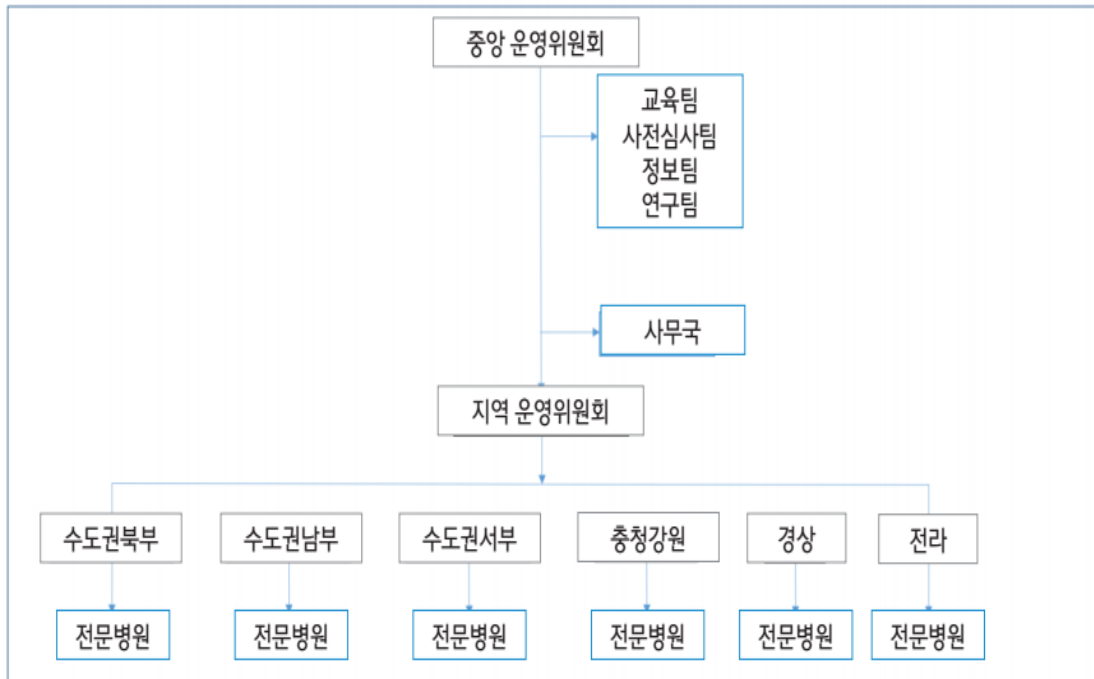
# 3. 치료의 일반 원칙: 환자 관리

---

## 권고요약

- **적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다(IIIA).**
- **다제내성결핵 치료는 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다 (IIIA).**

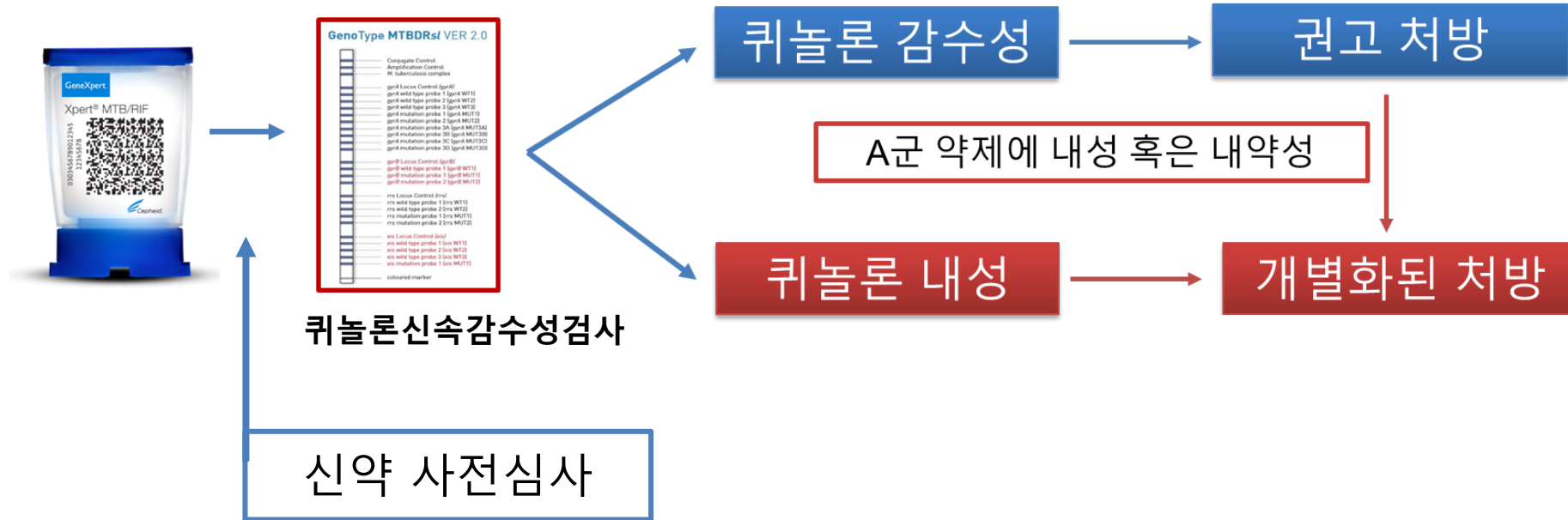
# MDR-TB 컨소시움



1. 다제내성결핵 환자 관리 및 모니터링
2. 전문가 위원회 구성하여 진료 상담 및 모니터링
3. 다제내성결핵 전문의료기관 지정 및 운영
4. 다제내성결핵 전문 의료인 교육
5. 결핵 신약 사전심사 제도 운영(전문가 위원회)
6. 다제내성결핵 코호트 구축 및 운영
7. 단기 치료 운용 연구(operational research) 수행

# 3. 치료 처방의 접근법

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



# ★ 퀴놀론 신속감수성검사 사업

---

- 주관: 질병관리본부
- 검사 대상:  
신속감수성검사 또는 억제감수성검사를 통해 확인된  
이소니아지드 또는 리팜핀 내성 결핵
- 검체: 배양 균주 (액체, 고체)
- 방법: *gyrA*, *gyrB* gene sequencing
- 검사 기관: 녹십자, 서울의과학연구소
- 검사 소요일: 5일
- 시행 기간: 2020년5월 – 2020년12월

# Case 1

## M/51. New case



Day1

결핵균및리팜핀내성신속검사(PCR) (sputum)	
MTB	Detected
Rifampin 내성	Detected
AFB 농축염색 (sputum)	Positive(3+)

Day5

결핵균 신속 내성검사 (RFP, INH) (sputum)	
Rifampin (RMP)	Resistant
Isonizid (INH)	Resistant
rpoB	D516V
kat G	S315T1
inhA	Not detected

Day12

AFB 배양 (sputum)	
AFB 고체배양 subcode	Mycobacterium tuberculosis complex : ( 1
AFB 액체배양 subcode	Mycobacterium tuberculosis complex : (

Day21

gyrA	Mutation Not Detected
gyrB	Mutation Not Detected

## Case 1

M/51. New case



AFB 3+  
X-pert : RIF-R

Day1

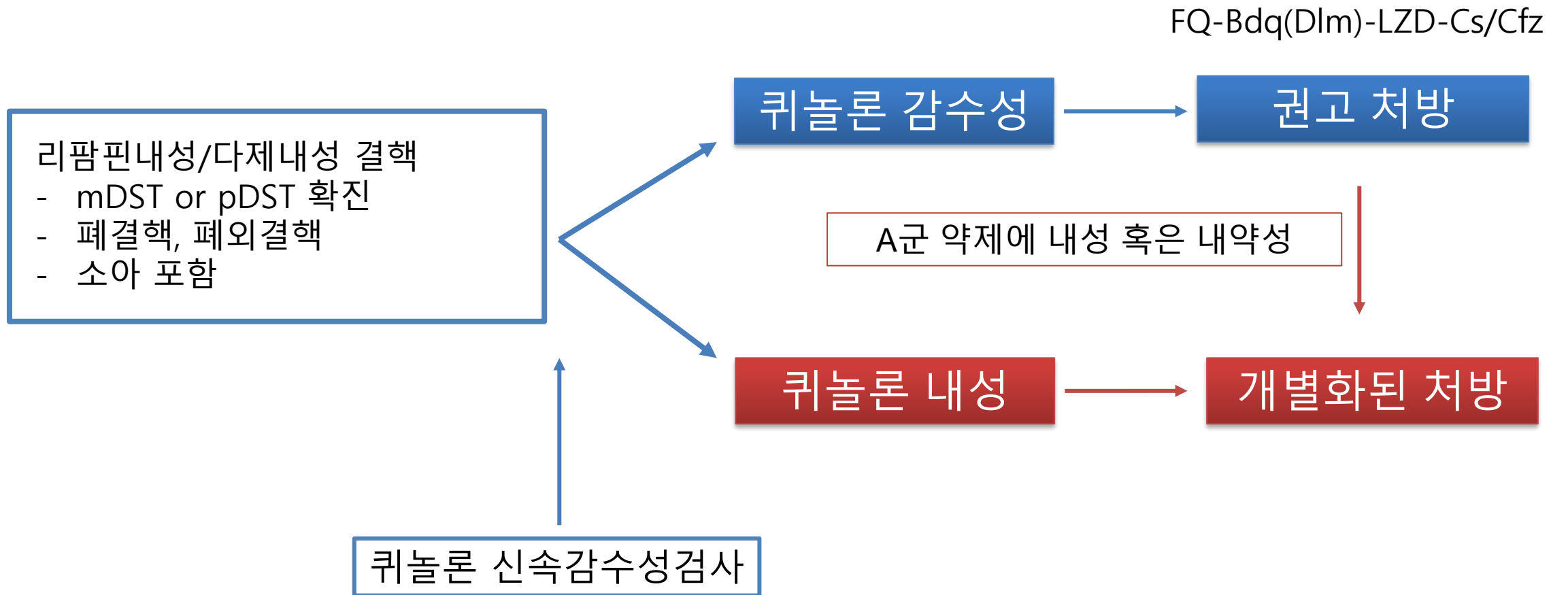
결핵균및리팜핀내성신속검사(PCR) (sputum)	
MTB	Detected
Rifampin 내성	Detected
AFB 농축염색 (sputum)	Positive(3+)

- 치료처방 구성을 위한 질문은?
  - 핵심 약제는 무엇인가?
  - 약제 수와 선정 순서는?
  - 치료 기간은? (집중/유지치료기)
  - 신약 사용 기간은?
  - 두가지 신약의 연속 혹은 동시 사용?

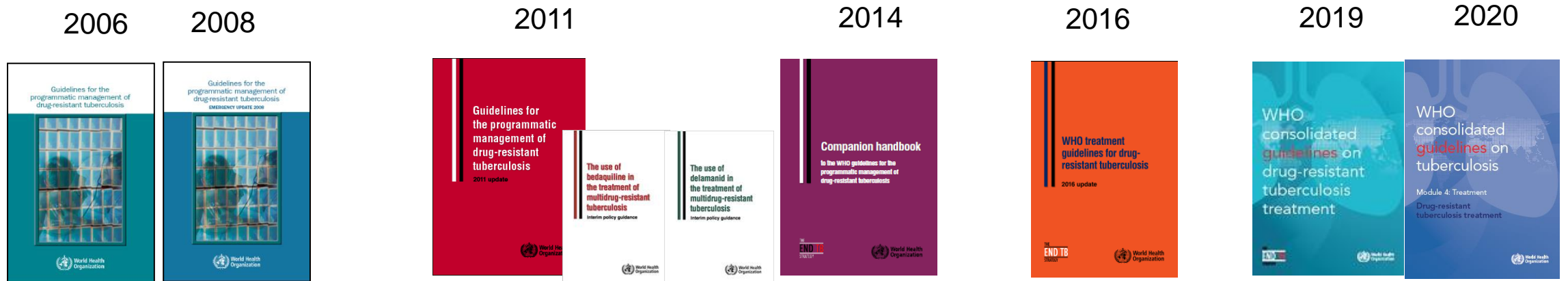
# 요약: 치료 처방의 구성 원칙

	퀴놀론 감수성	퀴놀론 내성
<b>효과적인 약제 수</b>		
집중치료기	최소 4가지 ★	최소 5가지
유지치료기	최소 3가지	최소 4가지
<b>약제 선정 순서</b>	A군 → B군 → C1군 → C2군 (A군 3가지 약제는 가능한 모두 포함한다.)	
<b>신약 동시/연속사용</b>	A,B,C1군 만으로 효과적 처방이 구성되지 않을 때	
<b>치료 기간</b>	18-20개월 (배양 음전시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다.)	

# 요약: 국내 다제내성결핵 치료



# MDR-TB 치료 : 향후 변화는?



# Clinical Trials : Towards all-oral and shorter regimens

Trial	Regimen	Duration	Promoter	Completed
MDR-END	Dlm-Lzd-Lfx-Z	9-12 Mo	SNUH	2021
Nix	Pa-Bdq-Lzd	6-9 Mo	TB Alliance	2019
ZeNix	Pa-Bdq-Lzd (dose-ranging)	6-9 Mo	TB Alliance	2021
STREAM 2			IUATLD	2021
TB PRACTECAL	B: Bdq-Pa-Lzd-Mfx C: Bdq-Pa-Lzd-Cfz D: Bdq-Pa-Lzd	6 Mo	MSF	2022
endTB	A: Bdq-Lzd-Mfx-Z B: Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z C: Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z D: Dlm-Cfz-Lfx-Lzd-Z E: Dlm-Cfz-Mfx-Z	9 Mo	MSF. PIH	2022
endTB-Q	Bdq-Dlm-Cfz-Lzd	6-9 Mo	MSF. PIH	2022
SimpliciTB	Bdq-Pa-Mfx-Z	6 Mo	TB Alliance	2022
BEAT-tuberculosis	Bdq-Lzd-Dlm-(Cfz)-(Lfx)	6 Mo	USAID	2023

# 1950s vs 2020s

