

발간등록번호 11-1790387-000958-01

ISBN 979-11-6860-334-9

KOREAN GUIDELINES FOR TUBERCULOSIS
(5th EDITION)

결핵 진료지침

(5판)

2024

결핵 진료지침 개정위원회



대한결핵 및 호흡기학회



질병관리청

Korean Guidelines For Tuberculosis

Fifth Edition, 2024

Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis

Korea Centers for Disease Control and Prevention

발간등록번호 11-1790387-000958-01

ISBN 979-11-6860-334-9(93510) 책자

979-11-6860-335-6(95510) 전자파일

[비매품]

본 결핵 진료지침은 다음 학회 및 단체의 승인을 받았다.

대한결핵 및 호흡기학회

질병관리청

대한결핵협회

대한감염학회

대한내과학회

대한소아감염학회

대한 소아알레르기 호흡기학회

대한소아청소년과학회

대한영상의학회

대한의료관련감염관리학회

대한진단검사의학회

이 책자는 일선 결핵 진료현장 및 결핵예방사업 등에 활용할 목적으로 대한결핵 및 호흡기학회와 질병관리청이 협력하여 발간·제작되었습니다.

- 주요 수록 내용은 결핵 및 잠복결핵감염 치료 등에 관한 사항이며, 결핵환자 관리, 결핵 역학조사, 결핵 및 잠복결핵감염 검진·치료 등에 대한 행정사항은 질병관리청에서 발간한 「2024 국가결핵관리지침」을 참고하시기 바랍니다.
- 결핵환자 등 신고서식을 포함한 「결핵예방법」 등 최신 법령은 법제처 국가법령지원센터(law.go.kr)를 확인하시기 바랍니다.

머리말

결핵은 아직까지도 우리의 건강을 위협하고 있는 전염병입니다.

국내 결핵현황을 살펴보아도 결핵 신환자수가 2011년 39,557명으로 최고치를 보인 이후 지속적으로 감소하여 2022년에는 16,264명(10만명당 31.7명)으로 많이 감소하였으나 아직도 OECD 가입국 중 결핵 발생률 2위로 높은 결핵 발생률을 보이고 있습니다.



결핵 진료 지침은 2011년 처음 제정되어 일선에서 결핵환자를 진료하는 의료진에게 많은 도움이 되었습니다. 이후 3차례 개정 작업이 이루어졌고 2020년에는 다제내성결핵의 진단 및 치료를 위주로 부분 개정되어 4판 개정판이 발간되었습니다. 하지만 그 이후 단기 치료가 다제내성결핵의 치료에 우선적으로 권고되기 시작하였고, 결핵의 진단에 있어서도 분자생물학적인 진단이 보편적으로 권고되는 등 결핵의 진단과 치료에 많은 변화를 보이고 있습니다. 또한 국내 결핵 발생의 감소에 따른 국가 정책에 맞는 잠복결핵감염의 지침 변경도 요구되는 상황으로 결핵진료 지침 전면 개정의 필요성이 대두되었습니다.

이에 이번 5판 결핵 진료 지침은 전 분야에 대해 전면 개정작업을 하게 되었습니다. 이번 개정된 내용은 세계보건기구의 지침을 수용하되, 많은 국내 연구결과를 바탕으로 국내 현실에 맞는 개정작업을 진행하여 세계보건기구의 지침과 일부 차이를 두었습니다.

바쁘신 와중에도 5판 결핵진료지침 개정에 참여해주신 결핵진료지침 개정위원 여러분의 노고에 감사드리며 개정된 결핵 진료 지침이 일선에서 결핵환자들을 진료하시는 선생님들에게 큰 도움이 되기를 바랍니다.

2024년 1월
대한결핵 및 호흡기학회
결핵 진료지침 개정위원회 위원장

최재철

인사말

결핵은 인류의 역사만큼이나 오래된 질병이지만 우리는 여전히 결핵으로 고통받고 있습니다. 오늘날에도 전 세계적으로 매년 1천만 명 이상의 결핵환자가 발생하고 있습니다. 국내에서 결핵 발생은 2011년 이후 연속 감소세를 보이고는 있으나 2022년 약 1만 6천여 명의 결핵 환자가 새롭게 신고 되었습니다. 이는 OECD 가입국 중 결핵발생률 2위에 해당하며, 매일 45명의 결핵 환자가 발생하는 수준입니다.



이에 정부는 결핵퇴치를 위하여 2013년 「1기 국가결핵관리 종합계획(2013-2017)」, 2018년 「제2기 국가결핵관리 종합계획(2018-2022)」, 2023년 「제3기 국가결핵관리 종합계획(2023-2027)」을 수립하여 결핵퇴치를 위해 노력하고 있습니다.

「국가결핵관리 종합계획」은 결핵관리 전주기를 통합적으로 관리하여 결핵 발생을 사전에 차단하고자 하는 정부의 강한 의지를 반영한 것입니다.

이러한 종합계획이 성공하기 위해서는 무엇보다 치료성공률의 제고가 우선되어야 하며, 표준화된 진단과 치료방법을 사용하는 것이 중요합니다.

지난 2011년 질병관리청은 「결핵 진료지침」을 처음 발간하였습니다. 이후 새로운 결핵의 진단 및 치료법들이 도입됨에 따라 일부 내용을 현실에 맞게 수정하여 2014년에 2차, 2017년에 3차 및 2020년 4차 개정판에 이어, 올해 「결핵 진료지침 5판」을 발표하였습니다. 「결핵 진료지침(5판)」은 우리나라 현실에 가장 적합한 최신 결핵 진단 및 치료방법으로 활용될 것으로 기대합니다.

이번 지침서 발간을 위해 노력해주신 「결핵 진료지침 개정위원회」와 지침 검토와 인증을 위해 애써주신 여러 학회 및 관계 기관의 전문가 분들께 감사를 드립니다.

2024년 1월
질병관리청장
지 영 미

CONTENTS

서론	i
결핵 진료지침 개정위원	iii
약어 목록(List of abbreviation)	iv

I. 결핵의 진단 1

1. 결핵의 증상	1
2. 흉부영상 검사	3
3. 검사실 진단	7
4. 조직학적 진단	27
5. 폐결핵의 진단 과정	29

II. 결핵의 치료 33

1. 결핵 치료의 원칙	34
2. 감수성결핵의 치료	43
3. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법	59
4. 결핵의 재치료	72

III. 약제내성결핵의 치료 78

1. 약제내성결핵의 분류와 정의	78
2. 약제내성결핵 치료에 사용되는 항결핵제	80
3. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료	92
4. 다제내성결핵의 치료	95
5. 치료 반응 평가 및 치료 성적 정의	126
6. 만성 배균자의 치료	128
7. 전문가위원회의 역할	130

IV. 특수한 상황에서의 결핵 치료 145

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵치료	145
2. 고형장기 이식 환자에서의 결핵치료	150
3. 간질환 환자의 결핵치료	154
4. 신부전 환자의 결핵치료	159

V. 사람면역결핍바이러스 감염과 결핵 164

1. HIV 감염인의 결핵 치료 165
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염 173

VI. 폐외 결핵 176

1. 폐외 결핵의 특징 176
2. 결핵성 흉막염 181
3. 기관지 결핵 186
4. 림프절 결핵 189
5. 결핵성 수막염 193
6. 복부 결핵 198
7. 종살 결핵 200
8. 골 및 관절 결핵 202
9. 비뇨생식기 결핵 205
10. 결핵성 심낭염 207

VII. 소아청소년 결핵 209

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징 209
2. 소아 및 청소년 결핵의 진단 214
3. 소아청소년 결핵의 치료 227
4. 소아청소년 잠복결핵감염 255
5. 소아청소년 환자 관리 272
6. 비씨지(BCG) 백신 288

VIII. 잠복결핵감염 296

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황 296
2. 잠복결핵감염 검사 대상자의 선정 299
3. 잠복결핵감염 진단 324
4. 잠복결핵감염의 치료 334
5. 생물학적제제와 소분자억제제 관련 잠복결핵감염의 진단과 치료 353
6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료 360
7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료 367

CONTENTS

IX. 환자관리	372
1. 결핵환자 신고 및 보고	372
2. 접촉자 조사(Contact investigation)	373
3. 결핵환자 관리	378
4. 의료기관에서의 결핵 감염관리	382
부 록	387
주요 개정사항	387

서론

결핵은 여러 전염병 중 인류를 가장 끈질기게 괴롭혀온 질병이며 지금도 그 위협은 계속되고 있습니다. 세계보건기구의 보고에 따르면 2022년 1,060만명의 환자가 새로 결핵으로 진단되었으며, 결핵으로 사망한 환자는 130만명으로 추정되고 있습니다. 국내 결핵 신환자수는 2011년 39,557명으로 최고치를 보인 이후 지속적으로 감소하여 2022년에는 16,264명(10만명당 31.7명)을 차지 하였습니다. 특히 가장 중요한 약제인 리팜핀에 내성이 있는 다제내성/리팜핀내성결핵 환자는 전체환자(20,383명) 중 2.7%(560명)을 차지하였습니다.

최근 새로운 항결핵제가 도입되고 이 약제들을 이용한 단기치료 결과가 보고되어 세계 보건기구에서는 다제내성/리팜핀 내성 결핵 환자의 치료중단 감소를 위한 방법으로 단기 치료법을 권고 하였습니다. 이에 따라 질병관리청의 지원으로 대한결핵 및 호흡기학회는 전문가들로 구성된 결핵 진료지침 개정위원회를 통해 2020년에 부분 개정하여 발표되었던 ‘결핵진료지침(4판)’을 전면 개정하였습니다.

1) 결핵 진료지침 개정 방법

이번 진료지침 개정은 2020년에 발표된 ‘결핵진료지침 4판’을 전면 개정 하였습니다. 구체적으로, 결핵진료지침 개정위원회는 결핵의 진단, 결핵의 치료, 약제내성결핵의 치료, 특수한 상황에서의 결핵 치료, 소아청소년 결핵, 잠복결핵감염, 그리고 환자관리 부분에 대한 세부위원회를 구성하여 각 세부 위원회 별로 세부 위원장 주도로 주요 이슈들에 대해서 국외 지침들과 문헌 고찰, 전문가 회의를 통하여 우리나라 현실에 맞게 진료 지침을 개정하였습니다.

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 5판을 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 5판은 2023년도 질병관리청 정책연구용역사업의 일환으로 진행되었습니다.

[결핵 진료지침 개정위원]

위원장 **최재철** (중앙의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

위 원 **심태선** (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

결핵의 진단

권용수 (전남의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 김영진 (경희의대, 대한진단검사의학회)
김창기 (서울의과학연구소, 대한진단검사의학회) 류연주 (이화의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
박영목 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

결핵의 치료

전두수 (부산의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 민진수 (가톨릭의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
이은혜 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 이재희 (경북의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

약제내성결핵의 치료

임재준 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 김희진 (대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회)
목정하 (부산의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 이지연 (국립중앙의료원, 대한결핵 및 호흡기학회)
곽낙원 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 전병우 (성균관의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

특수한 상황에서의 결핵 치료

이승현 (고려의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 양범희 (충북의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
강보형 (동아의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

사람면역결핍바이러스 감염과 결핵, 폐외 결핵

박상원 (서울의대, 대한감염학회) 김성한 (울산의대, 대한감염학회)

소아청소년 결핵

은병욱 (을지의대, 대한소아감염학회) 이진 (가톨릭의대, 대한소아감염학회)
안종균 (연세의대, 대한소아감염학회) 조혜경 (이화의대, 대한소아감염학회)
최수한 (부산의대, 대한소아감염학회) 김동섭 (경북의대, 대한소아감염학회)
최의윤 (가톨릭의대, 대한소아감염학회) 이승현 (고려의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

잠복결핵감염

강영애 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 조경욱 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
윤영순 (동국의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 김형우 (가톨릭의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
김중엽 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

환자관리

박재석 (단국의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 김희진 (대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회)
이성순 (인제의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 김주상 (가톨릭의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
민진수 (가톨릭의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 최영선 (순천향대학교 부천병원, 결핵관리전담간호사)
김양기 (순천향의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 송치은 (질병관리청)

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)
- 프레토마니드(pretomanid, Pa)
- 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 피부반응검사(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 배양 검사의 경우 많은 시간이 소요되기 때문에 임상 소견과 방사선 소견, 그리고 여러 가지 검사 방법 들을 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(III A).
- 임상소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵 환자와의 접촉 여부에 대해서 물어보아야 한다(III A).

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, 야간 발한(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. 흉부영상 검사

1. 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 침분절 또는 후분절, 하엽의 상분절에 경계가 불명확한 증가음영으로 나타나며 주위 위성결절들로 파급되고 시간이 지나면서 뚜렷한 결절성 병변으로 진행하며 공동을 형성한다고 생각했다(upper lobe cavitory 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 폐침부의 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.

2. 흉부 전산화 단층촬영

권고요약

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

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 흉부 X선 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, McGuinness 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.

3. 검사실 진단

1. 결핵의 진단

가. 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 경우에만 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 핵산 증폭검사가 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.

나. 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 감수성 검사를 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 나누는데 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 고체 배지에 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 액체 배지를 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

다. 결핵균 분자진단검사

권고요약

- 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, 혹은 이와 대등한 성능과 품질의 리팜핀내성을 확인할 수 있는 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IA).
- 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 혹은 Xpert MTB/RIF Ultra 검사를 시행해야 한다(IA).

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) 혹은 Xpert MTB/RIF Ultra (이하 Xpert Ultra)를 사용한 방법이 있다. 최근에는 특별한 검사 장비를 필요로 하지 않는 loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 방법을 적용한 검사법이 개발

되었으며, 자원이 제한된 환경에서 폐결핵 진단을 위한 항산성 염색을 대신하여 사용할 수 있지만 국내에서는 이에 대한 평가 및 근거가 부족하다.³ Xpert/Xpert Ultra 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 제조사 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, Xpert/Xpert Ultra에 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 Ultra가 출시되었으며, 검출 민감도(Limit of Detection)가 기존의 10^2 - 10^3 CFU/mL에서 10^1 - 10^2 CFU/mL로 개선되었다.⁷ Xpert와 Xpert Ultra의 진단적 성능을 비교한 메타분석에 따르면, Xpert Ultra(민감도 90.9%, 특이도 95.6%)는 Xpert(민감도 84.7%, 특이도는 98.4%) 대비 민감도가 6.3%P 상승하고 특이도는 2.7%P 하락하였다.⁸ Xpert Ultra의 민감도 향상은 도말 결과 음성인 검체에서 특히 높았다. Xpert(민감도 60.6% 특이도 98.8%) 대비 Xpert Ultra(민감도 77.5%, 특이도 95.8%)에서 민감도는 16.9%P 상승하였고 특이도는 3.0%P 하락하였다. 다만, 결핵 치료 후 5년 이내의 환자에서는 위양성 가능성이 있으므로 결과 해석에 주의가 필요하다.^{8,9}

Xpert/Xpert Ultra는 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/Xpert Ultra 검사에서 리팜핀 내성은 추후 약제감수성검사서 확인될 때까지 다제내성결핵으로 간주하는 것이 합리적이다. 리팜핀 내성검출 민감도와 특이도는 Xpert에서 각각 95.3%와 98.8%, Xpert Ultra에서 각각 94.9%와 99.1%로 보고되었다.⁸ Xpert/Xpert Ultra의 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 감수성 검사법으로 확인해야 한다.¹⁰ 리팜핀 내성이 검출되면 반드시 다제내성결핵 치료에 필요한 약제에 대한 감수성검사를 시행하도록 한다. 2022년에 국내에서 보고된 결핵 환자는 20,383명이고, 신환자는 16,264명이었으며, 신고 결핵 전체 환자 중 다제내성결핵 혹은 리팜핀내성으로 신고된 환자는 560명으로 전체 결핵 환자의 2.7%였다.¹¹ 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.¹² 따라서 Xpert/Xpert Ultra를 이용한 다제내성결핵 환자의 조기 진단이 유용하지만 이소니아지드를 포함한 다른 약제에 대한 내성을 검출하는 것도 매우 중요하며, Xpert/Xpert Ultra를 사용하여 결핵을 진단한 경우에도, 이소니아지드를 포함한 신속감수성 검사를 시행해야 한다. 최근에는 결핵균과 약제내성을 동시에 검출할 수 있는 다양한 제품이 개발되어 국내 식약처 허가를 받았다.(MAX™ MDR-TB, cobas® MTB-RIF/INH, Anyplex™ II MTB/BDR Detection, Standard™ M10 MDR-TB)

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 et 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, Jatton 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. ZifodyaJS, KreniskeJS, SchillerI, KohliM, DendukuriN, SchumacherSG, OchodoEA, HarakaF, ZwerlingAA, PaiM, SteingartKR, HorneDJ. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art. No.: CD009593. DOI:10.1002/14651858.CD009593.pub5.
9. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update, 2021.
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. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual Report on the Notified Tuberculosis in Korea, 2022. 2023.
12. 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

2. 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 신속감수성검사를 시행할 수 있다(IB).
- 이소니아지드 내성이 검출된 경우 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행한다(IA).
- 리팜핀 내성이 확인된 경우 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 group A 약제를 포함한 다제내성결핵 치료약제에 대한 통상감수성검사를 시행해야 한다(1A).
- 감수성 결핵 환자에서 3개월 이상 치료 후에도 배양 양성인 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 실시한다(III A).

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 선택 압력(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%, 재치료환자에서 24.1%로 일차 항결핵제 중 가장 높았다.⁵

약제내성은 결핵관리에서 가장 중요한 이슈 중 하나이다. 왜냐하면 대부분의 약제내성결핵은 잘못된 결핵 관리로 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 검사 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 다제내성결핵을 검출할 수 있어야 한다. 이소니아지드 내성이 검출되면 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행해야 한다. 리팜핀 내성 결핵은 다제내성결핵에 준하여 치료하고 있으므로 리팜핀 내성이 검출된 경우 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 group A 약제를 포함한 다제내성결핵 치료약제에 대한 통상감수성검사를 시행해야 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 상위 검사실에서 통상감수성검사를 시행하는 것이 권장된다. 아울러 감수성검사는 결핵 감염 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 보고 되더라도 임상적으로는 내성인 경우가 적지 않으므로 약제감수성검사를 전적으로 신뢰하지 말고 항결핵제의 복용력을 확인하여 임상적으로 내성 약제인지 검토해야 한다. 또한 3개월 이상 치료에도 배양검사서 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. 다제내성결핵 진단을 위해서 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속감수성검사가 도입되었는데 평가연구 결과 높은 성능을 보여 세계보건 기구는 신속감수성검사가 통상감수성검사를 대체할 수도 있다는 지침을 발표하였다.^{8,9} 실제 선진국은 물론 결핵고부담 국가에서도 분자검사를 이용한 감수성 검사가 보편화되고 있다. 그러나 아직 신속감수성검사가 기존 검사를 대체하기에는 더 많은 연구와 개발이 필요하고 두 검사법이 상호 보완적이기 때문에 통상감수성 검사와 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 억제내성도와 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 통상 감수성검사에서는 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. 세계보건기구는 리팜핀 경계내성 검출률을 높이기 위해서 통상감수성검사 리팜핀 내성기준농도를 조정하였다.¹⁶

리팜핀과 이소니아지드 외의 약제에 대해서도 내성연관 유전자가 잘 알려져 있으며 퀴놀론과 주사제에 대한 신속감수성검사 시약이 개발되었다. 최근 세계 보건기구에서는 리팜핀 내성 혹은 다제내성결핵이 확인된 경우 이차 항결핵제 신속감수성검사를 초기 검사로 시행할 수 있다고 권고하였다.¹⁴ 국내에서는 아직 이차 항결핵제 신속감수성성검사 이용에 제한점이 있다. 다만 퀴놀론의 경우 *gyrA*, *B* 유전자 염기서열분석을 통해 내성을 검출하고 있다.

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 신속감수성 검사가 가진 제한점을 극복하고 더 높은 정확성을 보일 것으로 기대된다. NGS를 이용한 감수성검사는 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. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update, 2021.
15. World Health Organization. Policy guidance: The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs, 2016.
16. 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.

3. 면역학적 진단(결핵균 감염 검사)

권고요약

- 결핵감염검사인 투베르쿨린 피부반응검사와 인터페론감마 분비검사는 활동성 결핵과 잠복결핵 감염을 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 피부반응검사(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 감염 검사에서 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.

가. 투베르쿨린 피부반응검사

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

나. 인터페론감마 분비검사

전통적으로 TST가 결핵균 감염을 진단하는 유일한 진단법이였다. 하지만 2000년대 이후에 IGRA가 결핵감염을 진단하는 새로운 방법으로 개발되었다.⁷ 이 검사법은 과거 결핵균에 감염된 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 있으며 국내에서도 인터페론 감마를 측정하는 Advansure[™] TB-IGRA, STANDARD E TB-Feron ELISA 등 다양한 진단키트가 제조되고 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. 인터페론 감마 측정에 사용되는 결핵균 항원 및 튜브의 수는 제조사 별로 다를 수 있다.

TST에 비해 IGRA의 장점은 첫째, TST는 결과 판독을 위해 주사 후 48-72시간 사이에 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.

4. 조직학적 진단

권고요약

- 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 림프절 조직검체에서 Xpert MTB/RIF 혹은 Xpert Ultra 검사를 시행할 수 있다(IIA).
- 조직검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행할 수 있다(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 진단하는 데 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 빠른 진단 및 리팜핀내성을 확인할 수 있는 Xpert MTB/RIF 검사 혹은 Xpert Ultra 검사를 시행해야 한다. Xpert MTB/RIF 검사는 뇌척수액, 림프절 흡인 검체 및 조직검체, 흉수, 복수, 심낭액, 관절 윤활액, 소변 검체에서 진단의 첫 번째 검사로 우수한 진단율을 보였다². Xpert Ultra는 척수액, 림프절 흡인검체 및 조직검체에서 진단의 첫 번째 검사로 우수한 진단율을 보였다². 그 외 보조적인 진단 방법으로 조직검체에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것이 빠른 진단에 도움을 줄 수 있다.^{3,4}

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 Xpert MTB/RIF 혹은 Xpert Ultra 검사 및 배양검사를 시행해야 한다.^{2,5}

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. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update, 2021.
3. 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.
4. 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.
5. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-8.

5. 폐결핵의 진단 과정

호흡기 증상으로 내원한 환자의 임상 소견상 폐결핵이 의심되면 먼저 흉부X선 검사와 객담 항산균 도말 및 배양검사 그리고 Xpert MTB/RIF 혹은 결핵균 핵산 증폭검사를 시행하고 그 결과에 따라 다음과 같이 폐결핵을 진단한다(그림 1).

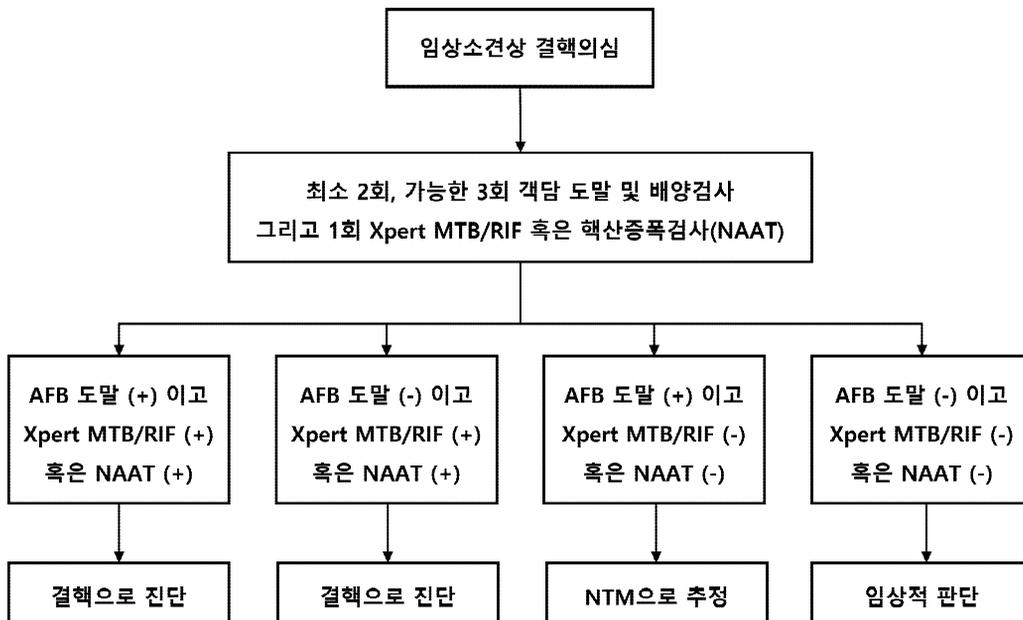


그림 1. 폐결핵의 진단과정. NAAT = nucleic acid amplification test, AFB = acid-fast bacilli, NTM = nontuberculous mycobacteria

1. 도말 양성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 양성인 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료와 경과를 관찰한다.
- 도말 양성 객담을 이용하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성 검사를 시행한다.
- 추후 배양검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 신속감수성검사와 통상 감수성검사를 시행한다.

2. 도말 양성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 음성인 경우

폐결핵이 아닌 비결핵 항산균 폐질환으로 잠정 진단하고 추후 비결핵 항산균 배양을 확인하고 균동정 검사를 시행한다.

3. 도말 음성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 양성인 경우

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

4. 도말 음성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 음성인 경우

환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말 검사와 Xpert MTB/RIF 혹은 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 배양 결과가 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 의심되거나 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.

5. Xpert MTB/RIF 양성이고 RIF 내성인 경우

폐결핵으로 진단함과 동시에 리팜핀내성 결핵으로 진단할 수 있다. 추후 배양 검사결과를 확인하여 결핵균 배양 양성이 확인되면 신속감수성검사와 통상 감수성검사를 시행하여 리팜핀 단독내성과 다제내성 결핵을 감별진단한다.

II 결핵의 치료

결핵은 단일 감염 질환으로는 가장 많은 인류의 생명을 앗아간 질환이다. 결핵은 오랜 기간 난치성 질환이었지만, 1882년 코흐가 결핵균을 발견하고, 1950년대 항결핵화학요법이 도입되면서 비로소 완치 가능한 질환이 되었다.

1944년 첫 번째 항결핵제인 스트렙토마이신이 개발되었고, 한가지 약제로만 치료할 경우 내성이 발현된다는 것을 알게 되었다. 이후 새로운 항결핵제들의 개발과 함께 적절한 병용 처방을 찾기 위한 임상연구들이 진행되면서 항결핵화학요법이 발전하였다.¹ 1950년대에는 이소니아지드, 파스, 스트렙토마이신의 24개월 치료가 표준요법이었다. 1960년대에는 에탐부톨이 파스를 대체하면서 치료 기간은 24개월에서 18개월로 단축되었다. 1970년대에는 리팜핀이 도입되면서 항결핵화학요법은 비약적으로 발전하였다. 이소니아지드의 살균 효과에 리팜핀의 강력한 멸균 효과가 더해지면서 치료 기간은 18개월에서 9개월로 단축되었고, 1980년대 피라진아미드가 추가되면서 4제 6개월 요법이 표준요법으로 자리잡게 되었다.

이러한 항결핵화학요법의 발전으로 결핵은 완치 가능해졌지만, 오랜 치료 기간으로 인한 복약순응도 문제가 치료에 큰 걸림돌로 등장하였고 약제 내성이라는 위협에 직면하게 되었다. 이를 극복하기 위해 직접복약확인요법(directly observed therapy, DOT) 등 포괄적인 환자 관리가 결핵 치료의 핵심 원칙으로 포함되었다. 최근에는 결핵 치료 후 건강 문제가 전 세계적인 질병 부담으로 대두되고 있어 결핵 치료 후 관리가 결핵 치료 원칙에 새롭게 포함되고 있다.

1. 결핵 치료의 원칙

1. 결핵 치료의 목적

결핵 치료는 개별 환자의 치유와 건강 회복뿐만 아니라 지역 사회 내의 결핵 전파를 방지하는데도 중요한 역할을 한다. 결핵 치료 목적은 개별 환자와 지역 사회의 관점에서 설정되며, 결핵 치료 기간 뿐만 아니라 치료 후의 건강 회복을 모두 포함한다. 결핵 치료의 목적은 ① 결핵의 완치, ② 사망을 방지하고 후유증을 최소화하여 건강한 상태로 사회 복귀, ③ 결핵 재발 방지, ④ 약제내성균의 발현 방지, ⑤ 지역 사회 내의 결핵균 전파 차단, ⑥ 치료 후 장기적인 건강을 유지하는 것이다.

이러한 결핵 치료 목적은 효과적인 항결핵화학요법을 통해 달성될 수 있다. 항결핵화학요법의 목표는 ① 활발히 증식하는 결핵균의 빠른 살균(이를 통해 빠른 임상적 호전을 이루고 결핵으로 인한 이환과 사망을 방지하며 지역사회 내 전파를 차단할 수 있다.), ② 약제 내성 획득 방지, ③ 병변 내 멸균을 통한 재발 방지이다.

항결핵화학요법의 주된 목표는 결핵균의 살균과 멸균이기에 치료 효과를 평가하는 가장 중요한 지표는 객담 혹은 다른 검체의 세균학적 음전이다. 병변 내의 결핵균이 없어짐으로써 우리 몸의 수복 작용에 의해 이차적으로 증상과 병변이 개선 되지만, 잔유 병변으로 인해 증상과 영상학적 이상 소견은 지속될 수 있다.

2. 항결핵화학요법의 원칙

가. 항결핵화학요법의 이론적 배경

전통적인 항결핵화학요법 모델은 결핵균을 다양한 특성을 기반으로 구분하고 이에 작용하는 항결핵제의 역할을 설명한다.^{2,3} 결핵 병변 내에는 다양한 수와 대사 상태를 가진 결핵균이 분포하는데, 분포 장소와 대사 활성도에 따라 세 집단으로 나눌 수 있다. 이러한 집단의 특성에 따라 작용하는 항결핵제의 효과와 역할에 차이가 있다. 첫 번째 집단은 활동성 공동 내에 존재하며 균 수가 많고

빠르게 증식한다. 이 집단의 균주들에 의해 결핵 병변의 빠른 진행, 사망, 지역사회 내 전파, 내성 발현이 초래된다. 이 집단의 균주에는 이소니아지드와 같은 강력한 조기 살균력을 가진 약제가 효과적이다. 두 번째 집단은 국소적인 산성환경을 가진 대식세포 내와 고형건락병소 내에 존재하면서 천천히 증식하는 균주이다. 이 집단의 균주에는 피라진아미드가 가장 효과적이며 피라진아미드 사용으로 치료 기간을 단축할 수 있다. 현재의 4제 표준요법으로 치료하면 첫 번째와 두 번째 집단의 균주들은 대개 2개월 이내 제거되며 임상적으로는 객담 배양검사의 음전으로 나타난다. 반면, 세 번째 집단은 인체 조직 내에서 휴면기/반휴면기로 존재하면서 간헐적으로 증식하는 균주로, 재발의 주된 원인이며 이를 제거하기 위해서는 오랜 치료 기간이 필요하다. 이러한 집단의 균주에는 리팜핀과 같은 멸균력이 뛰어난 약제가 효과적이다.

나. 항결핵화학요법의 원칙

항결핵화학요법은 많은 임상연구들과 경험을 통해 다음과 같은 원칙이 정립되었다.

- 치료 처방은 감수성이 있는 여러 약제들을 병합하여 구성한다.
결핵 치료, 특히 집중치료기는 감수성 있는 여러 약제들을 병용하여, 결핵균 대사 과정의 여러 부위에 동시에 작용함으로써 대량의 결핵균을 신속하게 소멸시키고 내성균이 선택되어 증식하는 것을 방지할 수 있다. 한 가지 약제로는 결핵을 치료할 수 없고 내성이 획득되기에, 실패한 처방에 한 가지 혹은 두 가지 약제를 추가하는 것은 피해야 한다.
- 정해진 기간 동안 충분히 치료한다.
결핵 치료로 임상 증상이 호전되고 객담 검사에서 음성이 되더라도, 조직 내에는 간헐적으로 증식하는 균주가 남아있다. 이 균주는 재발의 원인이며, 이를 제거하기 위해서는 충분한 치료 기간이 필요하다. 결핵의 재발 없는 완치를 위해서는 처방마다 정해진 기간 동안 충분히 치료해야 한다.

- 항결핵제는 규칙적으로 복용해야 한다.

결핵 치료 실패의 가장 흔한 원인은 조기 중단과 불규칙한 치료이다. 그러므로 의료진의 역할은 정확한 진단과 처방에 그치는 것이 아니라, 환자가 결핵약을 규칙적으로 복용하여 치료를 완료할 수 있도록 지도, 교육, 감독하는 것이다.

3. 감수성결핵의 치료 약제

항결핵제의 용량과 용법, 주요 부작용은 표 1과 같다.

표 1. 항결핵제의 용량과 투약방법

항결핵제	용량(최대용량*)	투여 방법	주요 부작용
Isoniazid	5mg/kg (300mg)	하루 한 번, 공복 시 300mg	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
Rifampin	10mg/kg (600mg)	하루 한 번, 공복 시 450mg (< 50kg) 600mg (≥ 50kg)	간독성, 독감양 증후군 (flu-like syndrome), 피부과민반응, 혈소판 감소증, 위장장애, 체액색조변화
Rifabutin	5mg/kg (300mg)	하루 한 번, 공복 시 또는 식후 300mg	간독성, 호중구 감소증
Ethambutol	15-20mg/kg (1,600mg)	하루 한 번, 공복 시 또는 식후 800mg (<50kg) 1,200mg (50-70kg) 1,600mg (≥ 70kg)	시신경병증 (시력저하 및 색각의 변화)
Pyrazinamide	20-30mg/kg (2,000mg)	하루 한 번, 공복 시 또는 식후 1,000mg (<50kg) 1,500mg (50-70kg) 2,000mg (≥ 70kg)	간독성, 관절통, 위장장애

* 최대량이 표시되지 않은 경우는 권고량이 최대용량임. 소아 용량은 소아청소년 결핵단원 참조

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

이소니아지드는 결핵균 세포벽의 주성분인 mycolic acid의 합성을 억제하여, 활발히 증식하는 결핵균에 신속하고 강력한 살균작용을 한다. 공복 상태에서 복용할 때 0.5-2시간 후면 최고 혈중 농도에 도달하고, 음식이나 제산제에 의해 흡수가 저해된다. 주로 간에서 아세틸화되어 대사되는데 대사 속도는 유전적 다형성에 영향을 받는다. 우리나라에서는 신속 대사형이 약 70%로 많지만, 매일 요법을 시행하면 유전적 다형성이 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 성인은 하루 5mg/kg를 식전 1회 복용한다. 신기능 저하자에서는 용량 조정이 필요하지 않지만, 간질환 환자에게는 신중히 투여한다.

주요 부작용은 간독성과 말초신경염이다. 간독성은 일시적으로 증상없이 AST/ALT만 증가하는 경우로부터 심각한 간염에 이르기까지 다양하다. 간독성 위험은 나이가 증가할수록, 다른 간독성 약제와 병용하거나 고용량을 사용할 때 증가한다.

말초신경염은 신경전달물질 합성의 보조인자인 피리독신과 경쟁적으로 작용하여 피리독신의 혈중 농도를 감소시켜 발생된다. 임신과 분만, 영양실조, 알코올 중독, 노인, 간질 기왕력, 만성신부전, 당뇨병, HIV 감염 등에서는 발생이 증가되기에 예방 목적으로 피리독신(10-50mg/day)을 병용 투여한다.

나. 리파마이신(rifamycin)

리파마이신에는 리팜핀(rifampin), 리파부틴(rifabutin) 및 리파펜틴(rifapentin)이 있다. 리팜핀은 가장 핵심적인 약제로 활발히 증식하는 균주에 대한 살균력과 간헐적으로 천천히 증식하는 균주에 대한 멸균력을 동시에 가진다. 리팜핀은 결핵균 세포의 DNA 의존 효소인 RNA 중합 효소의 작용을 억제하여 RNA합성을 억제한다.

리팜핀은 공복 상태에서 투여할 때 생체 이용률이 매우 높고 1.5-2.5 시간 후에 최고 혈중농도에 도달한다. 음식이나 제산제에 의해 흡수가 저해되기 때문에 식전한 시간 혹은 식후 두 시간째 투여한다. 체액에 골고루 분포하며, 객담, 소변, 땀, 눈물 등이 오렌지색으로 변하여 옷이나 콘택트 렌즈가 변색될 수 있다. 경미한

부작용이지만 환자에게 미리 알려주는 것이 좋다. 주로 간에서 대사되어 담즙으로 배설되고 일부 소변을 통해 배설된다. 빌리루빈과 경쟁적으로 배설되어 초기에 일시적인 혈중 빌리루빈 증가가 발생할 수 있으나, 대부분 리팜핀을 계속 복용해도 정상 수준으로 회복된다. 리팜핀은 cytochrome P-450 system을 활성화시켜서 다른 약제의 대사를 증가시키며, 이로 인해 해당 약물의 혈중 농도를 감소시킨다 (바. 항결핵제와의 약물 상호작용 참조). 신기능 저하자는 용량 조정이 필요하지 않지만, 간질환 환자에게는 신중히 투여해야한다. 성인에서는 10mg/kg를 하루 1번 식전 투여한다.

가장 흔한 부작용은 위장 장애, 발열, 그리고 발진이다. 위장 장애는 노인에서 흔하며 대부분 복용 직후에 나타나 수 시간 지속된다. 피부 과민반응은 피부 홍조와 소양증이나 발진이 함께 나타날 수 있다. 이러한 증상은 주로 복용 2-3시간 후에 발생하여 수 시간 지속되며, 리팜핀을 계속 복용하면 대부분 점차 사라진다. 무증상의 일시적인 간기능 장애로부터 심각한 간손상까지 다양한 정도의 간독성이 발생할 수 있다. 다른 약제에 비해 담즙 정체성 간염이 흔히 발생할 수 있다. 혈소판 감소성 자반증, 급성신부전, 쇼크는 매우 드물지만 생명을 위협할 수 있는 심각한 부작용이다. 발생 즉시 리팜핀 투여를 중단해야 하며, 재투여는 금기이다.

리파부틴은 리팜핀과 비교하여 항결핵 효과는 비슷하지만 cytochrome P-450 system의 활성화를 적게 유발하여 약제 간 상호작용이 적다는 장점이 있다. 이에 항레트로바이러스 치료 중인 HIV 감염인, 장기이식환자 등에서 리팜핀보다 우선적으로 사용된다. 용량에 의존하여 백혈구 감소증, 혈소판 감소증이 나타날 수 있다. 리파부틴은 리팜핀과 높은 교차내성률(>80%)이 있어 약제감수성검사서 리팜핀 내성이지만 리파부틴에 감수성을 보인 경우에 제한하여 사용을 고려할 수 있다.

다. 피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z)

피라진아미드는 초기 염증성 병변과 건락성 괴사 부위와 같은 산성 환경에서 천천히 증식하는 결핵균에 강력한 살균작용을 통해 치료 기간을 단축하는데 기여한다. 음식물 섭취에 거의 영향을 받지 않는다. 주로 간에서 대사되고 대사산물은

신장을 통해 배설된다. 간질환 환자에게는 사용을 피하거나 매우 신중히 투여해야 하며, 신기능이 저하된 환자에서는 용량 조절이 필요하다, 성인은 하루에 한번 식전 또는 식후에 20-30mg/kg을 복용하며 최대 2,000mg까지 사용할 수 있다.

주요 부작용은 간독성과 관절통이다. 관절통은 피라진아미드를 매일 복용한 환자 중 40%까지 발생할 수 있으며 요산 농도와 관계없이 발생할 수 있다. 주로 어깨관절, 무릎관절, 손관절 등 대소 관절 모두에서 통증을 일으킬 수 있다. 관절통이 발생하면 피라진아미드 복용을 유지하면서 비스테로이드계 소염제 등을 사용하여 증상을 조절한다. 피라진아미드의 대사물질이 요산의 신세뇨관 분비를 억제하여 혈중 요산 농도를 증가시킨다. 무증상의 혈중 요산 농도 증가가 발생하면 요산 저해제를 사용하지 않고 피라진아미드 복용을 계속한다. 그러나, 통풍이 발생한다면 피라진아미드 복용을 중단해야 한다. 햇빛에 노출된 피부 부위가 검붉게 변할 수 있으므로, 직접적인 일광 노출을 피하고 자외선 차단제를 사용하도록 교육한다.

라. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)

에탐부톨은 정균제로서 핵심 약제에 대한 내성 획득을 방지하는 동반 약제로 사용된다. 흡수는 음식물에 의해 거의 영향을 받지 않는다. 신장으로 배설되므로 신부전 환자에게는 용량 조절이 필요하다. 성인에서는 하루 한번, 식전 혹은 식후에 15mg/kg을 투여한다.

가장 주의해야 할 심각한 부작용은 시신경염이다. 주로 양측성으로 나타나며 두 가지 형태가 있다. 시신경 중심 섬유의 염증이 흔하며 시력 혼탁, 시력 감소, 중심성 암증, 적녹색맹 등의 증상이 나타난다. 드물지만 시신경 주변 섬유의 염증으로 시력 저하 없이 시야의 주변부 협착만 나타날 수 있다. 시신경 부작용은 용량과 투여 기간과 연관되어 대부분 투약 2개월 이후에 발생하지만 초기에도 드물게 발생할 수 있다. 고용량(25mg/kg/day) 투여나 신장 기능 저하 환자에서 발생 위험이 증가한다.

시신경염이 발생하면 초기에 에탐부톨 투약을 중지하면 대개 가역적이지만, 진행된 경우 영구적인 실명을 초래할 수 있다. 그러므로, 치료 시작 전 시력검사를

시행하고 환자에게 시력 변화가 있으면 즉시 의료진에게 알리도록 교육하여야 한다. 노인, 신기능 저하 환자에서는 신중히 투여하고 모니터링을 강화하며, 이소니아지드와 리팜핀에 감수성이 확인되면 에탐부톨을 중단한다.

마. 고정용량복합제

결핵 치료는 병합요법이 필요하므로 여러 가지 항결핵제들을 많이 복용해야 한다. 이로 인해 투약의 불편함이 발생하며 투약 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 비순응과 부적절한 처방은 결핵 치료의 큰 걸림돌이다. 이에 세계보건기구는 1994년부터 고정용량복합제 사용을 권고하였으며, 국내에서는 2012년부터 사용되고 있다. 국내에 사용 중인 4제 고정용량복합제(튜비스[®])는 1정에 75mg의 이소니아지드, 150mg의 리팜핀, 275mg의 에탐부톨, 400mg의 피라진아미드가 포함되어 있다 (표 2). 2제 고정용량복합제(튜비스투[®]) 1정은 150mg의 이소니아지드와 300mg의 리팜핀으로 구성되어 있다. 고정용량복합제 사용에 대한 메타분석 연구는 기존의 복용 방법에 비해 효과면에서 열등하지 않음을 보여주었다.^{4,5}

표 2. 체중에 따른 고정용량 복합제의 처방

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

바. 항결핵제와의 약물 상호작용

결핵 환자는 다른 질환을 동반하고 있는 경우가 많아서 결핵 약제 이외에도 다른 약제들을 복용하는 경우가 흔하다. 병용하고 있는 약제들과 항결핵제와의 상호작용을 고려하지 않으면, 기저 질환의 악화, 결핵 치료 효과의 저하, 그리고 부작용 위험이 증가할 수 있다. 그러므로, 결핵 치료 전 복용 중인 약제를 잘 파악하고 항결핵제와의 상호작용 가능성을 고려해야 한다.

항결핵제와의 주요 약물 상호작용은 표 3과 같다. 특히 주의해야 할 항결핵제는 리팜핀이다. 리팜핀은 cytochrome P-450 system을 활성화시켜 다른 약제의 대사를 증가시켜서 해당 약물의 혈중 농도를 감소시킨다. 대표적인 약제로는 항응고제, 경구피임제, 스테로이드제, 항진균제, 당뇨병 약제 등이다. 이들 약제를 리팜핀과 병용할 때는 혈중 농도를 모니터링하면서 용량을 조정하거나 약제 상호작용이 덜한 다른 약제로 대체하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 결핵 치료가 종결되어 리팜핀이 중단된 경우에는 병용 약제의 용량을 재평가 없이 그대로 유지하면 부작용이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다.

표 3. 항결핵제의 주요 약물 상호작용

항결핵제	상호작용 약제	임상적 영향	대처
Isoniazid	Phenytoin, Carbamazepine	항전간제 혈중 농도 상승	항전간제의 혈중 농도 모니터링, 용량 감량
Rifampin	Verapamil, Amiodarone, Nifedipine, Diltiazem	칼슘채널차단제 혈중 농도 저하	혈압 모니터링, 칼슘채널차단제 용량 증가, 다른 항고혈압제로의 대체 고려
	Beta-blocker (Atenolol 제외)	베타-차단제 혈중 농도 저하	혈압 모니터링, 베타차단제 용량 증가, atenolol 사용
	Sulfonylureas	Sulfonylureas 효과 감소,	혈당 모니터링, 다른 당뇨병 약제 추가
	Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid, Benzodiazepines	항전간제의 혈중 농도 저하	항전간제의 혈중 농도 모니터링
	Oral contraceptives	경구피임제 효과 감소	경구피임제 사용을 피하고 차단법 등의 다른 피임법 고려
	Corticosteroids	스테로이드 효과 감소	스테로이드 용량 증가
	Warfarin	와파린 혈중 농도 저하	PT 모니터링, 와파린 증량
	Cyclosporine	Cyclosporine 효과 감소	Cyclosporine 용량 증가
	Itraconazole, Fluconazole,	항진균제 혈중 농도 저하	항진균제 용량 증가
	Anti-retroviral agent (protease inhibitors non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)	항바이러스제 혈중 농도 저하	다른 항바이러스제 사용, 리파부틴 사용
Pyrazinamide	Zidovudine	피라진아미드 혈중 농도 저하	피라진아미드 용량 증가, Zidovudine 병용을 피함
	Cyclosporine	Cyclosporine 혈중 농도 저하	Cyclosporine 용량 증가
	Thiazide diuretics	혈중 요산 수치 상승	필요한 경우 allopurinol 용량 증가

참고문헌

1. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J* 2002;36:87s-94s.
2. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979;76:s771-s781.
3. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231-41.
4. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:721-32.
5. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodriguez A, Roque i Figuls M, Parker LA, Cayla J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD009913.

2. 감수성결핵의 치료

권고요약

- 감수성결핵 치료의 표준처방은 2HRZE/4HR이다. 약제감수성검사 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 에탐부톨을 중단할 수 있다(IIb).
- 감수성결핵 환자에서 치료 시작 시 흉부X선에서 공동이 있고, 치료 2개월 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다(IIb).

결핵 치료의 분류는 ① 과거 결핵 치료력 여부에 따른 초치료와 재치료, ② 결핵균의 약제내성 여부에 따른 감수성결핵 치료와 약제내성결핵 치료로 나눌 수 있다. 과거에는 치료 시작 시점에 약제내성 여부를 확인할 수 없는 경우가 대부분이었기에, 과거 치료력이 약제내성을 예측하고 처방을 결정하는 중요한 인자였다. 그러나, 최근 신속감수성검사를 신환자를 포함한 전체 결핵 환자를 대상으로 시행하고 그 결과에 따라 처방을 결정할 것이 권고되고 있다. 이처럼 신속감수성검사 도입 이후 결핵의 치료처방에 대한 접근법이 변화되었고, 이를 반영하여 여러 국외 진료지침에서 초치료 처방이라는 용어는 감수성결핵 치료 처방으로 대체되고 있다. 이번 장에서는 감수성결핵 치료의 처방을 다룬다.

1. 감수성결핵 치료 처방

가. 처방 대상자

감수성결핵 치료 처방의 대상은 감수성 결핵으로 확인되었거나 추정되는 환자이다. 확진된 감수성결핵은 신속감수성검사 혹은 통상감수성검사서 이소니아지드와 리팜핀에 대한 감수성이 확인된 경우이다. 감수성결핵으로 추정되는 경우는 약제감수성검사 결과를 모르지만 약제내성의 위험 인자(과거력, 접촉력)가 없는 신환자, 과거 감수성결핵으로 치료 후 재발한 환자, 리팜핀 감수성이 확인되었지만 이소니아지드 감수성을 모르는 경우를 포함한다.

나. 표준 처방

감수성결핵의 표준 처방은 2개월의 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨 조합의 초기 집중치료기(initial intensive phase)와 4개월의 이소니아지드와 리팜핀 조합의 후기 유지치료기(maintenance phase)로 구성된다(2HRZE/4HR).¹⁻³ 치료 시작 시점에 이소니아지드와 리팜핀에 모두 감수성을 보이는 균주로 확인된 경우라면 3제(HRZ) 처방이 가능하다.²⁻³ 그렇지 않은 대부분의 경우에는 감수성 결과가 확보되기 전까지 에탐부톨을 추가하여 4제(HRZE)로 치료를 시작하고 이소니아지드와 리팜핀 감수성이 확인된 시점부터는 에탐부톨을 중단한다.^{1,3-6} 그러나 약제감수성검사 결과가 확인되지 않았거나 균음성 결핵인 경우에는 에탐부톨을 치료 종료 시까지 사용한다. 2개월의 초기 집중치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨(HRZE)를 동시에 복용하여 급속히 증식하는 대부분의 결핵균을 신속히 제거하여 균음전과 임상 증상의 호전을 가져온다. 이어지는 4개월의 유지치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨(HRE)을 동시에 복용하여 천천히 간헐적으로 증식하는 결핵균의 집단을 제거하여 재발을 예방한다. 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다(9HRE).^{1,5} 이 경우에도 이소니아지드와 리팜핀의 감수성이 확인된 시점부터 에탐부톨의 중단이 가능하다.^{3,5}(표 4).

감수성결핵의 치료약물은 신기능 이상과 같은 특별한 동반 질환이 없는 경우에는 매일 복용하는 것을 원칙으로 한다. 일부 국외 지침에서는 직접복약확인방법이 가능한 경우 후기 유지기에 한해 주 3회 간헐적 투약을 허용하고 있으나⁵ 국내의 경우 치료 전기간에 걸쳐 매일 복용하는 것을 권고한다.

표 4. 감수성결핵 표준처방

구분	집중치료기	유지치료기
감수성결핵이 추정되는 경우		
우선 권고안	HRZE 매일 복용 (2개월)	HRE 매일 복용 (4개월)
대체 권고안	HRE 매일 복용 (2개월)	HRE 매일 복용 (7개월)
치료시작시점에 감수성결핵이 확인된 경우		
우선 권고안	HRZ 매일 복용 (2개월)	HR 매일 복용 (4개월)
대체 권고안	HR 매일 복용 (2개월)	HR 매일 복용 (7개월)

다. 치료 기간의 연장

일반적인 감수성결핵의 치료 기간은 6개월(2HRZE/4HR)이며, 대부분의 경우 완치가 된다. 치료 기간의 연장을 요하는 명확한 기준은 없다. 2022년 세계보건기구 진료지침에서는 기본적으로 연장치료를 권고하지 않는다.⁴ 2016년 미국흉부학회 진료지침에서는 흉부X선에서 공동이 있고 치료 2개월째 배양검사 양성인 환자의 경우 재발률이 증가하므로 유지치료기의 3개월 연장을 전문가 의견으로 권고하였으며 그 외에도 저체중, 흡연자, 당뇨, HIV 감염인, 다른 면역억제제 사용자, 광범위한 병변인 경우에도 3개월 연장 치료를 고려할 수 있다고 언급하였다.¹ 한 국내연구에서 흉부X선에서 공동이 있고 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양 양성인 유의한 치료 종료 1년 이내의 재발에 대한 위험인자로 보고되었다.⁷ 그러나 이 연구는 단일기관의 후향적 연구이며, 재발 환자 수가 많지 않고, 3개월 연장 치료를 한 경우에 대한 결과가 없다. 따라서 본 지침에서는 미국흉부학회 진료지침을 참고하여 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(IIIB).

라. 단기 치료 처방

약제감수성 결핵 치료에 사용되는 리팜핀을 포함한 표준요법은 오랜 기간 동안 사용되어 효과와 안전성이 입증되었다. 하지만, 여러가지 항결핵제를 6개월 이상 장기간 복용해야 하기 때문에 치료 기간 중 발생하는 부작용과 비순응도와 같은 문제점들이 있다. 이를 극복하기 위해 6개월 표준요법과 새로운 4개월 단지요법을 비교하는 제3상 임상시험(REMOxTB, OFLOTUB, RIFAQUIN)이 과거에 진행이 되었으나, 4개월 단지요법들의 비열등성은 입증하지 못하였다.

하지만, 최근에는 폐결핵 환자(12세 이상의 청소년과 성인)를 대상으로 리파펜틴을 근간으로 한 4개월 단지요법의 효과와 안전성을 평가한 제3상 다기관 비열등성 무작위배정 임상시험인 Study 31/A5439의 결과가 발표되었다.⁸ 이 연구의 일차 목적은 무작위 배정 후 12개월 동안 결핵 완치였으며, 4개월 간 리파펜틴과

목시플록사신을 사용한 단기치료요법(2HPMZ/2HPM)이 6개월 표준요법과 비교하여 효과에 있어 열등하지 않음이 입증되었고, 사망률과 부작용 발생의 빈도는 유사하였다. 이에 따라 세계보건기구는 2022년 치료 지침에 4개월 단기치료요법을 조건부 권장사항으로 권고하였다.

리파펜틴은 리파마이신(rifamycin) 계통의 약물로 리팜핀과 항결핵 효과는 유사하다고 알려졌으나 반감기가 길어 주1회 복용이 가능한 약제이다. 국내에서는 2016년 잠복결핵감염 치료제로 도입하기 위한 임상연구가 시행되었으나, 리파펜틴에 의한 아나필락시스 사례가 보고되어 조기 종료되었다.⁹ 현재 국내에서는 리파펜틴이 도입되지 않았고 안전성에 대한 우려가 해소되지 않아 세계보건기구에서 권고한 4개월 단기요법을 수용하기 어렵다. 리파펜틴을 근간으로 하는 4개월 단기요법의 국내 수용을 위해서는 추가 연구와 검토가 필요하다.

2. 치료 중 경과 관찰

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 장기간 복용하여야 하므로 결핵 환자를 치료하는 의사는 항결핵제의 부작용에 대해서 숙지하고 있어야 하며 환자 교육과 적절한 부작용 감시를 통해 부작용 발생 시 조기에 진단하여 적절히 조치해야 한다. 특히 환자의 낮은 치료 순응도(compliance)가 치료 실패의 가장 중요한 원인이므로 모든 결핵 환자는 신고와 함께 적절하게 관리 받을 수 있도록 조치하여야 한다(환자 관리 단위 참조).

가. 치료 전 검사

권고요약

- 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고 시력 검사 등의 기저 검사를 시행하여야 한다(III A).
- 치료 전에 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사 등을 확인하여야 한다(III A).

결핵 치료 전 병력청취를 통하여 간질환과 같이 항결핵제에 의한 부작용의 위험성이 높은 기저질환이 있는지 알아보고 현재 사용하고 있는 약제 중 항결핵제와 상호작용을 일으킬 수 있는지 확인해야 한다. 음주력이 있거나 흡연 중이면 금주와 금연을 권고한다.¹ 이전에 결핵 치료를 받았던 경우에는 그 당시 항결핵제의 부작용이 있었는지 알아보아야 한다. 치료 전에 일반혈액검사, 간기능, 신장기능 검사 등을 시행한다. 간기능 이상 혹은 간염의 과거력이 있는 경우 B형과 C형 간염검사 등을 시행한다(표 5). 또한 HIV 감염의 위험요소가 있는 환자의 경우 HIV 감염검사를 시행한다. 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.

표 5. 기저 및 치료 중 추구 검사

검사법	기저	치료 중								치료종결
		1개월	2개월	3개월	4개월	5개월	6개월	7개월	8개월	9(6)개월*
미생물검사										
객담항산균 도말 및 배양검사	●	●	●	○	○					○
Xpert MTB/RIF 검사	●									
신속감수성검사	●									
통상감수성검사			●							
흉부 X-선/기타영상검사	●	○	●	○	○	○	○	○	○	●
임상적 평가										
체중	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
증상 및 약물 순응도 평가	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
시력 평가	●	●	○	○	○	○	○	○	○	
검사실 검사										
일반혈액검사	●	○	○	○	○	○	○	○	○	
간기능검사	●	○	○	○	○	○	○	○	○	
신기능검사	●	○	○	○	○	○	○	○	○	
HIV 검사	○									
B/C형 간염바이러스검사	○									
당뇨선별검사	○									
폐기능 검사										○

* 6개월 혹은 9개월 치료 종결 시점에 해당

● 반드시 시행 ○ 필요시 시행

나. 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(III A).
- 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양검사와 신속감수성검사를 추가로 시행하여야 한다 (III A).
- 치료 시작 시 얻은 배양 양성 결핵균 뿐만 아니라 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제감수성검사를 시행하여야 한다(III A).

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 시행하고¹ 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행한다(III A).

결핵 치료 도중 균음전이 되었더라도 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 객담 도말 및 배양검사와 신속감수성검사를 추가로 시행한다. 치료 중 객담 도말 및 배양검사서 항산균이 검출될 때 비결핵 항산균의 가능성을 고려하여야 한다.

결핵 치료 중 객담에서 비결핵 항산균이 간혹 검출되는데 대부분은 오염균(contamination)이나 상재균(colonizer)이다.¹⁰ 그러므로 폐결핵은 치료가 잘 되고 있는 환자에서 객담에서 비결핵 항산균이 검출된 경우를 결핵균으로 오해하여 치료 실패로 진단하는 오류를 범해서는 안 된다.

치료 3개월 후에도 배양 양성이 지속되거나, 음전후 양전되는 경우에는 신속감수성검사와 통상감수성검사를 반복 시행하는 것을 권고한다. 이 경우 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.¹⁵ 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 검사만으로 결핵 치료에 대한 반응을 평가하지 않는다.¹ 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 감염되지 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 배양검사서 음성이고 다른 질환의 가능성이

거의 없을 경우 역설적 반응으로 잠정 진단하고 결핵 치료 처방을 변경하지 말고 임상경과를 관찰할 수 있다.¹ 국내 한 다기관연구에 따르면 458명의 흉막결핵환자 가운데 16%에서 역설적 반응이 나타나고 발생시기는 결핵 치료 2개월 이후이며 기존 흉수의 악화가 가장 흔한 형태인 것으로 보고하였다.¹¹ 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

다. 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 가이드라인¹을 수정 적용한 것으로 감수성결핵 환자가 6개월 표준 요법으로 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 신속감수성검사 및 통상 감수성검사를 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.

라. 치료 판정 및 보고

결핵 치료에서 치료 성공 혹은 실패의 가장 중요한 지표는 균음전 여부이다. 세계보건기구의 감수성 결핵 치료 결과 판정 기준은 지난 30년 이상 널리 사용되어 왔다. 하지만, 최근 내성결핵치료를 위한 새로운 약물 도입으로 인해 단기 치료가 가능하게 되었고 그로 인해 집중/유지치료기의 개념이 변화됨으로써 기존 내성결핵의 치료 결과 판정 기준을 변경할 필요성이 제시되었다. 더불어 감수성결핵 및 내성결핵의 치료 판정에 동일하게 적용할 수 있는 보다 간소화된 기준 마련이 요구되면서 2022년 세계보건기구는 감수성결핵 및 내성결핵의 공통으로 적용되는 새로운 결핵 치료 판정 기준을 발표하였다.⁴ 주요한 개정 내용은 ① 세균학적 반응(음전/양전) 평가에 있어 특정한 기간을 한정하지 않았으며 ② 집중 치료기 및 유지 치료기라는 용어가 삭제되었고, ③ 치료 실패 판정 기준 중 내성획득의 경우 특정 약물을 포함시키지 않았으며, ④ 세균학적 음전 기준이 과거 30(28)일 간격 연속 3회 음성에서 7일 간격 연속 2회 음정으로 완화되었고, ⑤ “치료성공 지속”이라는 새로운 결과판정 기준을 포함하였다. 이에 본 진료 지침에서는 2022년 개정된 세계보건기구의 정의를 수용하여, 치료 결과의 판정 기준을 감수성결핵과 약제내성결핵에 공통으로 적용할 수 있도록 개정하였다. 치료 결과의 판정 분류는 표 6을 참조한다.

표 6. 결핵 (감수성 및 약제내성 포함) 치료 결과 판정 분류

완치	치료 시작 당시 세균학적으로 확진된 폐결핵 환자가 국내 지침에 따라 치료를 완료하고, 세균학적 음전 이후 양전이 없으면서 치료 실패의 증거가 없는 경우
완료	국내 지침에 따라 치료를 완료하였으나 완치 또는 실패의 정의에 해당하지 않는 경우
실패	환자의 치료법(treatment regimen)이 영구적으로 종료되거나 새로운 치료법 또는 치료 전략으로 변경되는 경우 ^a
사망	어떤 이유로든 치료 시작 전 또는 치료 과정에서 사망한 경우
추적방문중단	치료를 시작하지 않았거나 연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가 미정	위의 치료 결과에 해당되지 않는 경우 ^c
치료 성공	완치와 완료를 합한 경우
치료 성공 지속 ^d	치료 성공 이후 6개월(감수성결핵과 약제내성결핵) 그리고 12개월(약제내성결핵만 해당)에 시행한 평가에서 생존해 있고 결핵이 재발하지 않은 상태

^a 다음과 같은 사유를 포함한다.

- 임상적 또는 세균학적 반응^b 부재, 약물 부작용, 치료법에 포함된 항결핵제에 대한 추가 내성 획득
- ^b 세균학적 반응은 양전(reversion) 없는 음전(conversion)을 의미한다.
 - 세균학적 음전: 세균학적으로 확진된 환자에서 최소 7일 간격으로 연속 시행한 배양검사(감수성결핵과 약제내성결핵) 또는 도말 검사(감수성결핵만 해당)에서 2회 연속 음성인 경우
 - 세균학적 양전: 음전이 된 환자 또는 세균학적으로 확진되지 않았던 환자에서 최소 7일 간격으로 연속 시행한 배양 검사(감수성결핵과 약제내성결핵) 또는 도말 검사(감수성결핵의 경우만 해당)에서 2회 연속 양성인 경우

^c 다른 의료기관으로 전원되어 치료 성적을 알 수 없는 경우를 포함한다. 하지만 추적방문중단 환자를 포함하지는 않는다.

^d 운용연구(operational research)만을 위한 선택적 정의(optional definition)이다.

3. 치료 후 경과 관찰

권고요약

- 치료 종결 시점에 모든 결핵 환자를 대상으로 결핵 후 폐 질환에 대한 평가를 시행한다. 호흡곤란이 있거나 흉부 영상검사에서 유의미한 후유증이 관찰되면 치료 종결 시점 혹은 종결 후 6개월 이내에 폐기능검사 시행을 권고한다(III A).

결핵 환자들은 완치 후에도 일반 인구집단보다 사망률이 높으며 암, 심혈관계 질환, 호흡기계 질환 등의 발병률이 높다.^{12,13} 오랜 시간 동안 결핵 치료 후 건강 문제는 전체 결핵 관리에서 충분한 주목을 받지 못하였다. 그러나, 최근에는 결핵 치료 후 건강 문제가 전 세계적인 질병 부담이 되고 있다는 역학적 근거들이 축적되면서 결핵 진료지침의 새로운 영역으로 포함되고 있다.^{14,15}

가. 재발

결핵이 재발되면 이로 인한 이환율과 사망률이 증가할 뿐만 아니라 약제 내성 획득과 다른 사람에게 전염될 위험이 높아진다. 감수성 결핵의 재발률은 2021년에 발표된 메타분석에서 결핵 발생률이 낮은 국가에서는 100인년당(person-year) 1.47명이었고,¹⁶ 우리나라의 전국 조사에서는 2.26명이었다.¹⁷ 이는 결핵 선별 검진 대상군의 결핵 발생률 보다 높기에 결핵 치료 후 추적 관찰이 필요한 근거가 된다. 결핵 재발은 대부분 치료 종결 후 첫 1-2년 내 발생하였다. 1970-1983년까지 시행된 15개 전향적 임상연구를 분석하였을 때, 재발 환자들의 누적 발생률은 6개월째 78%, 12개월째 91%였다.¹⁸ 우리나라에서 국민건강보험자료를 이용한 전국 조사에서는 1년째 79%, 2년째 89%였다.¹⁷

감수성 결핵으로 이소니아지드와 리팜핀이 포함된 처방으로 충분한 기간 치료 하였다면 치료 종결 후 정기적인 추적 관찰은 권고되지 않는다. 이들에게는 증상(오래 지속되는 기침, 발열, 체중 감소 등)이 나타나면 병원을 내원하도록 교육한다. 그러나, 광범위하고 미만성 질환, 내성결핵, 면역저하자, 치료 중단 및 순응도가

낮았던 환자, 비표준적인 처방으로 치료받았던 환자 등은 결핵 재발 위험이 높다. 이러한 고위험군 환자들은 개별 위험도에 따라 치료 종결 후 1~2년간 추적 관찰을 권고한다. 추적 관찰 시에는 증상 평가, 흉부X선 검사를 시행하며 필요한 경우 객담 검사를 병행할 수 있다.

나. 결핵 후 폐 질환

결핵 후 폐 질환(post-TB lung disease)은 과거 폐결핵으로 인한 만성적인 호흡기계 이상 소견으로 정의된다.¹⁹ 결핵 환자는 완치 이후에도 후유증으로 인해 만성폐쇄성 폐질환, 기관지확장증 등과 같은 폐쇄성 질환 및 제한성 폐질환의 발생 위험이 높다.^{20,21} 또한, 비결핵항산균폐질환, 만성 폐 아스페르길루스증 등 감염성 폐질환 역시 흔하게 발생한다. 이러한 결핵 후 폐 질환으로 인해 기능 장애, 질환 발생률, 사망률이 증가하며 질병 부담이 증가한다. 결핵 후 폐 질환은 전 세계적으로 만성 호흡기질환의 주요 원인으로 등장하고 있으며, 이를 조기 진단하고 관리하기 위한 조치들이 강조되고 있다.^{14,15,22}

치료 종결 시점에 모든 결핵 환자를 대상으로 증상, 신체 진찰, 흉부X선 검사를 시행하여 결핵 후 폐 질환의 발생과 중증도를 평가하고 적절한 치료계획을 수립해야 한다.²³ 호흡곤란이 있거나 흉부 영상검사에서 유의미한 후유증이 관찰되면 결핵 치료 종결 시점 혹은 종결 후 6개월 이내에 폐기능검사 시행을 권고한다. 결핵 환자들은 당뇨병, 심혈관질환, 알코올 연관 질환, 정신신경계 질환 등 동반 질환 비율이 높다. 결핵 치료 중에는 동반 질환에 대한 포괄적인 치료가 함께 시행되어야 하며, 결핵 치료 후에도 이러한 치료가 계속될 수 있도록 해야 한다.

참고문헌

1. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al: Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:853-867.
2. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990;112:397-406.
3. Horsburgh CR, Jr., Barry CE, 3rd, Lange C: Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2015;373:2149-2160.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-susceptible tuberculosis treatment; 2022.
5. Johnston JC, Cooper R, Menzies D: Chapter 5: Treatment of tuberculosis disease. *Can J Resp Crit Care.* 2022;6:66-76.
6. Turnbull L, Bell C, Child F: Tuberculosis (NICE clinical guideline 33). 2017;102:136-142.
7. Jo KW, Yoo JW, Hong Y, Lee JS, Lee SD, Kim WS et al: Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med.* 2014;108:654-659.
8. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-18.
9. Jo KW, Kim JS, Kwon HS, Park YE, Kim JY, Hong MJ, et al. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. *Respir Med* 2019;158:42-8.
10. Huang CT, Tsai YJ, Shu CC, Lei YC, Wang JY, Yu CJ et al: Clinical significance of isolation of nontuberculous mycobacteria in pulmonary tuberculosis patients. *Respir Med.* 2009;103:1484-1491.

11. 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.
12. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1129-1137.
13. Choi H, Han K, Jung JH, Park SH, Kim SH, Kang HK, et al. Long-Term Mortality of Tuberculosis Survivors in Korea: A Population-based Longitudinal Study. *Clin Infect Dis* 2023;76:e973-e981.
14. Akkerman OW, Duarte R, Tiberi S, Schaaf HS, Lange C, Alffenaar JWC, et al. Clinical standards for drug-susceptible pulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26:592-604.
15. Johnston JC, Cooper R, Menzies D. Chapter 5: Treatment of tuberculosis disease. In: Menzies D, ed. *Canadian Tuberculosis Standards*. 8th ed. Ottawa: Canadian Thoracic Society; 2022.
16. Vega V, Rodriguez S, Stuyft Pvd, Seas C, Otero L. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections. *Thorax* 2021;76:494-502.
17. Youn HM, Shin MK, Jeong D, Kim HJ, Choi H, Kang YA. Risk factors associated with tuberculosis recurrence in South Korea determined using a nationwide cohort study. *PloS one* 2022;17:e0268290.
18. Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:241-2.
19. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:820-8.
20. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, Van Der Zalm MM, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration* 2021;100:751-63.

21. Taylor J, Bastos ML, Lachapelle-Chisholm S, Mayo NE, Johnston J, Menzies D. Residual respiratory disability after successful treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;59:101979.
22. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:797-813.

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

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. 소화기계 부작용

가. 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.

2차 항결핵제 중 파스, 프로치온아미드 등의 약제들이 오심, 구토, 복통, 설사 등의 위장장애를 일으킬 수 있다. 이러한 약제들은 위장장애를 방지하기 위하여 저용량으로 시작하여 1~2주 동안 서서히 증량할 수 있으며 오심 증상이 심한 경우 항구토제를 사용하거나, 속쓰림, 명치 통증이 있는 경우 프로톤펌프 저해제나 H2 수용체 차단제, 열이나 혈변 등의 감염 징후 없이 설사가 있는 경우 지사제를 보존적으로 사용할 수 있다.^{1,2}

나. 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(특수한 상황에서의 결핵 치료 단위 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.³ 따라서 간독성에 사용하는 간효소 수치는 ALT를 기준으로 한다.³ 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.⁴ 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 미만으로 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.^{5,6} 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, 퀴놀론, 아미노글리코시드 등)를 투여하면서 한 가지 약제씩 재투여를 시도한다.⁶ 일반적으로 리팜핀이 이소니아지드나 피라진아미드보다 간독성을 덜 유발하고 항결핵 효과가 좋은 약제이므로 재투여 시 가장 먼저 투여한다.⁶ 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.

2. 피부 부작용

가. 피부발진

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.

리팜핀을 복용하고 있는 환자에서 자반이나 점상출혈을 동반한 발진이 발생하면 혈소판감소증을 시사하는 소견이므로 혈소판 수치를 확인하여야 한다.⁷ 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀 과민반응의 가능성이 가장 크므로 리팜핀을 중단하고 혈소판 수치가 정상으로 회복될 때까지 주기적으로 검사해야 하며 리팜핀은 재투여하지 말아야 한다.⁶ 발진과 가려움증이 심한 경우 항결핵제를 중단하고, 항히스타민제와 경구 또는 주사 스테로이드 제제를 사용할 수 있다. 전신에 홍반성 발진이 있으면서 점막의 침범, 발열 등의 증상이 동반되면(Stevens-Johnson 증후군) 모든 약제를 즉시 중단하여야 한다. 아나필락시스와 같은 심한 알레르기 반응이나 Stevens-Johnson 증후군을 일으켰을 경우 해당 약제는 재투여하지 말아야 하며, 호전되지 않고 견디기 어려운 피부 발진의 경우 원인 약제를 찾아서 다른 약으로 대체하여야 한다.^{1,2} 치료를 중단하기 어려운 중증 결핵 환자에서는 기존에 투여하던

약제들을 중단하는 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 마지막으로 추가했던 약을 중단해야 한다.⁶

나. 광선 과민증(photosensitivity) 및 색소침착(hyperpigmentation)

광선 과민증은 피부가 일반적인 혹은 비교적 약한 자외선 또는 햇볕에 과도하게 반응하는 현상을 의미하며 발진, 홍조, 가려움, 태열감 등의 피부 증상이 나타날 수 있다. 클로파지민 또는 퀴놀론, 피라진아미드를 복용하는 경우 광선 과민증이 발생할 수 있다. 색소침착은 피부의 일부 또는 전체가 짙게 변색되는 현상으로, 클로파지민이 대표적으로 피부의 색소침착을 유발하는 약제이다.

환자에게 직접적인 햇볕 노출을 피하고, 외출시 긴 소매, 모자와 같은 보호 의상을 착용하며, 자외선 차단제를 사용하도록 교육한다. 색소침착 및 광선 과민증의 경우 원인이 되는 약물을 중단한 후에도 지속될 수 있다.^{1,2}

다. 탈모

치료의 첫 몇 달 동안 잠깐 나타나는 경미한 탈모가 드물게 발생할 수 있으며 2차 항결핵제 중 프로치온아미드와 1차 항결핵제 중 이소니아지드와 관련 있을 수 있다. 결핵 치료를 중단하면 증상이 호전될 수 있다.^{1,2}

3. 신경계 부작용

가. 시신경염

시신경에 독성을 유발하는 가장 흔한 약물은 에탐부톨이다. 에탐부톨 15mg/kg 용량, 2개월 미만 사용으로 시신경에 독성 변화를 일으키는 경우는 1% 미만으로 드물다고 알려져 있다. 시신경 부작용은 발생하는 경우 대부분 투약 2개월 이후에 발생하지만 드물게 투약 초기에 발생할 수 있고 조기에 투약을 중지하면 서서히 회복되는 것으로 알려져 있으나, 회복되지 않는 경우도 있다.⁸ 장기간 또는 고용량의 에탐부톨 사용은 시신경 독성의 위험을 올릴 수 있어, 일반적으로 고용량(25mg/kg)의 2개월 이상 사용은 권고되지 않는다. 크레아티닌 청소율이 <50mL/min인 경우 에탐부톨 투여 간격을 조정하여 시신경 독성을 최소화 해야 한다.¹ 에탐부톨 복용시 환자에게 시력변화, 색상 식별력 변화, 시야 변화 등이 있을 경우 에탐부톨 투약을 중단하고 의료진과 상담하도록 교육이 필요하다. 자신의 의사를 표현할 수 없는 노인(중증 치매 또는 와상 환자 등)의 경우 시신경증에 대한 모니터링이 어려워 에탐부톨 투여의 이득과 손실을 판단하여 투약을 결정해야 한다. 이소니아지드도 드물게 시신경 독성이 발생할 수 있으며, 클로파지민의 경우 망막증이 발생할 수 있어 이러한 경우 클로파지민을 중단해야 한다. 리네졸리드 또한 시신경병증이 발생할 수 있으며 주로 치료 3-4개월 이후에 발생하며, 증상 발생시 조기에 약을 중단하면 회복가능할 수 있다.^{1,9} 시력이 정상화되면 임상 증상을 주의해서 모니터링 하면서, 다른 약제 선택지가 없는 경우 낮은 용량(300mg)으로 리네졸리드를 감량하여 재사용 해 볼 수 있다.^{9,10}

나. 이독성

청력 손실, 이명 또는 전정 장애(어지러움, 현기증, 불균형)가 있는 경우 이독성을 의심해야 한다. 이독성은 주로 아미노글리코사이드를 투여 받는 환자에서 관찰되며, 신장 기능 저하를 가진 환자에서 이노제와 함께 병용 사용하면 이독성 발생 위험이 증가할 수 있다.¹ 아미노글리코사이드를 장기간 사용할 경우 기저(baseline) 및

추적 청력검사가 필요하며, 고주파 영역(> 4000 Hz)에서의 청력 손실은 아미노글리코사이드로 인한 이독성 증상으로, 환자가 초기에 알아채기 어려울 수 있다.² 청력 손실, 이명 또는 전정 장애가 있는 경우, 해당 의심 약물의 중단을 고려해야 하며, 청력 손실이 있는 상태에서 아미노글리코사이드 치료를 계속하면 영구적인 청력 상실로 이어질 수 있어 주의가 필요하다. 이명과 전정 장애는 또한 드물게 시클로세린, 퀴놀론 및 프로치온아미드, 리네졸리드와 관련이 있을 수 있다. 아미노글리코사이드를 중단해도 증상이 개선되지 않는 경우, 다른 약물을 중단하여 증상의 개선 여부를 확인한 후, 하나씩 다시 추가하여 증상이 재발하는지 여부를 확인할 수 있다. 약물 유발성 이명과 전정 장애는 손상시 회복이 어려울 수 있어 주의가 필요하다.^{1,2}

다. 말초신경병증

말초신경병증은 거의 모든 경우에 대칭성 다발성 신경병증으로 나타난다. 말초신경병증은 주로 하지에서 가장 흔하게 발생하며 증상에는 감각 이상(무감각, 따끔거림, 화상감, 통증, 온도 감각 상실) 및 근육 힘의 감소, 힘줄 반사의 감소가 포함된다. 때로는 상지에서도 감각 변화가 나타날 수 있으며, 가장 흔한 관련 약물은 리네졸리드이며, 이소니아지드, 시클로세린과도 관련될 수 있다.^{1,2} 신경병증은 당뇨병, 알코올 중독, HIV 감염, 갑상선 기능저하증, 임신, 영양결핍 환자에서 더 자주 발생할 가능성이 있다. 이소니아지드에 의한 말초신경병증의 경우 피리독신(매일 50mg 투여)으로 예방 가능하나, 증상이 발생하거나 진행되는 경우, 또는 약제 내성 결핵에서 시클로세린이나 리네졸리드를 투여하는 경우 피리독신 일일 투여량을 100mg 으로 증량하여 투여한다.¹ 리네졸리드와 관련된 신경병증은 일반적으로 치료 3-4개월 이후에 발생하며, 용량과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁹ 말초 신경병증이 발생한 경우, 리네졸리드를 중단하여도 증상이 호전되지 않거나 심해지는 경우가 있어 환자를 면밀히 추적해야 한다. 증상이 경미한 경우 리네졸리드 용량을 일일 300mg으로 감량하여 사용해 볼 수 있으며, 말초신경병증 증상이 심한 경우 리네졸리드 중단을 고려해야 한다.^{1,9,10} 추가적인 방법으로는 비타민 및 영양결핍을 보충하고, 전해질을 교정하며, 말초신경병증을 유발할 수

있는 다른 약물을 확인하고 가능하다면 중단한다. 진통소염제 또는 아세트아미노펜 투약이 도움이 될 수 있으며, 말초신경병증 증상 완화를 위하여 가바펜틴 또는 프레가발린 투여를 고려할 수 있다.²

라. 기타 신경정신병적 증상

항결핵제 투여로 인하여 우울(depression), 정신병증(psychosis), 발작(seizure)과 같은 신경정신병적 부작용이 발생할 수 있다. 증상 발생시 해당 증상을 유발할 수 있는 기저 질환에 대한 배제 및 유발 약제에 대한 감별이 우선적으로 필요하다. 시클로세린은 두통, 우울, 정신병증을 유발할 수 있어, 해당 증상 발생시 우선 중단을 고려하며 증상에 대한 치료 이후 낮은 용량으로 재투여를 고려해 볼 수 있으나, 부작용이 반복되거나, 심한 경우 다른 약제로 변경을 고려해야 한다.¹ 항경련제를 복용중인 환자에서 이소니아지드 및 리팜핀 사용시 항경련제 약물 농도에 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다.

4. 근골격계 부작용

가. 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. 항결핵제 투여시 혈청 요산 수치는 종종 상승하지만, 이는 임상적으로는 큰 의미는 없으며 요산을 감소시키는 약제를 사용하는 것은 입증된 이점이 없어 권고되지 않는다.² 피라진아미드 이외에도 퀴놀론계 약제에 의해서도 관절통이 발생할 수 있으며, 레보플록사신이 목시플록사신에 비하여 관절통의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.¹¹

나. 건염/건파열

급성 건염/건파열은 퀴놀론 사용과 관련이 있다고 알려져 있으며, 노인환자, 신장기능 저하 또는 스테로이드를 복용하는 환자에서 더 취약한 것으로 알려져 있다.^{1,2,12} 증상은 움직일 때 관절의 통증이며, 주로 아킬레스 건이 영향을 받으나, 다른 관절(어깨, 손)에도 발생할 수 있다. 치료를 위해서는 해당 관절 사용을 제한하고, 진통소염제를 사용할 수 있다.

5. 그 외 기타 부작용

가. 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.¹³ 항결핵제에 의한 약제열이 의심되는 경우에는 우선적으로 중복 감염 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.

나. 혈액학적 이상

항결핵제 대부분은 혈액 장애를 유발할 수 있으며 이는 모든 혈액 세포(적혈구, 백혈구, 혈소판)에 영향을 줄 수 있다. 혈액학적 이상과 관련성이 높은 항결핵제는 리네졸리드와 리팜핀, 이소니아지드이다.^{1,2} 리팜핀을 복용하고 있는 환자에서 자반이나 점상출혈을 동반한 발진이 발생하면 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.⁶ 리네졸리드는 빈혈, 호중구감소증, 혈소판 감소증을 유발할 수 있으며, 혈액학적 이상이 경미한 경우에는 일일투여량을 300mg으로 줄여서 투약해 볼 수 있으나, 혈액학적 이상이 악화되는 경우에는 중단을 고려해야 한다.^{1,2}

다. 신기능 장애

신기능 장애 및 신부전은 초기에 증상이 없을 수 있으므로 항결핵제 복용 중 혈중 크레아티닌을 모니터링 하는 것이 중요하다. 신기능이 악화되는 경우 소변량 감소, 부종, 호흡곤란, 졸음과 같은 요독증상이 나타날 수 있으며, 항결핵제 중 아미노글리코사이드와 가장 관련성이 높다.^{1,2} 신부전이 발생하면 아미노글리코사이드를 중단하고, 신부전의 다른 원인을 배제하고, 항결핵제 용량을 신기능에 맞게 조정하는 것이 필요하다. 1차 약제 중 이소니아지드와 리팜핀은 용량 조절이 불필요하나, 에탐부톨 및 피라진아미드는 신기능에 맞게 감량해야 한다.

라. QT 간격 연장

QT 간격 연장은 심전도상의 QT 간격이 정상보다 길어진 상태를 의미하며, 경미한 QT 간격 연장(여성의 경우 QTcF > 470ms 및 남성의 경우 QTcF > 450 ms)은 비교적 흔하게 일어나나 심한 QT 간격 연장(QTcF > 500 ms 또는 기준치와 비교하여 60 ms 이상 증가)은 상대적으로 드물다.^{1,2} 항결핵제를 사용하면서 QT 간격 연장이 발생하면, 우선적으로 혈청 전해질을 측정하여 전해질 장애가 있는 경우 교정하며, 갑상선 호르몬을 측정하여 갑상선 기능 저하증을 배제하는 것이 필요하다.

클로파지민, 퀴놀론, 베다퀼린, 델라마니드와 같은 일부 항결핵제는 QT 간격 연장을 유발하여 부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다. 이와 같은 항결핵제를 사용하는 환자들은 결핵 치료를 시작하기 전에 심전도 검사를 시행하고, 치료 과정 동안 모니터링이 필요하다. 경미한 QT 간격 연장인 경우 주마다 심전도를 모니터링하고, 심한 QT 간격 연장인 경우 유발 가능한 약물을 중단하고 환자가 안정되면(정상 QTcF 및 전해질 장애가 없는 경우) 심전도를 모니터링하면서 항결핵제 재개를 고려할 수 있다.^{1,2}

참고문헌

1. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition.
2. Tuberculosis; Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries, MSF guideline 2023
3. 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.
4. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:211-4.
5. 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.
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63:e147-e95.
7. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tuber Lung Dis* 1996;77:558-62.
8. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13:473-7.
9. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e93-e142.

10. 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.
11. Kang BH, Jo KW, Shim TS. Current Status of Fluoroquinolone Use for Treatment of Tuberculosis in a Tertiary Care Hospital in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80:143-52.
12. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36:1404-10.
13. 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.

4. 결핵의 재치료

치료 성공 후 재발되어 다시 치료하는 경우, 이전 결핵 치료에 실패한 경우, 최소 2개월간 치료를 중단하였다가 다시 치료하는 경우를 재치료라고 한다.

과거 결핵 치료력은 약제내성 여부를 예측할 수 있는 중요한 인자이다.¹ 국내에서는 2008년 건강심사평가원의 자료를 이용한 연구에서 재치료 환자의 9.3%가 다제내성 결핵으로, 이는 초치료 환자의 2.9%와 비교 시 월등히 높다.² 간혹 환자가 과거 결핵 치료와 관련된 병력을 숨기는 경우도 있으므로, 치료를 시작하기 전에 모든 환자에게 이전의 결핵 치료 유무를 세밀하게 확인해야 한다. 모든 재치료 환자는 반드시 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행해야 한다. 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사는 배양된 균주뿐만 아니라 도말 양성 검체를 대상으로도 직접 검사가 가능하다. 따라서 재치료 환자에서 치료를 시작한 후 신속감수성검사 결과에 따라 조기에 항결핵제를 재조정할 수 있다.

1. 재발 결핵의 치료

권고요약

- 과거 감수성결핵의 치료 성공 후 결핵이 재발한 경우 감수성결핵에 준하여 재치료를 시행한다(III A).
- 감수성결핵의 치료 성공 후 2년 이내에 재발한 경우 재치료 기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(III A).
- 재치료를 시작하면 신속감수성검사를 시행하여 이소니아지드 및 리팜핀의 내성 여부를 빨리 확인하고, 신속감수성검사의 결과에 따라 항결핵제를 조정하는 것을 권고한다(III A).

원칙대로 감수성결핵의 치료를 시행하고 치료 성공 후에도 결핵 병소에 남아 있던 감수성 결핵균이 재활성화되어 결핵이 다시 발생할 수 있다(재발). 결핵의 재발은 치료 성공 후 언제든지 발생할 수 있으나 3-6개월 후에 가장 흔히 발생한다. 이 경우 재발한 결핵균은 대부분 감수성 균이므로 처음에 사용하였던 항결핵제들로 다시 치료하면 된다.

감수성결핵 치료 요법으로 꾸준히 치료하였음에도 불구하고 재발한 감수성결핵의 경우 처음 치료 시에 치료 기간이 불충분하였기 때문에 재발한 것으로 보고 재치료 시 치료 기간을 연장하는 것이 타당하다. 따라서, 치료 성공 후 1-2년 이내에 재발하는 경우 치료 기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(2HRZE/7HR). 그러나 수십 년 전에 결핵을 앓았다가 최근 결핵이 다시 발생한 경우에는 정의상으로는 재발이지만 같은 균에 의한 재발인지 아니면 새로운 감염에 의한 재발인지 확실치 않다. 따라서 이 경우에는 감수성결핵 치료 요법을 원칙으로 하고 개별적인 상황에 따라 연장치료를 고려하여야 한다.

국제 항결핵 및 폐질환연맹(IUATLD)은 재치료자 치료에서 Xpert MTB/RIF 검사에서 리팜핀 내성에 관여하는 유전자 변이는 없지만, 이소니아지드의 내성 여부를 확인할 수 없는 경우 6개월간 HRZE 사용을 고려할 수 있음을 전문가 의견으로 제시하였다.³

2. 실패 후 재치료

권고요약

- 치료 실패의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(IIIA).
- 치료 실패가 발생하면 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사를 시행하고, 모든 항결핵제에 대한 통상감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 실패 후 재치료 처방에 새로운 항결핵제를 한가지 씩 추가하지 않아야 한다(IIIE).
- 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(IIIA).

가. 치료 실패의 진단

결핵 치료를 위해 항결핵제들을 복용함에도 불구하고 결핵균이 계속 증식하여 치료에 실패한 경우 현재 사용 중인 약제가 효과가 없다는 뜻으로 매우 심각한 상황이다.

그러나 결핵 치료 과정에서 결핵균이 사라졌으나 결핵 이외의 원인(동반된 폐암, 폐렴, 기관지확장증, 공동성 병변의 출혈, 역설적 반응 등)으로 임상소견과 방사선

소견이 호전되지 않거나 악화될 수 있으므로 임상증상과 영상검사만으로 치료 실패를 진단해서는 안 된다. 특히 결핵 치료 중 결핵균은 음전 되었지만 새로운 병변이 생기거나 이전의 병변이 악화되는 역설적 반응(paradoxical reaction)이 발생할 수 있다. 이러한 반응은 HIV감염인에서 잘 나타나지만 HIV에 감염되지 않은 결핵 환자에서도 관찰될 수 있다. 주로 치료 초기에 림프절염의 악화, 폐결핵 병변의 악화, 새로운 흉수 발생 등이 일시적으로 나타나며, 시간이 지나면 소실 되므로 치료 실패 여부는 신중히 진단되어야 한다.

나. 치료 실패의 원인

담당의는 치료 실패의 원인 규명을 위해 환자가 규칙적으로 항결핵제들을 잘 복용하였는지, 잘 복용하였음에도 지속적인 구토 증상이 있어서 흡수에 문제가 있는지, 과거 위, 소장 등의 수술적 치료나 병용 약물로 인해 항결핵제의 흡수에 문제가 있는지, 검사실 실수의 가능성이 없는지⁴ 자세히 조사하여야 한다.

결핵 치료 도중 치료 실패의 가장 중요한 원인은 결핵 환자가 항결핵제들을 처방한대로 규칙적으로 복용하지 않아서 약제내성결핵이 발생한 것이다. 대부분의 약제내성균의 발생기전은 결핵 환자가 항결핵제들을 불규칙하게 복용하여 약제내성균이 선택적으로 증식하여 발생하는 경우이지만(획득 내성, acquired resistance), 처음부터 약제내성균에 감염되어 치료에 실패한 경우도 있다(일차 내성, primary resistance). 그러므로 치료에 실패하여 결핵균이 배양되면 약제감수성검사를 시행하고, 항결핵제 선정에 이용하도록 한다. 통상감수성검사는 시간이 많이 소요되므로 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사를 동시에 실시하는 것을 권고한다.

다. 실패 후 재치료

치료 실패 결핵을 재치료할 때 가장 기본적인 원칙은 새로운 항결핵제들을 한 가지씩 추가하지 않아야 한다. 치료 실패한 처방에 한 가지씩 새로운 항결핵제를 추가하면, 추가한 약제에 대한 새로운 내성이 발생하여 더욱 치료를 어렵게 하기 때문이다.

치료 실패일 경우 신속감수성검사를 시행하여 리팜핀 등 항결핵제 내성을 확인하는 것이 중요하다. 리팜핀 내성이 확인되면 다제내성 결핵의 권고 처방으로 치료한다. 리팜핀 내성이 확인되지 않은 경우 최소 4가지 이상의 이전에 사용하지 않았던 새로운 항결핵제를 사용하여 재치료를 시작한다. 이러한 경험적 치료에는 퀴놀론제, 주사제, 나머지 경구용 항결핵제(시클로세린, 파스, 프로치온아미드)를 포함하여 구성하도록 한다. 나중에 약제감수성검사 결과가 확인되면 이를 고려하여 처방을 조정한다.

환자의 질병 상태가 심하지 않은 경우이거나 환자가 항결핵제들을 처방한대로 규칙적으로 복용하지 않은 경우 신속감수성검사 및 통상감수성검사 결과를 확인할 때까지 기존의 약제를 계속 사용할 수 있다.

치료 실패 결핵의 가장 중요한 원인이 약제내성결핵이므로, 재치료가 어려울 뿐만 아니라 치료 실패의 위험이 크므로 결핵 치료의 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다. 우리나라의 최근 연구에 따르면 당뇨, 과거 결핵 치료력, 폐의 공동은 치료 실패와 연관이 있는 위험 요인이었다. 결핵 진단 시 이런 요인이 있는지 확인하고, 치료 기간 중 세심한 추적 관찰과 환자 지지(patient support)가 동반되어야겠다.⁵

3. 중단 후 재치료

권고요약

- 추적 방문 중단의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(III A).
- 재치료를 시작할 때 약물 치료와 병행하여 결핵 환자에게 건강 교육과 상담 및 사회적 지지를 제공하는 것이 필요하다(III A).

결핵을 완치하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용하기 때문에 결핵 환자는 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 도중에 복용을 중단하기 쉽다. 2개월 이상 항결핵제 투여가 중단되면 추적 방문 중단으로 신고를 하고, 재치료를 계획해야 한다.

이전 결핵 치료 중 항결핵제의 부작용이 발생하지 않았을 경우에는 표준치료 요법으로 재치료를 시작한다. 재치료를 시작할 때는 반드시 신속감수성검사 및 통상감수성검사를 시행해야 하고, 항결핵제의 내성이 확인되면 약제를 조절해야 한다. 이전 치료에서 항결핵제의 부작용이 발생한 경우 해당 약제를 제외하고, 나머지 약제를 사용하여 최소 3가지 이상의 약제로 처방을 구성한다.

재치료를 시작하기 전 치료 중단의 원인을 파악해야 한다. 우리나라에서는 치료 중단 원인으로는 질병 인식 부족에 의한 환자의 치료 거부한 경우(33.3%)가 가장 많았다. 그 외에 중대한 약제 부작용으로 인하여 의사의 판단 하에 치료를 중단한 경우(27.8%), 경증이지만 삶의 질에 악영향을 미치는 약제 부작용이 발생한 경우(21.8%)와 사회적 지지가 부족한 취약계층(17.1%) 등 이었다.⁵

중단이 다시 발생하는 것을 예방하기 위해서는 결핵 환자의 질병 인식을 향상시키는 것이 중요하며, 이를 위해서는 환자 중심의 접근법(Patient-centered approach)이 필요하다.⁶ 첫째, 결핵 질병과 치료 순응도와 관련된 건강 교육과 상담을 환자에게 제공해야 한다.⁷ 건강 교육의 목적은 정확한 정보를 환자에게 제공함으로써 환자 스스로 최선의 방법을 선택하기 위함이다. 또한, 건강 상담은 새로 얻은 정확한 지식을 바탕으로 환자가 자신의 행동 양식을 정직하게 평가하고 이를 올바르게 변화시키는 것이다. 둘째, 결핵 환자는 많은 정신적, 사회적, 의학적, 경제적 문제로 결핵 치료를 지속하고 완료하는 것에 어려움을 경험하고 있다. 이런 문제를 극복하고, 결핵 환자의 건강과 안녕을 향상시키기 위한 사회적 지지가 필요하다.⁷

참고문헌

1. Lee EG, Min J, Kang JY, Kim SK, Kim JW, Kim YH, et al. Age-stratified anti-tuberculosis drug resistance profiles in South Korea: a multicenter retrospective study. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 446.
2. Park YS, Hong SJ, Boo YK, Hwang ES, Kim HJ, Cho SH, et al. The national status of tuberculosis using nationwide medical records survey of patients with tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2012;73:48-55.
3. Dlodlo RA, Brigden G, Heldal E, Allwood B, Chiang C-Y, Fujiwara PI, et al. *Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.
4. Min J, Kim K, Choi H, Kang ES, Shin YM, An JY, et al. Investigation of false-positive *Mycobacterium tuberculosis* culture tests using whole genome sequencing *Ann Thorac Med* 2019; 14: 90-3.
5. Koo HK, Min J, Kim HW, Lee J, Kim JS, Park JS, et al. Prediction of treatment failure and compliance in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 622.
6. Kim HW, Min J, Shin AY, Koo HK, Lim SY, Park MJ, et al. Reasons why patients with tuberculosis in South Korea stop anti-TB treatment: a cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 1016-1023.
7. Min J, Chung C, Jung SS, Park HK, Lee S-S, Lee KM. Understanding illness perception in pulmonary tuberculosis patients: One step towards patient-centered care. *PLoS ONE* 2019; 14(6): e0218106.

Ⅲ 약제내성결핵의 치료

1. 약제내성결핵의 분류와 정의

약제내성결핵은 한 가지 이상의 항결핵제에 내성을 가진 결핵균에 의해 발생한 결핵이다. 약제내성은 약제감수성검사를 통해 진단하며 통상 약제감수성검사(conventional phenotypic drug susceptibility test)와 분자생물학적 약제감수성검사(molecular or genotypic drug susceptibility test)를 모두 포함한다. 과거에는 퀴놀론계 약제와 주사제가 다제내성결핵 치료에 핵심 약제(core drug)로 사용되었기 때문에 이들 약제에 대한 내성 여부를 기준으로 약제내성결핵을 분류하였으나 더 이상 주사제가 다제내성결핵 치료의 핵심 약제로 사용되지 않게 되고 베다퀼린, 리네졸리드와 같은 약제들이 새로운 핵심 약제로 분류되면서 2020년 세계보건기구(World Health Organization; WHO)는 약제내성결핵의 분류와 정의를 개정하였다^{1,2}. 본 지침에서도 WHO와 동일한 분류와 정의를 적용한다.

표 7. 약제내성결핵의 분류와 정의

광범위약제내성결핵 (extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB)	리팜핀내성결핵 또는 다제내성결핵이면서 한 가지 이상의 퀴놀론계 ^a 약제에 내성이고, 그 외 A군 약제 ^b 한 가지 이상에 내성을 보이는 결핵
광범위약제내성 전단계 결핵 (pre-extensively drug-resistant tuberculosis; pre-XDR-TB)	리팜핀내성결핵 또는 다제내성결핵이면서 한 가지 이상의 퀴놀론계 ^a 약제에 내성을 보이는 결핵
다제 내성결핵 (multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB)	리팜핀과 이소니아지드에 모두 내성을 보이는 결핵
리팜핀내성결핵 (rifampicin-resistant tuberculosis; RR-TB)	리팜핀에 내성을 보이는 결핵 ^c
이소니아지드 단독내성결핵 (rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis; Hr-TB)	이소니아지드에 내성을 보이거나, 리팜핀에 감수성을 보이는 결핵

^a 레보플록사신 또는 목시플록사신

^b 베다퀼린 또는 리네졸리드

^c 이소니아지드에 내성 혹은 감수성일 수 있으며, 다른 1,2차 항결핵제에도 추가 내성이 있을 수 있다. 이소니아지드 내성을 모르는 경우를 포함한다(예시를 참조한다).

[예시] Xpert MTB/RIF assay 검사에서 리팜핀에 대해서만 먼저 내성이 확인된 경우 [리팜핀내성결핵]으로 분류한다. 이후 1차 약제 신속감수성검사서 이소니아지드에 대한 내성이 추가적으로 확인되면 [다제내성결핵]으로 재분류한다. 이후 퀴놀론 신속감수성검사서 퀴놀론 추가 내성이 확인되면 [광범위약제내성 전단계 결핵]으로 재분류하며, 마지막으로 통상 약제감수성검사서 베다퀼린 또는 리네졸리드 내성이 추가적으로 확인되면 [광범위약제내성결핵]으로 재분류 한다.

2. 약제내성결핵 치료에 사용되는 항결핵제

1. 퀴놀론(fluoroquinolone, Fq)

퀴놀론계 약제는 결핵균의 DNA 복제를 억제하여 항결핵 효과를 나타낸다. 다른 2차 약제에 비해 퀴놀론계 약제는 효과가 우수하고 부작용이 적어 치료 성공에 기여하는 핵심 약제이므로 다제내성결핵 치료 처방에서 우선적으로 선택된다. 결핵 치료에 권고되는 퀴놀론계 약제는 레보플록사신(levofloxacin, Lfx)과 목시플록사신(moxifloxacin, Mfx)이며, 시프로플록사신과 오픈플록사신은 항결핵 효과가 미약하므로 결핵 치료에 사용하지 않을 것을 권고한다³. 퀴놀론계 약제는 유제품, 제산제에 의해 흡수가 저하되므로 2시간 이상 간격을 두고 복용하여야 한다. 레보플록사신을 항결핵제로 사용할 경우에는 반드시 하루 750-1,000mg을 처방해야 한다(체중 30kg 이상의 성인 기준).

다제내성결핵 장기요법에서 레보플록사신과 목시플록사신의 효과는 우리나라에서 시행된 전향적 무작위 대조군 연구에서 서로 비슷한 것으로 나타났다^{4,5}. 그러므로, 장기요법에서 두 가지 약제 중 하나를 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, 텔라마니드, 프레토마니드, 클로파지민 등)과 병용 시에는 레보플록사신을 우선 고려하는 것이 좋다. 하지만 레보플록사신과 목시플록사신 모두 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약제들이므로 QT 간격 연장의 위험이 있는 다른 약제들과 병용하는 경우 정기적인 심전도 검사를 포함한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 레보플록사신은 관절통 등 근골격계 부작용이, 목시플록사신은 위장관계 부작용이 좀 더 흔하게 나타나므로 이러한 부작용이 심할 경우 서로 대체하여 사용해 볼 수 있다. 레보플록사신은 신기능이 저하된 경우에는 감량해야 하지만 간기능이 저하된 경우에는 비교적 안전하게 사용할 수 있다⁵. 반면, 목시플록사신은 신기능 저하시 용량 조절이 필요하지 않지만, 드물게 간 손상을 야기할 수 있어 간기능이 저하된 환자들에게 사용할 때는 보다 주의를 기울여야 한다.

퀴놀론계 약제 간 교차 내성은 흔하지만 약제들 간 서로 다양한 것으로 알려져 있다. 이전에 시행된 후향적 관찰 연구에서 레보플록사신 또는 목시플록사신이 오픈플록사신 내성 다제내성결핵 환자에서 효과적일 가능성이 제시되었다⁶⁻⁹. 그러므로, 오픈플록사신에 내성이라도 레보플록사신 또는 목시플록사신에 감수성을 보이는 경우 또는, 레보플록사신과 목시플록사신에 대한 감수성 결과가 서로 다른 경우 감수성 약제를 장기요법 처방에 포함할 수 있다. 하지만 이러한 경우 효과적인 약제로 간주하지는 않는다. 소아에서 퀴놀론계 약제 장기 사용 시 뼈, 연골 발육에 대한 안정성은 확립되지 않았지만 다제내성결핵의 경우 부작용 위험성 보다 치료 효과가 더 크다고 판단되면 소아에서도 사용을 고려할 수 있다¹⁰.

2. 베다퀼린(bedaquiline, Bdq)

베다퀼린은 diarylquinoline계 약제로 결핵균의 ATP 합성을 억제하여 항결핵 효과를 나타내며 살균 효과와 멸균 효과가 모두 우수한 약제이다¹¹. 베다퀼린은 2상 무작위 대조군 연구에서 보여준 항결핵 효과를 근거로 2012년 항결핵제로 승인되었다¹². 이후 여러 후향적 연구에서 우수한 치료 효과와 안전성을 보였으며^{13,14}, 2018년 다제내성결핵 개별 환자 메타분석 연구(이하 메타분석)에서 다제내성결핵 환자의 치료 성공을 높이고 사망을 줄이는 효과가 확인되었다³. 이 외에 여러 단기요법 연구에서 베다퀼린을 포함한 치료법의 우수한 치료 성적이 증명되어 현재 베다퀼린은 다제내성결핵의 장기요법 및 단기요법을 구성하는 핵심 약제로 사용되고 있다.

베다퀼린은 첫 2주간은 매일 1회 400mg 투여하며, 이후 일주일에 3회(월/수/금 또는 화/목/토), 매회 200mg 투여한다. 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용한다. 다제내성결핵 장기요법에서 베다퀼린의 사용 기간은 6개월(24주)을 권고한다. 6개월을 초과하여 베다퀼린을 사용하는 경우에도 안전한 것으로 알려져 있으나 초과 사용 시 치료 성적 향상에 대한 근거는 아직 부족하다.

베다퀼린은 반감기가 5.5개월로 매우 길다. 그러므로 다제내성결핵 장기요법에서 베다퀼린 투약이 종료되었어도 유지기 처방이 효과적이지 않다면 베다퀼린에

대한 내성이 획득될 위험이 있다. 또한 치료 중 부작용 등의 이유로 전체 약제를 일시 중단하는 경우에 베다퀼린이 단독 치료 약제로 작용하여 내성 획득의 위험성이 증가할 수 있다. 베다퀼린은 클로파지민과 교차내성 가능성이 있으므로 과거 클로파지민을 사용하였다면 베다퀼린의 교차내성 획득 가능성을 고려해야 한다.

베다퀼린은 간에서 CYP3A4에 의해 대사되므로 중증 간질환이 있거나 강력한 CYP3A 유도제(carbamazepine, rifamycin계 등) 또는 억제제(itraconazole, clarithromycin 등)를 사용하는 경우는 일반적으로 권장되지 않는다. 경도 및 중등도의 신기능 저하 환자에서는 용량 조절이 특별히 필요하지 않으나, 중증의 신기능 저하 환자에서는 사용에 주의를 요한다. 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 QTcF(Fridericia 계산법) 간격이 500msec 이상 연장되거나 의미있는 심실성 부정맥이 발생한다면 베다퀼린을 일시 중단해야 한다. 심실성 부정맥은 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증이 동반된 경우 위험성이 증가하므로 QT 간격이 연장된 경우에는 이들 전해질을 검사하고 교정하는 것이 필요하다. 이 외에 두통, 관절통, 간기능 장애 등의 부작용이 발생할 수 있다.

3. 델라마니드(delamanid, Dlm)

델라마니드는 nitro-dihydro-imidazooxazole계 약제로 결핵균 세포벽을 구성하는 mycolic acid 합성을 억제하여 항결핵 효과를 나타낸다. 시험관 및 생체 연구에서 증식 및 휴면 결핵균에 대한 강력한 살균 효과와 멸균 효과를 보여주었다¹⁵⁻¹⁸. 델라마니드는 치료 전 기간 매일 100mg을 하루 2회 복용하며, 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용한다. 다제내성결핵 장기요법에서 델라마니드의 사용 기간은 6개월(24주)을 권고한다. 6개월을 초과하여 델라마니드를 사용하는 경우의 안전성과 치료 성적 향상에 대한 근거는 아직 부족하다.

델라마니드는 혈장에서 알부민에 의해 주로 대사되며 간에서 CYP에 의한 대사는

적게 이루어진다. 하지만 강력한 CYP3A 유도제(carbamazepine, rifamycin계 등)와의 병용은 텔라마니드 노출을 감소시키므로 권장하지 않는다. 혈청 알부민 수치가 2.8g/dL 미만인 경우 QT 간격 연장의 위험이 증가하므로 금기이다. 베다퀼린에 비해 약물상호작용이 덜하여, 항바이러스제가 병용 투여되는 HIV 감염자에서 우선 사용을 고려할 수 있다. 텔라마니드는 비교적 안전한 약제이지만 QT 간격을 연장시킬 수 있고 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약제들과 병용하면 이러한 위험이 더욱 증가된다. 심전도는 투여 전 기저치를 측정하고 투여되는 동안에는 첫 1개월에는 2주 간격, 이후 최소 1개월 간격으로 모니터링해야 한다. 베다퀼린과 마찬가지로 만약 QTcF 간격이 500msec 이상 연장되거나 의미있는 심실성 부정맥이 발생한다면 텔라마니드를 일시 중단해야한다.

4. 리네졸리드(linezolid, Lzd)

리네졸리드는 oxazolidinone계 약제로 결핵균의 단백질 합성을 방해하여 항결핵 효과를 나타낸다. 리네졸리드는 사례 연구, 체계화 문헌 고찰과 메타분석, 그리고 2상 무작위 대조군 연구를 통해 다제내성결핵 치료에 강력한 항결핵 효과가 입증되었다¹⁹⁻²². 리네졸리드의 적정 용량과 사용 기간은 아직 확립되지 않았으나 치료 효과와 부작용을 고려하여 하루 600mg 사용을 권고한다. 리네졸리드를 하루 300mg으로 투여하면 부작용 발생 빈도가 감소하고 치료 효과가 유지된다는 보고가 있지만, 적절한 치료 효과를 나타내지 못하거나 내성 발현이 증가될 우려가 있다^{21,23,24}. 다제내성결핵 장기요법에서 리네졸리드의 권고 시작 용량은 하루 600mg이나, 부작용이 발생하면 용량을 감량하여 하루 300mg 혹은 격일 600mg을 투여해 볼 수 있다. 또한 치료 반응이 양호하다면 치료 시작 2-4개월째 300mg으로 감량하여 투여해 볼 수도 있다. 균수가 적고 병소가 경미하며, 저체중 혹은 기저 질환으로 부작용 발생의 위험성이 큰 경우에는 하루 300mg으로 장기요법을 시작할 수 있다². 신기능이 저하된 환자 또는 투석 환자에서 용량 조절은 필요치 않다.

리네졸리드는 가능한 오랜 기간 투여하는 것이 치료 성공과 연관되나 심각한 부작용이 흔하게 발생하므로 장기 투여하는 것이 힘들 수 있다. 메타분석에서

리네졸리드를 사용하여 장기요법 치료를 한 환자 중 약 30%가 부작용으로 치료 중 리네졸리드를 영구 중단하였다³. 그러므로 효과를 최대화하면서 부작용 발생을 최소화 할 수 있는 리네졸리드의 적정 용량 설정과 세심한 부작용 관리가 치료 성공에 필수적이다. 리네졸리드의 가장 중요한 부작용은 골수 억제, 말초신경병증과 시신경병증이다. 골수 억제는 리네졸리드를 10일 이상 사용한 경우에 드물지 않게 발생할 수 있다. 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 모두 생길 수 있으나 투약을 중단하면 대부분 회복되며, 회복된 이후 감량하여 리네졸리드를 다시 투여해볼 수 있다. 말초신경병증과 시신경병증은 대개 투약 2개월 후에 발생하며 투약을 중단한 경우에도 회복되지 않을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 리네졸리드 부작용을 예방하기 위해 피리독신을 하루 50-100mg 병용 투여할 수 있다^{25,26}. 이 외에 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 두통 등이 있으며 수면 장애, 변비, 발진, 현기증 및 드물게 황문근융해증이 발생할 수도 있다.

5. 프레토마니드(pretomanid, Pa)

프레토마니드는 텔라마니드와 동일한 nitro-dihydro-imidazooxazole계 약제로 결핵균 세포벽을 구성하는 mycolic acid 합성을 억제하여 항결핵 효과를 나타낸다. 증식하는 결핵균에 대한 살균 효과 뿐 아니라 비증식성 결핵균에 대한 멸균 효과 또한 우수하다²⁷. 다제내성결핵 환자를 대상으로 한 다양한 단기요법 연구들에서 프레토마니드가 포함된 치료법의 우수한 성적이 확인되었다²⁸⁻³⁰. 프레토마니드는 치료 전 기간 매일 200mg을 하루 한번 복용하며, 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용한다. 베다퀼린, 텔라마니드와 마찬가지로 QT 간격 연장이 발생할 수 있으므로 투여 전, 그리고 투여 중 심전도 모니터링이 필요하다. 간독성에 대한 이상 반응이 보고되었으므로 간기능에 대한 정기적인 검사가 필요하다.

6. 시클로세린(cycloserine, Cs)

시클로세린은 정균제로 결핵균의 세포벽 합성을 억제하여 항결핵 효과를 나타낸다. 메타분석에서 시클로세린은 다제내성결핵 환자의 치료 성공을 높이고 사망을 줄이는데 기여함이 입증되어 다제내성결핵 장기요법 치료에 권고된다^{2,3}. 주요한 부작용은 중추신경계 장애이며 시클로세린의 용량과 관계있다. 두통, 어지러움, 불안, 기분 변화 등을 일으킬 수 있으며 심한 경우 정신병, 간질 증상을 일으키기도 한다. 이러한 부작용은 알코올 중독, 우울증, 정신질환, 신기능 장애가 있는 경우 더 자주 발생하므로 주의가 필요하다. 가족들에게 환자가 우울증, 수면 장애, 성격 이상을 보이면 즉시 의료진에게 알리도록 교육해야 한다. 시클로세린의 신경계 부작용을 예방하거나 치료하기 위해 피리독신을 같이 복용하여야 한다(매일 100mg 혹은 시클로세린 250mg 당 50mg). 간독성은 드물며 신장을 통해 제거되므로 신기능이 저하된 경우 용량 조절이 필요하다.

7. 클로파지민(clofazimine, Cfz)

클로파지민은 한센병 치료에 사용되던 약제로 시험관 연구와 동물 모델 연구에서 항결핵 효과가 입증되었다. 살균 효과는 낮지만 멸균 효과가 높아 치료 기간 단축에 기여할 수 있다³¹⁻³³. 다제내성결핵의 첫 단기요법 연구인 방글라데시 코호트 연구에서 핵심 약제로 관심을 받았으며³⁴, 이후 시행된 여러 관찰 연구들과 무작위 대조군 연구에서 치료 효과가 확인되었다^{35,36}. 메타분석에서 다제내성결핵 환자의 치료 성공률 상승에 기여함이 확인되었고 현재 다제내성결핵 장기요법과 일부 단기요법에서 사용이 권고된다².

클로파지민의 적정 용량은 아직 확립되어 있지 않지만 100mg을 하루 한번 투여하는 것을 권고한다. 클로파지민 사용과 관련하여 주의할 점은 피부 색소 침착의 부작용, QT 간격 연장, 그리고 베다퀼린과의 교차 내성이다. 특히 피부 색소 침착은 우리나라와 같은 동아시아계 인종에서는 거의 대부분 발생하므로 환자가 사용을 거절하거나 낙인(stigma) 될 우려가 있다. 그러므로 클로파지민은 개별 환자에 미치는 이득과 위험을 고려하여 사용을 결정해야한다. 이 외 위장 장애의 부작용이 발생할 수 있다.

8. 주사제(injectable drug; aminoglycoside)

주사제(aminoglycoside)는 결핵균의 단백 합성을 저해하여 항결핵 효과를 나타낸다. 주사제는 더 이상 다제내성결핵 치료에 핵심 약제로 사용되지 않지만 살균 효과와 다른 약제의 내성 획득을 방지하는 효과가 뛰어나므로 귀농론 내성 다제내성결핵 처럼 핵심 약제가 부족한 환자의 경우 장기요법 집중치료기에 선택하여 사용할 수 있다. 아미카신(amikacin, Amk), 카나마이신(kanamycin, Km), 스트렙토마이신(streptomycin, S)이 항결핵 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이 중 아미카신을 우선 사용할 것을 권고하며 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다. 스트렙토마이신은 아미카신이나 카나마이신을 사용할 수 없는 환자에서 감수성을 보일 경우 사용할 수 있다. 폴리펩타이드(polypeptide)계 주사제 약물인 카프레오마이신(capreomycin)은 다제내성결핵 치료에 효과적이지 않고 오히려 사망을 증가시키는 것으로 조사되어 더 이상 치료에 권고하지 않는다^{3,37}.

주사제는 근육 또는 정맥 투여가 모두 가능하지만, 제형 특성상 스트렙토마이신과 카나마이신은 주로 근육 주사로 투여되며 아미카신은 주사 용량이 많을 경우 1회당 두 번의 근육 주사가 필요하기 때문에 정맥 투여가 선호된다³⁸. 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루 한번 주사하다가 2-4개월 후 또는 균 음전 등 임상적으로 호전의 소견이 보이면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄일 수 있다. 아미카신과 카나마이신은 교차 내성률이 매우 높지만, 스트렙토마이신은 아미카신 또는 카나마이신과 교차 내성률이 상대적으로 낮다.

주사제의 가장 중요한 부작용은 이독성(cochlear toxicity, vestibular toxicity), 신독성(nephrotoxicity) 및 과민 반응이다. 이러한 부작용은 나이가 많을수록, 누적 용량이 증가할수록 발생 위험이 커진다. 늦게 발견할 경우 영구적인 손상을 초래할 수 있으므로 치료 시작 전과 치료 중 신기능 검사와 청력 검사를 정기적으로 시행하며 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 외에 일과성 어지럼증이나 입주위의 감각 이상(circumoral paresthesia), 두통 등이 있을 수 있으며 증상이 심한 경우 감량을 고려해야 한다.

9. 에탐부톨(ethambutol, E)

에탐부톨은 메타분석에서 다제내성결핵 환자의 치료 성적 향상에 기여하지 못하였다³. 다제내성결핵 장기요법에서 치료 조합을 구성하기 힘든 경우, 통상 약제감수성검사에서 감수성을 보이고 이전 사용력이 없거나 단기간 사용하였다면 처방에 포함해 볼 수 있다.

10. 카바페넴(carbapenem)

카바페넴계 약제는 생체 내, 외 연구에서 결핵균에 대한 살균 효과가 확인되었고^{39,40}, 메타분석에서 다제내성결핵 환자의 치료 성공률 상승과 관련이 있었다³. 다제내성결핵 치료에 사용되는 카바페넴계 약제는 이미페넴-실라스타틴(imipenem-cilastatin, Ipm)과 메로페넴(meropenem, Mpm)이다. 카바페넴계 약제는 결핵균의 beta-lactamase에 의해 가수 분해되어 효과가 감소하므로 항결핵제로 사용하는 경우는 반드시 beta-lactamase 억제제인 클라불란산(clavulanate)과 함께 사용해야 한다⁴¹. 클라불란산 단독 제형은 없으므로 아목시실린/클라불란산 복합제를 사용한다. 하지만 이때 병용 투여된 아목시실린/클라불란산 복합제는 별도의 효과적인 항결핵제로 간주하지 않으며 단독으로는 결핵 치료에 사용해서는 안 된다.

11. 파스(p-aminosalicylic acid, PAS)

파스는 살균 및 정균 효과가 낮으며 다른 약제의 획득 내성을 예방하기 위한 동반 약제로 사용된다. 메타분석에서 다제내성결핵 환자의 치료 성적 향상에 기여하지 못하였고 사망률 증가와 관련을 보여³, 일반적으로 다제내성결핵 장기요법에서 치료 구성이 힘든 경우에만 처방에 포함하는 것을 권고한다². 파스는 일반적으로 하루 10g을 3회에 나누어 복용하며 위장 장애를 줄이기 위하여 음식과 함께 복용한다. 고지방 식사는 파스의 흡수를 개선시킨다⁴².

과거에 사용되었던 정제형 보다 과립형(granular form)이 위장 장애를 줄여주어 복용하기가 편하므로 현재는 과립형으로 투약한다.

파스는 식욕 감퇴, 오심, 구토, 복부 불편감, 설사와 같은 위장관 부작용이 흔하게 나타난다. 또한 가역적인 갑상선 기능 저하증과 간독성이 발생할 수 있어 이에 대한 모니터링이 필요하다. 이 외에 비타민 B12 흡수 장애 및 혈액학적 이상이 발생할 수 있다.

12. 치온아미드(thionamide)

치온아미드계 약제는 이소니아지드와 유사한 구조를 가진 정균제로 결핵균의 mycolic acid 합성을 방해하여 항결핵 효과를 나타낸다. 사용되는 약제로는 에치온아미드(ethionamide, Eto)와 프로치온아미드(prothionamide, Pto)가 있는데 항결핵 효과는 유사하지만 프로치온아미드가 에치온아미드 보다 부작용이 적기 때문에 프로치온아미드가 주로 사용되며 국내에서는 프로치온아미드만 사용이 가능하다. 치온아미드계 약제는 *inhA* 변이를 공유하여 이소니아지드와 교차 내성을 가진다. 그러므로 분자생물학적 약제감수성검사서 *inhA* 변이가 확인되면 프로치온아미드를 처방에서 제외하는 것이 좋으며, 포함하더라도 효과적인 약제로 간주하지 않는다.

대표적인 부작용으로 위장 장애가 있으며 환자의 약 30% 정도에서 발생한다. 입안의 금속 냄새(metallic taste), 구역, 구토, 식욕 감퇴, 복통 등을 일으킬 수 있으며 식사와 함께 투약하거나 자기 전에 투약하면 증상이 완화될 수 있다. 위장 장애가 심하면 250mg을 하루 한번 며칠간 사용해 보고 괜찮으면 하루 2회로 증량하는 방법을 시도해 볼 수 있다. 위장 장애가 심한 경우 오렌지주스나 우유와 함께 복용하면 개선되는 경우가 있다. 가역적인 갑상선 기능 저하증이 발생할 수 있으며 특히 파스와 함께 복용할 경우 빈도가 증가한다. 이 외에 간독성을 유발할 수 있어 주의를 요한다. 신기능 저하 시 용량 조절은 필요하지 않다.

13. 피라진아미드(pyrazinamide, Z)

피라진아미드는 산성 환경에 분포하는 결핵균에 효과 있는 약제로 살균 효과는 낮지만 멸균 효과가 뛰어나 치료 기간 단축에 기여한다. 다제내성결핵 장기요법에서 피라진아미드는 감수성이 증명된 경우에만 효과적인 약제로 간주한다.

14. 기타 항결핵제

가. 고용량 이소니아지드(high-dose isoniazid)

고용량 이소니아지드(10-15mg/kg)는 이소니아지드에 대한 저농도 내성을 보이는 결핵 균주에 효과가 있을 가능성이 있다. 이소니아지드 내성에 관여하는 주된 유전자 변이는 *katG*와 *inhA* 변이이다. 이중 *katG* 변이는 이소니아지드에 대한 고농도 내성, 그리고 *inhA* 변이는 이소니아지드에 대한 저농도 내성과 프로치온아미드에 대한 교차 내성과 연관 된다. 고용량 이소니아지드는 통상 약제감수성검사에서 저농도 내성을 보이거나 분자생물학적 약제감수성검사서 *katG* 변이 없이 *inhA* 변이만 확인된 경우 다제내성결핵 환자의 처방을 강화하기 위해 사용해 볼 수 있다.

나. 리파부틴(rifabutin, Rfb)

리파부틴은 약제감수성결핵 치료에서 리팜핀과 거의 동일한 효과가 입증되었지만 다제내성결핵 치료에 있어 효과는 잘 알려져 있지 않다. 일부 후향적 코호트 연구에서 리팜핀 내성, 리파부틴 감수성 다제내성결핵 환자에 대해 리파부틴을 포함한 처방으로 치료하였을 때 치료 성적이 향상되었다는 보고가 있다⁴³. 리파부틴은 다제내성결핵 치료 시 통상 약제감수성검사서 감수성일 때 처방에 포함할 수 있지만 효과적인 약제로 간주하지는 않는다. 리파부틴은 약물상호작용으로 베다퀼린과 델라마니드의 효과를 감소시킬 수 있으므로 이들 약제들과 병용 투여하지 않으며, 만약 사용이 필요하다면 이들 약제의 사용이 종료된 후 처방에 포함하여야 한다.

표 8. 항결핵제의 용량, 투여 방법 및 주요 부작용^a

항결핵제	용량 (최대 용량)	투여 방법	주요 부작용
Levofloxacin	750-1,000mg (1,500mg)	하루 한번, 식사와 관계 없이 복용 500mg (24-<30kg) 750mg (30-<46kg) 1,000mg (≥46kg)	위장장애, 두통, 어지럼증, 관절통, 건염/건파열, 저혈당
Moxifloxacin	400mg (400mg)	하루 한번, 식사와 관계 없이 복용 400mg (≥24kg)	
Bedaquiline	(400mg)	다음 용량을 음식과 함께 복용 첫 2주간 200mg 하루 한번 매일, 이후 100mg 하루 한번 주 3회 (16-<30kg) 첫 2주간 400mg 하루 한번 매일, 이후 200mg 하루 한번 주 3회 (≥30kg)	심전도 이상(QT간격 연장), 간독성, 위장장애, 두통, 관절통
Delamanid	(200mg)	다음 용량을 음식과 함께 복용 50mg 오전, 25mg 저녁 (<30kg) 50mg 하루 두 번 (30-<46kg) 100mg 하루 두 번 (≥46kg)	심전도 이상(QT간격 연장), 위장장애, 어지럼증
Linezolid	600mg (1,200mg)	하루 한번, 식사와 관계 없이 복용, 혹은 정맥 주사 300mg (16-<36kg) 450mg (36-<46kg) 600mg (≥46kg)	골수억제, 말초신경병증, 시신경병증, 위장장애
Pretomanid	200mg (200mg)	하루 한번, 음식과 함께 복용 BPaLM/BPaL 요법에서만 사용 가능 (≥30kg)	심전도 이상(QT간격 연장), 간독성, 두통, 위장장애
Cycloserine	10-15mg/kg (1,000mg)	다음 용량을 하루 한번 또는 하루 두 번 분할 복용, 공복 시, 500mg (16-<46kg) 750mg (≥46)	우울증, 정신장애
Clofazimine	100mg (100mg)	하루 한번, 음식과 함께 복용 (≥24kg)	피부/체액 색조 변화, 피부 광과민증, 위장장애 심전도 이상(QT간격 연장)
Amikacin Kanamycin Streptomycin	50세 미만 : 15mg/kg (1,000mg) 50세 이상 : 10mg/kg (750mg)	하루 한번, 근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상

항결핵제	용량 (최대 용량)	투여 방법	주요 부작용
Ethambutol	15-20mg/kg (1,600mg)	하루 한번, 식사와 관계 없이 복용 600mg (24- $<$ 30kg) 800mg (30- $<$ 46kg) 1,200mg (46- $<$ 70kg) 1,600mg (\geq 70kg)	시신경병증 (시력저하 및 색각의 변화)
Imipenem- cilastatin	(2,000mg)	1,000mg 하루 두 번, 정맥주사 (\geq 30kg) (투여 30-60분 전 125mg의 clavulanate를 함께 복용해야 함) 15세 미만에서 사용하지 않음	설사, 울렁거림, 경련발작
Meropenem	(6,000mg)	다음 용량을 정맥주사 550mg 하루 세 번 (24- $<$ 30kg) 1,000mg 하루 세 번, 또는 2,000mg 하루 두 번 (\geq 30kg) (투여 30-60분 전 125mg의 clavulanate를 함께 복용해야 함)	설사, 울렁거림, 구토
PAS (p-aminosalicylic acid)	8-12g (12g)	다음 용량을 음식과 함께 복용 3.3g (1 pack) 하루 두 번 ($<$ 30kg) 3.3g (1 pack) 하루 세 번 (\geq 30kg)	오심, 구토, 복부불쾌감, 식욕부진, 간독성, 갑상선 기능 저하증
Prothionamide	15-20mg/kg (1,000mg)	다음 용량을 하루 한번 또는 하루 두 번 분할 복용, 식사와 관계 없이 복용, 500mg (16- $<$ 46kg) 750mg (46- $<$ 70kg) 1,000mg (\geq 70kg)	간독성, 위장장애, 갑상선 기능 저하증
Pyrazinamide	20-30mg/kg (2,000mg)	하루 한번, 식사와 관계 없이 복용, 1,000mg (24- $<$ 30kg) 1,250mg (30- $<$ 46kg) 1,500mg (46- $<$ 70kg) 2,000mg (\geq 70kg)	간독성, 관절통, 위장장애
High-dose isoniazid	10-15mg/kg	하루 한번, 공복 시 450mg (24- $<$ 46kg) 600mg (\geq 46)	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
Rifabutin	5mg/kg (300mg)	하루 한번, 식사와의 관계 없이 복용	간독성, 호중구 감소증

^a Modified from WHO operational handbook on tuberculosis, 2022.

체중에 따른 용량 조절은 장기요법에 해당됨

소아 용량은 소아청소년 결핵단원 참조

3. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료

이소니아지드 단독내성결핵은 이소니아지드에 내성을 보이거나 리팜핀에 감수성을 보이는 결핵을 의미한다. 2020년 WHO 보고서에 의하면 전 세계적으로 신환자의 약 13%, 그리고 재치료자의 약 17%가 이소니아지드 내성을 가지고 있고, 전체 결핵 환자의 약 11%가 이소니아지드 단독내성결핵으로 추산 된다⁴⁴. 국내 역학 자료에 의하면 1990년부터 2004년 기간 동안 이소니아지드 단독내성은 신환자의 6.2-7.6%, 재치료자의 10.1-18.0%로 보고되었으며⁴⁵, 2010년부터 2014년 기간 동안 국내 결핵 환자의 균주 내성을 조사한 연구에서는 전체 결핵 환자의 9-13%가 이소니아지드 내성이 동반된 것으로 보고되었다⁴⁶.

이소니아지드 단독내성결핵은 가장 흔한 약제내성결핵이며 부적절하게 치료할 경우 리팜핀 내성이 추가로 획득되어 다제내성결핵으로 이행될 위험이 있다⁴⁷⁻⁵¹. 또한, Xpert MTB/RIF assay 검사에만 의존하면 치료 초기에 이소니아지드 내성을 놓칠 위험이 있기 때문에 반드시 1차 약제 신속감수성검사 또는 통상 약제 감수성검사 등으로 이소니아지드 내성 여부를 확인하여야 한다. 2017년에 발표된 메타분석 결과에 따르면, 이소니아지드 단독내성결핵 환자에서 표준 일차 항결핵 치료 요법만을 사용하게 되면 11%에서 치료 실패, 10%에서 재발, 그리고 8%에서 다제내성결핵이 발생하는 것으로 보고되었다⁵².

과거 2003년 미국흉부학회 지침, 2006년 WHO 지침, 2014 캐나다 결핵지침(7판) 등에서는 이소니아지드 단독내성결핵 치료에 있어 병변이 심한 경우, 퀴놀론계 약제의 추가 사용을 권고하기도 하였으며⁵³⁻⁵⁵, 여러 개별 연구에서 1차 약제에 퀴놀론계 약제를 추가한 치료 요법들의 결과가 보고되기도 하였다⁵⁶⁻⁶². 이후 2018년, 3,923명의 이소니아지드 단독내성결핵 환자를 분석한 대규모 메타분석에서 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드만 사용한 경우에 비해 퀴놀론계 약제를 추가하여 6개월 이상 치료한 경우 치료 성공률이 유의하게 높음이 확인 되었으며(90% vs 97%), 6개월간의 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 퀴놀론 처방이 가장 높은 치료 성공률을 보여 주었다⁶³. 이를 바탕으로 2019년 미국흉부학회/질병 통제예방센터/유럽호흡기학회/미국감염학회(ATS/CDC /ERS/IDSA), 그리고 2022년 WHO 지침에서 이소니아지드 단독내성결핵 치료의 권고안을 발표하였다^{2,64}. 본 지침에서는 이들의 권고 사항을 수용하였다.

1. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료

권고요약

- 이소니아지드 단독내성결핵은 이소니아지드 내성이 확인된 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다(IIA).
- 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 치료 중 공동이 없고 배균량이 적은 경우에는 피라진아미드를 3개월 이내로 단축해서 사용할 수 있다(IIIB).

이소니아지드 단독내성결핵은 이소니아지드 내성이 확인된 시점부터 이소니아지드를 제외하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료할 것을 권고한다(권고 처방). 권고 처방 치료를 시작한 이후에는 퀴놀론과 피라진아미드에 대한 동반 내성 여부를 신속히 확인해야 하며 리팜핀에 대한 추가 획득 내성 가능성에 대해서도 평가하여야 한다. 전체 치료 기간은 레보플록사신이 투여되는 기간을 기준으로 6개월을 권고한다. 예를 들어, 결핵으로 진단하여 표준 1차 약제 치료를 시작한지 1-2개월째 이소니아지드 내성이 확인되면 이 시점에서 레보플록사신을 6개월간 추가하여 사용하게 되고, 따라서 전체 치료 기간은 6개월보다 연장되게 된다. 만약 1차 약제 종료 즈음에 이소니아지드 내성이 확인되는 경우는 이 시점에서 권고 처방으로 변경할지 여부에 대해 환자의 치료 반응과 조건을 고려하여 개별화 하여 결정한다. 퀴놀론계 약제 중 목시플록사신은 리팜핀과 함께 투여하는 경우 약물상호작용으로 목시플록사신의 혈중 농도가 감소할 수 있으므로 가능한 레보플록사신을 우선 사용한다⁶⁵⁻⁶⁷.

권고 처방으로 치료 도중 피라진아미드 장기 사용에 따른 간독성 등의 부작용 발생 우려가 있다. 이러한 경우, 공동이 없고 배균량이 적은 환자라면 피라진아미드를 3개월 이내로 단축하여 사용해 볼 수 있다⁶⁴. 2018년 메타분석 연구에서는 피라진아미드를 3개월로 단축하여 사용한 경우에도 리팜핀, 에탐부톨, 레보플록사신을 6개월 이상 유지하였다면 치료 성공률이 높았다(99%). 이 평가에 포함된 환자들의 도말 양성율은 49%, 공동 동반 비율은 24%였고 피라진아미드 사용 기간은 중앙값 2.5개월(사분위수 1.9-3.8개월)이었다. 다만, 평가에 포함된 환자수가 많지 않았고 이들 모두가 고소득국가(high income countries)에 거주

하였으며 연령의 중앙값이 56세로 비교적 젊었다는 점, 그리고 이에 대한 전향적 비교 연구가 없는 상황임을 고려하여야 한다⁶³.

반면, 공동이 있거나 양측성 폐 침범과 같이 병변이 광범위한 경우는 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신을 6개월 초과하여 사용해 볼 수 있다. 하지만 현재까지 이소니아지드 단독내성결핵에서 권고 처방을 6개월 초과하여 사용한 사례는 일부 개별 연구에서만 보고되어 근거의 수준이 높지는 않다⁶⁰⁻⁶². 그 중 페루에서 시행되었던 전향적 연구에서는 권고 처방을 7-12개월 동안 투여한 10명의 환자 모두가 치료에 성공하였고 12개월을 초과하여 사용한 5명의 환자 중 4명이 치료에 성공하였다⁶⁰. 캐나다에서 시행되었던 후향적 연구에서는 퀴놀론계 약제를 포함한 처방을 6-12개월 초과하여 사용한 환자가 34명이 포함되었고, 전체 치료 성공률은 85%였다. 해당 연구에서 6개월 초과 처방은 병변이 심한 환자들을 대상으로 하였다⁶¹. 따라서 광범위한 폐 병변을 가진 환자의 경우는 진료 의사의 판단에 따라 권고 처방을 6개월 초과하여 치료해 볼 수 있다. 권고 처방을 유지하는 중 임상적으로 치료 반응이 좋지 않은 경우는 리팜핀과 같은 주요 약제에 추가 내성이 발생하였는지 확인하는 것이 반드시 필요하다. 권고 처방 사용 중 추가적인 리팜핀 내성의 발생 빈도에 대한 자료는 부족하나 메타분석에서는 약 1%로 보고되었다⁶³.

이소니아지드 단독내성결핵에서 부작용 등의 이유로 리팜핀 사용이 불가능한 경우는 개별화된 처방을 구성하거나 혹은 다제내성결핵에 준하여 치료할 수 있다. 그러나 다제내성결핵에 준하여 치료하는 경우, 항결핵신약(베다퀼린, 델라마니드 등) 사용은 급여 기준에 해당되지 않음을 고려하여야 한다. 이 외에도 부작용, 내성 등의 이유로 권고 처방에 포함된 항결핵제를 사용하지 못하는 경우는 개별화된 처방을 구성하여 치료해야 한다.

4. 다제내성결핵의 치료

결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 약제인 리팜핀과 이소니아지드에 동시에 내성인 결핵균에 의해 발생한 결핵을 다제내성결핵이라고 한다. 리팜핀 내성결핵은 리팜핀에 내성인 결핵균에 의해 발생한 결핵으로 이소니아지드에 감수성(리팜핀단독내성결핵)이거나 내성(다제내성결핵)일 수 있으며 다른 1,2차 약제에 추가적으로 내성이 있을 수 있다(예를 들어, 광범위약제내성 전단계 결핵 또는 광범위약제내성결핵). 리팜핀 내성이 확인되었으나 이소니아지드를 포함한 다른 약제에 대한 내성을 모르는 경우도 리팜핀내성결핵으로 정의한다. 약제감수성결핵 치료에 가장 중요한 약제는 리팜핀이므로 다제내성결핵과 리팜핀내성결핵은 같은 치료 범주의 대상이 되며 다제내성/리팜핀내성결핵(MDR/RR-TB)으로 통칭하여 부른다. 본 지침에서 사용되는 다제내성결핵 용어는 다제내성결핵과 리팜핀내성결핵 모두를 포함하는 개념이다.

WHO 보고서에 의하면 2021년 한 해, 전 세계적으로 450,000명의 리팜핀내성결핵 신환자가 발생한 것으로 예상하고 있지만 실제로는 이 중 3명 중 1명만이 치료를 시작하는 것으로 추정하고 있다⁶⁸. 우리나라의 경우 2012년을 정점으로 신고 환자 수는 감소하고 있으나 아직 한 해 560명의 다제내성결핵 환자가 신고되고 있다(2022년 기준)⁶⁹. 다제내성결핵은 약제감수성결핵에 비해 효과가 떨어지고 부작용이 많은 2차 약제를 장기간 사용해야 하므로 치료 성적이 불량하다². 전 세계적으로 약제감수성결핵의 치료 성공률은 90%에 육박하는 반면 다제내성결핵의 치료 성공률은 아직 60%에 머물러 있다⁶⁸. 우리나라의 경우 결핵통합자료원을 이용한 대규모 후향적 연구에서 2011-2017년 기간 동안 다제내성결핵 환자의 치료 성공률은 73.5%였으며 연도별로 상승하는 경향을 보였다. 이 외, 치료 실패(1.9%), 추적방문중단(10.1%), 평가 미정(4.9%), 사망(9.7%)의 치료 성적을 보였다. 이 중 치료 실패, 추적방문중단, 평가 미정은 감소하는 경향을, 결핵 이외의 원인에 의한 사망은 증가하는 경향을 보였다⁷⁰.

지침 개정 배경

2020년 국내 결핵 지침 개정 이후 다제내성결핵의 진단과 치료 영역에서 많은 변화와 발전이 있었다. 진단에 있어서는 Xpert MTB/RIF assay 검사, 1차 약제 신속감수성검사, 퀴놀론 신속감수성검사와 같은 다양한 분자생물학적 약제감수성검사법이 모든 환자의 정규 검사로 자리 잡게 되어 다제내성결핵을 신속하게 진단하고 치료하는 것이 가능하게 되었다. 치료에 있어서는 항결핵 신약과 재창출신약(repurposed drug)의 조합을 이용하여 다제내성결핵의 치료 기간을 단축시키고자 하는 다양한 단기요법들에 대한 연구들이 진행되었고 그 결과들이 발표되었다^{28-30,71,72}. 이제 다제내성결핵은 분자생물학적 약제감수성 검사를 이용한 신속한 진단과 새로운 단기요법을 이용한 짧고 편리한 치료로 그 패러다임이 빠르게 변화하고 있다.

WHO는 2022년 5월 그간의 연구 결과들을 근거로 획기적인 지침 개정을 예고하는 신속 교신(rapid communication)을 발표하였고⁷³, 2022년 12월, 최종 개정 지침을 발표하였다². 새로운 WHO 지침의 주요 개정 사항은 다제내성결핵 치료에 있어 다양한 단기요법을 확대 도입하는 것, 그리고 18개월 이상의 장기 요법 보다 단기요법을 우선하여 사용할 것을 권고하는 것이다. 새로운 WHO 권고는 항결핵 효과가 우수한 경구 약제들로만 구성된 단기간의 치료 방법으로, 보다 효과적이고 환자중심치료(patient-centered care)에 기여할 것으로 기대된다. 그러나 이와 같은 권고는 높은 수준의 대규모 근거에서 기반하고 있지는 않다. 따라서 이러한 권고의 효과와 안전성에 대한 근거는 아직 부족하며, 개정 지침의 권고 사항들은 경험을 통한 근거로 축적되어야 한다. 또한 새로운 치료법이 도입되면서 약제들에 대한 내성과 예상치 못한 부작용이 발생할 수 있다는 우려가 있다. 따라서 개정 지침이 올바르게 정착되기 위해서는 세심한 부작용 관리, 치료 과정의 전반적인 모니터링, 그리고 적절한 환자 관리 등이 필수적으로 병행되어야 한다.

본 지침은 2022년 WHO 개정 지침의 근거와 함의, 핵심 변화를 수용하고 국내 현실에 맞게 개작하여 작성되었다.

1. 다제내성결핵의 치료 대상, 일반 원칙 및 초기 처방 결정

가. 치료 대상

다제내성결핵으로 치료해야 하는 대상은 약제감수성검사를 통해 확진된 다제내성결핵 또는 리팜핀내성결핵 환자이며 폐결핵과 폐외 결핵을 모두 포함한다. 다제내성/리팜핀내성결핵 환자와 밀접한 접촉력이 있는 상황에서 발생한 결핵은 리팜핀 내성이 확인되기 전이라도 다제내성결핵으로 간주하고 치료해야 한다. 이 경우, 지표 환자(index case)의 내성 패턴을 참조하여 처방을 구성하고 미생물학적 검사와 약제감수성검사를 시행한 뒤 결과에 따라 치료를 재조정한다. 부작용으로 리팜핀을 사용할 수 없는 경우 개별화된 처방을 구성하거나(예를 들어, 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 퀴놀론 ± 주사제) 혹은 다제내성결핵에 준하여 치료할 수 있다. 그러나 다제내성결핵에 준하여 치료하는 경우, 항결핵신약(베다퀼린, 텔라마니드 등) 사용은 급여 기준에 해당되지 않음을 고려하여야 한다.

나. 치료의 일반 원칙

권고요약

- 분자생물학적 약제감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 다제내성결핵 처방으로 치료를 시작한다(IIA).
- 효과적인 치료법과 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다(IIIA).
- 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다(IIIA).
- 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다(IIIA).

1) 다제내성결핵 치료의 이론적 배경

항결핵 화학요법의 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, 항결핵제의 효과는 결핵균에 작용하는 특성에 따라 살균 효과, 멸균 효과, 약제 내성을 방지하는 효과로 나뉘어진다⁷⁴⁻⁷⁷. 살균 효과를 가진 약제는 주로 활발히 증식하는 결핵균에 작용하여 조기에 결핵균을 신속하게 감소시킴으로써 사망과 이환을 줄이고 타인으로서의 전염을 방지하는 역할을 한다. 멸균 효과를 가진 약제는 간헐적으로 증식하거나 휴면기에 있는 결핵균에 작용하여 재활성화로 인한 재발을 방지하고 치료 기간을 단축시키는데 기여한다. 개별 약제의 역할은 아직 완전히 규명되지 않았지만 일반적으로 살균 효과가 우수한 약제는 이소니아지드, 리팜핀, 퀴놀론, 주사제(아미카신, 카나마이신, 스트렙토마이신), 리네졸리드, 베다퀼린, 텔라마니드, 프레토마니드, 카바페넴계 약제 등이 있으며 멸균 효과가 우수한 약제는 리팜핀, 피라진아미드, 퀴놀론, 베다퀼린, 텔라마니드, 프레토마니드, 클로파지민 등이 있다^{76,77}.

핵심 약제는 살균 효과와 멸균 효과가 모두 우수한 약제이며 동반 약제(companion drug)는 이러한 효과가 약하지만 핵심 약제의 작용을 보호하고 선택 내성을 억제하는 역할을 한다. 효과적인 치료 처방은 핵심 약제와 동반 약제의 적절한 조합을 통해 구성된다. 약제감수성결핵의 경우 핵심 약제는 리팜핀이며 동반 약제는 이소니아지드와 피라진아미드로, 이러한 조합을 통해 6개월 단기 치료가 가능하다. 하지만 다제내성결핵의 경우 약제감수성결핵에서 사용되는 리팜핀 만큼의 강력한 핵심 약제가 없었기 때문에 그동안 18개월 이상의 장기 치료가 권고되었다. 하지만 베다퀼린, 텔라마니드, 프레토마니드와 같은 항결핵신약들이 핵심 약제의 역할을 하게 됨에 따라 약제감수성결핵과 동일하게 단기 치료의 길이 열리게 되었다.

2) 치료의 일반 원칙

가) 분자생물학적 약제감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 다제내성결핵 처방으로 치료를 시작한다.

분자생물학적 약제감수성검사는 약제내성결핵을 조기에 진단하여 즉각적이고 효과적인 처방을 가능하게 함으로써 치료 성적을 향상시키고 타인에 대한 전염 기간을 줄이며 추가 내성 획득을 방지하는데 기여한다. 리팜핀내성결핵 중 리팜핀단독내성결핵은 드물며 대부분 이소니아지드에 대한 내성을 함께 동반하고 있다(다제내성결핵). 분자생물학적 약제감수성검사에서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면(예를 들어, Xpert MTB/RIF assay 검사 또는 1차 약제 신속 감수성검사에서 리팜핀 내성이 확인된 경우) 다제내성결핵 처방으로 치료를 시작하고 이후의 추가적인 약제감수성검사 결과를 참조하여 처방을 재조정한다. 통상 약제감수성검사 결과에서 이소니아지드 감수성이 최종적으로 확인된 경우(리팜핀단독내성결핵)에도 다제내성결핵 치료 처방을 유지하는 것을 권고한다.

나) 효과적인 치료법과 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다.

효과적인 치료법과 약제를 선정하기 위해서는 세심한 병력 청취와 객관적인 의무기록 검토를 통한 환자의 과거 치료력 파악과 함께 약제감수성검사 결과에 대한 주의 깊은 해석이 필요하다. 일반적으로 다음의 조건이 많이 충족될수록 효과적인 약제로 간주할 수 있다.

- 약제감수성검사에서 감수성이 증명된 약제
- 과거 치료 실패한 처방에 포함되지 않았던 약제
- 밀접 접촉한 지표 환자에서 감수성이 증명된 약제
- 약제 간 교차 내성 가능성이 없거나 낮은 약제
- 지역사회에서 내성률이 낮은 약제

약제감수성검사는 효과적인 약제를 선정하는데 매우 중요한 정보를 제공한다. 이전의 연구들에서 감수성이 증명된 약제를 사용하는 것은 다제내성결핵 환자에서 일관되게 치료 성공과 높은 연관을 보여주었다^{3,78}. 하지만 과거 치료 실패한

처방에 한 달 이상 포함되었던 약제는 약제감수성검사에서 감수성으로 보고 되어도 효과적인 약제로 간주하지 않는다. 통상 약제감수성검사는 퀴놀론과 주사제를 제외한 2차 약제들에 대해서는 신뢰성과 재현성이 떨어지므로 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다. 또한 객담 채취에서 통상 약제감수성검사 결과가 보고되는 시점까지 치료 시작 후 최소 2-3개월이 소요되기에, 이 기간 동안 부적절한 처방으로 치료하였다면 결과 보고 시점에서 추가 내성이 새롭게 획득 되었을 가능성을 염두 하여야 한다. 신속한 내성 확인을 위해 통상 약제감수성 검사 뿐 아니라 가용한 모든 방법의 분자생물학적 약제감수성검사를 시행해야 한다.

여러 단기요법에 포함되는 항결핵신약과 재창출신약들은 결핵 치료에 사용된 지 얼마되지 않아 내성률은 낮을 것으로 예상 된다. 이러한 상황에서는 이전 약제 사용력이 효과적인 약제를 판가름하고 단기요법을 사용할 수 있을지 판단 하는데 중요한 지표가 된다. 대부분의 단기요법 임상 연구에서 치료법에 포함되는 약제의 이전 사용력은 연구 제외 기준에 해당되었다. 단기요법으로 치료하는 경우에도 사용되는 약제를 포함한 전체 항결핵제에 대한 약제감수성검사를 반드시 시행해야 한다.

다) 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 국가결핵관리 정책에 적극 참여하고 협조해야 한다. 다제내성결핵은 원칙적으로는 재택치료가 가능하면 재택치료를 할 수 있으나 전염 차단과 환자 관리에 대한 주의를 기울여야 한다. 그러나 전염력이 높은 환자, 결핵균 전파 위험성이 높은 환경에 거주하는 환자, 임상적 또는 사회경제적으로 취약한 환자, 비순응 환자 등은 격리 치료가 권고되며 입원 명령을 실시할 수 있다⁷⁹.

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

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

다. 초기 처방 결정

다제내성결핵은 다양한 동반 약제 내성, 과거 치료력, 중증도, 기저 질환을 가진 매우 이질적인 질환 군이다. 이상적인 치료 전략은 전체 약제에 대한 내성 여부를 확인하고 개별 환자의 특성에 맞는 맞춤 처방을 구성하는 것이지만 결핵 진단 시점에서는 전체 약제에 대한 내성 여부를 확인하기 힘든 경우가 대부분이며, 이를 이유로 결핵 치료가 지연되어서는 안 된다. 다제내성결핵 치료 지연은 개별 환자의 치료 성적 저하 뿐 아니라 지역사회 내성균 전파라는 심각한 문제를 야기한다. 따라서 리팜핀 내성이 확인되는 즉시 다제내성결핵 치료를 시작하여야 한다.

다제내성결핵 초기 치료 처방을 결정함에 있어 가장 중요한 것은 퀴놀론 내성을 파악하는 것이다. 퀴놀론은 대부분의 다제내성결핵 치료 요법에서 가장 중요하게 사용되는 핵심 약제로 퀴놀론에 내성이 있는 경우 치료 성적은 떨어진다. 또한 퀴놀론에 내성이 있는 경우는 다른 약제에도 추가 내성이 있는 경우가 많아 치료 처방을 구성하기 더욱 힘들어 진다⁸⁰. 결핵환자 신고현황 연보에 따르면 2022년 우리나라에서 신고된 다제내성/리팜핀내성결핵 환자는 모두 560명이며 그 중 69명 (12.3%)이 퀴놀론 내성을 가진 것으로 확인되었다⁶⁹. 이에 초기 치료 처방을 결정할 때 퀴놀론 내성 여부를 먼저 파악하여야 하며 이 결과에 따라 퀴놀론 감수성 다제내성결핵과 퀴놀론 내성 다제내성결핵으로 구분하여 치료를 시작할 것을 권고한다. 하지만, 치료를 시작하는 시점에 퀴놀론 내성 여부를 확인할 수 없는 경우도 많다. 이러한 경우는 우선 퀴놀론 감수성 다제내성결핵에 준하여 치료를 시작하고 이후의 약제감수성검사 결과에 따라 치료 처방을 재조정한다. 하지만 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 과거력이 있거나 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵의 경우는 퀴놀론 내성 다제내성결핵에 준하여 치료를 시작할 것을 권고한다.

치료 처방을 결정함에 있어 약제감수성검사 결과와 과거 결핵 치료력 이외에도 결핵의 중증도, 결핵 병변의 위치, 동반 질환, 개별 약제의 효능과 부작용, 약물 상호작용 그리고 환자의 선호도등이 종합적으로 고려되어야 하며, 이와 같은 결정 과정은 환자중심치료 측면에서 진행되어야 한다².

2. 단기요법

2019년 WHO 지침은 메타분석 결과를 근거로 다제내성결핵 환자에 대해 A군 약제 3가지(퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드)를 포함한 4-5개의 약제 조합으로 18-20개월 동안 치료하는 장기요법을 권고하였으며⁸¹, 2020년 국내 진료 지침도 이를 수용하여 현재까지 다제내성결핵의 표준 치료로 사용하고 있다⁸². 이 외에 7개의 약제 조합으로 9개월 동안 치료하는 단기요법(처음 4개월간 주사제, 퀴놀론, 프로치온아미드, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드, 고용량 이소니아지드 사용; 이후 5개월간 퀴놀론, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드 사용)이 퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 또 다른 치료법으로 2016년 WHO 지침에서 처음 권고되었고⁸³, 이후 주사제를 베다퀼린으로 대체한 9개월 단기요법이 2020년 WHO 지침에서 권고되었으나⁸⁴, 국내 진료 지침에서는 처방을 구성하는 개별 약제에 대한 높은 내성률과 부작용 등의 이유로 표준 치료로는 권고하지 않은 바 있다.

2020년 이후 항결핵신약과 재창출신약을 다양하게 조합한 여러 단기요법들에 대한 연구 결과가 발표되면서 다제내성결핵 치료는 새로운 전기를 맞이하게 되었고, 2022년 WHO 개정 지침은 이러한 결과들을 적극 반영하여 다양한 단기요법들을 장기요법에 우선하여 사용할 것을 권고하였다. WHO와 우리나라 개정 지침의 근거가 된 단기요법에 대한 연구들은 다음과 같다.

Nix-TB 연구

광범위약제내성결핵(2019년 이전 정의) 또는 치료에 반응이 없거나 부작용으로 치료가 불가능한 다제내성결핵 환자를 대상으로 한 26주간의 BPaL 요법(베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L])의 효용성을 평가한 연구로, 90%의 환자에서 긍정적 치료 성적(favorable outcome)을 보였다²⁸.

TB-PRACTECAL 연구

BPaL 요법의 우수한 치료 성적이 Nix-TB 연구에서 입증되었으나 치료 대상이 한정적이라는 단점이 있었다. TB-PRACTECAL 연구는 BPaL 요법에 목시플록사신 [M]을 추가한 24주 BPaLM 요법을 다제내성/리팜핀내성결핵 환자로 확대하여 기존의 표준 치료와 비교한 연구로 24주 BPaLM 요법의 긍정적 치료 성적은 89%로, 기존의 표준 치료 48%에 비해 우월하였다³⁰.

MDR-END 연구

우리나라에서 시행되었던 연구로 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 환자를 대상으로 기존의 주사제 포함 20개월 장기요법에 대한 9개월 MDR-END 요법(레보플록사신, 델라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드)의 비열등성을 검증한 연구이다. 치료 성공률은 9개월 MDR-END 요법 75.0%, 장기요법 70.6%로 9개월 MDR-END 요법의 비열등성을 입증하였다⁷².

STREAM 연구 (stage 2)

퀴놀론 감수성 다제내성결핵 환자를 대상으로 2016년 WHO 지침에서 권고한 주사제 포함 9개월 단기요법과 주사제를 베다퀼린으로 대체한 9개월 단기요법의 치료 성적을 비교한 연구이다. 9개월 베다퀼린 포함 단기요법의 긍정적 치료 성적은 83%로 9개월 주사제 포함 단기요법 71%에 비해 우월하였다⁷¹.

가. 퀴놀론 감수성 다제내성결핵

권고요약

- 6개월 BPaLM 요법^a 또는 9개월 MDR-END 요법^b을 사용하는 것을 권고한다(IA).
- 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaLM 요법^a 또는 9개월 MDR-END 요법^b에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다(IA).

^a 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L], 목시플록사신[M]

^b 레보플록사신, 델라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드

근거 연구들에서 확인된 우수한 치료 성적 이외에도 내약성, 순응도, 편의성 등을 종합적으로 고려하여 본 지침에서는 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 치료에 두 가지 단기요법(6개월 BPaLM 요법 또는 9개월 MDR-END 요법)을 장기요법에 우선하여 사용할 것을 권고한다. 6개월 BPaLM 요법과 9개월 MDR-END 요법 중에서 우선 사용을 권고하는 요법은 따로 없으며 환자의 과거 치료력, 약제 감수성검사 결과, 결핵 병소의 특성, 약제의 부작용, 약물상호작용 및 임상 상황 등을 종합적으로 고려하여 선택할 것을 권고한다. 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaLM 요법과 9개월 MDR-END 요법에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다.

다제내성결핵 치료를 시작하는 시점에 퀴놀론 내성이 확인되지 않은 경우, 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 과거력이 있거나 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵이 아니라면 퀴놀론 감수성 다제내성결핵에 준하여 6개월 BPaLM 요법, 9개월 MDR-END 요법 또는 장기요법으로 치료를 시작할 수 있으며 이후 추가적으로 확인되는 약제감수성검사 결과에 따라 치료 처방을 재조정한다.

2022년 WHO 지침에서 퀴놀론 감수성 다제내성결핵에 대한 또 다른 치료법으로 권고한 9개월 베다퀼린 포함 단기요법의 경우, 퀴놀론 뿐만 아니라 치료 요법을 구성하는 핵심 약제(베다퀼린, 클로파지민, 에치온아미드 또는 프로치온아미드, 리네졸리드)에 내성이 없어야 하며 이상적으로는 치료 요법을 구성하는 모든 약제에 내성이 없는 것이 좋다. 우리나라의 경우 9개월 베다퀼린 포함 단기요법에 사용되는 약제에 대한 기저 내성률이 높은 편으로 이전 시행된 후향적 연구에서 통상 약제감수성검사 결과를 기준을 할 때 우리나라 다제내성결핵 환자 중 불과 25%만이 9개월 베다퀼린 포함 단기요법에 적합한 것으로 보고한 바 있다(에치온아미드 변형 요법[ethionamide variation] 기준)⁸⁰. 또한 9개월 베다퀼린 포함 단기요법은 *inhA*와 *katG* 변이가 동시에 있는 경우는 사용이 힘든데, 우리나라 다제내성결핵 환자의 도말 양성률은 50% 정도에 불과하므로 치료 초기에 도말 양성 검체를 이용한 분자생물학적 약제감수성검사로 이러한 변이를 신속하게 확인하는 것에 제한이 있다. 또한 치료 전 기간 사용되는 클로파지민의 경우 우리나라 환자에서 대부분 피부 착색의 부작용이 생기므로 순응도 문제가 발생한다. 따라서 본 지침에서는 9개월 베다퀼린 포함 단기요법을 퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 표준 치료로는 권고하지 않는다. 하지만 치료를

구성하는 전체 약제에 대한 약제감수성검사 결과에서 내성이 배제되면 베다퀼린 포함 9개월 단기로 치료할 수 있다.

1) 6개월 BPaLM 요법

가) 치료 대상

- 약제감수성검사서 확진된 퀴놀론 감수성 또는 퀴놀론 감수성 여부가 확인되지 않은 다제내성/리팜핀내성결핵 (단, 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 과거력이 있는 경우는 제외한다)
- 약제감수성검사서 확진된 다제내성/리팜핀내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵 (단, 지표 환자의 약제감수성검사서 퀴놀론을 포함하여 BPaLM 요법을 구성하는 약제에 대한 내성이 확인된 경우는 제외한다)
- 모든 형태의 폐결핵
- 중추신경계, 골/관절, 과중성 결핵을 제외한 모든 형태의 폐외 결핵
- 14세 이상의 소아청소년과 성인 결핵
- 이전 1개월 미만의 베다퀼린, 프레토마니드, 델라마니드(프레토마니드와 교차내성 가능), 또는 리네졸리드 사용력(만약 1개월 이상 사용력이 있는 경우 약제감수성검사서 내성이 배제되면 사용 가능하다)
- 임신이나 수유 상태가 아님
- HIV 감염 여부에 상관없음

나) 항결핵제의 구성과 치료 기간

BPaLM 요법의 구성 약제와 용량, 용법은 다음과 같다.

표 9. BPaLM 요법 구성 약제와 용량 및 용법

항결핵제	용량, 용법
베다퀼린[B]	첫 2주간 400mg 하루 한번 매일 복용 이후 나머지 전체 치료 기간 200mg 하루 한번 주 3회 복용 (월/수/금 또는 화/목/토)
프레토마니드[Pa]	전체 치료 기간 200mg 하루 한번 매일 복용
리네졸리드[L]	전체 치료 기간 600mg 하루 한번 매일 복용
목시플록사신[M]	전체 치료 기간 400mg 하루 한번 매일 복용

BPaLM 요법의 총 치료 기간은 26주이다. 부작용등의 이유로 전체 약제를 1주 이상 복용하지 않은 경우는 해당 기간 만큼 치료 기간을 연장하여 약제 복용을 보충할 수 있다. 단, 치료 연장 기간은 4주를 초과하지 않는다. 이 외에 치료 반응 불량, 중증 결핵 등의 이유로 치료 기간을 연장하는 것은 허용되지 않으며, 이러한 경우는 환자의 임상 상태 및 치료 반응에 대한 면밀한 모니터링과 함께 불량한 치료 성적이 예상되는 경우 다른 치료법(예를 들어 장기요법)으로 전환하는 것을 권고한다.

다) 치료 중 약제 조절

6개월 BPaLM 요법은 패키지(package) 형태로 사용되며 포함되는 개별 약제를 영구적으로 중단하거나 다른 약제로 대체한 경우 동일한 치료 성적을 담보한다는 근거는 없다. 따라서 6개월 BPaLM 요법 치료 중 내성, 부작용등의 사유로 개별 약제를 영구 중단하거나 대체하는 것은 허용되지 않는다. 일반적으로 다음과 같은 원칙이 적용되며 만약 이러한 범주를 넘어서는 경우는 다른 치료법으로 전환을 고려한다.

- 치료 중 베다퀼린, 프레토마니드(또는 델라마니드), 리네졸리드 내성이 확인된 경우
: 6개월 BPaLM 요법을 영구 중단하고 다른 치료 방법으로 전환한다(장기요법 또는 적응증에 해당되는 경우 9개월 MDR-END 요법)
- 치료 중 퀴놀론 내성이 확인된 경우
: 퀴놀론 이외의 다른 약제(베다퀼린, 프레토마니드, 델라마니드, 리네졸리드)에 내성이 없다면 목시플록사신을 제외하고 나머지 3개의 약제를 유지하여 치료를 이어나갈 수 있다(6개월 BPaL 요법).
: 또는 퀴놀론 내성 다제내성결핵에 준한 장기요법으로 전환한다.
- 전체 약제를 동시에 중단하는 것은 최대한 지양하여야 하나 심각한 부작용이 발생하는 경우는 전체 약제를 일시 중단할 수 있다. 하지만 연속하여 2주를 초과하거나 누적하여 4주를 초과하는 것은 피해야 한다. 만약 이를 초과하는 전체 약제 중단이 발생하는 경우는 중단 시점의 환자 상태와 치료 반응을 종합적으로 고려하여 다른 치료 방법에서의 전환을 결정한다.
- 부작용으로 베다퀼린 또는 프레토마니드를 영구 중단하는 경우

- : 6개월 BPaLM 요법을 영구 중단하고 다른 치료 방법으로 전환한다(장기 요법 또는 적응증에 해당되는 경우 9개월 MDR-END 요법)
- 부작용으로 목시플록사신을 영구 중단하는 경우
 - : 목시플록사신을 제외하고 BPaL 요법으로 치료를 유지할 수 있으며 이 경우 치료 기간은 26주로 동일하다. 목시플록사신을 대체하여 레보플록사신을 사용하는 것은 그 효과에 대한 근거가 없으므로 일반적으로 권고하지 않는다.
- 부작용으로 리네졸리드를 사용하지 못하는 경우는 일반적으로 다음과 같은 원칙을 따른다.
 - : 치료 시작 첫 9주 이내에 리네졸리드를 영구 중단하는 경우는 다른 치료 방법으로 전환한다.
 - : 치료 시작 첫 9주 이내에 리네졸리드를 감량하거나 일시 중단하는 것은 최대한 지양하여야 하나, 심각한 부작용이 발생하거나 또는 부작용의 위험성이 리네졸리드의 치료 효과를 상회한다고 판단되는 경우는 리네졸리드를 하루 300mg으로 감량하거나 혹은 일시 중단 후 재투여를 고려해 볼 수 있다.

※ BPaLM 요법에서 리네졸리드 중단 예시

예시1) BPaLM 요법으로 치료 4주째 (리네졸리드 하루 600mg 사용) 시신경병증이 발생하여 리네졸리드를 영구 중단하기로 하였다.

- 이 경우는 치료 시작 9주 이내에 발생한 리네졸리드 영구 중단이므로 BPaLM 요법을 중단하고 다른 치료법으로 전환하여야 한다.

예시2) BPaLM 요법으로 치료 5달째 (리네졸리드 하루 600mg 사용) 심한 말초신경병증이 발생하여 리네졸리드를 영구 중단하기로 하였다. 목시플록사신, 베다퀼린, 프레토마니드는 계속 복용이 가능하다.

- 이 경우는 리네졸리드를 영구 중단하더라도 남은 치료 기간이 1달로, 8주를 초과하지 않으므로 나머지 3개의 약제를 유지하여 치료를 이어나가는 것이 가능하다.

라) 치료 반응 평가

TB-PRACTECAL 연구에서 치료 시작 4개월 이후에도 배양이 음전되지 않거나 양전된 경우는 치료 실패로 간주하였다. 해당 시점의 환자 상태와 치료 과정 및 검사 결과를 종합적으로 재평가 하여야 하며 불량한 치료 성적이 예상되는 경우는 다른 치료 방법으로 전환하는 것을 고려한다.

2) 9개월 MDR-END 요법

가) 치료 대상

- 약제감수성검사에서 확진된 퀴놀론 감수성 또는 퀴놀론 감수성 여부가 확인되지 않은 다제내성/리팜핀내성결핵(단, 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 과거력이 있는 경우는 제외한다)
- 약제감수성검사에서 확진된 다제내성/리팜핀내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵(단, 지표 환자의 약제감수성검사에서 퀴놀론 내성인 경우 또는 MDR-END 요법을 구성하는 약제 중 2가지 이상의 약제에 내성이 확인된 경우는 제외한다)
- 모든 형태의 폐결핵(폐외 결핵은 대상이 되지 않음)
- 19세 이상의 성인 결핵
- 이전 1개월 미만의 2차 약제 사용력(만약 1개월 이상 사용력이 있는 경우 약제감수성검사에서 내성이 배제되면 사용 가능하다)
- 임신이나 수유 상태가 아님

나) 항결핵제의 구성과 치료 기간

MDR-END 요법의 구성 약제와 용량, 용법은 다음과 같다.

표 10. MDR-END 요법 구성 약제와 용량 및 용법

항결핵제	용량, 용법
레보플록사신	전체 치료 기간 750mg 하루 한번 매일 복용 (체중 50kg 이하) 전체 치료 기간 1,000mg 하루 한번 매일 복용 (체중 50kg 초과)
델라마니드	전체 치료 기간 100mg 하루 두 번 매일 복용 (총 용량 : 하루 200mg)
리네졸리드	첫 2개월간 600mg 하루 한번 매일 복용 이후 나머지 전체 치료 기간 300mg 하루 한번 매일 복용
피라진아미드	전체 치료 기간 1,000mg 하루 한번 매일 복용 (체중 50kg 미만) 전체 치료 기간 1,500mg 하루 한번 매일 복용 (체중 50-70kg) 전체 치료 기간 2,000mg 하루 한번 매일 복용 (체중 70kg 초과)

MDR-END 요법의 총 치료 기간은 40주이다. 만약 객담 검사에서 결핵균 배양 음전이 치료 시작 후 3-6개월 사이에 이루어지는 경우는 전체 치료를 3개월 더 연장하여 총 52주간 치료한다.

다) 치료 중 약제 조절

9개월 MDR-END 요법으로 치료하는 경우 가능한 전체 약제(특히 레보플록사신, 델라마니드, 리네졸리드)를 치료 전 기간 사용하도록 노력하여야 한다. 하지만 내성이나 심각한 부작용이 발생하는 경우 약제를 일시 혹은 영구 중단하거나 다른 약제로 대체할 수 있다. MDR-END 연구에서 4가지 약제 중 부작용이나 내성 등의 사유로 2가지 이상의 약제를 영구적으로 변경하는 경우는 치료 실패로 간주하였다. 일반적으로 다음과 같은 원칙이 적용되며 만약 이러한 범주를 넘어서는 경우는 다른 치료법으로 전환을 고려한다.

- 치료 중 퀴놀론 내성이 확인된 경우
: 9개월 MDR-END 요법을 영구 중단하고 다른 치료 방법으로 전환한다 (장기요법 또는 적응증에 해당되는 경우 6개월 BPaL 요법).
- 치료 중 델라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드 내성이 확인된 경우
: 내성이 확인된 약제를 중단하거나 다른 약제로 대체할 수 있다. 대체하는

약제는 약제감수성검사 결과, 이전 치료력, 그리고 개별 약제의 효능과 부작용을 종합적으로 고려하여 결정한다.

- : 피라진아미드는 내성이 있더라도 멸균 효과를 기대하여 사용을 유지할 수 있다.
- : 내성으로 2가지 이상의 약제를 영구적으로 변경하는 경우는 치료 실패로 간주하며 다른 치료 방법으로 변경하는 것을 권고한다.
- 부작용으로 레보플록사신, 텔라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우
 - : 해당 약제를 중단하거나 다른 약제로 대체할 수 있다. 대체하는 약제는 약제감수성검사 결과, 이전 치료력, 그리고 개별 약제의 효능과 부작용을 종합적으로 고려하여 결정한다.
 - : 레보플록사신의 경우 목시플록사신으로 대체할 수 있으며, 이 대체는 약제 변경으로 간주하지 않는다.
 - : 리네졸리드 부작용이 심한 경우는 치료 2개월 이내라도 300mg으로 감량할 수 있다.
 - : 부작용으로 2가지 이상의 약제를 영구적으로 변경하는 경우는 치료 실패로 간주하며 다른 치료 방법으로 변경하는 것을 권고한다.

라) 치료 반응 평가

MDR-END 연구에서 치료 시작 6개월 이후에도 배양이 음전되지 않거나 양전된 경우는 치료 실패로 간주하였다. 해당 시점의 환자 상태와 치료 과정 및 검사 결과를 종합적으로 재평가 하여야 하며 불량한 치료 성적이 예상되는 경우는 다른 치료 방법으로 전환하는 것을 고려한다.

3) 9개월 베다퀼린 포함 단기요법

9개월 베다퀼린 포함 단기요법은 치료 요법을 구성하는 약제에 대한 우리나라 환자의 높은 기저 내성률과 부작용 문제로 표준 치료로는 권고하지 않는다. 하지만 치료 처방을 구성하는 전체 약제에 대한 약제감수성검사 결과에서 내성이 배제되면 9개월 베다퀼린 포함 단기요법으로 치료를 시작할 수 있다. 9개월 베다퀼린 포함 단기요법은 포함하는 약제에 따라 에치온아미드 변형 요법(ethionamide variation)과 리네졸리드 변형 요법(linezolid variation)이 있으며,

사용하는 약제는 다음과 같다.

표 11. 9개월 베다퀼린 포함 단기요법

에치온아미드 변형 요법 (ethionamide variation)	[첫 4개월 간] 베다퀼린(6개월 사용), 레보플록사신 또는 목시플록사신, 프로치온아미드, 고용량 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 클로파지민
	[이후 5개월 간] 레보플록사신 또는 목시플록사신, 에탐부톨, 피라진아미드, 클로파지민
리네졸리드 변형 요법 (linezolid variation)	[첫 4개월 간] 베다퀼린(6개월 사용), 레보플록사신 또는 목시플록사신, 리네졸리드 (2개월 사용), 고용량 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 클로파지민
	[이후 5개월 간] 레보플록사신 또는 목시플록사신, 에탐부톨, 피라진아미드, 클로파지민

9개월 베다퀼린 포함 단기요법의 총 치료 기간은 9개월이다. 치료 4개월째 객담 도말 검사 결과가 양성인 경우는 초기 4개월 치료를 2개월 더 연장하며, 총 치료 기간은 11개월이 된다(첫 6개월간 7가지 약제 투여 + 이후 5개월간 4가지 약제 투여).

나. 퀴놀론 내성 다제내성결핵

권고요약

- 6개월 BPaL 요법^a을 사용하는 것을 권고한다(IIA).
- 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaL 요법^a에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다(IIA).

^a 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L]

광범위약제내성결핵(2019년 이전 정의) 또는 치료에 반응이 없거나 부작용으로 치료가 불가능한 다제내성결핵 환자를 대상으로 한 Nix-TB 연구에서 6개월 BPaL 요법(베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L])의 긍정적 치료 성적은

90%에 달하였으며²⁸, 전체 연구 대상자의 1/4 가량이 퀴놀론 내성 다제내성결핵이었던 TB-PRACTECAL 연구에서 6개월 BPaL 요법의 치료 성적은 베다퀼린, 리네졸리드가 포함된 장기요법 보다 우수하였다³⁰. 이상의 연구 결과와 WHO 분석 결과를 종합적으로 고려하여 본 지침에서는 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료에 6개월 BPaL 요법을 우선 사용하는 것을 권고한다. 장기요법은 6개월 BPaL 요법에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다.

6개월 BPaL 요법은 우수한 치료 성적에도 불구하고 고용량 리네졸리드의 장기간 사용에 따른 부작용 우려가 있었다. Nix-TB 연구에서 리네졸리드의 표준 용량은 하루 1,200mg 이었으며 리네졸리드를 중단 혹은 감량하지 않고 전체 치료 기간 사용한 환자는 15%에 불과하였다. 이후 리네졸리드의 적정 용량과 사용 기간을 찾기 위한 후속 연구인 ZeNix 연구가 시행되었고, 리네졸리드를 하루 600mg으로 6개월간 사용하는 것이 치료 효과는 유지되면서 부작용 발생 빈도는 줄어드는 것을 확인하였다²⁹. 본 지침에서는 6개월 BPaL 요법에서 리네졸리드를 26주간 하루 600mg 투여할 것을 권고한다.

1) 6개월 BPaL 요법

가) 치료 대상

- 약제감수성검사에서 확진된 퀴놀론 내성 다제내성/리팜핀내성결핵
- 약제감수성검사에서 확진된 퀴놀론 내성 다제내성/리팜핀내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵(단, 지표 환자의 약제감수성검사에서 BPaL 요법을 구성하는 약제에 대한 내성이 확인된 경우는 제외한다)
- 모든 형태의 폐결핵
- 중추신경계, 골/관절, 과중성 결핵을 제외한 모든 형태의 폐외 결핵
- 14세 이상의 소아청소년과 성인 결핵
- 이전 1개월 미만의 베다퀼린, 프레토마니드, 텔라마니드(프레토마니드와 교차내성 가능), 또는 리네졸리드 사용력(만약 1개월 이상 사용력이 있는 경우 약제감수성검사에서 내성이 배제되면 사용 가능하다)
- 임신이나 수유 상태가 아님
- HIV 감염 여부에 상관없음

- 퀴놀론 감수성 여부가 확인되지 않은 상태에서 BPaLM 요법으로 치료하던 중 퀴놀론에 대한 내성이 확인된 경우에도 목시플록사신을 제외한 후 BPaL 요법 유지가 가능하다(단, 베다퀼린, 프레토마니드, 텔라마니드 및 리네졸리드에 대한 내성이 없는 경우)

나) 항결핵제의 구성과 치료 기간

BPaL 요법의 구성 약제와 용량, 용법은 다음과 같다.

표 12. BPaL 요법의 구성 약제와 용량, 용법

항결핵제	용량, 용법
베다퀼린[B]	첫 2주간 400mg 하루 한번 매일 복용 이후 나머지 전체 치료 기간 200mg 하루 한번 주 3회 복용 (월/수/금 또는 화/목/토)
프레토마니드[Pa]	전체 치료 기간 200mg 하루 한번 매일 복용
리네졸리드[L]	전체 치료 기간 600mg 하루 한번 매일 복용

BPaL 요법의 총 치료 기간은 26주이다. 부작용 등의 이유로 전체 약제를 1주 이상 복용하지 않은 경우는 해당 기간 만큼 치료 기간을 연장하여 약제 복용을 보충할 수 있다. 단, 치료 연장 기간은 4주를 초과하지 않는다. 만약, 치료 4-6개월 사이에 시행한 객담 배양 검사에서 양성이 확인되면 총 치료 기간을 39주까지 연장할 수 있다.

다) 치료 중 약제 조절

퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 6개월 BPaLM 요법과 동일한 원칙을 적용한다.

라) 치료 반응 평가

Nix-TB 연구에서 치료 시작 6개월 이후에도 배양이 음전되지 않거나 양전된 경우는 치료 실패로 간주하였다. 하지만, 치료 시작 4개월 이후에도 배양이 음전되지 않거나 양전된 경우 치료 실패의 가능성이 증가하므로 유의해야 한다.

치료 시작 4-6개월 시점에서 환자 상태와 치료 과정 및 검사 결과를 종합적으로 재평가 하여야 하며 불량한 치료 성적이 예상되는 경우는 다른 치료 방법으로 전환하는 것을 고려한다.

2) 그 외 단기요법

TB-PRACTECAL 연구에서는 BPaL 및 BPaLM 요법 이외에도 클로파지민[C]을 추가한 BPaLC 요법의 효과와 안전성도 함께 평가하였다(체중 30kg 미만일 경우 매일 50mg, 30kg 이상일 경우 매일 100mg의 클로파지민 사용). BPaLC 요법의 치료 성적은 장기요법 보다 우월하였으나 BPaL 요법과 비교하여 치료 성적 및 부작용 측면에서 이득은 확인되지 않았다³⁰. 인도에서 시행된 BEAT India 연구에서는 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자를 대상으로 베다퀼린, 텔라마니드, 리네졸리드, 클로파지민을 병합한 24-36주간의 단기요법을 평가하였으며 치료 성공률은 91%에 달하였다⁸⁵. 그러나 이 연구는 무작위 배정 연구가 아니라는 한계가 있다.

6개월 BPaLC 요법 혹은 24-36주 베다퀼린/텔라마니드/리네졸리드/클로파지민 단기요법은 아직 근거가 부족하므로 현재로서는 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자의 일반적인 치료로 권고되기는 어려우며, 이에 본 지침에서는 전문가 위원회의 심의를 거쳐 고려해 볼 수 있는 정도로만 제시한다.

3. 장기요법

가. 치료 대상

다제내성결핵 치료에 18-20개월 장기요법은 단기요법을 적용하기 힘든 경우에 사용하는 것을 권고한다. 일반적으로 장기요법의 대상이 될 것으로 예상되는 환자는 다음과 같다.

- 단기요법(6개월 BPaLM 요법, 9개월 MDR-END 요법, 또는 6개월 BPaL 요법)의 적용중에 해당되지 않거나 제외 기준에 해당되는 경우
- 단기요법(6개월 BPaLM 요법, 9개월 MDR-END 요법 또는 6개월 BPaL 요법)

- 으로 치료 중 추가 내성, 부작용 등의 이유로 치료법을 영구 중단 하는 경우
- 단기요법(6개월 BPaLM 요법, 9개월 MDR-END 요법 또는 6개월 BPaL 요법)으로 치료 중 치료 반응이 불량하거나 치료 실패가 예상되거나 또는 치료 실패한 경우
 - 광범위약제내성결핵

나. 장기요법에 사용되는 항결핵제의 분류

2019년 WHO 지침에서는 메타분석에서 확인된 개별 약제의 효과에 근거하여 다제내성결핵 장기요법에 사용하는 약제를 A-C군으로 분류하였다⁸¹. 본 지침은 WHO 항결핵제 분류를 근간으로, 이후 발표된 연구 결과들을 종합적으로 반영하여 국내 현실에 맞게 일부 개작하여 약제를 분류하였다. 다제내성결핵 장기요법에 사용되는 항결핵제는 아래의 세 군으로 분류한다.

- A군: 매우 효과적인 핵심 약제들로 부작용이나 내성 등의 이유로 금기에 해당되지 않는다면 반드시 장기요법에 모두 포함해야 하는 약제
- B군: 장기요법을 구성할 때 A군 다음으로 선택하는 동반 약제
- C군: A군과 B군 약제만으로 효과적인 장기요법 처방이 구성되지 않을 때 다음 단계로 추가할 수 있는 약제

A-C군에 포함되지 않았지만 다제내성결핵 장기요법에 사용할 수 있는 약제는 고용량 이소니아지드와 리파부틴이 있다. 이들 약제는 메타분석에서 포함된 환자 수가 적었기에 그 효과를 평가할 수 없어 약제 분류에서 제외되었지만³, 일부 환자에서 도움이 될 가능성이 있다.

표 13. 다제내성결핵 장기요법에 사용되는 항결핵제 분류

군(group)	항결핵제
A군	레보플록사신 또는 목시플록사신
	베다퀼린 ^{a,c}
	델라마니드 ^{b,c}
	리네졸리드
B군	시클로세린
	클로파지민
C군 ^d	아미카신 또는 카나마이신 (스트렙토마이신) ^e
	에탐부톨
	이미페넴-실라스타틴 또는 메로페넴 ^f
	파스
	프로치온아미드
	피라진아미드

^a 장기요법에서 베다퀼린을 6개월 초과 사용하는 것은 안전하다고 알려져 있으나 치료 성적 향상에 대한 근거는 아직 부족하다. 장기요법에서 베다퀼린 사용은 더 이상 환자의 연령에 제한받지 않는다.

^b 장기요법에서 델라마니드를 6개월 초과 사용하는 것은 아직 효과와 안전성에 대한 근거가 충분하지 않다. 장기요법에서 델라마니드 사용은 더 이상 환자의 연령에 제한받지 않는다.

^c 베다퀼린과 델라마니드 중 한 가지를 선택한다. 베다퀼린과 델라마니드 동시 사용의 안전성은 알려져 있으나 치료 성적 향상에 대한 근거는 아직 부족하다. 두 약제의 동시 사용은 효과적인 치료 처방 구성이 제한적인 일부 환자에서 충분한 모니터링이 이루어질 경우 고려할 수 있으나, 치료 초기 약제 구성 단계에서 일률적인 동시 사용은 권고 하지 않으며, 반드시 전문가위원회의 심의를 거쳐 승인을 받아야 한다.

^d C군 배열은 약제를 선택하는 순위를 의미하지 않는다. 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효능과 부작용을 고려하여 개별화하여 선택한다.

^e 아미카신을 우선 사용한다. 스트렙토마이신은 아미카신을 사용하지 못하는 경우, 약제감수성검사에서 감수성을 보이는 조건에서 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다. 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있다.

^f 이미페넴-실라스타틴, 메로페넴은 반드시 clavulanate(amoxicillin/clavulanate 복합제)와 병용 투여해야 한다. 이 때 병용 투여된 clavulanate는 별도의 효과적인 약제로 간주하지 않고, 단독으로는 결핵 치료에 사용하지 않는다.

[WHO 지침과 국내 지침의 차이점]

• 델라마니드(delamanid)

국내 지침은 WHO 지침과 달리 델라마니드를 A군으로 분류한다. 델라마니드는 2상 무작위 대조군 연구와 후속 관찰 연구에서 2개월 짜 배양 음전율과 최종 치료 성공률 그리고 사망률 측면에서 우월한 결과를 보였지만^{15,86}, 이후의 3상 연구와 WHO 분석에서는 그 효과를 입증하지 못하였기에 WHO 지침에서는 델라마니드를 C군으로 분류하였다⁸⁷. 하지만 WHO 분석에 포함된 델라마니드 관련 자료는 최종 치료 성적이 보고된 3상 연구 결과만 대상으로 하였기에 실제 다양한 임상 현장에서 사용된 델라마니드의 효능을 평가하는 데는 제한적이다. 델라마니드는 베다퀼린에 비해 늦게 임상에 도입되었고 초기 여러 국가에 널리 공급되지 못하여 사용 경험이 적었으나, 이후 전 세계 여러 지역에서 델라마니드를 포함한 치료 처방이 효과적이고 안전하다는 연구 결과들이 많이 발표되었다^{85,88-96}. 국내에서는 다른 국가와 달리 2015년부터 베다퀼린과 델라마니드를 임상 현장에서 함께 사용할 수 있어, 두 약제에 대한 효과와 안전성에 대한 근거가 동시에 축적되었다. 국내에서 델라마니드를 포함한 처방은 기존 약제들로 치료가 어려운 난치성 다제내성결핵 환자에서 우수한 치료 효과와 안전성을 보였고⁹⁷⁻¹⁰⁰ 베다퀼린과 비교하였을 때 유사한 치료 성적을 보여주었다^{99,101,102}. 또한 최근 국내에서 시행된 다기관 무작위 대조군 연구에서 델라마니드를 포함한 단기 요법은 기존 장기요법에 비해 비열등한 치료 성적을 보여주었다⁷². 이에 국내 지침에서는 장기요법에서 델라마니드를 A군으로 분류하고 베다퀼린과 동일한 조건에서 사용할 수 있도록 권고한다.

• 카나마이신(kanamycin)

WHO 지침은 메타분석 결과를 근거로 카나마이신을 다제내성결핵 치료에 더 이상 사용하지 말 것을 권고하였다³. 메타분석 결과는 대규모 환자들의 사용 경험에서 창출된 근거이지만, 대부분 이질적인 후향적 코호트 연구를 대상으로 하였기에 여러 교란 변수를 보정할 수 없어 결과 해석에 주의해야 한다³⁷. 메타분석 결과는 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드가 주사제를 포함한 기존 약제들에 비해 효과가 우수하여 우선 사용되어야 한다는 근거가 될 수 있지만,

주사제를 배제해야 할 근거로 해석되기에는 제한점이 있다. 그간 실험실 연구와 후향적 코호트 연구에서 보여준 효과와 사용 경험을 고려하였을 때 카나마이신을 다제내성결핵 치료 약제에서 완전히 제외할 정도의 근거는 부족하다고 판단된다¹⁰³⁻¹⁰⁸. 우리나라 환자를 대상으로 한 대규모 후향적 연구에서는 카나마이신 사용이 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자의 치료 성적 향상에 기여하는 것으로 조사되었다⁷⁸. 아울러 카나마이신은 아미카신에 비해 근육 주사가 용이하여 환자 친화적이다. 이에 본 지침에서는 추가 근거가 축적될 때까지 카나마이신은 아미카신을 대체하여 사용할 수 있도록 권고한다.

• C군 약제 순서

WHO는 C군 약제를 일반적으로 예상되는 이익과 부작용에 따른 선호도 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. 2019년 ATS/CDC/ERS/IDSA 지침과 유럽의 TB-NET 지침은 WHO 분류와는 달리 단계적 약제 선택 순위를 제시하였다^{64,109}. 국내 지침에서는 C군에서 일반적인 약제 선택 순위를 권고하지 않으며, 환자의 내성 패턴과 과거력, 개별 약제들의 효과와 부작용을 고려하여 개별화하여 선택할 것을 권고한다.

다. 치료의 일반 원칙과 약제 선택

장기요법에서 핵심 약제는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 델라마니드, 리네졸리드이고, 동반 약제는 B군, C군의 약제이다. 만약 한 가지 약제를 내성 또는 부작용으로 사용하지 못하거나 중단하게 되면 유사한 효과와 역할을 가진 약제로 대체하여야 한다. 약제를 대체할 때에는 약제감수성검사 결과, 개별 약제의 약리 작용과 효능(살균 및 멸균 효과 등), 과거 치료력, 부작용, 약물상호작용 등을 종합적으로 고려해야 한다. 만약 대체하는 약제의 효과가 약하다고 판단되면 두 가지 이상의 약제를 추가할 수 있다.

장기요법에서는 전통적으로 사용되었던 집중치료기와 유지치료기의 개념이 적용된다. 집중치료기의 치료는 결핵균 대사 과정 여러 부위에 일시에 타격을 주어 단기간 내에 가능한 대량의 결핵균을 신속하게 소멸시키고 동시에 내성균이 선택되어 증식하는 것을 방지한다. 이를 위해 집중치료기에는 4-5가지 약제들의 병합 요법이 필요하며 2-3개의 핵심 약제와 1-2개의 동반 약제로 구성된다. 이후 균 수가 줄어들면 유지치료기로 이행되는데 집중치료기와 유지치료기를 구분하는 지표는 대개 도말 혹은 배양 음전이다. 유지치료기는 재발 없는 완치를 위해 충분한 기간 치료가 필요하다. 유지치료기에는 균 수가 감소하여 이론적으로는 2가지 이상의 핵심 약제가 존재한다면 동반 약제를 중단할 수 있다. 그러나 핵심 약제 효과가 약하거나 수가 부족하다고 판단되면 3-4개의 약제가 필요할 수 있다. 2019년 이전의 WHO 지침에서는 주사제가 사용되는 기간을 집중치료기로 정의하였으나 경구 약제만을 사용하는 현재의 장기요법에서는 별도의 집중치료기와 유지치료기 개념을 적용하지 않았다(만약 주사제를 사용하게 된다면 주사제를 사용하는 기간을 집중치료기로 할 것을 권고하였다). 하지만 국내 지침은 WHO 지침과 달리 베다퀼린 또는 델라마니드를 포함하여 모든 핵심 약제가 투여되는 초기 6개월을 집중치료기로 간주한다.

다제내성결핵 환자에서 장기요법 처방을 결정할 때 이상적으로는 전체 항결핵제에 대한 약제감수성검사 결과를 바탕으로 개별화된 처방을 구성하는 것이 좋으나 치료 시작 시점에서는 전체 약제에 대한 내성 여부를 확인할 수 없는 경우가 대부분이다. 이러한 경우는 우선 퀴놀론 내성 여부에 따라 퀴놀론 감수성 다제내성결핵과 퀴놀론 내성 다제내성결핵 두 군으로 구분하여 처방을 구성할 것을 권고한다. 이후 전체 약제에 대한 감수성검사 결과가 확인되면 이에 따라 치료를 조정한다. 치료를 시작하는 시점에 퀴놀론 내성이 확인되지 않은 경우는 퀴놀론 감수성 다제내성결핵에 준하여 치료를 시작한다. 하지만 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 과거력이 있거나 퀴놀론 내성 다제내성결핵 환자의 밀접접촉자에서 발생한 결핵의 경우는 예외이다.

1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 장기요법

퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 장기요법 구성 원칙은 다음과 같다.

- 집중치료기 처방은 최소 4가지 효과적인 약제들로 구성하며, 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린 또는 델라마니드, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린, 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다.
- 퀴놀론 내성을 모르는 상태에서 치료를 시작하는 경우는 최소 5가지의 효과적인 약제들로 집중치료기 치료를 시작한다.
- A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다.
- A군 3가지 약제는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 한다.
- 퀴놀론은 치료의 전 기간 사용한다.
- 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전 기간 사용한다.
- 베다퀼린 또는 델라마니드는 6개월 사용을 권고하며 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다.
- 유지치료기는 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 약제로 구성한다.

가) 집중치료기 처방

집중치료기 처방은 최소 4가지 효과적인 약제들로 구성하며 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린 또는 델라마니드, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린, 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다. A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다.

다음과 같은 경우는 5가지의 효과적인 약제로 집중치료기 처방을 구성할 것을 권고한다.

- 치료 시작 시점에 퀴놀론 감수성 결과를 확인할 수 없는 경우
- 처방에 포함된 약제들에 대한 내성 획득이 우려되는 경우
- 처방에 포함된 약제들이 부작용 혹은 내약성으로 치료 도중 중단될 가능성이 높은 경우(예를 들어, 리네졸리드 부작용 발생 가능성이 높은 경우)
- 임상적으로 불량한 예후가 예상되는 경우(예를 들어, 많은 배균량, 공동, 양측 폐 침범 등 심한 병변인 경우)

5가지 약제로 집중치료기 치료를 시작하는 경우 A군 약제 3가지와 B군 약제 2가지를 모두 사용하는 것이 이상적이나, 클로파지민의 경우 피부 착색에 대한 우려로 순응도가 떨어질 수 있다. 이러한 경우는 클로파지민 대신 C군 약제로 대체할 수 있다. 1차 약제 신속감수성검사에서 *inhA* 변이가 확인된 경우는 프로치온아미드에 대한 교차 내성 가능성이 높으므로 치료에서 프로치온아미드를 제외하는 것을 권고한다. 집중치료기 치료를 시작한 후 전체 약제에 대한 약제감수성검사 결과가 확인되면 그 결과에 따라 처방을 조정하며 A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다.

나) 집중치료기 처방 구성이 어려운 경우

(1) A군 약제를 사용하지 못하는 경우

내성, 부작용 등으로 집중치료기에 A군 약제 중 한 가지 이상을 사용하지 못하거나 영구적으로 중단하게 된다면 개별화된 처방을 구성한다. 개별화된 처방은 아래 원칙을 참조하여 구성하며 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다.

- 퀴놀론을 사용하지 못한다면 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료 처방으로 전환한다.
- 베다퀼린을 사용하지 못한다면 텔라마니드로 대체한다.
- 텔라마니드를 사용하지 못한다면 베다퀼린으로 대체한다.
- 리네졸리드를 사용하지 못한다면 B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 최소 5가지 효과적인 약제로 처방을 구성한다.

(2) B군 약제를 사용하지 못하는 경우

집중치료기에 B군 약제를 사용하지 못하거나 중단하게 된다면 B군의 다른 약제 혹은 C군에서 약제를 선택하여 대체한다. 예를 들어, 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드, 시클로세린으로 치료 중 경련, 정신 이상 등의 부작용으로 시클로세린을 중단하게 되면, B군의 클로파지민 혹은 C군에서 한 가지 이상 약제를 선택하여 대체한다.

다) 유지치료기 처방

유지치료기 처방은 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 약제로 구성하며

일반적으로는 집중치료기에서 사용되었던 약제를 연속하여 사용한다(단, 베다퀼린 또는 델라마니드는 원칙적으로 6개월 사용을 권고한다). 유지치료기에 접어들면 베다퀼린 또는 델라마니드는 6개월 사용이 종료되고 리네졸리드는 부작용으로 인해 중단될 가능성이 있어 A군 약제 중 퀴놀론만 남을 수도 있다. 퀴놀론은 살균 효과와 멸균 효과가 모두 뛰어난 핵심 약제로, 유지치료기에 퀴놀론이 포함된다면 3가지 약제로도 좋은 치료 결과를 기대할 수 있다. 하지만 동반 약제들의 효과가 약하다고 판단되면 약제를 추가하여 4가지 약제로 처방을 강화할 수 있다. 퀴놀론은 치료 전 기간 사용하는 것이 원칙이나 만약 부작용 혹은 내약성으로 퀴놀론을 중단하게 되는 경우는 약제를 추가하여 최소 4가지 약제로 유지치료기 처방을 구성할 것을 권고하며 약제는 A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 선택하여 처방을 구성한다.

라) 베다퀼린, 델라마니드 사용 기간

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

2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵 장기요법

퀴놀론 내성 다제내성결핵의 장기요법 구성 원칙은 다음과 같다.

- 집중치료기 처방은 최소 5가지 효과적인 약제들로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린 또는 델라마니드, 리네졸리드와 B군의 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C군 약제 최소 1가지를 포함한다.
- A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다.
- 퀴놀론을 제외한 A군 약제 2가지는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 한다.
- 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전 기간 사용한다.
- 베다퀼린 또는 델라마니드는 6개월 사용을 권고하며 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다.
- 베다퀼린과 델라마니드의 동시 혹은 연속 사용은 A군, B군, C군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나, 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다.
- 유지치료기는 최소 4가지 효과적인 약제로 구성한다.

가) 집중치료기 처방

집중치료기 처방은 최소 5가지 효과적인 약제들로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린 또는 텔라마니드, 리네졸리드와 B군의 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C군에서 최소 1가지 약제를 포함한다. A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택하여 처방을 구성한다. 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료에서는 B군 약제 2가지를 모두 사용하는 것이 원칙이다. 하지만 피부 착색 등의 부작용 우려로 클로파지민 사용이 힘든 경우 C군 약제로 대체할 수 있다. 1차 약제 신속감수성검사에서 *inhA* 변이가 확인된 경우는 프로치온아미드에 대한 교차 내성 가능성이 높으므로 치료에서 프로치온아미드를 제외하는 것을 권고한다. 집중치료기 치료를 시작한 후 전체 항결핵제에 대한 약제감수성검사 결과가 확인되면 그 결과에 따라 처방을 조정하며 A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다. 만약, A-C군 만으로 효과적인 처방 구성이 어려운 경우에는 전문가위원회의 심의를 거쳐 베다퀼린, 텔라마니드의 동시(concurrent) 혹은 연속(sequential) 사용을 고려할 수 있다.

나) 유지치료기 처방

유지치료기 처방은 최소 4가지의 효과적인 약제로 구성하며 일반적으로 집중 치료기에서 사용되었던 약제를 연속하여 사용한다. 치료 반응이 양호하고 리네졸리드의 지속적인 유지가 가능한 상황이라면 3가지 약제 처방을 고려할 수도 있으나 가급적 4가지 효과적인 약제를 유지하는 것이 원칙이다. 내성 또는 부작용으로 약제 변경이 필요한 경우는 A군, B군, C군의 순서로 순차적으로 선택하여 처방을 구성한다. 만약, A-C군 만으로 효과적인 처방 구성이 어려운 경우에는 전문가위원회의 심의를 거쳐 베다퀼린, 텔라마니드의 24주 초과 사용 혹은 동시/연속 사용을 고려할 수 있다.

다) 베다퀼린, 텔라마니드 사용 기간

베다퀼린, 텔라마니드는 6개월(24주) 사용을 권고하며, 전문가위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용하거나 혹은 두 약제를 동시/연속하여 사용할 수 있다.

라. 치료 기간

장기요법에서 집중치료기는 6개월(24주) 치료를 권고하며 배양 음전 시기와 치료에 대한 반응을 고려하여 개별화하여 연장할 수 있다. 총 치료 기간은 18-20개월 혹은 배양 음전 후 15-17개월(이는 주로 배균량이 많거나 광범위한 결핵 병변을 가진 환자에게 적용된다)을 권고한다. 총 치료 기간은 배양 음전 시기와 치료 반응, 동반 약제 내성 패턴을 고려하여 개별화하여 연장할 수 있다.

4. 다제내성결핵의 수술적 치료

권고요약

- 항결핵제 치료에 반응하지 않는 다제내성결핵에서 폐병변이 국소적이고 환자의 전신 상태가 양호하며 감수성인 약제가 2-3개 남아있는 경우는 병변의 수술적 제거를 고려할 수 있다(III A).
- 항결핵제 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행한다(III A).
- 수술적 치료로 결핵 병변을 성공적으로 제거하더라도 장기요법으로 치료 중이었다면 배양 음전 후 15-17개월간 항결핵제를 투여한다(III A).

다제내성결핵 환자의 수술적 치료에 대한 비교 임상 연구는 없으나 일련의 코호트 연구에서 수술적 치료를 통한 다제내성결핵의 치료 성공률이 87-92%에 이른다는 보고가 있다¹⁰. 그러나 수술을 시행하기 위해서는 환자의 전신 상태가 폐절제술을 견딜 수 있어야 한다. 또한 폐 병변이 국소적이어서 수술을 통해 가능한 모든 공동을 절제할 수 있는지 여부가 예후를 결정하는데 중요하며¹¹, 감수성이 있는 약제(특히, 퀴놀론)가 2-3개 이상 남아 있어야 수술 후 남아있는 병변을 호전시킬 수 있다. 하지만 다제내성결핵 환자에서 수술적 치료에 대한 일률적인 적응증은 없으므로 수술적 치료 여부는 각 환자의 상황에 따라 개별화하여 결정해야 하며 수술적 치료는 경험이 많은 전문 의료기관에서 시행하는 것을 권고한다.

다제내성결핵 환자의 수술적 치료 시기 결정 또한 중요한데, 일반적으로 수술 전 최소 2개월 이상의 약물 치료가 필요하다². 이는 절제 예정 부위 주변의 결핵균 수를 줄이고 이를 통해 치료 성공률을 높일 수 있기 때문이다. 배양 음전이 이루어진 뒤에 수술을 시행하면 치료 성적을 더 높일 수 있다¹². 수술로 큰 병변을 제거하였다 하더라도 다른 부위에 결핵균이 남아있는 경우가 흔하므로 수술 후 균 음전이 되었다 하더라도 충분한 항결핵제 투여가 필요하며 일반적인 다제내성결핵 치료 기간과 동일한 기준을 적용한다(장기요법의 경우 배양 음전 후 15-17개월)². 다만, 단기요법으로 치료하는 환자의 수술적 치료에 대한 근거는 부족하므로 이 경우에는 각 환자의 상황에 따라 개별화하여 치료 기간을 결정해야 한다.

5. 치료 반응 평가 및 치료 성적 정의

1. 치료 반응 평가

다제내성결핵 환자의 치료 반응을 평가하기 위해서는 결핵균에 대한 미생물학적 검사 뿐 아니라 환자 상태에 대한 종합적인 판단이 필요하며 증상과 영상 검사 그리고 임상 지표(예를 들어, 영양 상태 개선과 체중 증가)의 호전 등을 포함한다. 폐결핵의 경우 치료 반응 평가를 위해 객담 검사가 필수적이거나 치료가 시작되고 균이 줄어들면 객담을 뱉지 못하는 경우도 있다. 하지만 가급적 객담을 채취하기 위해 최대한의 노력을 하여야 하며, 필요한 경우 유도객담 검사 등을 이용할 수 있다. 치료 반응 평가를 위한 객담 검사는 1개월 간격으로 시행하는 것이 원칙이며 사균 혹은 비결핵항산균과의 감별을 위해 도말과 배양검사를 함께 시행할 것을 권고한다.

다제내성결핵을 포함하여 모든 결핵은 치료 성공 이후 재발의 위험성이 있다. 또한 남아있는 폐결핵 흉터에서 폐렴, 비결핵항산균 폐질환, 진균 감염증과 같은 이차적인 폐 질환이 병발할 수 있으며 기관/기관지 협착, 폐기능 감소와 같은 영구적인 장애를 유발하기도 한다. 따라서 다제내성결핵은 치료가 종결된 이후에도 일정 기간 추적 관찰하는 것이 필요하다. 특히 단기요법으로 치료 받은 환자의 경우 아직 재발에 대한 정보는 제한적이므로 치료 종결 후 최소 1년간 추적 관찰하며 증상, 영상 및 객담 검사 등을 포함할 것을 권고한다².

2. 치료 성적 정의

다제내성결핵 환자의 치료 성적을 표준화된 방법으로 보고하는 것은 개별 환자의 치료 수준을 향상시키는 것 뿐 아니라 국가결핵관리 정책을 평가하고 개선하는데도 중요하다. 다제내성결핵의 치료법 및 사용되는 약제의 구성, 개수 및 사용 기간이 다양화되어 기존의 치료 성적 정의는 더 이상 적용하기 힘들게 되었다. 이에 WHO는 다제내성결핵 환자에 대한 새로운 치료 성적 정의를 제시하였고 본 지침도 이를 수용한다¹¹³.

표 14. 다제내성결핵 환자의 치료 성적 정의

완치	치료 시작 당시 세균학적으로 확진된 폐결핵 환자가 국내 지침에 따라 치료를 완료하고, 세균학적 음전 이후 양전이 없으면서 치료 실패의 증거가 없는 경우
완료	국내 지침에 따라 치료를 완료하였으나 완치 또는 실패의 정의에 해당하지 않는 경우
실패	환자의 치료법(treatment regimen)이 영구적으로 종료되거나 새로운 치료법 또는 치료 전략으로 변경되는 경우 ^a
사망	어떤 이유로든 치료 시작 전 또는 치료 과정에서 사망한 경우
추적방문중단	치료를 시작하지 않았거나 연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가 미정	위의 치료 결과에 해당되지 않는 경우 ^c
치료 성공	완치와 완료를 합한 경우
치료 성공 지속 ^d	치료 성공 이후 6개월(감수성결핵과 약제내성결핵) 그리고 12개월(약제내성결핵만 해당)에 시행한 평가에서 생존해 있고 결핵이 재발하지 않은 상태

^a 다음과 같은 사유를 포함한다.

- 임상적 또는 세균학적 반응^b 부재, 약물 부작용, 치료법에 포함된 항결핵제에 대한 추가 내성 획득

^b 세균학적 반응은 양전(reversion) 없는 음전(conversion)을 의미한다.

- 세균학적 음전: 세균학적으로 확진된 환자에서 최소 7일 간격으로 연속 시행한 배양검사(감수성결핵과 약제내성결핵) 또는 도말 검사(감수성결핵만 해당)에서 2회 연속 음성인 경우
- 세균학적 양전: 음전이 된 환자 또는 세균학적으로 확진되지 않았던 환자에서 최소 7일 간격으로 연속 시행한 배양 검사(감수성결핵과 약제내성결핵) 또는 도말 검사(감수성결핵의 경우만 해당)에서 2회 연속 양성인 경우

^c 다른 의료기관으로 전원되어 치료 성적을 알 수 없는 경우를 포함한다. 하지만 추적방문중단 환자를 포함하지는 않는다.

^d 운용연구(operational research)만을 위한 선택적 정의(optional definition)이다.

6. 만성 배균자의 치료

WHO는 복약 확인 하에 재치료를 했음에도 불구하고 균 양성인 환자를 만성 배균자로 정의하였다¹¹⁴. 대부분의 광범위약제내성결핵 환자를 포함하여, 다제내성결핵 환자 중에서 치료에도 불구하고 지속적으로 균 양성인 환자로 내성 또는 심한 부작용으로 더 이상의 유효한 치료 처방을 구성할 수 없는 경우이다. 즉, 현존하는 모든 약제에 내성이거나 1-2가지의 감수성 약제만 남아서 치료가 어려운 경우이다. 만성 배균자의 예후는 좋지 않은데, 과거 우리나라 보건소에서 치료 후 치료 실패한 환자들의 4년 치명률은 34.6%였으며¹¹⁵, 남아프리카공화국에서는 만성 배균자들을 지역 사회로 돌려보냈을 때 사망하기까지 평균 기간은 2년 미만이었다¹¹⁶. 체계적 문헌 분석에서, 치료하지 않은 HIV 음성, 도말 양성 폐결핵 환자의 10년 치명률은 평균 70%였다. 도말 음성, 배양 양성인 환자의 치명률은 직접적으로 보고된 바 없으나, 간접적으로 약 20%로 추정하였다¹¹⁷.

더 이상의 효과적인 약물 치료 또는 수술적 치료가 어렵다고 판단되면 의료진, 환자, 그리고 가족이 참여한 의료기관 내 심의를 통해 결핵 치료를 중단하고 (suspending therapy) 재가 보존적 치료를 권해 볼 수 있다^{118,119}. 격리 입원 치료를 지속하는 것은 의료기관 내 감염 위험과 환자의 의사에 반해 격리하는 것에 대한 윤리적 측면에서 신중해야 한다. 반면 재가 거주는 지역사회 결핵 전파 측면에서 문제가 될 수 있다. 집에서 별도로 거주할 방이 없거나 혼자 살면서 다른 사람의 도움이 필요한 경우, 또는 5세 미만의 소아가 있는 경우와 같이 감염 방지 대책이 어려운 경우에는 전문 요양 주거시설 입원도 고려해야 한다^{116,120}.

결핵 치료를 중단하고 보존적 치료(supportive measure)로 전환하는 데에는 크게 두 가지 고려점이 있는데, 부작용이 심한 다제내성결핵 치료 약제를 지속적으로 복용함으로써 발생하는 부작용과 고통을 경감시킬 수 있는 점과 치료 실패 상태에서 지속적으로 2차 약제들을 포함한 치료를 유지함으로써 발생할 수 있는 고도내성균의 발현과 전파를 방지하는 것이다¹²¹.

보존적 치료 방법으로는 통증 조절과 증상 완화, 산소 치료, 영양 공급(소량으로 자주 음식물 섭취), 보조 약물의 투여(코데인을 포함한 진해제 및 위장 장애, 우울증, 불안증에 대한 치료) 등이 있다. 정신적, 정서적 지지 등의 비의료적 접근도 필요하다. 보존적 치료를 시행할 때는 주위 사람들에게 내성균이 전파되지

않도록 감염 관리에 특히 주의해야 한다. 환자가 집에서 남들과 대화할 경우에는 항상 마스크를 착용토록 한다. 가족과 돌봄 종사자들은 감염 예방, 관리에 대해 교육을 받는 것이 필요하며 N95 마스크를 사용토록 한다. 보존적 치료 중 결핵이 급성 악화하여 생명이 위험한 경우에는 그 고비를 넘기기 위해 남은 1-2가지의 감수성 약제가 있다면 단기적 투약을 고려할 수 있지만 내성 발현을 염두에 두어야 한다.

7. 전문가위원회의 역할

권고요약

- 현재 사용 중이거나 새로 도입되는 항결핵신약은 전문가위원회의 승인을 거쳐 사용되어야 한다(IIA).

질병관리청은 2016년 9월부터 ‘다제내성결핵 치료 신약 사전심사위원회(이하 사전심사위원회)’를 구성하여 항결핵신약(베다퀼린, 텔라마니드, 프레토마니드)의 사용 가능 여부를 결정해 왔다(사전심사제도)¹²². 사전심사위원회는 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한감염학회에서 추천하는 전문가 12인으로 구성되어 있으며, 3인을 선정하여 심사 후 위원장 혹은 부위원장 1인이 최종 승인한다.

사전심사제도가 도입된 2016년 9월부터 2019년 12월 사이에 사전심사위원회에 베다퀼린 또는 텔라마니드 사용이 신청된 환자 785명의 치료 결과가 보고되었다¹²³. 이들 중 754명이 사용 승인을 받았으며 31명은 받지 못하였는데, 치료 성공률은 사용군에서 80.2%(완치, 57.4%; 완료, 22.8%), 미사용군에서 86.7%(완치, 33.3%; 완료, 53.3%)이었다. 전체적으로는 치료 성공 80.4%, 사망 10.6%, 추적방문중단 4.9%의 결과를 보였다. 한편 결핵 신고 자료와 건강보험공단 자료를 이용하여 2011년부터 2017년까지 다제내성/리팜핀내성결핵으로 진단된 7,226명 환자의 치료 성적을 분석한 연구에서는 치료 성공 73.5%, 사망 9.7%, 추적방문중단 10.1%의 결과를 보였다⁷⁰.

상기의 두 연구 결과를 비교해 보면, 신약 사용을 위한 사전심사위원회가 조직된 후 치료 성적이 향상된 것을 확인할 수 있다. 이와 함께 장기적인 측면에서, 신약 남용으로 인한 내성 발생을 줄이기 위해 전문가위원회(사전심사위원회)의 역할은 지속되어야 한다. 이번 개정 지침에 포함된 다제내성결핵 치료 권고를 반영하여, 다음과 같은 경우는 신약 사용 및 동반 약제 구성에 대해 전문가 위원회에 심의를 의뢰하고 승인을 받아야 한다.

1. 단기요법

- BPaLM 요법, MDR-END 요법 또는 BPaL 요법으로 치료를 시작하기 전
- 약제 부작용 등의 이유로 상기 요법을 지속하기 어려운 경우
- 그 외 처방 구성 및 치료 과정에서 발생한 문제점 해결에 전문가 의견이 필요한 경우

2. 장기요법

- 지침에 따라 신약을 포함한 장기요법을 시작하기 전
- 유효 약제의 부족이나 지연된 치료 반응 등의 이유로 신약의 6개월(24주) 초과 사용이 필요한 경우
- 유효 약제의 부족 등으로 신약 2가지의 동시(concurrent) 혹은 연속(sequential) 사용이 필요한 경우
- 폐외 결핵, 소아결핵 등 신약의 허가 사항 외(off-label) 사용이 필요한 경우
- 그 외 처방 구성 및 치료 과정에서 발생한 문제점 해결에 전문가 의견이 필요한 경우

참고문헌

1. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, 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.
4. 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.
5. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:858-64.
6. 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.
7. 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.
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. 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.

10. 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.
11. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005;307:223-7.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
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. Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:677-82.
17. Chen X, Hashizume H, Tomishige T, Nakamura I, Matsuba M, Fujiwara M, et al. Delamanid kills dormant mycobacteria in vitro and in a guinea pig model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02402-16.
18. Saliu OY, Crismale C, Schwander SK, Wallis RS. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:994-8.
19. 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.
20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Alghamdi WA, Al-Shaer MH, An G, Alsultan A, Kipiani M, Barbakadze K, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in tuberculosis patients: dosing regimen simulation and target attainment analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01174-20.
 25. Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:49-55.
 26. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:832-5.
 27. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science* 2008;322:1392-5.
 28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J*

- Med 2020;382:893-902.
29. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:810-23.
 30. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:2331-43.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Swanson RV, Ammerman NC, Ngcobo B, Adamson J, Moodley C, Dorasamy A, et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2864-9.
 34. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-92.
 35. 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.
 36. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* 2017;49:1602445.
 37. Cegielski JP, Chan PC, Lan Z, Udwardia ZF, Viikklepp P, Yim JJ, et al.

- Aminoglycosides and capreomycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis of 12030 patients from 25 countries, 2009–2016. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3929–36.
38. Potter JL, Capstick T, Ricketts WM, Whitehead N, Kon OM. A UK-based resource to support the monitoring and safe use of anti-TB drugs and second-line treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015;70:297–8.
 39. England K, Boshoff HI, Arora K, Weiner D, Dayao E, Schimel D, et al. Meropenem-clavulanic acid shows activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3384–7.
 40. Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE 3rd, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009;323:1215–8.
 41. Hugonnet JE, Blanchard JS. Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase by clavulanate. *Biochemistry* 2007;46:11998–2004.
 42. Peloquin CA, Zhu M, Adam RD, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother* 2001;35:1332–8.
 43. 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.
 44. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
 45. 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.
 46. Kim H, Mok JH, Kang B, Lee T, Lee HK, Jang HJ, et al. Trend of multidrug and fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from 2010 to 2014 in Korea: a multicenter study. *Korean J Intern Med* 2019;34:344–52.
 47. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis.

- Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:509-17.
48. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:40-5.
 49. Koh WJ, Kwon OJ, Park YK, Lew WJ, Bai GH. Development of multidrug resistance during treatment of isoniazid-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2005;26:557.
 50. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2008;8:6.
 51. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. Clin Infect Dis 2011;53:369-72.
 52. 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. Lancet Infect Dis 2017;17:223-34.
 53. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
 54. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2006.
 55. Public Health Agency of Canada. 2014 Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition.
 56. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. J Infect 2010;60:452-7.
 57. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect 2015;21:59-68.

58. Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Huh HJ, Lee NY. Treatment outcomes with fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:471-7.
59. Báez-Saldaña R, Delgado-Sánchez G, García-García L, Cruz-Hervert LP, Montesinos-Castillo M, Ferreyra-Reyes L, et al. Isoniazid mono-resistant tuberculosis: impact on treatment outcome and survival of pulmonary tuberculosis patients in Southern Mexico 1995-2010. *PLoS One* 2016;11:e0168955.
60. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huaman MA, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, risk factors, and treatment outcomes of isoniazid- and rifampicin-mono-resistant pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One* 2016;11:e0152933.
61. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, Kraiden M, Tang P, Cook VJ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis* 2017;17:604.
62. Garcia GJC, Guizado VAA, Ticona AM, Alarcon E, Heldal E, Moore DAJ. Treatment outcomes for isoniazid-monoresistant tuberculosis in Peru, 2012-2014. *PLoS One* 2018;13:e0206658.
63. 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.
64. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e93-e142.
65. 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.
66. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Srinivasan R, Geetharani A,

- .Sugirda P, Nandhakumar B, et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res* 2012;136:979-84.
67. Vogensen VB, Bolhuis MS, Sturkenboom MGG, van der Werf TS, de Lange WCM, Anthony RM, et al. Clinical relevance of rifampicin-moxifloxacin interaction in isoniazid-resistant/intolerant tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0182921.
 68. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
 69. 질병관리청. 2022 결핵환자 신고현황 연보
 70. Choi H, Mok J, Kang YA, Jeong D, Kang HY, Kim HJ, et al. Nationwide treatment outcomes of patients with multidrug/rifampin-resistant tuberculosis in Korea, 2011-2017: A retrospective cohort study (Korean TB-POST). *J Korean Med Sci* 2023;38:e33.
 71. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400:1858-68.
 72. Mok J, Lee M, Kim DK, Kim JS, Jhun BW, Jo KW, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet* 2022;400:1522-30.
 73. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022
 74. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979;76(6 Suppl):771-81.
 75. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231-41.
 76. Van Deun A, Decroo T, Piubello A, de Jong BC, Lynen L, Rieder HL, et

- al. Principles for constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22:239-45.
77. Caminero JA, Garcia-Basteiro AL, Rendon A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2019;394:298.
78. Choi H, Jeong D, Kang YA, Jeon D, Kang HY, Kim HJ, et al. Impact of anti-tuberculosis drug use on treatment outcomes in patients with pulmonary fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: A nationwide retrospective cohort study with propensity score matching. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2023;86:234-44.
79. 질병관리청. 국가결핵관리지침 2022.
80. Lee T, Lee SJ, Jeon D, Lee HY, Kim HJ, Kang BH, et al. Additional drug resistance in patients with multidrug-resistant tuberculosis in Korea: a multicenter study from 2010 to 2019. *J Korean Med Sci* 2021;36:e174.
81. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
82. 결핵 진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 4판. 2020.
83. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
84. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
85. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2022; 76:e938-e46.
86. 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.

87. Von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag Jr 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;7:249-59.
88. Mohr E, Hughes J, Reuter A, Trivino Duran L, Ferlazzo G, Daniels J, et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur Respir J* 2018;51:1800017.
89. 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;50:1701105.
90. 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.
91. 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;23:1746-48.
92. Chang KC, Leung ECC, 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.
93. 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.
94. Häcker B, Schönfeld N, Krieger D, Otto-Knapp R, Hittel N, Pflugmacher P, et al. Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in MDR- and XDR-TB patients in a specialised tuberculosis treatment center in Berlin, Germany. *Eur Respir J* 2020;2000009.

95. Huerga H, Khan U, Bastard M, Mitnick CD, Lachenal N, Khan PY, et al. Safety and effectiveness outcomes from a 14-country cohort of patients with multi-drug resistant tuberculosis treated concomitantly with bedaquiline, delamanid, and other second-line drugs. *Clin Infect Dis* 2022;75:1307-14.
96. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB cohort. *Clin Infect Dis* 2022;75:1006-13.
97. 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* 2018;73:503-8.
98. Lee HH, Jo KW, Yim JJ, Jeon D, Kang H, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients treated sequentially with bedaquiline and delamanid. *Int J Infect Dis* 2020;98:478-85.
99. Kim CT, Kim TO, Shin HJ, Ko YC, Choe YH, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J* 2018;51:1702467.
100. 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;54:1900811.
101. Kang H, Jo KW, Jeon D, Yim JJ, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med* 2020;167:105956.
102. Hwang H, Kang H, Kwon YS, Jeon D, Shim TS, Yim JJ. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline or delamanid. *Clin Infect Dis* 2021;73:1362-9.
103. Donomae I, Gomi J, Horai Z, Kaida K, Kawai N, Kawamori Y, et al. Clinical studies of kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci* 1958;76:166-87.
104. Bowen JF, Jones JM, Nash ES, Riley EA, Simpson DG, McClement JH. Clinical experience with kanamycin in chronic pulmonary tuberculosis.

- Ann N Y Acad Sci 1958;76:163-5.
105. Yanagisawa K, Kanai K, Sato N, Hashimoto T, Takahashi H. Effects of kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. Ann N Y Acad Sci 1958;76:88-102.
 106. Steenken W Jr, Montalbino V, Thurston Jr. The antituberculous activity of kanamycin in vitro and in the experimental animal (guinea pig). Ann N Y Acad Sci 1958;76:103-8.
 107. Wright KW, Renzetti AD Jr, Lunn J, Bunn PA. Observations of the use of kanamycin in patients in a tuberculosis hospital. Ann N Y Acad Sci 1958;76:157-62.
 108. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med 2012;9:e1001300.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. 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 meta analysis. Clin Infect Dis 2016;62:887-95.
 113. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
 114. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for

- national programmes. 3rd ed. Geneva: WHO, 2003: WHO/CDS/TB/2003.313.
115. 류우진, 이은규, 권동원, 김상재, 홍영표. 국가결핵관리 체계내의 난치성 결핵환자(만성 배균자)의 운명. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 1995;42:11-8.
 116. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2014;2:321-38.
 117. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One* 2011;6:e17601.
 118. 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.
 119. University Health Corp. Comprehensive guidelines for TB and DR-TB care and support. Available from <http://www.thewhpc.org/resources/item/south-african-palliativecare-guidelines-for-tb>.
 120. Dheda K, Migliori GB. The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: is the time to bring back sanatoria now overdue? *Lancet* 2012;379: 773-5.
 121. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.
 122. 조경숙, 김나현. 우리나라 다제내성결핵 현황과 다제내성결핵 신약 사전 심사제 운영 현황. *주간 건강과 질병* 2017;10:1362-8.
 123. Kwon YS, Shin JE, Kang H, Jeon D, Yim JJ, Shim TS. Treatment outcomes of multidrug-resistant TB with selective use of new drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023;27:55-60.

IV 특수한 상황에서의 결핵치료

1. 임신 및 모유 수유시 결핵치료

권고요약

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

1. 임신부에서의 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} 임신부에서 결핵이 발병하여 효과적으로 치료 되지 못할 경우, 조기 출산, 저체중 신생아와 주산기 사망 가능성이 증가하고 이는 결핵의 중증도에 비례 하므로 임신부에서 결핵이 의심될 경우에는 진단을 위한 검사와 치료를 미루지 않아야 한다.^{3,4} 일차 항결핵제인 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드는 모두 태반을 통과 하지만 태아에 기형을 유발하지는 않는다. 임신부에서의 결핵 치료는 비임신 여성의 경우와 동일하다. 세계보건기구(WHO)는 임신부에서 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, 임신부가 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. 주요 결핵 약제의 임신 또는 수유중 사용에 대한 주의사항은 표 15에 정리하였다. 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, 리파부틴, 클로파지민은 안전성에 대해 검증되지 않았으므로 다른 약을 선택할 수 없을 경우에만 사용할 수 있다.⁸ 최근 개발되어 다제내성결핵치료를 위해 사용 중인 베다퀼린과 델라마니드의 안전성에 대한 자료는 아직 부족하다. 최근 South Africa에서 베다퀼린을 사용한 58명의 임신부가 포함 된 관찰연구가 발표되었다. 이 연구에서 임신 중 베다퀼린 사용은 태아의 저체중과 유의미한 연관성을 보였다. 하지만 그 외 태아 이상, 임신 결과 또는 산모의 치료 결과에 있어 저명한 차이는 관찰되지 않아 임신 중 베다퀼린 사용의 안정성에 대한 자료를 제시해 주었다.⁹

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 감염에서 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.

약제내성결핵으로 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. 주요 결핵 약제의 수유중 사용에 대한 주의사항은 표 15에 정리하였다.

표 15. 결핵 약제의 임신 및 수유 중에 대한 내용⁸

항결핵제	임신 중	수유 중	주의사항
Amikacin/ Streptomycin	선천성 난청 사례가 있어 사용을 피함	모유로 배설되어, 수유시 사용 주의필요	수유 환자에서 영유아 칸디다 감염과 설사 증상 모니터링
Levofloxacin/ Moxifloxacin	개(canine) 모델에서 관절염 보고 있으나 안전하게 사용된 다수의 관찰연구가 있음	제한적인 자료	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Pyrazinamide	안전하다고 여겨짐	모유로 전달	안전하다고 여겨짐
Ethambutol	안전하다고 여겨짐	모유로 전달	안전하다고 여겨짐
Rifampin	안전하다고 여겨짐	모유로 전달	안전하다고 여겨짐
Isoniazid	안전하다고 여겨짐	모유로 전달	안전하다고 여겨짐
Linezolid	동물 실험에서 고용량 사용 시 태아 손상 증가 보고, 제한적 임상 자료이나 직간접적 유해한 효과 보고 없음	소량 모유로 전달	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Clofazimine	제한적인 자료	모유로 전달 노출된 영아의 색소 침착 가능	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Cycloserine	검증자료 없음	모유로 전달	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Prothionamide	임신 중 TSH호르몬 이상 및 태아기형에 관한 보고로 사용을 피함	제한적 자료, 수유 중 약 20% 정도가 아기에게 전달	수유 환자에 사용 시 아기에게 비타민 B6 보충 필요
Bedaquiline	동물 실험에서 태아에 해로운 영향은 없으며, 제한적이지만 안전하게 사용된 관찰연구가 있음	모유에 상당량 축적되며, 수유 중인 영아는 모체와 동량의 베다퀸린 투여량을 받음	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Delamanid	동물 자료에서 기형 유발 증거는 없으며 제한적인 임상자료	모유로 전달, 일반적으로 수유 중 권장하지 않음.	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Pretomanid	검증된 임상자료 없음 동물 실험에서 독성 용량 사용 시 태아에 영향을 보임	모유로 전달	현재까지 권고되지 않음
PAS (<i>p</i> -aminosalicylic acid)	안정성 프로필은 알려져 있지 않음	일부 모유로 전달	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Imipenem- cilastatin	제한적인 자료	제한적인 자료	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
Meropenem	안전하다고 여겨짐	제한적인 자료	이식이 위험을 상회하는 경우 사용 가능

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 operational handbook on tuberculosis. Drug-resistant tuberculosis treatment. 2022 update/ Web annexes
9. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clinical infectious disease* 2021, 72(7):1158-1168.

2. 고형장기 이식 환자에서의 결핵치료

권고요약

- 고형장기 이식 환자에서 감수성 결핵의 치료는 일반 결핵과 같이 6개월 표준치료를 권고한다.(IA)
- 이식 후 복용하는 면역억제제와의 약제 상호작용이 우려될 시 리팜핀을 대신하여 리파부틴을 사용할 수 있다.(IIIB)

고형장기 이식 환자에게서 결핵 발병은 일반 인구에 비해 4-30배로 유의미하게 높다. 이것은 거부 반응 억제를 위해 복용하는 면역억제제가 환자의 T 세포 기능과 세포 매개 면역 반응에 영향을 미치기 때문이다. 이식 환자에게서 결핵 발병은 대부분 잠복결핵의 재활성화로 인해 발생하나, 공여자 매개 감염 또는 이식 후 새로운 감염으로도 발생한다.¹

결핵 발생은 주로 이식 후 1년 이내에 많으며, 공여자 매개 감염인 경우 이식 후 3개월 이내 주로 발생한다.¹ 이식 환자에서 결핵의 임상 양상은 일반 결핵 환자와 비교하여 비전형적인 경우가 많다. 발열이 주요 증상이며, 결핵의 삼중 후(triad)로 알려진 발열, 야간발한, 체중감소는 흔하지 않다.² 영상 의학적 소견 역시 공동형 보다는 국소침범, 좁쌀 형태, 폐 결절 그리고 흉수와 같이 다양한 형태로 나타난다.³ 대부분의 경우 폐 결핵으로 발생하나, 약 30%에서 폐 외 결핵으로 발생하며, 약 16%정도는 파종성 결핵의 형태로 발생한다.²

이식 환자에서 결핵의 치료는 일반 환자와 비교하여 어렵고, 치료 결과가 좋지 않다. 면역억제제와의 약제 상호작용과 약 독성으로 인해 약 1/3정도의 환자는 부작용을 경험하게 되고, 결핵이 없는 환자와 비교하여 이식편 기능장애와 거부 반응이 더 자주 일어난다. 이로 인해 이식환자에게서 결핵의 사망률은 6-22%까지 높게 보고되고 있다.¹

감수성 결핵의 치료는 일반 결핵 환자와 마찬가지로 6개월 표준 치료 (2RHEZ/4RHE)가 권고된다. 하지만, 면역억제제와의 약제 상호 작용과 결핵 약제의 간독성 위험으로 인해 일반 결핵 환자에 비해 신중한 접근이 필요하다. 첫 번째로, rifamycin은 약제 상호작용으로 인해 면역억제제의 혈중농도를 낮추어 거부반응

발생의 위험이 있다. rifamycin을 비롯한 주요결핵약제와 면역억제제와의 상호작용을 표 16에 정리하였다. 이러한 우려에도 대부분의 전문가들은 rifamycin 기반 치료를 권고한다. 다만, 약제 상호작용 위험이 높은 경우 상대적으로 약제 상호작용이 덜한 리파부틴을 대신하여 사용할 것을 권고하고 있다.

두 번째로, 일차 요법에 포함되는 이소니아지드와 피라진아미드는 간독성의 위험이 있다. 약제로 인한 간 손상은 이식 환자에게서 자주 일어나며, 특히 간이식 환자에서 높게 나타난다. 이에 간이식 환자에 있어 환자의 간질환 정도에 따라 피라진아미드 제외 조합, 이소니아지드와 피라진아미드 제외 조합 등을 고려해 보아야 한다. 또한 결핵 치료 전 기간 동안 간 기능에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.^{1-2,4} 치료 기간에 있어 9개월 연장치료를 하기도 하지만, 이것을 뒷받침할 만한 직접적인 증거는 부족하다. 다만, 이식 환자 중 치료하지 않은 HIV감염이 있는 경우 치료기간을 연장하는 것이 재발율을 낮추는 것으로 보고되어 9개월 연장 치료를 고려할 수 있다.¹ 또한, 공동을 동반한 폐결핵 환자에게서 2개월 치료 후 시행한 객담배양검사가 양성인 경우 9개월 연장 치료를 권고한다.^{2,4}

표 16. 면역억제제와 주요 결핵약제와의 약제 상호작용³⁾

면역억제제	Rifampin (RIF)	Isoniazid (INH)	Bedaquiline (BDQ)	Pretomanid (Pa)	Cycloserine (CS)	Clofazimine (CFZ)	Moxifloxacin /Levofloxacin	Linezolid
Corticosteroids	스테로이드의 혈청 농도 감소	INH의 혈청 농도 감소 가능	없음	없음	신경학적 부작용 관찰필요	없음	건염위험증가	없음
Cyclosporine A	Cyclosporine 혈청 농도 감소	Cyclosporine 혈청 농도 증가 가능	없음	없음	없음	Cyclosporine 혈청 농도 증가 가능	Cyclosporine 혈청 농도 증가 가능	없음
Tacrolimus	Tacrolimus 혈청 농도 감소	Tacrolimus 혈청 농도 증가 가능	QTc 연장 위험 증가	없음	없음	QTc 연장 위험 증가	없음	없음
Rapamycin /sirolimus	Sirolimus 혈청 농도 감소	Sirolimus 혈청 농도 증가 가능	없음	없음	없음	Sirolimus 혈청 농도 증가 가능	없음	없음
Mycophenolatemofetil	MMF 혈청 농도 감소	없음	없음	MMF 혈청 농도 증가 가능	없음	없음	MMF 혈청 농도 감소 가능	없음
Azathioprine	없음	없음	없음	없음	없음	없음	없음	골수억제 위험 증가

참고문헌

1. Ryan C, Stan H, Christine H, James CJ: Treatment of active tuberculosis in special populations. Canadian journal of respiratory, critical care, and sleep medicine 2022;6(S1):149-166.
2. Aruna KS, Nicole MT: Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American society of transplantation. Clinical Transplantation 2019;33:e13513
3. Curry international tuberculosis center, 3rd edition, comorbidities & special situations, 2022 updates.
4. Dragos B, Sandra MA, Fusun E, Jay AF, Delia G: The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2012;40:990-1013.

3. 간질환 환자의 결핵치료

권고요약

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

기준에 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. 따라서 간경변증 환자에게 활동성 결핵 치료를 시작할 때는 결핵 전문가와 상담하는 것이 좋다. 피라진아미드와 이소니아지드를 제외할 수 있는 간 보존 요법이 필요할 수 있다¹. 리팜핀은 약물로 인한 간 손상과 관련이 있지만 위험은 이소니아지드나 피라진아미드보다 현저히 낮다². 또한 리팜핀은 비재발 결핵 치료를 달성하는 데 중요한 약제이다. 따라서 리팜핀은 결핵치료에서 매우 중요한 약제로, 리팜핀은 대상성 간경변(Child-Pugh A) 환자에게 사용해 볼 수 있고, 명백한 간 대상부전(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서는 일반적으로 피하는 것이 좋다³. 이차 항결핵제 중에는 프로치온아미드, 파스가 간독성을 보일 수 있으나 일차 항결핵제에 비해 경미한 편이며, 아미노글리코사이드 주사제와 퀴놀론 그리고 시클로세린은 간독성을 잘 보이지 않는다. 퀴놀론 중, 특히 레보플록사신은 낮은 비율의 간독성으로 비대상성 간경변 환자에게 사용된다³. 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. 베타칼린은 간에서 대사되기 때문에 주의해서 사용해야 한다. 경증이나 중등도의 간질환에서 용량조절은 필요 없으나 중증의 간질환에서 적정 용량 및 간독성에 대해서 알려진 바가 적어 이익이 위험성보다 크다고 판단될 경우 사용을 고려한다. 텔라마이드는 경증의 간질환에서 용량 조절은 필요 없으나, 중등도 및 중증의 간질환에서는 권고되지 않는다⁴. 클로파지민은 부분적 간 대사가 일어나기 때문에 안전하지만 중증의 간질환에서는 주의해서 사용한다⁴.

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

- 만성 간질환의 임상적 증거가 없는 간염 바이러스 보균자, 급성 간염의 과거력, 알코올 중독자의 결핵 치료: 간질환이 없는 환자와 같이 표준요법으로 치료 하면서 간기능 변화에 대한 세심한 관찰이 필요하다. 알코올중독자는 금주시킨다.
- 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.
- 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 결핵 치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고하며 정기적인 간기능 검사가 필요하다.
- 간경변증 환자에게 활동성 결핵 치료를 시작할 때는 결핵 전문가와 상담하는 것이 좋다. 피라진 아미드와 이소니아지드를 제외할 수 있는 간 보존 요법이 필요할 수 있다³.
- 환자가 말기 간질환을 앓고 있으며, 생명을 위협하는 경우, 모든 간독성 약물을 피하는 것을 고려해야 한다. 사용해 볼수 있는 약물은 레보플록사신, 에탐부톨, 아미노글리코사이드 및 사이클로세린을 고려해 볼수 있으며, 리네졸리드, 베타칼린, 클로파지민이 추가대안이 될 수 있다⁵.

항결핵 효과가 가장 좋은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성의 위험성이 있지만 이들 약제를 모두 제외하고 치료 처방을 구성할 경우 치료 실패의

위험성이 크기 때문에 간독성에 대해서 주의 깊게 모니터링하면서 치료할 수 있다. 간질환이 심하지 않으면 이들 약제를 한두 가지 추가하여 간독성에 대해서 주의 깊게 모니터링하면서 치료할 수 있다. WHO와 미국흉부학회는 다음과 같은 항결핵제 조합을 제시하고 있다⁴⁻⁶. 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, 아미노글리코사이드주사제, 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, 아미노글리코사이드, 퀴놀론 등)를 투여할 수 있다.

고빌리루빈혈증과 항결핵 치료 사이의 연관성은 지금까지 밝혀지지 않았다. 1차 항결핵제 중 리팜핀만이 일반적으로 치료 첫 달에 발생하는 담즙정체와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 리팜핀은 주요 담즙염 수출 펌프를 억제하고 빌리루빈 섭취를 차단한다. 따라서 빌리루빈 수치가 높다면 리팜핀을 포함한 간독성 약제를 포함하여 치료를 시작하는 것이 꺼려지는 경향이 있으나, 현재까지 그 근거는 부족하다⁷.

참고문헌

1. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935-952. doi:10.1164/rccm.200510-1666ST.
2. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1472-1477. doi:10.1164/rccm.200206-626OC.
3. Canadian tuberculosis standard, 8th edition, chapter 10: Treatment of active tuberculosis in special populations. 2022.
4. WHO. Operational handbook on tuberculosis, Web Annexes. 2022.
5. Curry international tuberculosis center, 3th edition, comorbidities & special situations, 2022 update.
6. WHO. Treatment of tuberculosis guideline. Fourth edition. 2010.
7. 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. 신부전 환자의 결핵치료

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(III A).
- 투석 중인 환자는 모든 항결핵제를 투석 직후 투여한다(III A).

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 용량 및 , 약제의 부작용과 치료 효과를 면밀히 고려하여야 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 사용하며⁵ 에탐부톨은 약 80%가 신장에 의해 제거되므로⁶ 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 혈액투석에 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 17은 호주에서 발간한 신질환에서의 결핵치료 2021 지침 및⁷ 미국 ATS/CDC/IDSA에서 제시한 일차, 그리고 신약을 포함한 이차 항결핵제의 처방 지침과³, WHO 약물지침이다.⁸ 베다퀼린과 델라마니드는 경증이나 중등도의 신질환에서 용량의 조절은 필요 없으나 중증의 신질환에서 적정 용량 및 신독성에 대해서는 관련자료가 부족하여 주의하여 사용하되, 치료약제농도 모니터링(TDM)을 고려해볼 수 있다. 한편 클로파지민과 리네졸리드는 신기능에 따른 용량조절이 필요 없으며, 퀴놀론 약제중 레보플록사신은 신기능저하에 따른 약제 감량이 필요하나 목시플록사신은 신기능에 저하에 따른 용량조절이 필요없다.

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 권고하고 있으나,^{3,4} 국내 실정을 고려하여 신기능이 저하된 결핵 환자에서의 항결핵제의 혈중 약제 농도 측정이 필수는 아니다.

표 17. 혈액 투석 시의 항결핵제 투약 지침

항결핵제 및 표준용량	크레아티닌청소율(CrCl)에 따른 약물 조절			투석방식에 따른 약물 조절		비고
	30 - 60 mL/min	10 - 29 mL/min	<10 mL/min	혈액투석 (HD)	복막투석 (PD)	
Rifampin 10mg/kg/day 60mg까지	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	배설기간도 약물상호작용주의: 에-Tacrolimus, Cyclosporin 등
Isoniazid 5mg/kg/day 300mg까지	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	배설기간 신정환 환자에서 신경독성 위험도 증가로 pyridoxime 25mg/day 보조사용
Pyrazinamide 30 - 40mg/kg/day 15g for <50kg 2g for >50kg	조절 불필요	30 - 40mg/kg q48h	30 - 40mg/kg 3 times weekly	30 - 40mg/kg 3 times weekly (혈액투석후)	조절 불필요	배설기간, 식장
Ethambutol 15mg/kg/day	조절 불필요	7.5 - 15mg/kg q48h	15mg/kg q48h	15mg/kg 3 times weekly (혈액투석후)	15mg/kg q48h	배설: 식장 신정환 환자에서 눈 독성에 유의할 것
Levofloxacin 750-1,000mg/day (15-20mg/kg/day once daily)	CrCl>50 750-1,000mg q24hr	CrCl 20-49 750-1,000mg q48hr	CrCl <20 750mg xl, then 500mg q48hr	750mg xl, then 500mg q48hr	750mg xl, then 500mg q48hr	참고문헌: The Sanford guide ·ATS: 신기능저하시 3회/주 ·2022 WHO: CrCl<30 경우 750-1000mg 3회/주
Moxifloxacin 40mg/day (10-15mg/kg/day once daily)	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	배설: 간담도, 일부 신장
Bedaquiline 400mg daily for 2 weeks 200mg thrice weekly thereafter (children > 6 yr and weight 15 - 30kg 성인의 정반용량 사용가능) (200 mgid 32wk then 100 mg)	조절 불필요	주의하여 사용하고, TDM 고려	주의하여 사용하고, TDM 고려	주의하여 사용하고, TDM 고려	주의하여 사용하고, TDM 고려	관강기: 5.5개월 배설: 대변, 소량 신장 약간의(mild to moderate)신기는 저하에서 용량조절 필요하지 않으며, 중증 신기는 저하에서 유의할 것 ·ATS: 신기능저하 시 용량조절 필요없음
Delamanid 100mg twice daily (>6 yr and 20 - 34kg: 50mg twice daily, 3-5 yr and 10-20 kg: 25mg twice daily)	조절 불필요	조절 불필요, 유의할 것	유의 또는 사용하지 않 것	조절 불필요	조절 불필요	·ATS : 약간의(mild to moderate) 신기는 저하에서 용량조절이 필요하지 않으나, 중증 신기는 저하에서는 유의할 것 ·2022 WHO: 중증 신기능저하에서는 사용하지 말 것
Clazamine 100 mg daily (child<2-5mg/kg/d)	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	
Linezolid 600mg/day (>12 yr: 10mg/kg 600 or 600mg) <12 yr: 5 - 9kg: 15mg/kg ;10 - 23kg: 12mg/kg ; >23 kg: 10 mg/kg)	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	조절 불필요	배설기간, 일부 신장 신정환 환자에서는 혈외화석 및 신경독성 증가하여 위험을 줄이기 위해 TDM 고려할 수 있음

항결핵제 및 표준용량	크레아티닌청소용(CCL)에 따른 약물 조절			부서방식에 따른 약물 조절		비고
	30 - 60 mL/min	10 - 29 mL/min	<10 mL/min	혈액투석 (HD)	투석투석 (PD)	
Prothionamide 15 - 20mg/kg/day in divided doses (250-500mg once or twice daily)	조절 불필요	조절 불필요	250mg q12h	250mg q12h	250mg q12h	배설: 간 폐쇄: 간 폐쇄: 신장 신장환자 사용 시 유의한 신장독성 증가 *ATS: 신기능저하환자에서 250mg/일로 시작하고 TDM *2022 WHO: 신기능저하시 250mg-500mg/일, 주3회
Cycloserine (250-750mg/day) 10 - 20mg/kg/day in divided doses	250mg q12h	250mg q24h	250mg q24h	250mg q24h 혈액투석후	250mg q24h	폐쇄: 신장 신장환자 사용 시 유의한 신장독성 증가 *ATS: 신기능저하시 용량조정 필요있음 *2022 WHO: 조절 불필요
Para-aminosalicylic Acid (PAS) 8-12g/day in divided doses (4g, 2-3 times) (child 20 - 30mg/kg/day in two divided doses)	조절 불필요	4g q12h	4g q12h	4g q12h	4g q12h	폐쇄: 신장 신장환자 사용 시 용량조정 필요있음 *2022 WHO: 조절 불필요
Imipenem-cilastatin 1,000mg 3-4 times/d (child 15 - 25 mg/kg/dose 4 times/d)	CCL 30-60: 300mg q8hr or 500mg q8hr	CCL 15-30: 200mg q8hr or 500mg q12hr	CCL 15-30: 200mg q8hr or 500mg q8hr	200mg q8hr or 500mg q12hr	125-250mg q12hr	참고문헌: The Sanford guide *ATS: 신기능저하시 투여 횟수 축소 *2022 WHO: CCL20-40 750mg q12hr CCL<20 500mg q12hr
Meropenem 1gm IV q 8hr (child20-40mg/kg/d 3times/d) Cavulanate:250mg 3 times/d (child25mg/kg/d 3times/d) (component of amoxicillin - clavulanate) for coadministration with carbapenems (imipenem - cilastatin and meropenem)	CCL 50-90: 1gm IV q8hr	CCL 25-50: 1gm q12hr CCL 10-25: 0.5gm q12hr	CCL <10: 0.5gm q24hr	0.5gm q24hr		참고문헌: The Sanford guide *ATS: 신기능저하시 투여 횟수 축소 *2022 WHO: CCL20-40: 750mg q12hr CCL<20: 500mg q12hr
Streptomycin 15mg/kg/day Amikacin 15mg/kg/day Capreomycin 15mg/kg/day	혈장 trough 레벨을 달성하기 위하여 투여간격으로 보정하여 15mg/kg 용량으로 개별화하여 투여					신장환자에서 주의하여 사용 배설: 신장 약물용량 조절 필요(TDM필요) *ATS: 신기능 저하환자에서 15-mg/kg, 2-3times/주 *2022 WHO: 12 - 15 mg/kg, 2-3times/주
Pretomanid 200mg once daily (식사와 같이)						*2022 WHO web 신장환 환자에서 안정성, 효과 및 약동학적 증가는 확립되지 않았음.

* The Sanford guide: The Sanford to antimicrobial Therapy 2023, 53rd edition
 * ATS: Nahid P, Mase SF, Migliori GE, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019;201(10):e93-e142
 * 2022 WHO: World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-susceptible tuberculosis treatment 2022 update Web Annexes. 2022.

참고문헌

1. Guidance. NfHaCE. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. London: Royal College of Physicians (UK). 2011.
2. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis.* 1996;77(1):37-42.
3. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142.
4. British Thoracic Society Standards of Care C, Joint Tuberculosis C, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, 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):557-70.
5. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron.* 1993;64(2):169-81.
6. Strauss I, Erhardt F. Ethambutol absorption, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis. *Chemotherapy.* 1970;15(3):148-57.
7. Queensland Government. Treatment of tuberculosis in renal disease-Guidelines, Version 4.0. the State of Queensland (Queensland Health). July 2021.
8. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-susceptible tuberculosis treatment 2022 update Web Annexes. 2022.

V

사람면역결핍바이러스 감염과 결핵

한국에서 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염은 1985년 첫 진단 이후 최근에는 매년 1,000명 전후로 진단되고 있으며 2022년 말 기준 내국인 생존감염인은 15,880명이다. 결핵은 HIV 감염인에서 발생하는 주요한 기회감염 질환 중의 하나로서, 한국에서 HIV와 결핵의 동시 감염은 2005년 인구 10만명 당 0.095였고¹, 1998-2010년 사이의 연구에서는 HIV 100 patient-year 당 1.19였다². 효과적인 항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)와 일반 인구에서의 발생감소로 인하여 결핵 동시 발생이 낮아지는 추세인 것으로 보이며, HIV 감염에서 결핵 발생은 CD4 림프구수와 반비례로 상관관계가 있다. 임상발현은 CD4 림프구수 200/mm³ 미만에서는 폐외 결핵이 더 흔하고 발열과 같은 전신증상이 많으며, 폐결핵의 경우에는 비전형적인 영상소견을 보이는 경향이 있어 임상적 진단에 주의가 필요하다. CD4 림프구수가 낮은 상태에서는 면역반응의 저하로 임상적 발현이 명확하지 않던 결핵이 ART를 시작한 후 면역기능의 회복에 따라 임상발현이 뚜렷한 결핵으로 진단될 수 있다(unmasking TB). 결핵의 동시 발생이 HIV의 혈중 농도를 더 높이고 HIV 질환이 더 빠르게 진행시킬 수 있다.

1. HIV 감염인의 결핵 치료

권고요약

- HIV 감염인에서 결핵치료는 HIV 비감염인에서의 결핵치료와 동일한 원칙을 적용한다(IA).
- HIV 감염인에서 결핵이 진단되면 결핵치료는 즉시 시작한다(IIIA).
- 결핵이 진단된 HIV 감염인에서의 ART 시작 시기는 다음과 같다:
 - CD4 림프구수 < 50/mm³ 환자: 결핵약제 시작 후 2주, 늦어도 4주 이내에 시작(IA)
 - CD4 림프구수 ≥ 50/mm³ 환자: 결핵약제 시작 8주 이내에 시작하되 가능한 조기에 투여(IA)
 - HIV 감염 임신부: 가능한 빨리 시작(IIIA)
 - 결핵성 수막염: 결핵약제 시작 후 8주까지 ART 보류할 수 있지만 조기 투여 및 부작용 집중관찰 고려 가능(IIIA)
- Rifamycin은 ART 약제와 약물상호작용의 가능성이 높으므로 사용하고자 하는 개별 약제 사이의 상호작용의 정도 및 조절 방법을 검토해야 한다(IA).
- 면역재구성염증증후군(IRIS) 발생 고위험군에서는 IRIS 예방을 위해 prednisone 4주 투여를 고려한다(IA).
- 중증 IRIS의 치료에는 스테로이드 사용을 고려한다(IA).

HIV 감염인에서 결핵치료는 HIV 비감염인에서의 치료원칙과 같은 원칙에 따라 시행하며 초기 4제 표준요법을 포함한다^{3,4}. HIV 감염에서의 약제감수성 결핵에 대한 최적의 치료기간에 대한 근거는 불완전하지만 6개월치료를 표준으로 한다. HIV 감염인에서 결핵 치료를 시작할 때에는 다음의 요소들에 대한 고려가 필요하다; ① 치료 시작 시기, ② rifamycin과 ART 약제 사이의 약물상호작용 가능성, ③ ART 약제와 결핵약제 동시 투여시 간독성과 신경병증과 같은 독성의 추가적 발생 위험성, ④ ART 시작 후 면역반응 회복에 따른 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)의 발생.

1. ART를 받고 있는 HIV 감염인

ART 투약 중인 HIV 감염인에서 결핵이 진단되면 즉시 적절한 결핵치료를 시작한다^{3,4}. ART 동시 치료는 환자의 생존율을 높이고 기회감염의 위험을 감소시키므로 결핵치료 종료시까지 중단하지 않는다. 결핵약제와 ART 약제 사이의 약물상호작용에 의해 상호간의 혈중농도가 현저히 변할 수 있으므로 주의해서 약제의 종류와 용량을 선택하며, 특히 rifamycin은 상호작용이 많으므로 주의가 필요하다.

2. ART를 받고 있지 않는 HIV 감염인

면역저하가 진행된 HIV 감염인에서의 결핵은 빠르게 치명적일 수 있으므로 HIV 감염인에서 결핵이 진단되면 즉시 먼저 결핵치료를 시작해야 한다^{3,4}. 결핵치료를 시작한 HIV 감염인에서 결핵치료와 동시에 ART를 시작하는 것이 생존율을 향상시키며⁵, 추가적인 기회감염의 위험성을 줄이고⁶, 항바이러스 효과를 극대화시킬 수 있으며⁷, 결핵 치료의 결과를 향상시킬 수 있다⁸. 반면, ART를 조기에 시작하는 것은 IRIS 발생 위험을 증가시키므로⁹, 결핵치료와 동시에 ART를 시작하되 세부적인 시기는 환자의 면역상태(CD4 림프구수), 임신 여부, 중추신경계 결핵의 여부에 따라 결정한다.

최적의 ART 시작 시점을 평가하기 위한 무작위연구들을 통해서^{5-7,10}, CD4 림프구수 < 50mm³인 경우에는 결핵약제 시작 후 2주 이내에 ART를 시작하되 늦어도 4주 이내에 하는 것이 HIV와 관련된 합병증이나 사망률을 유의하게 낮출 수 있었다. CD4 림프구수 ≥ 50mm³인 경우에는 결핵약제 시작 2주 내에 ART를 시작하는 것이 8-12주에 시작하는 것에 비해서 더 효과적이지는 않았으나, 조기에 투여하는 것이 부가적인 위해를 일으키지 않았고 조기 투여의 장점이 많기 때문에, 결핵치료 시작 후 8주 이내에 ART를 시작하되 가능한 조기에 투여하도록 권고한다⁴.

반면, 결핵성 수막염의 경우 베트남에서 시행한 무작위연구(N=253)에서 ART를 진단 후 1주 이내에 시작한 환자군과 2개월에 시작한 환자군을 비교했을 양 군에서 사망률은 비슷했으나 조기 투여 환자군에서 부작용의 빈도와 중증도가 유의하게 높았기 때문에¹¹ ART 시작 시기를 결핵치료 시작 8주 이후로 늦추는 것을 권고

하였다. 그러나 이러한 연구결과를 일반화하기에는 근거가 부족하고 조기 ART 시작의 장점 때문에 전문가그룹 의견으로서 약제부작용과 중추신경계 합병증에 대한 집중관찰이 가능하다면 2주에서 8주 내에, 특히 CD4 림프구수가 50mm³ 미만으로 면역저하가 진행된 경우에는 결핵치료 시작 2주 내에 ART를 시작하는 것을 권고하고 있다⁴. 활동성 결핵이 있는 모든 HIV 감염 임신부는 가능한 조기에 ART를 시작해야 하는데, 임신부의 HIV 치료뿐만 아니라 태아로의 HIV 전파를 막기 위해 필요하다. ART의 선택은 임신에서의 효과와 안정성에 기반해서 ART 약제와 rifamycin의 약제상호작용을 고려해야 한다.

3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호작용

Rifamycin 계열의 약제(Rifampin, rifabutin, rifapentine)는 cytochrome P450과 UGT1A1 효소의 활성을 유도하기 때문에 ART 약제와 rifamycin을 동시에 사용할 때 두 약제의 종류 선택과 용량 조절에 대한 고려가 필요하다. Rifamycin은 감수성 결핵에서 단기표준치료의 핵심적인 약제이므로 가능한 제외가 아닌 조절을 통해서 1차 치료제에 포함되도록 한다. 약물상호작용을 고려하여 용량이 조정되어 투약되는 ART 약제와 결핵약제는 투여가 불규칙할 경우 결과적으로 저용량이나 과용량이 될 수 있으므로 투약 순응도를 확인해야 한다.

가. 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소억제제

(nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI)

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), abacavir, emtricitabine, and lamivudine 등은 rifampin과 병용시 용량조정이 필요하지 않다. Tenofovir alafenamide(TAF)는 TDF보다 약제상호작용의 가능성이 높고 근거자료가 불충분하므로 주의가 필요하다. TDF 또는 TAF 와 rifabutin과의 병합사용은 근거자료가 불충분하여 추천되지 않는다.

나. 비뉴클레오시드 역전사효소억제제

(Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)

Efavirenz와 rifampin 사이에는 약제상호작용이 드물기 때문에 rifampin을 포함하는 결핵치료를 받고 있는 HIV감염인에서 efavirenz 사용이 선호(1일 600mg)된다. Doravirine, etravirine 또는 rilpivirine과 rifampin의 병용은 추천되지 않으나, rifampin 대신 rifabutin을 사용하는 경우 doravirine 용량은 1일 100mg 1회에서 100mg 2회로 증량하여 사용할 수 있다.

다. 인테그라제 염색분체 전달 억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)

Rifamycin 사용자에서 efavirenz 대안으로 INSTI가 사용될 수 있으나 ART 약제별로 혈중농도 감소의 정도가 다르므로 개별적으로 적용 가능성이 다르다. Rifabutin은 CYP3A4 효소의 활성유도가 상대적으로 낮으므로 PI 또는 INSTI를 포함하는 ART를 시행하는 경우 rifampin 대신 사용할 수 있어 raltegravir(통상 용량 400mg 1일 2회), Dolutegravir(통상용량 50mg 1일 1회)는 rifabutin과 병용하면 용량조정이 필요하지 않으나, rifampin과 병용하면 각각 800mg 1일 2회, 50mg 1일 2회로 증량이 필요하다. Bictegravir, elvitegravir/cobicistat는 rifamycin과 병용하지 않으나 경구 cabotegravir는 rifabutin과 병용 가능하다.

라. HIV 단백분해효소억제제(HIV Protease Inhibitor, PI)

Rifampin은 PI의 혈중농도를 현저하게 낮추므로 동시투여는 권고하지 않으며, PI의 용량을 증량하여 투여를 고려할 수 있으나 혈중농도의 불안정성과 증량에 따른 간독성의 위험으로 주의가 필요하다. Rifampin 대신 rifabutin을 사용할 수 있으나 오히려 PI가 rifabutin의 혈중농도를 증가시키므로 rifabutin 용량을 300mg에서 150mg으로 감량하여 사용하고 포도막염과 호중구감소 같은 부작용 발생 여부를 확인한다.

표 18. Rifamycin과 ART 약제의 약물상호작용에 따른 투여 권고 사항

Rifamycin	ART 약제	일일 투여 용량
Rifampin	HIV PIs, DOR, ETR, RPV, BIC, CAB, EVG/c	추천하지 않음
	TAF	주의하여 사용
	그 외의 모든 ART 약제	10 mg/kg (통상용량 600 mg)
Rifabutin	PI/COBI, TAF, RPV(주사), BIC, CAB, EVG/c	추천하지 않음
	DTG, RAL, DOR, EFV, RPV(경구)	5 mg/kg (통상용량 300 mg)
	HIV PIs/RTV	150 mg daily
	EFV	450 - 600 mg

* ARTV=antiretroviral therapy, BIC=bictegravir, CAB=cabotegravir, COBI=cobicistat, DOR=doravirine, DTG=dolutegravir, EFV=efavirenz, ETR=etravirine, EVG/c=elvitegravir/cobicistat, MVC=maraviroc, PI=protease inhibitor, RAL=raltegravir, RPV=rilpivirine, RTV=ritonavir, TAF=tenofovir alafenamide.

4. 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

HIV 감염인에서 결핵과 관련된 IRIS는 ART를 받지 않던 상황에서 결핵이 진단되어 결핵치료를 시작한 후 연이어 ART 시작하였을때 면역반응의 활성화에 따라 증상이 오히려 악화되어 보이는 paradoxical TB-associated IRIS와, 결핵이 진단되지 않은 상태에서 ART를 시작하였으나 면역반응이 증가되면서 초기 임상발현이 없거나 미약하였던 결핵병변에서 염증반응의 증가로 임상발현이 저명해져서 결핵으로 진단되는 unmasking TB-associated IRIS로 구분할 수 있다¹². HIV 감염인에서 ART 시작 후에 발생하는 IRIS는 결핵항원에 대한 면역반응이 회복되어 발생하는 것으로서, HIV에 감염된 결핵 환자의 8-40%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다^{9,13,14}. 그러나, IRIS가 의심되는 상황에서는 약제내성결핵, 투약 순응도 저하, 2차 감염, 결핵진단의 오류 등에 의한 상태 악화여부를 우선 감별해야 한다. IRIS 발생의 예측인자로는 기저 CD4 림프구수가 50/mm³ 미만, ART 시작 후의 높은 CD4 림프구수 상승, ART 시작 전후 혈청 HIV 역가 감소가 현저한 경우, 중증의 결핵, 결핵치료와 ART를 시작한 시점이 30일 이내 등이 알려져 있다^{9,13,14}.

예방적 측면에서는, CD4 림프구수 100/mm³ 이하이고 결핵치료 시작 30일 이내에 ART를 시작하는 IRIS 고위험군에서는 선제적인 prednisone 4주(40mg/일 2주 + 20mg/일 2주) 투여가 IRIS를 감소시킬 수 있으므로 적극 고려한다¹⁵. IRIS가 발생한

경우 치료는, 환자의 상황에 따라 개별적으로 대처하되 가능한 결핵치료와 ART는 지속되어야 한다. 경증에서는 증상 완화를 위해 비스테로이드 소염제를 사용할 수 있고, 중증의 IRIS에는 고용량의 스테로이드(prednisone, 1mg/kg/day)를 1-4주 동안 사용하되 호전양상에 따라서 스테로이드의 사용기간과 감량 정도를 조절할 수 있다.

참고문헌

1. 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.
2. 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;28:374-7.
3. 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.
4. Panel on guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>. Accessed October 2023.
5. 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;362:697- 706.
6. 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;365:1482- 91.
7. 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;365:1471-81.

8. 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: 1199-206.
9. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4(1):16-21.
10. 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;365:1492-501.
11. 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;52:1374-83.
12. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:516-23.
13. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;53:357-63.
14. 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;21:335-41.
15. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med* 2018; 379:1915-25.

2. HIV 감염인의 잠복결핵감염

HIV에 감염되지 않은 사람이 잠복결핵감염(LTBI) 상태라면 평생 동안 5-10%에서 활동성 결핵이 발생하는 반면, HIV 감염인에서는 매년 10%에서 활동성 결핵이 발생한다¹. HIV 감염에서 LTBI를 진단하고 치료하는 것은 활동성 결핵의 발생을 예방할 수 있고, 결핵의 전파를 줄일 수 있는데, LTBI을 치료함으로써 활동성 결핵을 62% 감소시키고 사망률은 26% 감소시킬 수 있었다¹.

권고요약

- HIV 감염인은 잠복결핵감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다(IA).
- HIV 감염인에서 CD4 림프구 수가 200/mm³ 미만이고 잠복결핵검사가 음성이면 CD4 림프구 수가 200/mm³ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복한다(IIA).
- HIV 감염인에서의 LTBI는 적극 치료한다(IA).
- LTBI에 대한 치료법으로 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIA)을 권고하나, 이소니아지드 9개월 요법(9H, IB)도 선택적으로 고려할 수 있다.
- Rifamycin 약제를 선택할 경우 환자에게 동시에 투여되는 ART 약제와의 약물상호작용을 고려하여 약제 또는 용량을 조정해야 한다(IA).

1. 잠복결핵감염의 진단

HIV 감염이 진단된 모든 사람에게 LTBI를 진단하기 위해 잠복결핵감염 검사를 권고한다. 결핵감염검사로 IGRA 혹은 TST를 시행한다. TST의 경우 주사 후 48-72시간 사이에 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 림프구 수가 200/mm³ 미만이고 검사 결과가 음성이었다면 CD4 림프구수가 200/mm³ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복한다. 일반적으로 초기 검사에서 음성인 HIV 감염인에서 지속적인 결핵감염의 위험요인이 있지 않다면 매년 잠복결핵감염 추적검사를 추천하지는 않으나 국내의 경우에는 판단할 수 있는 근거자료가 부족하다.

2. 잠복결핵감염의 치료

HIV 감염인에서 잠복결핵감염 검사가 양성이고 활동성 결핵의 증거가 없으면서 과거 활동성 결핵이나 잠복결핵감염으로 치료받은 경우가 아니거나, 잠복결핵감염 검사의 결과와 상관없이 전염성 결핵환자와 밀접접촉한 경우에는 LTBI를 치료해야 한다. 치료제로는 isoniazid와 rifapentine의 12주 병합요법 또는 isoniazid와 rifampin의 3개월 병합요법을 우선적으로 추천한다. Isoniazid와 rifapentine 1주 1회씩 12주간의 병합투여는 isoniazid 9개월 요법과 동등한 효과를 보이면서 순응도를 높이는 장점이 있다². Isoniazid와 rifampin 1일 1회씩 3개월간의 병합요법도 isoniazid 6개월 요법에 상응하는 효과를 기대할 수 있는 단기요법이다^{3,4}. 그 외의 대안으로는, 전통적으로 사용해 온 isoniazid 1일 1회 9개월 요법이 있다. Isoniazid 단독요법은 오랜 임상경험으로 인하여 그 효과가 잘 알려져 있으며 ART 약제와의 상호작용이 적어 약제 조정이 필요하지 않다. Isoniazid를 사용하는 경우에는 말초신경병증의 예방을 위해 pyridoxine 25-50mg을 같이 투여한다. 9개월 투여가 어려운 경우에는 6개월 투여로 단축할 수 있으나 효과의 감소를 보일 수 있다. Isoniazid에 부작용이 있거나, isoniazid 내성균의 가능성이 있는 경우에는 rifampin 4개월 요법을 고려한다. Isoniazid와 rifapentine 1일 1회씩 4주 요법도 대안이 될 수 있다. 다만, 국내에서는 rifapentine이 아직 도입되지 않았고 국내 임상연구결과에서 안전성에 대한 우려가 있어 12주 병합요법을 선택할 수 없다. Rifapentine을 근간으로 하는 12주 요법의 국내 수용을 위해서는 추가 연구와 검토가 필요하다. Rifabutin 단독요법은 근거가 부족하고, rifampin과 pyrazinamide 병합요법은 중증 간독성으로 인하여 추천되지 않는다. 잠복결핵감염의 치료에 있어서도 기존에 투여 중인 HIV 관련 약제로 인하여 약물부작용의 가능성이 높고 약물상호작용이 있으므로 주의가 필요하다. Rifamycin 계열의 약제를 사용하는 경우에는 활동성 결핵치료에서와 마찬가지로 ART 약제 또는 rifamycin의 용량 조절이나 약제변경이 필요할 수 있다.

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. 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- coinfectd persons. AIDS. 2016;30:1607-15.
3. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi 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;337:801-8.
4. 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;365:11-20.

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. 2022년 결핵환자 신고현황 연보에 따르면 2011년까지 폐외 결핵이 차지하는 비율이 19%로 꾸준히 증가하다가 이 후 점차 비율이 감소하여 2022년에는 전체 결핵환자 중에서 폐외 결핵이 차지하는 비율이 8%로 보고하고 있다. 국내 폐외 결핵의 호발 장기는 흉막, 림프절, 복부, 뼈 및 관절, 중추신경계, 비뇨생식기 등의 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 면역기능저하 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 된다.⁸ 최근 meta 분석에서는 림프절 생검 검체에서 민감도가 84%, 뼈 생검 검체에서는 민감도가 96%, 뇌척수액에서는 민감도가 60%, 흉수에서는 민감도가 30%정도로 보고하였다.⁹ 특히, 폐외 결핵의 경우 조직의 양이 많지 않거나, 획득이 쉽지 않아서 배양이 되지 않는 경우가 많아서 약제 내성 여부를 알기가 어려운데, Xpert MTB/RIF 검사를 활용할 경우 다제내성결핵을 배제할

수 있는 잇점이 있다. 최근 우리나라에서 시행한 연구에서도 폐외 결핵에서 Xpert MTB/RFP의 민감도 68%, 특이도 98%로 보고하였다.¹⁰

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.¹¹ 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,¹² 폐결핵 환자와 비슷하다는 보고도 있다.¹² 최근 국내의 한 대학병원에서 시행한 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성률에 관한 연구에 따르면 한가지 약제이상내성인 경우가 8.9%이고 다제내성인 경우가 1.8%로 보고하여¹⁴ 국내 전체 환자에서 약제 내성률과 비교해 본다면 비슷하거나 다소 낮은 것으로 나타났다. 그러나, 2019년에 발표한 국내 7개 다기관 연구에서 폐외 결핵에서 INH 내성률은 10.1%, RFP 내성률은 3.9%, 다제 내성률은 3.3%로 보고하였고, 폐 결핵과 비교했을 때 내성률이 유사한 것으로 보고하였다.¹⁵

폐외 결핵의 치료원칙은 폐결핵과 같다. 폐외 결핵이 의심되고 중증 혹은 급격히 진행되는 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 Disease Control and Prevention Agency. Auunual report on the notified tuberculosis in Korea, 2022. 2023.
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. Gong X, He Y, Zhou K, Hua Y, Li Y. Efficacy of Xpert in tuberculosis diagnosis based on various specimens: a systemic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13:1149741
10. 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.
11. 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.
12. 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
13. 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
 14. 조오현, 박기호, 박성연 등. 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성. 감염과 화학요법 2011;43:258-61
 15. Mok J, Kang BH, Kim HJ, et al. Drug resistance in extra-pulmonary tuberculosis in South Korea: comparison with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2019; 23:151-6

2. 결핵성 흉막염

권고요약

- 일측성 흉수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(III B).
- 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양검사를 시행해야 한다(II A).
- 림프구가 우세 염증세포인 삼출성 흉수에서 흉수 adenosine deaminase (ADA) >40 IU/L이고, ADA가 증가할 수 있는 다른 동반 질환이 없다면 결핵성 흉수의 가능성이 크다(II A).
- 결핵성 흉막염은 폐결핵과 동일하게 6개월 표준치료가 권고된다(II A).
- 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(II C).

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(III B).

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 노란 빛을 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 있다³. 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) > 40 IU/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 >70 IU/L일 경우 결핵성 흉막염의 가능성을 강력히 시사하며 <40 IU/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, 양성 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(IIIC).

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 YQ, Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ. Diagnostic accuracy of T-cell interferon-gamma 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(IIID), 주기기관지를 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(III A). 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 폐사를 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(III D), 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(III C).

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(III B). 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, 복강 내 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 촉진되지 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} 또한, 최근에 개발된

Xpert MTB/RIF 검사를 생검 조직에서 시행하는 경우 민감도를 더 높일 수 있고, 약제 내성 여부도 알 수 있으므로 같이 시행하는 것이 진단에 도움이 된다. 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 약제감수성 검사를 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 피부 반응검사(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, 림프절이 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 100 person-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 6 mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사를 권고한다(IIIB).
- 결핵성 수막염의 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액에서 Xpert MTB/RIF 검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사의 낮은 민감도로 인하여 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IIID).
- 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량이 권고된다(IIIB).
- 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 처방하고, 약제감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10 개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIIB).
- 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($100-1,000 \text{ cells/mm}^3$) 림프구 증가를 보이는 경우가 많다. 당 감소(<50 or 40 mg/dL 또는 ratio of CSF to blood glucose $<0.4-0.5$), 단백 증가($150-500 \text{ mg/dL}$)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(IIIB).

최근에 발표된 메타분석에 따르면 결핵성 수막염 진단에서 결핵균 핵산증폭 검사의 민감도는 56%, 특이도는 98%였다.⁴ 그러므로, 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액 결핵균 핵산증폭 검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사로 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IIID). 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 최근에 개발된 Xpert MTB/RIF Ultra의 경우 결핵성 뇌수막염이 의심되는 환자에서 민감도가 47-77%로 보고하여, 기존의 Xpert MTB/RIF 민감도 40-56% 보다 다소 높은 것으로 보고되어 향후 우리나라에 사용이 가능해질 경우 뇌수막염 진단에 도움이 될 것으로 기대한다.⁶

Adenosine deaminase (ADA)는 5-10 IU/L를 결정점으로 했을 때 민감도가 44-100%, 특이도가 75-100%로 연구에 따라서 다양하게 보고되고 있다.⁷ 그러나, 뇌척수액에서 ADA는 신경브루셀라증, 신경리스테리아증, 림프종 등에서도 상승할 수 있어 위양성이 문제가 될 수 있으므로 해석이 주의가 필요하다. 또한 IGRA는 결핵성 뇌수막염 환자에서는 다른 폐외 결핵에 비해서 민감도 떨어지기 때문에 해석에 주의가 필요하다.⁸

결핵성 수막염에서 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIIB). 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 목시플록사신을 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 한국회귀의약품센터를 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(II).

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(IIIB).

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. Donovan J, Cresswell FV, Thuong NTT, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of tuberculous meningitis: a small step forward. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2002-5
7. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243-61.
8. 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.
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. Intensified 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(IA).

결핵성 복막염은 전체 결핵환자의 약 0.5-1%에서 발생한다.¹ 복수 검사에서는 95% 이상의 환자에서 단백 2.5-3.0 gm/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 36-40 IU/L로 했을 때 민감도가 100%, 특이도가 97%로 결핵성 복막염 진단에 유용하게 활용할 수 있음을 보고하였다.³ 특히, 간경화 환자에서는 ADA를 27 U/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(IA).

참고문헌

1. Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed.
2. Wolfe JHN, et al. Tuberculous peritonitis and role of diagnostic laparoscopy. *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 bilateral diffuse reticulonodular 형태의 병변으로 나타날 수 있다. 최근 일개 대학병원에서 수행한 연구에서 좁쌀 결핵으로 최종 진단된 환자 중 약 10%에서는 초기에 비전형적인 CT 소견으로 진단을 의심하지 못하여 늦게 진단된 것으로 보고하였다.² 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.³ 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,⁴ 아직 좁쌀 결핵이 의심되는 경우 이 검사의 민감도에 대한 연구는 부족하다. 일반적으로 좁쌀 결핵에서는 투베르쿨린 피부반응검사 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,⁵ 다른 연구에서 T-SPOT.TB test의 민감도가 90-93%로 높게 나타나서 진단을 배제하는 데 유용할 수 있다고

보고하였다.^{6,7} 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. Choe J, Jung KH, Park JH, Kim SH, Kim MY. Clinical and radiologic characteristics of radiologically missed military tuberculosis. *Med* 2021; 100:e23833
3. Jin SM, Lee HJ, Park EA, et al. Frequency and predictors of military tuberculosis in patients with military pulmonary nodules in South Korea: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008;8:160
4. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15
5. 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 military tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2014;58:986-9
6. 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
7. 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 진행되는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다(IIIB).

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, 척수 압박으로 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 양성률이 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 진행되는 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 약제 투과율이 낮을 수 있다는 우려 때문이다.¹⁻³ 그러나, 현재까지 9개월 치료가 6개월 치료보다 우월하다는 증거는 부족하다. 그러므로, 골 및 관절 결핵은 6-9개월의 치료가 권고된다(III A).⁷ 그러나, 보다 장기 치료를 선호하는 의견도 있으므로 필요에 따라서 치료기간을 연장할 수 있다. 항결핵제에 반응이 없고 감염이 진행되는 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 진행되는 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 비뇨기계적 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 신 실질을 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 중격동 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(serosanguinous) 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 진단 방법으로 결핵균 핵산증폭검사는 민감도 75%, 특이도 100%, 양성 예측치 100%, 음성 예측치 95%였고, ADA는 ≥ 40 U/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. Tuberculous 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, Burgess LJ, Louw VJ, et al. Experience with adjuvant corticosteroids in managing 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

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징

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.

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. 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 양상이며³ 대부분 투베르쿨린 피부반응검사(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.

가. 림프절 결핵과 BCG 국소 림프절염의 비교

국내에서 소아 결핵이 지속적으로 감소하는 추세를 감안할 때, 우리나라에서 BCG를 접종받은 어린 소아가 림프절염으로 내원시 림프절 결핵으로 진단될 가능성보다는 BCG 국소 림프절염일 가능성이 훨씬 높다. BCG 국소 림프절염은 주로 겨드랑이와 빗장뼈 위 또는 드물게 목의 림프절을 침범할 수 있는데 어느 정도 크기의 림프절염은 정상적으로 생길 수 있으므로 세계보건기구에서는 림프절 직경이 1.5 cm 이상이거나 화농화된 경우만을 이상반응으로 간주한다.

나. 골 결핵과 BCG 골염 및 골수염의 비교

BCG 골염 및 골수염은 BCG 접종 후 수년이 지난 후에 발생할 수 있는데 일반적으로 1-700/100만 접종 의 빈도로 발생한다. *M. bovis BCG*는 pyrazinamide 고유 내성을 갖고 있어, 분리된 *Mycobacterium tuberculosis complex*의 약제 감수성검사 결과 pyrazinamide 내성인 경우, *M. bovis BCG*일 가능성을 강하게 의심해야 한다. 현재 널리 이용 중인 핵산증폭검사는 *Mycobacterium tuberculosis complex*에 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.

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 줄어들어 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 남아 있는 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.
4. 대한소아청소년과학회. 예방접종지침서: 2021년 대한소아청소년과학회 감염원회 보고, 제10판 7.BCG (Bacille Calmette-Guérin) 백신, 서울, 대한소아청소년 과학회;2021:80-97.

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 진단 방법은 결핵의 진단 단위를 참조하고 이번 단위에서는 성인 및 청소년 결핵과 다른 소아 결핵의 특징적인 부분만 언급한다.

1. 증상

권고요약

- 활동성 결핵 환자와의 접촉력을 확인하여야 한다.
- 다른 원인에 대한 치료를 해도 기침이 호전되지 않고 2주 이상 지속되는 경우 결핵을 의심하여야 한다(III A).

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(예, 항생제 치료에도 반응없는 폐렴, 기관지확장제에 반응하지 않고 같은 위치에서 지속되는 천명음 등), 발열, 그리고 체중 감소 또는 발육부진, 처짐, 활동 저하 등을 보이는 경우 결핵을 의심해야 한다. 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·비종대, 또는 패혈증 유사 질환으로 나타나기도 한다. 결핵 의심 증상을 보이지 않더라도 방사선학적 검사에서 결핵이 의심되는 소견을 보이는 경우, 활동성

결핵 환자와의 접촉력 등을 확인하고 추가적인 검사를 시행한다.

참고로 진료 목적보다 증례 조사 시, 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

- 소아는 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, 결핵균 감염검사와 더불어, 흉부X선 검사는 소아 결핵진단에 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 단층촬영(CT)을 고려한다(IIIB).

소아 결핵은 성인 결핵과 비교하여 결핵균 검출률이 낮기 때문에, 소아 결핵 진단에서 접촉 병력, 결핵균 감염검사와 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. 청소년 결핵에서는 동공 병변이 어린 소아보다 흔하게 보인다. 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, 흉부CT를 고려할 수 있다.^{6,7} 흉부CT로 흉부X선 검사에서 관찰되지 않는 폐문 및 종격동의 림프절 종대를 확인할 수 있으며, 소량의 흉막삼출과 좁쌀 결핵의 진단에도 활용된다.⁶⁻⁸ 흉부CT는 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, 흉부CT는 결핵과 연관된 합병증을 평가하고 기관지내시경 혹은 수술 여부를 결정하는데 활용할 수 있다. 그 밖에도 CT는 흉곽외 림프절 결핵, 심낭 및 복막 결핵 진단에도 유용하다. 그러나 CT는 상당한 양의 방사선 노출이 이루어지며 소아는 성인보다 방사선의 영향에 더 취약하므로 검사의 이득과 위험을 고려하여 시행 여부를 결정해야 한다. 자기공명영상(MRI)은 중추신경계 결핵, 뼈 및 관절 결핵을 진단하는 데 CT보다 유용하다.

3. 세균학적 검사

권고요약

- 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부X선 검사에서 결핵이 의심될 경우 결핵균 검출을 위한 검사를 적극적으로 시행해야 한다(III A).
- 소아의 연령과 증상에 따라 검체 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다(III A).
- 항산균 도말/배양검사를 시행한다(IA).
- 항산균 배양검사를 시행할 때 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(II A).
- 결핵균 존재와 리팜핀 내성 유무를 조기 발견하기 위해 Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, 혹은 이와 대등한 성능과 품질의 결핵균 핵산증폭검사를 항산균 도말/배양검사와 함께 시행한다(III A).
- 모든 결핵환자의 첫 배양군주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA).

가. 검체

소아에서는 환자의 협조도에 따라 객담 수집이 어려운 경우가 많고, 어린 소아에서는 객담에 포함된 균 수도 적으므로 객담 외에도 결핵균을 검출할 수 있는 검체를 수집해서 균을 증명하려는 노력이 중요하다. 검체의 종류와 채취 방법은 환자와 부모 및 의료진이 받아들일 수 있는지, 검체 수집에 필요한 재료, 장비 및 환경이 이용 가능한지, 검사실에서 검체를 다루고 검사가 가능한지를 고려하여 결정한다.

가급적 자연 배출되는 객담을 이용하며, 이른 아침에 객담을 뱉도록 한다. 자연 배출되는 객담의 수집이 어려울 경우 유도객담, 위흡인액이나 위세척액, 비인두흡인 등을 고려한다. 소아에서 결핵 진단을 위해 활용할 수 있는 여러 가지 호흡기 검체의 종류와 시행 방법은 다음과 같다(표 19).

유도객담은 고장성 식염수 분무(aerosolized hypertonic saline)를 흡입함으로써 기침을 자극하여 객담을 얻는 방법으로 연장아에게 적용되는 방법이다.⁹ 분무액을 nebulizer에서 46-52°C로 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}

위흡인액은 객담을 스스로 뱉지 못하는 어린 소아에서 수면 중 기도의 점막섬모운동에 의해 결핵균을 포함하는 점액이 인후로 올라갔다 삼켜져서 위 안에 머물러 있는 것을 흡인하여 결핵균을 검출하는 것이다. 최소한 수면 4시간 경과 후, 위가 비워지기 전에 채취되어야 한다. 환자는 밤 동안 위가 비워지는 것을 방지하기 위해 물을 마시거나 식사를 하지 않도록 하며, 위 운동을 자극시키지 않도록 가능한 음식에 대한 시각적 및 후각적 자극도 회피하도록 한다. 채취에 가장 적합한 시간은 이른 아침으로 환자가 활동을 시작하기 전에 채취하도록 한다. 환자를 3가지 자세(똑바로 누운 자세, 오른쪽 옆, 왼쪽 옆)로 각각 눕히면서 자세를 바꿀 때마다 수초씩 기다린 후 시린지를 이용하여 위 내용물을 흡인하는데 5mL 이상 수집하는 것이 좋고 최소 1mL 이상은 되어야 한다. 1mL 이상 얻지 못했다면 위세척액을 수집한다. 위세척액은 멸균증류수 10mL(생리식염수는 위액의 pH에 영향을 주어 민감도를 낮출 수 있어 추천하지

않음²⁵⁾를 비위관을 통해 넣어준 후 3분 정도 기다렸다가 흡인하는데 최소 5-10mL를 얻어야 하며 흡인되지 않으면 3번까지 반복한다. 수집된 검체는 4% 중탄산나트륨용액을 0.3mL씩 넣으면서 pH 측정지를 이용하여 pH 6-7이 될 때까지 조정하는데, 이는 위액의 산도를 중화시켜 결핵균이 파괴되는 것을 예방함으로써 검출률을 높이기 위함이다. 검체는 아이스박스에 넣어 4시간 이내에 검사실에 전달되도록 하며 4시간 이상 경과할 경우 4-8℃에서 냉장보관 한다.

비인두흡인은 자발적으로 객담을 뱉을 수 없는 소아에게 사용할 수 있으며 위흡인액 채취보다 덜 침습적이며 유도객담보다 병원 내 전파 위험이 낮고 비교적 간단하다. 환자는 검체 수집 전 2시간 동안 금식해야 하며 환자로 누워 있는 자세에서 점액 트랩이나 흡입 장치로 콧구멍을 통해 멸균 카테터를 삽입하여 비인두를 흡입한다.

최근에는 대변 검체를 Xpert MTB/RIF 검사에 이용하는 방법도 WHO에서 추천하고 있다. 폐결핵을 앓고 있는 소아가 결핵균이 있는 객담을 삼키면 위장관을 거쳐 대변에서 결핵균이 검출될 수 있으므로 폐결핵 진단에서 대변은 호흡기 검체로 분류된다. 대변은 객담을 얻기 힘든 어린 소아에서 유용하며 위흡인액, 비인두흡인액 검사보다 비침습적이다. 그러나 대변은 추가적인 검체 처리과정을 거쳐야 하고 Xpert MTB/RIF 검사가 모든 의료기관에서 사용가능하지 않은 점 등을 고려하면 아직 국내에서는 사용이 제한적이다.

그 밖에 기관지내시경을 이용하여 채취한 기관지 세척액을 활용할 수 있다. 앞에서 언급한 호흡기 검체 외에도 폐외 결핵 진단을 위한 다양한 비호흡기 검체가 있고 각 검체의 종류와 특성을 표 20에 정리하였다.

표 19. 폐결핵 진단을 위해 WHO에서 인정한 호흡기 검체¹

검체종류	적용연령	필요한 최소량	최적 채취시간	설명	장점	단점
객담	>5세	3mL	이른 아침	<ul style="list-style-type: none"> 충분한 양의 적절한 검체를 얻기 어려울 경우 유도객담 고려 	<ul style="list-style-type: none"> 저비용 비침습적 	<ul style="list-style-type: none"> 어린 소아에서 채취가 어려움
유도객담	연령제한 없음	3mL	이른 아침 (낮 시간도 가능)	<ul style="list-style-type: none"> 뱀기 어려운 경우 (5세 미만 소아) 비인두 흡인 고려 	<ul style="list-style-type: none"> 비침습적 (스스로 뱀을 수 있을 경우) 	<ul style="list-style-type: none"> 장비, 전기, 고장성 식염수, 훈련된 의료진 필요 어린 소아에서는 비인두 흡인이 필요할 수 있음 에어로졸화 되어 의료진이나 타인에게 전파 가능
위흡인액	<7세	5mL	이른 아침 기상 전	<ul style="list-style-type: none"> 깨거나 앓거나 서있으면 위연동운동이 시작되어 검체량이 부족할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 어린 소아에서 이용 가능 	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 매우 불편함 금식 필요 재료와 훈련된 의료진 필요
위세척액	<7세	10mL	이른 아침	<ul style="list-style-type: none"> 위흡인액이 3mL가 안될 경우에만 추천 	<ul style="list-style-type: none"> 어린 소아에서 이용 가능 	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 매우 불편함 금식 필요 재료와 훈련된 의료진 필요
비인두 흡인액	대부분 <7세	2mL	정확히 알려지지 않았으나, 아침에 채취하는 것이 더 높은 검출률을 얻을 수 있음	<ul style="list-style-type: none"> 유도객담이나 위흡인/세척과 비슷하거나 약간 낮은 검출률을 보일 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 어린 소아에서 이용 가능 위세척액 흡인보다 덜 침습적 	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 장비와 훈련된 의료진 필요 에어로졸화 되어 의료진이나 타인에게 전파 가능(유도객담보다 덜 함)
대변	연령제한 없음	5g	관계 없음	<ul style="list-style-type: none"> 소변, 변기 등에 오염되지 않은 대변 검체 이용 Xpert 검사 이용시 객담, 위흡인액과 검출률 비슷 도말/배양 검사로는 객담, 위흡인액보다 검출률이 떨어짐 	<ul style="list-style-type: none"> 비침습적 	<ul style="list-style-type: none"> 추가 실험실 처리 과정 필요 배변할 때까지 기다려야 함
기관지 세척액	연령제한 없음	3mL	관계 없음	<ul style="list-style-type: none"> 기관지세척액 검체는 연속적인 유도객담이나 위흡인/세척액보다 검출률이 우수하지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> 객담을 얻기 어려운 경우 연령제한 없이 호흡기 검체를 얻을 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 진정 필요 장비, 전문 의료진 필요 고비용

표 20. 폐외결핵 진단을 위한 비호흡기 검체¹

검체 종류	적용연령	필요한 최소량	최적 채취시간	검사 방법	설명
뇌척수액	연령제한 없음	2mL	항상 가능	요추 천자	<ul style="list-style-type: none"> 배양을 하는 경우 피부 상재균 오염을 줄이기 위해 세 번째 혹은 네 번째 튜브 검체를 사용하는 것이 바람직
장막액 (serosal fluid: 흉수, 심낭액, 복수, 관절낭액)	연령제한 없음	1mL	항상 가능	장막액 흡인(필요시 조직 생검도 같이 시행)	<ul style="list-style-type: none"> 검출률은 장막액보다는 조직에서 훨씬 높음; 생화학적 지표검사는 모든 장막액에서 유용
소변	연령제한 없음	2mL	아침 첫 배뇨	청결채취 중간뇨	<ul style="list-style-type: none"> 오르게 결핵을 제외하고는 검출률이 매우 낮음
혈액	연령제한 없음	5mL	항상 가능	정맥채혈	<ul style="list-style-type: none"> 검출률이 매우 낮음
세침흡인생검	연령제한 없음	조직 종류에 따라 다름	항상 가능	조직의 종류, 임상양상에 따른 세침흡인생검	<ul style="list-style-type: none"> 조직병리소견이 결핵에 합당한 경우 진단가능
골수	연령제한 없음	1mL	항상 가능	골수 흡인	<ul style="list-style-type: none"> 파종결핵이 의심되는 경우 골수흡인 검사 고려 HIV감염 환자의 경우 다른 병원체에 대한 검사도 고려

나. 검사의 종류

1) 항산균 도말 및 배양검사

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. 결핵균이 검출된 환자의 첫 배양군주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다. 약제감수성 검사에 대한 자세한 내용은 본 지침의 ‘결핵의 진단(검사실 진단 부분)’을 참고한다.

2) Xpert MTB/RIF

자동화된 실시간 중합효소연쇄반응(real-time PCR) 검사 시스템으로 다양한 임상 검체에서 *M.tuberculosis*의 유전자 존재 여부 및 리팜핀 내성 여부를 2시간 이내에 알 수 있는 신속 검사 방법이다. 결과를 빨리 알 수 있고 특이도가 높지만(>95%) 검사 비용이 비싸고 검체에 따라 차이가 있으나 특히 도말음성 검체에서 민감도가 낮은 단점이 있다. 객담, 비인두 흡인액, 위흡인액, 대변 등의 호흡기 검체와 뇌척수액, 조직검체, 흉수, 복수, 관절낭액, 소변, 혈액 등의 비호흡기 검체 등 다양한 검체로 검사할 수 있으며 검체 종류에 따라 검사의 민감도도 다르다. 코크란 리뷰(2020)에 의하면 Xpert MTB/RIF(이하 Xpert)의 폐결핵 진단에서 민감도는 객담 65%, 위흡인액 73%, 비인두흡인액 46%, 대변 61% 였다. 결핵수막염 진단에서 뇌척수액 검체를 이용한 검사의 민감도는 54%, 림프절결핵에서 림프 흡인 혹은 조직 검체를 이용한 민감도는 90%이다. 리팜핀 내성 진단에 있어서 Xpert 검사의 민감도는 90%이다.²³ 검사를 위한 적절한 검체의 선택은 환자와 보호자의 수용 여부, 의료기관의 검사시행 가능 여부, 검체별 진단률 등을 고려하여 정하는 것이 바람직하다.

최근에는 Xpert 검사에 비해 민감도가 개선된 Xpert MTB/RIF Ultra(이하 Xpert Ultra)가 개발되어 국내 도입되었다. WHO 결핵지침(2022)에서는 폐결핵 의심 소아 환자에서 1차 검사로 객담, 비인두흡인액, 위흡인액, 대변 등의 검체를

이용한 Xpert Ultra를 객담 도말/배양 검사에 우선해서 권고하고 있다.¹

국내에서는 결핵이 의심될 때 도말/배양검사가 진단 및 약제 감수성 여부 확인을 위한 표준 검사이므로 반드시 시행하고 Xpert 또는 Xpert Ultra 검사가 가능한 기관에서는 결핵균 존재 및 리팜핀 내성 유무를 신속하게 확인하기 위해 병행할 수 있으며 검체별 민감도 등을 고려하여 결과를 해석할 것을 권고한다.

Xpert 또는 Xpert Ultra 검사는 핵산증폭검사와 마찬가지로 *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 과중 결핵이나 골 결핵이 발생)에는 아형을 구분하기 위한 핵산증폭검사를 따로 시행해야 한다.

3) 결핵균 핵산증폭검사

소아에서의 민감도는 25-83%, 특이도가 80-100%이기 때문에,¹³⁻¹⁷ 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.

현재 널리 이용 중인 핵산증폭검사는 *Mycobacterium tuberculosis complex*에 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 과중 결핵이나 골 결핵이 발생)에는 아형을 구분하기 위한 핵산증폭검사를 따로 시행해야 한다.

4) 약제감수성검사

모든 결핵환자의 모든 결핵환자의 첫 배양군주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 함께 시행한다. 항산균 도말이 양성인 경우 검체를 이용하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사를 시행할 수 있다. 이소니아지드 또는 리팜핀에 내성이 검출된 경우 퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다. 2020년 3월부터 질병관리청에서 퀴놀론 신속감수성검사 체계를 구축하여 운영 중이다.

4. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사)

권고요약

· 투베르쿨린 피부반응검사(TST) 또는 인터페론감마 분비검사(IGRA) 양성은 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못한다. 임상적으로 결핵이 의심되는데 결핵균이 검출되지 않을 경우에는 도움이 될 수 있으나 해석에 주의해야 한다.

소아의 경우 결핵균 검출이 어렵기 때문에 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균이 검출되지 않는 경우 결핵균 감염검사가 결핵의 진단에 도움이 된다. 그러나 TST와 IGRA 결핵균 감염 여부를 진단하기 위한 방법으로 활동성 결핵과 잠복결핵감염(LTBI)을 구분하지 못하며(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조), 결핵균 감염 검사 결과가 양성인 것은 결핵균에 대한 이전 또는 현재 감염을 의미하므로 해석에 주의가 필요하다. 반면, 활동성 결핵에서도 TST 또는 IGRA가 음성(위음성)인 경우가 있어 결핵균 감염 검사 결과가 음성이더라도 활동성 결핵을 배제할 수 없다.

IGRA는 비씨지 접종에 영향을 받지 않는 장점이 있어 TST가 위양성으로 의심되는 경우 시도할 수 있다.

참고문헌

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 2022.
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. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1804-14.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:477-502.
 20. 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.
21. Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Ed., 2014.
 22. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022.
 23. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD013359.
 24. Gambhir S, Ravina M, Rangan K, Dixit M, Barai S, Bomanji J, et al. Imaging in extrapulmonary tuberculosis. Int J Infect Dis 2017;56:237-47.
 25. Curry International Tuberculosis Center. “Pediatric tuberculosis: a guide to the gastric aspirate procedure” <https://www.currytbcenter.ucsf.edu/product/page/7-steps-to-collect-ga-step-5-respond-to-insignificant-yield> Accessed Nov 8, 2023.

3. 소아청소년 결핵의 치료

1. 소아청소년 약제 감수성 결핵의 치료

5세 미만의 소아는 대개 성인형 결핵과 달리 공동(cavitary) 형성이 드물고 균수가 적은(paucibacillary) 형태의 결핵 질환을 가지며 다른 소아나 성인에게 결핵을 전파시킬 위험이 낮다. 하지만 학령기 소아와 청소년에서는 세균학적으로 확진된 결핵을 가질 수 있으며 때때로 공동을 동반한 폐결핵이 진단되기도 한다. 소아청소년에서 결핵 치료를 완료한 경우 치료 결과는 일반적으로 우수하다.¹⁻⁴

소아 결핵환자는 주변의 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원의 약제 내성 결핵 여부를 반드시 확인해야 한다. 만약 감염원이 약제 내성 결핵일 경우에는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.¹⁻³ 약제 감수성 결핵은 리팜핀 및 이소니아지드에 내성을 가지는 균주에 의한 감염의 증거가 없는 세균학적으로 확진되거나 임상적으로 진단된 결핵 경우이다. 최근에는 신속 감수성검사를 모든 결핵 환자를 대상으로 시행하고 그 결과에 따라 약제를 처방하는 것을 권고한다. 약제 감수성 결핵 치료 처방 대상은 감수성 결핵으로 확인되었거나 추정되는 환자이다. 약제 감수성 결핵으로 추정되는 경우는 약제감수성결과를 모르지만 약제내성의 위험 요인이 없는 신환자, 과거 감수성 결핵으로 치료 후 재발한 환자, 리팜핀 감수성이 확인되었지만 이소니아지드 감수성을 모르는 경우를 포함한다.

성인과 같이 소아청소년 약제 감수성 결핵 치료는 2개월의 집중 치료기(intensive phase)와 4개월의 유지 치료기(continuation phase)를 포함한다. 집중기에는 결핵균을 신속하게 제거하여 질병의 진행, 전파 및 약제 내성의 출현을 예방한다. 유지기에서는 간헐적으로 증식하는 휴지기 결핵균을 제거하여 결핵을 치유하고 재발을 방지한다. 약제 감수성 결핵 치료에서 표준처방 항결핵제는 이소니아지드(isoniazid, H), 리팜핀(rifampin, R), 에탐부톨(ethambutol, E) 및 피라진아미드(pyrazinamide, Z)이다. 국내에서 소아청소년 항결핵제 치료는 매일 요법을 권고한다. 각 항결핵제의 기본적인 특성에 대한 내용은 II. 결핵의 치료 - 1. 결핵 치료의 원칙 부분에 기술되어 있으며 소아청소년 치료와 관련된 세부 사항은 본 장의 ‘다. 항결핵제’ 부분에 기술되어 있다.

가. 폐결핵

권고요약

· 약제 감수성 결핵 치료의 표준처방으로 6개월 치료 요법 2HRZE/4HR(E)이 권고된다. 약제감수성검사 결과에서 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인되면 에탐부톨을 중단할 수 있다(IIA).

세균학적 확진 여부와 상관없이 결핵으로 진단된 모든 소아청소년은 적절한 치료 요법으로 치료를 완료해야 한다. 약제 감수성 결핵으로 확인이 되었거나 추정되는 환자의 표준처방은 집중기에는 2개월 동안 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨(HRZE)을 복용하는 4제 요법을 원칙으로 한다.²⁻⁷ 이후 4개월의 유지기에는 이소니아지드, 리팜핀(HR)을 투여한다. 약제감수성검사 결과에서 이소니아지드와 리팜핀에 모두 감수성이 확인된 이후에는 유지기의 에탐부톨을 중단한다. 약제감수성검사 결과가 확인되지 않았거나 결핵균이 배양되지 않은 경우에는 치료 종료 시까지 에탐부톨을 지속한다. 일반적인 약제 감수성 결핵 치료 기간은 6개월이며 치료 기간 연장에 대한 명확한 기준은 없다. 2022년 WHO 지침에서는 기본적으로 연장 치료를 권고하지 않는다.¹¹ 국내 성인 약제 감수성 결핵 치료에서는 흉부X선에서 공동이 있고 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양검사 양성인 경우 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있으나 치료 기간에 대해서는 개별 환자의 상황을 감안하여 신중하게 결정해야 한다고 권고한다.

2022년 개정된 WHO 가이드라인에서는 생후 3개월 이상 16세 미만의 리팜핀 내성 또는 다제내성결핵의 증거가 없거나 의심되지 않는 비중증 결핵 환자에게 치료 기간이 단축된 4개월 요법을 권고하였다(강한 권고, 중등도 근거수준).^{2,3} 이는 우간다, 잠비아, 남아프리카 공화국 및 인도 4개국에서 비중증, 유증상, 약제 감수성 결핵으로 추정되는 도말 음성 결핵을 가진 16세 미만 소아청소년 환자를 대상으로 시행한 비열등성 임상시험인 SHINE trial (Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children trial)의 결과를 바탕으로 하고 있다.⁸ SHINE trial에서 ‘비중증 결핵’에 말초 림프절 결핵, 공동이 없는 한쪽 폐엽에 국한된 호흡기 결핵(단순 흉곽내 림프절 결핵 포함), 단순 결핵성 흉수를 포함

하였고 기도 폐쇄가 없고 좁쌀 결핵(miliary tuberculosis) 형태가 아닌 것으로 정의하였다. 일차적인 효능 결과(primary efficacy outcome)는 72주까지의 부정적 임상 지표(unfavorable status; 치료 실패[연장, 변경, 재시작, 또는 재발], 치료 중 추적 중단, 사망)로 평가하였다. 1,204명의 환자가 2HRZ(E)/4HR 표준치료 또는 2HRZ(E)/2HR 치료군으로 1:1 무작위 배정되었다. 참여자의 중간 나이는 3.5세이었고 11%가 HIV 감염자, 14%가 세균학적으로 확진된 결핵이었다. 72주까지 임상시험 유지와 배정된 치료요법에 대한 순응도는 각각 95%, 94% 이었다. 일차 평가변수 'unfavorable status'는 4개월 치료군에서 2.8% (16/572), 6개월 치료군에서 3.1% (18/573)으로 4개월 치료요법이 열등하지 않음을 보여주었다 (adjusted difference, -0.4% point; 95% 신뢰구간, -2.2~1.5). 치료 성공률은 표준 치료군 96.9%, 4개월 치료군 97.1% 이었다(상대위험도, 1.00; 95% 신뢰구간, 0.98-1.02).⁸ 2022년 WHO 소아청소년 결핵지침은 다양한 진료 환경에서 4개월 단축치료를 적용할 수 있는 충족 기준을 결핵 진단 검사 역량을 바탕으로 제시하고 있다. 세균학적 검사와 흉부X선 검사가 시행된 소아청소년 환자에서 다음 조건을 모두 만족하는 약제 감수성 결핵의 경우 2HRZ(E)/2HR 단축 치료요법을 적용할 수 있음을 제시하였다.

- 3개월 이상 16세 미만 소아청소년
- 흉부X선에서 비중증 결핵 소견 : 기도 폐쇄가 없는 흉곽내 림프절 결핵, 공동이 없고 좁쌀 결핵 형태가 아닌 한쪽 폐엽에 국한된 결핵, 또는 단순 결핵성 흉수
- 객담 도말검사 음성 또는 Xpert MTB/RIF 검사 음성/미량(trace)
- 입원을 요하지 않는 경미한 증상

하지만 위 조건을 만족하지 않는 약제 감수성 폐결핵의 경우에는 6개월 표준요법[2HRZE/4HR(E)]으로 치료해야 한다. 또한 심각한 급성 영양실조, 지난 2년 이내 결핵 치료를 받은 기왕력이 있는 경우에도 6개월 표준요법으로 치료해야 한다.

2022년 WHO 가이드라인^{2,3}과 2022년 미국 CDC 가이드라인⁹에서는 12세 이상이면서 체중 40kg 이상의 청소년과 성인의 약제 감수성 폐결핵에서 이소

니아지드와 피라진아미드, 목시플록사신(moxifloxacin, Mfx; 400 mg)과 리파펜틴(rifapentine, RPT; 1,200 mg) 약제를 포함한 4개월 치료요법을 권고하였다. 다국적 무작위 배정 임상시험에서 4개월 리파펜틴/목시플록사신 치료군을 6개월 표준요법 치료군과 비교했을 때 열등하지 않았다.¹⁰ WHO 가이드라인에서는 2개월 이소니아지드, 리파펜틴, 피라진아미드, 목시플록사신 치료 후 2개월 이소니아지드, 리파펜틴, 목시플록사신 치료(2H.RPT.Z.Mfx/2H.RPT.Mfx)를 제시하였다. CDC 가이드라인에서는 8주 H.RPT.Z.Mfx 집중 치료기 후 9주 H.RPT.Mfx 유지 치료를 제시하고 있다. 하지만 현재 국내에는 리파펜틴 약제가 도입되어 있지 않다. 국내 소아청소년 약제 감수성 결핵 치료에서 2HRZE/2HR(E) 또는 리파펜틴/목시플록사신 기반 4개월 단기요법 수용에는 추가적인 검토와 논의가 필요하다.

나. 폐외 결핵

권고요약

- 골관절 결핵과 결핵성 수막염을 제외한 소아청소년 폐외 결핵 치료는 2HRZE/4HR(E)이 권고된다 (IIA).
- 골관절 결핵이 의심되거나 확진된 소아청소년 치료요법으로 2HRZE/10HR(E)이 고려된다(IIIB).
- 결핵성 수막염이 의심되거나 확진된 소아청소년 치료요법으로 2HRZE/10HR(E)이 고려된다(IIIB).
- 결핵성 수막염 환자에서는 치료 초기에 프레드니솔론 또는 덱사메타손을 사용하는 스테로이드 병합요법(6-8주에 걸친 점진적 용량 감량)이 권고된다(IIA).

소아청소년 폐외 결핵 치료에 대한 임상 연구는 제한적이다.¹ 하지만 골관절 결핵과 중추신경계 결핵을 제외한 폐외 결핵은 폐결핵과 마찬가지로 6개월 요법[2HRZE/4HR(E)]이 권고된다.²⁻⁷ SHINE trial의 결과를 바탕으로 2022년 WHO 가이드라인에서는 생후 3개월 이상 16세 미만의 소아청소년에서 말초 림프절에 국한된 결핵의 경우 4개월 치료요법을 권고하고 있다.^{2,3}

결핵 초감염을 치료받지 않은 소아청소년의 1-5%에서 골관절 결핵이 발생할 수 있으며 척추에서 가장 흔하게 발생한다.¹ 골관절 결핵은 치료반응에

대한 평가가 어렵고 골 조직 내 약제 투과율이 낮을 수 있다는 우려가 있으며 치료 기간에 대한 권고도 다양하다. 2022년 발표된 WHO 약제 감수성 결핵 치료 가이드라인¹¹에서 성인의 골관절 결핵은 6-9개월 치료를 제시하고 있으나, 소아청소년에서는 12개월 치료(2HRZE/10HR)를 권고하고 있다(강한 권고, 낮은 근거수준).^{2,3} 미국 ATS/CDC/IDSA (2016년) 가이드라인에서는 6-9개월 치료를 권고하고 있다.⁷ 2021년 AAP 감염위원회 보고서(Red Book)에서는 결핵성 수막염을 제외한 폐외 결핵은 폐결핵과 같은 요법으로 치료할 수 있다고 기술하였다.⁴ 영국 NICE 가이드라인은 골관절 결핵에서 6개월(2HRZE/4HR) 치료를 권고하지만 중추신경계를 침범한 척추 결핵에서는 12개월(2HRZE/10HR) 치료를 권고하고 있다.⁶ 2022년 캐나다 지침은 골관절 결핵 표준요법으로 6개월 치료를 권고하지만 진단 시 검체 도말검사 양성 또는 계획했던 치료 종결 시점에 염증지표 상승(ESR 또는 CRP) 소견이 있는 환자에서는 9-12개월로 치료 연장을 고려할 수 있다고 제시하였다.⁵

결핵균은 림프-혈행성으로 퍼지면서 중추신경계의 모든 부분으로 분포된다. 결핵성 수막염은 결핵균 감염 후 가장 치명적인 질환이며 주로 6세 미만의 어린 소아에서 흔히 발생한다. 보통 초기 감염 후 2-6개월 이내에 발생하며 50%에서 좁쌀결핵을 동반한다.¹ 좁쌀결핵을 동반한 2세 미만 환자에서는 신경학적 증상 유무에 상관없이 결핵성 수막염에 대한 평가를 반드시 해야 한다.³ 결핵성 수막염은 적절하게 치료하여도 사망률이 높고 신경학적 후유증이 남는 경우가 흔하다. 따라서 임상적으로 의심하고 빠른 진단적 검사와 적절한 치료가 예후에 중요하다.¹²

결핵성 수막염에 대한 치료 권고는 여러 국외 가이드라인마다 조금씩 차이가 있다. 집중 치료기 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨 4제 치료를 하고 약제 감수성으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제로 유지기 치료를 7-10개월(캐나다 2022년)⁵ 또는 10개월(WHO 2022년, 영국 2016년)^{2,3,6} 동안 시행할 것을 권장하고 있다. 미국 AAP 권고(2021년)에서는 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드에 에치온아미드(ethionamide, Eto) 또는 아미노글리코시드(aminoglycoside)계 약제 또는 카프레오마이신(capreomycin)을 첫 2개월 동안 투여하고, 초기 치료에 퀴놀론계 항생제 추가 고려를 제시하고 있다. 약제 감수성 결핵으로 확인되면 이후 이소니아지드와

리팜핀을 총 6-12개월 투여하는 것을 권고하고 있다.⁴ 아미노글리코시드 약제는 아미카신(amikacin), 카나마이신(kanamycin), 스트렙토마이신(streptomycin)이 사용되며 아미카신 투여를 일차적으로 고려한다.

2022년 발표된 WHO 소아청소년 결핵 가이드라인에서는 결핵성 수막염 6개월 단기간 집중치료 (HRZEto)와 12개월 표준치료에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.^{2,3,13-17} 6개월 집중치료군과 12개월 표준치료군의 사망률, 치료성공률, 생존자의 신경학적 후유증의 비율은 각각 6.0% (95% 신뢰구간, 2.0-13.0) vs. 24.0% (95% 신뢰구간, 18.0-32.0), 95% (95% 신뢰구간, 74.0-99.0) vs. 75.0% (95% 신뢰구간, 69.0-81.0), 66.0% (95% 신뢰구간, 55.0-75.0) vs. 36.0% (95% 신뢰구간, 30.0-43.0) 이었다. 2022년 WHO 가이드라인은 세균학적으로 또는 임상적으로 약제 감수성 결핵성 수막염으로 진단된 소아청소년에서 에치온아미드를 포함하여 고용량 이소니아지드와 리팜핀으로 6개월 집중치료 (6HRZEto)를 조건부 권고로 새롭게 추가하였다. 에치온아미드는 현재 국내에서 사용할 수 없고 같은 치온아미드계 약제인 프로치온아미드 (prothioamide, Pto) 사용이 가능하다.

다. 항결핵제

1) 항결핵제의 용량

부적절한 항결핵제의 용량은 치료 실패와 약제 부작용 발생에 영향을 줄 수 있다. WHO Global Tuberculosis Programme은 결핵 치료 성공 가능성을 안전하게 증가시키고 부정적인 치료 결과를 감소시키기 위해 일차 항결핵제의 용량 최적화에 대한 근거를 수집하고 평가하기 위해 18세 미만 소아청소년 자료에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였다.¹⁸ 통상적인 소아청소년 일차 항결핵제 권장 용량 투여 시 약물 최고 농도(Cmax)와 약물농도-시간 곡선 하 총 면적(AUC) 결과를 포함한 약동학 연구들의 고찰에서 리팜핀의 AUC와 Cmax는 각각 23.4 μ g.h/mL, 6 μ g/mL이었고 목표 AUC (38.7 μ g.h/mL) 및 Cmax (8 μ g/mL) 보다 유의하게(P<0.01) 낮았다. 에탐부톨 역시 목표치 보다 유의하게 낮은 AUC (7.2 vs. 16-28 μ g.h/mL)와 Cmax (1.4 vs. 2-6 μ g/mL) 결과를 보여주었다.

통상적인 WHO 권장량 보다 높은 용량에 대한 연구가 부족했으나 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨에 대한 노출은 성인보다 소아에서 지속적으로 낮았고, 5세 이하의 어린 소아와 HIV 감염자는 WHO 권장량보다 더 높은 리팜핀 용량이 필요할 수 있음이 확인되었다.

소아청소년에서 감수성 결핵 치료에 사용되는 항결핵제의 권장 용량을 표 21에 정리하였다.^{2-4,7} 15세 미만의 연령이지만 체중이 40kg를 초과하는 경우 또는 15세 이상의 소아청소년에서는 성인의 용량을 따른다. 일차 항결핵제는 최대 효과를 위해서는 나누어서 복용하는 것보다 하루 용량을 한 번에 복용하는 것이 권장된다. 이소니아지드와 리팜핀은 약물의 체내 흡수를 증가시키기 위해 공복(식전 1시간 또는 식후 2시간)에 복용하는 것이 바람직하다.

2022년 WHO 가이드라인 결핵성 수막염의 6개월 HRZEto 치료요법에서 각 약제의 권장 용량은 이소니아지드 15-20 mg/kg, 리팜핀 22.5-30 mg/kg, 피라진아미드 35-45 mg/kg, 에치온아미드 17.5-22.5 mg/kg이다.³ 미국 AAP와 캐나다 지침의 결핵성 수막염 치료에서 권장되는 리팜핀의 용량은 20-30 mg/kg로 표준치료보다 고용량이다. 에치온아미드는 간독성, 위장관 장애 및 갑상선기능저하를 유발할 수 있는데, 다른 항결핵제와 따로 저녁에 복용하는 것이 위장관 장애를 줄일 수 있다.⁴

WHO 가이드라인은 이소니아지드를 투여할 때는 어린 연령에서는 권장 용량 범위의 상한을 적용하고 연장아에서는 하한을 적용하는 것을 권고하고 있다.³ 미국 AAP 지침에서는 체중 당 10 mg 초과 용량의 이소니아지드를 리팜핀과 병용요법으로 사용하게 되면 간독성의 위험이 증가될 수 있음을 명시하고 있다.⁴

WHO 지침에서는 복용해야 할 약의 개수를 줄이고 치료 순응도를 향상시키기 위해 약제 감수성 결핵 소아청소년에게 각각의 분리된 제형의 항결핵제 보다는 고정용량 복합제(fixed dose combination, FDC) 투여를 권고하고 있다.³ 하지만 현재 국내에서 사용 가능한 고정용량 복합제는 2가지 약제 FDC인 HR 150/300 mg, 4가지 약제 FDC인 HREZ 75/150/275/400 mg로 체중 30 kg 이하 및 8세 미만 소아 결핵 환자에서 사용에는 제한이 있다.

표 21. 소아청소년 표준요법 일차 항결핵제의 권장 요법

약제	연령 또는 체중	용량 또는 범위(mg/kg), 최대 용량	투여방법
이소니아지드	0-14세 (체중 40kg 이하)	10 (7-15), 최대 300 mg	하루 한 번, 공복 시
	0-14세 (체중 40kg 초과) 15세 이상	300 mg	
리팜핀	0-14세 (체중 40kg 이하)	15-20, 최대 600 mg	하루 한 번, 공복 시
	0-14세 (체중 40kg 초과) 15세 이상	10, 최대 600 mg	
피라진아미드	체중 <40 kg	35 (30-40), 최대 1,000 mg	하루 한 번, 식사와 무관
	40-55 kg	1,000 mg	
	56-75 kg	1,500 mg	
	76-90 kg	2,000 mg	
에탐부톨	체중 <40 kg	20 (15-25), 최대 800 mg	하루 한 번, 식사와 무관
	40-55 kg	800 mg	
	56-75 kg	1,200 mg	
	76-90 kg	1,600 mg	

* 2022 WHO guideline; 2021 Red Book; 2016 ATS/CDC/IDSA guideline.

2) 항결핵제 부작용 및 관리

대표적인 항결핵제 부작용과 가능 약제, 관리에 대한 사항을 표22에 정리하였다.³⁾

가) 간독성

소아청소년 연령에서 항결핵제에 의한 부작용은 성인보다 드물다. 가장 중요한 부작용은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드에 의한 간독성이다. 하지만 임상적 증상이 없는 정도의 간효소 수치 상승은 결핵 치료 중단에 적응증은 아니다. 결핵 치료 중 지속적인 오심, 구토 또는 식욕 부진, 황달, 간비대, 간 부위 압통 등의 소견이 있으면 즉각적인 혈액검사를 시행하여야 한다. 증상이 있으면서 간효소 수치가 정상 상한치의 3배 이상이거나 증상은 없으나 간효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상인 경우에는 항결핵제를 중단하고 관찰한다. 일반적으로 간기능이 회복(ALT와 총 빌리루빈이 정상 상한의 2배 미만)된 후에는 에탐부톨과 리팜핀을 처음으로 재시작 하고 3-7일 후 간기능 검사를 반복해볼 수 있다. 만약 간기능 악화가 없다면 이소니아지드를 재시작 할 수 있으며 3-7일 이후에 다시 간기능 검사를 반복한다. 간기능 검사가 안정적이면 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 지속할 수 있다. 하지만 피라진아미드는 다시 투여해서는 안 되며, 이 경우에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월동안 투여한다.

나) 말초 신경병증

이소니아지드는 유증상 피리독신(pyridoxine, 비타민 B6) 결핍증을 유발할 수 있는데, 특히 HIV 감염 또는 심한 영양실조가 동반된 환자에서 흔하다. 말초 신경병증은 통증, 손발의 작열감 또는 저림, 감각 소실, 근육 경련이나 떨림 등의 증상을 보인다. 어린 소아에서는 걸음걸이 이상이나 잘 걷지 않으려는 증상으로 나타날 수 있다. 이를 예방하기 위해 HIV 감염자, 영양 결핍자, 모유 수유 중인 영아, 임신 중인 소아청소년에게 피리독신(0.5-1 mg/kg/일) 투여가 권장된다. 말초 신경병증 증상이 발생하면 피리독신 용량을 2-5 mg/kg/day로 증량한다.

다) 시신경염

에탐부톨 독성의 초기 징후는 연장아에서는 적록 색맹 검사(Ishihara test

cards)를 통해 검사할 수 있다. WHO의 일일 권장 용량(20 mg/kg, 범위 15-25 mg/kg)의 결핵 치료에서 에탐부톨 독성 위험은 2개월 집중기 치료 기간동안 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 에탐부톨에 인한 시신경염이 진단되면 에탐부톨을 치료에서 빼야 한다.

표 22. 항결핵제의 부작용과 그에 따른 관리

부작용	약제	부작용	중증도	빈도	처치	주의	
피부	R, H, E, Z	발진, 소양증	경증 ~중증	흔함	<ul style="list-style-type: none"> 항히스타민제 투여 Hydrocortisone cream 저용량 prednisolone 	<ul style="list-style-type: none"> 다음과 같은 경우 약물 치료 중단: 진신 증상, 발열, 두드러기, 점막 침범, 수포성 병변, 임술 또는 눈 주변 부종, 천명음 또는 기도 폐쇄 소견 	
					<ul style="list-style-type: none"> 항히스타민제 투여 		-
					<ul style="list-style-type: none"> 햇빛 차단, 노출 부위 가림 		-
진신적	R, H, Z, E	심한 두드러기 또는 아나필락시스	중증	드물	<ul style="list-style-type: none"> 약물 투여 중단. 탈감작(desensitization): 원인 약제 사용이 불가피한 경우 신중하게 시도 고려 	<ul style="list-style-type: none"> 탈감작 시도 시에는 응급 처치가 가능한 상황에서 시행 	
					<ul style="list-style-type: none"> 과민반응 (hypersensitivity reaction) 독감-유사 증후군 		<ul style="list-style-type: none"> 간헐적 치료에서 발생한 경우 매일 요법으로 전환
혈액학적	H, R	골수 억제: 빈혈, 혈소판/백혈구 감소	경증 ~중증	드물	<ul style="list-style-type: none"> 치료 중 악화되는 심한 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증에서는 약제 중단 	-	
신경 독성	H	말초 신경병증	경증 ~중증	HIV 감염자, 심한 영양 결핍, 소아청소년에서는 흔함. 이외는 드물	<ul style="list-style-type: none"> 전해질 확인 및 이상 소견 교정 피리독신 용량 증량 저용량 NSAID 또는 아세트아미노펜 	<ul style="list-style-type: none"> 이소니아지드에 의한 경우는 약제를 중단하면 일반적으로 호전 영아와 소아에서는 사지 반사 반응 모니터링 	
눈	E	시신경병증, 시신경염	중증	소아에서는 매우 드물	<ul style="list-style-type: none"> 치료 중 시력 또는 색구분 저하 발생하면 약물 중단 및 안과적 검사 	<ul style="list-style-type: none"> 연장아에서는 기저 시력 및 색각 검사 시행 영아에서는 안구 고정 및 추적 운동 관찰 	
간	H, R, Z	간염	경증 ~중증	소아에서는 매우 드물	<ul style="list-style-type: none"> 간효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상이거나 간염 증상이 있으면서 정상 상한치의 3배 이상인 경우 항결핵제 중단 	<ul style="list-style-type: none"> 리팜핀은 담즙정체상 양상과 더 연관이 있음 이소니아지드와 피라진아미드는 단독 AST/ALT 상승이 더 흔함 	

* 출처: 2022 WHO guideline

** H, 이소니아지드; R, 리팜핀; E, 에탐부톨; Z, 피라진아미드

라. 스테로이드

스테로이드는 결핵성 뇌수막염 치료에서는 사용이 권고되며 결핵성 심막염의 경우에는 사용해 볼 수 있다. 결핵성 림프절에 의한 기도 폐쇄 합병증, 파종성 결핵을 가진 위중한 상태의 환자의 경우에서 스테로이드가 사용되기도 하지만 통상적으로 사용을 권고하지 않는다.³ 스테로이드는 진행된 결핵성 수막염 환자의 생존을 향상시키고 이환율을 감소시키는 것으로 나타났다.^{12,19} 여러 국외 지침 및 WHO 지침에서 결핵성 수막염을 가진 모든 소아청소년 환자에게 스테로이드를 사용할 것을 강력히 권고하고 있다.^{2,3} 프레드니솔론(prednisolone)을 경구로 2mg/kg/day 투여하며 중증일 경우 4mg/kg/day로 증량할 수 있다. 최대 용량은 60mg/day로 4주간 투여한다. 스테로이드 치료 중단 전에 2-4주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여 끊는다. 덱사메타손 0.3-0.6mg/kg/day를 같은 요법으로 투여할 수 있다.

마. 추적검사

치료 시작 후 2주와 4주, 집중기 치료가 끝날 때, 치료 종결 시까지 2개월 마다 정기적인 추적 관리가 필요하다. 추적 시에는 결핵 관련 증상의 지속 또는 호전 유무, 약제 부작용과 관련된 증상, 체중 측정 및 약물 용량 조절, 약물 복용에 대한 순응도 항목이 반드시 포함되어야 한다.³

치료 시작 시 객담 도말 또는 Xpert 검사, 배양 검사 양성이었던 경우는 치료 시작 2개월 후 및 치료 종결 시 검사를 다시 반복한다. 객담을 잘 배출하지 못하는 소아청소년에서 2개월 객담 추적 검사가 음성일 경우에는 치료 종결 시 객담 검사를 생략할 수 있다. 진단 당시 객담 검사가 양성이었던 환자는 증상이 호전되고 체중 증가가 잘 이루어진다면 객담 추적 검사의 적응증이 되지 않는다.³ 국내 성인 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우 치료 시작 후 객담 도말, 배양 검사가 2회 연속 음성이 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고 치료 종결 시점에 마지막 객담 검사를 시행할 것을 권고하고 있다(III A). 2022년 개정된 WHO 결핵 치료 판정 기준에서는

세균학적 반응 평가에 있어 특정한 기간을 한정하지 않으며, 세균학적 음전 기준이 과거 30(28)일 간격 연속 3회 음성에서 7일 간격 연속 2회 음성으로 완화되었다.

치료에 잘 반응을 한다면 흉부X선을 정기적으로 추적할 필요는 없다. 소아 결핵 환자는 흔히 약물 치료에 대한 영상학적 호전 속도가 느리고 치료 종결 시에 영상학적 이상이 지속되는 경우가 있으나 이는 치료에 대해 반응을 하지 않는 것을 의미하지는 않는다.³ 치료 시작 후 1-2개월 흉부X선 검사가 정상화된 경우에는 임상적인 악화가 없다면 추가적인 흉부X선 검사가 필요하지 않을 수 있다. 치료 시작 1-2개월 후 흉부X선에서 영상학적 이상이 지속된 경우는 치료 종결 시 흉부X선 추적 검사가 해당 환자의 새로운 흉부X선 기준점 재설정에 유용하다.¹

대다수의 소아청소년 결핵 환자에서 치료 시작 후 2-4주에 임상적 호전을 보인다. 치료에 대한 반응이 없는 경우에는 약제 내성 결핵, 합병증, 다른 원인의 폐질환, 치료 순응도 문제 등의 가능성이 있으므로 추가적인 평가가 필요하다.

바. 치료 중단, 실패, 재치료

각 상황에서 치료 중단 시 대처방법에 대한 내용은 표 23에 정리하였다.³ 결핵 치료 중인 소아청소년 환자에서 증상 호전이 없거나 악화되는 경우, 지속적인 체중 감소, 2개월 추적 객담 검사 양성인 경우에는 치료 실패의 가능성을 고려해야 한다. 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양검사와 신속감수성 검사를 추가로 시행하여야 한다.

재발 또는 재감염 결핵의 경우에는, 특히 치료 종결 후 6-12개월 이내 발생한 경우에는 신속 검사를 통해 리팜핀과 이소니아지드 내성 여부를 확인하는 것이 필요하다. 내성이 확인되지 않은 경우에는 이전의 결핵 치료 요법을 다시 시행한다.

표 23. 치료 중단 정의 및 대처방법

중단 시기	중단 기간		처치
집중 치료기	14일 미만		치료 유지하고 집중 치료기의 모든 용량 완료
	14일 이상		집중 치료 재시작
유지 치료기 (4개월 2HRZE/2HR 요법)	8주 이내 투여량의 80% 이상 복용		추가적인 치료 필요 없음
	80% 미만 복용 및 누적 중단 기간 1개월 미만		남은 치료 용량 완료
	80% 미만 복용 및 누적 중단 기간 1개월 이상		집중 치료기 처음부터 재시작
유지 치료기 (6개월 2HRZE/4HR 요법)	진단 시 세균학적 검사 음성	16주 이내 투여량의 80% 이상 복용	추가적인 치료 필요 없음
	진단 시 세균학적 검사 양성	16주 이내 투여량의 80% 이상 복용	남은 치료 용량 완료 연속 중단 기간 2개월 초과하는 경우 임상적 결정
	80% 미만 복용 및 누적 중단 기간 2개월 미만		남은 치료 용량 완료
	80% 미만 복용 및 누적 중단 기간 2개월 이상		집중 치료기 처음부터 재시작

* 출처: 2022 WHO guideline

사. 치료 판정 및 보고

2022년 WHO는 약제 감수성 결핵 및 내성 결핵에 공통적으로 적용되는 새로운 결핵 치료 판정 기준을 새로 발표하였고 본 지침에서도 개정된 WHO의 정의를 수용 적용하고 있다. 치료 결과의 정의는 II. 결핵의 치료 단원의 표 6을 참조한다.

아. 결핵 치료 후 경과 관찰

성인 결핵에서는 결핵 치료 종료 시 세균학적 완치에도 불구하고 상당수에서 기침이나 호흡곤란 등의 잔여 증상을 보인다. 결핵 후 폐 질환(post-TB lung disease)은 과거 폐결핵으로 인한 만성적인 호흡기계 이상 소견으로 정의된다. 폐결핵의 장기적인 영향은 침범 유형, 중증도 및 연령에 따라 다르다. 파괴성 실질 질환(destructive parenchymal disease), 기관지 협착증, 기관지식도루 등이 발생한 경우는 장기적인 호흡기 질환의 위험이 높다. 치료 종료 시 만성 또는 재발성 호흡기 증상이나 징후가 있고 영상학적 이상 소견이 있는 소아청소년 폐결핵 환자에서는 결핵 후 폐 질환 평가를 위해 흉부 CT를 고려해야 한다. 중증 폐결핵 소아청소년 환자는 검사가 가능한 연령(일반적으로 4세 이상)인 경우 폐기능검사(기관지 확장 전후 폐활량 측정 포함)를 고려해야 한다.³

참고문헌

1. Cherry JD. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th Ed. 2019 Elsevier.; 2019.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. American Academy of Pediatrics. [Tuberculosis] In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book; 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021 [p. 786-814].
5. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 8th Edition: 2022.
6. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline [NG33]. Tuberculosis. 2016.
7. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;63(7):e147-e95.
8. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. N Engl J Med 2022;386(10):911-22.
9. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71(8):285-9.

10. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384(18):1705-18.
11. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Huynh J, Donovan J, Phu NH, Nghia HDT, Thuong NTT, Thwaites GE. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. *Lancet Neurol* 2022;21(5):450-64.
13. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyan N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country. *J Child Neurol* 2016;31(14):1622-7.
14. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc* 2017;64(4):296-301.
15. Thee S, Basu Roy R, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis - a multi-centre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group study. *Clin Infect Dis* 2022;75(3):372-81.
16. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):248-52.
17. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics* 2009;123(1):e1-8.
18. Solans BP, Béranger A, Radtke K, Mohamed A, Nahid P, Savic R. Web Annex 1. Clinical outcomes and pharmacokinetics of first-line drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide) in children (< 18

years) treated for drug-susceptible tuberculosis: systematic review and meta-analysis. In: WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

19. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4(4):Cd002244.

2. 소아청소년 약제 내성결핵의 치료

권고요약

- 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(III A).
- 소아청소년의 약제 내성결핵의 치료제에는 소아에서 허가 사항이 제한된 약들이 있어 주의해야 하며, 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(III A).

가. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료

이소니아지드에 대한 단독 약제내성이 확인된 경우 성인과 동일하게 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다. 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 치료 중 공동이 없고 배균량이 적은 경우에는 피라진아미드를 3개월 이내로 단축해서 사용할 수 있다.

나. 다제내성결핵의 치료

이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성인 결핵균에 의해 발생한 결핵을 다제내성결핵이라고 한다. 리팜핀 내성 결핵은 리팜핀 내성이 확인되었으나 이소니아지드를 포함한 다른 약제에 대한 내성을 모르는 경우로 정의되는데, 이러한 경우 이소니아지드에 감수성(리팜핀 단독내성 결핵)이거나 내성(다제내성결핵)일 수 있으며 다른 1,2차 약제에 추가적으로 내성이 있을 수 있다 (예를 들어, 광범위약제내성 전단계 결핵 또는 광범위약제내성결핵). 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. 따라서, 다제내성결핵과 리팜핀 내성 결핵은 같은 치료 범주의 대상이 되므로, 보통 다제내성/리팜핀내성결핵(MDR/RR-TB)으로 통칭하여 부르고 있고, 본 지침에서 사용되는 다제내성결핵 용어는 다제내성결핵과 리팜핀 내성결핵 모두를 포함하는 개념이다.

소아청소년 결핵에서 다제내성결핵균은 대부분 성인 감염원으로부터 전파된 것이므로 전염력이 있는 다제내성결핵 환자와의 접촉력이 없는 경우에는 대개 의심되지 않는다. 소아청소년의 다제내성결핵 치료에 사용되는 이차 항결핵제 중 소아청소년에서는 아직까지 국내에서 허가되지 않은 약들이 있고, 다제내성결핵은 치료가 어려우므로 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다. 현재 소아청소년에서의 다제내성결핵치료은 퀴놀론 감수성 여부에 따라 치료 용법이 차이가 있으며, 단기 요법과 장기 요법이 사용될 수 있다.

1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵

권고요약

- 치료를 구성하는 전체 약제에 대한 약제감수성검사 결과에서 내성이 배제되면 베다퀼린 포함 9개월 단기요법^a을 사용하는 것을 권고한다(III A).
- 14세 이상의 청소년에서는 성인에서 사용되는 6개월 BPaLM 요법^b을 사용하는 것을 권고한다(III A).
- 18-20개월 장기요법은 베다퀼린 포함 9개월 단기요법^a 또는 6개월 BPaLM 요법^b에 적합하지 않은 소아청소년 환자에게 사용하는 것을 권고한다(III A).

^a 처음 4개월간 베다퀼린, 퀴놀론, 프로치온아미드, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드, 고용량 이소니아지드 사용; 이후 5개월간 퀴놀론, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드 사용

^b 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L], 목시플록사신[M]

소아청소년의 퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 치료로 2022년 WHO 가이드라인에서는 9개월 베다퀼린 포함 단기요법(처음 4개월간 베다퀼린, 퀴놀론, 프로치온아미드, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드, 고용량 이소니아지드 사용; 이후 5개월간 퀴놀론, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드 사용)을 우선적으로 권장하고 있다. 하지만, 우리나라에서는 9개월 베다퀼린 포함 단기요법에 사용되는 약제에 대한 기저 내성률이 높은 편으로 이전 시행된 후향적 연구에서 통상

약제감수성검사 결과를 기준을 할 때 우리나라 다제내성결핵 환자 중 불과 25%만이 9개월 베다퀼린 포함 단기요법에 적합한 것으로 보고한 바 있고, 사용되는 약제에 대한 부작용(특히 클로파지민의 피부 착색 부작용)등의 이유로 국내 성인 지침에서는 9개월 베다퀼린 포함 단기요법을 퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 표준 치료로는 권고하지 않고 있다. 하지만, 소아청소년에서는 단기요법으로 사용될 수 있는 약제들이 제한이 있기 때문에 치료를 구성하는 전체 약제에 대한 약제감수성검사 결과에서 내성이 배제되면 베다퀼린 포함 9개월 단기요법으로 치료를 시작할 수 있다. 이 요법에 구성되는 약제와 치료기간은 III. 약제내성결핵의 치료 단원을 참조한다.

14세 이상의 소아 청소년 및 성인의 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 치료에서는 Nix-TB 연구와 TB-PRACTECAL 연구 결과를 바탕으로 6개월 BPaLM 요법(베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L], 목시플록사신[M])의 사용을 권고하고 있다. 치료 대상과 항결핵제의 구성 및 치료 기간은 성인의 다제내성결핵 치료 편을 참조한다.

19세 이상의 성인의 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 치료에는 우리나라에서 시행되었던 MDR-END 연구(퀴놀론 감수성 다제내성결핵 환자를 대상으로 기존의 주사제 포함 20개월 장기요법에 대한 9개월 MDR-END 요법[레보플록사신, 텔라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드]의 비열등성을 검증한 연구)결과를 바탕으로 9개월 MDR-END 요법도 권고되나, 소아청소년에서의 효과나 부작용에 대한 연구 결과가 없기 때문에 소아청소년에서의 사용에는 제한적이다.

2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵

권고요약

- 14세 이상의 청소년에서는 성인에서 사용되는 6개월 BPaL 요법^a을 사용하는 것을 권고한다(III A).
- 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaL 요법^a에 적합하지 않은 소아청소년 환자에게 사용하는 것을 권고한다(III A).

^a 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L]

14세 이상의 소아 청소년 및 성인의 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료에서는 Nix-TB 및 TB-PRACTECAL 연구와 WHO 분석 결과를 바탕으로 6개월 BPaL 요법(베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L])의 사용을 권고하고 있다. 치료 대상과 항결핵제의 구성 및 치료 기간은 성인의 다제내성결핵 치료 편을 참조한다.

18-20개월 장기요법은 단기요법을 적용하기 힘든 경우(적응증에 해당하지 않거나 제외기준에 해당하는 경우, 단기요법 치료 중 추가 내성 및 부작용의 이유로 중단하는 경우, 단기요법 치료 반응이 불량하거나 치료 실패의 경우, 광범위약제내성결핵)에 사용하는 것을 권고한다.

장기요법 다제내성결핵 치료의 기본원칙은 다음과 같으며, 자세한 용법은 Ⅲ. 약제내성결핵의 치료 단원을 참조한다.

- 실패한 치료 요법에 한 가지 약제를 추가하여 사용하지 않는다.
- 소아청소년 환자에서 결핵균을 분리하지 못한 경우 감염원으로부터 분리된 결핵균의 약제감수성에 따라 치료한다.
- 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.
- 퀴놀론 감수성 다제내성결핵의 경우 집중치료기에는 감수성을 보이는 약제로 적어도 4가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다(표 1). 퀴놀론 감수성 결핵인 경우 집중치료기 권고 처방은 A군의 퀴놀론, 베다퀼린 또는 델라마니드, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로파지민 중 최소 1가지를 포함한다. A군 3가지 약제는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 하며, A군의 약제 중 1가지 또는 2가지만 사용할 수 있는 경우에는 B군의 2가지 약제가 모두 포함되어야 하고, 만약 A군 및 B군의 약제만으로 구성할 수 없다면 C군의 약제를 추가하여 효과적인 항결핵제 구성을 완료해야 한다. 퀴놀론은 치료의 기간 사용하며, 리네졸리드도 부작용이 없는 한 치료의 전 기간 사용한다. 유지치료기에는 퀴놀론을 포함한 3가지 효과적인 항결핵제로 구성한다.
- 퀴놀론 내성 다제내성결핵의 경우 집중치료기에는 감수성을 보이는 약제로

적어도 5가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다(표 1). A군의 베다퀼린 또는 델라마니드, 리네졸리드와 B군의 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C군 약제 최소 1가지를 포함하며, 이렇게 할 수 없다면, A, B, C군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다. 퀴놀론을 제외한 A군 약제 2가지는 금기가 없다면 집중치료기에 반드시 포함해야 하며, 리네졸리드도 부작용이 없는 한 치료의 전 기간 사용한다. 유지치료기에는 최소 4가지 효과적인 항결핵제로 구성한다.

- 항결핵제의 매일 투여용법만 사용한다(간헐적 치료는 사용하지 않는다).
- 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적조사가 매우 중요하다.

3) 소아청소년에서 베다퀼린과 델라마니드 사용

소아청소년의 다제내성결핵 치료 시 그동안 성인 치료에 사용되었던 대부분의 이차 항결핵제들이 소아청소년에서도 사용되어왔다. 소아청소년에서 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 신약인 베다퀼린과 델라마니드는 이들 연령 군에서 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대되지만, 국내 허가 사항이 체중이 30kg 이상인 12세 이상 18세 미만의 청소년과 18세 이상의 성인이고, 델라마니드는 체중이 30kg 이상인 소아 및 청소년과 18세 이상의 성인이어서 사용이 제한되어 있다. WHO는 2019년 지침에서 출판되지 않은 소아청소년을 대상으로 한 베다퀼린과 델라마니드의 약동학, 안전성 연구 자료들을 성인 자료들과 비교하였다. WHO는 이 분석을 근거로 베다퀼린은 6세 이상, 델라마니드는 3세 이상 소아에게 사용할 수 있음을 조건부로 권고하였다. 이후 2022년 지침 개정 작업에서는 베다퀼린 2상 임상 시험에 포함되었던 6세 미만 소아에 대한 자료와 델라마니드 1상 임상 시험에 포함되었던 3세 미만 소아의 자료를 근거로 베다퀼린을 6세 미만에서, 델라마니드를 3세 미만에서도 사용될 수 있음을 조건부로 권고하였다.

이처럼 베다퀼린과 델라마니드 사용은 더 이상 환자의 연령에 제한받지 않고 사용될 수 있으나, 소아청소년에서의 베다퀼린과 델라마니드는 아직 효과와 안전에 대한 근거가 충분하지 않고, WHO에서도 조건부로 권고하고 있으며, 무엇보다도 국내 허가 사항이 소아에서 사용하기에는 제한이 있으므로 사용이

필요한 경우에는 반드시 전문가위원회 심의를 거쳐서 신중하게 사용해야 하며, 사용 시에는 정확한 용량이 투여될 수 있도록 주의해야 하고, 주의 깊은 모니터링 하에 사용할 것을 권고한다. 국내에서 이 두 신약을 소아청소년에서 사용할 경우에는 질병관리청에 사전 신청하여 승인을 받아야 하는데 임상적 유용성이 위험성보다 높은 경우에 한해 사례별로 평가 후에 승인된 경우에만 사용할 수 있다.

표 24. 소아청소년 다제내성결핵 치료를 위한 이차 항결핵제

항결핵제		용량 및 범위 ^a (mg/kg)	최대용량 (mg/day)	흔한 부작용	
A군	퀴놀론 ^b	레보플록사신	15-20	750	관절병증, 위장관 장애, 두통, 불면
		목시플록사신	10	400	
	베다퀼린 ^c	<ul style="list-style-type: none"> • 3 - <7 kg <ul style="list-style-type: none"> - (0-3개월 미만) 첫 2주간 30mg 하루 한번 매일, 이후 10mg 하루 한번 주 3회 - (3개월 이상) 첫 2주간 60mg 하루 한번 매일, 이후 20mg 하루 한번 주 3회 • 7 - <10 kg <ul style="list-style-type: none"> - (0-3개월 미만) 첫 2주간 30mg 하루 한번 매일, 이후 10mg 하루 한번 주 3회 - (3-6개월 미만) 첫 2주간 60mg 하루 한번 매일, 이후 20mg 하루 한번 주 3회 - (6개월 이상) 첫 2주간 80mg 하루 한번 매일, 이후 40mg 하루 한번 주 3회 • 10 - <16 kg <ul style="list-style-type: none"> - (3-6개월 미만) 첫 2주간 60mg 하루 한번 매일, 이후 20mg 하루 한번 주 3회 - (6개월 이상) 첫 2주간 120mg 하루 한번 매일, 이후 60mg 하루 한번 주 3회 • 16 - <30 kg: 첫 2주간 200mg 하루 한번 매일, 이후 100mg 하루 한번 주 3회 • ≥ 30 kg: 첫 2주간 400mg 하루 한번 매일, 이후 200mg 하루 한번 주 3회 	400	두통, 오심, 간독성, QTc 연장	
델라마니드 ^d	<ul style="list-style-type: none"> • 3 - <5 kg: 25mg, 1일 1회 • 5 - <10 kg <ul style="list-style-type: none"> - (3개월 미만) 25mg, 1일 1회 - (3개월 이상) 25mg, 1일 2회 • 10 - <16 kg: 25mg, 1일 2회 • 16 - <30 kg: 아침 50mg, 저녁 25mg • 30 - <46 kg 50mg, 1일 2회 	200	오심, 구토, 어지러움, 감각이상, 불안, QTc 연장		

항결핵제		용량 및 범위 ^a (mg/kg)	최대용량 (mg/day)	흔한 부작용	
	리네졸리드	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 46 kg: 100mg, 1일 2회 5-9kg: 15mg/kg OD 10 - 23kg: 12mg/kg OD >23kg: 10mg/kg OD 	600	오심, 설사, 두통, 골수억제, 말초 신경염, 시신경염, 젖산 산증, 헤장염	
B군	시클로세린	10-20 (1일 1-2회 분복)	1,000	정신 장애, 신경 장애	
	클로파지민	2-5 (소아 적정 용량은 미확립)	300	피부색소침착, 위장관 장애, 빛민감성	
C군 ^b	에탐부톨 ^f		15-25	1,600	시신경병증
	피라진아미드		30-40	2,000	관절염/관절통, 간염, 발진
	주사제 (정맥 또는 근육) ^g	아미카신	15-22.5	1,000	이독성, 신독성
		카나마이신	15-30	1,000	
		카프레오마이신	15-30	1,000	
		스트렙토마이신	20-40	1,000	
	프로치온아미드		15-20 (1일 2회 분복)	1,000	위장관 장애, 갑상선 저하증, 간독성
	파스		200-300 (1일 2-3회 분복)	12,000	위장관 장애, 갑상선 저하증, 간독성
카바페넴계 ^h	메로페넴 (정맥)	20-40(1일 3회 분주)	6,000	위장관 장애, 경련	

^a 가능한 한 허용 용량 범위의 최대 기준을 적용하여 투여하는 것을 권장함

^b 레보플록사신에 내성이 확인된 경우에는 목시플록사신을 사용함

^c WHO에서는 모든 연령에서 사용하는 것을 추천하나, 국내에서는 체중이 30kg 이상인 12세 이상 18세 미만의 청소년과 18세 이상의 성인에서만 사용 허가됨

^d WHO에서는 모든 연령에서 사용하는 것을 추천하나, 국내에서는 체중이 30kg 이상인 소아 및 청소년과 18세 이상의 성인에서만 사용 허가됨. 국내 지침은 WHO 지침과 달리 델라마니드를 A군으로 분류(III.약제내성결핵의 치료 단원의 표 13 참고)

^e WHO는 C군 약제를 일반적으로 예상되는 이익과 부작용에 따른 선호도 순위에 따라 순서대로 배열하였지만, 어떤 약제가 우월한지에 대한 근거 부족으로 국내 지침에서는 이러한 순위를 권고하지 않음.

^f 에탐부톨은 약제감수성이 있는 경우에만 사용함. 약제내성결핵에서 멸균 작용을 위해 에탐부톨 용량 20-25mg/kg 투여가 요구되며 시신경병증 발생에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요함. WHO 지침에서는 에탐부톨에 의한 시신경병증에 대한 모니터링이 어려운 소아에게 15mg/kg로 사용하는 것을 권고함. 시신경병증 조기 발견을 위해 큰 소아에게 적색 구별 테스트를 시행할 수 있음

^g 카프레오마이신과 카나마이신은 소아청소년 다제내성결핵의 장기간 개별화 요법에 권장되지 않음. 아미카신은 감수성이 입증되고 청력손실 등의 이상반응을 모니터링하기 위한 적절한 조치가 보장될 때 18세 이상에서 다제내성결핵의 장기 요법에 포함될 수 있음. 아미카신을 사용할 수 없는 경우 동일한 조건에서 스트렙토마이신이 아미카신을 대체할 수 있음

^h 반드시 경우 clavulanate(amoxicillin/clavulanic acid 복합제)와 함께 투여해야 하고, 이때 병용 투여된 clavulanic acid는 별도의 효과적인 약제로 간주하지 않음. 다른 카바페넴계인 이미페넴은 소아청소년 다제내성결핵의 치료 경험이 제한적임

참고문헌

1. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization; 2022.
4. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:786-813.
5. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infect Dis*. 2016;63:e147-e195.
6. Garcia-Prats AJ, Frias M, van der Laan L, et al. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I/II Clinical Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0214421.
7. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:953.
8. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, Geneva 2008.
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. WHO, Geneva 2016.
10. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. WHO, Geneva 2014.

11. Treatment Guidelines from The Medical Letter. The Medical Letter 2012; 10:29.
12. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition.
13. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, Geneva, 2016.
14. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195:1300.
15. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2020;382:893-902.
16. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2022;387:2331-43.
17. Mok J, Lee M, Kim DK, Kim JS, Jhun BW, Jo KW, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. Lancet 2022;400:1522-30.
18. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2022;400:1858-68.
19. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

4. 소아청소년 잠복결핵감염

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)은 결핵균이 체내에 존재하나 질병의 증거가 없는 경우로 투베르쿨린 피부반응검사(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.

1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성

LTBI를 진단하는 대상은 성인과 소아·청소년에서 다소 차이가 있다. 성인에서는 호흡기 결핵 환자와의 최근 접촉자 뿐만 아니라 활동성 결핵으로 발병할 위험이 높은 군(HIV 감염, 2차 면역저하, 신질환, 당뇨병 등), 결핵균 감염의 위험이 높고 결핵 발병 시 환자에 미치는 영향이 큰 의료인도 대상에 포함되는 것과 달리, 소아청소년에서는 LTBI 진단 검사 대상자 거의 대부분이 호흡기 결핵 환자의 최근 접촉자이다.

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.² 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 25).³

표 25. 결핵균 초감염 후 질병으로 진행될 연령별 위험률 (Marias 등, 2004)³

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%

최근 보고된 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구에서도 결핵균 초감염 후 결핵 (질병)으로 진행될 연령별 누적 위험률을 5세 미만, 5-14세, 15세 이상으로 구분하여 보았을 때, 5세 미만 소아에서 위험률이 가장 높았다. 또한 5세 미만 소아들 중 TST 혹은 IGRA 검사 양성으로 결핵균 감염이 확인된 후 결핵이 발병한 경우, 이들 중 대부분(83%)은 첫 방문 이후 90일 이내에 결핵으로 진단되었다.⁴ 따라서 근원 증례가 결핵 진단을 받은 시점으로부터 근원 증례 환자에게 노출된 소아의 접촉자 검진이 지연되지 않도록 하는 것이 소아 결핵 발병을 예방하는 데 중요하다.⁵

표 26. 연령과 감염 상태에 따른 2년 누적 결핵 발생률 (Martinez, 2020)⁴

연령	결핵 감염이 있는 소아의 2년 누적 위험률	결핵 감염이 없는 소아의 2년 누적 위험률	모든 소아의 2년 누적 위험률
0-1세	17.93	2.03	6.76
1-2세	15.81	1.43	6.11
2-3세	21.45	2.49	9.21
3-4세	14.86	2.10	6.96
4-5세	19.55	1.59	7.90
5-6세	5.42	0.67	3.27
6-7세	12.29	1.53	6.54
7-8세	7.65	0.41	4.48
8-9세	10.60	0.12	4.84
9-10세	8.66	2.00	6.34
10-11세	7.04	1.87	4.91
11-12세	9.98	0.48	5.55
12-13세	10.25	1.21	5.85
13-14세	5.13	0.57	4.36
14-15세	11.15	2.25	7.09
15-16세	12.95	0.60	6.80
16-17세	10.97	0.76	7.79
17-18세	8.86	2.51	5.43
18-19세	9.43	3.62	6.77

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 노출되거나 감염되었을 위험성이 높은 사람(예, 가족접촉자, 밀접접촉자)과 전염성 결핵 환자에게 노출되어 결핵균에 감염시 결핵이 발병할 위험성이 높은 사람(예, 면역억제자, 5세 미만 소아)은 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 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군에서 면역억제치료를 시작하기 전에 반드시 시행한다. 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군은 사람면역결핍바이러스(HIV)감염자, tumor necrosis factor(TNF) 길항제 투여를 시작하려는 환자, 장기간의 전신적 코르티코스테로이드를 투여하는 환자, 그 외 면역억제 약물을 사용하는 환자, 장기 혹은 조혈 모세포 이식을 준비하는 환자, 투석을 하는 만성신부전 환자, 당뇨, 영양 결핍, 규폐증이 있는 환자 등이다.^{2,3} 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 집단시설 내 근무하는 성인 중에서 결핵 발병 사례가 많은 경우 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 과종성 결핵으로의 발전 확률이 극히 낮고 전염성 결핵 환자와의 일상적 접촉인 경우는 긴밀 접촉을 한 경우에 비해 감염의 가능성도 상대적으로 낮다. 따라서 일상 접촉자의 경우 처음 검사 시점이 마지막 접촉일로부터 8주에 가까운 경우에는 LTBI 검사를 지연 과민 반응이 완성되는 시점인 결핵환자와 마지막 접촉 후 8주가 경과된 시점까지 기다렸다가 1회 검사로 감염 여부를 확인할 수도 있다.^{2,3}

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 27)을 고려하여 검사를 시행해야 한다. 그러나 과종성 결핵의 발생 확률이 상대적으로 높은 5세 미만에서는 국내 IGRA와 TST 민감도에 대한 충분한 근거가 확립될 때까지 IGRA를 사용하지 않는 것을 권고한다.^{2,3}

표 27. 투베르쿨린 피부반응검사와 인터페론감마 분비검사의 장단점

구분	투베르쿨린 피부반응검사	인터페론감마 분비검사
장점	<ul style="list-style-type: none"> • 축적된 임상자료가 많음 • 체내 검사로서 검사자와 검사 환경에 의한 결과 오류의 가능성이 적음 • 질병으로 진행하는 위험도 예측의 근거가 충분 • 저렴한 비용 	<ul style="list-style-type: none"> • 이론적으로 위양성의 가능성이 적음 (검사의 특이도가 높음) • 1회 방문으로 간편 • 재검사 시의 증폭 효과가 없음 • 체외 검사로 이상반응의 우려가 없음
단점	<ul style="list-style-type: none"> • 위양성 문제(BCG, 비결핵 항산균 감염 등) • 2회 방문으로 번거로움 • 재검사 시의 증폭(boosting) 효과 • 체내 검사로서 이상반응의 위험 	<ul style="list-style-type: none"> • 비용이 더 많이 듦 • 장비가 구비된 검사실이 필요 • 림프구의 생명력 유지를 위해 검체 취급에 유의해야 함 • 5세 미만 소아에서는 축적된 임상자료가 아직 부족 • 5세 미만 소아 연령에서의 위음성 문제(낮은 민감도)

가. 투베르쿨린 피부반응검사

권고요약

- 2TU의 PPD RT 23을 피내주사 후 48-72시간 사이에 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 후 48-72시간 사이에 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.^{2,3}

1) 투베르쿨린 피부반응검사 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.

26~27-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 2). 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 2. 투베르쿨린 피부반응검사의 주사방법

2) 투베르쿨린 피부반응검사 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 측정해서 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 첫자인 V로 표시).

검사자에 따른 측정오차를 줄이기 위하여 손가락 끝으로 측정하여 판독하는 대신 중간 굵기의 볼펜으로 밖에서 안으로 선을 그어 경결로 인한 양측의 저항 부위의 크기로 판독하는 방법(ball-point pen method)도 사용할 수 있다. PPD 주사 후 경결이 최대에 이르는 시점은 최대 48시간까지 걸릴 수 있고, 72시간이 지나면 반응을 해석하기 어렵기 때문에 48-72시간 사이에 판독을 실시해야 한다. 반응은 최대 1주일까지 지속될 수 있지만, 48-72시간에 양성 반응을 보인 사람의 21% 정도는 1주일 후 음성으로 바뀌게 된다. 72시간 이내에 TST를 판독할 수 없는 경우, 반응이 껍치지 않도록 이전 검사에서 충분히 멀리 떨어진 위치에서 반복해야 한다. 최소 대기 시간은 없으며 검사를 즉시 다시 시행할 수 있다.

TST의 양성 기준은 각 나라의 결핵 발생 빈도와 맞물려 차이가 있으나 대부분의 국가에서 경결 크기 10mm 이상을 양성으로 정하고 있다.⁶ 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 6.9%(-1.2%~17.1%)이며, 비씨지 접종 후 10년 이상이 경과되면 위양성률은 1%에 불과하였다. Tokyo 군주를 경피법으로 접종한 경우에 경결이 더 클 수 있지만, 별도의 기준이 확립되어 있지는 않다. 비결핵 항산균 감염으로 인한 위양성률 또한 2%에 불과하였다. 그러나 비씨지를 1세 이후에 접종하면 위양성률은 40%이며, 10년 이상 경과 되어도 위양성률이 20%로 보고되어 이 경우에는 TST의 진단적 가치는 많이 떨어진다.⁶ 경결이 15mm 이상이거나 물집이 생긴 경우는 강양성으로 판독하며

결핵균 감염의 강한 증거로 간주될 수 있다.² 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.²

3) 연속적인 투베르쿨린 피부반응검사(serial TST) - 접촉자검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵 감염검사에 이용되는 TST는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인 하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되어도 8주 이내로는 결핵 감염검사서 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 음성이라도 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 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6mm 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.

※ TST 양전

- 1차 TST 결과 음성 판정을 받은 접촉자가 환자와 마지막으로 접촉한 시점* 또는 결핵환자의 전염성 소실이 확인된 시점 기준으로 8주 이상 지난 시점에 시행한 2차 TST 결과로 판정
- * 결핵환자의 전염성 소실이 확인된 시점이 불분명한 경우, 결핵치료 시작 후 2주가 되는 시점으로 함
- 2차 TST에서도 음성이면 결핵균 감염을 배제할 수 있음
- 다음과 같은 기준으로 양전을 판정하며, 이는 최근 감염을 의미

표 28. TST 양전 기준

구분	2차 검사 결과	양전 예시
5세 미만, 면역저하자	1차 결과보다 6mm이상 증가한 모든 경우	3mm → 9mm (○)
5세 이상, 정상면역자	10mm 이상이면서 1차 결과보다 6mm 이상 증가한 경우	6mm → 12mm (○)
	7mm → 12mm (×) : 2차 결과값이 10mm 이상이나 6mm 이상 증가하지 않음 3mm → 9mm (×) : 6mm 이상 증가했으나 2차 결과값이 10mm 미만	

* BCG 미접종자는 첫 번째 검사 결과와 상관없이 5mm 이상이면 양성(양전)으로 판정

4) 연속적인 투베르쿨린 피부반응검사(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 피부반응검사(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 교정 기관 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 접촉 또는 비결핵 항산균 감염 때문에 발생할 수 있는 증폭효과에 의한 양전(음성 → 양성)이므로 이후 주기적인 TST를 시행하지 않는다.

나. 인터페론감마 분비검사(IGRA)

권고요약

- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IIID).
- 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사 방법으로 IGRA 또는 TST 검사를 시행할 수 있다(II).
- 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).

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 2세 또는 5세 이상 연령에서의 사용을 권하고 있다.^{7,8} 최근 2-5세 연령을 포함한 소아에서의 IGRA 검사 유용성에 대한 연구 결과들을 바탕으로 IGRA 검사를 2세 이상 연령에서

시행하는 국가들이 있다.^{9,10} TST와 마찬가지로 IGRA도 결핵균 감염 및 결핵의 위험이 낮은 사람에게 사용되지 말아야 한다. 전염성 결핵 환자와 접촉한 5-18세 소아청소년에서 IGRA 또는 TST 검사 시행이 가능하다.

국내에는 IGRA 검사로 QuantiFERON-TB Gold Plus assay (QFT; Qiagen, Hilden, Germany), T-SPOT.TB assay (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom) 두 가지가 시행되고 있다. 널리 사용되고 있지 않지만 기존의 TST, IGRA 검사와 유사한 민감도를 지닌 TB antigen-based skin tests 검사법에 대한 연구 또한 지속적으로 진행되고 있다.

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 경계를 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 경계의 크기가 15mm 이상인 경우는 IGRA를 추가적으로 시행할 필요는 없으며 결핵감염으로 진단할 수 있다.

5세 이상 연령에서는 IGRA 또는 TST 검사를 시행할 수 있다. 다음과 같은 특별한 상황에서는 IGRA 검사를 우선적으로 추천한다. 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나 2회 이상 접종 받아 TST 결과가 위양성 확률이 높은 경우, 또는 학교와 같이 검사의 대상자 수가 매우 많거나 TST의 수행이 어려운 상황에서의 접촉자 조사를 의미한다.

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.¹¹

다. 잠복결핵감염 검사시 백신 접종에 대한 고려

권고요약

- 투베르쿨린 피부반응검사 시행 전 최근 4주 이내 백신 접종력을 확인한다. 간격을 고려해야 할 필요가 있는 생백신(아래 참고)을 접종받은 경우, 해당 생백신 접종 최소 4주 이후에 투베르쿨린 피부반응검사를 시행한다(IA).

생백신(예, MMR, 수두 백신, 일본뇌염백신 중 생백신) 접종이 TST 반응에 영향을 미쳐 위음성 반응을 일으킬 수 있다. TST와 생백신 접종이 예정된 사람의 경우, 위음성 가능성을 최소화하기 위해서 TST 를 접종 당일에 시행하거나 백신 접종 후 최소 4주가 지난 시점에 시행해야 한다. 코로나19 백신을 포함하여 모든 불활성화백신과 경구용 생백신(예, 로타바이러스 백신)은 백신 접종과 TST 시행 간격을 고려할 필요가 없다.

4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료

가. 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 10-14mm 이면서 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 연구결과를 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(indeterminate) 결과는 결핵감염 유무상태를 판정할 수 없음을 의미한다(결핵의 진단 단위 참조).

나. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법

권고요약

- 18세 이하 소아청소년의 잠복결핵감염 치료를 위해 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법 (IIA), 이소니아지드 9개월 요법 (IA), 또는 리팜핀 단독 4개월 요법 (IIA)을 권고한다.

LTBI 치료시작 전에는 LTBI 진단이 정확해야 하며(활동성결핵 배제), LTBI의 감염원 확인 및 감염원의 원인 결핵균의 약제 내성 여부, 동반 질환, 복용 중인 약제와의 약물 상호작용 등이 반드시 고려되어야 한다.

LTBI의 치료방법은 국가마다 다르며 최근에는 약물치료 완료율을 높이기 위해 효과적인 약물을 더 짧은 기간 치료하는 요법을 권고하는 추세다. 미국에서는

2020년 잠복결핵감염 치료 지침을 업데이트 하면서 리파마이신계 약물을 포함하는 세 가지 치료법을 추천하였다. 2세 이상 소아에서 12주 동안 1주에 한번 씩 이소니아지드와 리파펜틴을 복용하는 요법(3HP), 모든 연령의 소아에서 리팜핀을 4개월 동안 매일 복용하는 요법(4R)을 강한 권고 강도로 추천하였고, 모든 연령의 소아에서 3개월 동안 이소니아지드와 리팜핀을 매일 복용하는 요법(3HR)을 조건부로 추천하였다. 또한 대체 약물요법으로 6개월 혹은 9개월 이소니아지드 매일 복용하는 방법을 (6H 또는 9H) 권고하였다.¹⁴ 세계보건기구에서는 2020년에 업데이트한 잠복결핵감염 치료 지침에서 이소니아지드 6개월 (6H) 혹은 이소니아지드 9개월 (9H) 요법과 3개월 동안의 이소니아지드와 리파펜틴 주 1회 요법 (3HP), 혹은 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병합요법 (3HR), 이 세 가지를 강한 권고강도로 추천하였다. 또한 대체 요법으로 1개월 동안의 이소니아지드와 리파펜틴 매일 요법 혹은 리팜핀 4개월 요법(4R)을 권고하였다.¹⁵ 우리나라는 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병합요법(3HR), 이소니아지드를 9개월 요법(9H), 리팜핀 4개월(4R)을 권고한다. 3HR 치료에서는 이소니아지드는 10-15mg/kg (최대 300mg/kg), 리팜핀 15-20mg/kg (최대 600mg/kg)를 사용한다. 9H 치료에서는 이소니아지드 10-15mg/kg (최대 용량 300mg/일)를 사용한다. 9H 요법은 오랫동안 소아청소년의 잠복결핵감염 치료를 위해 효과적으로 사용되었으나 오랜 기간 약물을 복용해야 하므로 치료 완성률이 떨어지는 단점이 있다. 4R 치료에서는 리팜핀 15-20mg/kg (최대 600mg/kg)를 사용한다. 국내에는 리파펜틴이 도입되어 있지 않아서 현재 잠복결핵감염 치료에서는 리파펜틴이 포함된 요법은 사용할 수 없다.

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.

다. 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 불편감, 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 3H₁P₁ 요법은 16주 내에 11회 이상의 약제를 복용한 경우¹⁶ 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, Hesselning 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- γ 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. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC; 2020.
15. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention-tuberculosis preventive treatment; 2020.
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. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers; 2013.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis; What the Clinician Should Know, 7th Edition; 2021.

5. 소아청소년 환자 관리

권고요약

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내 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

1. 결핵환자 신고 및 보고

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. 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. 결핵균 감염관리 순서

결핵균 감염 발생시 관리의 대략적인 순서는 다음과 같다.¹⁾

- 1단계: 호흡기 결핵 환자의 접촉자에 대해 결핵감염검사 시행
- 2단계: 결핵감염검사 판독

- 3단계: 의학적 평가 의뢰
- 4단계: 의학적 평가 완료
- 5단계: 잠복결핵감염 치료 권고
- 6단계: 잠복결핵감염 치료 시작
- 7단계: 잠복결핵감염 치료 완료

잠복결핵감염에 위험이 있는 많은 환자들이 결핵균 감염의 진단과 치료에 필요한 단계를 완료하지 못하는데, 특히 소아청소년은 결핵균 감염 관리 순서를 완료하는데 독특한 장애요인을 갖고 있다. 많은 연구들이 소아청소년 결핵균 감염 관리의 순서 단계의 일부를 평가하였지만, 주로는 마지막 단계(치료 시작에서 치료 완료)에 초점을 맞춘 연구였다. 소아청소년 결핵균 감염 관리 순서의 윗단계의 장애요인을 목표로 지속적인 중재를 기술한 연구는 부족했다.¹

3. 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 감염병이므로 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.² 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.

가. 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 치료개시 이전의 1/25로 줄고, 다음 2-3주에 걸쳐 다시 1/100로 감소한다.² 전염성 결핵환자의 전염성 소실 시기로는 2주 이상 효과적인 항결핵제 들을 복용하였고 호흡기 증상이 소실되었고, 객담 항산균 도말검사서 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.²

나. 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 얇은 일상 접촉자(casual contacts)가 다음 우선 순위가 된다.

다. 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 사람들에게 우선적으로 접촉자 검진을 시행한다. 결핵균에 감염되었을 때 결핵 발병의 위험성과 잠복결핵감염의 치료는 잠복결핵감염 단원을 참조한다.

라. 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 권고한다(IIA).

소아청소년 접촉자 검진 대상자 선정시 위험도 평가에 따른 대상자 선정을 권고한다.³

위험도 평가 항목은 다음과 같다.

- (1) 접촉자의 결핵 감염 위험성 영역
 - 유의한 접촉(일주일 기준 8시간 이상)²
 - 전염성이 높은 지표증례(도말 양성 호흡기 결핵)
- (2) 접촉자의 결핵 발병 위험성
 - 연령: 만 2세(24개월) 미만
 - 기저질환 여부/면역저하자

평가 항목에 해당 사항이 아무것도 없으면 저위험으로 평가한다. 즉 유의한 접촉이 아닌 경우, 비가족 접촉인 경우, 지표증례가 폐외 결핵이거나 전염성이 낮은(도말 음성 호흡기 결핵) 경우, 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 이상이면서 기저질환이 없는 경우는 저위험으로 평가된다. 한편, 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 미만 소아, 전염성이 높은 지표증례(도말 양성 호흡기 결핵)에 노출된 소아, 면역저하자는 고위험으로 평가한다.

만 8세(96개월) 이하 소아결핵의 경우 폐외 결핵이더라도 접촉자 검진을 시행한다. 소아결핵의 경우 초감염 결핵일 가능성이 높고 대부분 가족 중에 전염원이 있기 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 국가결핵관리지침(질병관리청)에 따른다.⁴

표 29. 소아청소년 접촉자 검진 대상자 선정 시 위험도 평가에 따른 대상자 분류

저위험군	<ul style="list-style-type: none"> • 유의한 접촉이 아닌 경우 또는 비가족 접촉인 경우 • 폐외 결핵이거나 전염성이 낮은 지표증례(도말 음성 호흡기 결핵)에 노출된 소아 • 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 이상이면서 기저 질환이 없는 소아
고위험군	<ul style="list-style-type: none"> • 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 미만 소아 • 전염성이 높은 지표증례(도말 양성 호흡기 결핵)에 노출된 소아 • 면역저하자

마. 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 결핵감염검사를 시행하고 양성이면 잠복결핵감염 치료를 권고한다.

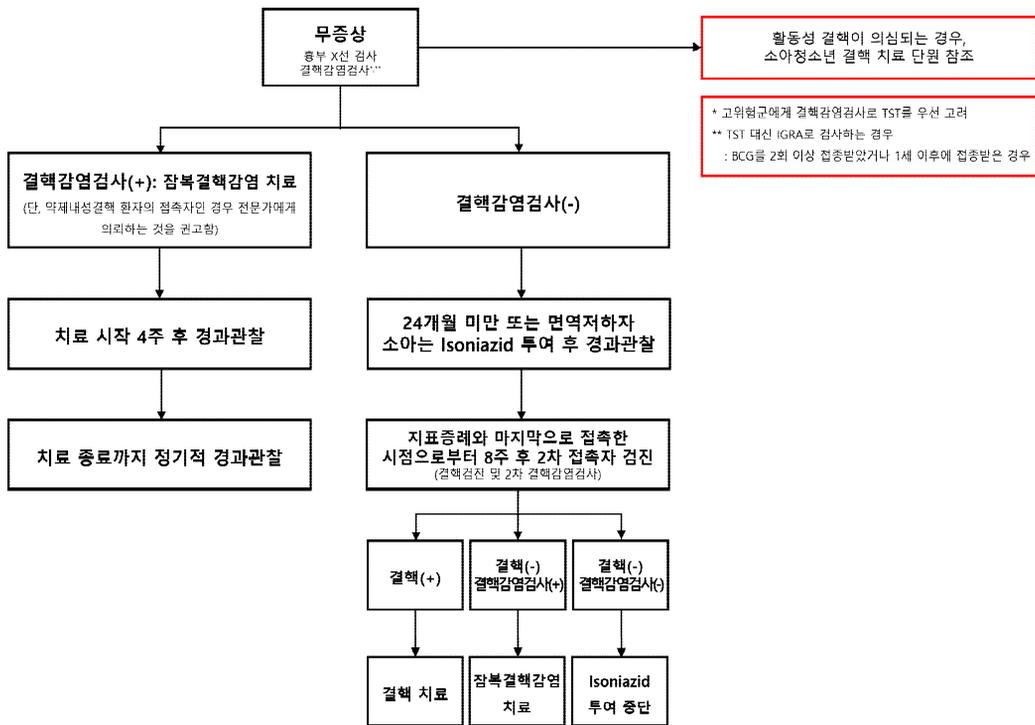
결핵감염검사 방법으로는 투베르쿨린 피부반응검사와 인터페론감마 분비검사가 있다. 만 5세 미만 소아청소년에서는 투베르쿨린 피부반응검사(TST)를 원칙으로 하고 인터페론감마 분비검사(IGRA)는 필요한 경우에만 시행한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조). 5세 이상의 연령에서는 TST와 IGRA 모두 단독으로 사용할 수 있고 5세 이상의 저위험군 소아청소년에게 결핵감염검사로 IGRA를 우선 고려한다. 면역저하자의 잠복결핵감염 진단은 잠복결핵감염 단원을 참고한다. TST 결과를 판정할 때 BCG를 1세 이전에 접종한 경우 BCG 접종력과 관계없이 경결의 크기가 10mm 이상이면 양성으로 판정한다, BCG를 접종하지 않은 경우 5세 미만은 경결의 크기가 5mm 이상이면 양성으로 판정한다, (소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

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

바. 위험도 평가에 따른 접촉자 검진

1) 고위험군

- 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 미만 소아 (단, 신생아 시기에 접촉이 있는 경우는 그림 6 또는 7 참조, 신생아(생후 28일 이하) 이후 만 3개월 시기에 접촉이 있는 경우는 그림 8 참조)
- 전염성이 높은 지표증례(도말 양성 호흡기 결핵)에 노출된 소아
- 면역저하 소아청소년(장기 이식 후 면역억제제 사용, TNF 길항제 사용)



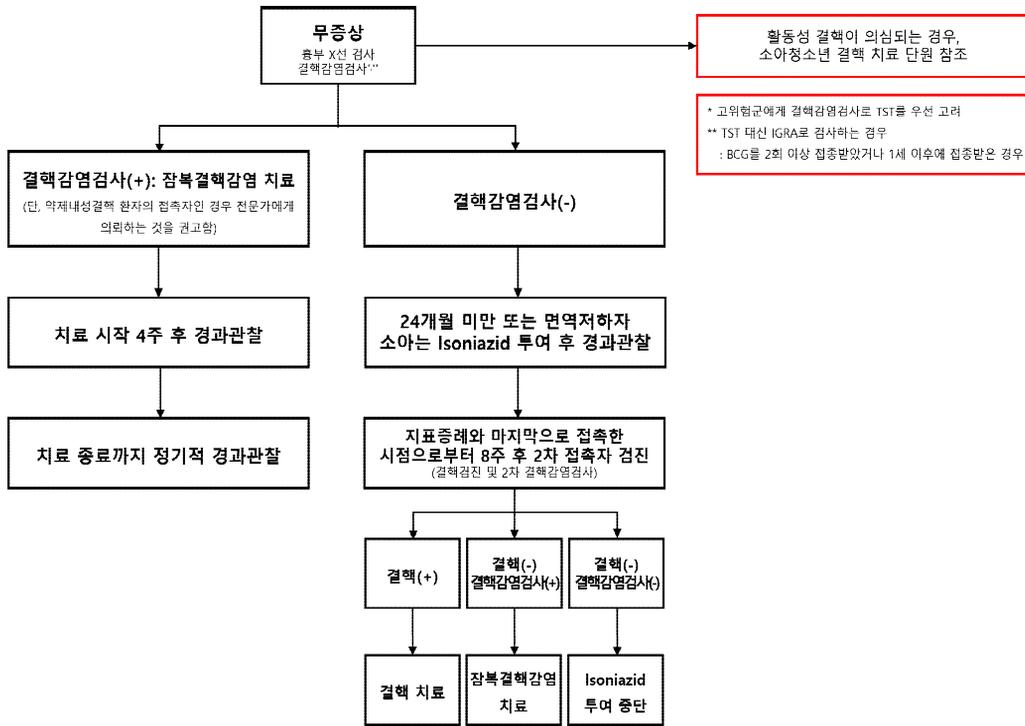


그림 3. 고위험군 소아청소년 접촉자검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

2) 2세 이상 5세 미만 저위험군

- 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 2세(24개월) 이상이면서 기저질환이 없는 경우

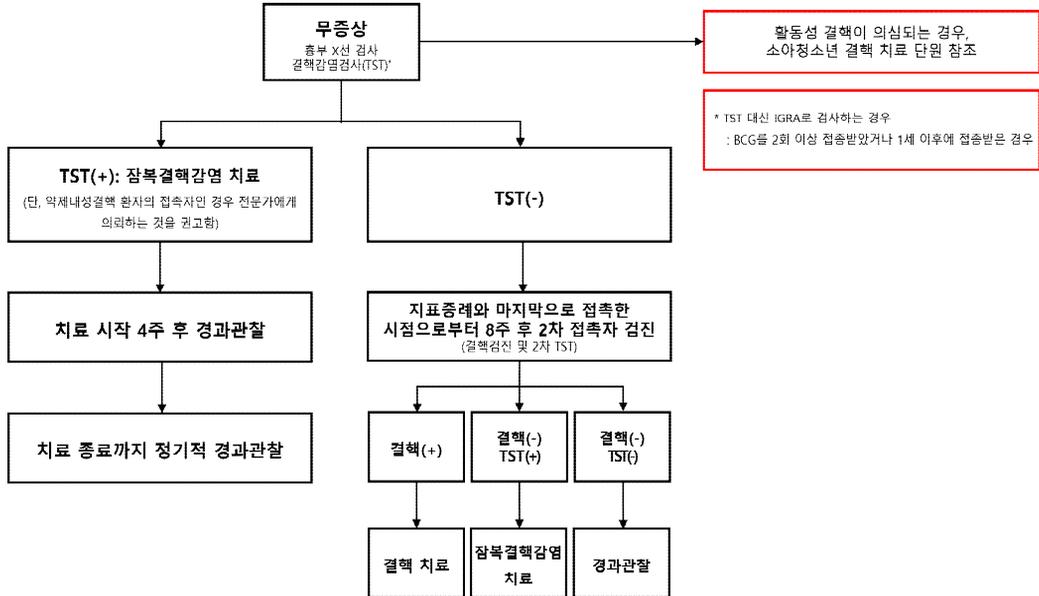


그림 4. 2세 이상 5세 미만 저위험군 소아청소년 접촉자 검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

3) 5세 이상 저위험군

- 호흡기 결핵 지표증례와 유의한 접촉이 있는 만 5세(60개월) 이상이면서 기저질환이 없는 경우

5세 이상의 저위험군 소아청소년에게 결핵감염검사로 TST와 IGRA 모두 단독으로 사용할 수 있는데, 이전 결핵진료지침(4판, 2020)과 달리 IGRA를 우선 고려한다. 최근 연구 결과 소아청소년에서 IGRA 검사의 IFN γ 값이 최근 결핵군 노출의 정도와 비례하여 감염의 결핵균 감염의 위험을 평가시 유용하고, 5세 이상에서는 5세 미만에 비해 민감도가 높았다(86.7% vs 78.7%).^{4,5} 5세 이상 소아청소년 접촉자 검진시 IGRA 검사는 건강보험 급여가 적용된다.

5세 이상의 일상접촉자 중에서 비씨지를 접종 받은 건강한 소아청소년인 경우에는 결핵감염검사를 지표증례와 마지막 접촉한 시점으로 부터 후 8주 후 1회만 시행할 수 있다.

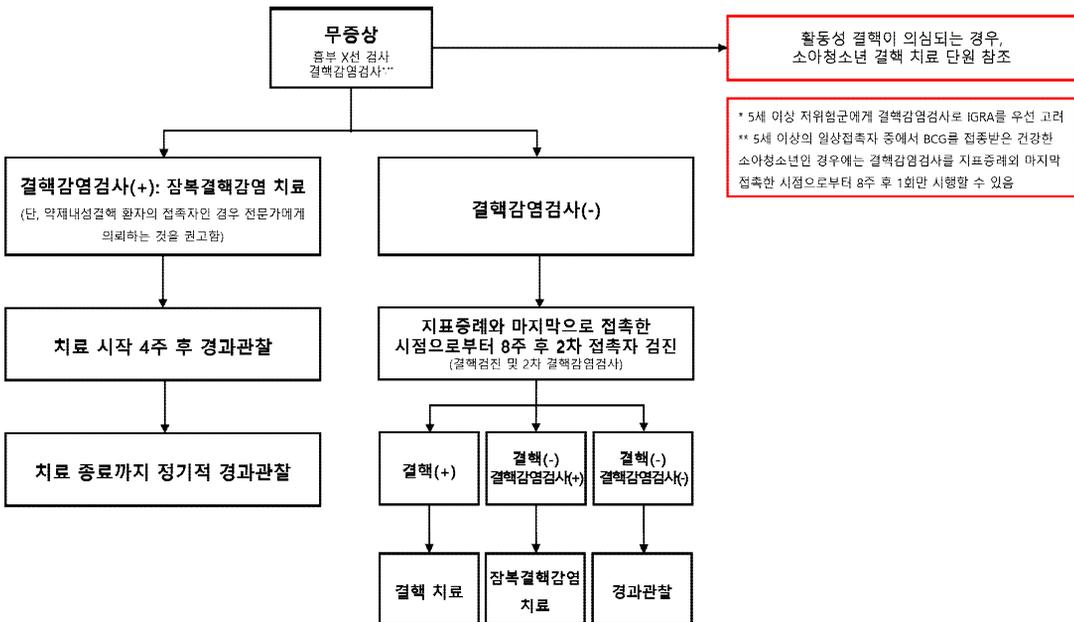


그림 5. 5세 이상 저위험군 소아청소년 접촉자 검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

사. 2차 접촉자 검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 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 8주까지는 결핵감염검사에서 음성 소견을 보일 수 있다. 그러므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 지나지 않은 기간(window period)에는 결핵감염검사를 시행하였을 때 위음성이 나올 수 있다.

그러므로 24개월 미만의 소아, HIV 감염인, 장기이식 후 면역억제제 사용자, TNF 길항제 사용자와 같이 결핵이 발생할 위험성이 클 뿐만 아니라 급속히 악화될 수 있는 사람들(고위험군)에서는 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사에서 음성으로 나오더라도 isoniazid 예방요법(window period prophylaxis)을 시행하고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 isoniazid 투여를 중단하고 양성이면 잠복결핵감염 진단하에 isoniazid 투여를 계속한다(그림 3).^{2,3}

2014년 결핵 진료지침 2판에서 isoniazid 예방요법의 연령 상한기준이 5세에서 24개월 미만으로 바뀌었다. 이는 결핵균 초감염 후 질병으로 진행될 연령별 위험률의 경우 “24개월-5세 미만” 연령군이 “0-24개월 미만” 연령군에 비해 상대적으로 낮고, 국내의 영아 BCG 접종률이 99% 이상이며, 2007-2012년 5세 미만 연령군의 파종 결핵 환자 수를 조사한 바 연간 1-2명에 불과한 사실을 근거로 변경하였다. 그 이후로 10년이 경과하였으므로 연령 상한기준의 변경이 미친 영향에 대한 평가가 필요하다.

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 4, 5).^{2,3}

접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6mm 이상 증가하면 양전된 것으로 판단한다(예: 3mm → 9mm). 첫 번째 TST 결과가

5-9mm인 경우는 두 번째 TST 결과가 6mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정한다(소아청소년 잠복결핵감염 단위 참조).

HIV 감염인의 경우 마지막으로 접촉한 지 10주 후에 시행한 결핵감염검사서 음성이 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 지속한다(잠복결핵감염 단위 참조).

아. 신생아(생후 28일 이하) 시기에 활동성 호흡기 결핵 모(母)와 접촉한 영아의 검진

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵환자와 긴밀하게 접촉한 신생아는 선천 결핵이 배제되었다면 이소니아지드 10mg/kg를 3개월간 (최소 만 3개월 이상 연령이 될 때 까지) 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. 리팜핀 4개월 요법으로 변경하는 것도 가능하다. TST 결과가 음성이고 어머니의 결핵균 음전을 확인한 후 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(소아청소년 잠복결핵감염 단위 참조).

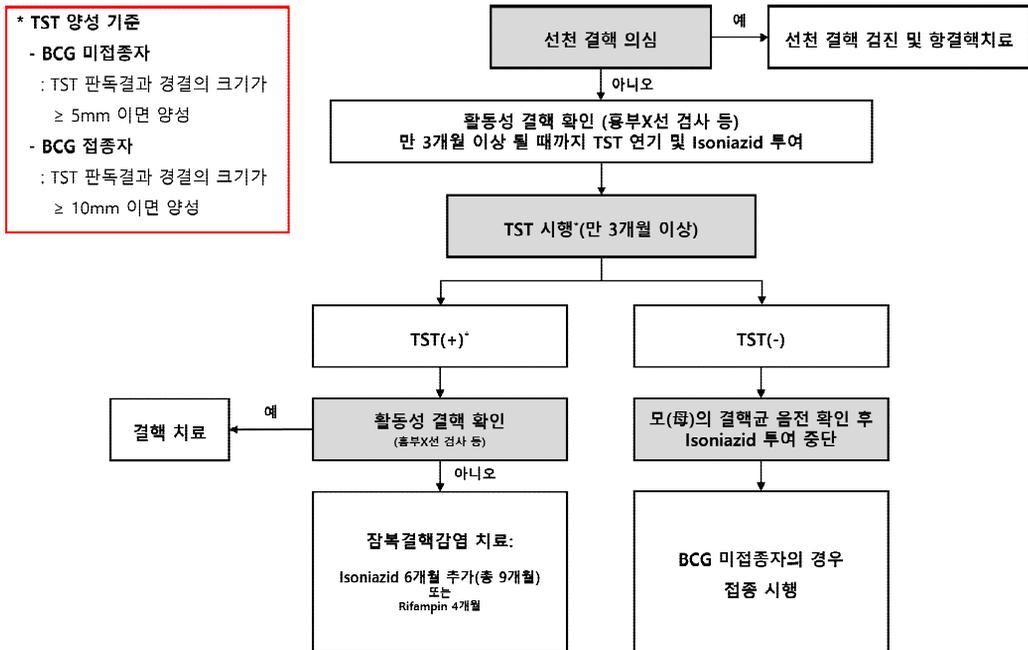


그림 6. 신생아(생후 28일 이하) 시기에 활동성 결핵 모(母)와 접촉한 영아의 검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

자. 신생아(생후 28일 이하) 시기에 활동성 호흡기 결핵환자와 접촉한 영아의 검진
[결핵환자가 모(母)가 아닌 경우]

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵환자와 긴밀하게 접촉한 신생아는 이소니아지드 10mg/kg를 3개월간(최소 만 3개월 이상 연령이 될 때까지) 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. 리팜핀 4개월 요법으로 변경하는 것도 가능하다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(소아청소년 잠복결핵감염 단위 참조).

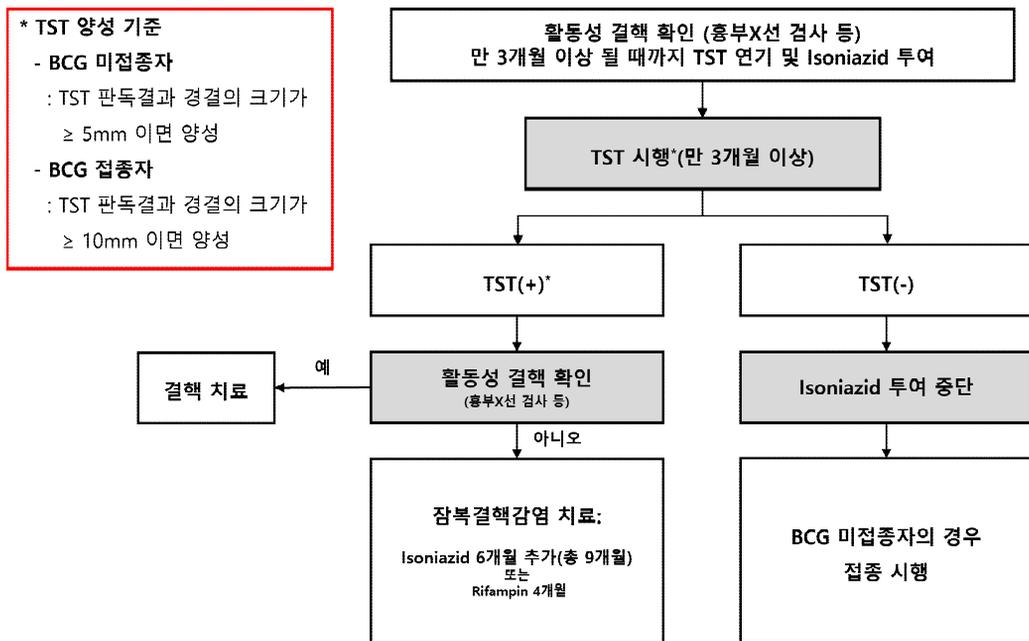


그림 7. 신생아(생후 28일 이하) 시기에 접촉한 영아의 검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법[결핵환자가 모(母)가 아닌 경우]

차. 신생아(생후 28일 이하) 이후 만 3개월 시기에 활동성 호흡기 결핵환자와 접촉한 영아의 검진

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵환자와 긴밀하게 접촉한 신생아(생후 29일 이후) 이후 만 3개월 시기의 어린 영아는 이소니아지드 10mg/kg를 3개월간(최소 만 3개월 이상 연령이 될 때까지) 및 노출 시점으로부터 최소 8주가 경과할 때까지 복용한 후 TST를 실시한다. TST 결과가 양성이면 활동성 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 이소니아지드로 9개월을 채워 치료한다. 리팜핀 4개월 요법으로 변경하는 것도 가능하다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

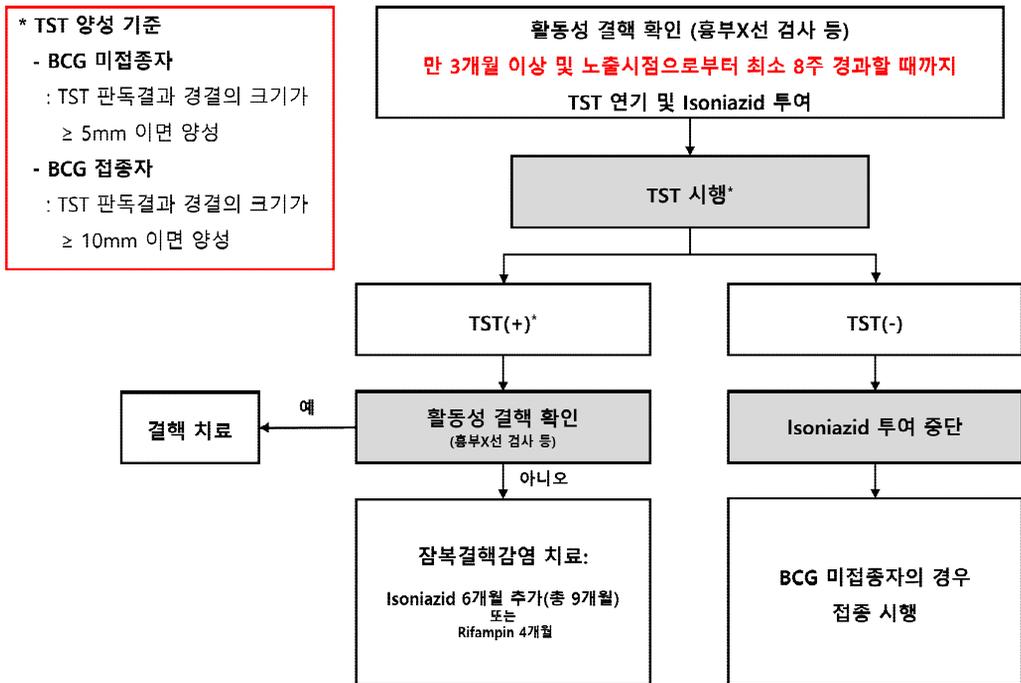


그림 8. 신생아(생후 28일 이하) 이후 만 3개월 시기에 접촉한 영아의 검진시 결핵검진 및 결핵감염검사 방법

카. 다제내성결핵 환자와 접촉한 접촉자의 검진

다제내성결핵 환자의 접촉자의 경우 접촉자 검진의 우선 순위 및 방법에는 약제감수성 결핵환자의 접촉자와 변동이 없으나 접촉했던 결핵환자의 약제감수성 검사를 확인하는 것이 접촉자의 향후 치료를 위해서 도움이 된다. 다제내성결핵 환자의 접촉자의 치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.²

참고문헌

1. Campbell JI, Sandora TJ, Haberer JE. A scoping review of paediatric latent tuberculosis infection care cascades: initial steps are lacking. *BMJ Global Health* 2021;6:e004836.
2. 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
3. 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/guidance/ng33 Published: 13 January 2016 Last updated: 12 September 2019.
4. Ronge L, Sloot R, Du Preez K, Kay AW, Kirchner HL, Grewal HMS, et al. The Magnitude of Interferon Gamma Release Assay Responses in Children With Household Tuberculosis Contact Is Associated With Tuberculosis Exposure and Disease Status. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:763-770.
5. Soler-Garcia A, Gamell A, Santiago B, Monsonís M, Calvo C, Cobo E, et al. Diagnostic Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Children and Adolescents with Tuberculosis Disease. *J Pediatr*. 2020;223:212-215.e1.
6. 국가결핵관리지침. 오송: 질병관리청; 2022.

6. 비씨지(BCG) 백신

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-172 균주 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接种의 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-172 균주 비씨지(Japan BCG Laboratory, Tokyo, Japan)가 있다.

1990년대 수행된 비씨지 백신의 효과에 대한 메타분석에서 결핵 발생 예방 효과는 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 과중성 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(생후 34일까지) 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, 사람면역결핍바이러스(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(생후 34일까지) 모든 신생아에게 접종한다. 충분한 치료를 받고 있지 않는 호흡기 결핵환자와 접촉한 경우 접종하지 않아야 한다 (소아청소년 환자 관리 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, 과중성 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}

가. 접종 전 준비사항

1.0mL 주사기와 26 gauge, 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}

나. 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 용기가 없었다고 해도 비씨지를 재차 접종할 필요는 없다. 일반적으로 피부 용기는 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.

가. 국소 이상반응

광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응으로 면적이 정상인 접종자의 1% 미만에서 나타나는데, 대개 수 주에서 수 개월 사이에 발생하며 간혹 수년 후에 나타나기도 한다. 국소 림프절염은 주로 겨드랑이와 빗장뼈 위 또는 드물게 목의 림프절을 침범할 수 있는데 어느 정도 크기의 림프절염은 정상적으로 생길 수 있으므로 세계 보건기구에서는 림프절 직경이 1.5 cm 이상이거나 화농화된 경우만을 이상반응으로 간주한다. BCG를 접종받는 나이가 어릴수록 발생 빈도는 증가하며, 균주에 따라서도 차이가 있어 약 균주(예, Tokyo 균주)보다는 강 균주(예, Danish 균주)에서

더 많이 발생하는 경향이 있다. 현재는 사용하지 않으나 장기간 결핵연구소에서 자체 생산하여 우리나라에서 사용하였던 Pasteur 균주의 국소 림프절염 발생률은 1.9%로 보고되었으며, 25개 의료기관에서 3,342명을 대상으로 크기에 상관없이 보호자에 의해 인지되었던 림프절염의 발생률은 Danish 균주는 0.69% (5/721), Tokyo 균주는 0.20% (5/2,501)로 두 균주 모두 받아들여질 수 있는 수치이다. 세계보건기구의 기준인 림프절 직경 1.5 cm 이상인 경우로 정의하면 Danish 균주 피내법은 0.42%, Tokyo 균주 경피법은 0.16%이었다. 림프절의 크기가 클수록 화농화되는 비율이 높아 직경 2 cm 미만에서는 26%, 2 cm 이상에서는 62%가 화농화되었다는 보고가 있다.

국소 림프절염의 치료에 있어 수술적 제거는 가능한 피한다. 많은 비율에서 수개월에 걸쳐 자연적으로 소실되므로 화농화되지 않는다면 일단 관찰을 해야 한다. 그러나 만약 화농화된다면 굵은 주사바늘로 흡인하여 배농시키거나, 절개 배농하는 방법이 있다. 과거에는 항결핵제, 마크롤라이드 계열의 약제도 사용하였으나 효과가 없는 것으로 판명되어 더 이상 권하지 않는다.

나. 중한 이상반응

BCG 골염 및 골수염은 BCG 접종 후 수년이 지난 후에 발생할 수 있는데 일반적으로 1-700/100만 접종의 빈도로 발생한다.¹⁴ 또한 과종 BCG 전신감염 (BCGosis)은 100만 접종 당 1례의 빈도로 발생하는데, 대부분은 BCG 균주 자체에 결함이 있거나 숙주의 심한 면역 결핍 상태에 기인한다. 주로 세포면역결핍이 있을 때 문제가 되는데 후천적인 경우로는 HIV 감염, 선천적인 경우는 복합 면역결핍의 대표적 질환인 중증복합면역결핍증과 식세포 이상증의 대표적 질환인 만성 육아종 질환이 이에 해당한다. 최근 세포면역학과 분자면역학의 발달로 인해 과거에는 설명하지 못하던 면역결핍 상태를 증명할 수 있는데 BCG로 인한 중증 이상반응과의 관련성이 보고되고 있는 것들은 interferon- γ receptor 1 결핍, interleukin-2 receptor common γ chain 변이, interleukin-12 receptor β 1 결핍 등이다.

중증 이상반응도 국소 이상반응처럼 약 균주보다는 강 균주에서 흔하게 발생

된다는 것이 정설이었다. 그러나 최근 우리나라를 비롯하여 대만, 일본에서 Tokyo 균주 BCG에 의한 골염 및 골수염의 보고가 증가하고 있는데, 최근 대만의 보고에 의하면 Tokyo 균주를 피내 주사했을 때의 발생률은 12.9/100만 접종으로 그동안 알려진 것보다는 높은 발생률을 보였다. 하지만 대만에서 사용한 Tokyo 균주 BCG는 우리나라와 일본에서 사용하는 제품과는 다른 기관의 생산품으로 확인되었다.

7. 비씨지 보관 및 처리

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 용해 시간을 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. 제10판 [BCG (Bacille Calmette-Guerin) 백신], 서울, 대한소아과학회. 2021;80-97.
9. <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-the-green-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. 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

1. 잠복결핵감염의 정의

결핵균에 노출되어 결핵균이 체내로 들어오면, 인체내의 선천적, 후천적 방어 작용으로 결핵균에 감염되었으나 활동성 결핵으로 발병하지 않는 상태로 대부분 유지 된다^{1,2}. 이처럼, 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. 체내에 남아 있는 소수의 균을 직접 확인할 수 없기 때문에 차선책으로 결핵균의 항원에 대한 면역 반응을 평가하는 방법으로 결핵균 감염 여부를 진단한다. 이러한 제한점 때문에 치료된 결핵도 검사상으로는 결핵균 감염 상태로 진단된다. 따라서 잠복결핵감염의 진단은 결핵감염검사 결과와 함께 활동성 결핵이 없다는 임상 소견을 종합하여 판단하여야 한다. 잠복결핵감염 상태에서는 활동성 결핵으로 발병할 위험이 있으며, 여러 위험요소들이 결핵 발병에 영향을 미친다. 잠복결핵감염은 치료를 통해, 개인의 활동성 결핵 발병을 예방하고, 지역사회에서 결핵 전염을 차단하고 결핵 유병율을 줄이는 효과를 가져온다. 과거에는 잠복결핵감염 에서 결핵 발생을 예방한다는 의미에서 ‘예방화학치료’ 라는 용어로 사용하였으나 최근에는 체내에 생존해 있는 소수의 균을 치료한다는 의미에서 ‘잠복결핵감염의 치료’라는 용어를 사용하여 잠복결핵감염 치료의 중요성을 더욱 강조하고 있다.³

2. 잠복결핵감염의 국내 현황

국가결핵관리에서 잠복결핵감염의 치료가 차지하는 중요성은 그 나라의 결핵 역학 및 가용 자원에 따라 달라진다. 국내 결핵 감염률은 1985년 및 1995년 전국결핵실태조사에서 시행된 투베르쿨린 피부반응검사(tuberculin skin test, TST) 결과 20-24세에서 각각 74.5%, 59.3%가 양성이었으나⁴ 최근 연구에서는 18세-20세에서는 14.1%, 21-23세에서는 22.8%의 TST 양성률을 보이고 있다.⁵

전혈 인터페론감마 검사(IGRA)를 이용한 잠복결핵감염 유병률은 2017-2018년 고등학교 1학년에서 2.0%, 산후조리원, 사회복지시설, 교육시설 근무자에서 20.7%⁶, 의료기관 종사자 24.1%⁷, 가족접촉자에서 41.0%⁸로 보고된 바 있다.

국내에서 잠복결핵감염의 치료가 국가결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다. 2008년도 결핵관리지침에서는 활동성 결핵환자의 접촉자에 대하여 흉부X선 검사와 TST 검사를 권고하였으나 2009년 이후부터는 새로이 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)의 사용에 대하여 언급하고 있다. 잠복결핵감염의 치료 대상자도 과거에는 폐결핵 환자와 접촉한 신생아와 6세 미만의 소아, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염인만을 언급하였다가 이후 학교 집단 발병에서의 감염자 및 종양 괴사 인자(TNF) 길항제 사용 예정자가 대상에 추가되었으며 2009년부터는 결핵 발병 위험군을 지정하여 잠복결핵감염치료 대상자로 권고하고 있다.

효과적인 결핵관리 및 근절을 위해서는 활동성 결핵의 진단과 치료, 관리가 무엇보다 중요하지만, 결핵 발병 및 감염 고위험군에서 잠복결핵감염을 적극적으로 진단하고 치료함으로써, 결핵 발병을 줄일 수 있다⁹.

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

참고문헌

1. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:845-55.
2. Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, Thim S, Martinson NA, Swaminathan S, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet* 2015;386:2344-53.
3. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-11.
4. 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.
5. 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.
6. Kim HW, Min J, Choi JY, Shin AY, Myong JP, Lee Y, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among participants of the national LTBI screening program in South Korea - A problem of low coverage rate with current LTBI strategy. *Front Public Health* 2022;10:1066269.
7. Lee EH, Son NH, Kwak SH, Choi JS, Kim MC, Seol CH, et al. Decreased annual risk of tuberculosis infection in South Korean healthcare workers using interferon-gamma release assay between 1986 and 2005. *BMC Infect Dis* 2021;21:1161.
8. Park SH, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, et al. A prospective cohort study of latent tuberculosis in adult close contacts of active pulmonary tuberculosis patients in Korea. *Korean J Intern Med* 2016;31:517-24.
9. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013;34:271-86.

2. 잠복결핵감염 검사 대상자의 선정

권고 요약

- 다음의 대상자에서 잠복결핵감염 검사를 시행한다.
 - 전염성 결핵 환자의 접촉자 (IA)
 - HIV 감염인 (IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자 (IA)
 - TNF 길항제로 치료 예정인 환자 (IA)
 - TNF 길항제 이외의 생물학적 제제와 소분자 억제제로 치료 예정인 환자 (IIA)
 - 과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우 (IA)
 - 규폐증 환자 (IA)
- 다음의 대상자에서 잠복결핵감염 검사를 권고한다.
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자가면역 질환자 (IIB)
 - 투석중인 말기콩팥병 환자 (IIB)
 - 혈액암 환자 (IIB)
 - 의료기관 종사자 (IIB)
- 다음의 대상자에서 일부 고위험군을 중심으로 잠복결핵감염 검사를 고려한다.
 - 당뇨병 환자 (IIC)
 - 고형암 환자 (IIC)
 - 위절제술 시행 혹은 시행예정자 (IIC)

1999년 미국 흉부 학회에서는 targeted tuberculin test 전략을 발표하였다¹. 이는 결핵 발병 위험성이 높아서 잠복결핵감염이 확인되면 치료의 효과가 높을 것으로 기대되는 고위험군을 대상으로 검사를 시행하는 전략이다. 우리나라는 일반인구에서 잠복결핵감염 유병률이 높기 때문에, 다른 기저질환이 없는 건강한 사람에서 잠복결핵감염 검사 양성 결과를 보이는 경우가 많다. 하지만 결핵 발병 위험이 낮은 건강한 사람에서는 잠복결핵감염이 진단되어도 치료 적응증이 되지 않기 때문에, 건강한 사람에서는 이 전략에 따라 잠복결핵감염 검사를 하는 것이 권고되지 않는다. 반면, 전염성 결핵 환자의 접촉자나 장기이식 환자와 같은 경우는 잠복결핵감염이 활동성 결핵으로 진행될 위험이 높기 때문에 targeted test 대상자에

해당된다. 즉 targeted test는 잠복결핵감염으로 확인되었을 때 치료가 필요할 것으로 판단되는 개인이나 집단을 잠복결핵감염 검사 대상자로 선정하는 전략이다. 다만 실제 임상 현장에서는 치료 시행 가능성에 대한 고려와 함께 국가결핵관리 지침에 따라 잠복결핵감염 검사를 시행하고 잠복결핵감염으로 확인된 후에 치료 여부를 결정해야 하는 경우가 많다. 이러한 경우 잠복결핵감염인에 대한 치료 시작 여부는 치료 대상자에서의 득과 실을 따져 개별적으로 결정해야 한다. (잠복결핵감염 치료 단원 참조)

각 국가에서는 해당 국가의 결핵 역학 및 사회경제적 상황, 가용 의료 자원 등을 고려하여 잠복결핵감염 검사대상자를 선정하고 있다². 현재 우리나라에서는 2016년 개정된 결핵 예방법에 근거하여 산후조리원, 학교, 유치원, 어린이집, 아동복지시설 종사자에 대하여 잠복결핵감염 검사를 시행하고 있는데, 이들 대상자는 본 진료 지침의 논의 대상에서 제외하였다. (국가결핵관리지침 참조)

본 지침에서 권장하는 잠복결핵감염 검사 대상자 및 검사 시행의 근거에 대해서는 다음의 표에서 정리하였다.

표 30. 잠복결핵감염 검사 대상자 및 검사 시행의 근거

대상 집단	높은 잠복결핵감염률	높은 결핵 발병 위험도	발병 시 타인에 전파 위험
접촉자	○	○	
의학적 고위험군		○	
의료기관 종사자		○	○

1. 전염성 결핵 환자의 접촉자

우리나라의 국가 잠복결핵감염 정책에서 가장 우선순위인 대상으로, 2004년 6세 미만의 가족 접촉자를 대상으로 결핵 접촉자 조사를 시작한 이래로 2013년부터 사업을 확대하여 본격적으로 시행해오고 있다³. 현재 가족접촉자와 학교, 직장, 군대, 복지시설, 교정시설과 같은 집단시설에서 발생한 결핵 접촉자에 대해서 연령에 상관없이 잠복결핵감염 검사를 시행하고 있다. 2015에 국내에서 결핵으로 신고된 17,958명의 활동성 결핵 환자의 가족 접촉자 36,133명에 대한 후향적 코호트

연구에서 잠복결핵감염이 확인되어 치료를 완료한 군에 비하여 치료받지 않은 군에서는 활동성 결핵 발생의 위험비(hazard ratio)가 4.1 (95%신뢰구간: 1.5-11.5)로 높아 잠복결핵감염 검사 및 치료의 필요성을 확인할 수 있었다⁴. 아울러 2015년에 결핵으로 신고된 2,609명 지표 환자의 116,742명 집단시설 접촉자에 대한 후향적 코호트 연구에서도 잠복결핵감염으로 확인되었으나 치료를 하지 않은 군과 비교하여 잠복결핵감염 검사 결과 음성인 군과 잠복결핵감염 치료를 시작한 군의 위험비가 각각 0.12 (0.08-0.17) 및 0.16 (0.08-0.29)로 낮음이 확인되어 집단시설 접촉자에서도 잠복결핵감염 검사 및 치료의 효과가 확인되었다⁵.

2. 의학적 고위험군

본 지침에서는 의학적 고위험군 중에서 잠복결핵감염 검사 대상자를 선정하기 위하여 다음의 3가지 측면에서 근거를 정리하였다.

표 31. 의학적 고위험군 잠복결핵감염 시행의 근거 기준

발병 위험도 관련 근거	해당 고위험군에서 일반 인구집단 대비 높은 활동성 결핵 발생률이 보고되었는가?
진단 관련 근거	해당 고위험군에서 잠복결핵감염 검사 (TST or IGRA)를 통하여 활동성 결핵 발생을 정확하게 예측할 수 있는가?
치료 효과 관련 근거	해당 고위험군에서 잠복결핵감염 치료는 활동성 결핵 발생 예방에 효과적인가?

표 32. 근거 요약표

잠복결핵감염 검사 대상군	발병위험도 관련 근거	진단 관련 근거	치료 효과 관련 근거	근거 수준	권고 수준
HIV 감염인	○	○	○	I	A
장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자	○	○	○	I ^a	A
생물학적 제제와 소분자 억제제로 치료 예정인 환자	○	○	○	II	A
과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우	○	○ ^b	○	I	A
규폐증 환자	○	○	○	I	A
장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자가면역질환자	○	X	△ ^c	II	B
투석 중인 말기콩팥병 환자	○	○	X	II	B
당뇨병 환자	○	△ ^d	X	II	C
혈액암 환자	○	X	X	II	B
고형암 환자	○	X	X	II	C
위절제술 시행 혹은 시행예정자	○	X	X	II	C

^a 국내 무작위 대조군 연구 결과, 이소니아지드 치료 시행군에서 활동성 결핵 발생률이 적었으나, 통계적 유의성 입증에는 실패

^b 대부분의 선행연구에서 흉부X선에서 보이는 섬유화병변은 IGRA나 TST의 불완전한 예측력을 보조해주는 진단 도구로 활용됨

^c 국내 후향적 코호트 연구 결과, 이소니아지드 치료 시행군에서 활동성 결핵 발생률이 적었으나 통계적 유의성 입증에 실패

^d 결핵 발생률이 높은 국가(인도네시아)에서 시행된 단일 관찰 연구 결과

표 33. 의학적 고위험군에서의 활동성 결핵 발생률에 대한 국내 외 연구 결과 정리

구분	국가	등록 기간	잠복결핵감염 상태	결핵 발생률 (/1000 person-years)	참고사항	reference
HIV 감염인	국내	2006-2016	IGRA 양성 (40.3%에서 잠복결핵감염 치료 완료)	15.24	추적기간 중앙값: 4.03년	6
장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자	국내	2014-2017	IGRA 양성, 미치료자	16.16	신장이식 수여자 평균 추적기간: 2.63년	7
	국내	2010-2012	IGRA 양성, 미치료자	37.0	조혈모세포이식 수여자 추적기간 중앙값: 1.3년	8
생물학적 제제와 소본자 억제제로 치료 예정인 환자	국내	2011-2017	LTBI (IGRA, TST 혹은 흉부X선으로 진단) (96.4%에서 잠복결핵감염 치료 완료)	12.71	TNF 길항제를 사용한 연중성 장 질환 환자 TNF 길항제 사용 시작 후 1년 결핵 발생률을 계산 일반인구집단 대비 SIR: 14.0	9
	국내	2005-2016	LTBI (IGRA, TST 혹은 흉부X선으로 진단) (86.2%에서 잠복결핵감염 치료 완료)	5.57	TNF 길항제를 사용한 류마티스 관절염, 간지성 척추염 및 연중성 장 질환 환자. 추적기간 중앙값: 2.68년 일반인구집단 대비 SIR: 6.01	10
과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우	중국	2017-2018	IGRA 양성, 미치료자	11.3	2년 결핵발생률을 계산	11
규폐증 환자	홍콩	2004-2009	IGRA 양성, 미치료자	34.74	평균 추적기간: 2.46년	12
장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자기면역 질환자	국내	2004-2018	연구대상자 1466명 중 161명 IGRA 시행, 이중 12명 양성	13.28	평균 추적기간: 1년	13
투석중인 말기콩팥병 환자	국내	2004-2013	정보 없음	2.15	평균 추적기간: 3.6년 일반인구집단(대조군) 대비 발생률 비 (IRR): 4.80	14
당뇨병 환자	국내	2009	정보 없음	1.3	추적기간 중앙값: 8.3년 일반인구집단 대비 SIR: 1.48	15
	국내	2009-2012	정보 없음	2.03	인출된 사용자 추적기간 중앙값: 6.8년	16
고혈압 및 혈액암 환자	국내	2008-2012	정보 없음	3.61	추적기간 중앙값: 1.6년 일반인구집단 대비 SIR: 2.22 폐암 환자 제외	17
				10.69	혈액암 환자 일반인구집단 대비 SIR: 6.67	
위팔제술 시행 혹은 시행예정자	국내	2007-2009	정보 없음	2.24	평균 추적기간: 4.0년 일반인구집단 대비 SIR: 2.22	18
	국내	2001-2008	정보 없음	3.34	조기위암 코호트, 평균 추적기간: 4.9년	19
				11.49	저체중자(BMI <18.5kg/m2)	
				10.57	흉부X선에서 과거 결핵 병변이 보이는 경우	

* SIR, standardized incidence ratio; IRR, incidence rate ratio; BMI, body mass index.

표 34. 질환별 결핵 발병 위험도(Canadian Tuberculosis Standards, 8th edition을 인용)

결핵 위험인자		잠복결핵감염 확인 시, 처음 2-3년 동안 연간 결핵 발병 위험도(%) ^a
초고위험군	HIV 감염인	1.7 - 2.7
	결핵 접촉자 (18세 미만)	2.9 - 14.6
	결핵 접촉자 (18세 이상)	0.8 - 3.7
	규폐증 환자	3.7
고위험군	Stage 4, 5 혹은 투석 중인 만성 콩팥병 환자	0.3 - 1.2
	고형 장기 혹은 조혈모세포 이식 수여자	0.1 - 0.7
	흉부X선에서 섬유화결절 병변이 보이는 자	0.2 - 0.6
	면역억제제 복용자 (TNF 길항제 혹은 스테로이드)	0.5
	암 환자 (폐암, 소화기계암, 육종, 백혈병, 림프종)	0.1-0.4
중등도위험군	당뇨병 환자	0.1-0.2
저위험군	위험인자가 없는 성인	0.03

^a 결핵 발병 위험도는 이 기간 이후부터 절반으로 감소하며 시간이 경과할수록 점차 감소하는 것으로 추정

가. HIV 감염인

전 세계적으로 잠복결핵감염 검사의 최우선 대상으로 꼽히는 고위험군이다. 국내 연구에서 IGRA 양성인 HIV 감염인에서 활동성 결핵 발생률이 15.24/1000 person-years (95%신뢰구간: 4.15-39.02)로 높게 보고된 바 있다⁶ 메타분석에 의하면 HIV 감염인에서 IGRA 양성 시 IGRA 음성군에 비하여 활동성 결핵의 발생률 비 (Incidence rate ratio, IRR)는 11.0 (95% 신뢰구간: 4.6-26.2)이었으며, TST 5mm 기준으로 TST 양성 시 TST 음성군에 비하여 발생률 비가 11.1 (95% 신뢰구간: 6.2-19.9)로 두 검사법 모두 매우 우수한 예측력을 보여주었다²⁰. 무작위 대조군 연구에서 IGRA 혹은 TST가 음성인 군에서도 이소니아지드를 사용한 결핵 예방

치료(isoniazid preventive therapy, IPT)가 유의한 결핵 예방 효과를 보였고^{21,22}, 메타분석 결과, TST 결과와 상관없이 IPT는 유의한 결핵 예방 효과를 입증하였다 (오즈비 0.69, 95% 신뢰구간 0.57-0.84)²³. 하지만 이들 무작위 대조군 연구가 시행된 국가가 대부분 결핵 유병률이 높은 국가라는 점과 2021년 발표된 네트워크 메타분석 결과 IGRA 혹은 TST 음성인 군에서 유의한 예방효과를 입증하지 못하였다는 점을 고려할 때²⁴, 우리나라에서 IGRA 혹은 TST 음성인 HIV 감염인에게 결핵 예방 치료를 시행하는 것에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. IGRA 혹은 TST 양성인 HIV 감염인에서 잠복결핵감염 치료의 효과는 6-12개월 이소니아지드 치료 시 발생률 비가 0.7 (95% 신뢰구간 0.4-1.0), 24-36개월 이소니아지드 치료 시 발생률 비 0.2 (95% 신뢰구간: 0.1-0.6), rifamycin 계열 약제를 포함하여 치료 시 발생률 비 0.4 (95% 신뢰구간: 0.2-0.9)로 추정된 바 있다²⁴.

나. 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자

2008년부터 2017년까지 간이식을 시행 받은 환자 717명을 대상으로 한 국내 단일 기관 연구에서 활동성 결핵 발생률은 7.27/1000 person-years였으며, 특히 간이식 후 1년 이내 결핵 발생률은 22.62/1000 person-years로 높았다²⁵. 2014년부터 2017년까지 신장 이식을 시행 받은 환자 1150명을 대상으로 한 국내 단일 기관 연구에서, IGRA 양성/잠복결핵감염 미치료군에서의 활동성 결핵 발생률은 16.16/1000 person-years였고, IGRA 음성인 군에서의 활동성 결핵 발생률은 2.53/1000 person-years였다⁷. 2010년부터 2012년까지 조혈모세포 이식을 시행 받은 환자 391명을 대상으로 한 국내 단일 기관 연구에서, IGRA 양성/잠복결핵감염 미치료군에서의 활동성 결핵 발생률은 37.0/1000 person-years였고, IGRA 음성인 군에서는 10.7/1000 person-years였다⁸.

이전 메타분석 결과에 의하면 장기 이식 환자에서 IGRA 양성 시 IGRA 음성군에 비하여 활동성 결핵의 발생률 비는 2.5 (95% 신뢰구간: 1.0-6.0)이었으며, TST 10mm 기준으로 TST 양성 시 TST 음성군에 비하여 활동성 결핵의 발생률 비는 2.4 (95% 신뢰구간: 0.9-6.4)로 다른 고위험 질환과 비교하여 IGRA나 TST의 예측력은 제한적이었다²⁰. 이는 면역저하자에서 IGRA나 TST의 위음성 문제와 관련되어

있을 것으로 추정된다²⁶. 이전 국내 연구에서도 IGRA 음성군에서 활동성 결핵 발생이 보고된 바 있다^{27,28}.

신장 이식 환자들을 대상으로 잠복결핵감염 치료의 효과를 확인하기 위하여 시행한 국내 무작위 대조군 연구 결과를 보면, 이소니아지드 치료군에서 대조군 대비 활동성 결핵의 발생률이 낮았지만, 통계적 유의성 입증에는 실패하였다 (발생률 차이: 1.22/100 person-years, 95% 신뢰구간: -0.20-2.65, P=0.09)²⁸. 신장 이식 환자들을 대상으로 한 후속 코호트 연구에서는 IGRA 양성/이소니아지드 치료군에서 IGRA 양성/미치료군 대비 활동성 결핵의 발생률이 유의하게 낮았는데 (발생률 차이: 16.16/1000 person-years, 95% 신뢰구간: 3.01-29.32, P=0.016), 이를 기반으로 계산한 활동성 결핵 1 case를 예방하기 위한 number needed to treat (NNT)은 31 (95% 신뢰구간: 17.9-114.3)로 계산되었다⁷.

다. 생물학적 제제와 소분자 억제제로 치료 예정인 환자

TNF- α 는 결핵에 대한 면역 반응에 매우 중요한 사이토카인으로 특히 육아종 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. TNF 길항제는 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 염증성 장 질환 등에서 널리 사용되고 있는 약제이다. 2001년부터 2005년 사이 등록된 류마티스 관절염 환자 중 Infliximab을 사용한 군에서의 결핵 발생률은 25.58/1000 person-years였고, 일반 인구집단 대비 상대 위험도는 30.1 (95% 신뢰구간: 7.4-122.3)로 매우 높았다²⁹. 이 연구에서 infliximab 사용군에서의 TST 양성률은 29.6%였으며, infliximab 사용 환자의 12.2%에서 잠복결핵감염 치료를 시행하였다. 2003년부터 2014년까지 TNF 길항제를 사용한 염증성 장 질환 환자 376명을 대상으로 시행한 국내 다기관 연구에서 활동성 결핵발생률은 19.97/1000 person-years로 높았다³⁰. 이 연구에서는 전체 연구대상자 중 약 8%에서 잠복결핵 감염이 확인되었고, 전체 연구대상자 중 4.3%에서 잠복결핵감염 치료를 시행하였다.

비교적 최근에 발표된 국내 연구에서는 TNF 길항제를 사용하기 전, 잠복결핵 감염이 확인된 환자에서 잠복결핵감염 치료를 적극적으로 시행한 후 결핵 발생률을 발표하였는데, 2005년부터 2016년까지 TNF 길항제를 사용한 환자 702명을 대상으로 한 국내 단일 기관 연구에서 TNF 길항제 사용하기 전 잠복결핵감염으로 확인된

군에서의 결핵 발생률은 5.57/1000 person-year로 일반 인구집단 대비 표준화 발생률 비(standardized incidence ratio, SIR)은 6.01 (95% 신뢰구간:1.94-14.04), 잠복결핵감염이 아닌 것으로 확인된 군에서의 결핵 발생률은 4.49/1000 person-years로 일반 인구집단 대비 SIR은 5.14 (95% 신뢰구간: 1.88-11.18)였다¹⁰. 이 연구에서는 잠복결핵감염이 확인된 대상자의 86.2%에서 잠복결핵감염 치료를 완료하였다. 2011년부터 2017년까지 TNF 길항제를 사용한 염증성 장 질환 환자 740명을 대상으로 한 국내 단일 기관 연구에서도 TNF 길항제를 사용하기 전에 잠복결핵감염으로 확인된 군에서의 1년 활동성 결핵 발생률은 12.71/1000 person-years로 일반 인구집단 대비 SIR은 14.0 (95% 신뢰구간: 2.0-99.0)였고, 잠복결핵감염이 아닌 것으로 확인된 군에서의 1년 활동성 결핵 발생률은 12.78/1000 person-years로 일반 인구집단 대비 SIR은 14.0 (6.7-29.4)이었다⁹. 이 연구에서는 잠복결핵감염자의 96.4%에서 잠복결핵감염 치료를 완료하였다.

위의 연구 결과들을 종합해보면, TNF 길항제를 사용하기 전 잠복결핵감염으로 확인되어 치료를 하는 경우 활동성 결핵 발생률이 잠복결핵감염이 아닌 것으로 확인된 군과 비슷한 수준까지 감소하게 되지만, 여전히 일반 인구집단 대비 높은 결핵 발생률을 보이며, IGRA나 TST가 음성인 군에서도 높은 활동성 결핵 발생률을 보였다. 환자들의 염증성 질환 자체 혹은 다른 면역억제제로 인하여 TST나 IGRA가 위음성으로 나왔을 가능성과 함께³¹, 억제된 면역력으로 인하여 전염성 결핵 환자에 일상적인 노출만으로도 빠르게 활동성 결핵으로 진행하는 새로운 결핵 감염(de novo infection)의 가능성도 있다. 따라서 TNF 길항제를 사용하는 환자들은 초기 IGRA, TST 검사가 음성이거나, 양성으로 나와 치료를 완료한 경우에도 활동성 결핵 발생에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다.

TNF 길항제 이외의 생물학적 제제나 소분자 억제제로 치료 예정인 환자에서의 잠복결핵감염 검사 및 치료는 <4. 생물학적제제와 소분자억제제 관련 잠복결핵감염의 진단과 치료> 단원을 참조하도록 한다.

라. 과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우

과거 결핵 치료력이 없는 사람에서 건강 검진으로 시행한 흉부X선에서 자연 치유된 결핵으로 추정되는 섬유화 병변(fibrotic lesion)이 있는 경우 결핵 발병의

고위험군이라 할 수 있다. 1982년부터 1993년까지 일본에서 40세 이상의 성인 남성을 대상으로 흉부X선 검진을 시행하여 이들 중 광범위한 섬유화 병변이 있는 사람들을 추적 관찰하였을 때 활동성 결핵 발생률은 4.2/1000 person-years로 흉부X선이 정상인 군의 결핵 발생률 (0.26/1000 person-years) 대비 16배 높았다³². 치유된 결핵 환자의 흉부X선 사진에서는 전형적으로 폐상엽에 경계가 분명한 결절 및 섬유화 반흔(fibrotic scar)이 보이는데, 여기에 천천히 증식하는 결핵균이 있어 추후 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 있다. 다만, 석회화된 결절(육아종) 병변이나, 폐침 부 혹은 기저부 흉막 비후 소견은 실제 활동성 결핵으로 진행할 위험이 낮다고 알려져 있다¹. 이전에 발표된 환자-대조군 연구에서도, 석회화된 결절(육아종) 병변의 활동성 결핵 발생에 대한 오즈비가 2.56 (95% 신뢰구간 0.57-11.49)인 것에 비해서, 폐침부의 섬유화 결절 병변 혹은 다발성 비석회화 결절의 경우는 오즈비 5.56 (95% 신뢰구간 1.50-20.60)으로 더 높은 위험도를 보여 주었다³³.

국내 연구에서 치유된 결핵병변이 흉부X선에서 확인되는 환자 196명을 대상으로 잠복결핵감염 검사를 시행하였을 때 TST 양성인 89명 (54.6%), IGRA 양성인 150명 (77.7%)으로 비교적 높은 양성률을 보였다³⁴. 다른 국내 연구에서 치유된 결핵 병변의 대사 활성도를 측정하기 위하여 PET/CT로 SUVmax 값을 측정하였을 때, 높은 SUV를 보이는 군과 낮은 SUV를 보이는 군에서 TST 및 IGRA 양성률의 차이가 없었고, TST나 IGRA가 음성이더라도, 높은 대사 활성도를 보이는 치유된 결핵 병변이 확인되었다³⁵. 대사활성도가 높을수록 결핵 발병 위험도가 높을 것으로 추정할 수 있기 때문에, TST나 IGRA 결과와 무관하게 이러한 영상학적 소견이 결핵 발병을 예측하는 독립적인 위험인자일 가능성이 제기되었다. 실제로 여러 선행 연구에서, 흉부X선에서 보이는 섬유화 병변은 TST 혹은 IGRA의 불완전한 예측력을 보완해주는 진단 도구로서 역할을 해왔다^{13,19,25,36,37}. 특히 간이식 환자를 대상으로 한 국내 연구에서, IGRA와 흉부X선 사진 결과로 등록된 환자들을 층화하여 추적 관찰하였을 때 IGRA 음성/흉부X선 정상인 환자군에 비하여 IGRA 양성/흉부X선 정상군의 위험비(hazard ratio)는 2.45 (95% 신뢰구간 0.55-11.00)였지만, IGRA 음성/흉부X선 이상군(자연 치유된 결핵 병변)에서의 위험비는 5.08 (95% 신뢰구간 0.83-31.03)로 더 높은 결핵 발생률을 보여주었다²⁵.

잠복결핵감염자의 약 15% 정도가 흉부X선에서 과거 결핵 감염을 시사하는 병변이 확인되는 것으로 밝혀졌는데, IGRA나 TST 위음성의 문제가 제기되어 왔었던 면역

저하자에서 흉부X선 검사에서 보이는 치유된 결핵 병변을 통한 잠복결핵감염의 진단이 부족한 민감도를 보완할 수 있는 방법으로 제시된 바 있다³⁸. 이러한 배경에서 국내 결핵 진료 지침에서는 면역저하자(HIV 감염인, 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자 및 TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자)를 대상으로 시행한 흉부X선 검사에서 치유된 결핵병변 있으면서 이전에 특별히 활동성 결핵의 치료력이 없는 경우, 잠복결핵감염 검사 결과와 상관없이 잠복결핵감염 치료를 권장하고 해오고 있다.

1982년 발표된 IUAT trial에서는 섬유화 폐병변을 보이는 28000명을 대상으로 5년 결핵 발생률을 추적하였으며, 이소니아지드 6개월 복용 시 65%, 12개월 복용 시 75%의 예방 효과를 보였다³⁹. 최근 중국에서 흉부X선에서 비활동성 결핵 병변을 보이면서 IGRA 양성인 677명을 대상으로 리파펜틴 및 이소니아지드 주 2회 복용 6주 요법의 효과를 보는 무작위 대조군 연구 결과를 발표하였는데, 치료군과 미치료군에서 활동성 결핵 발생률의 유의한 차이를 입증하지는 못하였다¹¹.

과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우의 검사 과정은 다음의 그림에 정리하였다.

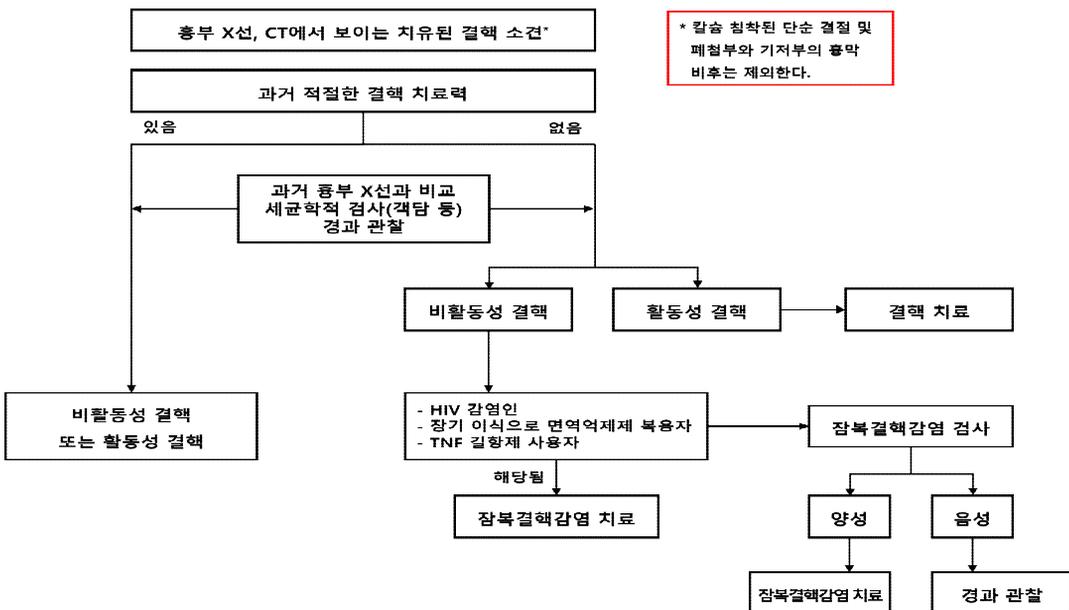


그림 9. 과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우의 검사 과정

마. 규폐증

국외 지침에서는 HIV 감염을 증가하는 결핵 발병 위험도를 보여주는 고위험군으로 분류되어 있다⁴⁰. 아직까지 국내 규폐증 환자에서 활동성 결핵 발생률을 보고한 연구 결과는 없다. 이전 홍콩 연구에서 T-Spot.TB 양성인 규폐증 환자 151명을 추적하였을 때 활동성 결핵 발생률은 34.74/1000 person-years로 매우 높게 나왔다¹². 위 연구에서 T-Spot.TB 양성자의 경우 음성자에 비하여 활동성 결핵 발생률의 위험비가 7.90 (95% 신뢰구간: 1.01-61.90)으로 상승함을 보여주었다. TST 10mm를 기준으로 할 경우 활동성 결핵의 발생률 비는 TST 음성자 대비 TST 양성자에서 1.7 (95% 신뢰구간 0.5-5.5)로 규폐증 환자에서 TST의 예측력은 제한적이었다²⁰. 홍콩에서 시행된 무작위 대조군 연구에서, 1981년부터 1987년까지 등록된 679명의 규폐증 환자를 3개월 리팜핀 치료군(3R), 3개월 이소니아지드 및 리팜핀 치료군(3HR), 6개월 이소니아지드 치료군(6H) 및 미치료군(대조군)으로 무작위 배정하여 5년간 활동성 결핵의 발생을 추적 관찰하였을 때, 예방 효과는 3R, 3HR, 6H군에서 각각 63%, 48%, 41%였다⁴¹. 최근 중국에서 시행된 무작위 대조군 연구에서 규폐증 환자를 대상으로 3개월 리파펜틴/이소니아지드 주 1회 복용 치료의 효과를 미치료군과 비교하였을 때 활동성 결핵의 발생률 비는 0.46 (95% 신뢰구간: 0.21-1.05)로 통계적 유의성 입증에 실패하였다⁴². 다만 이 연구에서는 부작용으로 인하여 잠복결핵감염 치료 중단율이 45%로 높았기 때문에 치료의 효과가 과소 추정되었을 가능성이 있다.

바. 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자가면역질환자

1999년 발표된 미국 흉부학회 지침에서는 경구 prednisone 15mg 이상을 2-4주 이상 복용할 경우 tuberculin에 대한 반응성이 떨어진다는 점을 근거로 들어 장기간 스테로이드 복용자에게 잠복결핵감염 검사를 시행할 것을 권고하였다⁴³. 다만 기준 용량 및 기간에 대해서는 아직까지 근거가 부족하다. 대만에서 시행된 환자-대조군 연구에서 1999년부터 2011년까지의 연구기간 동안 스테로이드 복용자와 미복용자(대조군)에서의 활동성 결핵 발생률을 비교하였을 때, 28일 이상 장기 복용자에서의 비교위험도(relative risk)는 대조군 대비 1.58 (95% 신뢰구간: 1.43-1.75)로 유의하게 상승함이 보고되었다⁴³.

대부분의 이전 연구에서는 장기간 스테로이드 복용을 요하는 자가면역질환자에서의 활동성 결핵 발생률이 올라감을 보고하였다. 2020년 발표된 국내 단일 기관 후향적 연구에서는 2004년부터 2017년까지의 연구기간 동안 prednisone 30mg 이상의 고용량 스테로이드를 4주 이상 복용한 류마티스 질환자를 추적하였는데, 과거 불완전한 결핵 치료력, IGRA 양성, 흉부X선에서 과거 결핵을 시사하는 섬유화 병변이 있는 경우와 같은 고위험군에 한가지라도 해당되는 경우, 1년 결핵 발생률이 100.72/1000 person-years로 매우 높았다¹³. 스테로이드를 포함한 면역억제제 사용 시 IGRA나 TST의 잠복결핵감염 진단 성능 저하에 대한 우려가 지속적으로 제기되고 있는 상황에서⁴⁴⁻⁴⁶, 아직까지 생물학적 제제를 사용하지 않는 자가면역질환자 환자군에서 IGRA 혹은 TST의 활동성 결핵 발생 예측력을 평가한 대규모 연구는 없다. 잠복결핵감염 검사 없이 시행한 이소니아지드 예방 치료의 효과는 해당 국가의 결핵 유병률에 따라 상이하였는데, 인도 및 멕시코에서 시행한 연구에서는 유의한 결핵 예방효과를 보여준 반면, 홍콩 및 일본에서 시행한 연구에서는 유의한 예방효과가 없었다⁴⁷. 앞서 언급한 국내 연구에서도 고위험군이 아닌 경우에 이소니아지드 예방 치료는 활동성 결핵 발생을 줄이지 못하였고(위험비(hazard ratio): 1.01 (95% 신뢰구간: 0.20-5.08)), 고위험군에서는 발생률이 낮았으나, 연구대상자 수가 적어 통계적 유의성 입증에 실패하였다 (위험비: 0.37 (95% 신뢰구간: 0.002-5.10))¹³.

사. 투석 중인 말기콩팥병 환자

국내 건강보험 청구자료를 이용하여 2004년부터 2013년까지 말기콩팥병으로 새로 진단받은 환자 59,584명을 평균 3.6년 추적하였을 때 활동성 결핵의 발생률은 2.15/1000 person-years로 일반 인구집단(대조군) 대비 발생률 비(incidence rate ratio)는 4.80 (95% 신뢰구간: 3.93-5.90)였다¹⁴.

세계보건기구 지침에서는 투석중인 말기콩팥병 환자를 고위험군으로 언급하였으나⁴⁸ 미국, 영국 및 캐나다 지침에서는 투석을 아직 시행하지 않는 만성 콩팥병 환자 또한 고위험군으로 언급하고 있다^{40,49,50}. 대만에서 발표한 연구에서 장기간 유지 투석 중인 환자에서의 활동성 결핵 발생률 (1.76/1000 person-years)보다 사구체 여과율 15-30 ml/min/1.73m² 인 4단계 만성 콩팥병 및 15 ml/min/1.73m² 미만인 5단계 만성 콩팥병 환자에서의 활동성 결핵 발생률이 각각 3.05/1000 person-years 및 3.49/1000 person-years로 더 높았다⁵¹. 국내연구에서도 투석을 시행하지 않는 만성 콩팥병 환자를 평균 3.03년 추적하였을 때 4단계 및 5단계 만성 콩팥병 환자에서 활동성 결핵 발생률이 2.42/1000 person-years로 투석 중인 말기콩팥병 환자에 상응하는 결핵 발생 위험도를 보여주었다⁵².

이전 메타분석에서 투석 중인 말기콩팥병 환자에서 IGRA 양성 시 IGRA 음성에 비하여 활동성 결핵의 발생률 비는 7.0 (95% 신뢰구간: 0.7-67)이었으며, TST 10mm 기준으로 TST 양성 시 TST 음성에 비하여 활동성 결핵의 발생률 비는 2.6 (95% 신뢰구간: 1.4-4.8)이었다²⁰. 아직까지 투석 중인 말기 콩팥병 환자에서 잠복결핵감염 치료의 활동성 결핵 예방 효과를 보고한 연구는 없다.

잠복결핵감염 검사를 4단계 및 5단계 만성 콩팥병 환자군을 대상으로 확대하기 위해서는 무엇보다 잠복결핵감염 치료의 안전성에 대한 입증 필요하다. 결핵 치료 약제, 특히 리팜핀에 의한 신기능 저하 사례 보고가 있는 만큼⁵³, 이에 대한 국내 연구가 필요하겠다.

아. 당뇨병 환자

세계보건기구에서는 당뇨병을 HIV감염, 음주, 흡연, 영양결핍과 함께 결핵의 5대 위험인자로 지정하였으며 2020년 당뇨병으로 인한 전세계 결핵 환자 수는 2020년 기준으로 37만명 정도로 추산되었다⁵⁴. 국내에서는 건강보험 청구 자료를 이용하여 당뇨병 환자에서의 활동성 결핵 발생률을 보고한 연구 결과들이 보고된 바 있다. 2009년 건강검진을 시행한 당뇨병 환자 375,763명을 2018년까지 추적하였을 때 활동성 결핵의 발생률은 1.3/1000 person-years였으며, 당뇨가 없는 일반 인구집단 대비 위험비는 1.48 (95% 신뢰구간: 1.42-1.53)였다¹⁵. 당뇨병 환자에서 잠복결핵감염 검사(IGRA 혹은 TST)의 예측력을 보고한 연구 결과는 제한적으로, 이전 인도네시아 연구에서는 당뇨병 환자 326명을 중앙값 3.45년을 추적 관찰하였을 때 IGRA 양성자에서는 활동성 결핵 발생률이 17.13/1000 person-years, IGRA 음성자에서는 4.79/1000 person-year로 발생률 비는 3.57 (95%신뢰구간: 0.86-20.92)로 보고되었는데⁵⁵, 결핵 발생률이 높은 국가에서 나온 결과이기에 해석에 주의를 요한다.

현재까지 당뇨병 환자에서 잠복결핵감염 치료가 활동성 결핵 발생 예방에 효과적인지에 대한 연구 결과는 없다. 또한 다른 고위험군 질환에 비하여 일반 인구집단 대비 활동성 결핵의 상대 위험도가 높지 않다는 점으로 인하여 현재 당뇨병 환자에서 잠복결핵감염 검사 및 치료는 제한적인 상황이다. 다만 최근 발표된 국내 연구 결과에서 당뇨병 환자의 혈당 관리 상태를 추정할 수 있는 5가지 지표(당뇨병 유병 기간 5년 이상, 3개 이상의 경구혈당강하제 복용, 인슐린 사용, 만성콩팥병, 심혈관계 질환)를 선정하여 지표 별로 활동성 결핵 발생률을 구하였을 때, 5개 지표 모두 해당되지 않는 당뇨병 환자의 경우 활동성 결핵의 발생률이 0.92/1000 person-years인데 비하여 5개 지표 모두 해당되는 당뇨병 환자의 경우 3.77/1000 person-years로 이들 지표로 당뇨병 환자에서 결핵 발생 위험도 층화가 가능함을 보여주었다¹⁶. 이들 고위험군을 대상으로 잠복결핵감염검사의 유용성과 치료 효과 등에 대한 연구가 필요하겠다.

자. 고형암 및 혈액암 환자

고형암 및 혈액암 환자는 결핵 고위험군으로, 국외 진료지침에서는 나라마다 조금씩 권고사항이 다르나, 두경부암, 폐암, 육종, 혈액암, 소화기계 암 등이 결핵 고위험군으로 언급되고 있으며^{40,50}, 영국 NICE 진료지침에서는 항암치료 시행자를 결핵 고위험군으로 언급하고 있다⁴⁹. 일반 인구집단과 암환자들의 결핵 발생률을 비교한 연구만을 포함하여 시행한 메타분석에서 성인 고형암에서 활동성 결핵의 발생률 비는 2.25 (95% 신뢰구간: 1.96-2.58), 성인 혈액암에서 발생률 비는 3.53 (95% 신뢰구간: 1.63-7.64), 소아 혈액암 혹은 고형암에서 발생률 비는 16.82 (95% 신뢰구간: 8.81-32.12)이었다⁵⁶. 국내 건강보험 청구자료를 활용하여 2008년부터 2012년 사이에 새로 암으로 진단받은 성인 855,382명의 환자들을 추적하여 연령별 성별 표준화 결핵 발생비를 계산하였을 때 폐암을 제외한 전체 암종에서 표준화 발생비는 2.22 (95% 신뢰구간: 2.17-2.27)였으며, 혈액암에서 표준화 발생비가 가장 높았고 (6.67 (95% 신뢰구간: 6.19-7.17)), 췌장암, 위암, 간암 순이었다¹⁷.

하지만 이러한 위험도에도 아직까지 암 환자에서 잠복결핵감염 검사의 유용성이나 치료 효과에 대한 근거는 부족한 편이다. 아울러 상당수의 암환자가 기대여명이 낮기 때문에 잠복결핵감염 치료를 통해 얻는 이익이 크지 않을 것으로 기대되어 적극적인 잠복결핵감염 검사 및 치료가 어려운 것이 현실이다. 국내 단일 기관 후향적 연구에서 결핵 발생률이 높은 암은 식도암, 폐암, 다발성 골수종, 췌장암, 백혈병 순이었는데⁵⁷, 각각 5년 생존율이 42.2%, 36.8%, 50.7%, 15.2%, 55.2%로 낮은 편에 속하는 암이어서⁵⁸, 이들을 대상으로 잠복결핵감염 검사 및 치료를 시행하기에는 어려움이 따를 것으로 예상된다. 또한 기대여명이 비교적 긴 초기 암환자의 경우, 면역저하 상태가 평생 지속되는 당뇨병이나 HIV 감염, 말기콩팥병과 같은 다른 고위험군 질환과는 달리, 암 관련 치료 기간에만 일시적으로 면역저하 상태를 보인다는 점 또한 잠복결핵감염 검사를 확대하기에 앞서 고려해야 할 사항이다⁵⁶.

아직까지 국내외 근거가 부족한 상황에서, 많은 암환자들 중 누가 잠복결핵감염 치료에 적합한 대상인지에 대한 연구가 필요하겠다. 일반 인구 집단 대비 높은 결핵 발생률을 보이면서도 비교적 완치율이 높은 소아 암환자를 대상으로 잠복

결핵감염 검사를 시행하자는 제안이 있었다⁵⁶. 아울러 최근 암 치료에 널리 사용되는 면역항암제가 활동성 결핵의 발생 위험을 높일 것이라는 우려가 있어⁵⁹, 암종이 아닌 사용 약제를 중심으로 잠복결핵감염 검사 대상군이 재편될 가능성도 있겠다.

이전 진료 지침에서는 두경부암과 혈액암을 결핵 발병의 중등도 위험군으로 보고 잠복결핵감염 검사를 권고하였으나, 본 개정안에서는 비교적 결핵 발병 위험도가 높은 혈액암은 검사 권고 대상으로 남겨 놓되, 두경부암을 비롯한 고형암 환자에서는 일부 고위험군을 대상으로 선별적으로 고려하는 것으로 권고 수준을 변경하였다.

차. 위절제술 시행 혹은 시행예정자

2007년부터 2009년까지 위암으로 위절제술을 시행한 국내 환자 1776명을 평균 4년 추적 관찰하였을 때 활동성 결핵 발생률은 2.24 /1000 person-years)로 높았으며, 일반 인구집단과 비교한 표준화발생률비는 2.22 (95% 신뢰구간: 1.27-3.60)이었다¹⁸. 건강보험공단 청구자료를 이용한 연구에서, 2004년부터 2016년까지 위전절제술을 시행 환자 11,601명에서 활동성 결핵 발생률은 4.74/1000 person-years, 아전절제술 시행 환자 40,578명에서의 활동성 결핵 발생률은 2.87/1000 person-years였다⁶⁰. 다만 일반 인구집단 대비 결핵 발병 위험도가 다른 고위험 질환에 비하여 상대적으로 낮다는 점과, 위절제술 시행 환자에서 잠복결핵감염 검사의 유용성이나 잠복결핵감염 치료 효과에 대해서는 알려진 바가 없어 위절제술 시행 환자에서 잠복결핵감염 검사를 적극적으로 시행하기에는 근거가 부족한 것이 사실이다. 이전 국내 연구에서 조기위암으로 위절제술 시행한 환자 중 특정 세부군에서 높은 결핵 발생률이 보고되었는데, 낮은 BMI(18.5 kg/m² 미만)에서 활동성 결핵 발생률이 11.49/1000 person-years, 흉부X선에서 섬유화 병변이 보이는 경우 활동성 결핵 발생률이 10.57/1000 person-years로 비교적 높게 나타나¹⁹, 이들 세부군을 중심으로 잠복결핵감염 검사 및 치료의 효과에 대한 연구가 필요하겠다.

3. 의료기관 종사자

의료기관 종사자는 대표적인 직업적 고위험군으로 대부분의 국외 진료 지침에서 잠복결핵감염 검사 대상으로 언급되고 있는 대상이다. 이전 발표된 메타분석에 의하면 의료기관 종사자의 연간 결핵 감염률(annual risk for tuberculosis infection)은 결핵발생률이 낮은 국가(인구집단 10만 명 당 결핵 환자 50명 이하)의 경우 3.8%, 중간인 국가(인구집단 10만 명 당 결핵 환자 50-100명)의 경우 6.9%, 결핵발생률이 높은 국가(인구집단 10만 명 당 결핵 환자 100명 이상)의 경우 8.4%였다⁶¹. 2015년 세계보건기구에서 시행한 메타분석에서는 의료기관 종사자에서 일반인구집단 대비 활동성 결핵 발생률의 상대위험도는 2.4배 (95% 신뢰구간: 1.2-3.6)로 높았으나, 잠복결핵감염 유병률에서는 일반 인구집단 대비 유의한 차이는 없는 것으로 밝혀졌다(TST를 사용한 연구에서의 잠복결핵감염 유병률 비는 1.59 (95% 신뢰구간: 0.12-8.25), IGRA를 사용한 연구에서는 0.59 (95% 신뢰구간: 0.03-8.83))⁶². 다른 메타분석 연구에서 IGRA 양성인 의료기관 종사자에서 활동성 결핵 발생률은 3.0/1000 person-years (95% 신뢰구간: 1.7-5.4), TST 양성인 경우 2.8/1000 person-years (95% 신뢰구간: 1.3-6.1)로 계산되었다²⁰. 일반적으로 잠복결핵감염이 확인된 의료기관종사자에서 일반 인구집단 대비 활동성 결핵으로 발병하는 위험도가 높을 것으로 추정되는데, 이는 최근 감염이 많고, 각종 고위험 시술 등으로 결핵균에 대한 노출 정도가 훨씬 강하기 때문일 것으로 생각된다. 의료기관 종사자에서 구체적인 잠복결핵감염 검사 및 치료 지침은 <7. 의료기관 종사자에서의 잠복결핵감염 진단 및 치료> 단원을 참조하도록 한다.

참고문헌

1. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
2. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015;45:928-52.
3. Go U, Park M, Kim UN, Lee S, Han S, Lee J, et al. Tuberculosis prevention and care in Korea: Evolution of policy and practice. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2018;11:28-36.
4. Yang J, Lee S, Oh S, Han S, Park SY, Kim Y, et al. The risk of active tuberculosis among individuals living in tuberculosis-affected households in the Republic of Korea, 2015. *PLoS One* 2019;14:e0225744.
5. Park SY, Han S, Kim YM, Kim J, Lee S, Yang J, et al. Risk of active tuberculosis development in contacts exposed to infectious tuberculosis in congregate settings in Korea. *Sci Rep* 2020;10:1306.
6. Lee S, Lee JE, Kang JS, Lee SO, Lee SH. Long-term performance of the IGRA to predict and prevent active tuberculosis development in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:422-7.
7. Kim H, Kim SH, Jung JH, Kim MJ, Kim H, Shin S, et al. The usefulness of quantitative interferon-gamma releasing assay response for predicting active tuberculosis in kidney transplant recipients: A quasi-experimental study. *J Infect* 2020;81:403-10.
8. Lee YM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim DY, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 2014;69:165-73.
9. Kang J, Jeong DH, Han M, Yang SK, Byeon JS, Ye BD, et al. Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with

- Inflammatory Bowel Disease. *J Korean Med Sci* 2018;33:e292.
10. Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci Rep* 2017;7:6473.
 11. Zhang H, Xin H, Du Y, Cao X, Pan S, Liu J, et al. Tuberculosis preventive treatment among individuals with inactive tuberculosis suggested by untreated radiographic abnormalities: a community-based randomized controlled trial. *Emerg Microbes Infect* 2023;12:e2169195.
 12. Leung CC, Yam WC, Yew WW, Ho PL, Tam CM, Law WS, et al. T-Spot.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:834-40.
 13. Park JW, Curtis JR, Lee H, Lee JK, Song YW, Lee EB. Risk-benefit analysis of isoniazid monotherapy to prevent tuberculosis in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged, high-dose glucocorticoids. *PLoS One* 2020;15:e0244239.
 14. Min J, Kwon SK, Jeong HW, Han JH, Kim YJ, Kang M, Kang G. End-stage Renal Disease and Risk of Active Tuberculosis: a Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e341.
 15. Yoo JE, Kim D, Han K, Rhee SY, Shin DW, Lee H. Diabetes Status and Association With Risk of Tuberculosis Among Korean Adults. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2126099.
 16. Kang JY, Han K, Lee SH, Kim MK. Diabetes severity is strongly associated with the risk of active tuberculosis in people with type 2 diabetes: a nationwide cohort study with a 6-year follow-up. *Respir Res* 2023;24:110.
 17. Seo GH, Kim MJ, Seo S, Hwang B, Lee E, Yun Y, et al. Cancer-specific incidence rates of tuberculosis: A 5-year nationwide population-based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4919.
 18. Jung WJ, Park YM, Song JH, Chung KS, Kim SY, Kim EY, et al. Risk factors

- for tuberculosis after gastrectomy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:2585-91.
19. Choi IJ, Kim YW, Lee HS, Ryu KW, Yoon HM, Eom BW, et al. Risk Factors for TB in Patients With Early Gastric Cancer: Is Gastrectomy a Significant Risk Factor for TB? *Chest* 2015;148:774-83.
 20. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020;368:m549.
 21. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:682-90.
 22. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.
 23. Jagi JL, Thomas C, Gudi SK, Undela K. Efficacy, safety, and tolerability of isoniazid preventive therapy for tuberculosis in people living with HIV. *Aids* 2023;37:455-65.
 24. Yanes-Lane M, Ortiz-Brizuela E, Campbell JR, Benedetti A, Churchyard G, Oxlade O, Menzies D. Tuberculosis preventive therapy for people living with HIV: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18:e1003738.
 25. Kim SH, Oh S, Nham E, Ko JH, Huh K, Cho SY, et al. Risk Groups of Developing Active Tuberculosis in Liver Transplant Recipients in a Tuberculosis Endemic Area: Risk Stratification by Chest Image and Interferon Gamma Release Assay. *Int J Infect Dis* 2021;113:359-66.
 26. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013.
 27. Jambaldorj E, Han M, Jeong JC, Koo TY, Min SI, Song EY, et al. Poor

- predictability of QuantiFERON-TB assay in recipients and donors for tuberculosis development after kidney transplantation in an intermediate-TB-burden country. *BMC Nephrol* 2017;18:88.
28. Kim SH, Lee SO, Park IA, Kim SM, Park SJ, Yun SC, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon- γ -releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1567-72.
 29. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
 30. Kim ES, Song GA, Cho KB, Park KS, Kim KO, Jang BI, et al. Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. *World J Gastroenterol* 2015;21:3308-16.
 31. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.
 32. Shimouchi A, Ozasa K. The incidence rate of active pulmonary tuberculosis among adult population with fibrotic lesions. *Kekkaku* 2003;78:5-13.
 33. Linh NN, Marks GB, Crawford AB. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1136-42.
 34. Jeong YJ, Yoon S, Koo HK, Lim HJ, Lee JS, Lee SM, 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;27:761-6.
 35. Jeong YJ, Paeng JC, Nam HY, Lee JS, Lee SM, Yoo CG, et al. (18)F-FDG positron-emission tomography/computed tomography findings of radiographic lesions suggesting old healed tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2014;29:386-91.
 36. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30:1459-63.

37. Jung JY, Joo DJ, Lee CH, Park MS, Kim YS, Kim MS, et al. Pre-transplant risk factors for tuberculosis after kidney transplant in an intermediate burden area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:248-54.
38. Uzorka JW, Wallinga J, Kroft LJM, Ottenhoff THM, Arend SM. Radiological Signs of Latent Tuberculosis on Chest Radiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6.
39. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
40. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2022;6:49-65.
41. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research and 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.
42. Ruan QL, Huang XT, Yang QL, Liu XF, Wu J, Pan KC, et al. Efficacy and safety of weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in Chinese silicosis patients: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:576-82.
43. Lai CC, Lee MT, Lee SH, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:936-42.
44. Jung HJ, Kim TJ, Kim HS, Cho YN, Jin HM, Kim MJ, et al. Analysis of predictors influencing indeterminate whole-blood interferon-gamma release assay results in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2014;34:1711-20.
45. Vozoris NT, Seemangal J, Batt J. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *Eur Respir J* 2014;44:1373-5.

46. Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016;71:64-72.
47. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:477-86.
48. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment 2020 [cited 2023 25th Jan]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis, NICE guideline 2016 [cited 2023 25th Jan]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng33.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers 2020 [cited 2023 25th Jan]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/>.
51. Shu CC, Wei YF, Yeh YC, Lin HH, Chen CY, Wang PH, et al. The impact on incident tuberculosis by kidney function impairment status: analysis of severity relationship. *Respir Res* 2020;21:51.
52. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Cho S, et al. Association of CKD with Incident Tuberculosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1002-10.
53. Grilo Novais A, Silva C, Coelho AR, Silva R, Carvalho AC. Rifampicin-Induced Nephrotoxicity in a Tuberculosis Patient: Treatment Dilemma? *Eur J Case Rep Intern Med* 2021;8:002833.
54. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. 2021. p.
55. McAllister SM, Koesoemadinata RC, Santoso P, Soetedjo NNM, Kamil A, Permana H, et al. High tuberculosis incidence among people living with diabetes in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2020;114:79-85.
56. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review

- and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017;50.
57. Cheon J, Kim C, Park EJ, Ock M, Lee H, Ahn JJ, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *J Thorac Dis* 2020;12:4950-9.
 58. Korea Central Cancer Registry. National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2020. Ministry of Health and Welfare; 2022. p.
 59. Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, Zillikens D, Rupp J, Terheyden P. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context. *Lancet Oncol* 2020;21:e55-e65.
 60. Park HY, Choi SH, Kim D, Hwang J, Kwon Y, Kwon JW. Incidence and risk factors of tuberculosis in patients following gastrectomy or endoscopic submucosal dissection: a cohort analysis of country-level data. *Gastric Cancer* 2023;26:405-14.
 61. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis* 2011;17:488-94.
 62. World Health Organization. Evidence to decision framework. Appendix to the Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organisation; 2015.

3. 잠복결핵감염 진단

권고요약

- 잠복결핵감염 진단 전 병력 청취, 신체 진찰, 영상 검사 등을 통해 활동성 결핵을 배제해야 하며, 활동성 결핵이 배제되기 전까지는 잠복결핵감염에 대한 진단과 치료를 유보해야 한다.
- 영아 때 BCG를 1회 접종한 정상 면역 성인은 TST 또는 IGRA로 잠복결핵감염을 진단하고, BCG를 2회 이상 또는 영아 이후 추가 접종 받은 정상 면역 성인은 IGRA 단독으로 잠복결핵감염을 진단한다 (IIA).
- 면역저하 성인에서는 IGRA 단독 혹은 IGRA, TST 병합검사법을 사용해서 잠복결핵감염을 진단한다 (IIA).

1. 활동성 결핵 배제

현재 잠복결핵감염 진단에 이용되는 TST나 IGRA는 활동성 결핵과 잠복결핵감염에서 모두 양성 결과를 보일 수 있다.¹ 그러므로 잠복결핵감염은 이러한 검사에서 양성으로 판정된 자에서 활동성 결핵을 배제한 후 진단해야 한다. 활동성 결핵을 배제하기 위해 기저검사로서 병력 청취 [결핵 치료력, 결핵환자 접촉력, 결핵 의심 증상(기침, 객담, 객혈 등 호흡기 증상 또는 체중감소, 야간 발한 등 전신증상)]와 신체 진찰을 하고, 흉부X선 검사 등 영상 검사를 함께 시행한다. 이러한 소견에서 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 균검사 (AFB 도말/배양 검사와 Xpert MTB/RIF 검사), 필요시 전산화단층촬영과 같은 추가 검사를 시행해 활동성 결핵 유무를 확인해야 하며, 판단이 어려운 경우에는 전문가에게 의뢰하는 것을 고려해야 한다. 활동성 결핵이 명확하게 배제되지 않는 상황에서는 잠복결핵감염에 대한 진단과 치료는 반드시 유보해야 한다.

2. 정상 면역 성인에서 잠복결핵감염 진단

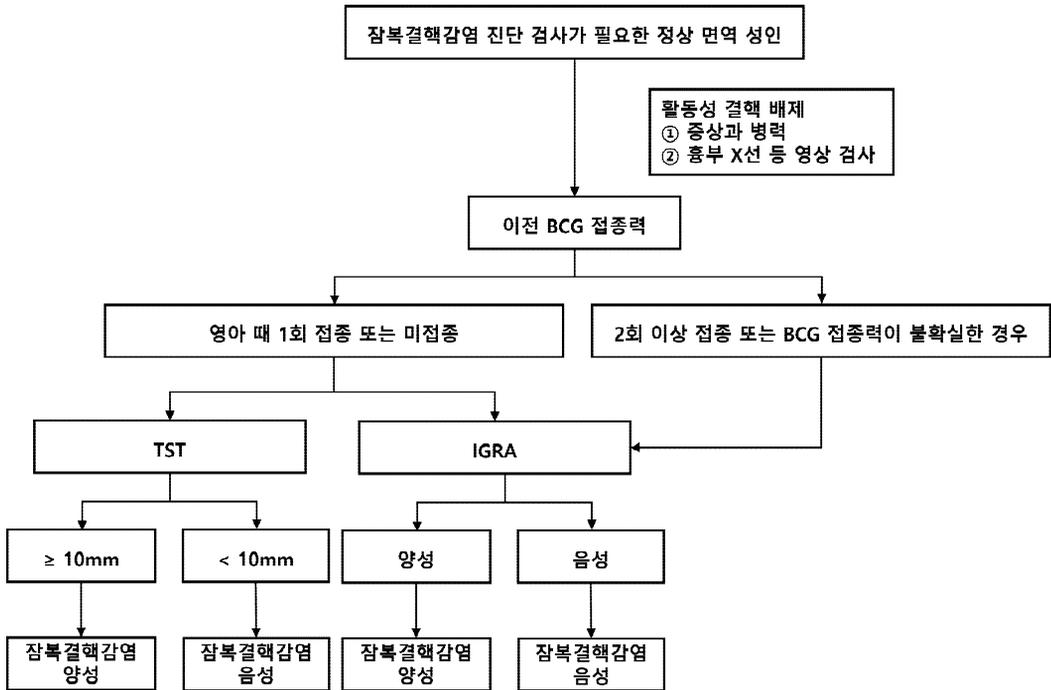
세계보건기구, 캐나다 등에서 최근에 발간한 주요 지침들에서는, 정상 면역 성인에서는 TST 또는 IGRA 둘 중 하나로 잠복결핵감염을 진단할 수 있는 것으로 권고하고 있다.²⁻⁵ 본 지침에서도 정상 면역 성인에서는 둘 중 하나의 검사를 이용해 잠복결핵감염 검사를 하는 것을 권고한다.

그런데 우리나라는 소아 표준예방접종으로 생후 4주에 BCG 접종하는 것이 권고되고 있고, TST는 BCG 접종에 따른 위양성이 생길 수 있어 이에 대한 주의가 필요하다. BCG에 의한 TST 위양성 문제 때문에, 주요 지침들에서는 공통적으로 BCG 접종력이 있다면 TST가 아닌 IGRA로 잠복결핵감염 검사를 하는 것을 권고하고 있다.²⁻⁵ 다만 BCG를 영아(생후 12개월까지) 때 1회만 접종 받은 경우, 10세-15세 이상이 되면 BCG에 의한 TST 위양성 가능성은 무시할 수 있을 정도로 낮아지게 된다.^{6, 7} 따라서 BCG를 영아 때 1회만 접종 받은 성인에서는 TST 또는 IGRA 둘 중 하나의 검사로 잠복결핵감염 여부를 진단할 수 있다 (그림 10).

반면에, BCG를 2회 이상 접종받은 경우 또는 영아 이후에 추가 접종 받은 성인에서는 TST 위양성이 생길 가능성이 높는데, 최근 연구에서는 이러한 위양성 효과는 접종 후 55년까지도 지속될 수 있음을 보고했다.⁷ 따라서 이런 경우는 TST가 아닌 IGRA로 잠복결핵감염 검사 진단을 하는 것이 더 좋은 방법이다 (그림 10).² 국내에서는 1985년 이후 출생자부터 BCG는 영아 때 1회 접종하도록 표준예방접종 정책이 수정된 바 있다.⁸ 만약 BCG를 2회 이상 접종한 성인에서 TST 검사를 해서 양성으로 확인된 경우, BCG에 의한 위양성을 배제하기 위해 IGRA를 추가로 시행할 수 있다. 다만 TST 시행 후 일정 간격을 두고 IGRA 검사를 하는 경우, TST에 사용된 PPD에 의해 IGRA가 위양성으로 보고될 수 있어 주의가 필요하다 (boosting 현상).⁹ TST를 하고 나서 2-4주가 경과한 시점부터 이런 현상이 생길 수 있으므로, TST 후 IGRA를 검사하게 될 경우 1주일 정도 이내 간격으로 시행하는 것이 좋다.⁹ 이렇게 추가로 검사한 IGRA가 음성이면 BCG에 의한 위양성으로 판단해 잠복결핵감염은 배제할 수 있고, 추가 검사한 IGRA도 양성이면 잠복결핵감염으로 진단할 수 있다. 다만 TST 결과가 15mm 이상인 경우에는 BCG에 의한 TST 위양성보다는 실제로 결핵균 감염이 있을 가능성이 높으므로,¹⁰ IGRA 추가 시행 없이 잠복결핵감염이 있는 것으로 바로 진단할 수 있다.

다만 이전 BCG 접종력에 대한 정보를 정확히 얻기 어려운 경우가 많다. 또한 BCG 접종 후 반흔이 반드시 생기는 것은 아니기 때문에, 반흔으로 이전 BCG 접종 여부나 접종 횟수를 정확하게 알기는 어렵다. 이렇게 이전 BCG 접종력이 불확실한 경우는, IGRA 단독으로 잠복결핵감염 검사를 하는 것을 권고한다.

정상 면역 성인에서 흉부X선에서 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우, 이전 결핵치료력이 없거나 또는 결핵치료력이 있다고 해도 적절한 치료가 아니었다면, TST 또는 IGRA에서 양성인 경우 잠복결핵감염이 있는 것으로 진단할 수 있다.



※ (1) BCG를 영아 때 1회 접종했거나 미접종받은 성인은 TST 또는 IGRA 중 하나, (2) BCG를 2회 이상 접종 또는 영아 이후 추가접종한 성인에서는 IGRA 단독으로 잠복결핵감염을 진단하는 것을 권고한다.
BCG 접종력이 불확실한 경우는 IGRA 단독으로 잠복결핵감염을 진단한다. BCG를 2회 이상 접종한 성인에서 TST를 시행한 경우는 본문 내용을 참고한다.

그림 10. 정상 면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단

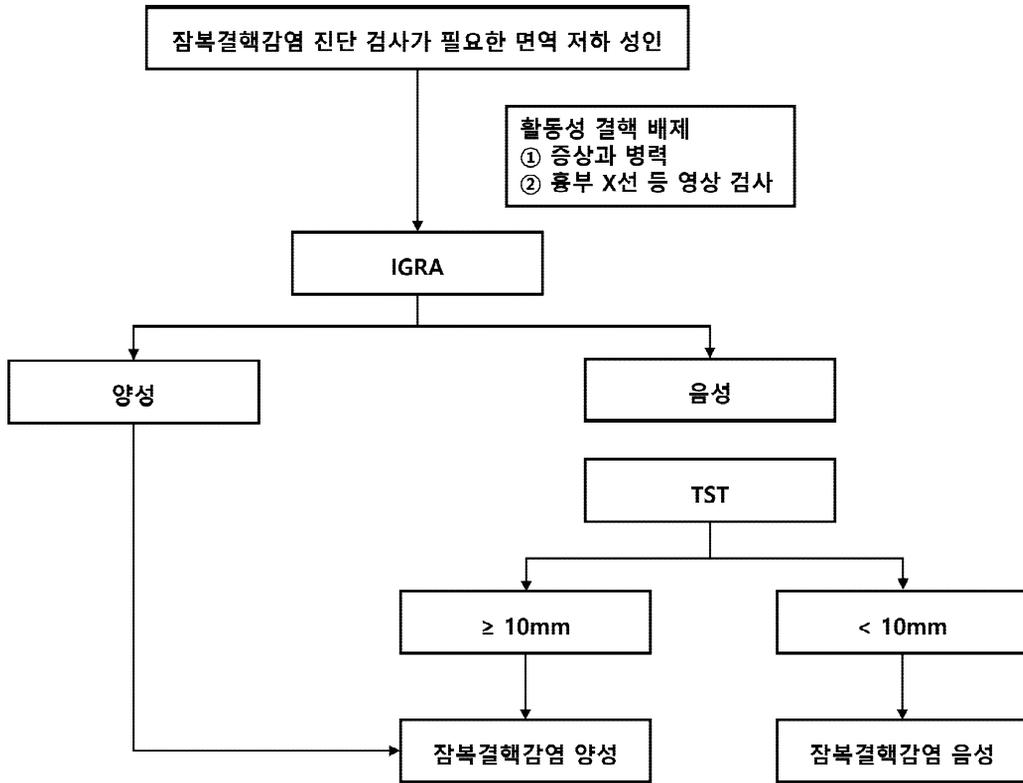
3. 면역 저하 성인에서 잠복결핵감염 진단

최근에 발표된 한 메타분석에서, TST가 음성(<10mm)인 경우, 추가로 시행한 IGRA가 양성일 때 음성일 때에 비해 결핵 발병률이 5.1배 더 높음을 보고했다.¹¹ 또한 같은 연구에서, IGRA가 음성인 경우, 추가로 시행한 TST가 양성일 때 TST 음성에 비해 결핵 발병률이 3.6배 더 높았다.¹¹ 이러한 연구결과 등을 반영하여, 최근에 발표된 주요 지침들은 면역 저하 성인에서는 TST 또는 IGRA 중 하나만 음성으로 확인된 경우 잠복결핵감염이 없는 것으로 판단하지 말고, 다른 검사를 (즉 TST가 음성이면 IGRA, IGRA가 음성이면 TST) 추가로 시행해서 잠복결핵감염 여부를 확인하도록 권고하고 있다.^{2,4,5} 이는 잠복결핵감염이 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 높은 면역 저하 성인에서는 잠복결핵감염 진단의 민감도를 높이는 것이 중요하기 때문이다.^{2,4,5}

그런데, 면역 저하 성인에서는 정상 면역 성인에 비해 잠복결핵감염 검사가 위음성으로 보고될 가능성이 높아지는데, 이러한 위음성 가능성은 IGRA에 비해 TST가 유의하게 더 높은 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ 따라서 면역 저하 성인에서, 잠복결핵감염 진단을 위해 TST를 먼저 검사하는 것은 위음성 가능성이 높기 때문에 본 지침에서 권고하지 않는다. IGRA로 검사를 시행해서, IGRA 결과가 양성이면 바로 잠복결핵감염으로 진단하고, IGRA 결과가 음성이면 TST를 추가로 시행해 이 결과에 따라 잠복결핵감염 여부를 판단하는 것을 권고한다 (그림 11). 또는 처음부터 두 검사를 같이 검사한 후, 같은 진단 흐름에 따라 잠복결핵감염 여부를 판단하는 것도 가능하다. 이때 TST는 BCG 접종력에 관계없이 경결 크기 10mm를 기준으로 해서 양성 여부를 판단한다 (HIV 감염인은 5mm 기준).

면역 저하 성인에서 흉부X선에서 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우, 이전 결핵치료력이 없거나 또는 결핵치료력이 있다고 해도 적절한 치료가 아니었다면, TST와 IGRA가 음성이라고 해도 잠복결핵감염이 있는 것으로 진단될 수 있다.

면역 저하 성인에서는 IGRA 결과가 판독 불능(Indeterminate)으로 나올 수 있는데, 이 때는 IGRA를 다시 시행하거나 또는 TST를 검사해 잠복결핵감염 여부를 진단한다.²



※ IGRA 단독으로 먼저 검사하고, 음성일 경우 TST 결과에 따라 잠복결핵감염 여부를 판단한다.
또는 처음부터 IGRA와 TST를 병합해서 검사한 후에 동일한 흐름도에 따라 해석하는 것도 가능하다.

그림 11. 면역 저하 성인에서 잠복결핵감염의 진단

4. 이전 잠복결핵감염 양성 또는 결핵 치료력이 있는 경우 잠복결핵감염 진단

이전에 시행한 잠복결핵감염 검사에서 이미 양성 결과를 보인 경우는 다시 검사하는 잠복결핵감염 검사에서도 양성으로 결과가 나올 수 있기 때문에 검사를 다시 시행할 필요는 없다. 또한 과거에 활동성 결핵으로 치료 받은 경우, 과거에 잠복결핵감염 치료를 받은 경우 모두에서, 치료가 적절하게 되었는지 여부와는 관계없이 잠복결핵감염 검사 양성 결과를 보일 수 있다. 이는 현재 시행되는 잠복결핵감염 검사로는, 잠복결핵감염 또는 활동성 결핵으로 치료받은 후에 결핵균이 제거되었는지, 결핵균이 불충분하게 제거되었는지, 또는 새롭게 감염되었는지 여부를 구별할 수 없기 때문이다. 따라서 과거 잠복결핵감염 또는 활동성 결핵 치료력이 있는 환자에서 잠복결핵감염 진단과 치료가 필요한 상황이 생길 경우, 이전 치료 약제, 치료기간, 결핵 발병 위험 정도, 직업 등을 종합적으로 고려해 치료 여부를 결정해야 한다.

5. IGRA 결과값 해석

현재 사용되고 있는 IGRA 중에서, Quantiferon-TB Gold plus 검사는 환자의 말초 혈액을 채취해 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10)이 들어있는 튜브, 음성 대조 튜브, 양성 대조 튜브에 각각 혈액을 첨가하고 16-24시간 동안 자극하여 효소 연결 면역 흡착 실험(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 방법으로 인터페론감마 농도를 측정한다. 이렇게 측정된 인터페론감마 농도는 0.35 IU/mL를 기준으로 해서 0.35 IU/mL 이상이면 양성, 0.35 IU/mL 미만이면 음성으로 보고된다. 과거에는 이 값 자체에는 큰 의미가 없다고 생각하였으나, 최근에 발표된 여러 연구들에서는 인터페론감마 결과 값에 따라 해석을 다르게 할 수 있는 것으로 보고하고 있다.

먼저, 결과가 양성으로 확인되었지만 인터페론감마 농도가 0.7 IU/mL 이하로 비교적 낮게 나온 경우, 다시 검사 하면 결과가 0.35 IU/mL 미만인 음성으로 바뀔 수 있다.^{9, 15} 마찬가지로, 인터페론감마 농도가 0.2 IU/mL 정도로 낮게 나온 경우에, 다시 검사하면 결과가 양성으로 바뀔 수 있다. 즉 0.35 IU/mL 근처인 비교적 낮은

결과값은 다시 검사하면 양성과 음성이 바뀔 수 있는데, 이러한 값을 경계 영역(borderline zone)으로 부르고 있고, 잠복결핵감염 자체에 의한 현상이 아닌 면역학적 반응 또는 기술적인 문제에 의한 것으로 생각되고 있다.^{1, 15} 이러한 경계 영역에 대한 고려가 가장 필요한 상황은 IGRA를 반복해서 측정하는 경우인데, 특히 매년 반복해서 검사하는 경우가 많은 의료기관 종사자에서 borderline zone에 의해 비특이적인 양전과 음전이 발생하는 경우가 드물지 않은 것으로 알려져 있다.¹⁶ IGRA 결과값이 최근 2년 이내에 양전 되면 잠복결핵감염 치료가 필요한 경우로 분류되지만,¹⁷ borderline zone에 해당되는 0.7 IU/mL 이하 수치는 다시 검사하면 음성으로 바뀔 수 있다. 따라서 의료기관 종사자와 같이 IGRA를 반복해서 검사 받는 특수한 경우 등에서 borderline zone을 고려해 다시 검사하고 치료 여부에 대해 결정하는 것도 고려할 수 있으나 이에 대해서는 더 연구가 필요하다.¹⁸ 다만 접촉자 검진이나 장기이식 환자와 같은 결핵 발병 고위험군 검사 등과 같이 IGRA를 1회만 시행하는 경우에는, borderline zone을 적용하지 않고 결과 해석을 하는 것을 권고한다.

또한, 최근 연구들에 의해 인터페론감마 농도에 따라 활동성 결핵 발병 위험도에 차이를 보일 수 있음이 새롭게 밝혀졌다. 즉, 인터페론감마 농도가 높은 경우는 낮은 경우에 비해 활동성 결핵 발병 위험이 더 높다.¹⁹ 34개 연구를 분석한 한 메타분석에서는, 인터페론감마 농도가 0.35 IU/mL인 경우는 IGRA 음성에 비해 활동성 결핵 발병 상대 위험도(relative risk)가 1.64인 반면, 4 IU/mL 이상인 경우는 상대 위험도가 9.32, 7 IU/mL인 경우는 15.07로 인터페론감마 값에 따라 위험도가 유의하게 증가됨을 보고하였다.²⁰ 따라서, 잠복결핵감염 치료 대상자를 선정할 때, IGRA의 인터페론감마 농도 결과값도 고려사항 중 하나가 될 수 있다.

참고문헌

1. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
2. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine.* 2022;6(sup1):49-65.
3. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis – Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2022.; 2022.
4. CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers June, 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/default.htm>].
5. Rosales-Klintz S, Bruchfeld J, Haas W, Heldal E, Houben R, van Kessel F, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
6. 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(11):1192-204.
7. Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, Harrison LH, Santosham M, Aronson NE. The Long-term Effect of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Tuberculin Skin Testing: A 55-Year Follow-Up Study. *Chest.* 2017;152(2):282-94.
8. 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(1):e86419.
9. van Zyl-Smit RN, Pai M, Pehrah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):49-58.
10. Abubakar I, Drobniowski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et

- al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):1077-87.
11. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2020;368:m549.
 12. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2007;30(5):945-50.
 13. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest.* 2009;136(1):198-204.
 14. Kim EY, Lim JE, Jung JY, Son JY, Lee KJ, Yoon YW, et al. Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis.* 2009;9:207.
 15. Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, Bilek N, Mabwe S, Abrahams D, et al. Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):638-48.
 16. Slater ML, Welland G, Pai M, Parsonnet J, Banaei N. Challenges with QuantiFERON-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. healthcare workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1005-10.
 17. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology.* 2010;15(4):603-22.
 18. Kim JY, Jung J, Jung KJ, Hong MJ, Kwak SH, Kim EO, et al. Frequency of and risk factors for reversion of QuantiFERON test in healthcare workers in an intermediate-tuberculosis-burden country. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1120-3.

19. Winje BA, White R, Syre H, Skutlaberg DH, Oftung F, Mengshoel AT, et al. Stratification by interferon- γ release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax*. 2018.
20. Ledesma JR, Ma J, Zheng P, Ross JM, Vos T, Kyu HH. Interferon-gamma release assay levels and risk of progression to active tuberculosis: a systematic review and dose-response meta-regression analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):467.

4. 잠복결핵감염의 치료

권고요약

- 잠복결핵감염 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다.
- 잠복결핵감염 표준치료는 리팜핀을 포함한 단기요법인 리팜핀 4개월 요법(4R, IA), 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIA)을 권고하나, 이소니아지드 9개월 요법(9H, IB)도 선택적으로 고려할 수 있다.
- 최근 전염성 결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택 시 전염원(index case)의 약제감수성 검사 결과를 참고한다.
- 잠복결핵감염 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA).
- 잠복결핵감염 치료 중 활동성 결핵이 발생하면 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(IIIA).

잠복결핵감염의 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다. 또한 치료를 시작하기 전에 환자에게 충분한 정보를 제공한다. 환자에게 잠복결핵감염은 평생에 걸쳐 5-10%에서 활동성 결핵이 발생할 수 있고 이 중 절반이 감염 2년내에 발생한다는 것을 설명하고 환자와 잠복결핵감염 치료의 위험과 이득에 대해 토의하여 치료 여부와 약제를 선정한다. 치료약제 선정은 안전성, 전염원의 약제감수성검사 결과, 동반질환, 약제상호작용, 순응도, 환자 선호도 등을 고려하여 선정한다.

1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간

가. 리팜핀 단독요법(4R)

TST 양성, HIV 음성 규폐증 성인에서 무작위 대조로 3R, 6H, 3HR 세 군을 위약군과 비교하여, 순응도가 좋은 환자만 분석하였을 때 결핵 발병 예방률은 각각 63%, 48%, 41%로 위약군보다 모두 효과적이었으나 세 군 간에 유의한 차이는

없었다¹. 이 후 연구에서 4R은 9H보다 치료 완료율이 우수하고 간독성을 포함한 부작용이 유의하게 적음이 보고 되었다^{2,3}. 국내환자가 포함된 6,800명 이상의 대규모 무작위 대조군 연구에서도 4R이 9H에 비해 결핵예방 효과가 열등하지 않았고(양군 모두에서 <0.01/100 person-years) 치료완료율이 우수하였고(78% vs 63%) 부작용도 적었으며(비율차이: -1.1 %, 95%신뢰구간: -1.9 to -0.4) 간독성 및 약제부작용으로 치료를 중단한 경우도 유의하게 적었다⁴. 또한 고소득국가에서 비용을 살펴보았을 때 9H에 비해 4R이 0.76 (95% 신뢰구간: 0.70-0.82)으로 비용이 낮게 나왔다⁵. 이에 미국 및 캐나다, 대만 등 많은 나라에서 4R을 잠복결핵감염 기본 치료 처방으로 권고하고 있다⁶⁻⁸. 하지만 리팜핀은 약제 상호작용이 많으므로 치료 전 동반약제의 확인이 반드시 필요하다.

나. 이소니아지드/리팜핀 병합 요법(3HR)

3HR 요법은 미국과 세계보건기구등에서 권고하고 있으며^{6,9}, 영국에서도 HIV 음성 소아에서 3-4HR 요법을 10여년간 사용했을 때 효과적이고 안전했다는 보고를 바탕으로 3HR 사용을 권고하고 있다¹⁰. 무작위 연구를 대상으로 한 메타분석 결과 3-4HR은 6H와 비슷한 치료효과를 보였다¹¹. 11년 동안 그리스 소아에서 9H와 3-4HR의 효과를 비교한 연구에서는 최소한 3년 이상 관찰하였을 때 순응도가 3-4HR이 9H보다 우수하였으며, 치료 중 흉부X선 상 새로운 병변이 발생하여 결핵 치료로 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs 11-13.6%) 3-4HR이 9H보다 우수하다고 보고하였다¹². 활동성 결핵 발생율이 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 영국에서 진행된 잠복결핵감염 치료에서, 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 높았다¹³. 하지만 3HR처방은, 다른 약제에 비해서 HIV 음성 성인을 대상으로 한 대규모 무작위연구가 없고 간독성은 6H나 9H에 비해 적으나 다른 부작용으로 인한 약제 중단율이 상대적으로 높게 보고되었다¹⁴.

다. 12회 간헐적 이소니아지드/리파펜틴 병합 요법(3HP)

2011년 말에 미국 질병관리본부(US CDC)는 이소니아지드, 리파펜틴 3개월 간헐요법을 잠복결핵감염 치료의 새로운 요법으로 권고하였다¹⁵. 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 우수했다는 결과를 바탕으로 한다^{16,17}. 그러나 리파펜틴 포함 치료의 간독성 부작용은 이소니아지드 단독 치료와 비교하여 낮았지만, 독감양(flu-like) 증상과 같은 전신 약물 부작용의 빈도는 더 높았다^{18,19}. 주 1회 복용하기 때문에 직접 관찰하 치료(DOT)가 권고되었다. 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. 3HP 처방의 경우, DOT가 치료 완료율을 높이는 것으로 되어 있으나 미국 환자들만 분석하였을 때 자가복용과 효과의 차이가 없었으며²⁰ 최근 미국 및 세계보건기구에서는 DOT 와 자가복용을 모두 권고하고 있다^{6,9}. 국내에는 2016년 말에 리파펜틴이 긴급 도입되어 의료기관종사자를 대상으로 잠복결핵감염 치료를 시행하였으나 독감양 증상의 빈도가 높았고 아나필락시스사례가 발생하여 연구를 종료하였다²¹. 이에 리파펜틴을 사용하는 치료에 대해서는 부작용에 대한 국내 추가 연구가 필요하다.

라. 이소니아지드/리파펜틴 병합 매일 요법(1HP)

HIV 양성 환자들을 대상으로 이소니아지드/리파펜틴 1달 매일 복용요법(1HP)과 9H를 비교한 대규모 연구가 진행되었고 1HP군에서, 9H 표준 치료에 비해, 결핵 발생율은 열등하지 않고 부작용은 적었으며 치료 완료율은 높았다²². HIV음성 환자에서 연구는 아직 없으나 세계보건기구에서는 HIV 양성 여부와 관계없이 고려할 수 있다고 권고하였다⁹. 국내에서는 HIV음성 환자에서의 효과와 부작용에 대한 추가 연구가 나온 후에 재검토가 필요하다.

마. 이소니아지드 단독요법(9H, 6H)

1950년대에 이소니아지드 치료의 결핵예방 효과가 기니픽에서 밝혀진 이후 약 50년간 이소니아지드는 잠복결핵감염 치료의 근간이었다. 많은 무작위/대조군 연구에서 이소니아지드 치료의 결핵예방효과가 입증되었으며 치료 경험이 풍부하고, 비용이 저렴한 장점이 있는 반면에 치료기간이 길어 중단율이 높고, 간독성 발생이 단점이다. 1980년대 초까지는 이소니아지드 12개월 치료의 무작위 대조연구가 대규모로 진행되었다. 가정에서 활동성 결핵 환자와 접촉한 잠복결핵감염자를 12H로 치료한 후 최장 10년까지 추적했을 때 1,000명당 결핵 발병률은 위약군과 치료군에서 각각 15.4와 6.2였다²³. Comstock 등은 미국에서 시행된 여러 연구결과를 종합하여 12H가 6H보다는 결핵예방에 효과적이고 12개월 이상 치료할 때 추가적인 이득은 없어 최적의 이소니아지드 치료기간은 9-10개월이라고 결론 내렸다^{24,25}. 따라서 9H가 권장되고 있지만, 6H도 상당한 치료효과가 입증되었고 비용-효과면에서 우수하다. 최근 메타분석에서 6H의 효과가 9H에 비해 열등하지 않고 간독성의 부작용 및 순응도를 높일 수 있어 미국 및 세계보건기구에서는 9H보다 6H를 먼저 권고하고 있다^{26,27}. 하지만 6H와 9H의 일대일 비교가 없고 6H의 결핵 발생률을 예방하는 효과가 64%정도로 낮으며²⁴ 최근 추가 메타분석에서 9H가 6H에 비해서 부작용은 적으면서 효과는 좋은 것으로 나타났다²⁸. 그러나 이소니아지드 단독요법은 4R, 3HR, 3HP에 비해 효과는 유사하나 치료기간이 길어 치료 완료율이 낮고 간독성의 부작용이 높아^{4,12,16} 여러 지침에서 선택적 고려로 권고되고 있다.

바. 치료약제 선정

각 지침마다 주권고요법과 대안요법의 차이가 있다. 미국에서는 4R, 3HP, 3HR을 주치료 처방으로 권고하고 6H, 9H를 선택적으로 고려하고 있다. 세계보건기구에서는 6H, 9H, 3HP, 3HR을 주치료 처방으로 권고하고 있으며 4R과 1HP를 선택적으로 고려하고 있다. 캐나다에서는 3HP, 4R을 주치료 처방으로 권고하고 있으며 9H, 6H를 선택적으로 고려하였다. 국내에는 아직 리파펜틴이 도입되지 않았으며, 잠복결핵감염 치료에 대한 추가 연구가 필요하여 현재 사용할 수 있는 약제 중 리팜핀을 포함한 4R, 3HR을 주치료처방으로 우선 권고하고 약제 상호

작용 및 부작용이 우려되는 환자 등에서 9H 등을 선택적으로 고려할 수 있다. 간독성 등으로 9H를 완료할 수 없는 경우에는 6H를 고려할 수 있겠으나, 9H보다 치료효과가 낮을 수 있어 주의가 필요하다.

표 35. 잠복결핵감염 치료 약제의 용법과 부작용

항결핵제	기간(월)	용량	투여방법	주요부작용
Rifampin (4R)	4개월 (120 doses)	<ul style="list-style-type: none"> • 10mg/kg/day • 450mg (<50kg) • 600mg (≥50kg) • 최대용량: 600mg 	하루 한번 공복	독감양증후군, 피부과민 반응, 혈소판감소증, 약물상호작용, 간독성
Isoniazid and rifampin (3HR)	3개월 (90 doses)	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid: 5mg/kg/day 최대용량: 300mg • Rifampin: 10mg/kg/day 최대용량: 600mg 	하루 한번 공복	말초신경병증, 약물 상호작용, 간독성
Isoniazid (9H or 6H)	9개월 (270 doses) 6개월 (180 doses)	<ul style="list-style-type: none"> • 5mg/kg/day • 최대용량: 300mg 	하루 한번 공복	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
Isoniazid and rifapentine (3HP)	3개월 (12 doses)	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid: 15mg/kg 최대용량: 900mg • Rifapentine: 10 - 14.0 kg, 300mg 14.1 - 25.0 kg, 450mg 25.1 - 32.0 kg, 600mg 32.1 - 49.9 kg, 750mg ≥50.0 kg, 900mg 최대용량: 900mg 	일주일에 한번	독감양 증후군, 발진과 같은 전신약물반응, 약물 상호작용, 말초신경병증, 간독성
Isoniazid and rifapentine (1HP)	1개월 (28 doses)	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid: 300 mg/day • Rifapentine: 600 mg/day 	하루 한번	

2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처

가. 잠복결핵감염 치료 전 평가

잠복결핵감염의 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다. 약제 알레르기 및 과민반응 병력, 동반질환, 다제내성결핵 환자와의 접촉력, 간염, 알코올 섭취, 말초신경질환 같은 잠재적 금기증에 대한 병력 청취가 필요하다. 동반약제를 확인해야 하며 특히 리파마이신을 사용하는 경우에는 약물상호작용을 반드시 확인해야 한다. 리파마이신은 cytochrome P-450 enzymes을 유도하여 다른 약제의 대사를 증가시켜 혈중농도를 떨어뜨린다. 특히 항레트로바이러스제(C형간염포함), 항진균제, 항부정맥제, 경구항응고제, 아졸계열 항곰팡이제, 피임약, 사이클로스포린, 퀴놀린계 등 항생제, 혈당강하제, 메타돈, 삼환계 항우울제등은 주의가 필요하다. 또한 치료 순응도를 낮출 수 있는 위험인자가 있는지 확인하고 치료 대상자에게 약제 완료율이 높을수록 활동성 결핵이 생길 확률이 낮음을 설명한다. 기저검사로 일반혈액검사(CBC), aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT), 빌리루빈, B형 간염, C형 간염 검사 등을 시행한다. 또한 HIV 감염의 위험요소가 있는 환자의 경우 HIV 감염검사를 시행하고, 가임 여성의 경우 임신여부를 확인한다. 모든 환자에게 치료 후 발생 가능한 부작용에 대해 설명하고 중증 부작용 발생 시 즉시 항결핵제를 중단하도록 설명한다.

나. 치료 중 평가

매달 부작용에 대한 병력청취 및 진찰을 하고, 약물 순응도를 확인한다. 부작용 발생가능성이 낮고 치료 순응도가 높은 경우에는 방문을 늦출 수 있다. 치료 후 첫 방문에는 모든 약제에서 간기능 검사와 빌리루빈 검사를 시행하며 리파마이신을 복용하는 경우에는 일반혈액검사도 시행한다. 기저 간기능 검사에 이상이 있거나 간질환의 위험인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다.

다. 부작용에 대한 대처

잠복결핵감염을 치료하면서 부작용이 생긴 경우에는 활동성 결핵 치료 중 생긴 부작용에 대한 대처를 따른다. 하지만 예방적 치료이므로 중증 부작용이 발생하지 않도록 부작용에 대한 철저한 감시가 필요하다. 일반적으로 경증, 중등증의 부작용은 치료를 중단하지 않고 모니터링 횟수를 늘린다. 일상 생활에 제한이 있거나 생명에 위협적인 중증 부작용이 있는 경우에는 회복될 때까지 또는 영구히 약제를 중단해야 한다. 약제를 중단한 경우에는 회복후에 다른 약제로 변경을 고려한다. 약제변경후 약제 복용 기간은 아직 확립되어 있지 않으나 두 용법의 전체 용량을 고려하여 남아 있는 치료기간을 완료한다. 간기능 이상의 증상이 없는 경우 AST 또는 ALT가 정상 상한선의 5배를 넘는 경우, 증상이 있는 경우에는 3배를 넘는 경우 약제 투여를 중단한다.

라. 치료 완료

잠복결핵감염 치료 완료율은 9H는 12개월 내에, 4R은 6개월 내에, 그리고 3HR은 4개월 내에 정해진 약제의 80% 이상을 복용한 경우 치료 완료한 것으로 평가할 수 있다. 3HP의 경우 16주 내에 11회 이상의 약제를 복용한 경우 치료 완료로 간주할 수 있다¹⁶. 단기요법, DOT, 교육, 적절한 부작용 대처가 치료 순응도를 높일 수 있는 것으로 알려져 있다.

치료 완료 후 잠복결핵감염 치료의 결과를 확인하기 위한 검사방법은 아직 없다. 따라서 치료 효과를 확인하기 위해 TST나 IGRA를 시행하지 않는다.

3. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료

가. 임신 및 수유부

일반적으로 임신 중 잠복결핵감염 치료는 권고하지 않으나 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 임신부에서는 임신 때문에 잠복결핵감염 치료가 연기되어서는 안 된다²⁹. HIV 양성이거나 활동성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우, 면역저하자에서는 임신 1기에서부터, TST가 최근 2년 이내 양성으로 전환된 경우에는 임신 1기가 지나서 치료를 시작한다. 임신중 잠복결핵감염의 치료에 대한 연구는 9H에 대한 연구가 대부분이다. 한 관찰연구에서 임신중과 산후 3개월내에 이소니아지드를 치료한 경우에 간독성의 위험성이 높아질 수 있다는 보고가 있었으나^{30,31} HIV음성 임신부에서 Grade 3 또는 4 약물부작용, 간독성, 사망의 위험성을 높이지 않았다³². 치료중인 HIV양성 임신부를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 28주 이소니아지드를 사용한 군에서 불량한 임신결과를 보였으나(오즈비:1.51, 95%신뢰구간: 1.09-2.10)³¹ 다른 관찰연구에서는 이소니아지드로 치료한 군에서 불량한 임신 결과가 적었고 활동성 결핵 발생 위험도 30% 감소시켰다고 보고 하였다³³. 3HP 또는 9H에서 모두 일반 인구와 비슷한 불량한 임신결과를 보였으나 3HP의 임신부 안전성에 대해서는 추가 연구가 필요하다³². 리팜핀은 임신 중에도 안전하게 투여할 수 있는 약제이므로, 임신 중 잠복결핵감염 치료로 4개월간 매일 투여를 할 수 있다³⁴. 그러나 임신 중 잠복결핵감염 치료를 위해 리팜핀을 투여한 연구는 없어 효과 및 안전성 검증이 필요하다. 이소니아지드를 복용하는 임신부는 최소 1개월에 한 번 병원을 방문하여 감염의 증상 및 증후에 대해 주의 깊게 관찰한다. 말초신경염 예방을 위하여 피리독신을 매일 복용하고, 엄마가 이소니아지드 치료 중인 경우 모유 수유를 받는 영아도 피리독신을 보충해 준다.

나. 다제내성결핵 또는 단독 내성 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 잠복결핵

감염 치료 효과를 평가한 무작위 대조군 연구가 없다. 세계보건기구에서는 다제 내성결핵 접촉에 의한 감염자 중에서 결핵 발병 위험성이 높은 소아 환자나 면역 저하자 등인 경우 치료를 권고하였으나 최근 미국 흉부 학회와 캐나다 등에서는 위험인자와 관계없이 치료를 고려해 볼 수 있다고 하였다^{6,7}. 페루에서 시행한 전향적 코호트 연구에서 이소니아지드 단독요법이 다제내성결핵 환자의 가족 접촉자에서도 효과가 있다고 보고 하였으나³⁵ 1년으로 추적관찰 기간이 짧고 이소니아지드 단독요법은 다제내성결핵 환자의 접촉자에서 불충분한 예방효과가 있을 수 있어 추가 연구가 필요하다. 21개의 연구에 대한 메타 분석에서 5개의 비교연구를 분석하였을 때 다제내성결핵 환자 접촉자 중 치료한 군은 1.1%, 치료하지 않은 군에서는 14.3%의 결핵이 발생하였고 가장 효과적인 약제는 플루오로퀴놀론과 에티오나미드였다³⁶. 마이크로네시아 연방에서 시행한 12개월 플루오로퀴놀론으로 치료한 접촉자 대상 관찰연구에서 치료를 시행한 104명과 치료를 거절한 15명을 비교하였을 때 36개월 후에 치료 시행군에서는 결핵 발생율이 없었고 치료를 시행하지 않은 군에서는 3명에서 결핵이 발생하였다. 에티오나미드에 내성이 있는 경우에는 12세 초과에서는 목시플록사신과 에탐부톨(24명)을 사용하였고 12세 이하에서는 레보플록사신과 에탐부톨(17명)을 사용하였으며 에탐부톨에 내성이 있는 경우에는 12세 초과에서는 목시플록사신(51명)을 12세 이하에서는 레보플록사신과 에티오나미드(12명)를 사용하였다. 12세 이하가 26명 포함되었다³⁷. 파키스탄에서 다제 내성 결핵 가족접촉자를 대상으로 시행된 6개월 플루오로퀴놀론 연구에서 2년동안 2명의 환자가 발생하였으며 대조군으로 치료하지 않은 페루 코호트의 발생비를 적용하였을 때 다제내성결핵 발생을 65% 줄였다. 치료약제는 레보플록사신과 에탐부톨(102명) 또는 레보플록사신과 에티오나미드(54명), 목시플록사신과 에탐부톨(11명) 또는 목시플록사신과 에티오나미드(5명) 병합 요법을 사용하였다. 레보플록사신에 내성이 있는 경우에 목시플록사신 병합요법을 시행하였다³⁸. 하지만 아직 무작위 대조군 연구가 없어서 최근 진행되고 있는 대규모 무작위 대조 연구인 6개월 레보플록사신 연구(The V-QUIN MDR trial, TB-CHAMP) 및 델라마니드 연구(PHOENIX MDR-TB)의 결과에 따라 추후 권고가 결정될 수 있겠다³⁹⁻⁴¹. 따라서 다제내성결핵 접촉자의 잠복결핵감염인 경우 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다. 또한 다제내성결핵 감염자는 치료 여부와 관계없이 최소 2년간 추적하여 발병 여부를 감시하여야 한다.

단독 내성결핵 접촉자중 이소니아지드 단독 내성 환자의 접촉자는 4R로 치료하고, 통상감수성검사 결과리팜핀 단독 내성 환자의 접촉자는 9H로 치료할 수 있다.

다. 간독성 위험인자 있는 경우의 치료원칙

간독성의 위험인자는 간이식, 과거 중증 간질환 병력, 약물에 의한 간질환 병력, B형 간염, C형 간염, 알코올성 간염, 지방간, 간경화 등이며 기저 간기능 검사에 따라 위험 이득을 고려하여 치료 여부를 결정할 수 있다. 기저 간질환 환자에서 치료를 시작한 경우에는 적극적인 모니터링이 필요하다. 최근 연구들 에서 4R 요법이 간독성이 제일 적은 것으로 알려져 있으며 단기요법에서 간독성이 적게 나타났다¹⁴.

라. 65세 이상 감염자의 치료원칙

기존 국내 진료지침에서는 나이 및 간독성 등의 위험요인을 고려하여 잠복결핵 감염 치료를 권고하였으나 최근 많은 지침에서 나이와 관련 없이 치료를 권고하고 있다. 국내 2022년 결핵연보에 따르면 새롭게 진단된 환자의 56%가 65세 이상으로 결핵 관리를 위해 고령에서 결핵 발병 예방의 중요성이 대두되고 있다. 비록 무작위 대조군 연구 및 모든 결핵발생 위험군을 포함한 연구는 없지만 국내외의 여러 연구에서 고령에서 안전하게 잠복결핵감염 치료를 완료하였다고 보고하였다. 국내 3차 대학병원에서 면역 매개염증성 질환을 가진 환자의 잠복결핵감염 치료 결과를 연령에 따라 구분하여 보고하였다⁴². 이 연구에서 60세 이상의 경우 치료 완료율이 60세 미만보다 낮았으나(85.1% vs 91.9%) 수용할 만하였고 3HR(74% 환자에서 사용) 군에서 치료 완료율은 81.1% 였다. 60세 이상군에서 60세 미만보다 약물 이상반응이 높게 나타났으나 (22.9% vs. 9.8%) 주로 소화기계 증상(5.5% vs. 2.1%) 과 독감양 증후군이었으며(6.5% vs. 1.7%), 간독성은 60세 미만과 차이가 없었다 (2.0% vs 2.2%)⁴². 국내 65세 이상의 의료기관 종사자(43%)와 접촉자(23%)등을 대상으로 한 후향적 연구에서는 77명이 치료를 시행하였고 치료완료율이

3HR, 4R, 9H에서 각각 88.4%, 77.3%, 75% 였으며 약물 이상반응으로 중단한 경우는 4R에서 2명 3HR에서 1명이었다. Grade 1 이상의 간독성은 세가지 요법에서 차이가 없었고 (4R:9H:3HR=9.1%:16.7%:11.6%) 나이가 치료 중단의 주요 위험요인 이었다⁴³. 대만에서 시행한 406명을 대상으로 한 전향적 관찰연구에서 60세 이상의 고령에서 (167명) 3HP와 9H의 치료완료율이 각각 81.1%, 68.6%였고 전신 약물이상 반응이나 치료 중단율과 간독성의 차이는 없었다. 80세 이상에서 전신약물이상 반응을 보인 경우에 치료중단율이 높았다⁴⁴. 대규모 무작위 연구를 포함한 후속 연구에서 이소니아지드에 의한 간독성은 나이에 따라 증가하는 것으로 알려져 있으나 리팜핀에 의한 간독성은 나이와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다⁴⁵. 최근에는 65세 이상을 포함한 3HP 연구들이 많이 보고되고 있으나 연구간 약간의 차이는 있다. 65세 이상이 134명 포함된 3HP를 사용한 대만의 전향적 관찰 연구에서도 35세 미만군과 35-64세군과 65세 이상 세군을 비교해 보았을 때 65세 이상 고령군의 완료율은 73.9%로 가장 낮았지만 65세 이상의 고령에서 치료중단율은 다른 군과 유의한 차이가 없었고 간독성에서도 차이가 없었다. 전신약물이상 반응은 중년에서 가장 높았으나 고령에서 독감양 증후군을 동반한 고혈압이 많이 발생하였다 (11.2%)⁴⁶. 하지만 중국에서 시행한 50-69세 3738명을 대상으로 3HP, 2HP (1주에 2회), 위약군을 비교한 연구는 HP의 부작용으로 조기 종료되었다⁴⁷. 미국에서 발표한 50세 이상의 후향적 코호트에서는 3HP (560명)가 4R (773명)에 비해서 약물이상 반응이 적은 것으로 나타났다⁴⁸. 45세 이상의 조절되지 않은 당뇨 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서는 3HP (138명)와 9H (62명)에서 치료 완료율이 각각 84.1%, 89%였고 경증약물이상 반응이 3HP에서 높은 것으로 나타났으나 중증 부작용과 간독성에서 차이는 없었다⁴⁹. 3HP의 DOT와 자가복용차이를 비교한 미국, 홍콩, 스페인, 남아프리카공화국이 참여한 연구의 후속연구에서 전신약물 부작용과 치료중단율을 살펴보았을 때 65세 환자가 3% (30명) 포함되어 있었고 65세 이상군에서 65세 미만과 전신약물반응에서 유의한 차이는 없었다⁵⁰.

따라서 65세 이상에서도, 잠복결핵감염 치료를 고려할 수 있으며 잠복결핵감염을 치료할 때는 위험과 이득을 고려하여 개별화하여 결정하고 부작용에 대한 철저한 감시를 해야 하겠다. 이상의 연구들을 종합하였을 때, 4R이 간독성이 제일 적은 것으로 알려져 있다.

4. 잠복결핵감염의 재치료

결핵 발병의 위험군이 전염성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우에는 과거에 적절한 결핵 치료 또는 잠복결핵감염 치료를 성공적으로 완료하였더라도 잠복결핵감염에 대한 재치료를 고려한다⁵¹.

5. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료

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

참고문헌

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53.
5. Bastos ML, Campbell JR, Oxlade O, Adjobimey M, Trajman A, Ruslami R, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings. *Ann Intern Med* 2020;173:169-78.
6. Centers for Disease C, Prevention. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69.
7. Alvarez GG, Pease C, Menzies D. Chapter 6: Tuberculosis preventive treatment in adults. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2022;6:77-86.
8. Chiang C, Wang J, Yu M. Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment. Center for Disease Control, Executive Yuan: Taipei, Taiwan 2017.
9. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis

- preventive treatment. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>. 2020.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis—diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016;352:h6747 2016.
 11. Ena J, Valls V. Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection—A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:7.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Assefa DG, Bedru A, Zeleke ED, Negash SE, Debela DT, Molla W, et al. Efficacy and safety of different regimens in the treatment of patients with latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Public Health* 2023;81:82.
 15. Centers for Disease C, 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.
 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. 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;365:11-20.
 18. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al.

Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)* 2018;111:121-6.

19. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis* 2015;61:527-35.
20. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;167:689-97.
21. Jo KW, Kim JS, Kwon HS, Park YE, Kim JY, Hong MJ, Shim TS. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. *Respir Med* 2019;158:42-8.
22. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1001-11.
23. Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:821-7.
24. Prophylaxis IUATCo. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
25. GW C. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:4.
26. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other

- treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis* 2017;17:265.
27. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:248-55.
 28. Yoopetch P, Anothaisintawee T, Gunasekara ADM, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Thavorncharoensap M, et al. Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):16240.
 29. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-13.
 30. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Jr., Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104:151-5.
 31. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med* 2019;381:1333-46.
 32. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15:570-80.
 33. Kalk E, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K, et al. Safety and Effectiveness of Isoniazid Preventive Therapy in Pregnant Women Living with Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy: An Observational Study Using Linked Population Data. *Clin Infect Dis* 2020;71:e351-e8.
 34. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the

- American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
35. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1159-68.
 36. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017;64:1670-7.
 37. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:912-8.
 38. Malik AA, Gandhi NR, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Ahmed JF, et al. Effectiveness of Preventive Therapy for Persons Exposed at Home to Drug-Resistant Tuberculosis, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis* 2021;27:805-12.
 39. Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, Tran PT, Marais BJ, Graham SM, et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e033945.
 40. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Purchase SE, Osman M, Demers AM, Hoddinott G, et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials* 2018;19:693.
 41. Diseases NioAaI. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). [ClinicalTrials.gov NCT03568383](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03568383). 2021.

42. Chung C, Kim YJ, Jo KW, Shim TS. Safety of latent tuberculosis infection treatment in older patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2022;41:889-97.
43. Noh CS, Kim HI, Choi H, Kim Y, Kim CH, Choi JH, et al. Completion rate of latent tuberculosis infection treatment in patients aged 65 years and older. *Respir Med* 2019;157:52-8.
44. Feng JY, Huang WC, Lin SM, Wang TY, Lee SS, Shu CC, et al. Safety and treatment completion of latent tuberculosis infection treatment in the elderly population-A prospective observational study in Taiwan. *Int J Infect Dis* 2020;96:550-7.
45. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2020;20:318-29.
46. Huang HL, Lee MR, Cheng MH, Lu PL, Huang CK, Sheu CC, et al. Impact of Age on Outcome of Rifapentine-Based Weekly Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1064-e71.
47. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, et al. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2018;52.
48. Haas MK, Aiona K, Erlandson KM, Belknap RW. Higher Completion Rates With Self-administered Once-weekly Isoniazid-rifapentine Versus Daily Rifampin in Adults With Latent Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3459-e67.
49. Huang HL, Huang WC, Lin KD, Liu SS, Lee MR, Cheng MH, et al. Completion Rate and Safety of Programmatic Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Elderly Patients With Poorly Controlled Diabetic Mellitus: A Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1252-e60.
50. Sadowski C, Belknap R, Holland DP, Moro RN, Chen MP, Wright A, et al.

Symptoms and Systemic Drug Reactions in Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid (3HP) Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis* 2023;76:2090-7.

51. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.

5. 생물학적제제와 소분자억제제 관련 잠복결핵감염의 진단과 치료

권고요약

- TNF 길항제로 치료받는 환자는 결핵 발병 위험성이 유의하게 증가된다.
- TNF 길항제 이외 생물학적제제나 소분자억제제로 치료받는 환자는 TNF 길항제와 대비했을 때 결핵 발병 위험성이 상대적으로 낮다.
- TNF 길항제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행한다 (IA).
- TNF 길항제 이외 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행한다 (IIA).
- 잠복결핵감염 진단법은 면역 저하 성인에서 진단법과 동일하다 (IIA).
- TST, IGRA의 위음성 가능성을 줄이기 위해, 면역 매개 염증성 질환 첫 진단 시점에 잠복결핵감염 검사를 하는 것을 권고한다 (IIB).
- 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염 치료는 일반적으로 권고되는 치료와 동일하다.
- 잠복결핵감염 치료 시작 3주 후부터 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 시작을 권고한다 (IIA). 다만 긴급하게 치료가 필요한 경우는 잠복결핵감염 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있다 (IIB).

1. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료받는 환자에서 결핵 발병의 위험성

류마티스 관절염, 강직성 척추염, 염증성 장질환 등 면역 매개 염증성 질환 (immune-mediated inflammatory disorders) 의 치료에 다양한 생물학적제제가 사용되고 있다. 전통적으로 사용되던 생물학적 제제는 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF) 길항제로, TNF에 대한 단클론항체인 infliximab, adalimumab, golimumab과, TNF 수용체 융합 단백질인 etanercept가 포함된다. 하지만 최근에는 TNF 길항제 이외에도 여러 생물학적 제제들이 널리 쓰이고 있는데, $\alpha\beta7$ 인테그린을 차단하는 vedolizumab, IL-12/23의 공통 subunit인 p40을 억제하는 ustekinumab, IL-6 수용체 단클론항체인 tocilizumab, T 세포의 CD80/CD86과 결합하는 abatacept와 같은 약들이 여기에 포함된다.

소분자억제제(small molecule inhibitor)는 질병의 발생 기전에 기반하여 표적 분자를 정해, 항체의 형태가 아닌 화합물 형태로 제조되는 약제이다. 면역 매개 염증성 질환 치료에 사용되는 대표적인 소분자억제제는 야누스 키나제(Janus kinase, JAK)를 표적으로 하는 JAK 억제제로, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib 등이 있다.

생물학적제제와 소분자억제제 사용 후 여러 기회 감염이 증가될 수 있는데, 특히 TNF 길항제로 치료받는 환자에서 결핵 발병 위험이 유의하게 증가되는 것이 잘 알려져 있다.¹ 이는 TNF- α 가 항결핵 방어기전에서 육아종 형성에 중요한 역할을 하는데 TNF 길항제가 이 과정을 억제하기 때문이다. 결핵 유병률이 높은 국가일수록 TNF 길항제 사용 후 결핵 발병 위험이 더 유의하게 증가하기 때문에,² 아직 결핵 유병률이 높은 국내에서 이러한 위험은 높다. 따라서 TNF 길항제로 치료받는 모든 환자에서 결핵 발생에 대한 주의가 반드시 필요하다.

반면, TNF 길항제 이외 생물학적제제는 약제가 작용하는 방식이 결핵 발병 위험도와 관계가 없거나 간접적으로만 관계가 있기 때문에, 결핵이 발병할 위험이 TNF 길항제에 비해 상대적으로 낮다.^{3,4} 이와 마찬가지로, 소분자억제제 치료 후 결핵 발병 위험은 TNF길항제와 대비했을 때 낮은 것으로 알려져 있다.^{4,5}

2. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염의 진단

생물학적제제와 소분자억제제로 치료 받는 환자에서 발생하는 활동성 결핵은 치료 중 활동성 폐결핵 환자에 노출되어 새롭게 감염되는 결핵균에 의해 발생할 수도 있고, 이전에 잠복결핵감염을 가지고 있던 환자에서 육아종 안에 격리되어 있던 결핵균이 활성화되어 발생할 수도 있다. 이 중 잠복결핵감염에 의한 활동성 결핵 발병은 잠복결핵감염 진단과 치료를 통해 유의하게 감소시킬 수 있기 때문에,⁶ TNF 길항제로 치료 예정인 환자에서는 잠복결핵감염 진단검사를 하는 것이 반드시 권고되고 있다. TNF 길항제 이외 생물학적제제나 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서는 활동성 결핵 발병 위험이 TNF 길항제에 비해 낮으나 전혀 없는 것은 아니다. 또한 유럽 류마티스 학회나 유럽 크론병 대장염 학회 등에서 발간된 주요 지침에서는 모두, TNF 길항제 이외 생물학적제제나 소분자억제제로 치료받는

환자에서도 잠복결핵감염 진단과 치료를 하도록 권고하고 있다.^{7, 8} 따라서 본 지침에서는, 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 모든 환자에서 잠복결핵감염을 확인하기 위한 진단검사를 하는 것을 권고한다.

잠복결핵감염 진단법은 면역 저하 성인에서 권고하는 진단법과 동일하다. 즉 IGRA, TST, 흉부X선 등 영상의학 소견, 이전 결핵치료병력 등을 모두 종합해 잠복결핵감염 여부와 치료가 필요한지 판단한다. 다만, 국내에서 시행된 일부 연구에서는 류마티스 관절염과 강직성 척추염 환자에서 TST를 제외한 나머지 검사들과 병력만으로도 잠복결핵감염 진단과 치료를 할 수 있음을 보고하였다.^{9,10} 또한 유럽 류마티스 학회 지침에서도 IGRA 단독으로 검사하는 것이 가능하다고 권고하고 있다.⁷ 따라서 면역 매개 염증성 질환 환자 중 일부 환자군에서는 TST 검사를 제외한 진단법을 적용하는 것도 가능할 것으로 보이나 여기에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

생물학적제제나 소분자억제제 치료를 고려하는 경우는 고용량 스테로이드 또는 면역억제제를 사용하는 경우가 많은데 이에 의해 TST 또는 IGRA가 위음성 또는 판독불능으로 보고될 수 있다.^{11,12} 따라서 면역 매개 염증성 질환 환자는, 가능하면 첫 진단 시점에 잠복결핵감염 검사도 같이 하는 것이 권고된다.^{8,13}

과거에 이미 잠복결핵감염 검사가 음성으로 확인된 적이 있는 경우, 검사한 시점부터 6개월이 경과했다면 생물학적제제나 소분자억제제 사용 전 다시 잠복결핵감염 검사하는 것을 고려할 수 있다.

생물학적제제와 소분자억제제로 치료를 받는 중에 활동성 폐결핵 환자와 접촉하는 상황이 생길 수 있다. 치료 시작 전 잠복결핵감염 또는 활동성 결핵으로 진단받고 치료 받은 병력이 있다면 TST나 IGRA 등으로 결핵균 감염이 새롭게 생겼는지는 확인할 수가 없다. 따라서 이 경우에는 노출의 강도와 시간, 지표 환자(index patient)의 전염성 등 여러 상황을 고려해 잠복결핵감염에 대한 치료 여부를 결정한다. 기저 잠복결핵감염 검사가 음성이었다면 면역저하자의 잠복결핵감염 검사 진단법에 따라 검사를 시행하고, 필요시 window period prophylaxis를 시행한다(접촉자 조사 단원 참조).

3. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염의 치료

생물학적제제와 소분자억제제 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염 치료제 선택과 치료 원칙은 일반적으로 권고되는 잠복결핵감염 치료법과 동일하다. 다만 리팜핀의 경우 여러 약들과 약제상호작용이 있기 때문에 특히 소분자억제제를 포함한 치료제의 효과를 감소시킬 수 있어, 이에 대한 주의가 필요하다.¹⁴

잠복결핵감염에서 존재하는 균은 소수이기 때문에 잠복결핵감염 치료 후 생물학적제제와 소분자억제제 치료 시작까지 오랜 기간 기다릴 필요는 없고, 잠복결핵감염 치료 시작 후 3-4주 정도 지나면 치료 시작이 가능하다.⁸ 다만, 환자 상태가 생물학적제제와 소분자억제제 사용이 긴급하게 필요한 경우는 잠복결핵감염 치료와 동시에 생물학적제제와 소분자억제제 치료를 시작하는 것을 고려할 수 있다.

4. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 중인 환자에서 활동성 결핵의 치료

적절한 잠복결핵감염 검사와 치료를 받은 후에도 생물학적제제와 소분자억제제로 치료받는 환자에서 활동성 결핵의 위험성은 일반 인구 대비 여전히 높은 것으로 알려져 있다.¹⁵ 이는 잠복결핵감염 검사 진단법의 민감도가 100%가 아닌 점, 잠복결핵감염 치료 효과가 불충분할 수 있는 점, 잠복결핵감염에 치료된 후 새로운 결핵균에 의한 감염 등 여러 요인에 의한 것이다. 생물학적제제와 소분자억제제 치료 시작 후 일정 간격으로 흉부X선 스크리닝 검사를 해도 활동성 결핵을 조기에 진단하기는 어려운 것으로 알려져 있어, 기침, 발열 등 결핵이 의심되는 증상이 발생하면 신속하게 검사하는 방법이 더 선호된다.⁷

생물학적제제와 소분자억제제 치료 후 발생한 결핵에 대한 진단과 치료 원칙은 일반적인 결핵과 동일하다. 다만, 특히 TNF 길항제로 치료 받은 환자에서는, 파종성 결핵이나 폐 외 결핵의 빈도가 더 높아 주의가 필요하다.

잠복결핵감염 치료력은 내성 결핵 발생의 위험성을 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 즉, 잠복결핵감염 치료 중 또는 치료 후 활동성 결핵이 생겨도 대부분 일차 항결핵제에 감수성을 보이므로, 일단 감수성결핵에 준한 표준 치료를

시작하는 것이 원칙이며, 추후 감수성검사에 따라 필요시 약제 조정을 시행하면 된다.

활동성 결핵으로 치료 중인 면역 매개 염증성 질환 환자에서, 생물학적제제와 소분자억제제 재치료가 필요한 경우에는 결핵 치료가 완전히 종결된 후에 시작하는 것이 권고된다. 하지만 중증 결핵이 아니면서, 항결핵제에 대한 치료 반응이 양호하고 약제 감수성 결핵이라면, 집중치료가 지난 후 생물학적제제와 소분자억제제 치료 재개를 고려할 수 있다. 활동성 결핵이 성공적으로 치료된 환자에서는, 활동성 결핵 재발에 대한 큰 우려없이 생물학적제제와 소분자억제제를 다시 사용할 수 있다.¹⁷

참고문헌

1. Cantini F, Goletti D. Biologics and tuberculosis risk: the rise and fall of an old disease and its new resurgence. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91:1-3.
2. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, Sankar J, Ananthakrishnan A, Makharia G, et al. Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab or Adalimumab Is Dependent on the Local Disease Burden of Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2020;115(3):340-9.
3. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
4. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med.* 2019;40(4):721-39.
5. Song YJ, Cho SK, Kim H, Kim HW, Nam E, Bae SC, et al. Risk of Tuberculosis Development in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Targeted Therapy: a Prospective Single Center Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2021;36(10):e70.
6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
7. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):742-53.
8. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913.
9. Jeong DH, Kang J, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Comparison of latent tuberculosis infection screening strategies before tumor necrosis factor inhibitor treatment in inflammatory arthritis: IGRA-alone versus combination of TST and IGRA. *PLoS One.* 2018;13(7):e0198756.

10. Lee H, Park HY, Jeon K, Jeong BH, Hwang JW, Lee J, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti-tumor necrosis factor treatment. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119260.
11. Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax*. 2017;72(10):946-9.
12. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2067-72.
13. Taxonera C, Ponferrada A, Bermejo F, Riestra S, Saro C, Martín-Arranz MD, et al. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):792-800.
14. Nam SH, Oh JS, Hong S, Shim TS, Lee CK, Yoo B, et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):475-9.
15. Kang J, Jeong DH, Han M, Yang SK, Byeon JS, Ye BD, et al. Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Korean Med Sci*. 2018;33(47):e292.
16. Flynn AG, Aiona K, Haas MK, Reves R, Belknap R. Clinical Characteristics of Active Tuberculosis Diagnosed After Starting Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1320-3.
17. Kim HW, Kwon SR, Jung KH, Kim SK, Baek HJ, Seo MR, et al. Safety of Resuming Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Ankylosing Spondylitis Patients Concomitant with the Treatment of Active Tuberculosis: A Retrospective Nationwide Registry of the Korean Society of Spondyloarthritis Research. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153816.

6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

권고요약

- 고형 장기 또는 조혈모세포 이식을 받았거나 이식 예정인 경우 활동성 결핵 및 잠복결핵 감염에 대한 검사를 시행하여야 한다(IA).
- 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부X선을 촬영하며, 활동성 결핵이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행한다(IIA).
- 잠복결핵감염 진단은 면역저하자에서 잠복결핵감염 진단 기준을 따른다. IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 잠복결핵감염을 배제하는 것은 권고하지 않는다(IIA).
- 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵 감염 검사 결과와 무관하게 잠복결핵감염으로 간주하고 치료한다(IIA).
- 과거에 적절하게 항결핵 치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵 감염이 의심되지 않는 한 잠복결핵감염 치료는 시행하지 않는다(IIIA).
- 잠복결핵감염 치료는 되도록 이식 전에 시작하되 환자마다 개별화되어야 한다(IIIB).
- 잠복결핵감염 치료는 리팜핀 4개월 요법(4R) 또는 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법(3HR)을 권고하되, 리팜핀과 다른 약제와의 약물상호작용이 우려되는 경우에는 이소니아지드 9개월 요법을 선택할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신(25-50mg/일)을 같이 복용한다(IIA).
- 공여자에서도 가능하다면 병력 청취, 신체 진찰, 영상학적 검사 등을 통해 활동성 결핵 배제 및 잠복결핵감염 여부를 감별해야 한다(IIIA).

1. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료의 필요성

고형 장기 이식 후 결핵 발병의 위험도는 지역과 인구 집단, 이식의 종류에 따라 일반 인구 집단에 비해 20-74배 높으며, 조혈모세포 이식 후에도 2배가량 높은 것으로 보고되고 있다.¹ 또한 치명률도 고형 장기 이식 환자에서 최대 31%², 조혈모세포 이식 환자에서 최대 51%³까지 보고되었다. 반면, 장기 이식 전후 항결핵제 복용은 그 유용성이 확인되어 약제 복용으로 인한 각종 부작용과 다른

약물과의 상호작용 발생 위험성 대비 이식 전 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 것이 환자에게 더 큰 유익이 있을 것으로 판단된다.

2. 잠복결핵감염의 진단

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. 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 이식 전 적절한 검사를 통해 이를 배제하여야 한다. 잠복결핵감염 진단은 면역저하 성인에서 잠복결핵감염 진단 기준을 따른다. 검사는 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 잠복결핵감염을 배제하는 것은 권고하지 않는다. 국내 신장이식 전 환자들에서 TST와 IGRA 결과의 일치도가 높지 않음을 고려할 때,^{4,5} 이식 예정자 또는 이식 환자에서는 TST와 IGRA 두 가지 중 어느 한 검사라도 양성인 경우는 결핵 감염 양성으로 평가하고 활동성 결핵이 배제되면 잠복결핵감염으로 진단한다. IGRA 검사시 판독불능(indeterminate result)을 줄이기 위해서는 가능한 면역억제제 복용 전에 잠복결핵감염 검사를 시행하는 것을 권고한다.

TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 높다. 일례로, 폐이식 후 활동성 결핵이 발병한 환자의 50%에서 이식 전 촬영한 흉부 전산화 단층 촬영(CT)에 결핵 잔여 병변이 관찰된 바 있다.⁶ 따라서 이러한 영상학적 소견이 관찰된 경우 활동성 결핵이 배제되면 TST와 IGRA 검사 결과와 무관하게 잠복결핵감염으로 간주한다. 국내 연구에서는 흉부 CT가 흉부X선에 비해 자연 치유된 결핵 병소를 민감하게 진단할 수 있음을 보고하였다.⁷

과거 TST 또는 IGRA 양성이 확인된 경우에는 잠복결핵감염 검사를 반복할 필요는 없다. 활동성 결핵에 대한 적절한 검사와 조치 후 잠복결핵감염에 대한 치료를 진행한다. 과거에 활동성 결핵 치료 혹은 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우에는 이후 새로운 감염의 상황적 증거가 없다면 잠복결핵감염 치료는 반복하지 않는다. 그러나 과거에 적절하게 활동성 결핵 치료 혹은 잠복결핵감염 치료를 하였어도 이후 새로운 전염성 결핵 환자에 노출되었다면 노출의 정도

및 환자의 면역억제 정도를 고려하여 임상적 판단으로 잠복결핵감염 치료 시행 여부를 결정할 수 있다.

3. 잠복결핵감염의 치료

이식 대기자가 잠복결핵감염으로 진단된 경우 잠복결핵감염 치료 시작은 되도록 이식 전 시행하는 것이 권고된다. 그 이유는 이식 대기자는 기저질환(말기신부전, 간경변증 등)으로 인해 결핵 재활성화 위험이 높고, 항결핵제와 이식 후 복용하는 면역억제제간 약물상호작용 등을 고려하였을 때도 이식 전 치료가 추천되기 때문이다. 다만, 잠복결핵감염 치료는 예방적 성격이 크므로, 환자의 상태에 따라 치료 시점은 개별화되어야 한다. 특히, 간기능이 불안정한 상태의 간이식 대기자는 항결핵제로 인한 간독성이 치명적일 수 있으므로, 잠복결핵감염 치료를 이식 후로 보류하는 것이 바람직할 수 있다.⁸ 이 경우에도, 이식 후 첫 12개월 내 결핵의 재활성화가 빈번히 발생하므로,^{9,10} 의학적으로 안정화된 최대한 이른 시점에 잠복결핵감염 치료를 시작하는 것이 추천된다.

치료 요법은 일반적으로 권고되는 것과 마찬가지로 리팜핀 4개월 요법(4R) 또는 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법(3HR)을 권고한다. 그러나 리팜핀은 CYP450 유도체로서, Tacrolimus, Cyclosporine, Mycophenolate, Sirolimus, Corticosteroid 등을 포함한 여러 면역억제제,¹¹ C형 간염, HIV 등에 대한 항바이러스제,¹² 베타 차단제, 칼슘차단제 등 항고혈압제,¹³ Cyclophosphamide, Ifosfamide, Imatinib 등 항암제와¹⁴ 상호작용 할 수 있으므로, 약제 시작 전 병용 약물에 대한 면밀한 검토가 필요하다. 특히, 이러한 약물의 체내 농도 변화가 환자에게 심각한 해를 끼칠 수 있는 이식 직후와 같은 상황에서는 리팜핀이 제외된 이소니아지드 9개월 요법(9H)을 선택할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 신경독성의 예방을 위해 피리독신(25-50mg/일)을 반드시 같이 복용한다. 간이식 환자에서 이소니아지드에 의한 간독성을 우려하여 레보플록사신 대체제로 한 무작위배정 임상시험이 진행되었으나, 레보플록사신 군에서 심각한 건초염(tenosynovitis)가 발생하여 조기 중단된 바 있다.¹⁵ 이식 전후 항결핵약제를 변경하였을 경우 총 치료 기간에 대해서는 아직 확립된 바가 없으나, 두 용법의 전체 용량을 고려하여 잔여 치료기간을 완료한다.

폐이식 수혜자의 경우 다른 장기에 비해 결핵 발병 위험도가 5.6배 높고,¹⁶ 발병률이 10%까지 보고된 바 있어¹⁷ 일부 국가에서는 선별 검사 결과와 무관하게 경험적으로 잠복결핵감염 치료를 시작하기도 하나,¹⁸ 이는 국가별 결핵 유병률에 따라 달리 적용되어야 하겠다. 국내 폐이식 수혜자에서 결핵 발병률이 상대적으로 낮았음을 고려할 때,¹⁹ 국내에서는 결핵 검사 결과에 따라 치료 시행 여부를 결정하는 것이 권고된다.

4. 공여자 유래 결핵

공여자 유래 결핵(donor-derived tuberculosis)은 이식 후 발생하는 결핵의 원인 중 5% 내외로 보고되고 있으나,^{20,21} 정의가 까다롭고 연구가 어려워 과소평가되었을 가능성이 있다. 따라서 공여자에서 적절한 병력 청취(결핵 발병 고위험군에 속하는지, 결핵 과거력과 적절한 치료를 받았는지 여부, 현재 증상 등)와 신체 진찰 및 영상학적 검사를 통해 활동성 결핵 배제 및 잠복결핵감염 여부를 감별해야 한다.^{1,11,20-23} 특히, 폐와 신장 공여자에서 활동성 결핵 배제를 위해 기관지 내시경 및 소변검사를 통한 항산균 도말/배양, Xpert MTB/RIF 검사 시행이 권장된다. 아직까지 TST와 IGRA를 모든 공여자에서 적용해야 하는지에 대해서는 비용-효과면에서 그 근거가 부족하나 검사를 고려할 수 있다.^{21,24}

아주 특수한 상황을 제외하고 활동성 결핵이 증명된 자는 적절한 치료를 완료하기 전까지 공여자에서 제외해야 한다. 치료를 받지 않았거나 불충분한 치료를 받은 공여자의 잠복결핵감염은 장기 이식 금기가 아니나, 생체 공여자처럼 치료를 받을 수 있는 상황이라면 치료 완료 시점까지 이식을 보류하는 것을 고려한다. 이식을 미룰 수 없거나 사체 공여자라면 이식 후 수혜자에서 잠복결핵감염 치료를 고려한다.²¹ 단, 공여 받은 폐에서 활동성 결핵 여부가 완전히 배제되지 않은 경우에는 항산균 배양 검사 결과 보고 시점까지 잠복결핵감염 치료를 보류하고 면밀히 경과 관찰하는 것이 추천된다.

이식 전 공여자의 잠복결핵감염 여부를 모르는 상황이라면 공여자의 병력과 영상학적 소견 등에 의존해 수혜자에서의 잠복결핵감염 치료 여부를 결정하고, 치료를 보류하기로 하였다면 임상적으로 결핵 발병 여부를 면밀히 모니터링 한다.

참고문헌

1. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013.
2. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63:1278-86.
3. Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:467-70.
4. Kim SH, Lee SO, Park IA, Park SJ, Choi SH, Kim YS, et al. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12:113-9.
5. Kim SY, Jung GS, Kim SK, Chang J, Kim MS, Kim YS, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection* 2013;41:103-10.
6. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, Vaquero JM, Cantisán S, Vidal E, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. *Transpl Infect Dis* 2016;18:512-9.
7. Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2011;17:963-8.
8. Moon HH, Park SY, Kim JM, Park JB, Kwon CHD, Peck KR, et al. Isoniazid Prophylaxis for Latent Tuberculosis Infections in Liver Transplant Recipients in a Tuberculosis-Endemic Area. *Ann Transplant* 2017;22:338-45.

9. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657-65.
10. Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, Ecder T, Beşişik F, Tabak L, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1872-5.
11. Chiang CY, Chen CH, Feng JY, Chiang YJ, Huang WC, Lin YJ, et al. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplantation: A consensus statement of the transplantation society of Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2023.
12. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet FT, Nicolas C, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:269-93.
13. Agrawal A, Agarwal SK, Kaleekal T, Gupta YK. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: Pharmacokinetic interactions and their clinical impact. *Indian J Nephrol* 2016;26:322-8.
14. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2006;5:3.
15. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, Silva JT, Muñoz-Sanz A, Muñoz P, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015;60:1642-9.
16. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1657-65.
17. Roman A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Solé J, et al. Isoniazid

- prophylaxis in lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2000;19:903-6.
18. Korayem GB, Alissa DA, AlSuhailani NI, AlSwailem GS, AlShammari MA, Yaqoob I, et al. Empiric vs screening-based use of isoniazid for tuberculosis prophylaxis: Safety and effectiveness in lung transplant recipients in Saudi Arabia. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13473.
 19. Bae M, Lee SO, Jo KW, Choi S, Lee J, Chae EJ, et al. Infections in Lung Transplant Recipients during and after Prophylaxis. *Infect Chemother* 2020;52:600-10.
 20. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of T. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant* 2019;33:e13513.
 21. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12:2288-300.
 22. Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, Bondeelle L, Franquet T, Herrmann JL, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e359-e69.
 23. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. Latent tuberculosis infection and renal transplantation - Diagnosis and management. *Int J Infect Dis* 2019;80S:S73-S6.
 24. Moon SM, Park IA, Kim SM, Park SJ, Jung JH, Kim YH, et al. Living donor and recipient screening for latent tuberculosis infection by tuberculin skin test and interferon-gamma releasing assay in a country with an intermediate burden of tuberculosis. *J Infect Chemother* 2013;19:1009-13.

7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

권고요약

- 의료기관 종사자는 위험군과 무관하게 모두 신규 고용 시 잠복결핵감염 기저 검사를 받아야 한다(IIIB). 반복검사가 필요한 경우 TST는 2단계 TST 검사(two-step test)가 권장된다(IIA).
- 과거에 활동성 결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료한 자 혹은 잠복결핵감염 검사 결과 양성으로 확인되었던 자는 잠복결핵감염 검사를 시행하지 않는다 (IA).
- 질병관리청 기준 1, 2, 3군에 속하는 의료기관 종사자는 주기적 잠복결핵감염 검진을 실시한다 (IIIB). 시행주기는 위험도에 따라 각 기관에서 결정한다. 주기적 잠복결핵감염 진단은 TST 혹은 IGRA 모두 가능하나, 가능하다면 기저검사와 같은 검사를 이용한다 (IIIB).
- 잠복결핵감염 치료를 시행하는 경우는 다음과 같다.
 - 잠복결핵감염 양성인 질병관리청 기준 1, 2, 3군 의료기관 종사자 (IIIB)
 - 주기적 TST 혹은 IGRA 검사 결과가 2년 이내 양전된 경우(IIIA)
 - 흉부X선 상 과거치료력 없이 자연치유된 병변이 있으며 잠복결핵감염 검사 양성인 경우(IIIA)
- 잠복결핵감염 치료는 일반 잠복결핵감염 치료 대상자와 동일하다.

의료기관 종사자는 직업적인 노출 위험으로 인해 결핵 감염 위험도와 결핵 발병 상대 위험도가 일반 인구집단에 비해 높다고 알려져 있다. 국외 논문의 메타분석에서 결핵 발병 위험도는 일반인구 대비 2-3배 가량 높다고 보고되었고¹, 연간 결핵감염 위험도도 5.3% (0.5%-14.3%) 로 지역사회 결핵감염 위험도 보다 높은 것으로 보고되었다.² 국내 연구에서도 결핵관련 병동의 간호사에서 결핵 발병이 일반 인구 대비 5배 (prevalence ratio 5.1, 95% CI 3.23-8.42) 높게 나타났다.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 전염 되었을 경우 활동성 결핵으로 진행할 위험성이 높다. 따라서 의료기관 종사자에서 고용 전에 존재하거나 입사 후 새롭게 발생하는 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 것이 세계적인 추세이다⁴⁻⁷.

의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 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 검사로 신규 고용 당시 모든 의료기관 종사자가 받아야 한다.⁴⁻⁸

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.^{3,9} 면역저하자, 신생아 등 결핵 감염시 발병 고위험군을 주로 진료하는 의료기관 종사자의 경우에는 결핵 발병 시 노출 환자들의 결핵 감염 및 발병 위험도가 증가한다.

따라서 질병관리청 기준 1군(결핵환자를 검진, 치료, 진단하는 의료인 및 의료기사 등) 및 2군(신생아, 면역저하자 등 면역이 약하여 결핵 발병 시 중증결핵 위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자), 3군에 해당하는 의료기관 종사자의 경우에는 주기적 잠복결핵감염 검진 실시 및 잠복결핵감염 양성인 경우 적극적 치료가 권고된다.⁸

IGRA 검사는 주기적 검사 시 양전의 정의 등이 명확히 제시되지 못하고 있으므로 의료기관 종사자에서의 기본 잠복결핵감염 검사는 TST를 사용한다. TST는 증폭효과(booster effect)를 확인하기 위하여 기저검사로는 2단계 TST 검사(two-step TST)가 권고된다. 국내에서 의료기관 종사자 신규검진에서 2단계 TST 검사 시행 시, 14.2%의 증폭효과가 보고된 바 있다¹⁰. 그러나 비씨지 접촉률이 높은 국내 현실에서 TST 위양성률이 높고, 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 흔하다¹¹. 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 보여주었다¹². 체계적 문헌고찰에 따르면 주기적 검사로서의 IGRA의 유용성은 아직 그 근거가 부족하며 해석에 주의가 필요하다¹³. 따라서 IGRA는 의료기관 종사자에서 주기적 검사로 반복하여 검사하려면 양전의 해석에 주의가 필요하기 때문에 각 의료기관

별로 양전의 기준을 명확히 제시하여야 한다. 주기적 검사는 가능하면 같은 검사로 추적하는 것을 권고한다.

과거 TST 또는 IGRA 양성인 경우에는 잠복결핵감염 검사를 반복할 필요는 없다. 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 6-19배로 높다¹⁴. 따라서 일반인은 이러한 흉부X선 소견을 보이면서 잠복결핵감염 양성인 경우 잠복결핵감염 치료를 시행하지만, 질병관리청 기준 2군(신생아, 면역저하자 등 면역이 약하여 결핵 발병 시 중증결핵위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자) 의료기관 종사자는 결핵 발병시 환자에 미치는 영향이 크기 때문에¹⁵ 이러한 흉부X선 소견이 있으면서 잠복결핵감염 검사 결과가 음성일 경우에도 잠복결핵감염 치료시행을 고려할 수 있으나 아직 이에 대한 명확한 지침은 제시되어 있지 않다. 잠복결핵감염 치료제는 일반적으로 권고되는 잠복결핵감염 치료법과 동일하다.

표 36. 질병관리청 기준에 의한 의료기관 종사자 분류

구분		해당부서 예시
1군	결핵 환자를 검진, 치료, 진단, 간호하는 의료인, 의료기사 및 간호 조무사 (호흡기 결핵 환자와 일상적으로 접촉할 가능성이 높은 종사자)	호흡기내과 외래, 병동, 기관지내시경실, 결핵균검사실, 폐기능검사실, 결핵과, 결핵관리 요원 등 감염내과 외래, 병동, 내과중환자실, 응급실 등 소아호흡기알레르기 클리닉 등 흉부영상 촬영부서
2군	면역이 약하여 결핵 발병 위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자 (신생아, 면역저하자 등 결핵균감염 시 결핵발병 고위험군과 접촉 가능성이 높은 종사자)	신생아실, 신생아 중환자실 등 1,2차 분만의료기관, 조산원 등 류마티스내과, 장기이식병동, 혈액암병동, 투석실, HIV 관련 부서 등 1군 부서에서 1년 이상 근무한 경우(1년간 검진)
3군	호흡기 감염이 우려되는 의료기관 종사자 (호흡기 결핵환자를 일상적으로 접촉하지 않지만, 호흡기 감염이 우려되는 의료기관 종사자)	치과 병의원 종사자 흉부외과 마취과 등 부검의, 해부 병리 업무 종사자 등
4군	그 밖에 표준주의가 요구되는 의료기관 종사자 (호흡기결핵 환자와 접촉 가능성이 비교적 낮은 종사자)	1-3군에 해당하지 않는 임상과 의료인 및 의원급 의료기관 등 환경미화 관련 종사자, 환자 이송업무 종사자 등
5군	기타 의료기관 종사자 (그 밖의 결핵감염 위험도가 낮은 종사자)	환자와의 접촉 가능성이 낮은 사무직 종사자 등

참고문헌

1. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis* 2011;17:488-94.
2. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:593-605.
3. Jo KW, Woo JH, Hong Y, Choi CM, Oh YM, Lee SD, 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.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2016.
5. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:439-43.
6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. 2020.
7. Johnston BL, Ogunremi T, Defalco K, Savard N, Smith SW. Chapter 14: Prevention and control of tuberculosis transmission in healthcare settings. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2022;6:205-28.
8. 질병관리청. 의료기관 결핵관리 안내 (3차개정판). 2022.
9. Kim SJ, Lee SH, Kim IS, Kim HJ, Kim SK, Rieder HL. Risk of occupational tuberculosis in National Tuberculosis Programme laboratories in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:138-42.
10. Kim SY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Yong D, et al. Tuberculin skin test and boosted reactions among newly employed healthcare workers: an observational study. *PLoS One* 2013;8:e64563.

11. 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.
12. Park JS, Lee JS, Kim MY, Lee CH, Yoon HI, Lee SM, 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.
13. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 2012;67:62-70.
14. Linh NN, Marks GB, Crawford AB. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1136-42.
15. Sterling TR, Haas DW. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from health care workers. *N Engl J Med* 2006;355:118-21.

IX 환자관리

1. 결핵환자 신고 및 보고

권고요약

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내에 질병보건통합관리시스템에 신고하거나 결핵환자 등 신고·보고서 서식을 작성하여 팩스로 의료기관 소재지 관할 보건소로 전송하여야 한다.
- 결핵으로 신고한 환자의 치료 결과를 질병보건통합관리시스템 또는 결핵환자 등 신고·보고서를 작성하여 의료기관 소재지 관할 보건소장에게 보고하여야 한다.
- 감염병 병원체(결핵균) 검사 결과 양성인 경우 감염병 병원체 확인 기관의 장은 검사 의뢰 기관 소재지 관할 보건소로 신고하여야 한다.

결핵은 제2급 법정 감염병으로 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나(폐외 결핵 포함) 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내에 질병보건통합관리시스템(<http://is.kdca.go.kr>)에 신고(notification)하거나 결핵환자 등 신고·보고서 서식을 작성하여 팩스로 의료기관의 소재지 관할 보건소에 전송하여야 한다. 다른 의료기관에서 결핵으로 진단받거나 치료하던 환자가 해당 의료기관으로 옮겨 치료하는 경우에도 신고하여야 한다.

잠복결핵감염으로 치료하는 환자와 비결핵항산균 감염증 환자는 신고하지 않는다. 처음에는 결핵으로 진단, 신고하였으나 추후 결핵이 아닌 것으로 판단한 경우, 예를 들어 배양검사 결과에서 비결핵항산균이 동정되어 결핵치료를 하지 않을 경우 ‘진단변경’으로 보고(report)하여야 한다.

결핵으로 신고한 환자의 치료 결과를 질병보건통합관리시스템 또는 결핵환자 등 신고·보고서를 작성하여 의료기관 소재지 관할 보건소장에게 보고하여야 한다.

감염병 병원체(결핵균) 검사 결과 양성인 경우 감염병 병원체 확인 기관의 장은 ‘병원체 검사 결과 신고서’ 서식을 작성하여 검사의뢰 기관 소재지 관할 보건소로 신고하여야 한다.

2. 접촉자 조사(Contact investigation)

권고요약

· 전염성 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 조사를 실시하여야 한다(IIA).

결핵은 공기를 통하여 전파되는 전염병이므로 호흡기 결핵환자와 같이 전염성 결핵환자와 같은 공간에 있었던 사람(접촉자) 중에서 결핵균에 감염되거나 결핵 환자가 발생할 가능성이 높다. 전염성 결핵환자의 접촉자들에 대해 접촉자 조사를 시행하였을 때 1%에서 결핵으로 진단되었고, 20-30%에서 결핵은 없지만 결핵감염검사 양성(잠복결핵감염)으로 진단되었다.¹ 결핵균에 감염된 사람의 약 10%에서 결핵이 발생하고 그 중에서 약 절반은 감염 후 2년 이내에 결핵이 발생하므로 전염성 결핵환자가 발생하였을 때 주위에 있었던 사람들에 대해 접촉자 조사를 실시하여 결핵환자를 조기에 발견하여 치료함으로써 결핵균의 전파를 조기에 차단하고, 결핵은 없지만 결핵감염검사 양성인 사람들에 대해서 잠복결핵감염 치료를 시행하여 결핵의 발생을 예방하는 것은 매우 중요하다.

1. 결핵환자의 전염성(infectiousness)

결핵균은 호흡기를 통하여 전염되므로 폐결핵, 후두결핵, 또는 기관지결핵과 같은 호흡기 결핵환자가 결핵균의 전염원이 된다. 림프절 결핵과 같은 폐외 결핵은 주위 사람들에게 결핵균을 전염시키지 않으므로 접촉자 조사가 필요 없지만 결핵성 흉막염은 폐실질의 결핵 병변이 동반된 경우가 많으므로 접촉자 조사를 시행한다.

전염성 결핵환자의 전염성에 관여하는 요소는 다음과 같다.

첫째, 공동성 결핵 또는 객담 항산균 도말 양성 환자들은 기침할 때 결핵균의 배출이 많아 전염성이 높다.

둘째, 기침과 같은 호흡기 증상이 있을 경우 전염성이 높다.

셋째, 전염성 결핵 환자라고 하더라도 항결핵제를 복용하면 전염력이 급격히

감소한다. 약제감수성 폐결핵 환자의 경우 치료 개시 2일 이내에 결핵균이 치료 개시 이전의 1/25로 감소하고, 다음 2-3주에 걸쳐 다시 1/100로 감소하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러므로 전염성 결핵 환자의 전염성 소실 시기로는 2주 이상 효과적인 항결핵제를 복용하였고 호흡기 증상이 소실되었고, 객담 항산균 도말검사서 음전(negative conversion)되었을 때로 판단한다.

전염성 결핵으로 의심되었을 시점에서 얼마 전부터 전염성이 있는지 판단하는 것은 접촉자 조사 대상을 선정하는 데 중요하다. 일반적으로 기침과 같은 증상이 있거나, 객담 도말 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 결핵 검사 시점에서 4주 전부터 전염성이 있을 것으로 판단한다.¹

2. 접촉자 조사 대상자 선정

접촉자 조사 대상자 선정과 접촉자 조사 방법은 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건에 따라 다르게 적용하고 있으며, 우리나라는 국가결핵관리지침에서 접촉자 조사 대상과 방법을 규정하고 있다.² 우리나라에서 추진하고 있는 결핵 환자 접촉자 조사는 가족접촉자(household contact) 조사와 집단시설 결핵 역학 조사로 나뉜다. 가족접촉자 조사는 같은 공간에서 생활하거나 주기적으로 접촉한 가족 및 동거인이 대상이다. 만 8세 이하 소아결핵의 경우 폐외 결핵이더라도 접촉자 조사를 시행하는데 전염원(source case)이 동거 가족일 가능성이 높기 때문이다.

집단시설 결핵 역학조사는 학교, 사업장, 사회복지시설 등 집단시설 내에서 결핵 환자 발생 시 같은 공간에서 생활한 접촉자들은 결핵 감염 위험성이 높으므로 지표환자(index case)의 접촉자들을 대상으로 결핵 역학조사를 시행한다. 결핵환자의 전염성(도말 양성 여부, 기침, 가래와 같은 결핵의 증상의 유무), 접촉자와 결핵 환자와의 접촉의 정도와 기간, 접촉자의 면역억제 정도, 나이 등을 고려하여 접촉자 조사의 우선 순위를 정하고 접촉자 조사 대상을 선정한다. 접촉자가 결핵균에 감염될 위험성은 전염성 결핵 환자와 가까이

지낸 정도(proximity of contact)와 기간에 따라 달라진다. 결핵 환자와 가까이 오랜 기간 동안 접촉한 밀접 접촉자(close contacts)가 결핵균에 감염될 위험성이 크기 때문에 접촉자 조사의 우선 순위가 되고, 전염성 환자와 시간을 자주 보내지는 않은 일상 접촉자(casual contacts)가 다음 우선 순위가 된다. 밀접 접촉자들에 대한 접촉자 조사에서 결핵 감염율이 높으면 일상 접촉자로 접촉자 조사 대상을 확대해 나가는 방법을 취할 수 있다(stone in the pond principle).³ 그리고, 결핵균에 감염되었을 때 결핵으로 진행할 위험성이 높은 사람들에게 대해 우선적으로 접촉자 조사와 잠복결핵감염 치료를 시행한다(잠복결핵감염 단위 참조).

3. 접촉자 조사 방법

접촉자 조사 대상자로 선정되면 기침, 가래와 같은 호흡기 증상이 있는지 확인하고 흉부X선을 촬영한다. 결핵의 증상이 있거나 흉부X선 소견상 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 포함하여 추가적인 검사를 시행한다. 접촉자 조사에서 활동성 결핵이 아닐 경우 접촉자는 최근 감염에 따른 발병 위험이 높으므로 잠복결핵감염 검사를 시행하고 양성이면 잠복결핵감염 치료를 시행한다.

잠복결핵감염 검사 방법은 ‘잠복결핵감염’과 ‘소아청소년 잠복결핵감염관리’ 단원을 참고한다.

결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료를 받았거나 이전에 잠복결핵감염 검사에서 양성으로 판정받은 경우 결핵감염검사는 일반적으로 권고되지 않는다(잠복결핵감염 단위 참조).

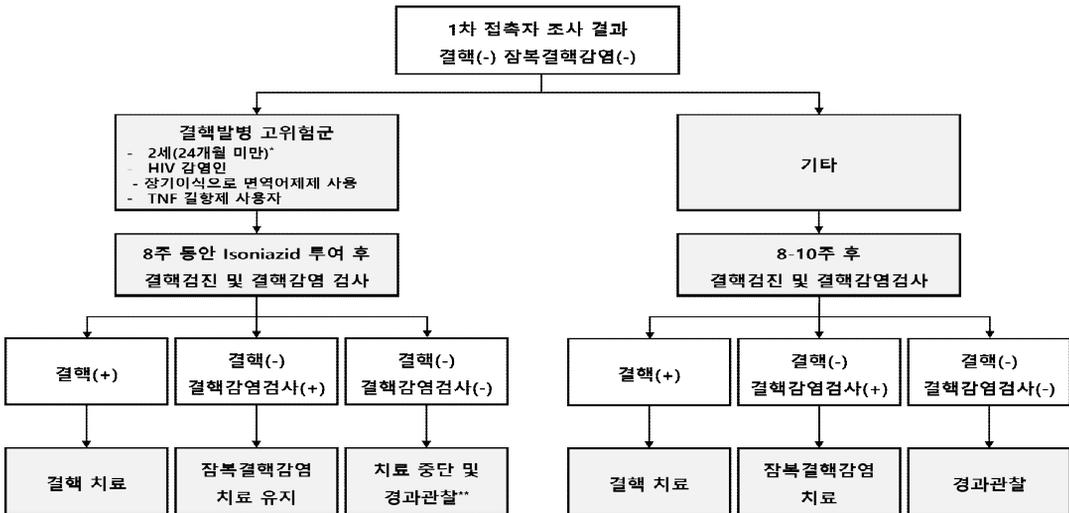
4. 2차 접촉자 조사

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵감염검사는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 8주까지는 결핵감염검사서 음성

소견을 보일 수 있다. 그러므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 지나지 않은 기간(window period)에 결핵감염검사를 시행하였을 때 위 음성이 나올 수 있다.

그러므로 4주-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 결핵감염검사서 음성으로 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 시행하고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 잠복결핵감염 치료를 중단하고 양성이면 잠복결핵감염 치료를 계속한다(그림 12). 생후 3개월 미만의 신생아 및 영아의 접촉자 조사는 소아청소년 잠복결핵감염 관리 단원을 참고한다.

결핵발병 고위험군을 제외한 접촉자들은 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한지 8주가 경과하지 않았다면 초기 결핵감염검사서 음성으로 나올 경우 잠복결핵감염 치료를 시행하지 않고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염 검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 경과관찰하고 양성이면 최근 감염으로 진단하고 잠복결핵감염 치료를 시작한다(그림 12).¹



* 신생아는 제외(소아청소년 잠복결핵감염 그림 참조)

** HIV 감염인은 결핵감염검사 음성이라도 잠복결핵감염 치료 유지

그림 12. 2차 접촉자조사

5. 다제내성결핵 환자와 접촉한 사람의 접촉자 조사

다제내성결핵 환자의 접촉자의 경우 접촉자 조사의 우선 순위 및 방법에는 약제감수성 결핵환자의 접촉자와 변동이 없으나 접촉했던 결핵환자의 약제감수성 검사를 확인하는 것이 접촉자의 향후 치료를 위해서 도움이 된다.

다제내성결핵 환자와 접촉한 사람에서 결핵이나 잠복결핵감염이 진단되었을 때 치료는 잠복결핵감염 단원을 참고한다.

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. 국가결핵관리지침. 질병관리청; 2023
3. TB Clinical Guideline update: Active case finding. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 33. www.nice.org.uk/guideline. 2018.

3. 결핵환자 관리

권고요약

- 보건소는 관할 지역 내 결핵 환자의 진단과 치료 과정을 모니터하고 적절하게 치료 받도록 관리하여야 한다.
- 결핵 환자를 진료하는 의료기관은 보건당국이 치료 중인 결핵 환자들을 모니터하고 관리 하는데 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 환자의 치료 순응도는 더욱 떨어진다.

결핵 환자가 항결핵제를 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하게 되면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하거나 약제내성결핵이 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 못지않게 중요한 것은 환자가 정해진 기간 동안 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여 최종적으로 완치시키는 것이다.

그러므로 대부분의 국가들은 정부 차원에서 국가결핵관리사업(national tuberculosis control program)을 추진하여 결핵환자들이 적절히 치료받도록 관리하고 결핵발생률을 줄이기 위해 노력하고 있다.

우리나라 또한 정부 차원에서 적극적으로 결핵관리사업을 추진하여 결핵 발생률이 과거에 비해 꾸준히 감소하고 있지만, 아직도 다른 선진국들에 비해

높은 결핵 발생률을 보이고 있다. 이에 2027년까지 결핵발생률을 인구 10만명당 20명 이하로 줄인다는 목표로 제3차 결핵관리종합계획(2023-2027)을 수립하고 다양한 형태의 결핵관리사업을 추진하고 있다

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

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 대부분의 결핵환자들이 민간의료기관에서 치료받고 있다.

민간 의료기관은 보건소에 비해 결핵환자 관리가 체계적으로 이루어지지 않아 치료 중단 및 실패의 위험성이 크다. 그래서 세계보건기구(WHO)는 한 나라의 결핵을 퇴치하기 위해 공공과 민간이 서로 협력하여 결핵환자 관리를 체계적으로 수행하도록 권고하고 있다.¹ 이에 우리나라에서는 민간 의료기관에서 치료받는 결핵환자들을 효율적으로 관리하기 위해 공공 기관(질병관리청, 지자체, 보건소)과 결핵환자들을 치료하고 있는 민간 의료기관들이 협력하는 공공-민간 협력(Public-Private Mix, PPM) 결핵관리사업을 추진하고 있다.

PPM 사업을 위해 보건당국은 민간 의료기관에 결핵환자 관리 보조금을 지급하고 의료기관은 결핵관리 전담간호사를 고용하고, 결핵관리 전담간호사는 의료기관에서 결핵환자들에 대해 교육 상담, 항결핵제 복용 확인, 항결핵제 부작용 모니터링 등 결핵환자 관리 업무를 수행하고 있다.

질병관리청은 인터넷을 기반으로 질병보건통합관리시스템(<http://is.kdca.go.kr>)을 구축하고 결핵환자 관리 실태를 모니터링하고 있다. 지자체와 보건소는 관할 지역 내 결핵환자들이 민간 의료기관들에서 적절한 치료와 관리를 받고 있는지 모니터링하고 결핵환자 관리지표가 저조한 의료기관들에 대해 개선 활동을 하도록 유도하고, 사회, 경제적으로 취약하여 치료 중단 및 실패 위험성이 큰 결핵환자들에 대해 보건, 복지 지원을 제공함으로써 취약한 결핵환자들의 경제적 어려움을 경감하고 치료 순응도(adherence to treatment)를 높이고 있다(국가결핵관리 지침).

3. 치료 비순응 결핵환자 관리

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, 독거노인, 치매, 항결핵제 부작용 등이 있다.

치료 비순응이 발생할 경우 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 불가능하므로 치료 비순응 환자 관리가 중요하다.

치료 비순응 원인들 중에서 의료기관의 노력만으로 해결할 수 없는 경우 의료기관은 질병보건통합관리시스템의 비순응환자 관리 등록을 통하여 환자 주소지 보건소에 통보하고 지자체는 의료기관과 협력하여 치료 비순응의 원인을 해결하여 결핵환자가 항결핵제를 꾸준히 복용할 수 있도록 관리, 지원하여야 한다(국가결핵관리지침).

결핵 치료 비순응 환자 중에서 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 있는 기간 동안에는 거주 이동을 제한할 수 있고 치료에 불응하는 자는 보건당국이 강제로 입원시켜 치료 할 수 있도록 법으로 규정하고 있다.²

우리나라 또한 격리치료 입원명령제도를 통하여 치료 비순응 결핵환자를 입원 격리하여 치료함으로써 환자에게는 안정적인 치료 서비스를 제공하고 지역사회 내 결핵 전파를 차단하고 있다(국가결핵관리지침).

4. 직접복약확인요법(directly observed therapy, DOT)

직접복약확인요법은 복약관리 요원이 결핵환자가 항결핵제를 복용하는 것을 직접 보면서 확인하는 방법으로 복약 순응도를 높일 수 있을 뿐만 아니라 약제 복용 중단 또는 약제 부작용 발생 시 즉각 대응할 수 있기 때문에 WHO는 DOT를 기반으로 결핵 환자관리를 하도록 권고하고 있으며 대부분의 국가에서 채택하고 있다.³ 그러나 복약관리 요원이 결핵환자와 직접 만나서 복약하는 것을 관찰하는 과정에서 복약관리 비용이 증가할 뿐만 아니라 환자가 거부감을 느낄 수 있다. 최근 유선 또는 스마트폰 어플리케이션을 이용하여 비대면 방법으로 항결핵제의 복약 여부를 확인하는 기술들이(모바일 DOT) 개발되어 이용이 증가하고 있다.⁴

우리나라에서도 전염성 결핵환자와 다제내성결핵환자를 중심으로 유선 또는 모바일 DOT을 이용한 직접복약확인요법을 추진하고 있다(국가결핵관리지침).

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. 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/TB Law Policy Handbook.pdf](http://www.cdc.gov/tb/programs/TB%20Law%20Policy%20Handbook.pdf)
3. What is DOTS? <http://www.who.int/tb/dots/en/index.html>.
4. Burzynski J, Mangan JM, Lam CK, et al. In-person vs electronic directly observed therapy for tuberculosis treatment adherence: A randomized noninferiority trial. JAMA network 2022;5(1) e 2144210

4. 의료기관에서의 결핵 감염관리

결핵환자는 의료기관에서 진단과 치료가 이루어질 뿐만 아니라 의료기관에는 밀폐된 공간에서 환자들이 집단생활을 하므로 결핵 환자가 발생할 경우 주위 사람들에게 결핵균의 전염이 쉽게 발생할 수 있다. 또한 의료기관에 입원해 있는 환자들은 여러 가지 이유로 면역기전이 저하되어 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 전염성 결핵 환자의 격리 및 전염성 결핵 의심 환자의 선제격리와 결핵균 전염 예방대책, ④ 직원들의 결핵 및 잠복결핵감염 검진과 치료, ⑤ 직원과 입원 중인 환자에서 결핵 발생 시 접촉자 검진과 관리 대책, ⑥ 직원들을 대상으로 결핵균 전염 예방 교육에 관한 내용 등을 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 대한의료관련 감염관리학회에서 권고한 의료관련감염 표준예방지침에 따라야 한다.¹

1. 전염성 결핵환자 조기 발견

전염성 결핵이 의심되는 환자가 발견되면 빠른 시간 내에 객담 결핵균검사를 시행하고 결핵균 양성(도말/배양/결핵균 핵산증폭검사)인 경우 그 결과를 즉시 담당 의사에게 보고하여야 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(III A).
- 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리 조치하여야 한다(III A).
- 격리 치료 중인 결핵환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2주간 효과적인 항결핵제로 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 도말 양성 결핵환자는 3회 추구 객담 도말검사서 항산균이 검출되지 않거나 배양검사서 음성이 확인되어야 한다(III A).
- 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리 치료 할 수 있다(III B).
- 전염성 결핵 환자 또는 전염성 결핵이 의심되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡 보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다(III A).

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(III A). 공기 매개주의(airborne precaution) 지침을 적용하고 재원 기간 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 음압

유지가 잘 되고 있는지 모니터하여야 한다. 격리병실을 출입할 때에는 환자를 제외한 모든 사람은 적절한 호흡 보호구(N95마스크)를 착용하여야 한다.

격리병실 밖으로 환자의 이동은 가능한 한 제한하며, 나갈 필요가 있을 경우, 환자에게 일반 마스크를 착용하게 하고 기침 예절을 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 이상 비워두어야 한다.

전염성 결핵환자로 진단되어 의료기관에서 격리 치료를 받고 있는 환자가 격리를 해제하고 일반병실로 전실하기 위해서는 최소 2주간 효과적인 항결핵제로 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 도말 양성 환자의 경우 추구 객담 도말검사에서 연속 3회 이상(8시간 이상 간격, 최소 한 번은 아침 객담) 항산균이 검출되지 않거나 배양검사에서 음성이 확인되어야 한다.³

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(III B).

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

전염성 결핵환자 중에서 재택 격리가 어려운 경우, 리팜핀 내성, 다제내성, 또는 광범위약제내성결핵 환자의 경우 전염성이 있는 기간 동안 입원 격리 치료를 고려하여야 한다. 격리 치료 중인 전염성 결핵환자가 격리를 해제하고 학교에 등교하거나 직장에 출근할 수 있는 기준은 국가결핵관리지침에 따른다.

3. 외래진료실에서 결핵 관리

외래진료실에 전염성 결핵이 의심되는 환자가 방문하면 환자에게 일반 마스크를 착용시키고 호흡기계 위생/기침 에티켓을 준수하도록 안내한다. 가능하다면 다른 환자들과 거리를 두거나 격리공간에 대기하도록 하거나 진료를 앞당겨 대기실 체류 시간을 최소화 하여야 한다.

격리공간은 가능한 음압이 유지되는 격리실을 사용하도록 하며 격리실에 들어가는 직원은 반드시 N95마스크를 착용하여야 한다.

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

전염성 결핵환자 또는 전염성 결핵이 의심되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡 보호구(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 일반 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 하여야 한다.

4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염관리

권고요약

- 결핵환자를 진료하는 의료기관 종사자들은 정기적인 결핵검진 및 잠복결핵감염검진을 받아야 한다(III A).

결핵환자를 진료하는 의료기관에 근무하는 종사자들은 결핵균에 전염될 위험성이 높다. 국내 한 대학병원 종사자들을 대상으로 결핵발병률을 조사한 결과에 따르면 결핵환자와 접촉위험성이 큰 부서(응급실, 내과계 중 환자실,

호흡기 병동)에서 근무하는 간호사에서 일반인에 비해 결핵의 발생률이 5.1배 더 높았다.⁴ 그러므로 결핵환자와 접촉이 많은 의료기관 종사자들은 주기적으로 결핵에 대한 검진을 받아야 한다. 의료기관 종사자가 결핵에 노출된 경우 접촉자 조사를 받아야 한다.

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

참고문헌

1. 의료관련감염 표준예방지침: 대한의료관련감염관리학회. 2017
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. Isolation. Menu of suggested provisions for state tuberculosis prevention and control laws. Centers of Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/tb/programs/laws/menu/isolation.htm
4. 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.

X 부록

1. 주요 개정사항

1. 목차

개정 전(2020)	개정 후(2024)
I. 결핵의 진단	I. 결핵의 진단
1. 결핵의 증상	1. 결핵의 증상
2. 흉부X선 검사	2. 흉부영상 검사 2.1. 흉부X선 검사 2.2. 흉부 전산화 단층촬영
3. 검사실 진단	3. 검사실 진단
3.1. 항산균 도말검사 3.2. 결핵균 분자진단검사 3.3. 항산균 배양검사 3.4. 약제감수성검사	3.1. 결핵의 진단 가. 항산균 도말검사 나. 항산균 배양검사 다. 결핵균 분자진단검사 3.2. 약제감수성검사 3.3. 면역학적 진단(결핵균 감염 검사) 가. 투베르쿨린 피부반응검사 나. 인터페론감마 분비검사
4. 조직학적 진단	4. 조직학적 진단
5. 기타 검사	
5.1. 흉부 전산화 단층촬영 5.2. 면역학적 진단(결핵균 감염 검사) 5.2.1. 투베르쿨린 검사 5.2.2. 인터페론감마 분비검사	
6. 폐결핵의 진단 과정	5. 폐결핵의 진단 과정
6.1. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우 6.2. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우 6.3. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우 6.4. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우	5.1. 도말 양성인면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 양성인 경우 5.2. 도말 양성인면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 음성인 경우 5.3. 도말 음성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 양성인 경우 5.4. 도말 음성이면서 Xpert MTB/RIF 혹은 핵산 증폭검사 음성인 경우 5.5. Xpert MTB/RIF 양성이고 RIF 내성인 경우

개정 전(2020)	개정 후(2024)
II. 결핵의 치료	II. 결핵의 치료
1. 항결핵제	1. 결핵 치료의 원칙
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 항결핵제 용량과 투약방법 1.2 이소니아지드 1.3 리파마이신 1.4 에탐부톨 1.5 피라진아미드 1.6 주사제 1.7 퀴놀론 1.8 치오아미드 1.9 시클로세린 1.10 파스 1.11 리네졸리드 1.12 델라마니드 1.13 베다퀼린 1.14 클로파지민 1.15 아목시실린과 카바페넴 	<ul style="list-style-type: none"> 1.1. 결핵 치료의 목적 1.2. 항결핵화학요법의 원칙 <ul style="list-style-type: none"> 가. 항결핵화학요법의 이론적 배경 나. 항결핵화학요법의 원칙 1.3. 감수성결핵의 치료 약제 <ul style="list-style-type: none"> 가. 이소니아지드 나. 리파마이신 다. 피라진아미드 라. 에탐부톨 마. 고정용량복합제 바. 항결핵제와의 약물 상호작용
2. 결핵치료의 원칙	2. 감수성결핵의 치료
3. 결핵 초치료	2.1. 감수성결핵 치료 처방
<ul style="list-style-type: none"> 3.1 초치료 처방 <ul style="list-style-type: none"> 3.1.1. 결핵 초치료 대상자 3.1.2. 결핵 초치료 처방 3.1.3. 초치료 기간의 연장 3.2 치료 중 경과 관찰 <ul style="list-style-type: none"> 3.2.1. 치료 전 검사 3.2.2. 추구 검사 3.2.3. 치료 중단시 대처 방법 3.2.4. 치료 판정 및 보고 	<ul style="list-style-type: none"> 가. 처방 대상자 나. 표준 처방 다. 치료 기간의 연장 라. 단기 치료 처방
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생시 대처 방법	2.2. 치료 중 경과 관찰
<ul style="list-style-type: none"> 4.1 위장장애 4.2 간독성 	<ul style="list-style-type: none"> 가. 치료 전 검사 나. 추구 검사 <ul style="list-style-type: none"> 1) 객담 검사 및 억제감수성검사 2) 흉부X선 검사 3) 역설적 반응 4) 검사실 검사 다. 치료 중단 시 대처방법 <ul style="list-style-type: none"> 1) 초기 집중치료기 때 중단 2) 유지기 때 치료 중단 라. 치료 판정 및 보고
4.1 위장장애	2.3. 치료 후 경과 관찰
4.2 간독성	가. 재발
	나. 결핵 후 폐 질환
	3. 결핵 치료 중 부작용의 발생시 대처 방법
	3.1. 소화기계 부작용
	가. 위장장애

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<ul style="list-style-type: none"> 4.3 피부 부작용 4.4 관절통 4.5 약제열 	<ul style="list-style-type: none"> 나. 간독성 3.2. 피부 부작용 <ul style="list-style-type: none"> 가. 피부발진 나. 광선 과민증 및 색소침착 다. 탈모 3.3. 신경계 부작용 <ul style="list-style-type: none"> 가. 시신경염 나. 이독성 다. 말초신경병증 라. 기타 신경정신병적 증상 3.4. 근골격계 부작용 <ul style="list-style-type: none"> 가. 관절통 나. 건염/건파열 3.5. 그 외 기타 부작용 <ul style="list-style-type: none"> 가. 약제열 나. 혈액학적 이상 다. 신기능 장애 라. QT 간격 연장
	<p>4. 결핵의 재치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1. 재발 결핵의 치료 4.2. 실패 후 재치료 <ul style="list-style-type: none"> 가. 치료 실패의 진단 나. 치료 실패의 원인 다. 실패 후 재치료 4.3. 중단 후 재치료
<p>Ⅲ. 약제내성결핵의 치료</p>	<p>Ⅲ. 약제내성결핵의 치료</p>
	<p>1. 약제내성결핵의 분류와 정의</p> <p>2. 약제내성결핵 치료에 사용되는 항결핵제</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1. 퀴놀론 2.2. 베다퀼린 2.3. 델라마니드 2.4. 리네졸리드 2.5. 프레토마니드 2.6. 시클로세린 2.7. 클로파지민 2.8. 주사제 2.9. 에탐부톨 2.10. 카바페넴 2.11. 파스 2.12. 치온아미드 2.13. 피라진아미드 2.14. 기타 항결핵제

개정 전(2020)	개정 후(2024)
	가. 고용량 이소니아지드 나. 리파부틴
1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료	3. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료
	3.1. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료
2. 다제내성결핵의 치료	4. 다제내성결핵의 치료
2.1. 치료 대상의 정의	4.1. 다제내성결핵의 치료 대상, 일반 원칙 및 초기 처방 결정
2.2. 결핵 약제 분류	가. 치료 대상
2.2.1. 델라마니드	나. 치료의 일반 원칙
2.2.2. 카나마이신	1) 다제내성결핵 치료의 이론적 배경
2.2.3. C1군 약제 선택 순서	2) 치료의 일반 원칙
2.3. 치료의 일반 원칙	다. 초기 처방 결정
2.4. 치료 처방의 구성 원칙	4.2. 단기요법
2.4.1. 퀴놀론 감수성 다제내성결핵	가. 퀴놀론 감수성 다제내성결핵
2.4.2. 퀴놀론 내성 다제내성결핵	1) 6개월 BPaLM 요법
2.4.3. 전문가위원회의 역할	2) 9개월 MDR-END 요법
2.4.4. 개별 약제의 선택	3) 9개월 베다퀼린 포함 단기요법
2.4.5. 치료 기간	나. 퀴놀론 내성 다제내성결핵
2.4.6. 다제내성결핵의 수술적 치료	1) 6개월 BPaLM 요법
2.4.7. 단기 다제내성결핵 치료 처방(Shorter MDR-TB treatment regimen)	2) 그 외 단기요법
2.4.8. 만성 배균자의 치료	4.3. 장기요법
	가. 치료 대상
	나. 장기요법에 사용되는 항결핵제의 분류
	다. 치료의 일반 원칙과 약제 선택
	1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 장기요법
	2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵 장기요법
	라. 치료 기간
	4.4. 다제내성결핵의 수술적 치료
	5. 치료 반응 평가 및 치료 성적 정의
	5.1. 치료 반응 평가
	5.2. 치료 성적 정의
	6. 만성 배균자의 치료
	7. 전문가위원회의 역할
IV. 특수한 상황에서의 결핵치료	IV. 특수한 상황에서의 결핵치료
1. 임신 및 모유 수유시 결핵 치료	1. 임신 및 모유 수유시 결핵 치료
1.1. 임신부에서의 결핵 치료	1.1. 임신부에서의 결핵 치료
1.2. 모유 수유 중의 결핵 치료	1.2. 모유 수유 중의 결핵 치료
	2. 고형장기 이식 환자에서의 결핵 치료

개정 전(2020)	개정 후(2024)
2. 간질환 환자의 결핵치료 2.1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료 2.2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료 2.3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료	3. 간질환 환자의 결핵치료 3.1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료 3.2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료 3.3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료
3. 신부전 환자의 결핵치료	4. 신부전 환자의 결핵치료
V. 사람면역결핍바이러스 감염과 결핵	V. 사람면역결핍바이러스 감염과 결핵
1. HIV 감염인의 결핵 치료 1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자 1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인 1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호작용 1.4. 면역재구성염증증후군	1. HIV 감염인의 결핵 치료 1. ART를 받고 있는 HIV 감염인 2. ART를 받고 있지 않는 HIV 감염인 3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호작용 가. 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소억제제 나. 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 다. 인테그라제 염색분체 전달 억제제 라. HIV 단백질해효소억제제 4. 면역재구성염증증후군
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염 2.1. 잠복결핵감염의 진단 2.2. 잠복결핵감염의 치료	2. HIV 감염인의 잠복결핵감염 2.1. 잠복결핵감염의 진단 2.2. 잠복결핵감염의 치료
VI. 폐외 결핵	VI. 폐외 결핵
1. 폐외 결핵의 특징 2. 결핵성 흉막염 3. 기관지 결핵 4. 림프절 결핵 5. 결핵성 수막염 6. 복부 결핵 7. 좁쌀 결핵 8. 골 및 관절 결핵 9. 비노생식기 결핵 10. 결핵성 심낭염	1. 폐외 결핵의 특징 2. 결핵성 흉막염 3. 기관지 결핵 4. 림프절 결핵 5. 결핵성 수막염 6. 복부 결핵 7. 좁쌀 결핵 8. 골 및 관절 결핵 9. 비노생식기 결핵 10. 결핵성 심낭염
VII. 소아청소년 결핵	VII. 소아청소년 결핵
1. 소아 및 청소년 결핵의 특징 1.1. 소아 폐결핵 1.2. 소아 폐외 결핵 1.3. 주산기 결핵 1.4. 청소년 결핵	1. 소아 및 청소년 결핵의 특징 1.1. 소아 폐결핵 1.2. 소아 폐외 결핵 가. 림프절 결핵과 BCG 국소 림프절염의 비교 나. 골 결핵과 BCG 골염 및 골수염의 비교 1.3. 주산기 결핵

개정 전(2020)	개정 후(2024)
2. 소아 및 청소년 결핵의 진단	1.4. 청소년 결핵 2. 소아 및 청소년 결핵의 진단
<ul style="list-style-type: none"> 2.1. 증상 2.2. 방사선학적 검사 2.3. 항산균 도말 및 배양검사 2.4. 결핵균 핵산증폭검사 2.5. Xpert MTB/RIF 2.6. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사) 	<ul style="list-style-type: none"> 2.1. 증상 2.2. 방사선학적 검사 <li style="color: red;">2.3. 세균학적 검사 <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">가. 검체 <li style="color: red;">나. 검사의 종류 <ul style="list-style-type: none"> 1) 항산균 도말 및 배양검사 2) Xpert MTB/RIF 3) 결핵균 핵산증폭검사 <li style="color: red;">4) 억제감수성검사 2.4. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사)
3. 소아청소년 결핵의 치료	3. 소아청소년 결핵의 치료
<ul style="list-style-type: none"> 3.1. 항결핵제의 용량 3.2. 소아 결핵 치료 용법 <ul style="list-style-type: none"> 3.2.1. 초치료 3.2.2. 재치료 3.2.3. 단독 억제내성결핵의 치료 3.2.4. 다제내성결핵의 치료 3.3. 스테로이드 3.4. 추적조사 3.5. 항결핵제의 부작용 	<ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">3.1. 소아청소년 억제 감수성 결핵의 치료 <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">가. 폐결핵 <li style="color: red;">나. 폐외 결핵 <li style="color: red;">다. 항결핵제 <ul style="list-style-type: none"> 1) 항결핵제의 용량 2) 항결핵제 부작용 및 관리 <li style="color: red;">라. 스테로이드 <li style="color: red;">마. 추적검사 <li style="color: red;">바. 치료 중단, 실패, 재치료 <li style="color: red;">사. 치료 판정 및 보고 <li style="color: red;">아. 결핵 치료 후 경과 관찰 3.2. 소아청소년 억제 내성결핵의 치료 <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">가. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료 <li style="color: red;">나. 다제내성결핵의 치료 <ul style="list-style-type: none"> 1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵 3) 소아청소년에서 베다퀸린과 델라마니드 사용
4. 소아청소년 잠복결핵감염	4. 소아청소년 잠복결핵감염
<ul style="list-style-type: none"> 4.1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성 4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증 4.3. 잠복결핵감염 검사 방법 <ul style="list-style-type: none"> 4.3.1. 투베르쿨린 검사 4.3.2. 인터페론감마 분비검사(IGRA) 4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료 <ul style="list-style-type: none"> 4.4.1. 소아청소년 잠복결핵감염 치료의 적응증 4.4.2. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 	<ul style="list-style-type: none"> 4.1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성 4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증 4.3. 잠복결핵감염 검사 방법 <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">가. 투베르쿨린 피부반응검사 <li style="color: red;">나. 인터페론감마 분비검사(IGRA) <li style="color: red;">다. 잠복결핵감염 검사시 백신 접종에 대한 고려 4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료 <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">가. 소아청소년 잠복결핵감염 치료의

개정 전(2020)	개정 후(2024)
방법 4.4.3. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 시 환자 감시 및 부작용 관리	적응증 나. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법 다. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 시 환자 감시 및 부작용 관리
	5. 소아청소년 환자 관리
	5.1. 결핵환자 신고 및 보고 5.2. 결핵균 감염관리 순서 5.3. 접촉자 검진 가. 결핵환자의 전염성 나. 접촉자의 결핵감염 위험성 다. 접촉자의 결핵 발병 위험성 라. 접촉자 검진 대상자 선정 마. 접촉자 검진 방법 바. 위험도 평가에 따른 접촉자 검진 1) 고위험군 2) 2세 이상 5세 미만 저위험군 3) 5세 이상 저위험군 사. 2차 접촉자 검진 아. 신생아 시기에 활동성 호흡기 결핵 모(母)와 접촉한 영아의 검진 자. 신생아 시기에 활동성 호흡기 결핵환자와 접촉한 영아의 검진 차. 신생아 이후 만 3개월 시기에 활동성 호흡기 결핵환자와 접촉한 영아의 검진 카. 다제내성결핵 환자와 접촉한 접촉자의 검진
5. 비씨지(BCG) 접종	6. 비씨지(BCG) 백신
5.1. 우리나라의 비씨지 및 관리지침의 변화 5.2. 비씨지接种의 결핵 예방 효과 5.3. 비씨지接种의 적응증 5.4. 비씨지接种이 지연된 경우 5.5. 비씨지接种 방법(피내接种) 5.5.1.接种 전 준비사항 5.5.2. 비씨지接种방법 5.6. 비씨지接种 후 경과 및 이상반응 5.7. 비씨지의 보관 및 처리	6.1. 우리나라의 비씨지 및 관리지침의 변화 6.2. 비씨지接种의 결핵 예방 효과 6.3. 비씨지接种의 적응증 6.4. 비씨지接种이 지연된 경우 6.5. 비씨지接种 방법(피내接种) 가.接种 전 준비사항 나. 비씨지接种방법 6.6. 비씨지接种 후 경과 및 이상반응 가. 국소 이상반응 나. 중한 이상반응 6.7. 비씨지 보관 및 처리
VIII. 잠복결핵감염	VIII. 잠복결핵감염
1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황	1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>2. 잠복결핵감염 진단 방법</p> <p>2.1. 잠복결핵감염 검사의 적응증</p> <p>2.2. 잠복결핵감염 진단방법</p> <p style="margin-left: 20px;">2.2.1. 정상 면역인에서 잠복결핵감염의 진단적 접근</p> <p style="margin-left: 20px;">2.2.2. 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단적 접근</p>	<p>1.1. 잠복결핵감염의 정의</p> <p>1.2. 잠복결핵감염의 국내 현황</p> <p>2. 잠복결핵감염 검사 대상자의 선정</p> <p>2.1. 전염성 결핵 환자의 접촉자</p> <p>2.2. 의학적 고위험군</p> <p style="margin-left: 20px;">가. HIV 감염인</p> <p style="margin-left: 20px;">나. 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자</p> <p style="margin-left: 20px;">다. 생물학적 제제와 소분자 억제제로 치료 예정인 환자</p> <p style="margin-left: 20px;">라. 과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우</p> <p style="margin-left: 20px;">마. 규폐증</p> <p style="margin-left: 20px;">바. 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자가면역질환자</p> <p style="margin-left: 20px;">사. 투석 중인 말기콩팥병 환자</p> <p style="margin-left: 20px;">아. 당뇨병 환자</p> <p style="margin-left: 20px;">자. 고형암 및 혈액암 환자</p> <p style="margin-left: 20px;">차. 위절제술 시행 혹은 시행예정자</p> <p>2.3. 의료기관 종사자</p>
<p>3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정</p> <p>3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우</p> <p>3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우</p>	<p>3. 잠복결핵감염 진단</p> <p>3.1. 활동성 결핵 배제</p> <p>3.2. 정상 면역 성인에서 잠복결핵감염 진단</p> <p>3.3. 면역 저하 성인에서 잠복결핵감염 진단</p> <p>3.4. 이전 잠복결핵감염 양성 또는 결핵 치료력이 있는 경우 잠복결핵감염 진단</p> <p>3.5. IGRA 결과값 해석</p>
<p>4. 잠복결핵감염의 치료</p> <p>4.1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간</p> <p style="margin-left: 20px;">4.1.1. 이소니아지드 단독요법</p> <p style="margin-left: 20px;">4.1.2. 리팜핀을 포함한 단기 요법</p> <p>4.2. 나이, 흉부X선, 간독성 위험인자 및 치료제에 따른 LTBI치료</p> <p>4.3. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처</p> <p>4.4. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료</p> <p style="margin-left: 20px;">4.4.1. 임신</p> <p style="margin-left: 20px;">4.4.2. 다제내성결핵 접촉자에 대한</p>	<p>4. 잠복결핵감염의 치료</p> <p>4.1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간</p> <p style="margin-left: 20px;">가. 리팜핀 단독요법</p> <p style="margin-left: 20px;">나. 이소니아지드/리팜핀 병합 요법</p> <p style="margin-left: 20px;">다. 12회 간헐적 이소니아지드/리파펜틴 병합 요법</p> <p style="margin-left: 20px;">라. 이소니아지드/리파펜틴 병합 매일 요법</p> <p style="margin-left: 20px;">마. 이소니아지드 단독요법</p> <p style="margin-left: 20px;">바. 치료약제 선정</p> <p>4.2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처</p>

개정 전(2020)	개정 후(2024)
치료원칙 4.4.3. 간독성 위험인자 있는 경우의 치료원칙 4.5. 잠복결핵감염의 재치료 4.6. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료	가. 잠복결핵감염 치료 전 평가 나. 치료 중 평가 다. 부작용에 대한 대처 라. 치료 완료 4.3. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료 가. 임신 및 수유부 나. 다제내성결핵 또는 단독 내성 접촉자에 대한 치료원칙 다. 간독성 위험인자 있는 경우의 치료원칙 라. 65세 이상 감염자의 치료원칙 4.4. 잠복결핵감염의 재치료 4.5. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료
5. TNF길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료	5. 생물학적제제와 소분자억제제 관련 잠복결핵감염의 진단과 치료
5.1. TNF길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단 5.2. TNF길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료 5.3. TNF길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료	5.1. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료받는 환자에서 결핵 발병의 위험성 5.2. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염의 진단 5.3. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염의 치료 5.4. 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 활동성 결핵의 치료
6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료	6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료
	6.1. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료의 필요성 6.2. 잠복결핵감염의 진단 6.3. 잠복결핵감염의 치료 6.4. 공여자 유래 결핵
7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료	7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료
IX. 환자관리	IX. 환자관리
1. 결핵환자 신고 및 보고 2. 접촉자 검진(contact investigation)	1. 결핵환자 신고 및 보고 2. 접촉자 조사(contact investigation)
2.1. 결핵환자의 전염성(infectivity) 2.2. 접촉자의 결핵감염 위험성 2.3. 접촉자의 결핵 발병 위험성 2.4. 접촉자 검진 대상자 선정 2.5. 접촉자 검진 방법	2.1. 결핵환자의 전염성(infectiousness) 2.2. 접촉자 조사 대상자 선정 2.3. 접촉자 조사 방법 2.4. 2차 접촉자 조사 2.5. 다제내성결핵 환자와 접촉한 사람의

개정 전(2020)	개정 후(2024)
2.6. 2차 접촉자 검진 2.7. 신생아의 접촉자 검진 2.8. 다제내성결핵 환자와 접촉한 접촉자의 검진	접촉자 조사
3. 결핵환자 관리 3.1. 결핵환자 관리의 중요성 3.2. 국가결핵관리사업에서 보건소의 역할 3.3. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력 (Private-Public Mix, PPM) 결핵관리사업	3. 결핵환자 관리 3.1. 결핵환자 관리의 중요성 3.2. 결핵환자 관리를 위한 공공-민간 협력(Public-Private Mix, PPM) 결핵관리사업 3.3. 치료 비순응 결핵환자 관리 3.4. 직접복약확인요법
4. 의료기관에서의 결핵 감염관리 4.1. 전염성 결핵환자 조기 발견 4.2. 전염성 결핵환자의 격리 4.3. 외래진료실에서 결핵 관리 4.4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염관리	4. 의료기관에서의 결핵 감염관리 4.1. 전염성 결핵환자 조기 발견 4.2. 전염성 결핵환자의 격리 4.3. 외래진료실에서 결핵 관리 4.4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염관리

2. 권고 요약

개정 전(2020)	개정 후(2024)
I. 결핵의 진단	I. 결핵의 진단
3. 검사실 진단	3. 검사실 진단
<p>3.1. 항산균 도말검사 3.2. 결핵균 분자진단검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). <p>3.4. 억제감수성검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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(IIb). · 이소니아지드 또는 리팜핀에 내성이 검출된 경우 퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA). <p>· 감수성 결핵 환자에서 3개월 이상 치료 후에도 배양 양성인 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 실시한다(IIIA).</p>	<p>3.1. 결핵의 진단</p> <p style="padding-left: 20px;">다. 결핵균 분자진단검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사와 함께 Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, 혹은 이와 대등한 성능과 품질의 리팜핀내성을 확인할 수 있는 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IA). · 다제내성결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 혹은 Xpert MTB/RIF Ultra 검사를 시행해야 한다(IA). <p>3.2. 억제감수성검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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(IIb). · 이소니아지드 내성이 검출된 경우 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 통상감수성검사를 시행한다(IA). · 리팜핀 내성이 확인된 경우 퀴놀론에 대한 신속감수성검사와 group A 약제를 포함한 다제내성결핵 치료약제에 대한 통상감수성검사를 시행해야 한다(IA). · 감수성 결핵 환자에서 3개월 이상 치료 후에도 배양 양성인 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 통상감수성검사를 다시 실시한다(IIIA).
4. 조직학적 진단	4. 조직학적 진단
<ul style="list-style-type: none"> · 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 결핵균 핵산증폭검사를 시행해야 한다(IIA). 	<ul style="list-style-type: none"> · 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 림프절 조직검체에서 Xpert MTB/RIF 혹은 Xpert Ultra 검사를 시행할 수 있다(IIA).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
	<ul style="list-style-type: none"> · 조직검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행할 수 있다(IIA).
<p>II. 결핵의 치료</p> <p>3. 결핵 초치료</p> <p>3.1 초치료 처방</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). <p>3.2 치료 중 경과 관찰</p> <p>3.2.1 치료 전 검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고 시력 검사 등의 기저 검사를 시행하여야 한다(IIIA). · 치료 전에 일반혈액검사, 간기능검사, 신장 기능검사 등을 확인하고 가임 여성의 경우 임신 여부를 확인하여야 한다(IIIA). <p>3.2.2. 추구 검사</p> <p>(1) 객담 검사 및 약제감수성검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). 	<p>II. 결핵의 치료</p> <p>2. 감수성결핵의 치료</p> <p>2.1. 감수성결핵 치료 처방</p> <ul style="list-style-type: none"> · 감수성결핵 치료의 표준처방은 2HRZE/4HR이다. 약제감수성검사 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 에탐부톨을 중단할 수 있다(IIB). · 감수성결핵 환자에서 치료 시작 시 흉부X선에서 공동이 있고, 치료 2개월 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다(IIB). <p>2.2. 치료 중 경과 관찰</p> <p>가. 치료 전 검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고 시력 검사 등의 기저 검사를 시행하여야 한다(IIIA). · 치료 전에 일반혈액검사, 간기능검사, 신장 기능검사 등을 확인하여야 한다(IIIA). <p>나. 추구 검사</p> <p>1) 객담 검사 및 약제감수성검사</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 배양검사와 신속감수성검사를 추가로 시행하여야 한다(IIIA). · 치료 시작 시 얻은 배양 양성 결핵균 뿐만 아니라 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA). <p>2.3. 치료 후 경과 관찰</p> <ul style="list-style-type: none"> · 치료 종결 시점에 모든 결핵 환자를 대상으로 결핵 후 폐 질환에 대한 평가를 시행한다.

개정 전(2020)	개정 후(2024)
	호흡곤란이 있거나 흉부 영상검사에서 유의미한 후유증이 관찰되면 치료 종결 시점 혹은 종결 후 6개월 이내에 폐기능검사 시행을 권고한다(III A).
	<p>4. 결핵의 재치료</p> <p>4.1. 재발 결핵의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 과거 감수성결핵의 치료 성공 후 결핵이 재발한 경우 감수성결핵에 준하여 재치료를 시행한다(III A). 감수성결핵의 치료 성공 후 2년 이내에 재발한 경우 재치료 기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(III A). 재치료를 시작하면 신속감수성검사를 시행하여 이소니아지드 및 리팜핀의 내성 여부를 빨리 확인하고, 신속감수성검사의 결과에 따라 항결핵제를 조정하는 것을 권고한다(III A). <p>4.2. 실패 후 재치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 치료 실패의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(III A). 치료 실패가 발생하면 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사를 시행하고, 모든 항결핵제에 대한 통상감수성검사를 시행하여야 한다(III A). 치료 실패 후 재치료 처방에 새로운 항결핵제를 한가지 씩 추가하지 않아야 한다(III E). 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(III A). <p>4.3. 중단 후 재치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 추적 방문 중단의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(III A). 재치료를 시작할 때 약물 치료와 병행하여 결핵 환자에게 건강 교육과 상담 및 사회적 지지를 제공하는 것이 필요하다(III A).
III. 약제내성결핵의 치료	III. 약제내성결핵의 치료
<p>1. 이소니아지드 내성 결핵의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 이소니아지드 내성을 진단한 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다(II A). 	<p>3. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료</p> <p>3.1. 이소니아지드 단독내성결핵의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 이소니아지드 단독내성결핵은 이소니아지드 내성이 확인된 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 6개월간 치료한다(II A).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p style="text-align: center;">2. 다제내성결핵의 치료</p> <p style="text-align: center;">2.3. 치료의 일반 원칙</p> <ul style="list-style-type: none"> · 신속감수성검사서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 통상감수성검사 결과가 나오기 전까지 다제내성결핵 권고 처방으로 치료한다(IIA). · 효과적인 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 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). <p style="text-align: center;">2.4. 치료 처방의 구성 원칙</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). <p style="text-align: center;">2.4.1 퀴놀론 감수성 다제내성결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> · 집중치료가 권고 처방은 최소 4가지 효과적인 항결핵제들로 구성하며, 이는 A군의 퀴놀론, 베다퀼린, 리네졸리드 3가지와 B군의 시클로세린과 클로피자민 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 	<ul style="list-style-type: none"> · 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 레보플록사신으로 치료 중 공동이 없고 배균량이 적은 경우에는 피라진아미드를 3개월 이내로 단축해서 사용할 수 있다(IIIB). <p style="text-align: center;">4. 다제내성결핵의 치료</p> <p style="text-align: center;">4.1. 다제내성결핵의 치료 대상, 일반 원칙 및 초기 처방 결정</p> <p style="text-align: center;">나. 치료의 일반 원칙</p> <ul style="list-style-type: none"> · 분자생물학적 약제감수성검사서 리팜핀 내성 유전자 변이가 확인되면 다제내성결핵 처방으로 치료를 시작한다(IIA). · 효과적인 치료법과 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사 결과를 동시에 고려해야 한다(IIIA). · 적극적인 부작용 관리, 치료 과정에 대한 모니터링, 적절한 환자 관리가 병행되어야 한다(IIIA). · 다제내성결핵 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다(IIIA). <p style="text-align: center;">4.2. 단기요법</p> <p style="text-align: center;">가. 퀴놀론 감수성 다제내성결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> · 6개월 BPaLM 요법^a 또는 9개월 MDR-END 요법^b을 사용하는 것을 권고한다(IA). · 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaLM 요법^a 또는 9개월 MDR-END 요법^b에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다(IA). <p style="text-align: center;">^a 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L], 목시플록사신[M]</p> <p style="text-align: center;">^b 레보플록사신, 델라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드</p>

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>거쳐야 한다(III A).</p> <ul style="list-style-type: none"> · 퀴놀론은 치료의 전기간 사용한다(II A). · 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가 위원회의 심의를 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(III A). · 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전기간 사용한다(III A). · 유지치료기는 퀴놀론을 포함한 최소 3가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(III A). <p>2.4.2 퀴놀론 내성 다제내성결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> · 집중치료기 처방은 개별화된 처방을 구성하고, 전문가위원회의 심의를 거쳐야 한다(III A). · 집중치료기의 개별화된 처방은 최소 5가지 효과적인 항결핵제로 구성하며, 이는 A군의 베다퀼린, 리네졸리드와 B군인 시클로세린, 클로파지민, 그리고 C1군에서 최소 1가지를 포함한다(III A). · 개별화된 처방은 A군, B군, C1군의 순서로 순차적으로 약제를 선택한다(III A). · 베다퀼린과 델라마니드의 동시 혹은 연속 사용은 A군, B군, C1 군만으로 효과적인 처방 구성이 어렵거나, 그 외 필요한 경우 전문가위원회 심의를 거쳐 사용할 수 있다(III A). · 베다퀼린은 6개월 사용을 권고하며, 전문가 위원회의 승인을 거쳐 연장하여 사용할 수 있다(III A). · 리네졸리드는 부작용이 없는 한 치료의 전기간 사용한다(III A). · 유지치료기는 최소 4가지 효과적인 항결핵제로 구성한다(III A). <p>2.4.5 치료 기간</p> <ul style="list-style-type: none"> · 집중치료기는 6개월을 권고한다(III A). · 총 치료기간은 18-20개월을 권고하며, 배양 음전시기와 치료 반응, 치료약제의 종류를 고려하여 변경할 수 있다(III B). <p>2.4.6 다제내성결핵의 수술적 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 	<p>나. 퀴놀론 내성 다제내성결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> · 6개월 BPaL 요법^a을 사용하는 것을 권고한다(II A). · 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaL 요법^a에 적합하지 않은 환자에게 사용하는 것을 권고한다(II A). <p>^a 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L]</p> <p>4.4. 다제내성결핵의 수술적 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 항결핵제 치료에 반응하지 않는 다제내성결핵에서 폐병변이 국소적이고 환자의 전신상태가 양호하며 감수성인 약제가 2-3개

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>경우 병변의 수술적 제거를 권고한다(III A). · 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행해야 한다(III A). · 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12-17개월간의 항결핵제 투여가 필요하다(III A).</p> <p>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).</p>	<p>남아있는 경우는 병변의 수술적 제거를 고려할 수 있다(III A). · 항결핵제 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행한다(III A). · 수술적 치료로 결핵 병변을 성공적으로 제거하더라도 장기요법으로 치료 중이었다면 배양 음전 후 15-17개월간 항결핵제를 투여한다(III A).</p>
	<p>7. 전문가위원회의 역할</p> <p>· 현재 사용 중이거나 새로 도입되는 항결핵 신약은 전문가위원회의 승인을 거쳐 사용되어야 한다(II A).</p>
IV. 특수한 상황에서의 결핵치료	IV. 특수한 상황에서의 결핵치료
	<p>2. 고형장기 이식 환자에서의 결핵 치료</p> <p>· 고형장기 이식 환자에서 감수성 결핵의 치료는 일반 결핵과 같이 6개월 표준치료를 권고한다.(IA) · 이식 후 복용하는 면역억제제와의 약제 상호작용이 우려될 시 리팜핀을 대신하여 리파부틴을 사용할 수 있다.(III B)</p>
V. 사람면역결핍바이러스 감염과 결핵	V. 사람면역결핍바이러스 감염과 결핵
<p>1. HIV 감염인의 결핵 치료</p> <p>· 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. - CD4림프구수 < 50/mm³인 환자: 가능한 빨리 시작하며 늦어도 결핵치료 시작 2주 내에는 ART를 시작한다. - CD4림프구수 ≥ 50/mm³인 환자: 결핵치료 시작 8주 이내에 ART를 시작한다. - HIV 감염 임신부: 가능한 빨리 ART를 시작</p>	<p>1. HIV 감염인의 결핵 치료</p> <p>· HIV 감염인에서 결핵치료는 HIV 비감염인에서의 결핵치료와 동일한 원칙을 적용한다(IA). · HIV 감염인에서 결핵이 진단되면 결핵치료는 즉시 시작한다(III A). · 결핵이 진단된 HIV 감염인에서의 ART 시작 시기는 다음과 같다; - CD4 림프구수 < 50/mm³ 환자: 결핵약제 시작 후 2주, 늦어도 4주 이내에 시작(IA) - CD4 림프구수 ≥ 50/mm³ 환자: 결핵약제 시작 8주 이내에 시작하되 가능한 조기에 투여(IA) - HIV 감염 임신부: 가능한 빨리 시작(III A) - 결핵성 수막염: 결핵약제 시작 후 8주까지</p>

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 수막염 환자: ART를 조기에 투여하면 부작용과 사망의 위험이 높아지므로 8주 후 투여를 고려한다. 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. 면역재구성염증증후군(IRIS)이 발생하더라도 결핵 치료와 ART는 지속적으로 유지되어야 한다. IRIS의 증상이 경미한 경우에는 비스테로이드 소염제를 사용하고, 증상이 심한 경우에는 스테로이드 사용을 고려한다. 	<p>ART 보류할 수 있지만 조기 투여 및 부작용 집중관찰 고려 가능(IIIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Rifamycin은 ART 약제와 약물상호작용의 가능성이 높으므로 사용하고자 하는 개별 약제 사이의 상호작용의 정도 및 조절 방법을 검토해야 한다(IA). 면역재구성염증증후군(IRIS) 발생 고위험군에서는 IRIS 예방을 위해 prednisone 4주 투여를 고려한다(IA). 중증 IRIS의 치료에는 스테로이드 사용을 고려한다(IA).
<p>2. HIV 감염인의 잠복결핵감염</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV 감염인은 잠복결핵감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다. HIV 감염인의 경우 TST에서 5mm 이상의 경계를 보이면 양성으로 판정한다. 만약 CD4 림프구 수가 200/mm³ 미만이고 TST 결과가 음성이면 CD4 림프구수가 200/mm³ 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. 	<p>2. HIV 감염인의 잠복결핵감염</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV 감염인은 잠복결핵감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다(IA). HIV 감염인에서 CD4 림프구 수가 200/mm³ 미만이고 잠복결핵검사가 음성이면 CD4 림프구수가 200/mm³ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복한다(IIA). HIV 감염인에서의 LTBI는 적극 치료한다(IA). LTBI에 대한 치료법으로 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIA)을 권고하나, 이소니아지드 9개월 요법(9H, IB)도 선택적으로 고려할 수 있다. Rifamycin 약제를 선택할 경우 환자에게 동시에 투여되는 ART 약제와의 약물상호작용을 고려하여 약제 또는 용량을 조정해야 한다(IA).
<p>VI. 폐외 결핵</p>	<p>VI. 폐외 결핵</p>
<p>5. 결핵성 수막염</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 	<p>5. 결핵성 수막염</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>및 배양검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사를 권고한다(IIB).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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(IIID). 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량이 권고된다(IIIB). 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 처방하고, 억제감수성 결핵으로 확인 되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIIB). 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용은 권고된다(IA). 	<p>및 배양검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사를 권고한다(IIB).</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 수막염의 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액에서 Xpert MTB/RIF 검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사의 낮은 민감도로 인하여 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IIID). 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량이 권고된다(IIIB). 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 처방하고, 억제감수성 결핵으로 확인 되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIIB). 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용은 권고된다(IA).
<p>6. 복부 결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검이 권고된다(IIIB). 결핵성 복막염과 장결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA). 	<p>6. 복부 결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검이 권고된다(IIIB). 결핵성 복막염과 장결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IA).
<p>VII. 소아청소년 결핵</p>	<p>VII. 소아청소년 결핵</p>
<p>1. 소아 및 청소년 결핵의 진단</p> <p>2.1. 증상</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>2.2. 방사선학적 검사</p> <ul style="list-style-type: none"> 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, TST와 더불어, 흉부X선 검사는 소아 결핵진단에 필수적인 검사이다(IA). 흉부X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며, 흉부X선 소견으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다(ID). 	<p>2. 소아 및 청소년 결핵의 진단</p> <p>2.1. 증상</p> <ul style="list-style-type: none"> 활동성 결핵 환자와의 접촉력을 확인하여야 한다. 다른 원인에 대한 치료를 해도 기침이 호전되지 않고 2주 이상 지속되는 경우 결핵을 의심하여야 한다(IIIA). <p>2.2. 방사선학적 검사</p> <ul style="list-style-type: none"> 소아는 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, 결핵균 감염검사와 더불어, 흉부X선 검사는 소아 결핵진단에 필수적인 검사이다(IA). 흉부X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며, 흉부X선 소견으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다(ID).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<ul style="list-style-type: none"> · 폐결핵이 의심되지만 흉부X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIB). 2.3. 항산균 도말 및 배양검사 · 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). 2.6. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사) · TST 또는 IGRA 양성은 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못하므로 활동성 결핵을 진단하기 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다. <p>2. 소아청소년 결핵의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(IIIA). 	<ul style="list-style-type: none"> · 폐결핵이 의심되지만 흉부X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영(CT)을 고려한다(IIIB). 2.3. 세균학적 검사 · 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부X선 검사에서 결핵이 의심될 경우 결핵균 검출을 위한 검사를 적극적으로 시행해야 한다(IIIA). · 소아의 연령과 증상에 따라 검체 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다(IIIA). · 항산균 도말/배양검사를 시행한다(IA). · 항산균 배양검사를 시행할 때 검체는 고체 배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(IIA). · 결핵균 존재와 리팜핀 내성 유무를 조기 발견하기 위해 Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, 혹은 이와 대등한 성능과 품질의 결핵균 핵산증폭검사를 항산균 도말/배양검사와 함께 시행한다(IIIA). · 모든 결핵환자의 첫 배양균주에 대해 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성 검사와 통상감수성검사를 함께 시행한다(IA). 2.4. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사) · 투베르쿨린 피부반응검사(TST) 또는 인터페론감마 분비검사(IGRA) 양성은 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못한다. 임상적으로 결핵이 의심되는데 결핵균이 검출되지 않을 경우에는 도움이 될 수 있으나 해석에 주의해야 한다. <p>3. 소아청소년 결핵의 치료</p> <p>3.1. 소아청소년 약제 감수성 결핵의 치료</p> <p>가. 폐결핵</p> <ul style="list-style-type: none"> · 약제 감수성 결핵 치료의 표준처방으로 6개월 치료 요법 2HRZE/4HR(E)이 권고된다. 약제감수성검사 결과에서 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인되면 에탐부톨을 중단할 수 있다(IIA). 나. 폐외 결핵 · 골관절 결핵과 결핵성 수막염을 제외한 소아청소년 폐외 결핵 치료는 2HRZE/4HR(E)이 권고된다(IIA).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
	<ul style="list-style-type: none"> · 골관절 결핵이 의심되거나 확진된 소아청소년 치료요법으로 2HRZE/10HR(E)이 고려된다(IIb). · 결핵성 수막염이 의심되거나 확진된 소아청소년 치료요법으로 2HRZE/10HR(E)이 고려된다(IIb). · 결핵성 수막염 환자에서는 치료 초기에 프레드니솔론 또는 덱사메타손을 사용하는 스테로이드 병합요법(6-8주에 걸친 점진적 용량 감량)이 권고된다(IIA). <p>3.2. 소아청소년 약제 내성결핵의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(IIIA). · 소아청소년의 약제 내성결핵의 치료제에는 소아에서 허가 사항이 제한된 약들이 있어 주의해야 하며, 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(IIIA). <ul style="list-style-type: none"> 나. 다제내성결핵의 치료 <ul style="list-style-type: none"> 1) 퀴놀론 감수성 다제내성결핵 <ul style="list-style-type: none"> · 치료를 구성하는 전체 약제에 대한 약제 감수성검사 결과에서 내성이 배제되면 베다퀼린 포함 9개월 단기요법^a을 사용하는 것을 권고한다(IIIA). · 14세 이상의 청소년에서는 성인에서 사용되는 6개월 BPaLM 요법^b을 사용하는 것을 권고한다(IIIA). · 18-20개월 장기요법은 베다퀼린 포함 9개월 단기요법^a 또는 6개월 BPaLM 요법^b에 적합하지 않은 소아청소년 환자에게 사용하는 것을 권고한다(IIIA). <ul style="list-style-type: none"> a 처음 4개월간 베다퀼린, 퀴놀론, 프로치온아미드, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드, 고용량 이소니아지드 사용; 이후 5개월간 퀴놀론, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드 사용 b 베다퀼린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L], 목시플록사신[M] 2) 퀴놀론 내성 다제내성결핵 <ul style="list-style-type: none"> · 14세 이상의 청소년에서는 성인에서 사용되는 6개월 BPaL 요법^a을 사용하는 것을

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>3. 소아청소년 잠복결핵감염</p> <p>4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>4.3. 잠복결핵감염 검사 방법</p> <p>4.3.2. 인터페론감마 분비검사(IGRA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IIID). • 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사 방법으로 특별한 상황을 제외하고 IGRA 단독 사용 또는 TST/IGRA 동시 사용은 권장하지 않는다(IIID). • 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 	<p>권고한다(IIIA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-20개월 장기요법은 6개월 BPaL 요법^a에 적합하지 않은 소아청소년 환자에게 사용하는 것을 권고한다(IIIA). • a 베다퀸린[B], 프레토마니드[Pa], 리네졸리드[L] <p>4. 소아청소년 잠복결핵감염</p> <p>4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTBI 검사는 전염성 결핵 환자와의 접촉자에게 시행하고, 사람면역결핍바이러스 감염자, 결핵 발병의 위험성이 높은 환자군에서 면역억제치료를 시작하기 전에 반드시 시행한다(IA). • 전염성 결핵 환자에게 노출되거나 감염되었을 위험성이 높은 사람(예, 가족접촉자, 밀접접촉자)과 전염성 결핵 환자에게 노출되어 결핵균에 감염시 결핵이 발병할 위험성이 높은 사람(예, 면역억제자, 5세 미만 소아)은 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). <p>4.3. 잠복결핵감염 검사 방법</p> <p>나. 인터페론감마 분비검사(IGRA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IIID). • 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사 방법으로 IGRA 또는 TST 검사를 시행할 수 있다(II). • 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).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-18세의 일상접촉자를 대상으로 단체로 조사를 시행하는 경우는 IGRA 단독 사용을 고려해 볼 수 있다(IIIB). <p>4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵 감염의 치료</p> <p>4.4.2. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 방법</p> <ul style="list-style-type: none"> 18세 이하의 연령에서는 이소니아지드 9개월 요법이 표준치료(IA)이나 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법으로도 치료할 수 있다(IIIB). 12세 이상의 연령에서는 이소니아지드/리팜핀 간헐적 12회(주 1회, 총 12주) 요법도 선택적으로 사용할 수 있는 치료법이다(IIIB). 	<p>다. 잠복결핵감염 검사시 백신 접종에 대한 고려</p> <ul style="list-style-type: none"> 투베르쿨린 피부반응검사 시행 전 최근 4주 이내 백신 접종력을 확인한다. 간격을 고려해야 할 필요가 있는 생백신(아래 참고)을 접종받은 경우, 해당 생백신 접종 최소 4주 이후에 투베르쿨린 피부반응검사를 시행한다(IA). <p>4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵 감염의 치료</p> <p>나. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법</p> <ul style="list-style-type: none"> 18세 이하 소아청소년의 잠복결핵감염 치료를 위해 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법 (IIA), 이소니아지드 9개월 요법 (IA), 또는 리팜핀 단독 4개월 요법 (IIA)을 권고한다. <p>5. 소아청소년 환자 관리</p> <p>5.1. 결핵환자 신고 및 보고</p> <ul style="list-style-type: none"> 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내 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. <p>5.3. 접촉자 검진</p> <ul style="list-style-type: none"> 호흡기 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(IIA).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>4. 비씨지(BCG) 접종</p> <p>5.3. 비씨지接种의 적응증</p> <ul style="list-style-type: none"> · 생후 4주 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지接种을 시행한다(IA). · 면역 기능 저하, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 임신, TST 양성자에서는 비씨지接种을 시행하지 않는다. · 심한 피부 질환, 발열, 중등도 이상의 급성 질환, 영양 장애가 있을 경우 비씨지接种을 연기한다. 	<ul style="list-style-type: none"> · 호흡기 결핵환자의 일상 접촉자에 대해 전염성 강도 및 감염 가능기간에 따라 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(IIA). <p>6. 비씨지(BCG) 백신</p> <p>6.3. 비씨지接种의 적응증</p> <ul style="list-style-type: none"> · 생후 4주 이내의(생후 34일까지) 모든 신생아에 대해서 비씨지接种을 시행한다(IA). · 면역 기능 저하, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 임신, TST 양성자에서는 비씨지接种을 시행하지 않는다. · 심한 피부 질환, 발열, 중등도 이상의 급성 질환, 영양 장애가 있을 경우 비씨지接种을 연기한다.
<p>VIII. 잠복결핵감염</p> <p>3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정</p> <p>3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우</p> <p>3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> · LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다 (결핵발병 고위험군). <ul style="list-style-type: none"> - HIV 감염인(IA) - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIB) - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자 <ul style="list-style-type: none"> - 흉부X선상 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우 - 모든 연령에서 최근 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 또는 IGRA 양전이 확인된 경우) 	<p>VIII. 잠복결핵감염</p> <p>2. 잠복결핵감염 검사 대상자의 선정</p> <p>2.1. 전염성 결핵 환자의 접촉자</p> <p>2.2. 의학적 고위험군</p> <p>2.3. 의료기관 종사자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 다음의 대상자에서 잠복결핵감염 검사를 시행한다. <ul style="list-style-type: none"> - 전염성 결핵 환자의 접촉자(IA) - HIV 감염인(IA) - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IA) - TNF 길항제로 치료 예정인 환자(IA) - TNF 길항제 이외의 생물학적 제제와 소분자 억제제로 치료 예정인 환자(IIA) - 과거 결핵치료력 없이 흉부X선에서 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우(IA) - 규폐증 환자(IA) <ul style="list-style-type: none"> · 다음의 대상자에서 잠복결핵감염 검사를 권고한다. - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정인 자가면역 질환자(IIB) - 투석중인 말기콩팥병 환자(IIB) - 혈액암 환자(IIB) - 의료기관 종사자(IIB)

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<ul style="list-style-type: none"> · LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 고려한다(결핵발병 중등도 위험군). <ul style="list-style-type: none"> - 규폐증(IIb) - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용 예정자(IIb) (15mg/일 이상 perdnisone, 1달 이상 사용하는 경우) - 투석 중인 만성신부전(IIb) - 당뇨병(IIb) - 두경부암 및 혈액암 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoieal 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). <ul style="list-style-type: none"> - HIV 감염인 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자 	<ul style="list-style-type: none"> · 다음의 대상자에서 일부 고위험군을 중심으로 잠복결핵감염 검사를 고려한다. <ul style="list-style-type: none"> - 당뇨병 환자(IIc) - 고형암 환자(IIc) - 위절제술 시행 혹은 시행예정자(IIc)
<p>2. 잠복결핵감염 진단방법</p> <p>2.2. 잠복결핵감염 진단방법</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 TST단독, IGRA단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사 모두 사용 가능하다 (IIIB). · TST를 기본검사로 사용할 경우 BCG 접종력이 있는 경우 TST 위양성을 배제하기 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 확인된 경우에는 TST 단독으로 LTBI를 진단한다. · TST 양성 기준은 비씨지 접종력, 기저면역 상태와 무관하게 경결의 크기 10mm 이상 	<p>3. 잠복결핵감염 진단</p> <ul style="list-style-type: none"> · 잠복결핵감염 진단 전 병력 청취, 신체 진찰, 영상 검사 등을 통해 활동성 결핵을 배제해야 하며, 활동성 결핵이 배제되기 전까지는 잠복결핵감염에 대한 진단과 치료를 유보해야 한다. · 영아 때 BCG를 1회 접종한 정상 면역 성인은 TST 또는 IGRA로 잠복결핵감염을 진단하고, BCG를 2회 이상 또는 영아 이후 추가 접종 받은 정상 면역 성인은 IGRA 단독으로 잠복결핵감염을 진단한다 (IIA).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>이다. 단 HIV 감염인에서는 예외로 5mm 이상을 양성으로 판정한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 면역저하자에서는 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵 감염으로 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 흉부 X선 소견을 보일 경우 결핵감염검사를 시행하여야 하며, 양성인 경우 LTBI로 진단하고 치료한다. 단 중등도 위험군에서는 결핵감염 검사 음성이라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 	<ul style="list-style-type: none"> · 면역 저하 성인에서는 IGRA 단독 혹은 IGRA, TST 병합검사법을 사용해서 잠복결핵 감염을 진단한다 (IIA).
<p>4. 잠복결핵감염의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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(3H1P1) 요법도 선택적으로 고려할 수 있다. · 접촉자 조사상 LTBI 양성이고 간독성의 위험인자가 없는 경우 9H/4R/3HR은 65세 이하에서 치료가능하며, 3H1P1는 나이 상한 없이 사용 가능하다. 간독성의 위험인자가 있는 경우, 9H/4R/3HR은 35세 이하, 3H1P1는 65세 이하에서 치료 가능하다, 흉부X선 이상소견이 있는 경우 3H1P1는 나이 제한 없이 사용 가능하다. · 최근 전염성 결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택시 전염원(index case)의 약제감수성 검사 결과를 참고한다. · LTBI 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성의 위험군에서는 규칙적으로 혈액 검사를 시행한다(IIA). · LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발생하면 치료에 	<p>4. 잠복결핵감염의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 잠복결핵감염 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다. · 잠복결핵감염 표준치료는 리팜핀을 포함한 단기요법인 리팜핀 4개월 요법(4R, IA), 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIA)을 권고하나, 이소니아지드 9개월 요법(9H, IB)도 선택적으로 고려할 수 있다. · 최근 전염성 결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택 시 전염원(index case)의 약제 감수성검사 결과를 참고한다. · 잠복결핵감염 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA). · 잠복결핵감염 치료 중 활동성 결핵이 발생

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(III A).</p>	<p>하면 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(III A).</p>
<p>5. TNF길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료</p>	<p>5. 생물학적제제와 소분자억제제 관련 잠복결핵감염의 진단과 치료</p>
<ul style="list-style-type: none"> · 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 병합사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10mm 이상이다. · 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(III A). · 기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나(III A), 항결핵 치료 반응이 양호하고, 중증 결핵이 아니며 약제감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 시작을 고려할 수 있다(III B). · 기저 검사로 LTBI가 진단되면 LTBI 치료를 시행한다(IIA). 치료 시작 3주 후부터 TNF 길항제 치료 시작을 권고하나(III A), LTBI 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있다(III B). · 과거에 적절하게 항결핵치료가 완료된 	<ul style="list-style-type: none"> · TNF 길항제로 치료받는 환자는 결핵 발병 위험성이 유의하게 증가된다. · TNF 길항제 이외 생물학적제제나 소분자억제제로 치료받는 환자는 TNF 길항제와 대비했을 때 결핵 발병 위험성이 상대적으로 낮다. · TNF 길항제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행한다(IA). · TNF 길항제 이외 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행한다(IIA). · 잠복결핵감염 진단법은 면역 저하 성인에서 진단법과 동일하다(IIA). · TST, IGRA의 위음성 가능성을 줄이기 위해, 면역 매개 염증성 질환 첫 진단 시점에 잠복결핵감염 검사를 하는 것을 권고한다(II B). · 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 예정인 환자에서 잠복결핵감염 치료는 일반적으로 권고되는 치료와 동일하다. · 잠복결핵감염 치료 시작 3주 후부터 생물학적제제와 소분자억제제로 치료 시작을 권고한다(IIA). 다만 긴급하게 치료가 필요한 경우는 잠복결핵감염 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있다(II B).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>경우에는 새로운 결핵감염이 의심되지 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(IIIA).</p> <ul style="list-style-type: none"> · LTBI의 치료법은 일반 LTBI 치료 대상자들과 동일하다. · 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). 	
<p>6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI에 대한 검사를 시행하여야 한다(IIIB). · 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). 	<p>6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 고형 장기 또는 조혈모세포 이식을 받았거나 이식 예정인 경우 활동성 결핵 및 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행하여야 한다(IA). · 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부X선을 촬영하며, 활동성 결핵이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행한다(IIA). · 잠복결핵감염 진단은 면역저하자에서 잠복결핵감염 진단 기준을 따른다. IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 잠복결핵감염을 배제하는 것은 권고하지 않는다(IIA). · 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 결과와 무관하게 잠복결핵감염으로 간주하고 치료한다(IIA).

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<ul style="list-style-type: none"> · 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 치료완료 할 경우 리팜핀 4개월 요법, 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법 및 간헐적 12회 이소니아지드/리팜핀 요법도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신(25-50mg/일)을 같이 복용한다(IIIA). 	<ul style="list-style-type: none"> · 과거에 적절하게 항결핵 치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵 감염이 의심되지 않는 한 잠복결핵감염 치료는 시행하지 않는다(IIIA). · 잠복결핵감염 치료는 되도록 이식 전에 시작하되 환자마다 개별화되어야 한다(IIIB). · 잠복결핵감염 치료는 리팜핀 4개월 요법(4R) 또는 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법(3HR)을 권고하되, 리팜핀과 다른 약제와의 약물상호작용이 우려되는 경우에는 이소니아지드 9개월 요법을 선택할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신(25-50mg/일)을 같이 복용한다(IIA). · 공여자에서도 가능하다면 병력 청취, 신체 진찰, 영상학적 검사 등을 통해 활동성 결핵 배제 및 잠복결핵감염 여부를 감별해야 한다(IIIA).
<p>7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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. <ul style="list-style-type: none"> - LTBI 양성인 질병관리본부 기준 1, 2군 의료기관 종사자 - 주기적 TST 혹은 IGRA 검사 결과가 양전된 경우 - 흉부X선상 과거치료력 없이 자연치유된 	<p>7. 의료기관 종사자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> · 의료기관 종사자는 위험군과 무관하게 모두 신규 고용 시 잠복결핵감염 기저 검사를 받아야 한다(IIIB). 반복검사가 필요한 경우 TST는 2단계 TST 검사(two-step test)가 권장된다(IIA). · 과거에 활동성 결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료한 자 혹은 잠복결핵감염 검사 결과 양성으로 확인되었던 자는 잠복결핵감염 검사를 시행하지 않는다(IA). · 질병관리청 기준 1, 2, 3군에 속하는 의료기관 종사자는 주기적 잠복결핵감염 검진을 실시한다(IIIB). 시행주기는 위험도에 따라 각 기관에서 결정한다. 주기적 잠복결핵감염 진단은 TST 혹은 IGRA 모두 가능하나, 가능하다면 기저검사와 같은 검사를 이용한다(IIIB). · 잠복결핵감염 치료를 시행하는 경우는 다음과 같다. <ul style="list-style-type: none"> - 잠복결핵감염 양성인 질병관리청 기준 1, 2, 3군 의료기관 종사자(IIIB) - 주기적 TST 혹은 IGRA 검사 결과가 2년 이내 양전된 경우(IIIA) - 흉부X선 상 과거치료력 없이 자연치유된

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<p>병변이 있으며 LTBI 검사 양성인 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> · LTBI 치료는 일반 LTBI 치료 대상자와 동일하다. 	<p>병변이 있으며 잠복결핵감염 검사 양성인 경우(III A)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 잠복결핵감염 치료는 일반 잠복결핵감염 치료 대상자와 동일하다.
IX. 환자관리	IX. 환자관리
1. 결핵환자 신고 및 보고	1. 결핵환자 신고 및 보고
<ul style="list-style-type: none"> · 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 	<ul style="list-style-type: none"> · 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 24시간 이내에 질병보건통합관리시스템에 신고하거나 결핵환자 등 신고·보고서 서식을 작성하여 팩스로 의료기관 소재지 관할 보건소로 전송하여야 한다. · 결핵으로 신고한 환자의 치료 결과를 질병보건통합관리시스템 또는 결핵환자 등 신고·보고서를 작성하여 의료기관 소재지 관할 보건소장에게 보고하여야 한다. · 감염병 병원체(결핵균) 검사 결과 양성인 경우 감염병 병원체 확인 기관의 장은 검사 의뢰 기관 소재지 관할 보건소로 신고하여야 한다.
2. 접촉자 검진(contact investigation)	2. 접촉자 조사(contact investigation)
<ul style="list-style-type: none"> · 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). 	<ul style="list-style-type: none"> · 전염성 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 조사를 실시하여야 한다(IIA).
4. 의료기관에서의 결핵 감염관리	4. 의료기관에서의 결핵 감염관리
<p>4.2. 전염성 결핵환자의 격리</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). 	<p>4.2. 전염성 결핵환자의 격리</p> <ul style="list-style-type: none"> · 결핵환자를 입원 진료하는 의료기관은 공기 매개성 감염병의 전파를 차단할 수 있는 격리 병실을 갖추어야 한다(IIIA). · 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리 조치하여야 한다(IIIA). · 격리 치료 중인 결핵환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2주간 효과적인 항결핵제로 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 도말 양성 결핵환자는 3회 추구 객담 도말검사에서 항산균이 검출되지 않거나 배양검사에서 음성이 확인되어야

개정 전(2020)	개정 후(2024)
<ul style="list-style-type: none"> · 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사 에서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리 치료할 수 있다(III B). · 리팜핀 내성, 다제내성 또는 광범위약제내성 결핵 환자의 경우 도말검사에서 연속 3회 이상 항산균이 검출되지 않을 때까지 입원 격리를 하여야 하고, 이상적으로는 한 번 이상의 객담 배양검사서 음성 확인 후 격리 해제하는 것이 권고된다. · 전염성 결핵 환자 또는 전염성 결핵이 의심 되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡기 보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다. 4.4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염 관리 · 결핵환자를 검진, 치료하는 의료인 등 의료 기관 종사자들은 정기적인 결핵검진 및 잠복결핵감염 검진을 받아야 한다(III A). 	<p>한다(III A).</p> <ul style="list-style-type: none"> · 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사 에서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리 치료 할 수 있다(III B). · 전염성 결핵 환자 또는 전염성 결핵이 의심 되는 환자를 진료하는 의료진은 적절한 호흡 보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다(III A). 4.4. 의료기관 종사자들에 대한 결핵 감염 관리 · 결핵환자를 진료하는 의료기관 종사자들은 정기적인 결핵검진 및 잠복결핵감염검진을 받아야 한다(III A).