



2023 신입 호흡기 임상강사 워크숍

2023년 3월 18일

# 결핵 환자 외래에서 진료하기 - 진단, 치료, 약물 부작용

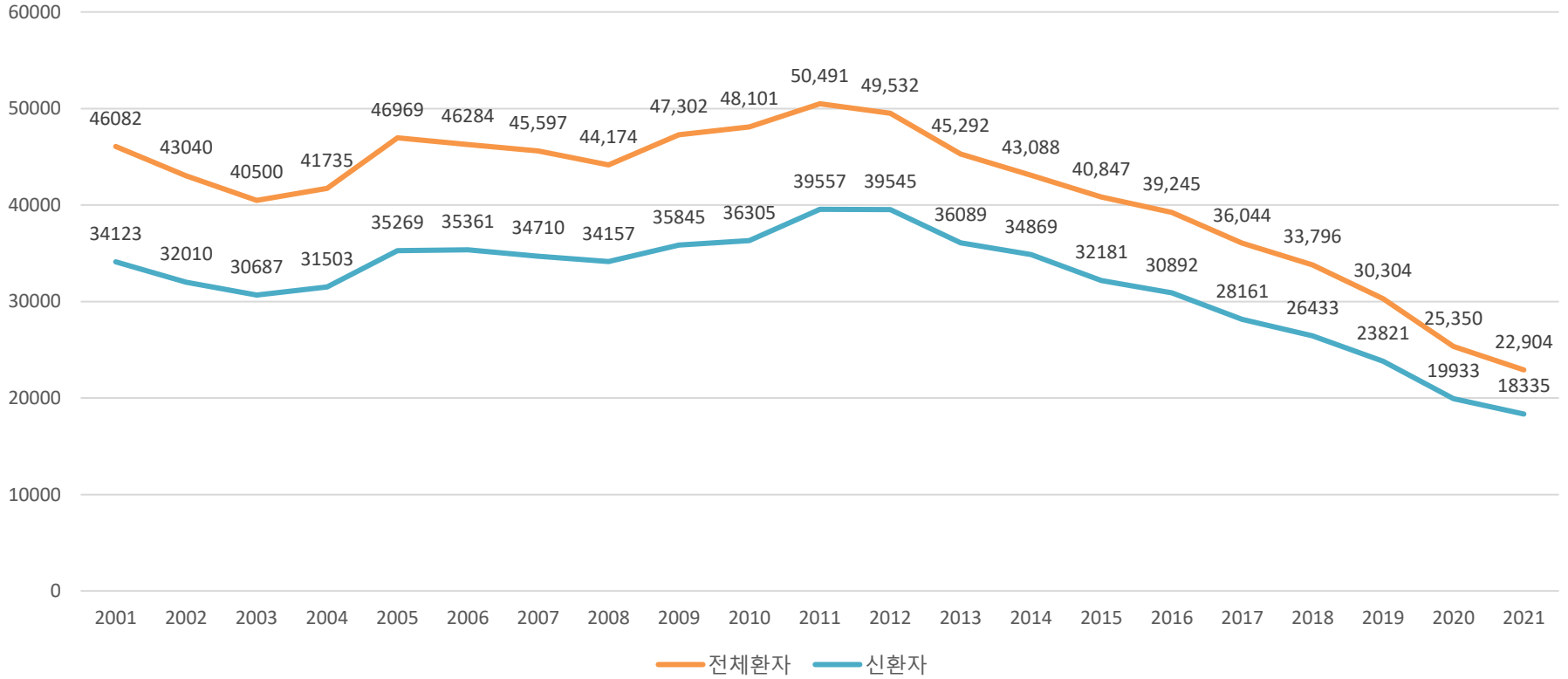
가톨릭대학교 의과대학  
서울성모병원 호흡기내과

민진수

# Contents

- 개요
- 결핵 감염의 정의
- 결핵의 진단
  - 약제감수성검사
- 결핵의 치료
  - 약제감수성결핵의 초치료
  - 다제내성결핵의 치료
  - 항결약제의 부작용

## 결핵환자 신고현황 연보



# 정의

- **활동성 결핵 (active TB)**
- **비활동성 결핵 (inactive TB)**
  - 과거 결핵 앓은 흉터
  - 6개월간 흉부X선 검사에서 변화가 없으며, 객담검사에서 결핵균 음성인 경우
- **잠복결핵감염 (Latent TB infection)**
  - 결핵균에 감염되어 체내에 소수의 살아있는 균이 존재하나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않음
  - 증상이 없고, 항상균 검사와 흉부X선 검사에서 정상인 경우

# 결핵의 진단

- 결핵의 증상
- 흉부X선검사 & 흉부CT검사
- 검사실 진단
  - 항산균 도말 검사 (AFB smear)
  - 항산균 배양 검사 (AFB culture)
  - 결핵균 핵산증폭검사 (Nucleic acid amplification test)
  - 약제감수성검사 (Drug susceptibility test, DST)
    - 통상감수성검사
    - 신속감수성검사

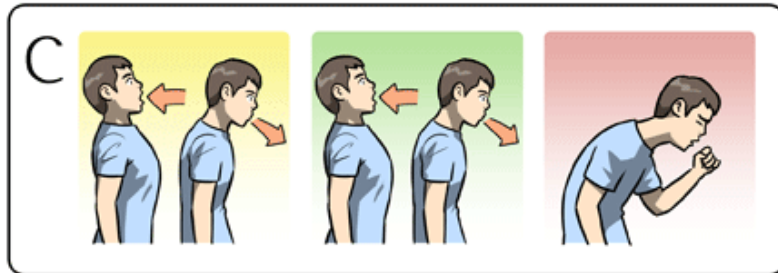
# 객담 채취

- 객담 채취 시에는 외부와 환기가 잘되는 채담실에서 실시
- 채담실이 없을 경우 주위에 사람이 없고 환기가 잘되는 장소 (건물 밖)에서 시행
- 환자는 심호흡과 기침을 반복하여 최대한 많은 양의 객담을 받아서 제출



Sputum collection booth at Royal Free Hospital, London, UK

# 객담 채취



1. Take a deep breath in
2. Then breathe out hard
3. Do the same again
4. On the third time, cough deeply from your chest
5. Place the open container close to your mouth to collect the sputum  
You may be asked to try again for a better specimen

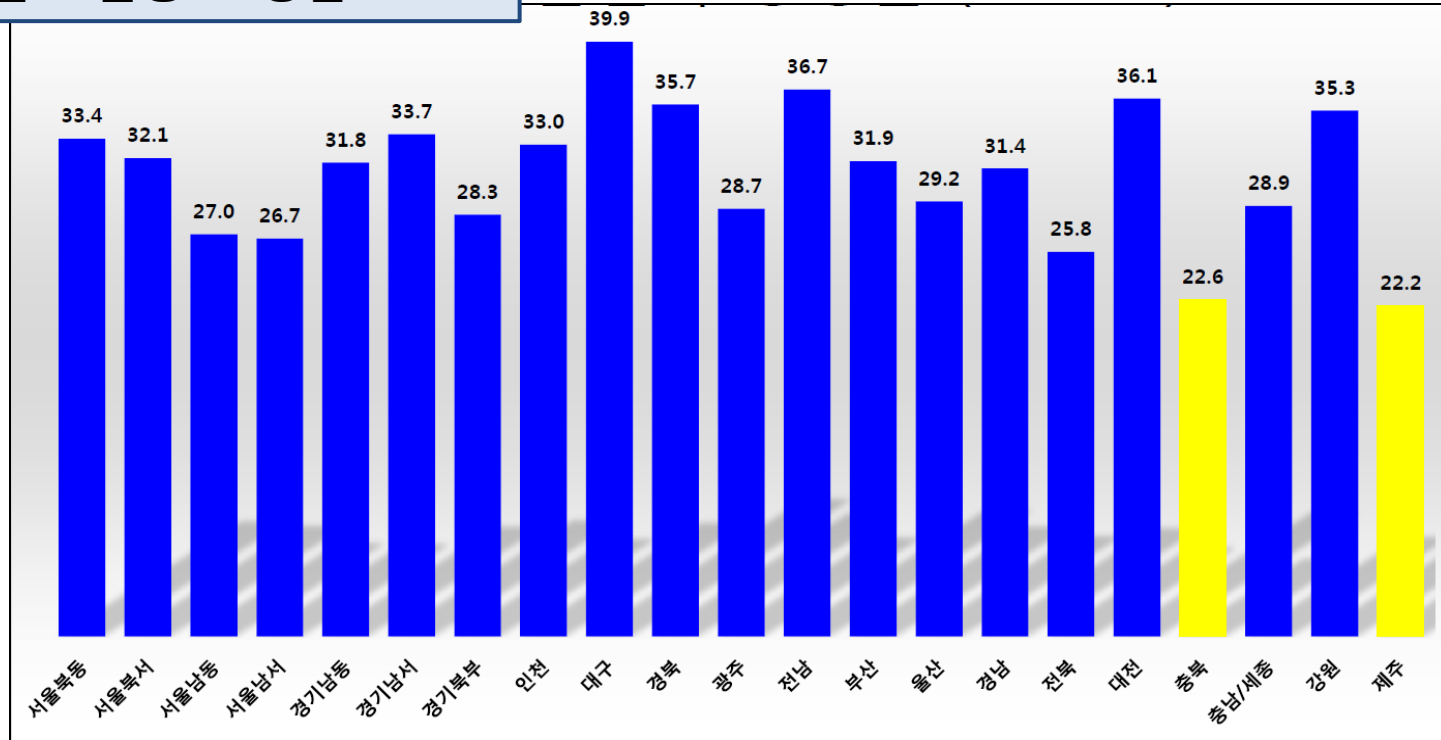
Screw the lid on tightly

# 객담 채취

- 원칙적으로 아침 첫 객담을 2~3일 동안 연속적으로 얻는 것이 좋음
  - 여러 차례 객담을 받아서 모은 검체 (pooled sputum)은 배양오염을 증가 → 부적절
- 최근 연구 결과
  - 2회의 즉석 객담과 비교하여 결핵 진단의 민감도와 특이도가 기존과 큰 차이가 없음
  - 폐결핵이 의심이 되는 환자
    - 최소한 2회 가능한 3회의 객담 검체 수집
    - 즉석 및 재가 아침 식사 전 채담
    - 1차 객담 수집은 즉석 채담하는 것을 원칙

# 권역별 객담 도말검사 양성율

2016년도 현황 → 평균 31.8%



# 항산균 배양 검사

- **결핵 확진 및 항결핵제에 대한 감수성 검사 시행**
- 매우 적은 수의 세균만 존재하더라도 검출할 수 있어 민감도가 높음
- 객담 검체는 검사실에 보내기 전에 냉장 보관
- 상재균의 오염이 예상되는 경우 '검체 전처리'를 통해 오염균을 제거

# 항산균 배양 검사

- **고체배지 배양법**
  - 계란 성분 배지 (Lowenstein-Jensen 배지 & Ogawa 배지)
  - 오래 전부터 사용하던 안정적인 방법
  - 배양 여부를 확인하기 위해 3~8주의 오랜 시간이 걸림
- **액체배지 배양법**
  - 2주 정도가 지나면 결핵균의 배양 여부를 판단
  - 양성률이 높은 장점
- 배양검사의 민감도를 높이기 위하여 **고체배지와 액체배지를 동시에 이용하는 것을 권고**

# 항산균 배양 검사



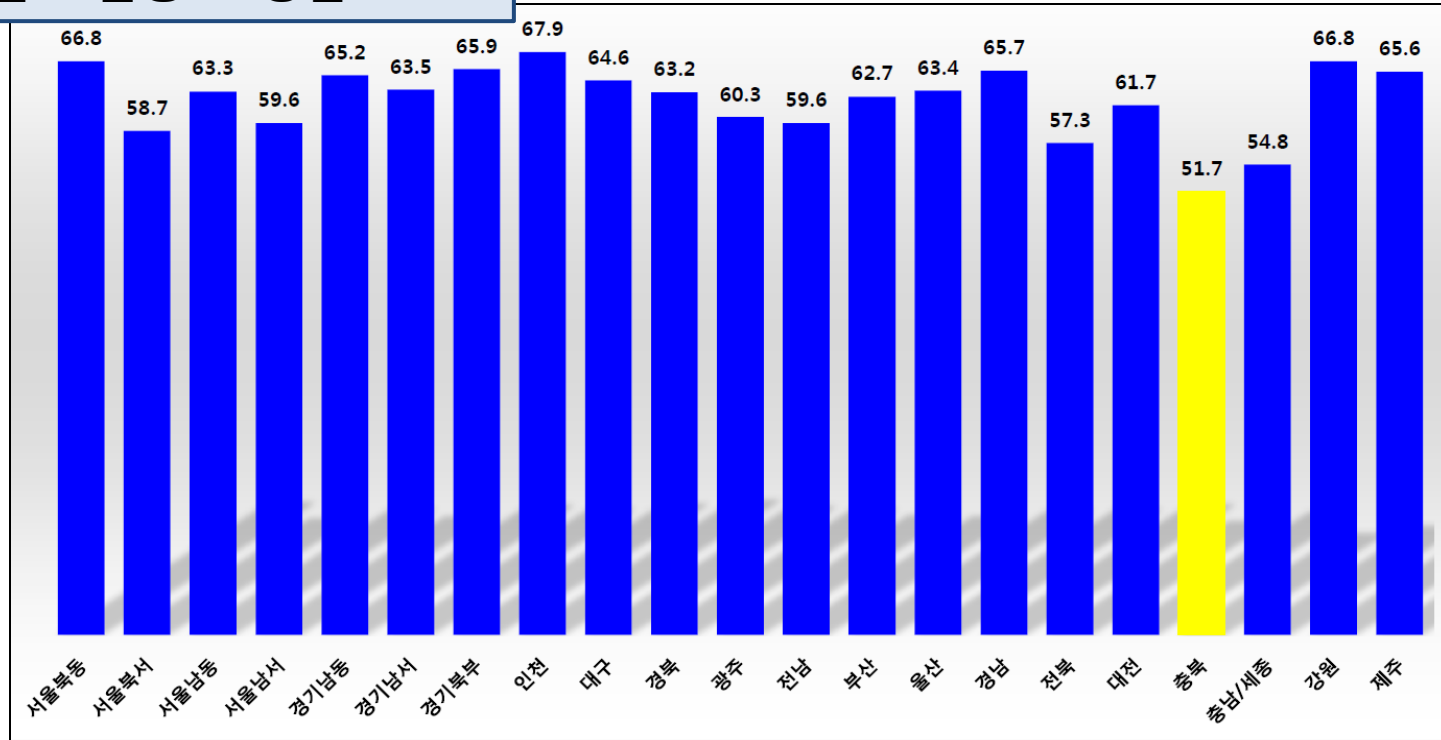
↳ 배지에서 자란 결핵균



BATEC MGIT 960 액체배양기

# 권역별 객담 배양검사 양성율

2016년도 현황 → 평균 62.9%



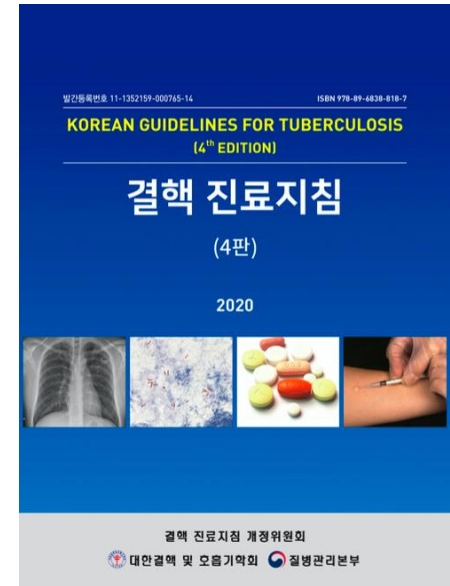
# 약제감수성검사 (Drug Susceptibility Test)

- **통상감수성검사**

- Conventional culture-based phenotypic DST (pDST)
- 배양 기반 표현형 약제감수성검사

- **신속감수성검사**

- Rapid molecular DST (mDST)
- 신속내성검사, 유전자 기반 약제감수성검사



# 통상감수성검사

- **절대농도법 (absolute concentration method)**
  - 표준 결핵균의 발육을 억제시킬 수 있는 약제들의 최저 농도를 설정
  - 약제배지에서 20개 균집락 이상 발육 혹은 대조배지에 비해 1%이상 증식

Control	INH 0.1	INH 0.2	RFP 10	RFP 40	SM 4	EMB 2
Control	INH 1.0	INH 0.2	RFP 20	RFP 40	SM 10	EMB 2
	KM 40	CPM 40	PTH 40	CS 30		RBT 20
PAS 1	OFX 2	MOX 2	AMK 40	LEV 2	PNB 500	RBT 40

그림 1. M-Kit 감수성배지 약제배치와 농도( $\mu\text{g/mL}$ ) (2011년 11월 현재). INH: isoniazid; RFP: rifampicin; SM: streptomycin; EMB: ethambutol; KM: kanamycin; CPM: capreomycin; AMK: amikacin; PTH: prothionamide; CS: cycloserine; PAS: para-aminosalicylic acid; OFX: ofloxacin; MOX: moxifloxacin; LEV: levofloxacin; RBT: rifabutin; PNB: para-nitrobenzoic acid.

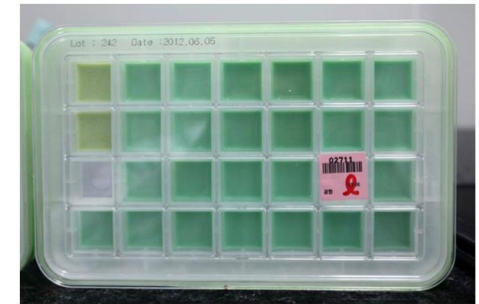


그림 4. M-Kit (진약제 감수성결핵).

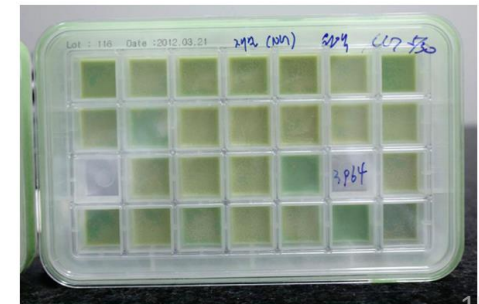


그림 5. M-Kit (광역내성결핵 균주).

# 결핵연구원 - 결핵균 약제감수성검사 결과서

Result							
◎ 대조배지균발육 : + + + +							
약제명	판정결과	시험농도 (mcg/ml)	발육상태	약제명	판정결과	시험농도 (mcg/ml)	발육상태
Isoniazid	S	0.2	-	Cycloserine	S	30	-
Isoniazid	S	1.0	-	P-Aminosalicylic Acid	S	1.0	-
Rifampicin	S	40	-	Ofloxacin	S	4.0	-
Streptomycin	S	10	-	Moxifloxacin	S	2.0	-
Ethambutol	S	2.0	-	Amikacin	S	30	-
Kanamycin	S	30	-	Levofloxacin	S	2.0	-
Capreomycin	S	40	-	Rifabutin	S	20	-
Prothionamide	S	40	-	Linezolid	S	2.0	-
Pyrazinamid	Pyrazinamidase Test ( S )						
판정결과	S : 감수성(약제함유배지에 균 비발육)    R : 내성(약제함유배지에 + 이상 균발육)						
발육상태표시기준	-:균비발육    +:100개 이하    ++:101-200개    +++:201-500개    ++++:+++이상(융합발육)						
Comment : 특이사항 없음							



그림 6. Pyrazinamidase test (1, 2, 3: 양성, 4: 음성, 5: 음성대조).

**Pyrazinamidase 검사 (Pzase test, Wayne test)**

- PZA는 산성조건에서 작용하는 항결핵제로 통상적인 약제감수성검사 방법을 적용할 수 없음.
- PZA 분해효소의 활성을 검사하여 PZA내성을 확인하는 검사.
- Agar상에 분홍색 선이 보이면 Pzase에 의해 PZA가 pyrazinoic acid와 ammonia로 가수분해 되었음을 의미 하며 PZA 감수성으로 표기한다.

# 결핵연구원 - 결핵균 약제감수성검사 결과서

## Result

◎ 대조배지균발육 : + + + + +

약제명	판정 결과	시험농도 (mcg/ml)	발육 상태
Isoniazid	R	0.2	++++
Isoniazid	R	1.0	++++
Rifampicin	R	40	++++
Streptomycin	R	10	++++
Ethambutol	S	2.0	-
Kanamycin	S	30	-
Capreomycin	S	40	-
Prothionamide	S	40	-
Cycloserine	S	30	-
P-Aminosalicylic Acid	R	1.0	++
Ofloxacin	S	4.0	-
Moxifloxacin	S	1.0	-
Amikacin	S	30	-
Levofloxacin	S	2.0	-
Rifabutin	R	20	++++
Linezolid	S	2.0	-
Pyrazinamid	Pyrazinamidase Test (S)		

### \* Bedaquiline · Delamanid 결과

- 검사방법 : 액체배지 미량희석법
- 사용배지 : 7H9 broth
- 통보일자 :

약제명	시험농도 (mcg/ml)	결과 MIC (mcg/ml)
Bedaquiline	0.03125 ~ 4.0	0.125
Delamanid	0.00625 ~ 0.8	<=0.00625

※결과 MIC농도부터 균의 발육이 억제됨

판정기준	S : 감수성 (약제함유배지에 균 비발육) R : 내성 (약제함유배지에 + 이상 균발육)
------	--

Original Article

Clinical Microbiology

# ANNALS OF LABORATORY MEDICINE

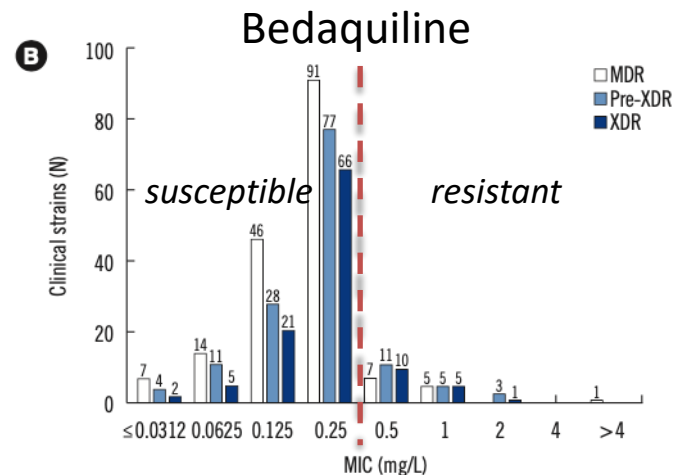
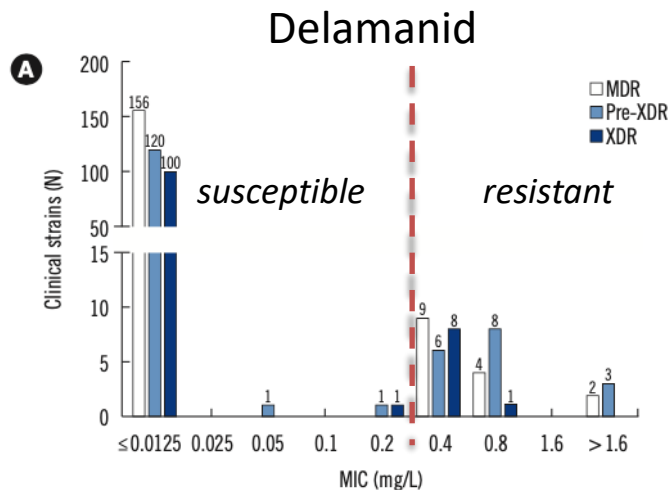


Ann Lab Med 2018;38:563-568  
<https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.6.563>  
 ISSN 2234-3806 · eISSN 2234-3814

## Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea

Jeong Seong Yang, M.S., Kyung Jong Kim, Ph.D., Hongjo Choi, M.D., and Seung Heon Lee , Ph.D.  
 Department of R&D, Korean Institute of Tuberculosis, Cheongju, Korea

Overall MIC distribution of Dlm and Bdq for 420 clinical strains



# 신속감수성검사

- 세계보건기구(WHO)
  - MDR-TB의 신속 진단을 위하여 상업화된 검사의 사용을 권고(1,2)
  - Xpert MTB/RIF assay
  - MTBDR*plus*

1. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011
2. Policy statement on molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: World Health Organization; 2008

# 핵산증폭검사(NAAT, Nucleic Acid Amplification Test)

- 결핵균의 특이 유전자를 증폭하여 그 산물을 검출 하는 분자진단학적 검사
- 대상 유전자: IS6110, RD1 region, rpoB, 16S rRNA 등
  - IS6110의 경우 M. tuberculosis complex에만 특이적으로 존재하며 한 결핵균에 여러 copy가 있어 결핵균 검출에 흔히 이용
- 도말검사보다 민감하고 배양검사보다 신속한 장점
  - 24-48시간 내에 결과를 알 수 있음
- 중합효소 연쇄반응(PCR) 기법이 많이 이용
  - Real-time PCR: 증폭 후 작업이 없는 신속. 객관적인 판정이 가능. 증폭산물에 의한 오염의 가능성이 낮음.

# Xpert MTB/RIF assay

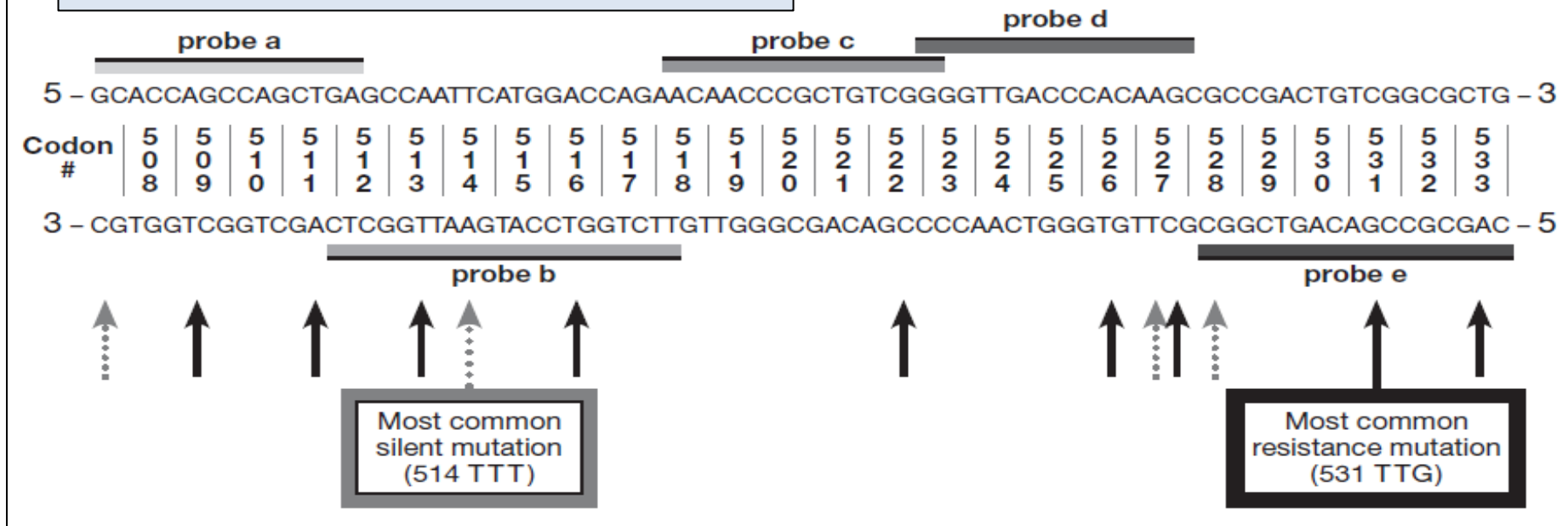
- GeneXpert Cartridge
  - 세포용해, 핵산추출 및 증폭, 증폭 탐지에 필요한 모든 반응 용제가 포함됨
- 객담을 전 처치 하여 Cartridge에 넣고 이를 GeneXpert 기계에 삽입
  - 자동으로 PCR을 실행됨

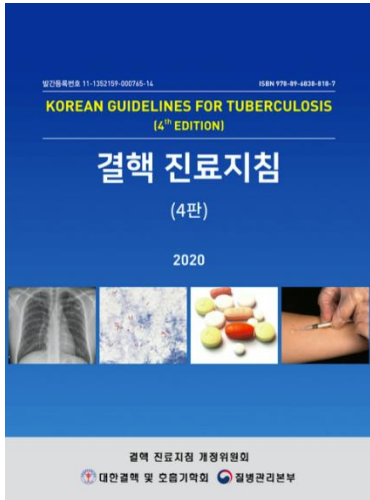


# Xpert MTB/RIF assay

- RIF 내성을 일으키는 *rpoB*의 Rifampicin Resistance-Determining Region (RRDR) 부위를 5개로 나누어 probe를 제작

## Resistance-determining region of *rpoB*



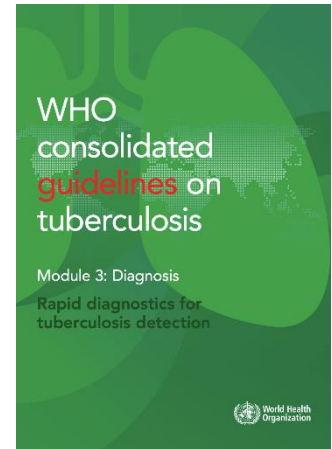


### 권고요약

- 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).

### 1.1.1 Recommendations on Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra as initial tests in adults and children with signs and symptoms of pulmonary TB

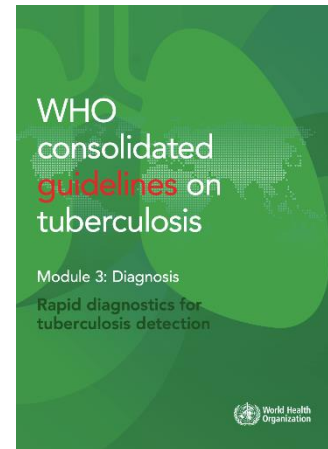
1.1 In adults with signs and symptoms of pulmonary TB, Xpert MTB/RIF should be used as an initial diagnostic test for TB and rifampicin-resistance detection in sputum rather than smear microscopy/culture and phenotypic DST. *(Strong recommendation, high certainty of evidence for test accuracy; moderate certainty of evidence for patient-important outcomes<sup>5</sup>)*



## 1.1.2 Recommendations on Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra as initial tests in adults and children with signs and symptoms of extrapulmonary TB

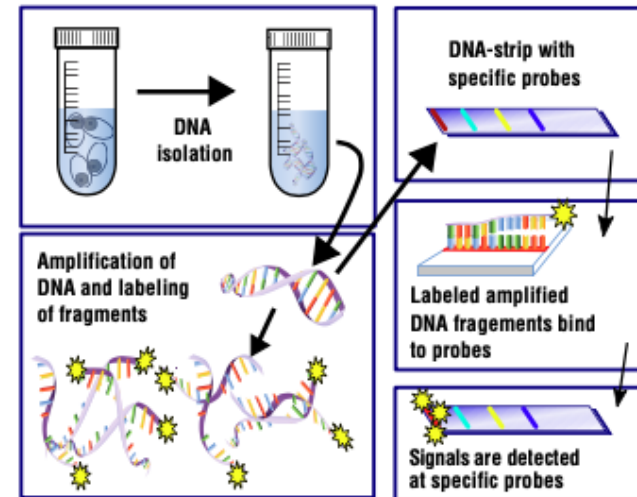
- 1.6 In adults and children with signs and symptoms of TB meningitis, Xpert MTB/RIF or Xpert Ultra should be used in cerebrospinal fluid (CSF) as an initial diagnostic test for TB meningitis rather than smear microscopy/culture. *(Strong recommendation, moderate certainty of evidence for test accuracy for Xpert MTB/RIF; low certainty of evidence for test accuracy for Xpert Ultra)*
- 1.7 In adults and children with signs and symptoms of extrapulmonary TB, Xpert MTB/RIF may be used in lymph node aspirate, lymph node biopsy, pleural fluid, peritoneal fluid, pericardial fluid, synovial fluid or urine specimens as the initial diagnostic test for respective form of extrapulmonary TB rather than smear microscopy/culture. *(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence for test accuracy for pleural fluid; low certainty for lymph node aspirate, peritoneal fluid, synovial fluid, urine; very low certainty for pericardial fluid, lymph nodes biopsy)*

폐외결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF assay로  
검사가 가능한 검체  
; cerebrospinal fluid (CSF), lymph node aspirate,  
lymph node biopsy, pleural fluid, peritoneal fluid,  
pericardial fluid, synovial fluid, urine

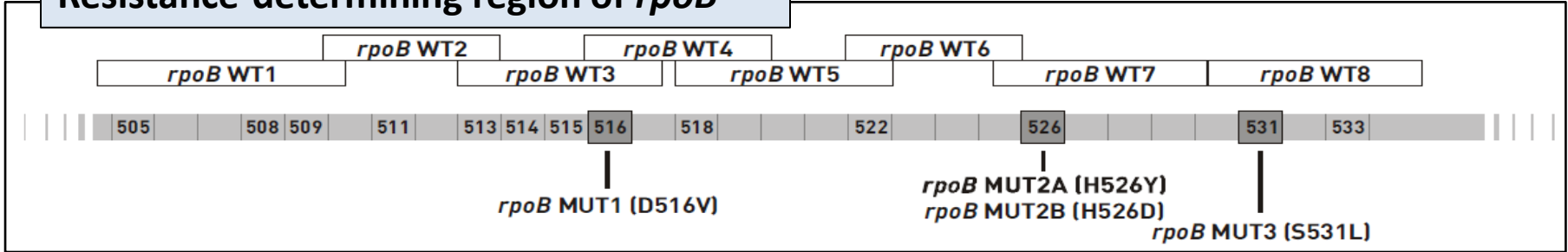


# Line probe assays

- Directly, through **binding DNA amplification products (amplicons) to probes targeting the most commonly occurring mutations (MUT probes)**; or
- Indirectly, inferred by the **lack of binding the amplicons** to the corresponding wild-type probes.
- First-line LPAs (MTBDR*plus*)
  - RIF, INH, ETO
- Second-line LPAs (MTBDR*sl*)
  - FQs and Amk



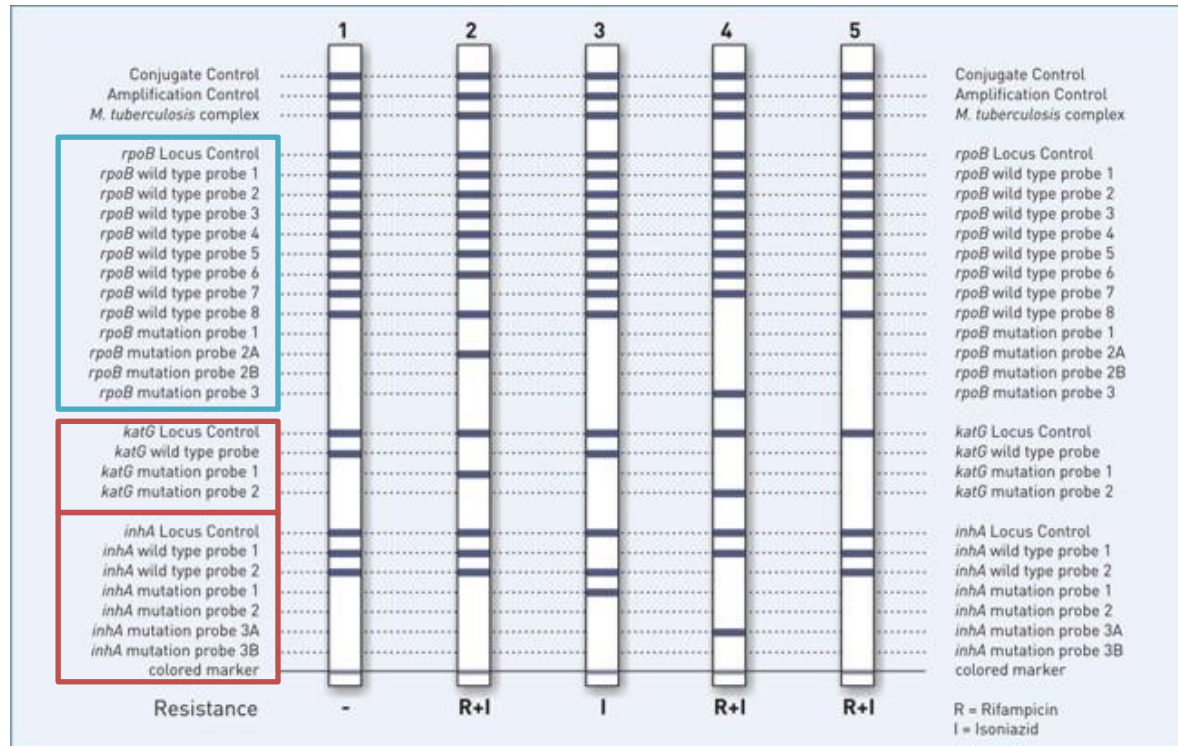
# Resistance-determining region of *rpoB*



*rpoB*

*katG*

*inhA*



Drug	Resistance-related genes	Occurrence(%)	Gene function	Reference
Rifampicin	<i>rpoB</i>	95-99	RNA polymerase subunit B	6,7
Isoniazid	<i>katG</i>	60-95	Catalase-peroxidase	8,9
	<i>inhA</i>	8-43	Promoter region for 2-trans-enoyl-acyl carrier protein reductase	10,11
Ethambutol	<i>embB</i>	40-68	Arabinosyltransferase	12
	<i>ubiA</i>	9.5-45.5	5-Phospho- $\alpha$ -D-ribose-1-diphosphate: decaprenyl-phosphate	13

Drug	Resistance-related genes	Occurrence (%)	Common mutations
RIF	<i>rpoB</i>	95-98	531 Leu (TTG)
INH	<i>katG</i>	60-95	315 Thr (ACC) ; high-level INH resistance
	<i>inhA</i>	8-43	-15T ; low-level INH resistance and ETH resistance
FQ	<i>gyrA</i>	97-98	94 Gly (GGC)
	<i>gyrB</i>	N/A	

Bedaquiline	<i>rv2535c</i> <i>rv0678</i>	clinical isolate) N/A (based on one laboratory-derived strain; one clinical isolate)	PepQ putative aminopeptidase Transcriptional regulator to repress the expression of multisubstrate efflux pump MmpL5	28,30
Bedaquiline	<i>atpE</i>	N/A (laboratory-derived strain)	F0 subunit, ATP synthase	31
Delamanid	<i>ddn</i>	N/A	Deazaflavin-dependent nitroreductase	32
	<i>fgd1</i>	N/A	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	33
	<i>fbiA</i>	N/A (based on one clinical isolate)	Protein FbiA for flavin cofactor F <sub>420</sub> biosynthesis	34
	<i>fbiB</i>	N/A (laboratory-derived strains)	Protein FbiB for flavin cofactor F <sub>420</sub> biosynthesis	35
	<i>fbiC</i>	N/A (laboratory-derived strains)	Protein FbiC for flavin cofactor F <sub>420</sub> biosynthesis	35

# 결핵의 치료

- 결핵 치료의 원칙
  - 3가지 이상의 여러 항결핵제의 병합요법
  - 정확한 용량으로 항결핵제들을 처방
  - 일차 항결핵제의 경우 최고 혈중 농도가 중요 → 1일 1회 복용
  - 규칙적으로 6개월 이상 장기간 복용
- 약제감수성검사 결과 확인 후 항결핵제 조절
- 다제내성결핵 (MDR TB, multidrug-resistant tuberculosis)
  - INH와 RFP에 동시에 내성이 있는 결핵균

# 결핵의 초치료

## 치료 대상

‘세균학적’으로 또는 ‘임상적’으로 결핵을 진단 받은 환자

Bacteriologically confirmed TB case<sup>¶</sup>

Clinically diagnosed TB case<sup>¶</sup>

▶ 이전에 결핵치료를  
받은 적 없는 환자

▶ 이전 결핵 치료기간이  
1개월 미만인 환자

¶ Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO

# 결핵 환자 신고

- 신고범위
  - 1) **결핵 환자**: 결핵에 부합되는 임상증상을 나타내면서 진단을 위한 검사기준에 따라 감염병병원체 감염이 확인된 사람
  - 2) **결핵 의사환자**: 결핵에 부합되는 임상적, 방사선학적 또는 조직학적 소견을 나타내나 세균학적으로 진단을 위한 검사기준에 부합하는 검사결과가 없는 사람

- 신고시기 : **24시간 이내**
  - 결핵환자 등(결핵환자, 의
  - 결핵환자 등의 사망·사체

## 마. 신고의무 불이행시 벌금 부과

- 1) 신고의무와 관련 다음의 하나에 해당하는 경우 500만원 이하의 벌금 부과
  - 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 제11조, 결핵예방법 제8조제1항부터 제3항에 따른 보고 또는 신고 의무를 위반하거나 거짓으로 보고 또는 신고한 경우
  - 신고의무자의 보고 또는 신고를 방해한 경우
    - ※ 「감염병예방법」 제79조의4(벌칙) 「결핵예방법」 제33조(벌칙)제1호
- 2) 신고의무와 관련 다음의 하나에 해당하는 경우 200만원 이하의 벌금 부과
  - 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 제12조제1항에 따른 신고를 게을리한 자
  - 세대주, 관리인 등으로 하여금 결핵 신고를 하지 아니하도록 한 자
    - ※ 「감염병예방법」 제81조(벌칙)제3호, 제4호

# 결핵 산정특례 제도

- 진료비 본인부담이 높은 중증질환 및 희귀중증난치질환 진료에 대한 본인부담을 면제함으로써 의료보장성 강화
- **지원대상:** 결핵예방법 제8조 제1항 제1호부터 제2호 및 같은 법 시행규칙 제3조 제1항에 따라 신고한 결핵 환자 중 해당 상병으로 진단되어 치료 중인 환자(상병코드: A15~A19, U84.3)
- **적용범위:** 결핵 및 결핵과 의학적 인과관계가 명확한 합병증
- **특례기간 :** 적용 시작일부터 치료결과보고에 따른 산정특례 종료일까지

# 결핵 치료 처방

6개월 단기 요법 (표준 요법)	2HREZ/4HR(E)
9개월 요법	9HR(E)

cf.) 약제 감수성 검사에서 INH, RIF에 대해 감수성이면 EMB은 생략이 가능  
 약제 감수성 결과가 시행되지 않은 경우는 EMB을 치료 종료 시까지 지속하여 사용함

cf.) 국내 지침에서 **간헐요법은 추천하지 않음**

cf.) 내성 결핵 환자로부터 전염이 추정되는 환자: 전염원(index)의 DST 결과를 반영

# 전통적인 분류

## 1차

항결핵제



아이나  
(isoniazid)



리팜핀  
(rifampin)



피라진아마이드  
(pyrazinamide)



에탐부톨  
(ethambutol)



스트렙토마이신  
(streptomycin)

## 2차

항결핵제



파스  
(PAS)



프로치온아마이드  
(prothionamid)



싸이클로세린  
(cycloserine)



가나마이신  
(kanamycin)



레보플록사신  
(levofloxacin)

# 고정 용량 복합제

(Fixed-dose Combination, FDC)

## 4제 (HREZ)

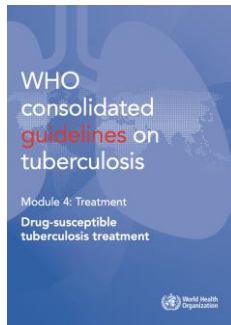


이소니아지드(75mg)  
 리팜핀(150mg)  
 에탐부톨(275mg)  
 피라진아미드(400mg)

## 2제 (HR)



이소니아지드(150mg)  
 리팜핀(300mg)



### Recommendation 4.

**The use of fixed-dose combination tablets is recommended over separate drug formulations in treatment of patients with drug-susceptible TB.**

**(conditional recommendation, low certainty of evidence)**

# Drug Regimens for Microbiologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis Caused Drug-Susceptible Organisms

Intensive phase	Continuation Phase
HREZ	HR(E)
8 weeks, 7 days per week	18 weeks, 7 days per week
56 doses	126 doses



**Total 26 weeks, 182 doses**

# Drug-Susceptible Tuberculosis

- Current standard 4-drug treatment regimen of 1<sup>st</sup> line drugs
  - Cure rate of
    - >95% in trial conditions
    - >90% in treatment under the oversight of TB-control programs

# 결핵의 초치료

## 권고요약

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

# INH단독내성 결핵 (Hr-TB)

- Hr-TB는 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 알려짐.
- MDR/RR-TB 보다 유병율이 높음.
- Hr-TB 진료 지침에서 제시하는 과학적 근거는 낮음.

INT J TUBERC LUNG DIS 21(2):129-139  
 © 2017 The Union  
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0716>

REVIEW ARTICLE

## Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern?

H. R. Stagg,\* M. C. Lipman,<sup>†‡</sup> T. D. McHugh,<sup>§</sup> H. E. Jenkins<sup>||</sup>

\*Institute of Global Health, and <sup>†</sup>University College London (UCL) Respiratory, Division of Medicine, UCL, London, UK; <sup>‡</sup>Royal Free London National Health Service Foundation Trust, London, <sup>§</sup>Centre for Clinical Microbiology, London, UK; <sup>||</sup>Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts

 PLOS | MEDICINE

PERSPECTIVE

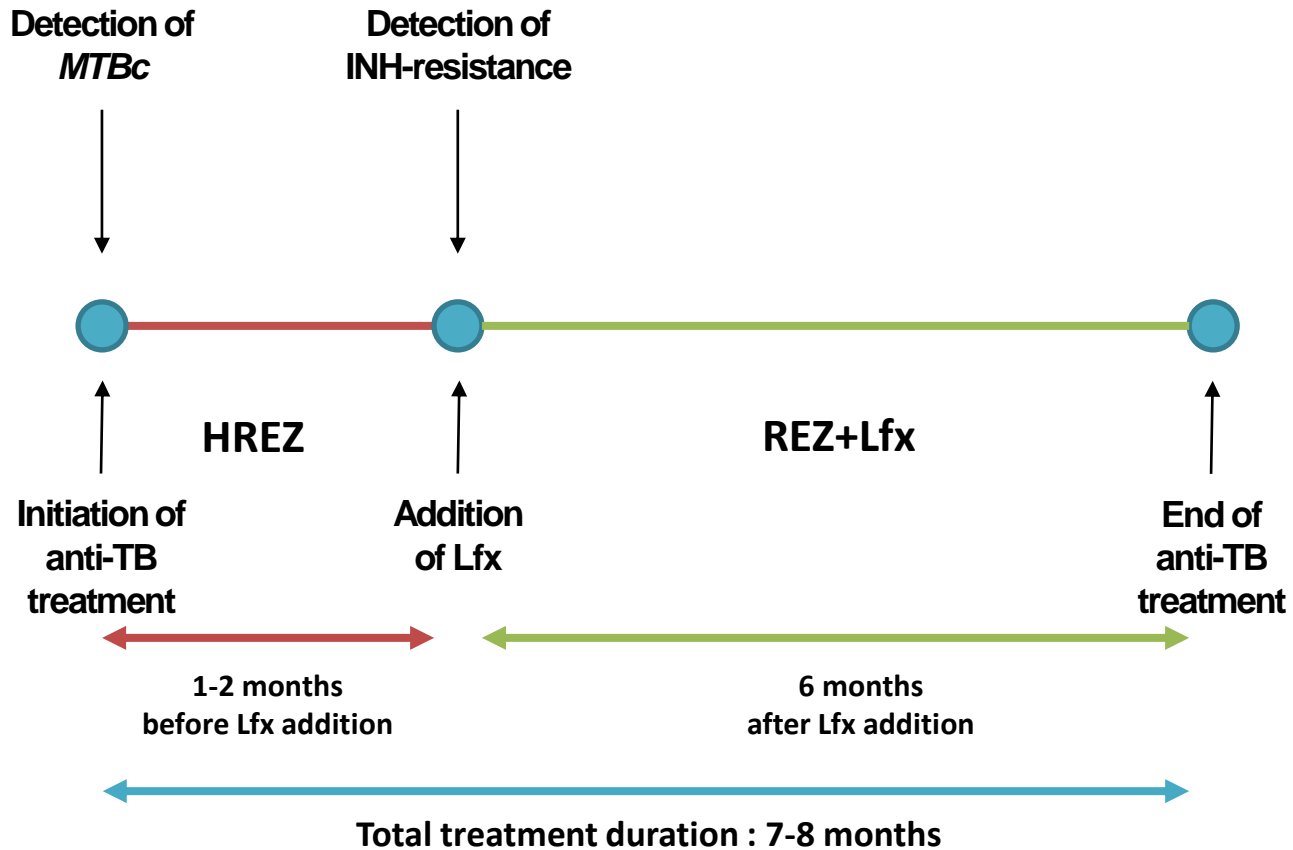
## Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore

Giorgia Sulis<sup>1,2</sup>, Madhukar Pai<sup>1,2,3\*</sup>

1 Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 2 McGill International TB Centre, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 3 Manipal McGill Program for Infectious Diseases, Manipal Centre for Infectious Diseases, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

Stagg Hr et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017.

Sulis G et al. *PLoS Med* 2020.



# 항결핵제의 분류

## -결핵진료지침

### 3판 2017년

분류 및 그룹(군)	항결핵제 종류
1군 초치료 환자에서 우선적으로 선택되는 경구용 항결핵제	이소니아지드 (Isoniazid, INH, H) 리팜핀 (Rifampin, RIF, R) 에탐부톨 (Ethambutol, EMB, E) 피라진아미드 (Pyrazinamide, PZA, Z) 리파부틴 (Rifabutin, RFB*)
2군 주사제	카나마이신 (Kanamycin, Km) 아미카신(Amikacin, Am) 카프레오마이신 (Capreomycin, Cm) 스트렙토마이신 (Streptomycin, S)
3군 퀴놀론계 항결핵제	레보플록사신 (Levofloxacin, Lfx) 목시플록사신 (Moxifloxacin, Mfx)
4군 경구용 이차 항결핵제	프로치온아미드 (Prothionamide, Pto) 시클로세린 (Cycloserine, Cs) 파스 (p-aminosalicylic acid, PAS)
5군 내성 결핵의 치료에서 적절한 약제 구성이 불가능한 경우 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	리네졸리드 (Linezolid, Lzd) 델라마니드 (Delamanid, Dlm) 베다퀼린 (Bedaquiline, Bdq) 클로파지민 (Clotazimine, Cfz) 이미페넴 (Imipenem/cilastatin, Ipm), 메로페넴 (Meropenem, Mpm) 아목시실린 (Amoxicillin/clavulanate, Amx-Clv) 고용량 이소니아지드 (High dose isoniazid, H <sup>h</sup> *)

\*항레트로바이러스 약제를 사용 중인 HIV 감염인에서 결핵 초치료 시 선택

<sup>h</sup>16-20 mg/kg/day

# MDR-TB 항결핵제의 분류 (결핵진료지침 4판, 2020년)

표 1. 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 항결핵제 분류

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

<sup>1</sup> 베다퀼린을 6개월 초과 사용하는 것과 6세 미만 소아에게 사용하는 것은 아직 효과와 안전에 대한 근거가 충분하지 않다.

<sup>2</sup> C1군 배열은 약제를 선택하는 순위를 의미하지 않는다. 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효과와 부작용을 고려하여 개별화하여 선택한다.

<sup>3</sup> 아미카신을 우선 사용한다. 스트렙토마이신은 아미카신을 사용하지 못하고 약제감수성검사서 감수성을 보이는 조건에서 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다. 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다.

<sup>4</sup> 이미페넴, 메로페넴은 반드시 clavulanic acid와 병용 투여해야 한다. 이때 병용 투여된 Amoxicillin-clavulanic acid는 별도의 효과적인 약제로 간주하지 않고, 단독으로는 결핵 치료에 사용하지 않는다.

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

# 다제내성결핵 치료의 일반 원칙

1. 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다.
2. 효과적인 약제를 선정하기 위해 과거 결핵치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야한다.
3. 항결핵 효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여 처방을 구성한다.
4. 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다.
5. 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다.

# 신속감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인

- 리팜핀 내성이 확인되면 퀴놀론 내성을 확인하기 전이라도 즉시 신약을 제외한 다제내성결핵 권고 처방으로 치료를 시작
- **퀴놀론 감수성을 확인할 수 없는 경우**
  - 집중치료기의 약제 수는 4제 보다는 5제를 권고
- **퀴놀론 신속감수성검사** 의뢰
  - 염기서열분석
- 통상감수성검사 결과 확인
  - 퀴놀론 감수성에 따른 약제 조합 변경 필요

집중치료기		
A군	B군	C1군
Lfx + Lzd +Bdq	Cs + Cfz	-
Lfx + Lzd +Bdq	Cs	Emb or PAS or Pto or Pza

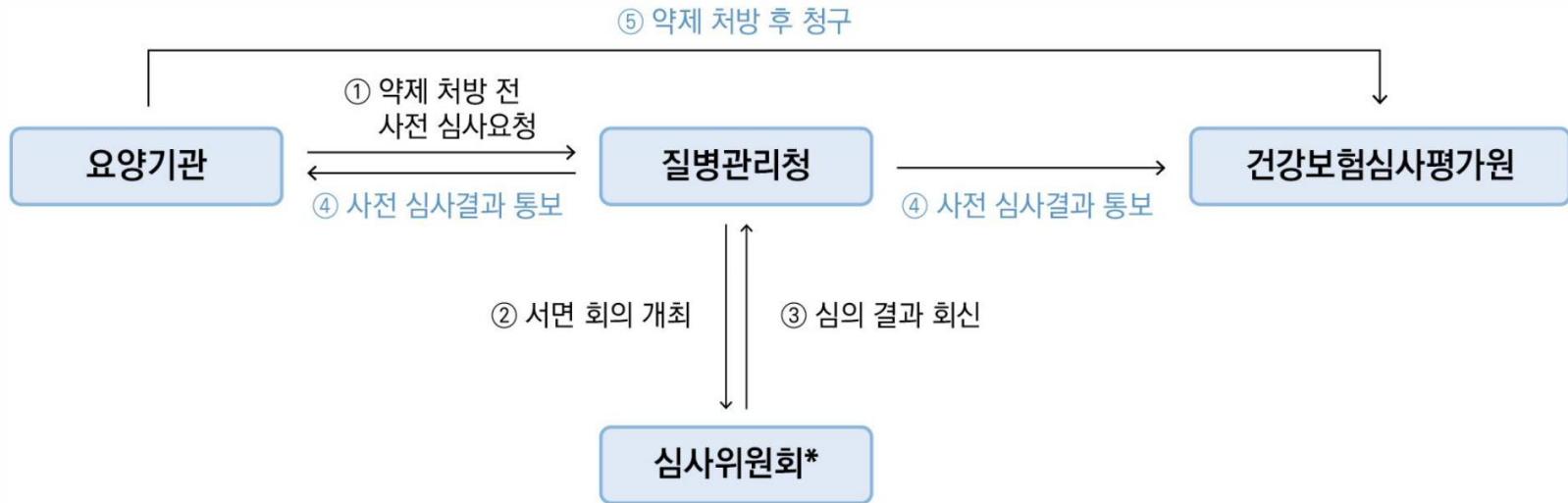
# 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 *Fq-S MDR-TB*

집중치료기	유지치료기
Lfx + Lzd + Bdq + Cs	Lfx + Lzd + Cs
최소 4가지 효과적인 약제	최소 3가지 효과적인 약제
6개월	12-14개월

  
**총 치료 기간: 18-20개월, 배양 음전 후 15-17개월**

- 집중치료기 권고 처방 구성이 어려운 경우
  - Fq: 퀴놀론 내성 결핵 치료 처방으로 전환
  - Lzd: B군, C1군의 순서로 선택하여 최소 5가지로 구성
- 퀴놀론은 치료의 전기간 포함되어야 함
- '허가사항 범위 내'일 경우 Bdq 대신 Dlm으로 대체 가능

# 사전심사 심의를 통해 요양급여 인정 여부 결정



\* 심사위원회: 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회 및 대한감염학회 추천 전문가 구성

# 심사 기준

- 서튜러정(베다퀼린), 델티바정(델라마니드)
- (승인기준) 리팜핀내성/다제내성결핵 환자에 대하여 다음 조건을 만족하는 경우 사전심사를 거쳐 신약 사용 가능
  - (허가사항) 기존의 항결핵제로 적절한 치료계획 구성이 어려운 경우
  - (허가사항외<sup>1)</sup>) 신약이 포함되어 적절한 치료계획 구성이 가능한 경우
    - <sup>1</sup>폐외결핵, 소아 결핵, 24주 초과 사용, 연속 사용, 동시 사용 등
  - 결핵 관련 국내외 지침 등을 근거로 사전심사위원회가 유해성 대비 치료이익이 우세하다고 판단한 경우
- (불허기준)
  - 신약이 포함되어도 적절한 치료계획 구성이 불가능한 경우
  - 약제 사용 절대금기증에 해당하는 경우

# 추구 검사 (객담검사)

## 권고요약

- 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우, 치료 시작 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성이 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고, 치료 종결 시점에 마지막 객담 검사를 시행하여야 한다(III A).

- 첫 번째 배양 양성 검체에 대해 약제 감수성 검사를 반드시 시행
- 치료 실패 의심: 음전되었더라도 도말 및 배양 검사를 추가 시행
- 치료 3개월 후 배양 양성, 또는 배양 음성에서 다시 양전된 경우 약제 감수성 검사를 반복 시행
  - 치료 실패로 판정될 경우, 재치료 처방에 도움을 받을 수 있기 때문
- 비결핵 항산균: 오염 또는 상재균 고려

# 약제부작용

- 위장장애
- 간독성
- 피부 부작용
- 관절통
- 약제열

# 위장장애

- 가장 흔히 나타나는 부작용
- 항결핵제 복용 후 수시간 정도 속이 불편하고 미식거리는 증상
- 증상이 심하지 않을 경우
  - 복용방법을 바꾸어 주거나 1주 정도 경과 관찰
- 오심, 구토, 식욕저하 등의 증상이 심하거나 지속될 경우
  - 간기능 검사 시행!

# 간독성 (1)

- 복용 중인 항결핵제들을 중단하거나 다른 약제로 변경하여야 하는 가장 흔한 부작용
- 전신 쇠약감, 구역, 구토가 발생하며 시간이 지남에 따라 우측 상복부 불쾌감, 가려움증, 황달
- 일차 항결핵제로 치료 받은 환자의 약 20%에서 증상 없이 간효소 수치가 일시적으로 상승
  - 대부분 간효소 수치가 저절로 정상치로 회복

# 간독성 (2)

- 간독성의 정의

ALT 수치	증상	간독성 정의 해석
ALT $\geq$ 5 x ULN	없음	증상의 유무와 관계 없이 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 증가
ALT $\geq$ 3 x ULN	오심, 구토, 복통, 황달, 무기력	간염의 증상이 동반되면서 ALT가 정상 상한치의 3배 이상 증가

- 즉시 간독성이 있는 항결핵제들의 투여를 중단해야 한다.
- 간손상의 다른 원인이 있을 가능성을 배제
  - A형, B형, C형 간염 바이러스 검사
  - 간독성을 유발할 수 있는 다른 약제 복용력
  - 특히 음주력이나 한약제의 복용 여부

# 간독성 (3)

- ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하로 감소하면 한 가지 약제씩 재투여
- 재투여 시도 기간이 길고 획득내성의 발생이 우려될 경우
  - 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제를 투여
  - 한 가지 약제씩 재투여를 시도한다.
- 일반적으로 리팜핀을 재투여 시 가장 먼저 투여
  - 리팜핀 투여 후 ALT 수치가 상승하지 않으면 이소니아지드를 추가
- 일차 항결핵제 중에서 피라진아미드가 간염의 빈도가 가장 높음
  - 초치료에서 간독성이 심한 경우 피라진아미드 재투여를 시도하지 않고 나머지 3제로 9개월 동안 치료할 수 있음

# 피부 부작용

- 대부분의 경미한 발진은 저절로 소실
  - 항결핵제를 투여하면서 항히스타민제를 사용하여 증상 완화를
- 리팜핀
  - 자반이나 점상출혈을 동반한 발진 → '혈소판감소증'을 시사
  - 리팜핀을 중단 → 재투여하지 말아야 함
- Steven-Johnson 증후군
  - 절신에 홍반성 발진, 점막의 침범, 발열
- 발진이 호전되면 중단했던 약제를 2-3일 간격으로 한 가지씩 재투여
  - 리팜핀 → 이소니아지드 → 피라진아미드

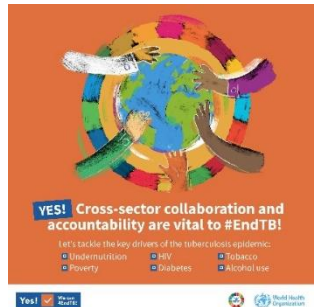
# 항결핵제의 부작용 및 대처 방법

## 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(III A).
- 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀의 과민반응이 가장 가능성 있는 원인이므로 리팜핀을 중단하고 주기적으로 혈소판 수치를 검사해야 하며 정상으로 회복되더라도 리팜핀을 재투여 하지 말아야 한다 (III A).
- 피라진아미드에 의한 관절통은 투약을 계속하면서 비스테로이드 소염제를 투여할 수 있으나 통풍이 발생하면 피라진아미드를 중단하여야 한다(III A).

# Summary

- 폐결핵이 의심되면 흉부X선 사진, 객담 항산균 도말 및 배양검사와 객담 핵산증폭검사(TB-PCR, Xpert MTB/RIF assay)를 시행
- 신속감수성검사
  - 약제 내성을 일으키는 유전자 돌연변이
- 약제감수성검사 결과 확인 후 항결핵제 조절
  - 표준치료: 6개월 단기 요법



***Thank you for your attention***

Jinsoo Min MD MPH PhD  
 minjinsoo@catholic.ac.kr  
<http://ctbgroup.org>