

2026 No. 1

| 2026. 3. 30 |



MDR-TB Consortium Newsletter

Contents

- 02** I. 폐외결핵 진단을 위한 Xpert MTB/RIF Ultra 검사 활용
- 10** II. 신약 사전심사사례
- 11** III. MDR-TB 문헌 review



I. 폐외결핵 진단을 위한 Xpert MTB/RIF Ultra 검사 활용

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과 성홍섭

서론

결핵은 여전히 전 세계적으로 가장 큰 감염병 부담 중 하나이다. COVID-19 팬데믹으로 인한 진단과 치료의 공백 이후 결핵 신고 건수는 일정 부분 회복되었으나, 실제 발생과 진단 사이의 간극, 약제내성 결핵, 취약집단에서의 높은 사망은 여전히 중요한 과제로 남아 있다(1). 특히 폐외결핵(extrapulmonary tuberculosis, EPTB)은 어느 장기에서나 발생할 수 있어 임상 양상이 비특이적이며, 병변 내 균량이 적은(paucibacillary) 경우가 많아 의심은 하지만 확진이 늦어지는 대표적 임상 문제로 지속되어 왔다(2).

국내에서도 2024년 신고 자료 기반 분석에서 EPTB가 전체 결핵의 약 21.5%를 차지하는 것으로 보고되었다(3). EPTB 진단이 어려운 핵심 이유는 검체의 제약에 있다. 검체 채취 자체가 침습적일 수 있고, 확보 가능한 검체량이 제한적이며, 균량이 적어도 말과 배양의 민감도가 떨어진다. 또한 배양은 결과 보고까지 수 주가 소요된다. 이러한 시간 지연은 결핵성 뇌수막염과 같은 중증 EPTB에서 예후를 악화시킬 수 있고, 비특이적 영상 및 조직 소견만으로는 치료 결정을 내리기에 근거가 부족해 임상가가 근거와 속도 사이에서 딜레마를 겪게 한다(4).

WHO는 결핵 진단에서 신속 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAAT)를 핵심 축으로 지속 권고해 왔으며, 2025년 지침에서는 저복잡도 자동화 NAATs (low-complexity automated NAATs, LC-aNAATs)로 분류되는 Xpert 플랫폼과 Truenat의 역할을 보다 체계적으로 정리하였다(4). Truenat은 근거 축적 수준이 상대적으로 적고 국내에 도입되어 있지 않아, 우리나라에서 LC-aNAATs는 사실상 Xpert 플랫폼을 지칭하는 경우가 많다. Xpert MTB/RIF와 Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra)는 약 2시간 내 결핵균군(Mycobacterium tuberculosis complex, MTBC)을 검출함과 동시에 리팜피신 내성을 탐지할 수 있어, 조기 확진과 초기 치료 전략을 임상 현장에서 현실화한 대표적 플랫폼이다. 특히 Xpert Ultra는 검출한계를 개선함으로써 도말 음성 및 저균량 검체에서 더 높은 민감도를 기대할 수 있어, 전통적으로 진단이 어려웠던 EPTB에서 임상적 파급효과가 크다. WHO는 2017년 3월 이후 결핵 진단에서 Xpert MTB/RIF를 대체하여 Xpert Ultra 사용을 권고해 왔다(5). 2017년 WHO 전문가 견해에서 Xpert Ultra는 성인 및 소아의 결핵 의심 환자에서 초기 진단검사로 활용될 수 있으며, 선택된 폐외 검체(뇌척수액, 림프절, 조직 검체 등)에서도 적용이 가능하다는 점을 명시하였다(5).

따라서 EPTB에서 Xpert Ultra의 가치는 민감도 향상에만 있지 않고, 검체별 전처리, 'trace' 결과 해석, 리팜피신 내성 결과를 후속 검사와 치료로 연결하는 방식까지 포함한 실무 적용 전략으로 평가되어야 한다. 특히 조직 검체는 균질화 등 검체 전처리와 오염 관리가 필요해 기관별 표준화 수준에 차이가 생길 수 있다(4,6). 이 글에서는 Xpert MTB/RIF 대비 Xpert Ultra의 검출한계 개선과 저균량 검체에서의 민감도 향상을 간단히 소개하고, 2025년 WHO 지침의 EPTB에서 LC-aNAATs 권고를 요약한 뒤, WHO Xpert MTB/RIF implementation manual (2014)을 바탕으로 검체별 전처리 방법을 정리하려고 한다(4,6). 또한 'trace' 결과는 WHO 근거 합성에서 양성으로 포함되며, 결핵성 뇌수막염에서 'trace' 비율이 높다는 점을 근거로 호흡기 검체와 달리 저균량 EPTB (뇌수막염, 소아, 면역저하 등)에서는 진단에 유용할 수 있음을 정리하고, 리팜피신 내성 결과의 해석을 함께 정리하려고 한다.



Xpert MTB/RIF와 Xpert Ultra의 비교

Xpert Ultra는 MTBC 검출 표적을 단일 유전자에만 의존하던 기존 Xpert MTB/RIF와 달리, 다중 복제 삽입서열(multi-copy insertion elements)인 IS1081과 IS6110을 결핵균 표적으로 사용한다. 이로 인해 검출한계가 Xpert MTB/RIF (112.6 CFU/mL)보다 낮은 15.6 CFU/mL로 개선되어, 저균량 검체-특히 도말 음성 및 폐외 결핵 검체-에서 민감도 향상을 기대할 수 있다 (7). 또한 Xpert Ultra는 반정량(semi-quantitative) 결과에 'trace' 범주를 추가로 제공하는데, 이 경우 리팜피신 내성(RIF-R) 판정은 불확정(indeterminate)으로 보고된다. 검사 소요 시간은 80분 미만으로, 임상 현장에서 신속한 진단 의사결정에 유리하다.

2025년 개정된 WHO 통합 결핵 진료지침에서 EPTB 진단에서 LC-aNAATs의 권고 사항

1. 결핵성 뇌수막염

- 1) 대상: 결핵성 뇌수막염이 의심되는 모든 환자(성인, 소아, HIV 환자)
- 2) 검체/검사: CSF에서 LC-aNAATs를 초기 진단검사로 사용
- 3) 비교: AFB 도말/배양 검사보다 우선. 가능하면 배양을 병행하여 진단 및 내성 결핵균 검출 기회를 높임
- 4) 권고 강도/근거 수준: Strong recommendation/moderate certainty
- 5) 근거: CSF에서 LC-aNAATs의 민감도/특이도: 88.2%/96.0% (16개 연구, n = 1,684)

2. 결핵성 뇌수막염을 제외한 EPTB

- 1) 대상: EPTB가 의심되는 모든 환자(성인, 소아, HIV 환자)
- 2) 검체/검사 및 근거: 아래 검체에서 LC-aNAATs를 초기 진단검사로 사용
 - (1) 림프절(흡인액/액체): 민감도 85.3%, 특이도 74.1% (9개 연구, n = 445)
 - (2) 흉막 조직: 민감도 80-100%, 특이도 75-86% (2개 연구, n = 105)
 - (3) 흉수: 민감도 74.0%, 특이도 88.1% (13개 연구, n = 1,041)
 - (4) 관절액: 민감도 96.6%, 특이도 91.1% (3개 연구 n = 126)
 - (5) 복수: 민감도 33-67%, 특이도 94-100% (3개 연구, n = 69)
 - (6) 심낭액: 민감도 84%, 특이도 86.6% (3개 연구, n = 202)
- 3) 비교: AFB 도말/배양 검사보다 우선. 가능하면 배양을 병행하여 진단 및 내성 결핵균 검출 기회를 높임
- 4) 권고 강도/근거 수준: Strong recommendation/관절액, 심낭액은 low certainty; 흉수, 흉막조직, 림프절 흡인액, 복수는 very low certainty



Xpert Ultra 검사 시 검체 전처리 방법(6)

1. CSF (pleural fluid, ascites, pericardial fluid, urine, synovial fluid 등의 액체 검체의 경우에도 CSF 검체 전처리 원칙을 따름)

1) CSF가 5 mL 초과인 경우

- (1) CSF 전량을 15 mL conical tube에 옮긴 뒤, $3,000 \times g$ 에서 15분 원심분리
- (2) 생물학적 안전상자 내에서 상층액을 항산균 소독제가 들어 있는 폐기통에 조심히 버림
- (3) 침전물에 Xpert Sample Reagent (XSR)를 넣어 최종 부피가 2 mL가 되도록 재현탁하여 검사 지침서대로 검사

2) CSF가 1-5 mL인 경우: 이 경우에도 가능하면 원심분리 후 검사를 권장함

- (1) CSF와 XSR을 동일 부피(1:1)로 최종 부피 2 mL가 되게 혼합
- (2) 혼합액 2 mL를 검사 지침서대로 검사

3) CSF가 0.1-1 mL인 경우: CSF에 XSR을 추가하여 최종 부피가 2 mL가 되도록 맞추(재현탁/혼합) 후 검사 지침서대로 검사

4) CSF가 0.1 mL 미만인 경우(<0.1 mL): Xpert MTB/RIF 검사에 필요한 검체량이 부족하여 검사 불가(insufficient sample)

2. 림프절 세침흡인

- 1) 멸균 용기에는 멸균 생리식염수 1 mL 또는 멸균 인산완충액 1 mL를 미리 넣어둠
- 2) 세침 흡인 후 바늘과 주사기 안의 검체를 멸균 용기에 씻어내듯 배출
- 3) 혼합액 중 0.7 mL에 XSR 1.4 mL (2배 부피)를 추가하여 검사 지침서대로 검사

3. 림프절 조직 및 기타 조직 검체 전처리(Xpert Ultra 검사만 할 때)

- 1) 멸균 핀셋 및 가위를 사용하여 조직을 작게 잘게 자름
- 2) 멸균 인산완충액(PBS) 0.5 mL 첨가(WHO technical manual에서는 2 mL을 첨가하게 되어 있으나, 국내에서 많이 사용하는 마이크로튜브와 절굿공이(pestle, 그림 1)의 용량을 고려하여 0.5 mL을 우선 첨가)
- 3) 절굿공이를 사용하여 덩어리 없이 균질한 현탁액이 될 때까지 충분히 갈아줌
- 4) 멸균 인산완충액을 0.5 mL 추가로 첨가하여 총 1 mL이 되게 한 후 vortex 혼합
- 5) 균질화된 검체 중 약 0.7 mL를 멸균 튜브로 옮김. 충분히 균질화되지 않은 조직 덩어리(clump)는 옮기지 않도록 함
- 6) 0.7 mL 균질화 검체에 XSR 1.4 mL를 첨가
- 7) 튜브를 10초 이상 vortex 혼합 후 실온에서 10분 반응



그림 1. (왼쪽) 마이크로튜브에 든 절굿공이. (가운데) 검체를 넣음. (오른쪽) 0.5 mL PBS 첨가 후 균질화시킴. 균질화 후 절굿공이를 제거하고 0.5 mL의 PBS를 더 첨가. 전 과정은 생물학적 안전상자 내에서 시행

8) 튜브를 10초 이상 vortex 혼합 후 실온에서 추가 5분 반응 후 2 mL을 검사 지침서대로 검사

4. 대변 검체

- 1) 대변 0.8-1 g과 XSR 8 mL 혼합
- 2) 30초간 강하게 흔든 후 실온에서 10분 둠
- 3) 다시 30초간 강하게 흔든 후 실온에서 10분간 침전(sedimentation)
- 4) 침전물을 건드리지 않도록 주의하면서 상층액 2 mL를 Xpert 카트리지에 옮겨 담아 검사

특정 EPTB에서의 진단 고려사항

1. 장결핵(intestinal tuberculosis)

장결핵은 내시경 생검 조직에서 균량이 매우 적고 병변 분포가 불균질하여, Xpert 플랫폼의 민감도가 대체로 낮은 것으로 보고되었다. 2024년 메타분석에서 Xpert MTB/RIF의 장결핵 진단 성능은 민감도 48%, 특이도 99%로 요약되었고, 연구 간 이질성이 컸다(8). 2026년 체계적 문헌고찰/메타분석에서도 내시경 생검 조직 기반 검사들의 민감도가 전반적으로 낮았으며, Xpert MTB/RIF의 민감도는 29%로 제시되었다(9). 따라서 장결핵 의심 환자에서 Xpert 플랫폼 양성은 높은 특이도에 근거해 ‘rule-in’에 유리하지만, 음성만으로 결핵을 배제하기는 어렵다. 장결핵 진단을 위해서는 Xpert 플랫폼 단독보다 조직병리검사, AFB 도말 및 배양을 함께 시행하는 전략이 필요하다.

미생물 검사용으로 의뢰된 대장 생검 검체는 AFB 도말과 배양을 함께 수행하기 위해 오염 제거(decontamination)가 필요하다. 생검 조직은 위의 조직 검체 전처리 방법에 따라 전처리한 뒤, NaOH-NALC법으로 오염 제거를 시행하고 멸균 인산완충액으로 중화한 후 농축하여 최종 1.5 mL를 남긴다. AFB 도말, 고체배지 배양, 액체배지 배양을 위해 1 mL을 남긴 뒤 0.5 mL를 XSR 1.5 mL와 혼합하여 제조사의 검사 지침서대로 검사한다(오염 제거 및 농축 후 재부유한 검체와 XSR의 혼합 비율 1:3).



2. 간 결핵(hepatic tuberculosis)

간 결핵은 대개 전신 파종성 결핵(miliary tuberculosis)의 일부로 간에 침범해 다발성 미세 병변을 형성하지만, 드물게는 국소 병변으로서 간 결핵종(hepatic tuberculoma)이나 결핵성 간 농양(tuberculous liver abscess) 형태로 나타나 폐 등 다른 장기에 뚜렷한 활동성 결핵 소견 없이도 간 병변이 먼저 발견될 수 있다. 간 결핵의 영상 소견은 종양이나 비특이적인 염증 또는 농양과 감별이 어려운 경우가 많아 조직병리검사가 진단에서 중요한 경우가 많다. 특히 육아종성 염증과 괴사가 확인되면 결핵을 강하게 시사하지만, 조직의 AFB 염색은 음성인 경우가 흔하여 조직병리검사 단독으로 확진이 어려울 수 있다.

간 결핵에서 Xpert 플랫폼의 근거는 아직 제한적이지만, 소규모 후향 연구나 증례 수준의 보고에서 간 생검 검체 또는 생검에서 얻은 액상 검체로 Xpert MTB/RIF가 양성인 사례들이 보고되어 진단 보조 도구로 활용 가능성이 있다(10). 따라서 간 결핵이 의심되는 상황에서는 조직병리검사, AFB 도말과 배양, Xpert Ultra를 가능한 범위에서 병행하는 전략이 합리적이다. 그러나 간 병변의 세침흡인은 검체량이 제한적인 경우가 많아 모든 검사를 동시에 수행하기 어려울 수 있다. 이때는 Xpert Ultra를 우선 시행하여 신속한 'rule-in' 근거를 확보하고(특히 양성의 임상적 효용이 큼), 잔여 검체가 있다면 AFB 도말 및 액체배지 배양까지 연계하는 방향이 현실적이다. 배양 및 추가 약제감수성검사는 리팜피신 외 항결핵제 내성 평가에 여전히 중요하다는 점도 함께 고려한다. 간 생검 조직의 검체 전처리는 위의 조직 전처리 원칙(기계적 분쇄 및 균질화 후 clump를 피함)을 따르는 것이 타당하며, 배양을 함께 시행할 수 있다면 XSR을 넣기 전에 검체를 먼저 분주해 두어야 한다.

3. 뼈와 관절 결핵(bone and joint tuberculosis, BJTb)

BJTB는 병변 내 균량이 적고 검체가 제한적이며, 배양은 민감도와 시간 지연의 한계가 있어 진단이 어려운 대표적 EPTB 이다. Xpert 플랫폼은 수술로 얻은 조직 또는 농 검체에서 BJTb 진단에 유용한 것으로 보고되었으며, 2019년 메타분석에서 복합 진단 기준 표준(composite reference standard, CRS) 대비 민감도 81%, 특이도 99%로 요약되어 전반적으로 좋은 진단 성능을 보였다(11). Zhou 등의 연구에서는 수술로 절제한 조직을 이용했을 때 배양 대비 민감도 92.9%로 높게 보고되었고, 특히 조직 유형에 따라 양성률이 달라질 수 있어 건락괴사 조직이나 골괴사 조각(sequestrum)보다 육아조직(granulation tissue)에서 Xpert 플랫폼의 양성률이 유의하게 높았다고 보고하였다(12). 따라서 BJTb 의심 환자에서는 가능한 경우 조직병리검사, AFB 도말과 배양, Xpert Ultra 검사를 실시하되, 검체의 양이 제한적이라면 임상적으로 즉시성이 높은 Xpert Ultra를 우선 적용하여 신속한 'rule-in' 근거를 확보하고, 잔여 검체로 배양(가능하면 액체배지)을 연계하는 전략이 현실적이다.

검체 전처리는 검체 형태에 따라 달리 적용한다. 액상 검체, 세침흡인액, 연조직은 위에서 소개한 지침을 따르되, 골 조직(피질골 조각, sequestrum 등)은 섬유성 조직보다 기계적 분쇄가 어렵고 불충분한 균질화는 Xpert Ultra 검사의 위음성과 검사 재현성 저하로 이어질 수 있다. 따라서 골 성분이 많은 검체에서는 bead beater/bead mill 기반의 강력한 기계적 분쇄를 고려할 수 있으며(그림 2), 이때는 검체 특성에 따라 스테인리스 스틸 비드, 세라믹/지르코니아 계열 비드(예: zirconium oxide, large ceramic), garnet 비드 등을 활용해 분쇄 효율을 높이는 접근이 필요하다. 균질화 후에는 큰 덩어리를 제외한 균질 현탁액을 취해 제조사의 검사 지침서에 따라 검사한다.



그림 2. 왼쪽부터 스테인레스 스틸 비드, 비드를 넣은 마이크로 튜브, FastPrep 24 bead beater

Xpert Ultra ‘trace’ 결과의 해석

Xpert Ultra에서 ‘trace’는 MTBC가 매우 낮은 수준으로 검출된 최저 반정량 범주를 의미한다. 다중복제 표적을 검출하는 프로브 중 하나 또는 둘 모두가 Ct값 37 미만으로 양성인면서, 동시에 *rpoB* 프로브는 Ct값 40 미만으로 양성인 것이 1개 이하일 때 ‘MTB trace detected; RIF resistance indeterminate’로 보고되도록 설계된 결과이다(5). MTBC 검출과 관련하여, Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB 등 분자 신속진단검사에서 보고되는 ‘MTB detected’ (high/medium/low/very low) 및 Xpert Ultra의 ‘trace’는 모두 세균학적 확진(bacteriological confirmation)으로 간주한다(13). Xpert Ultra ‘trace’의 임상적 의미와 후속 조치는 검체(폐 또는 폐외), HIV 감염 여부 및 소아 여부, 최근 5년 이내 결핵 치료력에 따라 달라질 수 있다. WHO 운영지침은 ‘trace’가 보고되면 연령, HIV 감염 여부, 최근 5년 이내 결핵 치료력, 검체가 폐 또는 폐외인지 등을 먼저 재확인하도록 권고한다(13). 특히 HIV 감염자, 소아, 그리고 CSF-림프절-조직 등 폐외 검체에서의 ‘trace’는 진양성(true positive)으로 간주하여 임상적 의사결정(치료 시작 포함)에 활용할 수 있다고 제시한다(13). 반면 HIV 음성이면서 증상이 있는 성인에서 최근 5년 이내 결핵 치료력이 있는 경우, ‘trace’ (및 일부 ‘very low’)는 활동성 결핵이 아니라 비생존균(non-viable bacilli) DNA에 의한 신호일 수 있으므로, “trace = 활동성 결핵”으로 단정하지 말고 임상 재평가와 추가 검사(영상, 배양 검사 등)를 통해 재활성화, 재발, 재감염 가능성을 포함해 판단하도록 권고한다(13). 치료 개시 여부는 가용한 모든 정보와 임상적 판단에 근거해 결정해야 한다. 또한 ‘trace’에서는 리팜피신 내성을 판단할 수 없으므로, 배양 및 표현형 약제감수성검사 등 추가 검사로 리팜피신 내성 여부를 확인/배제해야 한다. Dowling 등은 ‘trace’ 결과에서 결핵균 배양 양성을 예측하는 독립 변수로 폐외 검체, 과거 결핵 병력 없음, 결핵을 시사하는 증상을 제시하여, EPTB이면서 치료력이 없고 증상이 동반된 상황에서 ‘trace’의 임상적 신뢰도가 높아질 수 있음을 보여주었다(14).



리팜피신 내성 결과의 해석

리팜피신 내성(RIF-R) 검출에서 Xpert Ultra는 결핵균이 ‘trace’가 아닌 형태로 검출되었을 때에만 *rpoB* 표적의 용융온도(melt temperature, T_m) 프로파일을 이용해 내성 여부를 판정한다. 결핵균이 검출되고(trace 제외) 4개의 *rpoB* 프로브 모두에서 야생형(wild type) 프로파일에 해당하는 T_m 피크가 확인되면 리팜피신 내성은 없는 것으로 판단한다. 반대로 결핵균이 검출되고(trace 제외) 4개의 *rpoB* 프로브 모두에서 T_m 이 확인되면서 그중 최소 1개 프로브가 변이형(mutant) T_m 프로파일을 보이면 RIF-R로 판정한다.

2025년 개정된 WHO 통합 지침(진단 모듈)에 따르면, EPTB에서 리팜피신 내성 판정이 가능한(non-trace) 경우 리팜피신 내성 진단 정확도는 매우 높다. 폐외 검체에서 LC-aNAATs로 RIF-R을 진단하는 성능은 민감도 100.0% (95% CI, 93.4-100.0), 특이도 99.4% (95% CI, 92.1-100.0) (13개 Xpert Ultra 연구, $n = 446$)로 요약되었고, 근거 확실성은 높다고 정리돼 있다(4).

MTBC가 검출되었더라도 ‘RIF indeterminate’이 보고되면(예: trace 결과) 리팜피신 감수성 정보는 공백이므로, 가능하면 배양 및 표현형 항결핵제 감수성 검사 또는 추가 분자 내성검사로 리팜피신 내성 여부를 확인/배제해야 한다. 특히 EPTB는 배양 양성률이 낮아, 상황에 따라 추가 분자 내성검사를 함께 고려할 수 있다.

‘RIF resistance detected’는 *rpoB* 변이형 T_m 패턴을 근거로 한 결과이므로, 환자의 내성 위험도(재치료, 실패, 리팜피신 내성 결핵 환자와의 접촉력 등)와 함께 해석하고, 추가 분자 내성검사 및 가능하면 표현형 항결핵제 내성검사로 내성 여부와 범위를 확인하는 것이 필요하다.

결론

Xpert Ultra는 다중복제 표적을 이용해 기존 Xpert MTB/RIF보다 검출한계를 낮추고, 저균량 검체에서 민감도를 향상시킨 LC-aNAATs로서 EPTB 진단에서 중요한 역할을 한다. 2025년 WHO 통합 지침에서 결핵성 뇌수막염을 포함한 주요 EPTB 검체에서 LC-aNAATs를 초기 진단검사로 권고하며, 특히 결핵성 뇌수막염 등 중증 형태의 EPTB에서 신속한 진단과 치료 개시에 기여한다. EPTB에서 Xpert Ultra의 임상적 효과를 극대화하려면 검체 유형별 전처리 표준화와 결과 해석 원칙 정립이 필수적이다. 조직 검체는 균질화 및 오염 관리가 결과 신뢰도를 좌우하며, ‘trace’ 결과는 저균량 상황에서 유용할 수 있으나 환자군(HIV, 소아), 검체 종류(CSF, 림프절, 조직), 과거 치료력에 따라 임상적 의미가 달라 WHO 운영지침에 따른 해석이 필요하다. 또한 ‘RIF resistance detected’ 결과나 ‘trace’ 결과에서 ‘RIF indeterminate’가 보고될 때에는 배양 및 표현형 항결핵제 감수성 검사 및 추가 분자 내성검사를 통해 내성 여부를 확인하고 치료 전략으로 연결해야 한다.

결론적으로 EPTB 진단에서 Xpert Ultra의 임상적 가치는 적절한 검체 확보와 표준화된 전처리, ‘trace’ 및 리팜피신 감수성 결과의 체계적 해석, 그리고 후속 검사로의 연계를 통해 극대화될 수 있다.

참고문헌

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>
2. VidyaRaj CK, Vadakunnel MJ, Mani BR, Anbazhagi M, Pradhabane G, Venkateswari R, et al. Prevalence of extrapulmonary tuberculosis and factors influencing successful treatment outcomes among notified cases in South India. Sci Rep. 2025;15:8290.



3. Lee H, Kim J, Kim J, Park YJ, Jeong H, Kim H, et al. Tuberculosis notification status in the Republic of Korea, 2024. *Jugan Geongang Gwa Jilbyeong*. 2025;18:S6-S22.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2025. [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984>
5. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.04>
6. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506700>
7. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The new Xpert MTB/RIF Ultra: Improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio*. 2017;8:e00812-17.
8. Ding YL, Yan RC, Chen HK, Guo XG. A meta-analysis of the accuracy of Xpert MTB/RIF in diagnosing intestinal tuberculosis. *Lab Med*. 2024;55:238-44.
9. Weeranawin P, Geeratrakool T, Katchamart W, Limsrivilai J. Diagnosis of intestinal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Intest Res*. 2026 Jan 7. doi: 10.5217/ir.2025.00098.
10. Liu S, Chen W, Shi J, Ye X, Ning H, Pan N, et al. Clinical manifestation, imaging features and treatment follow-up of 29 cases with hepatic tuberculosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14:e2022063.
11. Shen Y, Yu G, Zhong F, Kong X. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for bone and joint tuberculosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0221427.
12. Zhou Z, Zheng Y, Wang L. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for bone and joint tuberculosis using tissue specimens. *Int J Infect Dis*. 2021;105:224-9.
13. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ba4f007c-4d5a-4c28-a0cb-3531d3b20dae/content>
14. Dowling WB, Whitelaw A, Nel P. Tracing TB: Are there predictors for active TB disease in patients with Xpert Ultra trace results? *Int J Infect Dis*. 2022;114:115-23.



II. 신약 사전심사사례

이번 사전심사사례는 MDR/RR-TB 환자에서 신약 치료전 치료약제 선택에 대한 사례입니다.

▶ 사례와 병력

50대 남자, 중국인

30년 전 중국에서 결핵치료 받았음.

최근 비자 재신청 위한 검사 중 흉부 X선 이상소견 발견됨.

2025.11월 객담 AFB 도말 음성, Xpert 검사 양성/리팜핀내성, mDST에서 HR-내성으로 확인됨.

건강보험급여가 불가하여 2025년 12월 초부터 Lfx, Lzd, Cs, Cfz, Pto로 장기치료 시작함.

▶ 신약 신청 사유

건강보험자격 회복되어 2026년 2월 BPALM regimen으로 신약사전심사 신청함. 최종 pDST에서 H, R, Sm 내성, 퀴놀론 감수성으로 확인됨.

▶ 심사 결과: 승인

pDST에서 퀴놀론 감수성 MDR-TB로 확인된 50대, 재치료, 폐결핵 환자입니다. 건강보험 적용 불가하여 2025년 12월 초부터 Lzd 포함 장기치료시작한 환자로, 현 시점까지 Lzd 1달 이상 사용한 환자입니다. 하지만, 퀴놀론 등 다른 약제와 동반 치료하여 획득내성 가능성 낮다고 판단하여, BPALM 단기요법 치료에 동의합니다.

▶ 해석

국내에서 MDR/RR-TB 치료에는 신약이 포함된 단기 치료가 우선적으로 권고되며, 단기치료가 불가능한 경우 신약을 포함한 장기치료가 차선으로 권고됩니다. 그러나 신약을 사용하기 위해서는 신약사전심사에서 승인을 받아야 합니다. 따라서, MDR/RR-TB 진단후 신약사전심사 승인 받기 전 까지 어떻게 치료할지에 대한 권고가 명확하지 않습니다. 의료진에 따라서는 1) 단기치료 신청 regimen에서 신약을 제외한 약제 조합만 먼저 사용시작하고, 신약사용 승인 후 신약을 추가하여 치료하기도 하며, 2) 신약이 포함되지 않은 장기치료를 시작하고, 이후 신약이 승인된 후 신약이 포함된 regimen으로 치료하기도 하며, 3) 혹은 치료를 보류하였다가 신약 승인 후 승인된 신약 포함된 regimen으로 치료를 시작하기도 합니다. 신약사전심사 신청 후 결과통보일 까지 평균 기간은 2025년 1-8월 신청한 457건에서 공휴일 제외하고 평균 4.1 ± 1.5 일이었습니다. 즉, 치료 지연의 기간이 길지 않으므로, 환자가 중증이 아니고 전염성 차단 조치가 가능한 상황이라면 3)의 방법으로 치료시작하여도 무리가 없으리라 판단되며, 만일 중증이라면 하루라도 일찍 치료시작하는 것이 바람직하므로 1) 또는 2) 방법을 선택하면 될 것 같습니다. BPALM regimen을 신청하는 경우 신약인 Bdq, Pa를 제외하면 나머지 약제는 Lzd와 Mfx이고 약 20%의 확률로 퀴놀론 내성 가능성이 있으므로, 획득내성의 위험성을 줄이기 위해 타 약제를 보완하여 치료시작하고, 단기치료가 승인되면 이후부터 해당 단기치료 regimen으로 치료시작하는 것이 바람직해 보입니다.



III. MDR-TB 문헌 review

Treatment outcomes of bedaquiline-resistant tuberculosis: a retrospective and matched cohort study. *Lancet Infect Dis* 2025;25:1149–1158

• **배경:** Bdq는 MDR/RR-TB 치료의 핵심 약제로 WHO Group A 약물에 포함되며, BPaL(M) 단기요법의 중심축을 이루고 있다. 그러나 Bdq 사용이 확대되면서 획득 내성(acquired resistance)과 전파 내성(transmitted resistance)의 출현이 점차 보고되고 있다. 기존 연구들은 Bdq 내성의 분자역학적 특성이나 발생 빈도에 초점을 맞추었고, 실제 국가 프로그램(NTP) 환경에서 Bdq 내성 환자의 장기 예후를 체계적으로 분석한 연구는 매우 제한적이다. 본 연구는 남아프리카공화국 국가결핵관리프로그램 하에서 치료된 Bdq 내성 결핵 환자의 치료 반응, 배양전환 시간, 장기 생존율을 평가한 연구이다.

• **연구 방법과 결과:** Bdq 내성이 확인된 RR-TB 환자 82명을 대상으로 하였으며, 비교를 위해 bedaquiline 감수성 RR-TB 환자군을 매칭하여 분석하였다. Index sputum은 최초로 Bdq 내성이 확인된 객담 균주로 정의하였다. 주요 평가 변수는 지속적 sputum culture conversion(SCC)까지 시간, tuberculosis-free survival, 그리고 18개월 누적 사망률이었다. 생존 분석은 Kaplan–Meier 방법을 사용하였으며, 위험 요인 분석을 위해 다변량 회귀 분석이 수행되었다.

지속적 SCC까지 중앙값은 Bdq 내성군에서 175일(95% CI 100–254)로, 감수성군의 32일(95% CI 30–42)에 비해 유의하게 길었으며(log-rank $p < 0.0001$), 배양 음전이 약 5개월 지연되었다. WHO 기준 favorable treatment outcome은 33%로 보고되었고, 18개월 시점에서 tuberculosis-free survival이 확인된 환자는 43명(52%)이었다. 18개월 누적 사망률은 내성군 22%(95% CI 13–31), 감수성군 18%(95% CI 9–26)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p = 0.45$). 다변량 분석에서 초기 처방 약제 수가 적을수록 18개월 불량 예후 위험이 증가하였으며(aOR 0.66, 95% CI 0.43–0.97, $p = 0.042$), Bdq 사용 기간이 길수록 사망 위험이 감소하였다(aHR 0.74, 95% CI 0.62–0.88, $p = 0.0008$).

• **고찰과 의의:** 본 연구는 국가결핵관리프로그램 환경에서 Bdq 내성 결핵 환자의 장기 예후를 분석하여, Bdq 내성이 배양 음전 지연과 낮은 치료 성공률(WHO 기준 33%)과 밀접하게 연관됨을 보여주었다. 18개월 시점에서도 절반 정도만이 tuberculosis-free 상태에 도달했다는 점은, Bdq 내성 결핵이 과거 XDR-TB에 준하는 임상적 중증도를 가질 수 있음을 시사한다. 다변량 분석에서 더 많은 효과적인 약제를 포함하고 bedaquiline을 더 오래 유지한 경우 사망 위험이 감소한 결과는 충분한 유효 약제 확보의 중요성을 강조한다. 본 연구는 Bdq 내성의 조기 탐지와 적극적인 약제 감수성 검사, 그리고 Bdq 내성시 사용 가능한 대체 약제 개발의 중요성을 확인한 연구로 생각된다.