

외래에서의 결핵 진단, 치료 및 부작용에 대한 대처방안

전남의대 내과
권용수

외래가 병동과 다른점

- 제한된 시간에 많은 환자를 봐야한다
- 빠른 진단
- 빠른 치료
- 빠른 효과 판단
- 빠른 부작용 확인
- 빠른 결정

KOREAN GUIDELINES FOR TUBERCULOSIS
(4th EDITION)

결핵 진료지침

(4판)

2020



결핵 진료지침 개정위원회



대한결핵 및 호흡기학회



질병관리본부

진단

1. 결핵의 증상

권고요약

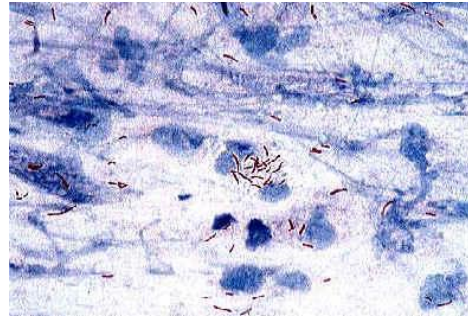
- 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기 증상이 있으면 결핵을 의심하고 이에 대한 검사를 시행하여야 한다(III A).
- 임상 소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵 환자와의 접촉 여부에 대해서 물어 보아야 한다(III A).

표 1. 흉부X선 소견이 정상인 환자에서 고려해야 할 감별 질환

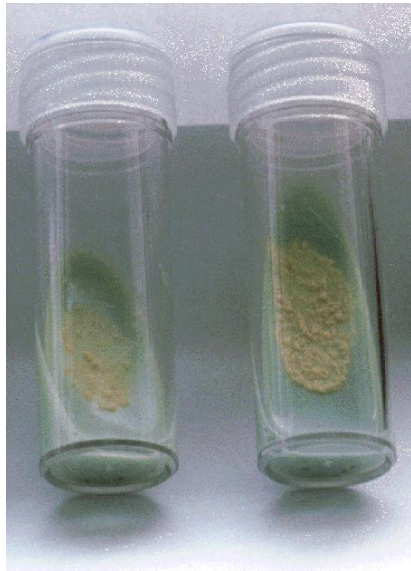
분류	주요 원인
급성기침 (3주미만)	급성 호흡기 감염 바이러스: respiratory syncytial virus, rhinovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, respiratory corona virus, metapneumovirus 세균 독성 가스 흡인 이물질 흡인
아급성기침 (3~8주)	감염후기침 혹은 호흡기 감염
만성기침 (8주 이상)	천식, 기침형천식 호산구성기관지염 위식도역류질환, 인후두역류 상기도기침증후군 약물: 안지오텐신전환효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi), DPP4 억제제 (Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, DPP4i) 기타: 폐종양, 심부전, 만성폐쇄성폐질환(COPD)

- 대한결핵 및 호흡기학회 2020 기침진료지침

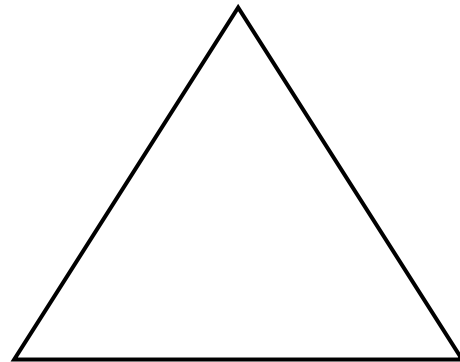
Diagnosis of Pulmonary TB



sputum AFB smear



sputum culture



chest X-ray

검사실 진단

- 항산균 도말 검사
- 항산균 배양 검사
- 분자생물학적 진단 (TB PCR)
- 조직학적 진단
- 면역학적 진단
 - 투베르쿨린 검사(Tuberculin skin test, Mantoux test)
 - 체외 Interferon- γ 검사법
- 약제감수성 검사
- Xpert MTB RIF test

결핵 진단 검사실

결핵은 가능한 신속하게 진단, 보고되어야 한다.

항산균 도말 양성, 결핵균 배양 시점에 정해진 알고리즘에 따라 검사실에서 바로 신속/통상 감수성검사가 시행되도록 체계를 갖추어야 한다.

결핵진단 혹은 내성결과가 나온 경우 신속하게 진료의사에게 보고되어야 한다.

진료의사는 신속하게 환자가 병원을 방문하도록 연락하여 최적의 치료가 신속하게 적용되도록 하여야 한다.

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).



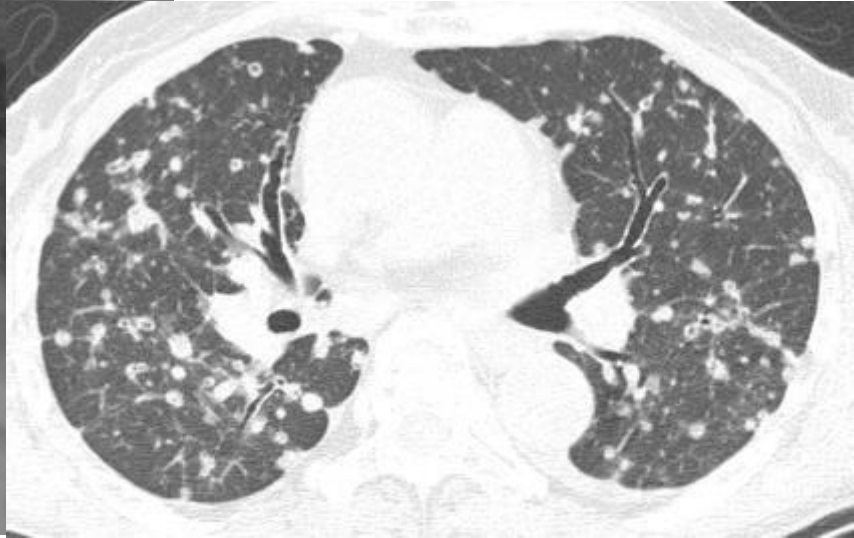
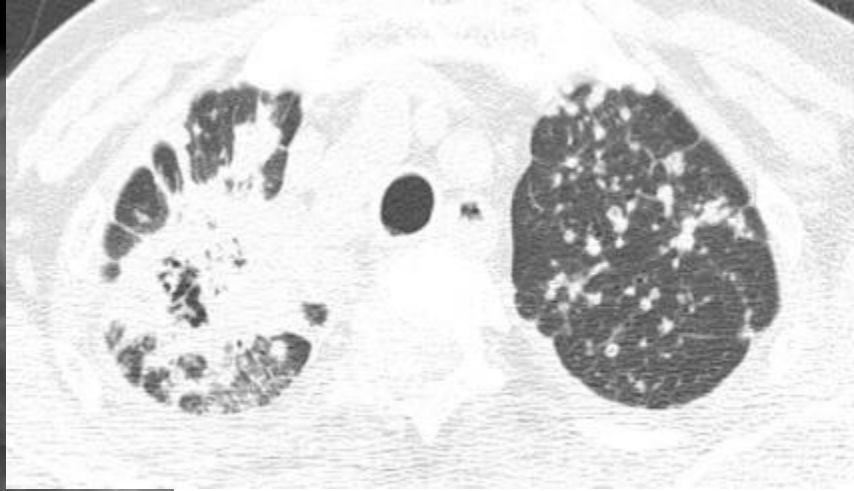
첫 내원 시



항생제 1주 후







Chest CT

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).

Jun Jun Yeh
Solomon Chih-Cheng Chen
Wen-Bao Teng
Chun-Hsiung Chou
Shih-Peng Hsieh
Tsung-Lung Lee
Ming-Ting Wu

Identifying the most infectious lesions in pulmonary tuberculosis by high-resolution multi-detector computed tomography

Table 2 Comparison of MDCT morphology and CXR findings in patients with smear-positive and smear-negative active PTB

	Smear-positive (n=84)		Smear-negative (n=40)		P for CT ¹	P for CXR ¹
	MDCT morphology	CXR findings	MDCT morphology	CXR findings		
Ground-glass opacity	74 (88.1%)	42 (50.0%) ^b	27 (67.5%)	18 (45.0%) ^b	0.006 ^a	0.602
Consolidation	72 (85.7%)	45 (53.6%) ^b	14 (35.0%)	19 (47.5%)	<0.001 ^a	0.527
Bronchial wall thickening	69 (82.1%)	-	20 (50.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Clusters of nodules	69 (82.1%)	-	10 (25.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Paratracheal adenopathy	56 (66.7%)	-	8 (20.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Interlobular-septal thickening	55 (65.4%)	-	18 (45.0%)	-	0.030 ^a	NA
Cavitation	51 (60.7%)	22 (26.2%) ^b	7 (17.5%)	7 (17.5%)	<0.001 ^a	0.285
Tree-in-bud	45 (53.6%)	-	35 (87.5%)	-	<.0001 ^a	NA
Centrilobular nodules	43 (51.2%)	-	35 (87.5%)	-	<0.001 ^a	NA
Calcification	6 (7.1%)	6 (7.1%)	6 (15.0%)	3 (7.5%)	0.199 ²	0.943
Fibrosis	3 (3.6%)	6 (7.1%)	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0.013 ^{a,2}	0.943
Reticular nodular opacities	-	39 (47%)	-	17 (42.5%)	NA	0.681
Patches						
Non-nodular	-	24 (29%)	-	10 (25.0%)	NA	0.475
Nodular	-	45 (54%)	-	21 (52.5%)	NA	0.911
Mass	-	7 (9.5%)	-	3 (7.5%)	NA	0.711

TABLE 1. Comparison of the CT Findings for Primary MDR and DS TB

CT Findings	Primary MDR TB Patients (n = 39)	DS TB Patients (n = 39)	<i>P</i>
Centrilobular nodules	38 (97)	39 (100)	1.000
Large nodules	37 (95)	37 (95)	1.000
Consolidation			<0.001
Lobular	5 (13)	15 (38)	
Segmental or lobar	25 (64)	7 (18)	
Cavity			
Presence of cavity	35 (90)	25 (64)	0.001
No. cavity*	6.6	1.0	<0.001
Fibrotic bands	19 (49)	19 (49)	1.000
Bronchiectasis	14 (36)	13 (33)	0.812
Calcification	5 (13)	7 (18)	0.530
Pleural effusion	6 (15)	4 (10)	0.498
Lymphadenopathy	0 (0)	0 (0)	
Laterality			<0.001
Unilateral	7 (18)	28 (72)	
Bilateral	32 (82)	11 (28)	
No. involved lobe*	4.2	2.3	<0.001

The values in parentheses are percentages.

*Mean number.

NTM-PD 감별 필요

- Fibrocavitary form NTM-PD
- 중년이상의 남성
- 기저 폐질환
- 비교적 빠른 진행

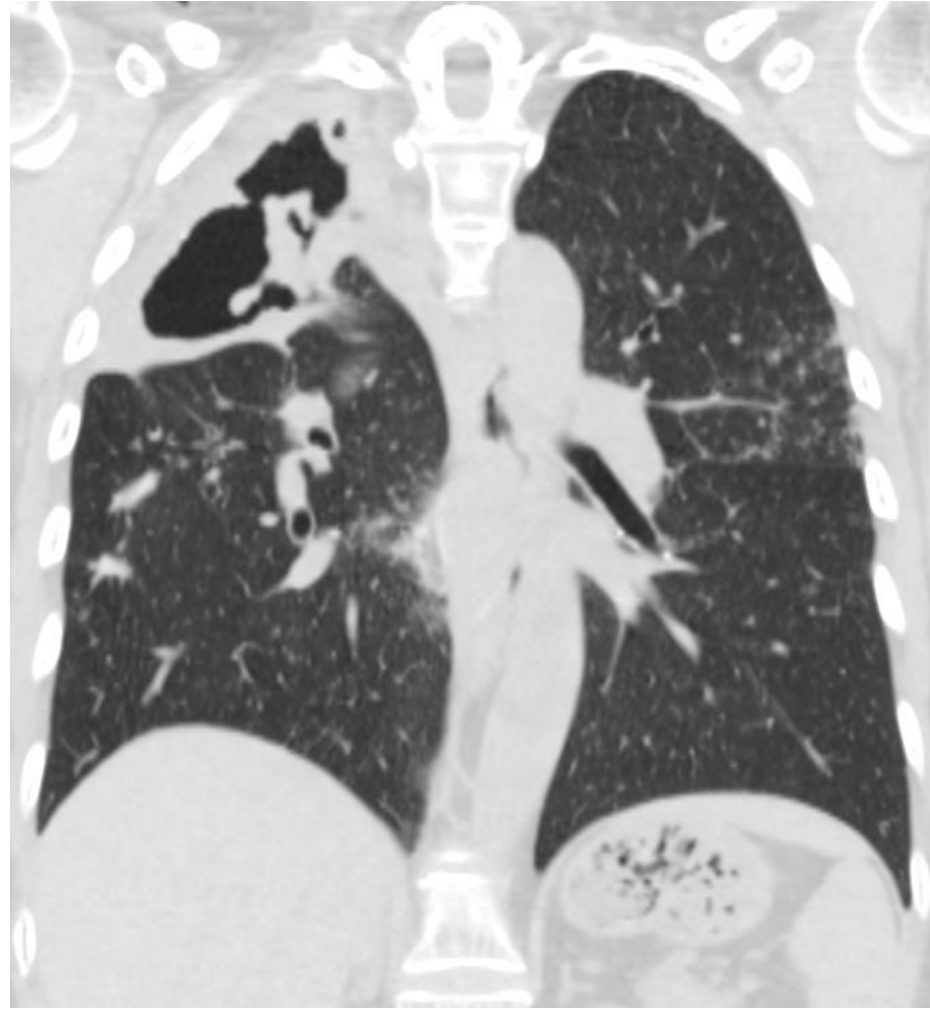
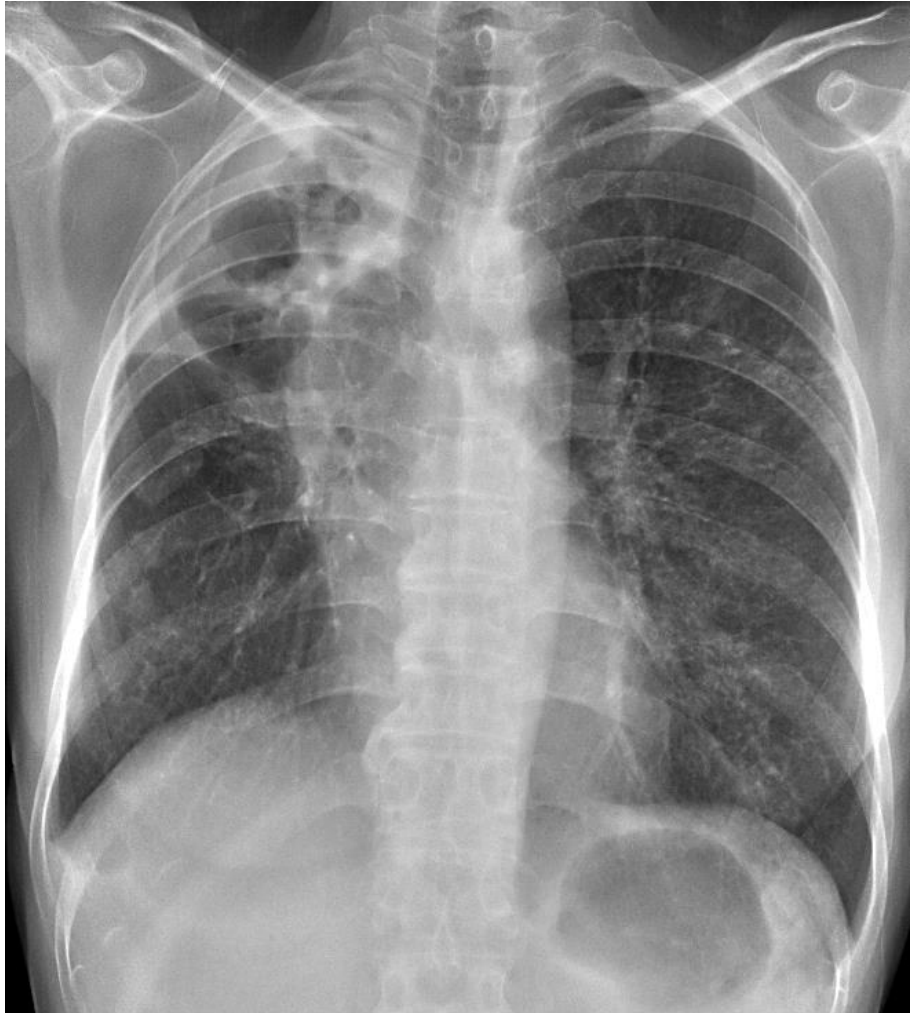
- 영상소견으로 결핵과 감별 어려움



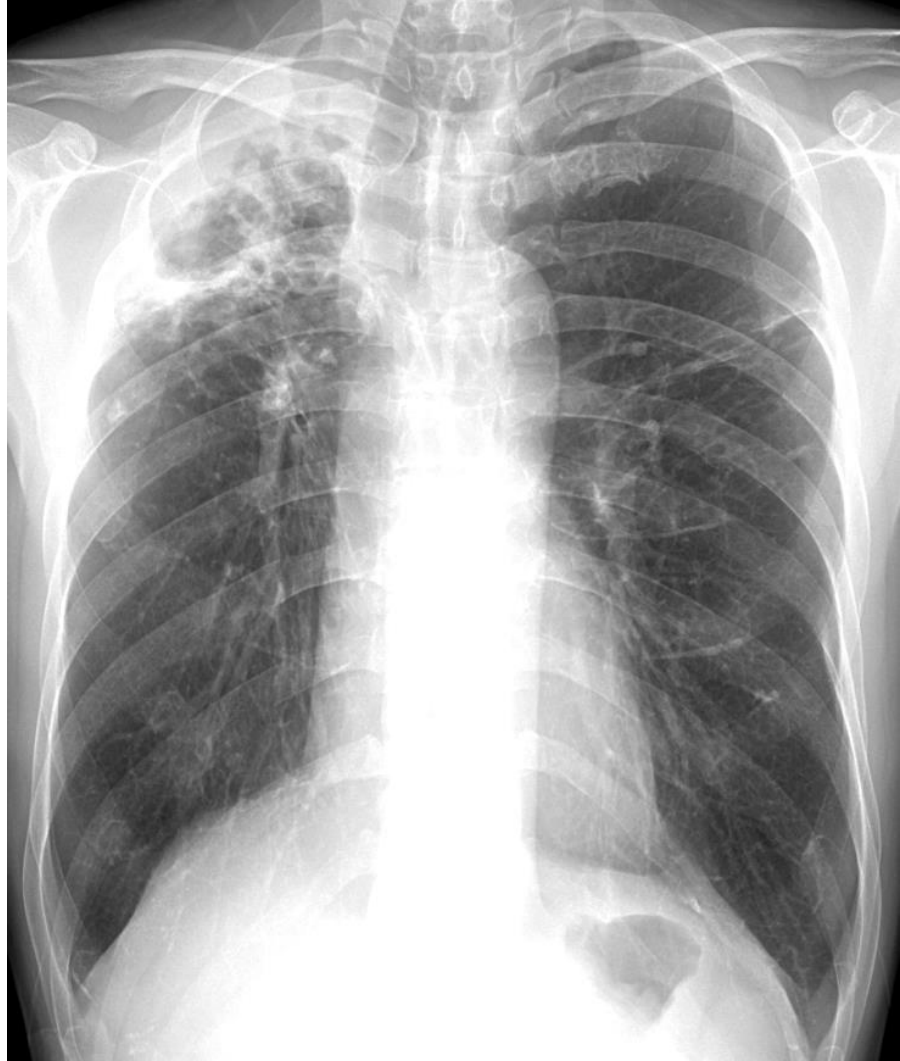
66세 남성: *M. intracellulare* 폐질환, 도말양성



55세 여성: *M. abscessus* 폐질환, 도말양성



57세 남성: *M. massiliense* 폐질환, 도말양성

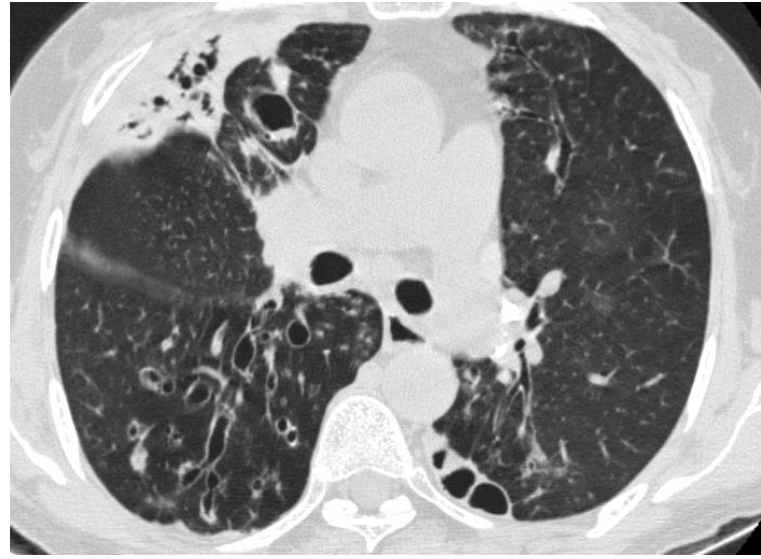


Nodular bronchiectatic form

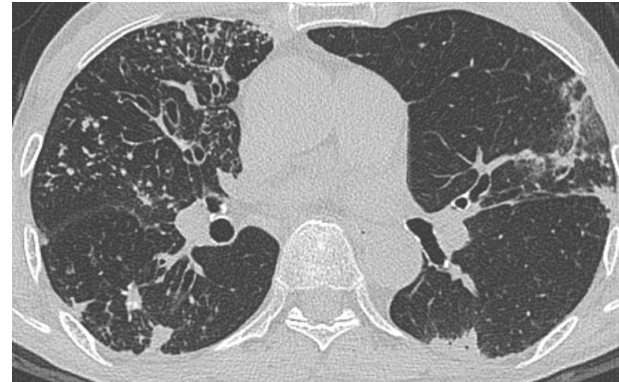
- Typical NTM-PD image findings
- Micronodules or nodules and bronchiectasis in RML and LUL lingular
- 중년 이상의 여성
- Lady Windermere syndrome
- 영상 판독에 NTM으로



63세 여성: 도말양성 폐결핵



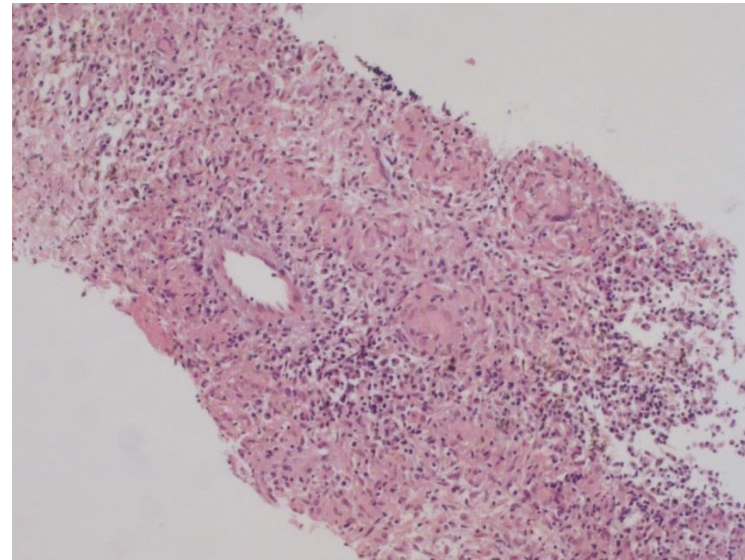
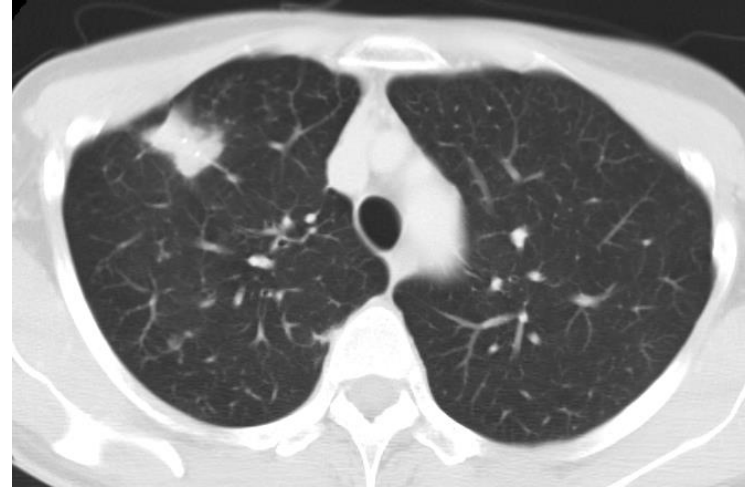
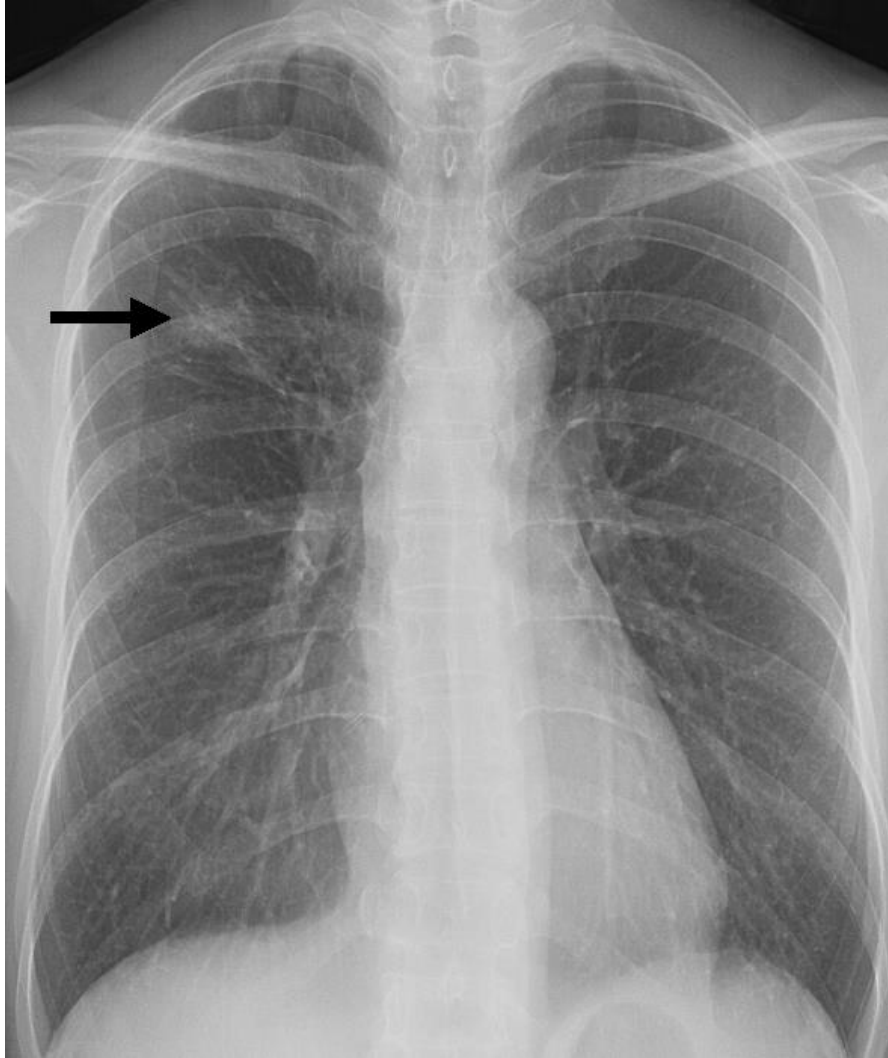
BE and small nodules



- 105 patients with BE and bronchiolitis in a single center in Korea
- Thin section CT

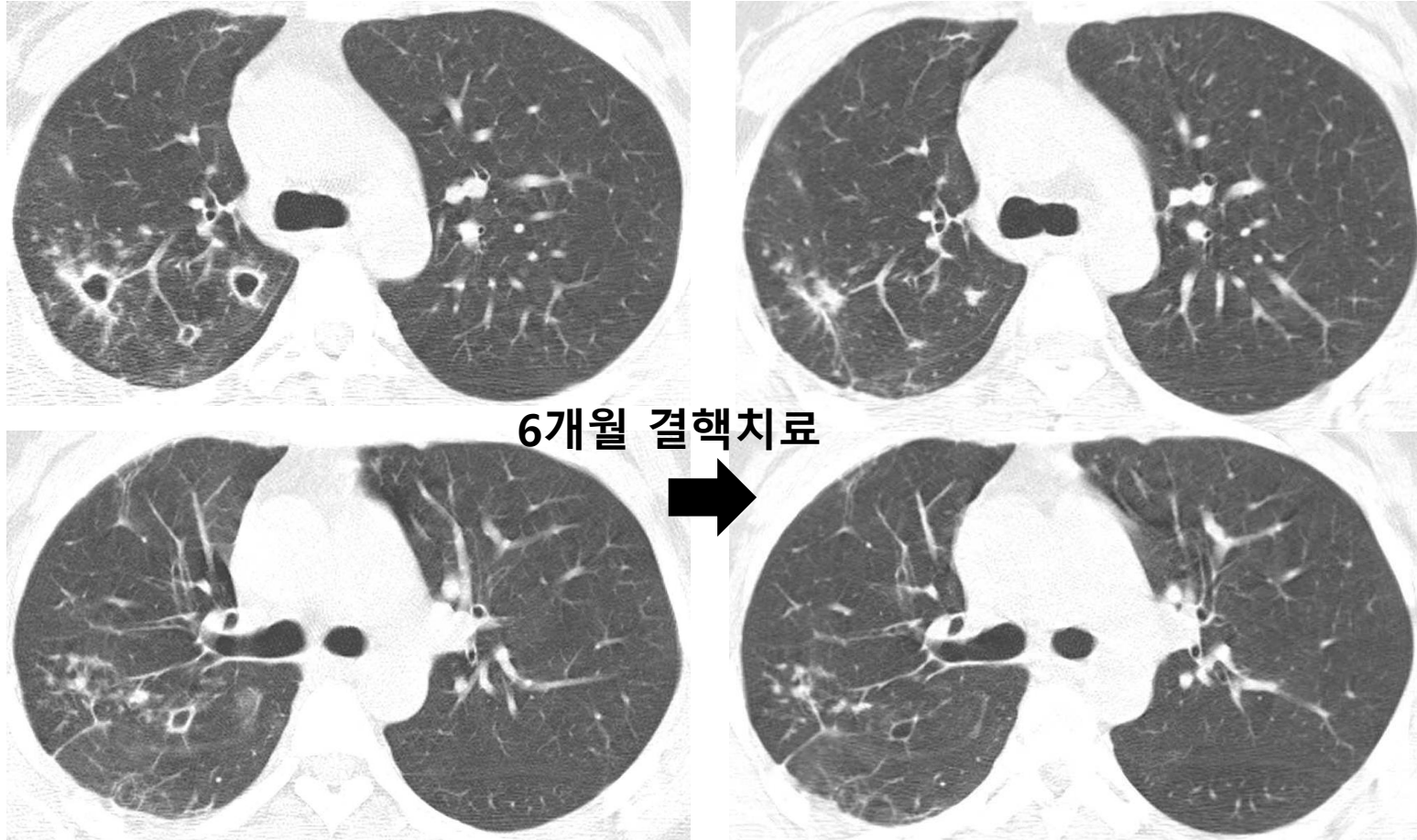
Final diagnosis	%
No definite cause	50%
NTMPD	34%
DPB	8%
<u>PTB</u>	<u>6%</u>
PCD	1%

45세 여성: *M. intracellulare* Granuloma



결핵치료 후 호전: 폐결핵 vs. NTM 폐질환?

44세 여성: *M. intracellulare* 폐질환



폐결핵 vs. NTM 폐질환

- 객담 AFB 도말양성 → 결핵이라고 할 수 없습니다.
 - 객담 AFB 배양양성 → 결핵이라고 할 수 없습니다.
 - CXR, CT 전형적 소견 → 결핵이라고 할 수 없습니다.
 - 병리검사 육아종성 염증 → 결핵이라고 할 수 없습니다.
 - 결핵치료 후 호전 → 결핵이라고 할 수 없습니다.
-
- NTM 폐질환 감별이 필요합니다.
 - 분자유전학 검사, 배양과 균동정 검사 등을 통한 원인균 확인이 중요합니다.

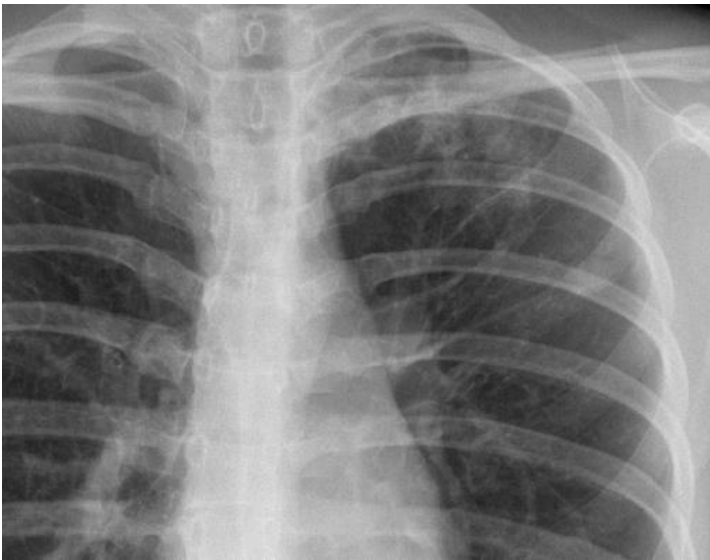
2. 결핵균 분자진단검사

권고요약

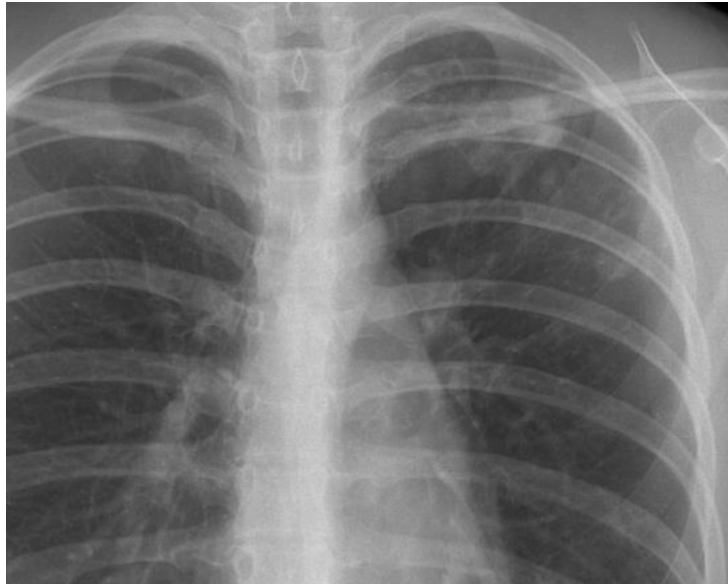
- 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IA).
- 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행해야 한다(IA).
- 신속하게 내성여부를 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF를 시행해야 한다(IA).
- 신속한 결핵 진단이 필요한 경우는 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(IIB).

MDRTB, 24/F

- 2013년6월~12월까지 초치료 폐결핵으로 표준 치료
- 기저 질환 없음.
- 투약은 잘 했다고 함



2013.6



2013.11



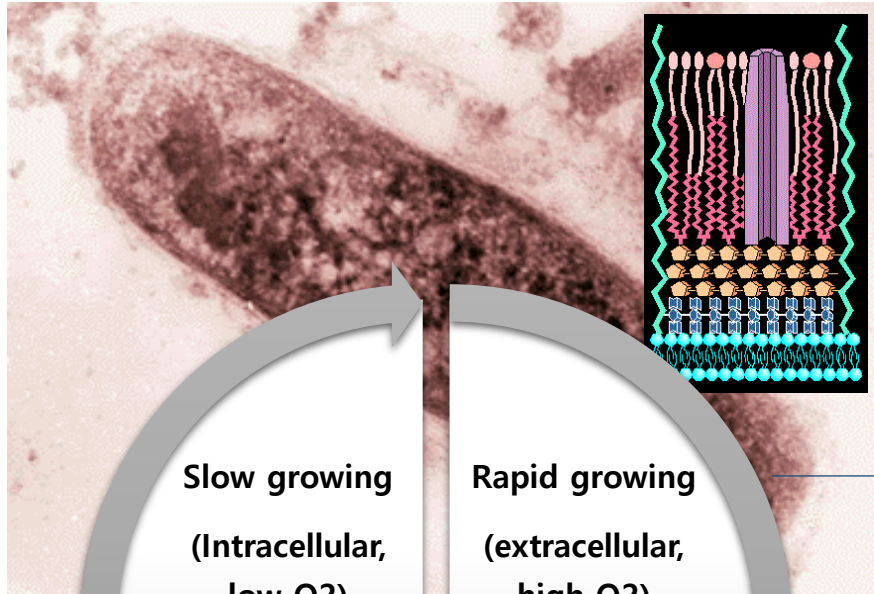
2014.6

처방일 2014/06/25 B.C.발행일시 2014/06/25 11:28 CP 접수시간 2014/06/25-14:24 진료과 PD 판독교수
 검체 Sputum 상태 완료 검체번호 3542 결과입력시간 2014/06/26-11:32 검

Conc. AFB Fluoro Sputum group 1; Ep. > 25, Leuk. < 10 /100X
 Negative for AFB

20140625-3543-PD/PD0	Low	High	결과입력:140625-1523	상태
검체채취:140625-1128			검체접수:140625-1245	상태
<input type="checkbox"/> MTB rapid PCR test	0	0	Positive(GeneXpert 결과임)	확
<input type="checkbox"/> RFP rapid PCR test	0	0	Rifampin(R)(GeneXpert 결과임)	확

결핵 치료의 어려움



Lipid rich cell wall

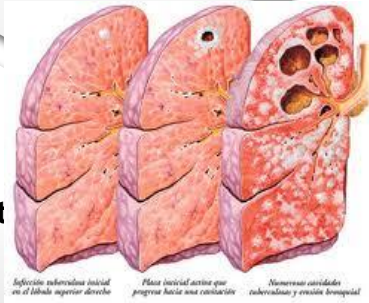
느린 성장 속도와 휴면기, 간헐적 증식

Slow growing
(Intracellular,
low O₂)

Rapid growing
(extracellular,
high O₂)

세포내 감염, 건락성 괴사 및 섬유화 조직

Dormant



1 개 약제 단독 치료 시 내성 발생

결핵 치료의 원칙

1

- 최소 3제 이상의 항결핵제 병합 요법

2

- 정확한 용량의 항결핵제 투여

3

- 1일 1회 복용

4

- 6개월 이상 장기 투여

결핵의 초치료

치료 대상

세균학적으로 또는 임상적으로
결핵을 진단 받은 환자

▶ 이전에 결핵치료를
받은 적 없는 환자

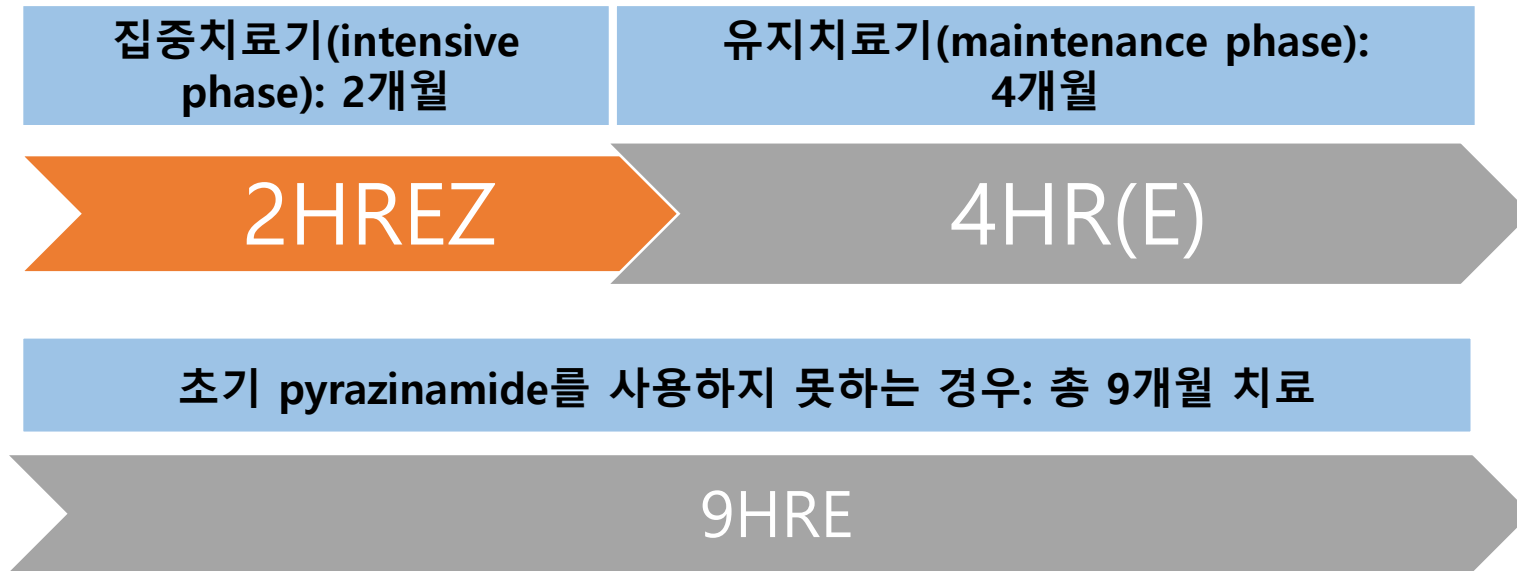
▶ 이전 결핵 치료기간이
1개월 미만인 환자

결핵의 치료

권고요약

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

초치료 처방



- DST 결과가 확인된 환자: 유지기 동안 HR로 유지 가능

고정용량 복합제 (Fixed dose combination)

- 복용 약의 개 수를 줄여 투약의 순응도를 높이고 환자가 약을 골라서 선택적으로 복용하지 못하게 만들어 약제 내성을 줄일 수 있다.

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

치료 2개월 후 객담 배양 양성 환자

- 치료 실패의 위험성 증가
 - 낮은 순응도로 불규칙한 복용?
 - 광범위한 공동 및 다량의 균으로 느린 호전?
 - 동반질환 또는 병행 약물에 의한 흡수저하?
 - 내성 결핵균 감염 여부?

Positive culture at 2 months and cavitation

- Respir Med. 2014 Apr;108(4):654-9
- Risk factors of 1 year relapse in 6 months standard treatment
- 317 patients with pan-susceptible pulmonary TB who completed a 6-month daily course of treatment [2HRZ(E)/4HR(E)]
- 6 (1.9%) relapsed
 - 2 positive AFB culture at 2 m (10%, 2/20)
 - 2 cavitation and positive AFB culture at 2 m (18.2%, 2/11)

Positive culture at 2 months and cavitation

Table 3 Univariate and multivariate analysis of risk factors for 1 year relapse.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	OR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age ≥ 60 yrs	2.05 (0.41–10.33)	0.385	2.31 (0.43–12.50)	0.330
Male gender	0.94 (0.15–5.68)	0.941	0.64 (0.12–3.44)	0.602
BMI < 18.5 Kg/M ²	1.15 (0.13–10.53)	0.901	0.60 (0.19–18.46)	0.597
Diabetes mellitus	0.98 (0.97–1.00)	0.908	0.78 (0.62–1.23)	0.897
Previous history of TB treatment	0.97 (0.11–8.50)	0.981	0.56 (0.06–5.81)	0.630
Positive AFB smear at treatment initiation	1.33 (0.24–7.35)	0.747	0.59 (0.10–3.61)	0.567
Moderately to far advanced disease	2.50 (0.50–12.63)	0.268	3.08 (0.40–23.78)	0.282
Bilateral disease	0.76 (0.14–4.21)	0.749	0.72 (0.12–4.30)	0.722
Cavitary disease	1.60 (0.29–8.92)	0.591	1.02 (0.16–6.47)	0.981
Positive AFB culture at 2 months of treatment	8.12 (1.40–47.44)	0.021	7.08 (1.25–42.23)	0.068
<u>Cavitation and positive AFB culture at 2 months</u>	<u>16.78 (2.71–103.79)</u>	<u>0.002</u>	<u>15.56 (2.56–98.71)</u>	<u>0.003</u>

Abbreviations: OR = odds ratio; CI = confidence interval; BMI = body mass index; AFB = acid-fast bacillus.

치료 전 검사

- 항결핵제 부작용이 높은 질환 : 간질환
- 금주, 금연
- 일반혈액검사, 간기능, 신기능검사
- 간기능 이상 혹은 간염의 과거력 : B, C형 간염 검사
- HIV 감염 의심 : HIV 감염 검사
- 시력, 색각 검사
- 청력, 균형 감각검사 : 아미노글리코시드 사용 예정

추구 검사 (객담검사)

- 음전 확인: 치료 시작 후 2회 배양 음성이 나올 때 까지 매달 객담 도말 및 배양 검사 시행 (IIIA)
- 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

결핵 치료의 반응

권고 요약

- 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우 치료 시작 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성으로 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고, 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행하여야 한다(III A).
 - 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양 검사를 추가로 시행하여야 한다(III A).
 - 치료 시작 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 억제 감수성검사를 시행하여야 한다(III A).
 - 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 억제 감수성검사를 추가로 시행하여야 한다(III A).
- 비결핵 항산균: 오염 또는 상재균 고려

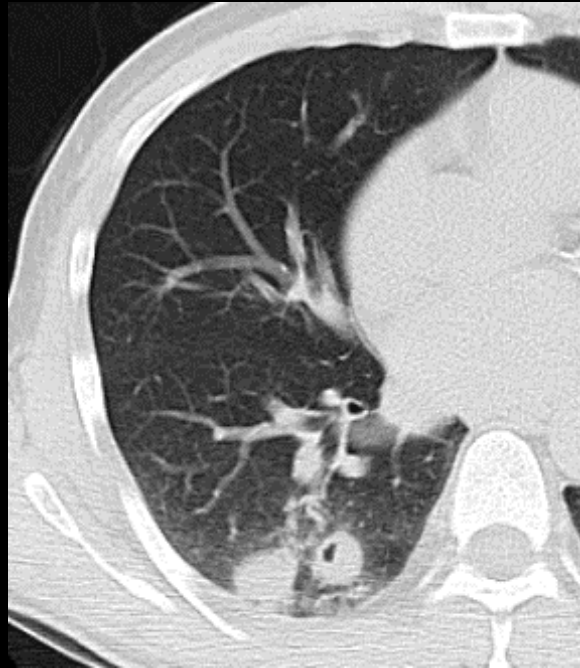
(2) 흉부 X선 검사

권고 요약

- 흉부 X선 검사 단독으로 치료 반응을 평가하지 않는다(ID).

Tuberculomas

2009-06-18



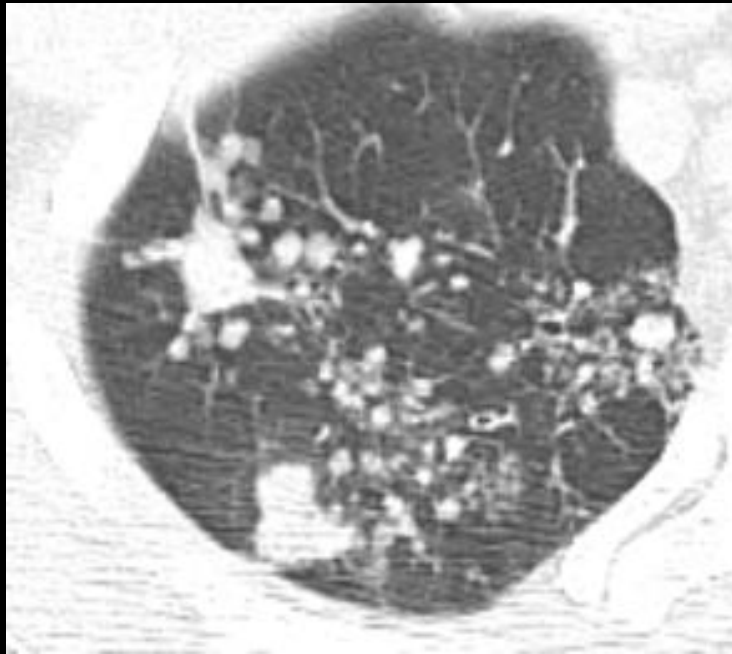
2009-12-21



Case 5. A 60 year old man with type III of pulmonary tuberculosis

New cavity

2010-02-24

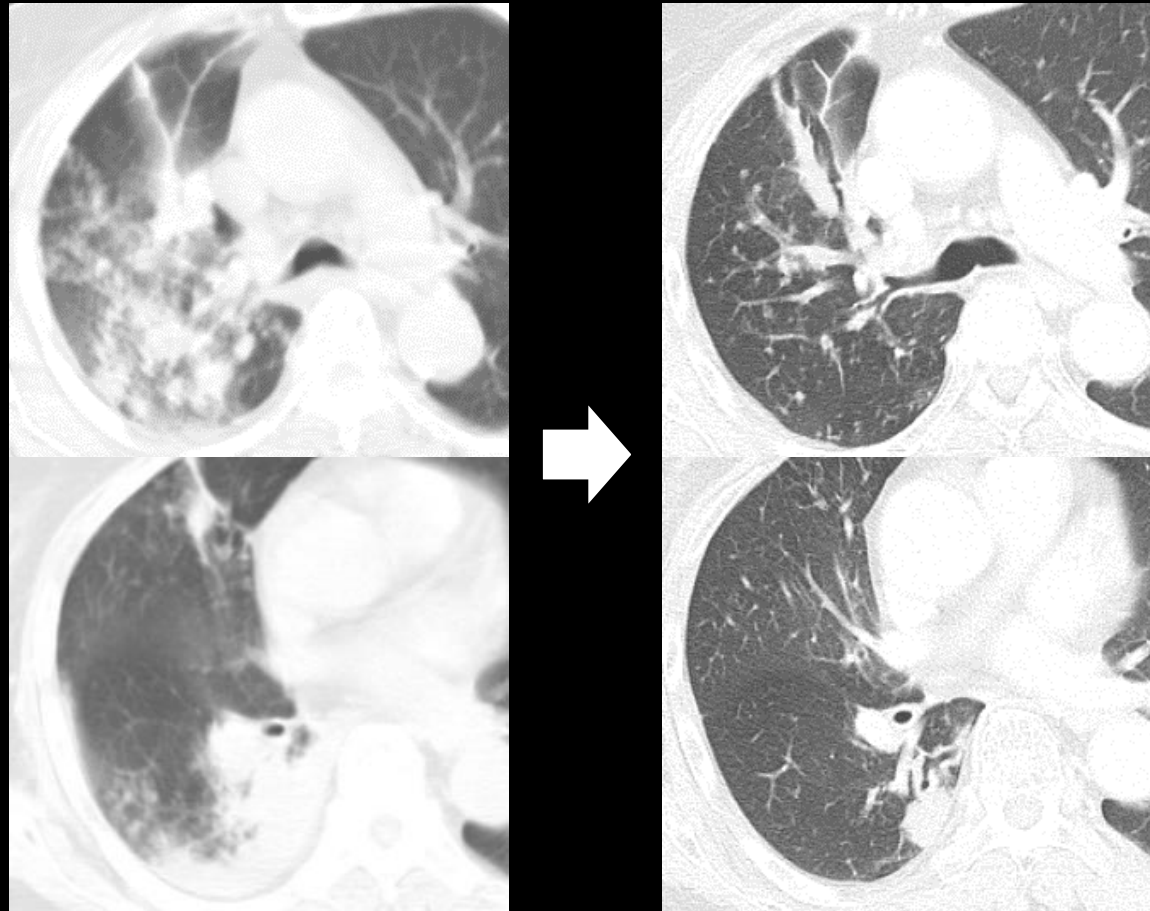


2010-09-15



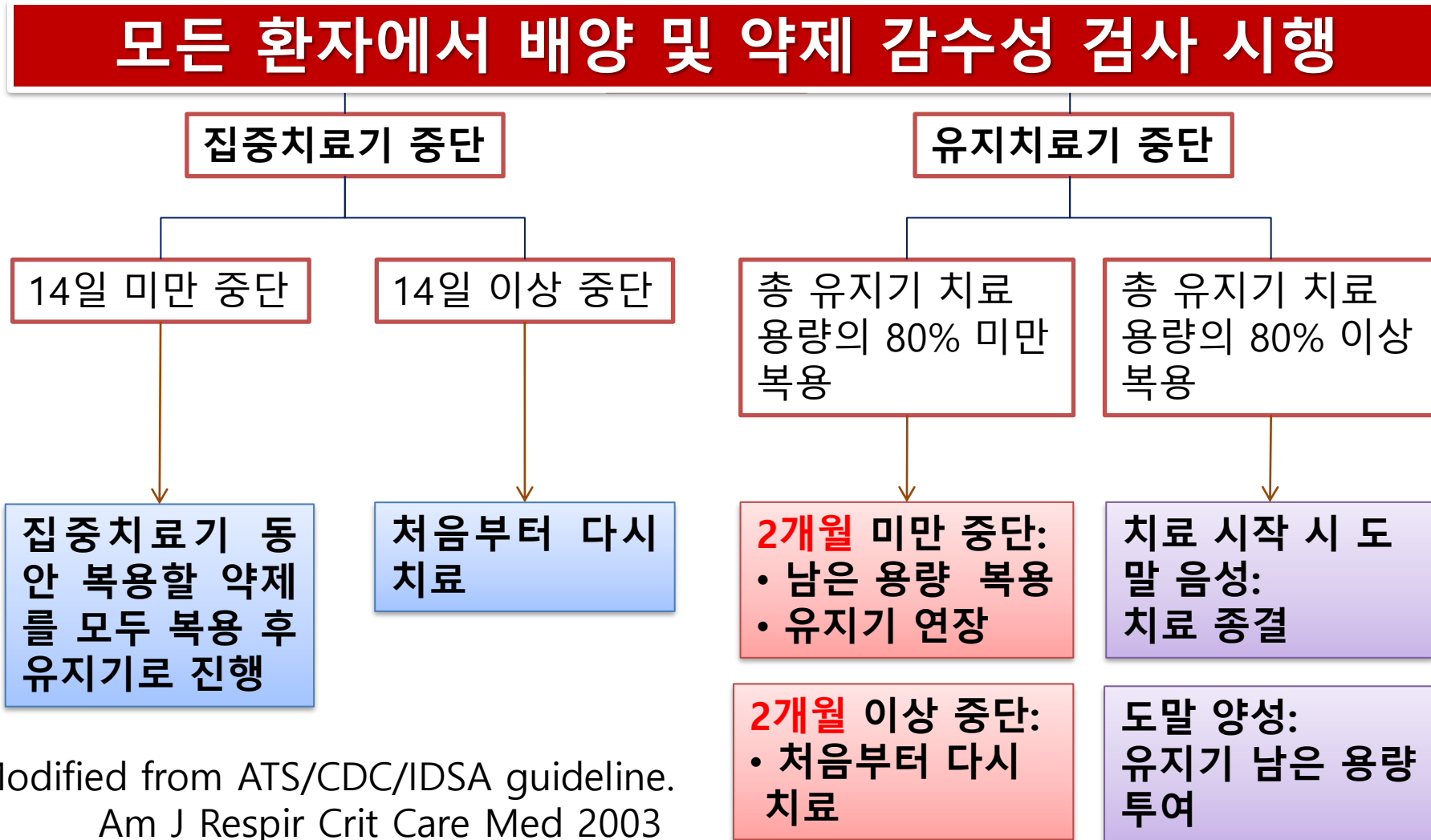
Case 4. A 34 year old man with type I of pulmonary tuberculosis

Centrilobular nodules



Case5. A 76 year old women with mixed type of pulmonary tuberculosis
(bronchogenic spreading and endobronchial type)

치료 중단 시 대처



Modified from ATS/CDC/IDSA guideline.
Am J Respir Crit Care Med 2003

이소니아지드
(isonicotinic acid hydrazide: INH,H)



- Hepatitis
- Peripheral neurotoxicity-손과 발이 저린 느낌
- 위험인자: 임신, 영양실조, 알코올 중독, 노인, 간질의 기왕력, 만성 신부전, 당뇨병 등
- 예방: 피리독신 10-25mg/day을 같이 처방한다.

이소니아지드

(isonicotinic acid hydrazide: INH,H)



- Rare side effects- lupus erythematosus heumatic –like syndrome, hematologic disorders(hemolytic anemia, agranulocytosis, pure red cell aplasia), alopecia -> 중단후 바로 회복됨

리팜핀(**Rifampin, Rifampicin, RIF, R**)



- Red Urine
- Drug interaction(해당약 용량을 증량시켜야함)
;ex) 항부정맥(quinidine, phenytoin), Warfarin, 경구피임약 (oral contraceptive),스테로이드(glucocorticoid),인슐린, 경구용 혈당강하제(sulfonylurea)등

리팜핀(Rifampin, Rifampicin, RIF, R)



- Drug interaction(해당약 용량을 증량시켜야 함)
 - 심부정맥 색전증, 폐 색전증환자가 결핵약 복용시 Warfarin 용양 2~3배 증량
 - 피임약으로 피임; 피임실패
 - 천식이나 COPD: 스테로이드 용량 2배 사용
 - 당뇨; 인슐린과 혈당강하제 용량 증가
- 리팜핀 중단해도 효과는 7~14일 지속됨.

리팜핀(Rifampin, Rifampicin, RIF, R)



- Hepatitis
- 위장장애 – 오심 및 식욕부진(주로 노인- 용량감량 혹은 자기 전 변경)
- Skin rash
;복용 2~3시간 후 발생, 점차 호전, 가려움증 동반(항히스타민)
- 기타; 결막염, 구진상 여드름-> 치료 후 호전
- 혈소판 감소성 자반증, 급성 용혈성 빈혈, 무과립구증, 급성신부전이 드물게 발생-> 중단 후 호전→ 재투여 금지

약물	영구 중단이 필요한 부작용 (빈도 순서로 나열)
Levofloxacin	Musculoskeletal, peripheral neuropathy, rash, hypoglycemia
Clofazimine	Cardiovascular, hyperpigmentation, rash, gastrointestinal
Bedaquiline	Cardiovascular, hepatotoxicity, CNS toxicity, musculoskeletal
Ethambutol	Visual impairment, gastrointestinal, musculoskeletal, rash, hepatotoxicity
Streptomycin	Ototoxicity, peripheral neuropathy
Moxifloxacin	Cardiovascular, hepatotoxicity, gastrointestinal, peripheral neuropathy, musculoskeletal
Meropenem	Hepatotoxicity, rash, fatigue, pneumonia
Pyrazinamide	Musculoskeletal, gastrointestinal, hepatotoxicity, rash, hyperuricemia
Cycloserine	Psychiatric, CNS toxicity, gastrointestinal, peripheral neuropathy, rash
Prothionamide	Gastrointestinal, hepatotoxicity, psychiatric, gynecomastia, musculoskeletal
Kanamycin	Ototoxicity, musculoskeletal, CNS toxicity, gastrointestinal, hypotension
Amikacin	Ototoxicity, nephrotoxicity, gastrointestinal, intolerance, musculoskeletal
PAS	Gastrointestinal, hypothyroidism, hepatotoxicity, rash, nephrotoxicity
Linezolid	Peripheral neuropathy, myelosuppression, optic neuritis, gastrointestinal, rash

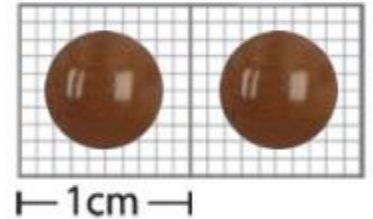
퀴놀론(quinolones)



- 종류: 레보플록사신 (Lfx), 목시플록사신 (Mfx)
- 대체로 안정
- 가장흔한 부작용: 구역감, 복부 불편감
- 드물게 신경계 (섬망, 기억력저하, 불안, 말초신경염), QT 연장, 건염 (tendinopathy)
- 소아에서 장기간 사용 시 뼈, 연골의 발육에 안전성이 확립되지 않았지만 다제내성결핵의 경우 부작용의 위험성보다 치료 효과가 더 커서 권유함
- 유제품(milk product), 제산제(divalent like magnesium, sucralfate)에 의해 흡수가 저하되므로 2시간 이상 간격을 두고 복용하여야 한다
- 신기능저하 환자: 목시플록사신 (용량조절 필요 없음), 레보플록사신 (용량조절 필요)

클로파지민 (Clofazimine, Cfz)

- 한센병 치료제이지만 결핵에도 효과적임
- 피부 부작용
 - 심한피부변색
 - 햇빛에 민감도 증가 (photosensitivity) → 자외선 차단제
 - 피부건조증, 가려움
- 위장장애
- 대체로 안전하지만 거의 모든 사람들에게서 발생하는 검게 변하는 피부 변색은 투약 전 사전 설명이 필요함



베다퀼린 (Bedaquiline, Bdq)



- 음식과 함께 복용할 때 흡수가 좋음
- 금기: QTcF > 500 ms, 심실성부정맥, 심한관상동맥질환
- QT 간격 연장 (심전도 검사 필요)
 - 퀴놀론, 마크로라이드, 클로파지민과 동시 투여 시 증가
 - 사용 전 기저 칼슘, 마그네슘, 칼륨 등의 전해질 검사 필요 및 교정 필요
- 간기능 장애
- 간질환 신질환에서 용량조절은 필요 없으나 중증의 간기능장애 신기능장애가 있을 경우 주의해서 사용

에탐부톨(ethambutol, E)



- Optic neuropathy- severe side effect
 - ; 약 2개월 이후에 발생하나 드물게 초기에도 발생(주로 양측성, 시력저하, 적녹색맹)
 - ; 투약 중지 후 서서히 회복되나 비가역적인 경우도 있다.
- 위험요소- 용량과 투여기간과 직접관련,
 - ; 고용량의 에탐부톨을 투약하거나(25 mg/kg/day),
 - 신장기능저하 환자(renal insufficiency patient)

ex) MDR/XDR TB, NTM 폐결핵 치료



아미노글리코시드(aminoglycosides)



- 종류: 스트렙토마이신 (Sm), 카나마이신 (Km), 아미카신 (Amk)
- 이독성(cochlear toxicity, vestibular toxicity)
 - ; 일과성인 어지러움증이나 입주위의 감각이상(circumoral paresthesia), 두통 등이 있을 수 있는데 증상이 심한 경우에는 용량을 감량
 - ; 위험요인: 고령, 고용량
- 신독성(nephrotoxicity)
- 과민반응
- 태아 기형 유발 위험, 임신 중 사용 금지.

메로페넴 (meropenem, Mpm)



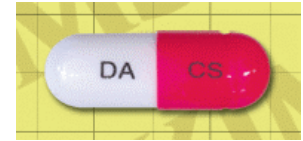
- 그람음성균에 효과적인 카바페넴 항생제
- Clavulanic acid와 동시 사용 (amoxicilline과 복합제만 사용가능)
- 구역감, 설사
- 발진
- 두통

피라진아미드(pyrazinamide, Z)



- Hepatotoxicity, 용량에 비례
- Arthralgia
;40%, 어깨관절, 무릎관절, 손관절 등 모든 관절
;주로 치료 2개월 이내 주로 발생, NSAID로 대증적 치료 가능, but, 증상이 심한경우 용량 감량
혹은 변경 고려
- Hyperuricemia
- Flushing, Photosensitivity
- GI trouble- 식욕부진, 소화장애, 구역
- 통풍환자에서 사용 금지

시클로세린(**cycloserine, Cs**)



- CNS side-두통, 어지러움, 불안증 → 정신병, 간질
;위험요인-알콜중독, 우울증, 불안증, 정신병, 간질 발작 및 신기능 장애
- 예방-피리독신 50 mg/250 mg of cycloserine

치오아미드(**thioamide, Pto**)



- 위장장애(약30%)- 입안의 금속 냄새(metallic taste), 구역, 구토, 식욕 감퇴, 복통 예방; 식사와 함께 투약하거나 자기 전에 투약
- 대책: 하루에 500 mg qd→250 mg bid (아침 저녁 식후)로 증량.
; 오렌지 주스나 우유와 함께 복용.
- 간독성
- 임신부에 사용 금지, 태아 기형유발
- 드물게 우울감, 환각

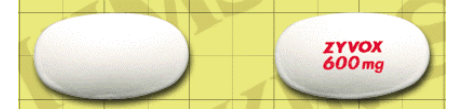
파스(Para-aminosalicylic acid, PAS)

- GI trouble- 식욕감퇴, 오심, 구토와 복부 불쾌감, 설사



- 파스는 경구 투여로 쉽게 흡수되며 위장 장애가 심하고, 음식물이 약의 흡수를 방해하지 않으므로 일반적으로 10 g (3.3 g, 3 pack)을 3회에 나누어 음식과 함께 또는 식후에 복용한다.

리네졸리드 (Linezolid, Lzd)



- 권고용량: 하루 600 mg → 부작용 발생시 300 mg 혹은 격일 600 mg으로 감량
- 부작용 발생 빈도가 높아 주의 깊은 관찰 필요함
- 가장 중요한 부작용
 - 말초신경병증 및 시신경병증: 심한 경우 비가역적
 - 골수억제 (백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증): 중단 후 대부분 회복
- 오심, 구토, 설사, 두통, 수면장애, 변비, 발진, 현기증
- Lactic acidosis (구역, 구토, 드물게 life threatening)
- 드물게 횡문근융해증
- Vitamin B6 100 mg qd 동반 복용

델라마니드 (delamanid, Dlm)



- 금기: 혈청 알부민이 2.8 g/mL 미만, QTcF > 500 ms, 심실성부정맥, 심한관상동맥질환
- QT 간격 연장 (심전도 검사 필요)
 - 퀴놀론, 마크로라이드, 클로파지민과 동시 투여 시 증가
 - 사용 전 기저 칼슘, 마그네슘, 칼륨 등의 전해질 검사 필요 및 교정 필요
- 구역, 구토, 어지러움

Case (42/F, MDR-TB)

- 객담 도말, TBPCR 음성 폐결핵으로 HREZ 시작 후 의뢰
- 기관지내시경검사 → 도말-, 배양+, TBPCR- → DST: R to HRZ+Sm
- Bdq, Lfx, Km, Pto, Cs 투약
- 구역감, 관절통증 발생

위장장애: 구역 및 구토

- 원인약물: **Pto, PAS, Bdq**, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz
 - 가장 흔한 부작용으로 치료 초기에 발생
 - 탈수, 전해질 불균형, 간독성과 관련이 있는지 확인
- 원인 교정 또는 간독성과 관련 약물 중단
- 치료: 복용방법 변경 (밤에 투약 또는 분복), 항구토제

위장장애: 복통

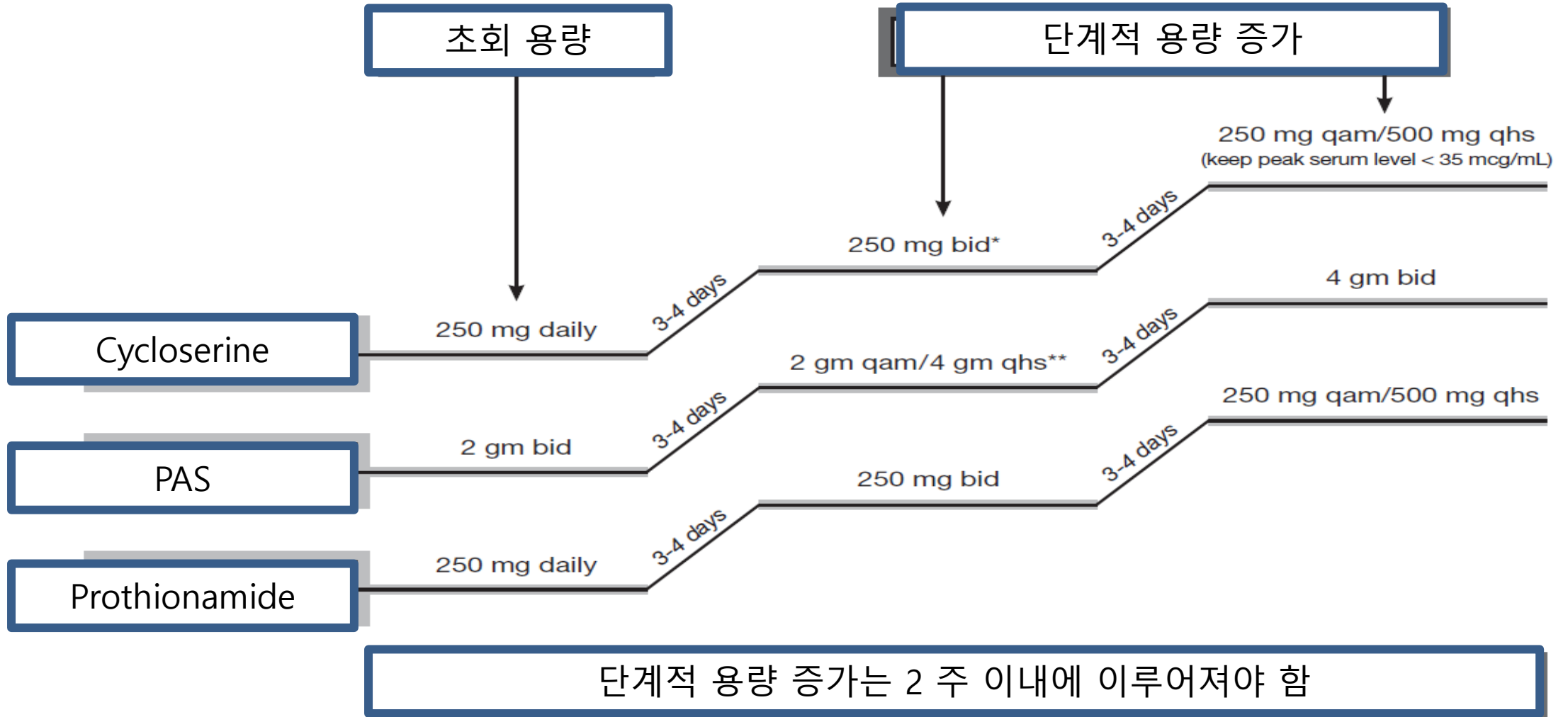
- 원인약물: **PAS, Pto, Cfz**, FQs, H, E, Z
- 취장염, 젖산산증, 간독성과 관련 있는지 확인
- 치료: 상복부 쓰림 등의 위염 증상이면 H2blocker 또는 proton-pump inhibitor 사용
- 제산제는 퀴놀론 흡수를 저해하기 때문에 동반 사용 금지
→ 2시간 이상의 간격을 두고 복용

위장장애: 설사 및 위장가스참 (**flatulence**)

- 원인약물: **PAS**, Pto
- Pseudomembranous colitis 감별 필요
 - 발열, 혈변, 심한 복통
- 치료: 수분 공급, loperamide, 심한 경우 원인 약물 중단

단계적 용량 증가 (Drug ramping)

(Drug resistant TB: a survival guide for clinicians, 3rd ed)

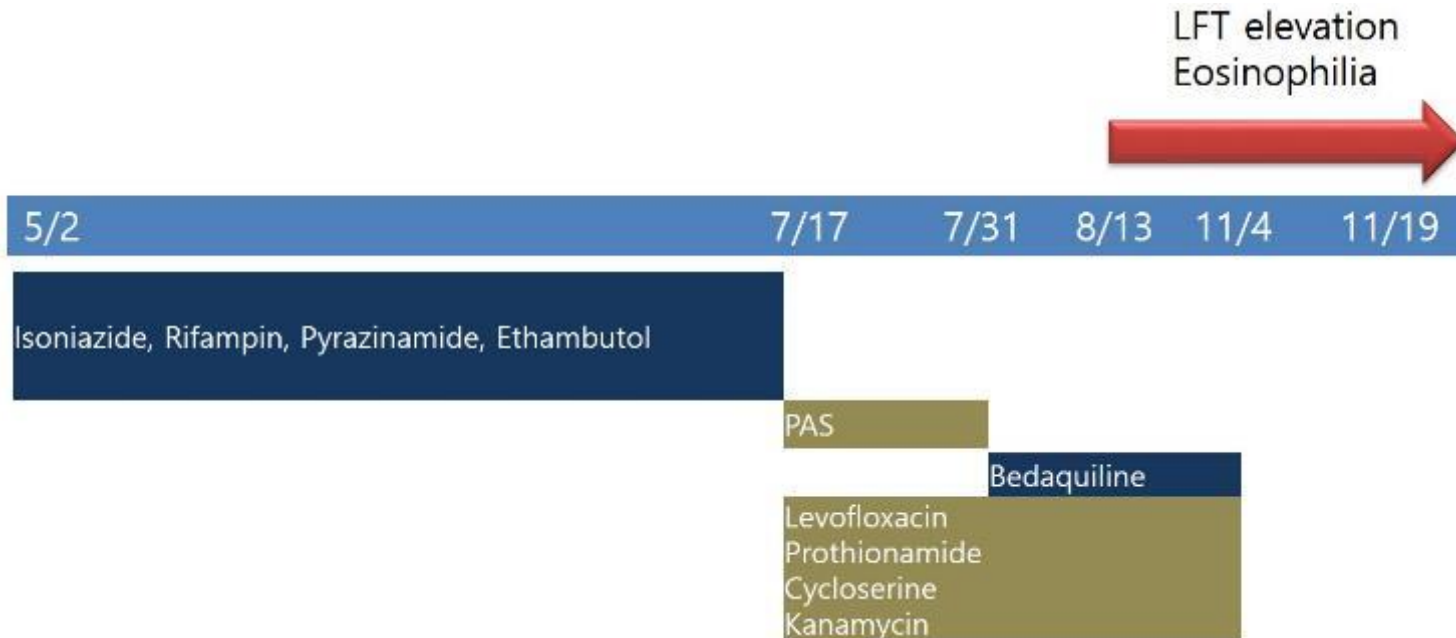


관절통증

- 원인약물: Z, Bdq, Fluoroquinolones
- 시간이 지나면 호전될 수 있음
- 요산 증가가 있을 수 있으나 통풍이 없으면 allopurinol 사용 필요하지 않음.
- NSAID (ibuprofen 등)로 통증 조절
- 통풍, 심한 통증, 관절 부기, 발열이 있을 경우 원인 약물 중단

Case (42/F, MDR-TB)

- 4주 후 구역감 악화, 발열과 피부 발진 발생
- AST/ALT 224/100 U/L, T-bilirubin 0.9 mg/dL, BUN/Cr 8.7/0.5 mg/dL, WBC 6000 /uL, eosinophil 16.8%
- Patch test → Cs+
- Cs 에 의한 DRESS syndrome



Drug: cycloserine

Result: 48hr 72hr 96hr

[International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) Criteria]

- Negative reaction
- ? Doubtful reaction (faint erythema only)
- 1+ Weakly positive reaction (erythema, infiltration, possible papules)
- 2+ Strongly positive reaction (erythema, infiltration, papules, vesicles)
- 3+ Extreme positive reaction (intense erythema and infiltration and coalescing vesicles)
- IR Irritant reaction

Note
cycloserine 의 철폐검사 48시간 후 홍반, 구진이 관찰되었습니다.

피부 부작용

- 피부발진 (Skin rash)
 - 투약 7-14일 후 발생
 - 대부분 항히스타민 등으로 조절 가능
 - 투약 중단 필요 없음
- DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): drug hypersensitivity syndrome
 - 투약 3주 이후 발생, 원인 약물 재 투약 시는 72시간 이내 증상 발생
 - 두드러기 비슷한 발진
 - 전신증상: 발열, 부종, 림프절종대, 말초혈액 백혈구 이상 (leukocytosis, eosinophilia and/or atypical lymphocytosis), 간독성
 - 신장염, 췌장염, 폐렴, 심근염 등은 드물게 발생
- Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
 - 전신홍반성 발진 및 점막 출혈, 발열
- DRESS 와 SJS/TEN은 즉시 결핵약 중단

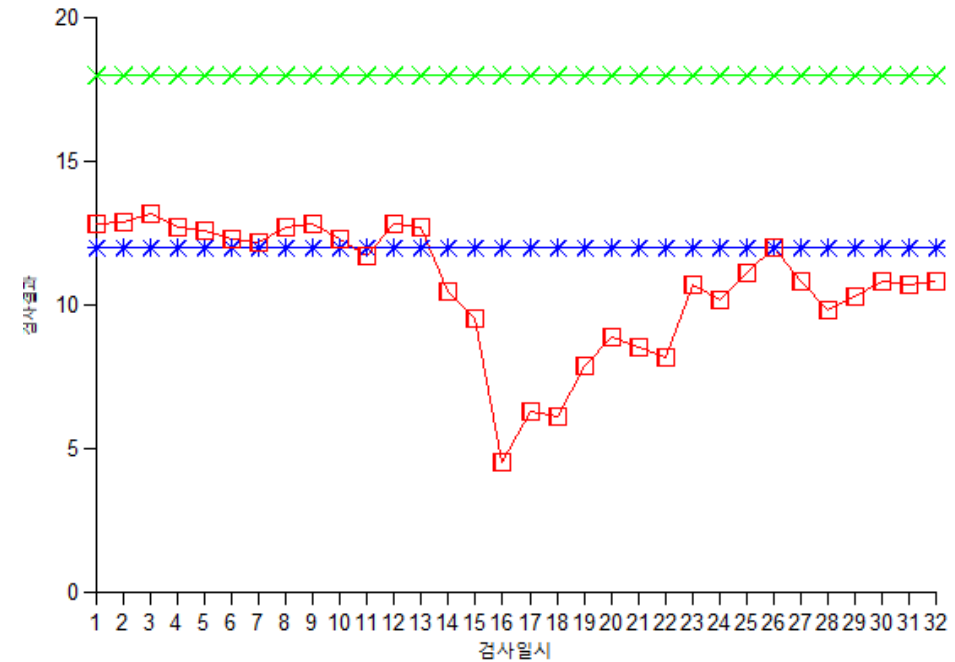
간독성

- 원인약물: **Z, H, Pto, PAS**
- 위험인자- 고령, 알코올중독, 간염의 기왕력 등
- 간독성 확인을 위한 간기능 검사는 ALT가 AST 보다 정확함
- **무증상 간염**-일반 환자의 20%에서 발생, ALT가 정상 상한치의 5배이하인 경우 항결핵약을 유지하며 관찰.
- **증상의 유무와 관계없이** ALT가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 있는 항결핵제들의 투여를 중단
- 간손상의 다른 원인이 있을 가능성을 배제필요: A형, B형, C형 간염 바이러스 검사, 간독성을 유발할 수 있는 다른 약제 복용력, 특히 음주력이나 한약제의 복용 여부 등을 확인

Case (42/F, MDR-TB)

- Lzd, Lfx, Cfz, Dlm 투약 (Bdq→ Dlm, 알레르
기내과 협진 하 변경)
- 2달 후 호흡곤란 발생
→ Hb 4.5 g/dL, WBC 2100/uL, Plt 90,000/uL
→ Pancytopenia d/t Linezolid

[Hgb] 검사결과 Graph



Case (54/M, FQ resistant pre-XDR-TB)

- 재치료 결핵
- R to H, R, E, Z, Rbt, Lfx, Mfx, Ofx, Pto
- Lzd, Bdq, Km, Cfz, Cs 치료시작
- QTc 424 → 499 → 465 ms
- 증상 없음, 약물 중단없이 지속

Vent. rate	60	BPM
PR interval	146	ms
QRS duration	82	ms
QT/QTc	424/424	ms
P-R-T axes	60 57	60



Bdq 시작

Vent. rate	81	BPM
PR interval	146	ms
QRS duration	84	ms
QT/QTc	430/499	ms
P-R-T axes	51 60	67



Bdq 2달

신약에 의한 QTc 간격 증가

- 투약 중단이 필요한 경우는 드물다.

- 국내 사전심사 282명

- 2명에서 중단 (0.7%)

- 기저 QTcF: 420 ± 24 ms

- 최대 QTcF: 455 ± 34 ms

→ 두 신약 차이 없음. Bdq vs DIm (455 vs 451 ms, $p = 0.439$)

- Kang et al. Respiratory Medicine 2020; 167: 105956

신약에 의한 **QTc** 간격 증가

- QTcF \geq 450 ms
 - 혈중 potassium (K^+), ionized calcium (ionized Ca^{++}), magnesium (Mg^{++}) 검사 및 교정 필요
- 주사약 사용시 전해질 이상 발생 가능
- 갑상선 기능검사
- QTcF \geq 501 ms \rightarrow 약물 중단
- 결핵약 중단 후 QTcF $<$ 450 ms 이고 정상 혈중 전해질 확인 후 결핵약 다시 사용
 - Moxifloxacin 대신 levofloxacin 사용
 - Clofazimine 은 필수약이 아니면 중단

QTcF 연장 정도에 따른 처치

Severity	Grade 1 Mild	Grade 2 Moderate	Grade 3 Severe	Grade 4 Lifethreatening
QTcF, ms	450 – 480 ms	481 – 500	≥ 501 그리고 심각한 부정맥의 증상 징후가 없을 때	≥ 501 또는 투약 전보다 >60 ms 그리고 다음 중 하나가 있을 때: Torsade de pointes, polymorphic ventricular tachycardia, 심각한 부정맥의 증상 징후
처치	QTcF < 450 까지 매주 심전도 검사, 전해질 이상 교정.	QTcF < 450 까지 매주 심전도 검사, 전해질 이상 교정.	원인 약물 중단, 입원 전해질 이상 교정.	원인 약물 중단, 입원 전해질 이상 교정.

QT 연장을 초래할 수 있는 약물: 신약과 동반 사용을 피할 것

- Oral azole antifungals (can be used up to two weeks)
 - Ketoconazole
 - Itraconazole
 - Fluconazole
- Macrolide antibiotics
 - Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin
- Antipsychotics
 - Haloperidol
 - Risperidone
- Many anti-nausea drugs:
 - Ondansetron
 - Granisetron
 - Domperidone
 - Chlorpromazine
 - Methadone
- Cardiac drugs that may affect the heart rhythm
 - Amiodarone
 - Beta-blockers
 - Digoxin
 - Quinidine

Case (54/M, FQ resistant pre-XDR-TB)

- Lzd, Bdq, Km, Cfz, Cs (Linezolid 600 mg/day) 치료 중
- 2개월: 손발 저린 느낌.
- 3개월: 저린 느낌 악화 → linezolid 300 mg/day 으로 감량
- 4개월: 저린 느낌 악화 및 통증 → linezolid 중단

시신경염

- 원인 약물: E, Lzd
- 증상: 양측성 중심 시력 감소, 색맹, 시야 변화, 아른거림
- 용량에 비례하여 발생
- 증상 발생시 안검사 필요
- 치료: 원인 약물 중단 후 서서히 회복
- 비가역적 시력 장애도 가능

갑상선 기능저하

- 원인약물: Pto, PAS
- 증상: 무력감, 추위를 참지 못함, 거친 머리, 변비 등
- Pto, PAS 동반 사용시 증가
- 필요시 levothyroxine 투여
- 치료: 원인약물 중단 시 회복

전해질 이상

- 원인약물: Cm, Km, Am, S
- 혈중 칼륨 측정, 낮으면 마그네슘 측정 필요
- 필요시 전해질 보충

신독성

- 원인 약물: Sm, Km, Am
- 동반질환 및 다른 약물에 의한 신독성에 대해 조사
- 신기능 (creatinine clearance)에 따른 항결핵제 조절
- 치료: 원인 약물 중단

이독성

- 원인 약물: Sm, Km, Am
- 증상: 초기 귀가 막히는 느낌, 이명 → 청력 소실
- 총 투여 량 및 기간과 비례
- 청력검사: 투약 전 및 증상 발생시 검사, 비교
- 치료: 원인 약물 감량 또는 중단

탈모

- 원인 약물: H, Pto
- 일시적으로 머리카락 가늘어짐 또는 탈모
- 약물 중단 후 회복

요약

- 외래에서 결핵환자 진료하는 것은 전 주기 결핵을 치료하는 것이다.
- 결핵 가능성에 대한 의심과 빠른 진단이 필요하다.
- 짧은 시간 내에 많은 판단을 해야한다.
- 외래에서 결핵환자 진료는 많은 경험이 필요하다.