

Korean Guidelines for Tuberculosis 2nd Edition

발간등록번호

ISBN 978-89-6838-093-8

11-1352159-000224-01

결핵 진료지침 (개정판)

2014. 8

결핵 진료지침 개정위원회



대한결핵 및 호흡기학회



질병관리본부

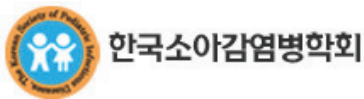
Korean Guidelines for Tuberculosis
Second edition, 2014
Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis
Korea Centers for Disease Control and Prevention

발간등록번호 11-1352159-000224-01

ISBN 978-89-6838-093-8

[비매품]

본 결핵 진료지침은 다음 학회 및 단체의 승인을 받았다.



머리말

결핵은 우리나라에서 가장 심각한 전염병으로 OECD 참여 국가 중 가장 높은 발생률과 사망률을 보이고 있습니다.

결핵퇴치를 위해서는 우리나라 현실에 적합한 결핵 관리 체계를 구축하고, 결핵환자의 조기 발견과 모든 환자를 철저히 치료하고 체계적으로 관리하여 치료 성공률을 높여야 합니다. 우리나라는 결핵환자들의 대부분이 민간 병·의원에서 치료받고 있기 때문에 민간 의료기관과 정부가 협력하여 결핵환자들을 관리하는 민간·공공협력(Private-Public Mix, PPM) 결핵환자 관리사업이 시행되고 있습니다. 대한결핵 및 호흡기학회는 본 사업을 지원하기 위해 질병관리본부와 협력하여 2011년부터 민간 의료기관 결핵관리 실태를 모니터링하고 평가함으로써 사업의 성과와 문제점을 파악하고 개선안을 제시하는 역할을 수행하고 있습니다.



일선 진료현장에서 결핵환자를 진료하는 의료인들에게 도움을 주고, 결핵관리사업의 효율성을 높이기 위해 민간과 공공의 결핵전문가들이 합동으로 결핵 진료지침 개발위원회를 구성하여 2011년에 우리나라 현실에 적합한 결핵 진료지침(Korean guidelines for tuberculosis)을 개발하여 발표하였습니다. 이후 새로운 결핵의 진단 및 치료 방법들이 도입되었고 접촉자 검진, 잠복결핵감염의 진단과 치료, 치료 비순응 환자관리 등에서 결핵 진료지침의 수정의 필요성이 제기되었습니다.

대한결핵 및 호흡기학회는 질병관리본부의 요청으로 2013년 5월부터 결핵 유관 학회와 기관들로부터 결핵전문가들을 추천 받아 결핵 진료지침 개정위원회를 구성하여 결핵 진료지침 개정안을 마련하였고, 공청회 의견수렴 과정을 거쳐 결핵 진료지침 개정판을 발표하게 되었습니다.

결핵 진료지침 개정사업에 참여하신 선생님들의 노고에 감사드립니다.

새로 개정된 결핵 진료지침이 일선에서 결핵환자를 진료하시는 선생님들께 많은 도움이 되고, 합리적인 결핵관리체계 구축을 위한 학문적 근거를 제공하여 우리나라의 결핵퇴치를 앞당기는데 초석이 되기를 기대합니다.

2014년 8월

대한결핵 및 호흡기학회

민간·공공협력 결핵환자 관리사업 총괄 책임자

문 화 식

인사말

결핵은 인류의 역사만큼이나 오래된 질병이지만 아직도 우리 인류는 결핵을 정복하지 못하고 있으며, 오늘날에도 전세계적으로 매년 9백만명의 생명과 건강을 위협하는 질병입니다. 특히나 우리나라의 경우 해마다 4만명의 결핵 신환자가 발생하고 2천3백여 명이 사망하는 등 큰 질병 부담을 초래하고 있습니다.

질병관리본부는 결핵퇴치를 위하여 「제1기 결핵관리종합계획」을 수립하고, 2020년 결핵발생률을 현재의 절반수준(인구10만명당 50명)으로 감축하고자 가족접촉자 검진, 집단시설 역학조사, 입원명령지원사업 등 철저한 결핵환자 관리를 위하여 국가결핵관리사업을 추진하고 있습니다.

결핵퇴치사업의 성공적 수행을 위해서는 무엇보다 치료성공률의 제고가 우선되어야 하며, 이를 위해서는 표준화된 진단 및 치료방법이 기본이 되어야 합니다. 이에 지난 2011년 우리나라 현실에 가장 적합한 결핵 진료 및 관리방법을 제시하기 위하여 「결핵진료지침」을 개발하였으며, 이후 새로운 결핵의 진단 및 치료방법들이 도입됨에 따라 일부 수정의 필요성이 제기되어 대한결핵 및 호흡기학회를 주축으로 여러 학회의 전문가들이 모여 결핵진료지침개정위원회를 구성하고, 「결핵진료지침 개정판」을 발표하게 되었습니다.

결핵진료지침이 일선 의료현장에서 결핵환자를 치료하는데 유익하게 활용될 것으로 기대하며, 동 지침서 발간을 위해 노력해 주신 「결핵진료지침개정위원회」와 지침을 인증해 주신 여러 학회 및 관계기관 모든 분들께 감사드립니다.



2014년 8월
질병관리본부장
양 병 국

차례

서론	i
결핵 진료지침 개정위원	v
약어 목록(List of abbreviation)	vii

결핵 진료지침 권고 요약 1

I. 결핵의 진단	21
1. 결핵의 증상	23
2. 흉부 X선 검사	25
3. 검사실 진단	27
3.1. 항산균 도말 검사	27
3.2. 항산균 배양검사	29
3.3. 결핵균 핵산증폭검사	30
3.4. 약제 감수성검사	32
3.4.1. 전통적인 방법	32
3.4.2. 신속내성검사	33
3.5. Xpert MTB/RIF	35
4. 조직학적 진단	37
5. 기타 검사	38
5.1. 흉부 전산화 단층촬영	38
5.2. 면역학적 진단(결핵감염검사)	39
5.2.1. 투베르쿨린 검사	40

5.2.2. 인터페론감마 분비검사	40
6. 폐결핵의 진단 과정	42
6.1. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우	42
6.2. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우	42
6.3. 도말 음성인면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우	42
6.4. 도말 음성인면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우	42

II. 결핵의 치료 45

1. 항결핵제	47
1.1. 항결핵제의 용량과 투약 방법	49
1.2. 이소니아지드(isonicotinic acid hydrazide, INH, H)	50
1.3. 리팜핀(rifampin, rifampicin, RIF, R)	50
1.4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)	51
1.5. 피라진아미드(pyrazinamide, Z)	51
1.6. 주사제	52
1.7. 퀴놀론(quinolones)	53
1.8. 치오아미드(thioamide)	53
1.9. 시클로세린(cycloserine, Cs)	54
1.10. 파스(P-aminosalicylic acid, PAS)	54
1.11. 5군 약제	54
1.12. 새로운 약제	55
2. 결핵 치료의 원칙	57
3. 결핵 초치료	58
3.1. 초치료 처방	58
3.1.1. 결핵 초치료 대상자	58
3.1.2. 결핵 초치료 처방	58
3.1.3. 초치료 기간의 연장	59
3.2. 치료 중 경과 관찰	60
3.2.1. 치료 전 검사	60

3.2.2. 추구 검사	61
3.2.3. 치료 중단 시 대처방법	63
3.2.4. 치료 종료	64
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법	66
4.1. 위장장애	66
4.2. 간독성	67
4.3. 피부 부작용	68
4.4. 관절통	68
4.5. 약제열(drug fever)	69

III. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료 71

1. 결핵의 재치료(Retreatment)	73
1.1. 재발 결핵의 치료	73
1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료	74
1.2.1. 치료 실패의 진단	74
1.2.2. 치료 실패의 원인	75
1.2.3. 치료 실패 결핵의 재치료	75
2. 다제내성 결핵 이외 약제내성 결핵의 치료	76
2.1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료	76
2.2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료	77
2.3. 여러 일차 항결핵제에 내성이 있지만 다제내성이 아닌 결핵의 치료	77
3. 다제내성(multidrug-resistant: MDR) 결핵의 치료	79
3.1. 치료의 일반 원칙	80
3.2. 치료 처방의 구성	81
3.3. 치료 기간	84
3.4. 다제내성 결핵의 수술적 치료	85
4. 광범위 약제내성 결핵의 치료	86
4.1. 광범위 약제내성 결핵의 치료	86
4.2. 만성 배균자의 치료	87

IV. 특수한 상황에서의 결핵 치료 93

- | | |
|-------------------------|-----|
| 1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료 | 95 |
| 1.1. 임신부에서의 결핵 치료 | 95 |
| 1.2. 모유 수유 중의 결핵 치료 | 96 |
| 2. 간 질환 환자의 결핵 치료 | 98 |
| 2.1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료 | 99 |
| 2.2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료 | 99 |
| 2.3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료 | 99 |
| 3. 신부전 환자의 결핵 치료 | 101 |

V. 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵 105

- | | |
|--|-----|
| 1. HIV 감염인의 결핵 치료 | 108 |
| 1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자 | 108 |
| 1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인 | 109 |
| 1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용 | 110 |
| 1.4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) | 111 |
| 2. HIV 감염인의 잠복결핵감염 | 114 |
| 2.1. 잠복결핵감염의 진단 | 114 |
| 2.2. 잠복결핵감염의 치료 | 114 |

VI. 폐외 결핵 117

- | | |
|--------------|-----|
| 1. 폐외 결핵의 특징 | 119 |
| 2. 결핵성 흉막염 | 122 |
| 3. 기관지 결핵 | 125 |
| 4. 림프절 결핵 | 127 |
| 5. 결핵성 수막염 | 130 |
| 6. 복부 결핵 | 133 |
| 7. 속립성 결핵 | 135 |

8. 골 및 관절 결핵	136
9. 비뇨생식기 결핵	138
10. 결핵성 심낭염	139

VII. 소아청소년 결핵 141

1. 소아청소년 결핵의 특징	143
1.1. 소아 폐결핵	143
1.2. 소아 폐외 결핵	144
1.3. 주산기 결핵	144
1.4. 청소년 결핵	145
2. 소아청소년 결핵의 진단	146
2.1. 증상	146
2.2. 방사선학적 검사	147
2.3. 항산균 도말 및 배양검사	148
2.4. 결핵균 핵산증폭검사	149
2.5. 결핵균 감염 검사 (면역학적 검사)	149
3. 소아청소년 결핵의 치료	152
3.1. 항결핵제의 용량	152
3.2. 소아 결핵 치료 용법	153
3.3. 스테로이드	155
3.4. 추적조사	155
3.5. 항결핵제의 부작용	156
4. 소아청소년 잠복결핵감염	158
4.1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성	158
4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증	159
4.3. 잠복결핵감염 검사 방법	159
4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료	164
5. 비씨지(BCG) 접종	168
5.1. 비씨지 접종의 결핵 예방 효과	168

5.2. 비씨지 접종 의 적응증	169
5.3. 비씨지 접종 방법(피내 접종)	169
5.4. 비씨지 접종 후 경과 및 이상반응	170
5.5. 비씨지의 보관 및 처리	171

VIII. 잠복결핵감염 175

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황	177
2. 잠복결핵감염 진단 방법	179
2.1. 잠복결핵감염 검사의 적응증	179
2.2. 잠복결핵감염 진단방법	179
3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정	184
3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우	184
3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우	186
4. 잠복결핵감염의 치료	189
4.1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간	189
4.2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처	190
4.3. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료	191
4.4. 잠복결핵감염의 재치료	192
4.5. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료	192
5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료	194
5.1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단	194
5.2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료	196
5.3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료	197
6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료	200

IX. 환자 관리 205

1. 결핵환자 신고	207
2. 접촉자 검진(contact investigation)	207

2.1. 결핵환자의 전염성(infectivity)	208
2.2. 접촉자의 결핵감염 위험성	208
2.3. 접촉자의 결핵 발병 위험성	209
2.4. 접촉자 검진 대상자 선정	209
2.5. 접촉자 검진 방법	209
2.6. 2차 접촉자 검진	211
2.7. 신생아의 접촉자 검진	212
2.8. 다제내성 결핵환자와 접촉한 접촉자의 검진	213
3. 결핵환자 관리	214
3.1. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM)사업	214
3.2. 치료 비순응(noncompliance) 결핵환자 관리	215
4. 의료기관에서의 결핵관리	217
4.1. 전염성 결핵 환자 조기 발견	217
4.2. 전염성 결핵환자의 격리	218
4.3. 외래진료실에서 결핵 관리	219
4.4. 의료기관에 근무하는 직원들에 대한 결핵 감염 예방 대책	220

부록

223

1. 비결핵 항산균 폐질환	225
2. 우리나라의 결핵 현황(역학)	233
3. 국가결핵관리사업	238
4. 결핵 진료지침 주요 개정 사항	241
5. 결핵환자신고서식	245

서론

결핵은 인류에게 가장 많은 고통을 주고 있는 전염병으로 세계 보건기구(WHO)의 자료에 따르면 전 세계 인구의 1/3이 결핵균에 감염되어 있으며 2012년 한 해 동안 약 860만 명의 결핵환자가 발생하였습니다.

우리나라의 경우 과거에 비하여 결핵환자가 많이 감소하였으나 결핵은 여전히 가장 중요한 전염병으로 2012년 한해 동안 약 4만 명의 새로운 결핵환자가 신고되어 경제협력개발기구(OECD) 참여 국가 중 가장 높은 결핵 발생률과 사망율을 보이는 불명예를 안고 있습니다.

한 국가에서 결핵을 퇴치하기 위해서는 조기에 결핵환자를 발견하고 완치시켜 결핵균의 전파를 차단하고 비uzzi 예방접종과 잠복결핵감염 치료 등을 통하여 결핵의 발병을 예방해야 합니다.

그러나 결핵은 진단이 어려운 경우가 많고 장기간 치료로 인하여 치료에 실패하는 경우가 많기 때문에 각 국가는 정부 차원에서 결핵관리사업을 수행하고 있으며 각 국가의 실정에 맞게 다양한 형태의 결핵 진료지침을 개발하여 보급하고 있습니다.

우리나라도 우리나라의 현실에 맞는 근거 중심의 결핵 진료지침을 개발하기 위하여 2010년 대한결핵 및 호흡기학회, 대한 감염학회, 한국 소아감염병학회 등 결핵 유관 학회들과 질병관리본부가 협력하여 결핵 진료지침(Korean guidelines for tuberculosis)을 개발하여 2011년 발표하였습니다.

이 후 새로운 결핵의 진단 및 치료방법들이 도입됨에 따라 결핵 진료지침의 일부 수정의 필요성이 제기 되어 2013년 대한결핵 및 호흡기학회 민간공공협력 결핵환자관리 사업단이 중심이 되어 결핵 유관학회 및 질병관리본부가 참여하는 결핵 진료지침 개정위원회를 구성하고 결핵 진료지침 개정사업을 추진하였습니다.

1) 결핵 진료지침 개정위원회

2010년 결핵 진료지침 개발에 참여하였던 대한결핵 및 호흡기학회, 대한 감염학회, 한국 소아감염병학회, 대한 진단검사의학회, 대한 병원감염관리학회, 대한 흉부영상의학회, 질병관리본부에서 추천 받은 결핵 전문가들로 결핵 진료지침 개정위원회를 구성하고 개정사업을 추진하였습니다.

2) 진료지침의 대상 및 범위

본 진료지침은 진료 현장에서 결핵환자를 진료하고 관리하는 의료진을 대상으로 하였습니다.

본 지침의 범위는 초판과 마찬가지로 결핵의 진단, 치료, 예방, 폐외 결핵, 소아청소년 결핵 그리고 환자

관리 등 결핵 환자의 진료와 관리에 필요한 모든 영역들에 대해서 권고안을 제시하였습니다.

3) 진료지침 개정 방법

2011년 발표한 결핵 진료지침 초판의 기본 틀을 유지하면서 최근에 발표된 국외의 결핵 진료지침들과 최근의 연구 결과들을 우리나라의 현실에 맞게 수용 개작(adaptation)하는 방법으로 진료지침을 개정하였습니다.

진료지침의 목적이 결핵환자를 진료할 때 흔히 부딪히는 일반적인 사항들에 대하여 권고안을 제시하는 것이므로 드물게 관찰되는 사항, 병태 생리와 같은 원론적인 내용은 생략하였습니다.

의학용어는 의학용어집 5판(대한의사협회, 2009)을 참고하여 최대한 한글화 하였으나 관행적으로 사용하여 익숙한 용어는 한자용어와 영어를 그대로 사용하였습니다.

4) 근거 수준과 권고 수준의 정의

근거 수준(quality of evidence)이란 특정 의료행위가 어느 정도의 과학적 근거를 가지고 있는지를 나타내는 것이고 권고 수준(strength of the recommendation)이란 이러한 의료행위를 어느 정도의 강도로 권고할 것인가를 나타냅니다. 개정된 지침은 지침 초판에서 채택한 미국흉부학회(ATS)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)

5) 결핵 진료지침 개정 과정

진료지침 개정을 원활히 하기 위하여 주제 별로 5개의 세부 위원회를 구성하여(진단, 치료, 소아청소년 결핵, 잠복결핵감염, 환자 관리) 지침을 개정하였습니다. 각 세부 위원회 별로 세부 위원장 주도하에 결핵 환자 진료에서 논란이 되는 주요 이슈들에 대해서 국외 지침들과 문헌 고찰, 전문가 회의를 통하여 우리나라 현실에 맞는 권고안을 도출하였습니다.

세부 위원장들을 중심으로 구성된 편집위원회에서 각 세부위원회에서 제출한 지침 개정안들의 내용 검토, 중복성 검토, 용어 정리 등을 시행하여 결핵 진료지침 개정안을 완성하였습니다. 진료지침의 부록으로 결핵 환자 진료에 도움이 되는 비결핵항산균 폐질환, 국가 결핵관리사업 및 환자 신고 서식을 수록하였습니다.

6) 주요 개정 사항

결핵의 진단에 있어서 결핵균 핵산증폭검사의 적응증을 확대하였는데 이전 지침에서는 결핵이 의심되거나 도말 검사에서 음성일 때 결핵균 핵산증폭검사를 권고하였으나 개정된 지침에서는 결핵이 의심될 때 도말 검사 및 배양검사와 함께 1회에 한해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하도록 권고하였습니다. 그리고 최근에 사용이 증가되고 있는 Xpert MTB/RIF 검사에 대한 우리나라의 지침을 제시하였습니다. 결핵의 치료에 있어서는 최근에 우리나라에서 생산되기 시작한 항결핵제 복합제(fixed dose combination, FDC) 사용에 대한 지침을 제시하였습니다. 다제내성 결핵 치료 방법은 2011년에 개정된 세계보건기구의 다제내성 결핵 치료 지침을 참고하여 개정하였습니다. 잠복결핵감염에 있어서는 면역저하자의 잠복결핵감염 진단 방법을 수정하였고 장기 이식환자에서의 잠복결핵감염 진단과 치료에 관한 지침을 추가로 제시하였습니다(부록, 결핵 진료지침 주요 개정 사항 단원 참조).

7) 개정된 결핵 진료지침의 승인 및 활용

결핵 진료지침 개정위원회에서 마련한 결핵 진료지침 개정안에 대해 공청회를 개최하여 결핵 진료지침 개정 과정에 참여하지 않은 결핵 전문가들의 의견들을 듣고 이를 반영하여 결핵 진료지침 개정안을 완성하였습니다. 그리고 결핵 진료지침 개정안에 대해 결핵 유관학회 및 단체의 승인을 얻어 개정된 결핵 진료 지침을 발표하게 되었습니다.

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 본 지침이 결핵환자를 진료하는 의료인의 의료 행위를 제한하는 기준이 되어서는 안 됩니다.

8) 지원

본 결핵 진료지침 개정판은 2013년도 국민건강증진기금 민간경상보조사업의 지원으로 이루어졌습니다. 지침 개정에 참여한 위원들은 정부기관, 제약회사, 병원 단체 및 다른 이익단체의 영향을 받지 않았습니다.

2014년 8월

결핵 진료지침 개정위원회

| 결핵 진료지침 개정위원 |

위원장 박재석 (단국대의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

결핵의 진단

위원장 고원중 (성균관의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

위원 류연주 (이화대의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

윤영순 (동국대의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

이혁민 (관동의대, 대한진단검사의학회)

이현주 (서울의대, 대한흉부영상의학회)

김창기 (대한결핵협회)

결핵의 치료

위원장 임재준 (서울의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

위원 전두수 (부산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

권용수 (전남의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

김이형 (경희의대, 대한결핵 및 호흡기학회)

이지연 (국립중앙의료원, 대한결핵 및 호흡기학회)

김성한 (울산의대, 대한감염학회)

소아청소년 결핵

위원장 은병욱 (을지의대, 한국소아감염병학회)

위원 김동호 (한국원자력병원, 한국소아감염병학회)

이택진 (CHA의대, 한국소아감염병학회)

김종현 (가톨릭의대, 한국소아감염병학회)

김예진 (성균관의대, 한국소아감염병학회)

잠복결핵감염

위원장	심태선 (울산의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원	강영애 (연세의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 류지원 (순천향의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 이승헌 (고려의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 이승철 (질병관리본부)

환자 관리

위원장	김양기 (순천향의대, 대한결핵 및 호흡기학회)
위 원	박재석 (단국의대, 대한결핵 및 호흡기학회) 기현균 (건국의대, 대한병원감염관리학회) 진혜영 (아주대, 대한병원감염관리학회) 이연경 (질병관리본부)
간 사	함진실 (PPM 사업단, 대한결핵 및 호흡기학회)

약어 목록(List of abbreviation)

항결핵제

이소니아지드(isoniazid, INH, H)
리팜핀(rifampin, rifampicin, RIF, R)
에탐부톨(ethambutol, E)
피라진아미드(pyrazinamide, PZA, Z)
스트렙토마이신(streptomycin, S)
카나마이신(kanamycin, Km)
아미카신(amikacin, Amk)
시클로세린(cycloserine, Cs)
프로치온아미드(prothionamide, Pto)
파스(p-aminosalicylic acid, PAS)
레보플록사신(levofloxacin, Lfx)
목시플록사신(moxifloxacin, Mfx)
오플록사신(ofloxacin, Ofx)
리파부틴(rifabutin, Rfb)
카프레오마이신(capreomycin, CPM)
리네졸리드(linezolid, Lzd)

기타

면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)
비결핵항산균(nontuberculous mycobacterium, NTM)
사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)
인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)
잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)
투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)
항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)

Adenosine deaminase (ADA)

Private-public mix (PPM)

결핵 진료지침 권고 요약

I. 결핵의 진단

1. 결핵의 증상

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

2. 흉부 X선 검사

- 흉부 X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만(IA), 흉부 X선 검사 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(II).
- 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 사진과 비교하여 보아야 한다(II A).
- 흉부 X선 검사에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(III A).

3. 검사실 진단

3.1. 항산균 도말 검사

- 폐결핵이 의심되는 환자는 객담을 최소한 2회, 가능한 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA).
- 항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성 결과는 24시간 이내에 통보하여야 한다(III A).

3.2. 항산균 배양검사

- 결핵균검사를 위해 의뢰된 검체는 항산균 도말 및 배양검사를 동시에 시행하여야 한다(IA).
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(II A).
- 항산균 증식이 확인되면 신속하게 결핵균과 비결핵 항산균 감별검사를 시행하여 결과를 통보하여야 한다(III A).

3.3. 결핵균 핵산증폭검사

- 결핵균 핵산증폭검사는 결핵이 의심될 때 도말 및 배양 검사와 함께 1회에 한해 시행을 권고한다(III A).

3.4. 약제 감수성검사

3.4.1. 전통적인 방법

- 모든 결핵환자의 첫 배양분리균주에 대해 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 실시하여야 한다(IA).
- 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 약제 감수성검사를 다시 시행하여야 한다(IA).
- 신속내성검사, Xpert MTB/RIF 혹은 액체배지 감수성검사서 약제 내성이 검출된 경우 주요 일차, 이차 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다(III A).

3.4.2 신속내성검사

- 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 도말 양성 검체 혹은 배양된 결핵균주를 대상으로 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하는 것을 권고한다(III A).

3.5. Xpert MTB/RIF

- 재치료와 같이 다제내성 결핵의 가능성이 높은 경우 초기진단 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다(III B).
- 중증결핵이나 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인에서 발생한 결핵처럼 약제내성여부를 신속하게 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(III B).
- 리팜핀 내성 가능성이 낮은 상황에서 내성으로 나오면 다른 감수성 검사법으로 확인한다(III B).

4. 조직학적 진단

- 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것을 권고한다(III A).

5. 기타 검사

5.1. 흉부 전산화 단층촬영

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

5.2. 면역학적 진단(결핵감염검사)

- 결핵감염검사인 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사는 활동성 결핵과 결핵감염을 감별할 수 없으므로 활동성 결핵의 진단을 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다(II).
- 결핵균 검사가 음성이고 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 진단이 어려운 경우 결핵감염검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다(II).

II. 결핵의 치료

3. 결핵 초치료

- 결핵 초치료의 표준처방은 2HRZE/4HR(E)이다(IIA). 약제감수성 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 중단을 고려한다(IIIB).
- 결핵 초치료 환자에서 치료 시작 시 흉부 X선에서 공동이 있고 치료 2개월 후 시행한 객담 배양 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다(IIIB).

3.2. 치료 중 경과 관찰

3.2.1. 치료 전 검사

- 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고, 시력 검사 등의 기저검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 전에 일반혈액검사, 간기능, 신장기능검사 등을 확인하고, 가임여성의 경우 임신 여부를 확인하여야 한다(IIIA).

3.2.2. 추구 검사

3.2.2.1. 객담검사 및 약제 감수성 검사

- 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우 치료 시작 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성으로 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고, 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양 검사를 추가로 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 시작 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제 감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA).
- 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해 약제 감수성검사를 추가로 시행하여야 한다(IIIA).

3.2.2.2. 흉부 X선 검사

- 흉부 X선 검사 단독으로 치료 반응을 평가하지 않는다(II).

4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법

- 증상의 유무와 관계없이 혈청 알라닌아미노전달효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상 증가했거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 의심되는 항결핵제들을 중단해야 한다(III A).
- 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀의 과민반응이 가장 가능성 있는 원인이므로 리팜핀을 중단하고 주기적으로 혈소판 수치를 검사해야 하며 정상으로 회복되더라도 리팜핀을 재투여 하지 말아야 한다(III A).
- 피라진아미드에 의한 관절통은 투약을 계속하면서 비스테로이드 소염제를 투여할 수 있으나 통풍이 발생하면 피라진아미드를 중단하여야 한다(III A).

III. 결핵 재치료 및 약제내성 결핵의 치료

1. 결핵의 재치료

1.1. 재발 결핵의 치료

- 과거에 원칙대로 결핵 초치료를 시행하고 치료를 종결한 후에 결핵이 재발한 경우 과거에 치료했던 약제로 재치료를 시행한다(III A).
- 초치료 종결 후 2년 이내에 재발한 경우 재치료 기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(III A).
- 결핵균이 동정되면 신속내성검사를 시행하여 다제내성 결핵 여부를 빨리 확인하고, 이 결과에 따라 처방을 재조정하는 것을 권고한다(III A).

1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료

- 치료 실패의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(III A).
- 치료 실패가 발생하면 일차 항결핵제와 이차 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 시행하고, 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속내성검사를 하여야 한다(III A).
- 치료 실패 후 재치료 처방에 새로운 항결핵제를 한가지씩 추가하지 않아야 한다(III E).
- 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(III A).

2. 다제내성 결핵 이외 억제내성 결핵의 치료

2.1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료

- 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(REZ)를 유지하여 6-9개월간 치료한다(IIIa).
- 병변의 범위가 넓고 심한 경우 퀴놀론계 약제를 추가하는 것을 고려한다(IIIb).
- 초치료 표준요법(HREZ)으로 치료를 시작한 후 피라진아미드를 중단한 시점에서 이소니아지드 단독내성으로 확인되면 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨(RE)을 사용하여 총 12개월간 치료하는 것을 고려한다(IIIb).

2.2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료

- 리팜핀을 중단하고 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드와 퀴놀론을 사용하여 총 12-18개월간 치료한다(PZA는 2개월 이상 사용한다)(IIIa).
- 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제를 함께 사용하는 것을 고려한다(IIIb).

3. 다제내성(multidrug-resistant: MDR) 결핵의 치료

3.1. 치료의 일반 원칙

- 효과있는 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 억제내성검사를 동시에 고려해야 한다(IIIa).
- 약제를 선정할 때 억제내성검사를 참조해야 하지만, 에탐부톨, 피라진아미드, 제 4군, 5군에 포함된 약제에 대한 억제내성검사는 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다(IIIe).
- 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여야 한다(IIIa).
- 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한가지만 추가해서는 안된다(IIIe).
- 다제내성 결핵의 치료는 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(IIIa).

3.2. 치료 처방의 구성

- 집중치료기 처방은 효과 있는 2차 항결핵제 4가지(주사제 포함)와 피라진아미드로 구성한다(IIIa).
- 치료 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제, 주사제, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야 하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다(IIIa).
- 퀴놀론계 약제는 반드시 사용해야 하며, 레보플록사신 혹은 목시플록사신을 우선적으로 사용한다(IIIa).
- 프로치온아미드를 반드시 사용한다(IIIa).
- 에탐부톨은 감수성을 보일 경우 사용할 수 있지만, 효과적인 약제에 포함시키지 않는다(IIIa).

3.3. 치료 기간

- 집중치료기는 최소 8개월을 권고한다(III A).
- 총 치료기간은 과거 다제내성결핵 치료력이 없는 환자에서 최소 20개월을 권고한다(III A).

3.4. 다제내성 결핵의 수술적 치료

- 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 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 12-24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다(III A).

4. 광범위 약제내성 결핵의 치료

- 광범위 약제내성 결핵은 경험이 많은 전문가가 치료하는 것을 권고한다(III A).
- 다제내성 결핵 및 광범위 약제내성 결핵의 치료 실패로 인한 만성 배균자의 경우 의료진, 환자, 가족의 동의 후 결핵 치료를 중단하고 보존적 치료를 유지하는 것을 고려한다(III B).

IV. 특수한 상황에서의 결핵 치료

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료

- 결핵 치료 전 가임 여성에 대해 임신 여부 및 임신 계획을 확인하여야 한다(III A).
- 임신한 결핵환자의 초치료 시 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드의 표준치료 (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).

2. 간 질환 환자의 결핵 치료

- 간질환 환자에서 결핵 치료 시 간질환 및 결핵의 중증도에 따라 항결핵제를 선택한다(III A).
- 간손상이 심하지 않은 만성 간질환이 있는 결핵 환자는 간기능을 정기적으로 주의 깊게 관찰하면서 9개월 간 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).

3. 신부전 환자의 결핵 치료

- 신기능 저하가 있는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 및 목시플록사신은 용량 조절 및 투여 간격의 변화 없이 사용가능하며 기타 약제의 경우 신장 기능에 따라 투약 간격을 늘리거나 일일 투여량을 변경한다(III A).
- 투석 중인 환자는 모든 항결핵제를 투석 직후 투여한다(III A).

V. 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵

1. HIV 감염인의 결핵 치료

- HIV 감염인에서 발생한 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 환자에서의 결핵 치료와 동일하다(IA).
- HIV 감염인에서 결핵이 진단되었을 경우에는 즉시 결핵치료를 시작한다(IA).
- 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 ART (anti-retroviral therapy)를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4림프구수 $<50/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2주 이내에 ART를 시작하고(IA), CD4림프구수 $\geq 50/\text{mm}^3$ 이면서 임상적으로 심한 질환의 경우는 2-4주 이내에 ART를 시작하고(II B), 그렇지 않은 경우는 2-4주 이후로 ART를 미룰 수 있지만 8-12주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다(II B). 단, 결핵성 수막염의 경우에는 ART 시작 시기에 논란이 있어 8주 이후에 ART를 시작하는 것을 권고한다(II B).

1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용

- Rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 결핵 치료약제로 포함하는 것을 권고한다(II A).
- Protease inhibitor (PI)를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 약제 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 약제 상호작용이 적은 리파부틴의 사용이 더 선호되며(II A), 리팜핀을 PI, etravirine, rilpivirine과 동시에 투여하는 것은 권고하지 않는다(III E).
- Rifapentine은 CYP3A4 효소를 유도하기 때문에 항바이러스제 대사에 큰 영향을 주므로 항바이러스제를 투여 받고 있는 경우는 권고하지 않는다(III D).
- 비뉴클레오사이드 역전사효소억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)와 리팜핀 사이에는 약제 상호 작용이 드물게 발생하기 때문에 결핵 치료를 시행 받고 있는 HIV 환자에서 NNRTI를

포함한 ART를 시행하는 것이 더 선호되며, NNRTI를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 리팜핀의 사용을 고려할 수 있다(IIIb).

1.4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

- 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)이 발생하더라도 결핵 치료와 ART는 지속적으로 유지되어야 한다(IIIa).
- IRIS의 증상이 경미한 경우에는 비스테로이드 소염제를 사용하고, 증상이 심한 경우에는 스테로이드를 사용하는 것을 고려한다(IIIb).

2. HIV 감염인의 잠복결핵감염

- HIV 감염인은 잠복결핵 감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다(IIa).
- TST에서 5 mm 이상의 경계를 보이면 양성으로 판정한다. 만약 검사시기의 CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 미만이고 검사결과가 음성이었다면, CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복하는 것을 고려한다(IIIb).
- HIV 감염인에서 결핵감염검사 양성이고 활동성결핵이 아니고 결핵의 과거력이 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다(IA).
- LTBI에 대한 치료법으로 이소니아지드 9개월요법을 권고한다(IA). 이소니아지드 부작용으로 투여가 어렵거나, 이소니아지드 내성균에 감염된 전염성결핵환자와 접촉을 한 경우에는 리팜핀 4-6개월요법을 고려한다(IIIb).

VI. 폐외 결핵

1. 폐외 결핵의 특징

- 폐외 결핵의 진단을 위해 조직 검사를 시행할 때 멸균 식염수에 담아 조직배양을 의뢰하여야 한다(IIIa).

2. 결핵성 흉막염

- 일측성 흉수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIb).
- 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양 검사를 시행해야 한다(IIa).

- 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).
- 결핵성 흉막염은 폐결핵과 동일하게 6개월 단기 치료가 권고된다(IIA).
- 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(IIc).

3. 기관지 결핵

- 기관지 결핵에서 기관지 협착의 예방을 위해 조기 진단과 치료가 중요하다(IIIA).
- 모든 기관지 결핵 환자에서 일률적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(IIID), 주기관지를 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).

4. 림프절 결핵

- 림프절 결핵을 진단하기 위해서 세침흡인 등으로 검체를 얻고 병리검사와 함께 배양검사를 시행하며, 결핵균이 배양된 경우는 약제 감수성검사를 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 배양 검사를 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).

5. 결핵성 수막염

- 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 mL이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 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 결핵균 핵산

증폭검사(TB-PCR)가 권고된다(IIA). 그러나, TB-PCR의 낮은 민감도로 인하여 결핵성 뇌수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(III).

- 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량이 권고된다(IIIB).
- 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 처방하고, 약제 감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것이 권고된다(IIIB).
- 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용은 권고된다(IA).

6. 복부 결핵

- 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검이 권고된다(IIIB).
- 결핵성 복막염과 장결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

7. 속립성 결핵

- 속립성 결핵은 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

8. 골 및 관절 결핵

- 골 및 관절 결핵은 9-12개월의 치료가 권고된다(IIA).
- 골 및 관절 결핵 치료 중 약제에 반응이 없고 감염이 진행하는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다(IIIB).

9. 비뇨생식기 결핵

- 비뇨생식기 결핵 치료기간은 폐결핵과 같이 6개월이 권고된다(IIA).

10. 결핵성 심낭염

- 결핵성 심낭염은 6개월 표준치료가 권고된다(IIA).
- 결핵성 심낭염에서 스테로이드 보조요법이 권고된다(IA).

VII. 소아청소년 결핵

2. 소아청소년 결핵의 진단

2.1. 증상

- 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(III A).

2.2. 방사선학적 검사

- 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, TST와 더불어, 흉부 X선 검사는 소아 결핵 진단에 필수적인 검사이다(IA).
- 흉부 X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며, 흉부 X선 소견으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다(II).
- 폐결핵이 의심되지만 흉부 X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(III B).

2.3. 항산균 도말 및 배양검사

- 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부 X선 검사 상 결핵이 의심될 경우 객담 항산균 검사를 적극적으로 시행해야 한다(III A).
- 소아 연령에 따라 객담 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다.
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(II A).

2.5. 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.

3. 소아청소년 결핵의 치료

- 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(III A).

4. 소아청소년 잠복결핵감염

4.2. 잠복결핵감염 검사의 적응증

- LTBI 검사는 활동성 호흡기 결핵 환자와 접촉력이 있거나 면역저하와 같이 결핵 발병의 위험성이 큰 사람들에게 한하여 시행한다(IIA).

4.3. 잠복결핵감염 검사 방법

4.3.1. 투베르쿨린 검사

- 2 TU의 PPD RT 23을 피내 주사하고 48-72시간 후에 판독한다.
- TST 판독 시 과거 1세 이전에 접종한 비씨지 접종력은 고려하지 않는다.
- 판독기준은 경결이 10 mm 이상이면 양성으로 판독한다. 단, 접촉자 검진시 경결이 10 mm 미만이어도 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하였으면 양전으로 판정하는 경우가 있다(본문 참조). 또한 비씨지를 접종받지 않은 신생아의 경우 경결이 5 mm 이상이면 양성으로 판독한다.
- 3개월 미만의 영아에서는 감염이 있더라도 TST 결과가 음성으로 나올 가능성이 높다는 점을 숙지해야 한다.

4.3.2. 인터페론감마 분비검사(IGRA)

- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IIID).
- 5-18세 소아청소년에서 결핵균에 대한 감염 검사로 특별한 상황을 제외하고 IGRA 단독 사용은 권하지 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(IIIA).

4.4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료

4.4.1. 소아청소년 잠복결핵감염 치료의 적응증

- 5세 미만의 연령에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진 시 TST로 LTBI를 검사하고 양성이면 치료한다.
- 5-18세 소아청소년에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진 시와 면역 저하자의 검사에서 TST 혹은 IGRA 중 한 가지라도 양성이면 LTBI로 진단하고 치료한다.

4.4.2. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법

- 18세 이하의 연령에서는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법도 사용할 수 있다(IIIB).

- HIV 감염이 있는 경우에는 이소니아지드 9개월 요법을 권고한다(IA).

5. 비씨지(BCG) 접종

5.2. 비씨지接种의 적응증

- 생후 4주 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염, 임신, TST 양성자에서는 비씨지 접종을 시행하지 않는다.
- 심한 피부 질환, 발열, 중등도 이상의 급성 질환, 영양 장애가 있을 경우 비씨지 접종을 연기한다.

5.3. 비씨지接种 방법(피내接种)

- 접종 방법 중에서 피내 주사가 투여되는 접종량이 일정하고 정확하기에 가장 신뢰할 수 있는 방법이다(IIA).
- 접종 방법으로 비씨지 용액 0.05 mL(1세 이후 0.1 mL)를 삼각근 부위 피내에 주사하여 5-7 mm의 팽진이 형성되도록 한다.

5.4. 비씨지接种 후 경과 및 이상반응

- 광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내接种 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응이며 대부분 자연 치유되며 약제투여는 권고하지 않는다. 경우에 따라 배농 또는 절제를 고려한다(IIIB).

5.5. 비씨지의 보관 및 처리

- 반드시 냉장상태로 보관 또는 운송해야 한다.
- 사용한 후 남은 용해된 백신은 보관하지 말고 버리도록 한다.

VIII. 잠복결핵감염

2. 잠복결핵감염 진단 방법

2.1. 잠복결핵감염 검사의 적응증

- ITBI 검사는 전염성 결핵 환자의 접촉자, 결핵 발병의 위험이 높은 군, 결핵균 감염의 위험성이 높은 의료인에서 시행하며 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 권고하지 않는다.

- 과거에 활동성 결핵 혹은 LTBI로 치료한 환자 혹은 LTBI 검사 양성으로 확인되었던 자에서 LTBI 검사는 유용하지 않으므로 시행하지 않는다.

2.2. 잠복결핵감염 진단방법

- LTBI는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI 검사로 진단한다.
- 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취, 진찰, 흉부 X선을 촬영하며, 결핵이 의심되는 증상 및 흉부 X선 소견이 있으면 세균학적 검사 등 추가 검사를 시행한다.
- 정상면역인에서는 TST가 LTBI 진단의 기본검사이나(IIA), IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사도 사용 가능하다(IIIB).
- TST 양성 기준은 비씨지 접종력, 기저면역상태와 무관하게 경결의 크기 10 mm 이상이다. 단 HIV 감염인에서는 예외로 5 mm 이상을 양성으로 판정한다.
- 면역저하자에서는 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다.
- 결핵 발병 위험군에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우 LTBI 검사 없이 LTBI로 진단한다.

3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정

3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다(결핵발병 고위험군).
 - HIV 감염인(IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIIB)
 - 모든 연령에서 최근 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 양전이 확인된 경우)
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 고려한다(결핵발병 중등도 위험군).
 - 규폐증(II)
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(IIIB) (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIIB)
 - 당뇨병(IIIB)
 - 두경부암 및 혈액암

- 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIIb)
- 비정상 흉부 X선: 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변(IIIb)
- 흉부 X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI 치료를 시행한다(IIA).
 - HIV 감염인
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- 흉부 X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과가 음성이라도 LTBI 치료를 고려한다(IIIb).
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자 (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전
 - 당뇨병
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자

3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

- LTBI 검사 결과와 무관하게 (접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
 - HIV 감염인(IIA).
- 첫 TST 가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료지속 여부를 결정한다.
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI 로 판명되면 치료를 시행한다.
 - 35세 이하
 - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIIb)
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자 (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)(IIIb)
 - 만성신부전(IIIb)
 - 당뇨병(IIIb)
 - 두경부암 및 혈액암

- 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIIB)
- 규폐증(II)

4. 잠복결핵감염의 치료

- LTBI 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다.
- LTBI 표준치료는 이소니아지드(5 mg/kg/일, 최대 300 mg/일) 9개월 요법(9H)을 권고하나(IA), 리팜핀 4개월 요법(4R, IIB) 및 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIB)도 선택적으로 고려할 수 있다.
- 최근 전염성결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택시 전염원(index case)의 약제감수성검사 결과를 참고한다.
- LTBI 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성의 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA).
- LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발생하면 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(IIIA).

5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료

5.1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단

- 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 흉부 X선을 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 10 mm 이상이다.
- 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(IIIA).

5.2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료

- 기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나(IIIA), 항결핵 치료 반응이 양호하고, 중증 결핵이 아니며 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 시작을 고려할 수 있다(IIIB).
- 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 경우에는 새로운 결핵감염이 의심되는 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(III A).
- LTBI의 치료법은 일반 LTBI 치료 대상자들과 동일하다.

5.3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료

- TNF 길항제 사용 중 결핵 발병 여부를 세심히 관찰하여야 한다(II A).
- TNF 길항제 사용 중 전염성 결핵환자와 접촉 시 활동성 결핵 및 LTBI (기저검사가 음성인 경우)에 대한 검사를 하여야 한다(II A).
- TNF 길항제 사용 중 접촉자 검진은 면역저하환자에 준하여 시행한다. TST 음성인 경우 8주 후에 TST 반복 시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다.
- 결핵이 발병하면 TNF 길항제 치료를 중지하고 결핵치료를 시행한다(III A). 결핵균 양성이면 반드시 약제감수성 검사를 시행한다.
- 성공적 결핵치료 종료 후 TNF 길항제를 다시 사용하는 것을 고려한다(III B). 결핵 치료 반응이 양호하거나 약제 감수성이 확인되면 집중치료기 이후부터 TNF 길항제 재사용 할 수 있다(III C).

6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

- 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI 에 대한 검사를 시행하여야 한다(III B).
- 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부 X선을 촬영하며, 활동성 결핵이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행한다(II A).
- 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 병합사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다.
- 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI 로 간주하고 치료한다(III A).
- 과거에 적절하게 항결핵 치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵 감염이 의심되지 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(III A).
- LTBI 치료는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나, 이식 전 면역억제제를 사용하기 전에 치료완료 할 경우

리팜핀 4개월 요법 및 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신 25-50 mg/일을 같이 복용한다(III A).

IX. 환자 관리

1. 결핵환자 신고

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 질병보건통합관리시스템에 직접 신고하거나 결핵환자등 신고 보고서를 작성하여 팩스로 관할 보건소로 송부하여야 한다.

2. 접촉자 검진(contact investigation)

- 호흡기 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(II A).

3. 결핵환자 관리

- 결핵 환자를 진료하는 의료기관과 의료인은 결핵 환자 관리를 위한 국가 결핵관리사업에 협조하여야 한다.
- 민간 의료기관에서 치료 중인 호흡기 결핵환자 중에서 치료 비순응 환자는 환자 거주지 보건소에 통보하고 보건당국은 민간 의료기관과 협력하여 치료 비순응 원인을 해결하여 치료 순응도를 높여야 한다.

4. 의료기관에서의 결핵관리

4.2. 전염성 결핵환자의 격리

- 결핵환자를 입원 진료하는 의료기관은 공기 매개성 전염병의 전파를 차단할 수 있는 격리 병실을 갖추어야 한다(III A).
- 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리조치 하여야 한다(III A).
- 격리 치료 중인 도말 양성 결핵환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2 주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 추구 객담 도말검사서에서 음전(negative conversion)이 되어야 한다(III A).
- 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사서에서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리치료 할 수 있다(III B).

- 다제내성과 광범위 약제내성 결핵환자의 경우 도말 음전 될 때까지 입원격리를 고려하여야 한다.
- 의료진은 환자에게 전염성 결핵이 의심되는 경우 적절한 호흡기보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다.

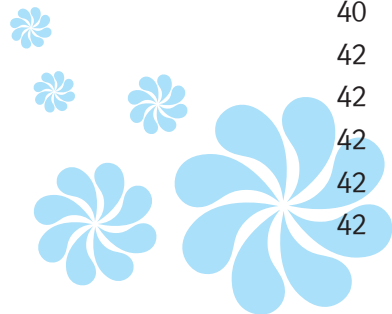
4.4. 의료기관에 근무하는 직원들에 대한 결핵 감염 예방 대책

- 결핵환자에 노출될 가능성이 높거나 결핵환자를 직접 진료하거나 간호하는 부서의 직원은 정기적인 결핵 검진을 받아야 한다(ⅢA).
- 결핵균에 노출될 위험이 높은 검사를 시행하는 직원은 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(ⅢA).

I. 결핵의 진단

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 결핵의 증상	23
2. 흉부 X선 검사	25
3. 검사실 진단	27
3.1. 항산균 도말 검사	27
3.2. 항산균 배양검사	29
3.3. 결핵균 핵산증폭검사	30
3.4. 억제 감수성검사	32
3.4.1. 전통적인 방법	32
3.4.2. 신속내성검사	33
3.5. Xpert MTB/RIF	35
4. 조직학적 진단	37
5. 기타 검사	38
5.1. 흉부 전산화 단층촬영	38
5.2. 면역학적 진단(결핵감염검사)	39
5.2.1. 투베르쿨린 검사	40
5.2.2. 인터페론감마 분비검사	40
6. 폐결핵의 진단 과정	42
6.1. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우	42
6.2. 도말 양성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우	42
6.3. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우	42
6.4. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우	42



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 배양검사의 경우 많은 시간이 소요되기 때문에 임상 소견과 방사선 소견, 그리고 여러 가지 검사 방법 들을 종합하여 진단하게 된다. 따라서 결핵의 진단에 도움이 되는 흉부 X선 검사, 항산균 도말검사, 배양검사, 분자유전학 검사, 약제 감수성검사들을 살펴보고, 도말 양성 및 도말 음성 폐결핵의 진단방법을 살펴보고자 한다. 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 시행하여야 한다(III A).
- 임상 소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵 환자와의 접촉 여부에 대해서 물어 보아야 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, 야간발한(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.² 따라서, 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호

흡기 증상이 있으면 결핵의 가능성을 고려하여 이에 대한 검사를 시행하여야 한다.³ 임상소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵환자와의 접촉 여부에 대해서 물어 보아야 한다.

참고문헌

1. Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis* 2008;47:1277-83.
2. Brändli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65:97-105.
3. Lawson L, Yassin MA, Thacher TD, Olatunji OO, Lawson JO, Akingbogun TI, et al. Clinical presentation of adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV infection in Nigeria. *Scand J Infect Dis* 2008;40:30-5.

2. 흉부 X선 검사

권고요약

- 흉부 X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만(IA), 흉부 X선 검사 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(ID).
- 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 사진과 비교하여 보아야 한다(IIA).
- 흉부 X선 검사에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(IIIA).

흉부 X선 검사는 호흡기 증상이 있는 경우 결핵을 진단하기 위한 첫 번째 검사이다. 흉부 X선 검사는 결핵의 진단과 병의 경과를 평가하는데 유용하며, 폐결핵이 아닌 다른 질환과의 감별진단에도 도움이 된다. 하지만 전문가끼리 같은 사진을 볼 때 판독소견의 차이(inter-observer inconsistency)가 비교적 크고 동일한 사진을 동일한 전문가가 수개월 후에 다시 판독했을 때 차이(intra-observer inconsistency)가 높다는 제한점이 있다.^{1,2} 따라서 흉부 X선 검사만으로 결핵을 진단하는 데는 주의를 요한다.

폐결핵의 흉부 X선 소견은 일차 결핵(primary tuberculosis)과 이차 결핵(post-primary tuberculosis)이 다르다.³⁻⁹ 일차 결핵 또는 초감염 결핵은 주로 상엽 전분절, 중엽 또는 하엽의 흉막 직하 말초 폐야에 경화가 나타나며 폐문부나 종격동의 림프절 비대가 동반된다. 무기폐와 흉수도 비교적 흔하게 나타난다. 속립성 결핵도 이차 결핵보다 흔히 발생한다. 환자는 증상이 경미하여 모르고 지나가는 경우도 많으며 반흔 또는 석회화가 남기도 한다. 이차 결핵은 이전 일차 결핵의 잠복성 병소의 재활성화에 의해 발생하므로 재활성화 결핵(reactivation tuberculosis)이라고도 한다. 주로 상엽의 침분절 또는 후분절, 하엽의 상분절에 경계가 불명확한 증가음영으로 나타나며 주위 위성결절들로 파급되고 시간이 지나면서 뚜렷한 결절성 병변으로 진행하며 공동을 형성한다. 이러한 병변은 치유되면서 병변이 소실되거나 섬유화 또는 석회화를 남길 수 있다.^{1,2,10}

폐결핵의 흉부 X선 소견은 환자의 면역 상태와 관계가 깊은 것으로 알려져 있다.³⁻⁵ 후천성면역결핍증후군, 당뇨병, 만성신부전, 스테로이드 투여 환자 등 면역력이 저하된 환자에서는 비전형적인 흉부 X선 소견을 보일 수 있으며 폐 경화와 림프절 비대 등 일차 결핵과 비슷한 양상을 보인다. 폐결핵 환자의 1/3까지 비전형적인 방사선학적 소견을 보일 수 있으며, 초기에 종종 폐렴으로 오인하여 항생제 치료를 하게 된다. 흉부 X선 검사에서 폐렴이 의심되어 적절한 항생제 치료를 했음에도 불구하고 흉부 X선 검사에서 병변이 지속되거나 재발하는 경우 폐결핵을 의심하고 객담 결핵균 검사와 같은 추가적인 검사를 시행하여야 한다.

흉부 X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만 결핵의 활동성 유무를 흉부 X선 검사만으로는 평가하기에

는 제한적이다. 그러므로 흉부 X선 소견상 활동성 결핵이 의심되는 병변(폐상부나 폐침부의 증가된 음영과 공동형성 등)이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 검사와 비교하여 보아야 하고 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다.

과거 결핵 앓은 흉터로 현재 결핵 상태가 아닌 비활동성 결핵(inactive tuberculosis)의 진단은 6개월간 흉부 X선 검사에서 변화가 없으며 객담검사서 결핵균 음성인 경우로 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. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Müller NL, FitzGerald JM. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J* 1994;45:101-7.
3. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:834-44.
4. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology* 1999;210:307-22.
5. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-5.
6. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
7. Jones BE, Ryu R, Yang Z, Cave MD, Pogoda JM, Otaya M, et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1270-3.
8. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA* 2005;293:2740-5.
9. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:753-8.
10. 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. 검사실 진단

1. 항산균 도말 검사

권고요약

- 폐결핵이 의심되는 환자는 객담을 최소한 2회, 가능한 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA).
- 항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성 결과는 24시간 이내에 통보하여야 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 carbol fuchsin을 사용한 Ziehl-Neelsen (ZN) 염색 및 Kinyoun 염색과 형광 염료를 사용한 형광 염색이 있다. ZN 염색은 현미경을 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 비교시 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 검출한다². 그러나 최근의 연구 결과에 의하면 2회의 즉석 객담을 기존의 방법과 비교하였을 때, 결핵 진단의 민감도와 특이도가 기존과 큰 차이를 보이지 않았고, 검사 나오울까지 고려하면 경우에 따라서는 2회의 객담 채취도 유용하다는 보고가 있어,^{3,4} 폐결핵이 의심되는 환자는 최소한 2회 가능한 3회의 객담 검체(즉석 및 재가 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. 재가 채담도 가능하면 빨리 병원에 검체를 제출하며, 바로 가져올 수 없는 경우에 한해 냉장고에 보관한다. 병의원 혹은 보건소에 가져올 때는 객담통을 종이로 감싸서 햇빛에 노출이 되지 않도록 한다.

치료를 시작하지 않은 상태에서 채담 시 감염위험이 있으므로 즉석 채담 시에는 외부와 환기가 잘되는 채담

실에서 실시하여야 한다. 채담실이 없을 경우 그리고 재가 채담 시에는 주위에 사람이 없고 환기가 잘되는 장소 (건물 밖)에서 시행하여야 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 통보하여야 한다(III A). 그런데 도말검사는 결핵균뿐만 아니라 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)도 양성으로 나올 수 있으므로⁵ 도말 양성이지만 방사선학적으로 비결핵 항산균 폐질환이 의심될 경우에는 배양검사 결과를 기다리기 전에 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 조기에 결핵균과 비결핵 항산균을 감별하여야 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.
5. Koh WJ, Yu CM, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1001-7.

2. 항산균 배양검사

권고요약

- 결핵균검사를 위해 의뢰된 검체는 항산균 도말 및 배양검사를 동시에 시행하여야 한다(IA).
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(IIA).
- 항산균 증식이 확인되면 신속하게 결핵균과 비결핵 항산균 감별검사를 시행하여 결과를 통보하여야 한다(IIIA).

결핵균 배양검사는 결핵을 확진하기 위한 가장 중요한 검사이다¹. 배양검사는 결핵균을 분리, 동정함으로써 1) 결핵을 확진하고, 2) 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행할 수 있고, 3) 역학적 연구에 도움을 줄 수 있다는 장점이 있는 반면 다른 검사방법에 비해 결과를 얻는데 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 감염부위에 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 나뉘는데 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 한다². 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)와 BacT/ALERT (bioMerieux)와 같은 상품화된 액체배양시스템의 사용이 늘고 있다. 액체배지 배양법은 2주 정도가 지나면 결핵균의 배양 여부를 알 수 있으므로 고체배지에 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 액체배지를 동시에 이용하는 것을 권고한다.

국내 항산균 배양 양성 중 비결핵 항산균의 비율이 증가하고 있으므로 동정을 통해 배양된 균이 결핵균인지 비결핵 항산균인지 구별해서 통보하여야 한다. 과거에는 고체배지에 자란 균집락의 형태를 관찰하거나 생화학적 성상을 이용하여 동정하였으나, 최근 분자생물학적 검사법이나 항원검출법과 같은 신속 동정법을 이용하는

경우가 많다. 전통적인 동정법은 표준화가 힘들고 검사기간이 긴 경우가 많아서 권고하지 않는다. 검사실은 배양된 균주를 6개월간 보관하여 약제 감수성검사 등 추가적인 검사에 대비하는 것을 권고한다. 비결핵 항산균으로 확인된 경우에도 임상적으로 중요한 경우 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. 결핵균 핵산증폭검사

권고요약

- 결핵균 핵산증폭검사는 결핵이 의심될 때 도말 및 배양 검사와 함께 1회에 한해 시행을 권고한다 (III A).

결핵균 핵산증폭검사는 결핵균에만 특이하게 존재하는 핵산(DNA)을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 증폭하여 확인하는 분자생물학적 검사이다. 분자생물학검사가 기존의 도말과 배양 검사를 전적으로 대체할 수는 없지만 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧으며, 도말검사보다 높은 민감도를 보이는 등의 장점이 있으므로 유용한 보조검사로 활용될 수 있다¹. 그러나 결핵균 도말검사에 비해 비용이 많이 들고 제품마다 민감도와 특이도가 다양하므로 기존의 도말과 배양검사를 대체할 수 없고 보조적인 진단 수단으로 이용되어야 한다.

결핵균 핵산증폭검사는 결핵이 의심되는 모든 환자에서 1회에 한해 검사를 권장하며, 다음의 경우는 반드시 시행해야 한다. 다만 결핵균 핵산증폭검사서 위양성의 가능성도 있기 때문에 결핵이 의심되지 않는 경우 핵산증폭검사를 시행하는 것은 권고하지 않는다.¹ 첫번째로 임상적으로 폐결핵이 의심되거나 객담 도말 결과가 음성인 환자의 객담이나 기관지 세척액에서 신속하게 결핵 여부를 확인하고자 할 때 권고한다. 도말양성 객담에

서 결핵균 핵산증폭검사가 결핵균을 검출하는 민감도와 특이도는 90-100%로 매우 높으나, 도말음성 객담에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 상대적으로 낮다.² 따라서, 폐결핵이 의심되나 도말 결과가 음성인 환자에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 결과가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나, 결과가 음성일지라도 폐결핵을 진단에서 배제할 수는 없다.

두 번째로, 항산균 도말검사가 양성이지만 임상 소견과 방사선 소견상 폐결핵의 가능성이 크지 않고 비결핵 항산균의 가능성이 있으면 도말양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 신속하게 결핵균 여부를 확인하고자 할 때 권고한다. 최근 객담에서 비결핵 항산균이 검출되는 경우가 많으므로 도말양성을 보인 검체에서 결핵균 핵산증폭검사가 음성이면 비결핵 항산균을 의심할 수 있다(부록. 비결핵 항산균 폐질환 단원 참조).

폐외 결핵의 진단을 위한 결핵균 핵산증폭검사의 유용성에 대해서는 아직 결론을 내기 위한 자료가 충분하지 않은 상황이다. 폐외 결핵이 의심되는 병소에서 얻은 검체에서 결핵균 핵산증폭검사에서 양성을 보일 경우 결핵으로 진단하는데 많은 도움을 주지만 민감도가 낮아서 흉수나, 뇌척수액, 소변 검체에서 결핵균 핵산증폭검사가 음성이라 하더라도 결핵을 배제할 수는 없기 때문이다.³

결핵균의 검출을 위해서는 전 처리와 농축이 끝난 검체를 이용하여야 하며 오염에 의한 위양성을 방지하여야 한다. 미정(indeterminate)으로 판정된 경우에는 반드시 재검을 하여야 한다. 분자생물학검사는 검사 키트(kit)의 제조자에 따라 나눌 수 있는데, 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.

참고문헌

1. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007.
2. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
3. British National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: NICE, 2011.

4. 약제 감수성검사

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 선택압력(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 일차내성(primary resistance)이라고 한다.² 역학적 관점에서는 과거 결핵치료를 받지 않았거나 짧은 기간 받은 환자에서 발생한 신환자 내성과 과거 1개월 이상 항결핵제를 처방받은 환자에서 발생한 치료환자 내성으로 구분한다.² 세계보건기구에서는 신환자 중 다제내성 결핵 비율이 3%를 넘을 경우 모든 환자에 대해서 감수성검사를 시행할 것을 권고하고 있다.³ 국내 신환자 중 다제내성 비율은 2004년 2.7%에서 2008년 2.9%로 증가하였으며 현재 3%가 넘었을 것으로 추정된다.^{4,5}

약제내성은 결핵관리에서 가장 중요한 이슈 중 하나이다. 왜냐하면 대부분의 약제내성 결핵은 잘못된 결핵 관리로 인하여 발생하기 때문이다. 또한 내성결핵은 일반결핵에 비해 치료가 어려워 조기 진단을 통해 확산을 방지하는 것이 중요하다. 약제 감수성검사는 내성결핵을 진단하고 치료약제를 선정하는데 있어 필수적인 검사이다.

1) 전통적인 방법

권고요약

- 모든 결핵환자의 첫 배양분리균주에 대해 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 실시하여야 한다 (IA).
- 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 약제 감수성검사를 다시 시행하여야 한다(IA).
- 신속내성검사, Xpert MTB/RIF 혹은 액체배지 감수성검사서 약제 내성이 검출된 경우 주요 일차, 이차 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다(IIIA).

전통적인 약제 감수성검사는 기준농도(critical concentration)의 항결핵제가 포함 또는 포함되지 않은 배지에 결핵균을 접종하여 결핵균의 증식여부를 보고 약제내성 여부를 판정한다. 일반적으로 내성 결핵균의 비율이 1%를 넘을 경우 약제내성이라고 판단한다.⁵ 고체배지를 이용한 비율법(proportion method), 절대농도법(absolute concentration method), 내성비법(resistant ratio method)이 널리 사용되었고, 최근 자동화 액체배양

시스템을 감수성검사에 이용하는 검사실이 늘고 있다. 고체배지를 이용한 감수성검사는 대부분의 항결핵제에 대해서 검사가 가능한데 검사시간이 3-4주로 길다. 반면 액체배지를 이용할 경우 결과 보고가 2주 이내에 가능하지만 현재 일차 항결핵제에 대해서만 검사가 가능하다.

검사방법이나 배지에 따라 약제 기준 농도가 다르며 세계보건기구에서 권고하는 기준농도에 따라 시험해야 한다. 최소한 리팜핀과 이소니아지드에 대해 감수성검사를 시행하여 다제내성 결핵을 검출할 수 있어야 한다. 신속내성 및 감수성검사에서 위 약제에 내성이 확인된 경우 반드시 나머지 일차 항결핵제와 퀴놀론제 및 이차 주사제에 대한 감수성검사를 실시하여 광범위 약제내성결핵을 검출하고 효과 있는 약제를 확인해야 한다. 그 외 이차 항결핵제는 감수성검사 정확성이 떨어지므로 필요한 경우에만 시행하는 것이 권장된다. 항결핵제에 대한 약제 감수성검사에 오류가 있을 경우 환자가 불필요한 치료를 받게 되거나 부적절한 치료로 인해 계속해서 주변에 결핵균을 전파시키게 된다. 따라서 질관리가 잘되며 숙련도가 우수한 상위검사실에서 감수성검사를 시행하는 것이 권장된다. 아울러 감수성검사는 결핵감염 위험성이 매우 높기 때문에 검사실은 적절한 생물안전시설과 지침을 갖추어야 한다.

약제 감수성검사 결과가 간혹 임상반응과 일치하지 않을 수 있다. 특히 이차 항결핵제는 유효 혈중농도와 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)간에 큰 차이가 없기도 하다.⁶ 따라서 이차 항결핵제는 감수성으로 보고되더라도 임상적으로는 내성인 경우가 적지 않으므로 약제 감수성검사를 전적으로 신뢰하지 말고 항결핵제의 복용력을 확인하여 임상적으로 내성 약제인지 검토해야 한다. 또한 3개월 이상 치료에도 배양검사에서 지속적으로 양성이거나 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 약제 감수성검사를 다시 시행한다.

2) 신속내성검사

권고요약

- 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 도말 양성 검체 혹은 배양된 결핵균주를 대상으로 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA).

전통적인 방법에 의한 약제 감수성검사가 아직까지 표준법으로 쓰이고 있지만, 검사결과를 알기 위해서는 고체배지의 경우 결핵균 배양부터 1개월 이상 소요되며 높은 생물안전 단계의 검사실이 필요한 단점이 있다. 신속내성검사는 약제내성을 유발하는 결핵균의 유전자 변이를 분자생물학적 방법으로 확인함으로써 항결핵제 내성을 신속하게 검출할 수 있는데, 다제내성 결핵 진단을 위해서 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사가 가장 많이 이용되고 있다. 표준 검사법은 유전자 염기서열을 직접 분석하는 것이지만 line probe assay (LPA) 방법을 이용하여 관련 유전자 변이를 검출하는 키트가 주로 이용된다. 신속내성검사는 도말 양성인 임상검체와

배양된 균주로 시행할 수 있으며, 통상 검사에 비해 검사시간을 크게 단축시킬 수 있어 치료 처방을 결정하는데 많은 도움이 된다. 리팜핀에 대한 약제내성은 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 대개 추정할 수 있는데, 95% 이상의 리팜핀 내성균에서 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 보이며 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 여러 유전자 변이가 내성과 연관이 있음이 알려져 있어 이들 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 이소니아지드의 내성을 진단할 수 있다.⁸ 현재 사용 중인 신속내성검사 시약은 이소니아지드 내성과 관련된 유전자 중에서 일부만 검사하기 때문에 리팜핀 보다 민감도가 낮다. 유전자 변이에 따라 약제내성정도와 교차내성 패턴이 달라지는데 예를 들어 *rpoB* 유전자의 S531L 변이는 리팜핀 고도내성을 유발하며 아울러 리파부텐에도 내성이다. 또한 *inhA* 유전자 변이가 있을 경우 프로치온아미드에 교차내성이 있다. 따라서 단순히 내성여부만 보고하는 것이 아니라 유전자 변이에 따른 해석적 보고(interpretative reporting)가 진료에 도움이 될 수 있다.

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. 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.
5. 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 (Seoul) 2012;73:48-55.
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. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. Tuber Lung Dis 1998;79:3-29.

5. Xpert MTB/RIF

권고요약

- 재치료와 같이 다제내성 결핵의 가능성이 높은 경우 초기진단 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다(IIb).
- 중증결핵이나 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인에서 발생한 결핵처럼 약제내성여부를 신속하게 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(IIb).
- 리팜핀 내성 가능성이 낮은 상황에서 내성으로 나오면 다른 감수성 검사법으로 확인한다(IIb).

Xpert MTB/RIF (이하 Xpert)는 자동화된 실시간 중합효소연쇄반응(real-time PCR) 검사시스템으로 DNA 추출, 유전자 증폭 그리고 판정이 통합되어 검사 과정이 단순한 특징이 있다.¹ Xpert는 결핵균의 존재와 리팜핀 내성 여부를 동시에 검사할 수 있다. 따라서 결핵환자 발견과 다제내성 결핵 진단에 모두 사용될 수 있다. 다제내성은 리팜핀과 이소니아지드에 모두 내성을 의미하며, 정의상 리팜핀 내성이 곧 다제내성을 의미하지는 않는다. 하지만 국내에서는 리팜핀 단독내성 결핵이 매우 드물어 Xpert 검사에서 리팜핀 내성은 추후 약제감수성검사에서 확인될 때까지 다제내성으로 간주하는 것이 합리적이다. 현재 객담검체에 대해서만 사용이 권고되지만 폐외 검체에 대해서도 적용이 가능하다.² 기존 신속내성검사와 달리 도말결과에 상관 없이 검사가 가능하며 배양양성 균주에 대해서는 적용하지 않는다. 또한 개별 유전자 변이형을 알 수 없고 내성 혹은 감수성 결과만 얻을 수 있다. 최근 시행된 다국가 다기관 평가연구에서 결핵균 검출 민감도는 도말 및 배양 양성 검체에서 98.2%, 도말음성 배양양성 검체에서 72.5%로 기존 핵산증폭검사와 유사하였고, 리팜핀 내성 검출 민감도, 특이도는 각각 97.6%, 98.1%로 보고되었다.³ 리팜핀 내성검출 정확성이 높은 편이지만 리팜핀 내성률이 낮은 상황에서 Xpert를 시행할 경우 양성예측도(positive predictive value)가 낮아 문제가 될 수 있다. 국내 재치료 환자와 같이 리팜핀 내성률이 15%이면 Xpert의 양성예측도는 90%를 넘지만 초치료 환자처럼 리팜핀 내성률이 5%인 경우 70% 아래로 감소한다¹. 따라서 리팜핀 내성률이 낮은 상황에서 검사를 시행할 경우 리팜핀 내성결과는 반드시 신속내성검사나 통상감수성검사로 확인해야 한다¹. Xpert에서 리팜핀 내성이 검출되면 반드시 다제내성 결핵 치료에 필요한 약제에 대한 감수성검사를 시행하도록 한다.¹

초치료 환자의 다제내성 비율이 낮기 때문에 모든 환자에 대해서 Xpert를 시행하는 것은 비효율적이며, 위내성 결과로 인해 문제가 발생할 가능성이 있다. 따라서 중증결핵 혹은 HIV와 연관된 결핵과 같이 약제내성여부를 신속하게 확인해야 하거나, 다제내성이 의심되는 경우에 우선적으로 시행하는 것이 바람직하다. 세계보건기구에서는 Xpert를 다제내성이 의심되거나 HIV와 연관된 결핵일 경우 초기 진단법으로 사용해야 하며, 다제내

성과 HIV가 덜 심각한 상황에서는 도말검사 후 추가로 시행하는 것을 고려할 수 있다고 권고하고 있다.¹ Xpert는 특성상 상위검사실 보다는 하위검사실에서 사용할 시 유용성이 더 크다. 검사 과정이 단순하여 간단한 교육만으로 검사 시행이 가능하다. 의료 취약지역이나 이동 검진 등과 같이 결핵검사를 시행하기 어려운 상황에서 결핵환자 발견에 유용하게 이용될 수 있다.

참고문헌

1. 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.
2. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system, 2011.
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.

4. 조직학적 진단

권고요약

- 결핵진단을 위하여 조직검사를 시행할 경우 조직검체에 대해 항산균 배양검사와 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것을 권고한다(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 진단하는데 많은 도움을 준다. 하지만 이러한 소견은 비결핵 항산균 감염, 진균 감염, 브루셀라증, 매독 등에서도 나타날 수 있어 진단에 주의를 요한다.

결핵의 진단을 위한 조직검사 시에도 반드시 조직검체에 대한 배양검사를 의뢰 하여야 한다. 조직검체로 항산균 배양 의뢰 시에는 멸균 식염수에 담아 의뢰하며, 검사실에 보내기 전에는 냉장 보관한다. 조직검체로 배양검사를 의뢰하면 배양까지 2-6주의 시간을 요하기 때문에 보조적인 진단방법으로 조직검체에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것이 빠른 진단에 도움을 줄 수 있다.^{2,3}

폐외 결핵은 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 결핵균 검사를 하기 어렵고, 역설적 반응의 빈도도 폐결핵 보다 높으므로 치료 반응을 평가하기 어렵다. 따라서, 치료에 반응이 없어 내성유무를 판단하기 위해서는 반드시 초기 진단을 위한 술기를 시행할 때 체액 및 조직 생검 검체로 배양검사를 의뢰 하여야 한다.

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. 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.
3. 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.
4. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.

5. 기타 검사

1. 흉부 전산화 단층촬영

권고요약

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

결핵의 진단에는 흉부 X선 검사가 중요한 역할을 한다. 그러나 활동성 결핵환자에서 흉부 X선 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 등이다¹. 폐 전체에 퍼져 있는 속립성 결핵의 경우에도 음영이 미약하면 흉부 X선 검사에 나타나기 어려울 수 있다.³⁻⁵ 이러한 병변이 흉부 CT에서는 잘 보여, 흉부 CT는 흉부 X선 검사에 비해 결핵의 진단에 보다 높은 정확성을 보인다.¹⁻⁸

폐결핵이 의심되는 환자로 흉부 X선 검사에 음영이 있지만 객담도말 검사에서 음성을 보이는 경우 흔히 영상 의학적 소견에 근거하여 치료 시작 여부를 결정하게 되는데 이러한 환자의 결핵 활동성 판정 여부에도 흉부 CT는 흉부 X선 검사에 비해 보다 높은 정확성을 보인다. 즉, 흉부 CT에서는 공동이 흉부 X선 검사에서보다 더 잘 발견되고 소엽중심성 소결절(나뭇가지에 싹이 나는 모양; tree-in-bud appearance) 등 기도를 통한 폐결핵 파급 소견이 뚜렷하게 보이며, 폐 실질뿐 아니라 흉수, 농흉, 기관지흉막루(bronchopleural fistula) 등 흉부 X선 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 림프종이나 사르코이드증 등과 구별하는데 도움이 된다.^{1,8-10} 따라서, 결핵의 진단 및 타 질환과의 감별, 그리고 결핵 관련 합병증의 평가 및 치료과정의 의사결정에 있어 흉부 CT는 흉부 X선 검사의 약점을 보완하는 역할을 한다. 하지만 흉부 CT에서 활동성폐결핵 소견이 있을 때에도 결핵균 검사 등으로 이를 확인하려는 노력이 동반되어야 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.

2. 면역학적 진단(결핵감염검사)

권고요약

- 결핵감염검사인 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사는 활동성 결핵과 결핵감염을 감별할 수 없으므로 활동성 결핵의 진단을 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다(ID).
- 결핵균 검사가 음성이고 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 진단이 어려운 경우 결핵감염검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다(IIb).

결핵감염 여부를 진단하는 방법으로는 전통적으로 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)가 이용되어 왔지만 최근 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)가 도입되어 같이 이용되고 있다.¹

HIV 음성인 경우 결핵균에 감염된 사람의 약 10%에서만 활동성 결핵으로 진행하므로 결핵감염 진단만으로 활동성 결핵을 진단할 수 없다. 또한 활동성 결핵에서도 투베르쿨린 검사 또는 인터페론 감마 분비검사가 음성인 경우가 있어 결핵감염 검사에서 음성이라고 해서 활동성 결핵을 배제할 수 없다. 일반 대중에서 결핵감염률이 1% 미만인 선진국의 경우 임상적으로 결핵이 의심되어 시행한 결핵감염검사서 양성일 경우 활동성 결핵의 가능성이 크지만 우리나라와 같이 결핵 감염률이 높고 비씨지가 필수예방접종인 나라에서는 활동성 결핵의 진단에 있어서 결핵감염검사의 유용성은 상대적으로 떨어진다. 그러나 결핵균 검사가 음성이고 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 진단이 어려운 경우 결핵감염검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다.^{2,3} 투베르쿨린 검사에 비해 인터페론 감마 분비검사가 활동성 결핵 진단에 민감도와 특이도가 높으며 혈액 이외의 검체에서의 효용성에 대해서는 아직 연구가 미흡하다⁴.

결핵감염검사의 적응증과 해석은 잠복결핵감염 단원과 소아청소년 결핵 단원을 참조한다.

1) 투베르쿨린 검사

TST는 결핵균의 배양액으로부터 정제한 purified protein derivatives (PPD)라는 물질을 피내에 주사하여 이전에 결핵균에 감염된 T 림프구에 의한 지연과민반응이 일어나는지를 확인하여 결핵감염 여부를 진단하는 검사법이다. TST 검사법엔 Mantoux법이 표준 진단법으로 확립되어 있다. 자세한 검사법과 해석은 소아청소년 결핵 단원을 참조한다.

2) 인터페론감마 분비검사

최근까지 투베르쿨린 검사가 결핵감염을 진단하는 유일한 검사법으로 사용되어 왔다. 하지만 2000년대 이후에 IGRA가 결핵감염을 진단하는 새로운 방법으로 개발되었다.⁵ 이 검사법은 과거 결핵균에 감염된 T 림프구에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하여 결핵감염 유무를 진단하게 된다. 현재 사용되고 있는 검사법은 QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®] (Cellestis)와 T-SPOT.TB[®] (oxford immunotec)가 있다.

QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®] 방법은 환자의 말초혈액을 채취해서 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)이 들어있는 튜브, 음성 대조 튜브(Nil), 양성 대조 튜브(Mitogen)에 각각 첨가하여 16-24시간 동안 자극하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통하여 인터페론 감마를 측정한다. 인터페론 감마 농도가 0.35 IU (international units)/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.

TST에 비해 IGRA의 장점은 첫째, TST는 결과 판독을 위해 48-72시간 후에 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 TST에 비해 고가인 점을 고려하여야 한다. 또한 TST와 마찬가지로 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별할 수 없다.

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. 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.

6. 폐결핵의 진단 과정

호흡기 증상으로 내원한 환자의 임상 소견상 폐결핵이 의심되면 먼저 흉부 X선 검사와 객담 항산균 도말 및 배양검사 그리고 결핵균 핵산증폭검사를 시행하고 그 결과에 따라 다음과 같은 절차로 폐결핵을 진단한다.

1. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료와 경과를 관찰한다.
- 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 도말 양성 객담을 대상으로 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하거나, 초기진단 검사로 Xpert MTB/RIF 검사를 시행한다.
- 추후 배양 검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 약제 감수성검사를 시행한다.

2. 도말 양성인면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우

- 폐결핵이 아닌 비결핵 항산균 폐질환으로 잠정 진단하고 추후 비결핵 항산균 배양을 확인하고 균동정 검사를 시행한다(부록의 비결핵 항산균 폐질환 단원 참조).

3. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 양성인 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료 후 경과를 관찰한다.
- 추후 배양 검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 약제 감수성검사를 시행한다. 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 배양된 결핵균주를 대상으로 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행한다.

4. 도말 음성이면서 결핵균 핵산증폭검사 음성인 경우

환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말검사와 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 흉부 X선 검사 소견(과거 흉부 X선 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 시행 할 수 있으며 이러한 검사에서 활동성 결핵을 시사하는 소견이 있을 때 도말 음성 폐결핵으로 진단 후 항결핵제를 투여할 수 있다.
- 추후 배양 검사결과를 확인하여 결핵균이 배양되면 약제 감수성검사를 시행한다. 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 배양된 결핵균주를 대상으로 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행한다.

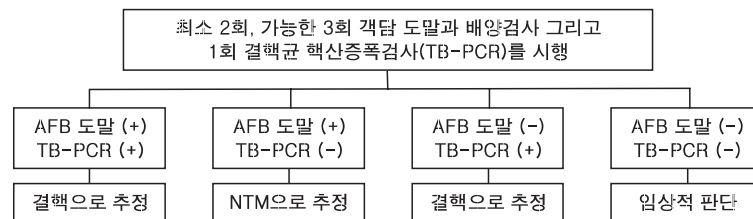
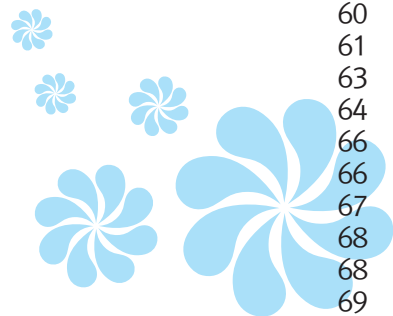


그림 1. 폐결핵의 진단과정. TB-PCR 검사는 위양성 위음성의 가능성이 있으며 최종 배양결과를 확인해야 한다.

II. 결핵의 치료

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 항결핵제	47
1.1. 항결핵제의 용량과 투약 방법	49
1.2. 이소니아지드(isonicotinic acid hydrazide, INH, H)	50
1.3. 리팜핀(rifampin, rifampicin, RIF, R)	50
1.4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)	51
1.5. 피라진아미드(pyrazinamide, Z)	51
1.6. 주사제	52
1.7. 퀴놀론(quinolones)	53
1.8. 치오아미드(thioamide)	53
1.9. 시클로세린(cycloserine, Cs)	54
1.10. 파스(P-aminosalicylic acid, PAS)	54
1.11. 5군 약제	54
1.12. 새로운 약제	55
2. 결핵 치료의 원칙	57
3. 결핵 초치료	58
3.1. 초치료 처방	58
3.1.1. 결핵 초치료 대상자	58
3.1.2. 결핵 초치료 처방	58
3.1.3. 초치료 기간의 연장	59
3.2. 치료 중 경과 관찰	60
3.2.1. 치료 전 검사	60
3.2.2. 추구 검사	61
3.2.3. 치료 중단 시 대처방법	63
3.2.4. 치료 종료	64
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법	66
4.1. 위장장애	66
4.2. 간독성	67
4.3. 피부 부작용	68
4.4. 관절통	68
4.5. 약제열(drug fever)	69



II. 결핵의 치료

결핵균은 다른 세균들과 구별되는 독특한 특성 때문에 대부분의 항생제에 듣지 않고 치료 방법 또한 일반적인 세균 감염과 다르다. 지금까지 10여 가지의 항결핵제들이 개발되어 사용되고 있으며 결핵 초치료의 경우 이들 약제들을 적절히 병합하여 정해진 기간 동안 꾸준히 복용하면 대부분에서 완치가 가능하다. 그러나 초치료에 실패하여 다제내성 결핵이 되면 치료가 매우 어려워질 뿐 아니라 치료 성공률 또한 낮다. 그러므로 결핵환자를 치료하는 의사는 결핵균의 특성을 이해하고 치료 원칙에 따라 철저히 치료하여 초치료에서 결핵을 완치하도록 최선을 다해야 한다.

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용하여야 하므로 결핵 환자는 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 도중에 복용을 중단하기 쉽다. 그러므로 결핵환자를 치료하는 의사의 역할은 적절한 항결핵제들을 처방하는 것만으로 충분하지 않고 치료가 끝날 때까지 환자가 처방 받은 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여야 한다.

결핵은 전염병이므로 치료 목적은 1) 질환의 완치로 환자의 삶의 질 및 생산성을 회복시키는 것뿐만 아니라 2) 활동성 결핵의 전염을 감소시키며, 3) 결핵의 재발과 약제 내성의 발생 및 전파를 예방하는 것이다.

1. 항결핵제

항결핵제는 1940년대에 스트렙토마이신(streptomycin), 파스(p-aminosalicylic acid)가 결핵치료에 처음 도입되었고, 이후 이소니아지드(isoniazid, H), 피라진아미드(pyrazinamide, Z), 에탐부톨(ethambutol, E), 리팜핀(rifampin, R) 등 효과적인 항결핵제들이 차례로 개발되어 이들 약제들을 적절히 조합하여 치료하면 대부분의 결핵이 완치가 가능하게 되었다.

항결핵제는 일반적으로 일차 항결핵제(first line drug)와 이차 항결핵제(second line drug)로 구분된다. 항결핵 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용이 적어서 초치료 결핵에 사용되는 약제들을 일차 항결핵제라고 하며 이에 비

하여 항결핵 효과가 낮고 부작용이 많아 일차 항결핵제를 내성이나 부작용으로 사용할 수 없을 경우에만 주로 사용하는 약제들을 이차 항결핵제라고 부른다.¹ 스트렙토마이신의 경우에는 과거 일차 약제로 사용되었으나 현재는 초치료 처방에서 제외되어 일, 이차의 구분이 명확하지 않다.

최근에는 다제내성 결핵의 치료가 주요 문제로 대두되면서 항결핵 효과와 작용 기전에 따라 약제를 5개 군으로 분류하고 있다(표 1).² 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드가 1군에 속하며, 특히 5군의 항결핵제들은 항결핵 효과와 안전성이 입증되지 않았기 때문에 다른 약제들로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 경우에만 제한적으로 사용하여야 한다.

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 동시에 그리고 6개월 이상 장기간 투약하여야 하므로 부작용이 발생하기 쉬운 뿐 아니라 어떤 약에 의한 부작용인지 구별하기 어려운 경우가 많다. 그러므로 결핵환자를 진료하는 의료진은 항결핵제들의 종류 및 효과, 그리고 부작용에 대하여 숙지하고 있어야 하며 치료 기간 동안 부작용이 발생하는 지 면밀히 관찰하여야 한다.

표 1. 항결핵제의 분류*

군(group)	항결핵제
1군 (경구용 일차 항결핵제) 효과가 좋고 부작용이 적어서 초치료 시 선택되는 경구용 약제	이소니아지드(Isoniazid, H) 리팜핀(Rifampin, Rifampicin, R) 에탐부톨(Ethambutol, E) 피라진아미드(Pyrazinamide, Z) 리파부틴(Rifabutin, Rfb [†])
2군 (주사제) 효과가 좋으나 사용하기 불편하므로 약제내성이나 부작용으로 일차 항결핵제를 사용할 수 없을 때 선택되는 약제	카나마이신(Kanamycin, Km) 아미카신(Amikacin, Amk) 카프레오마이신(Capreomycin, Cm) 스트렙토마이신(Streptomycin, S)
3군 (퀴놀론계 약) 항결핵 효과가 좋으므로 결핵균이 감수성을 보일 때 일차 항결핵제로 선택되는 약제	레보플록사신(Levofloxacin, Lfx) 모시플록사신(Moxifloxacin, Mfx) 오픈플록사신(Ofloxacin, Ofx)
4군 (경구용 이차 항결핵제) 일차 항결핵제에 비해 항결핵 효과가 적고 부작용이 많아서 약제내성 결핵에서 이차 항결핵제로 선택되는 약제	프로치온아미드(Prothionamide, Pto) 시클로세린(Cycloserine, Cs) 파스(p-aminosalicylic acid, PAS)
5군 약효가 입증되지 않아 표준 요법으로 선택되지 않고 내성 결핵의 치료에서 적절한 약제구성이 불가능한 경우 제한적으로 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	클로파지민(Clofazimine, Cfm) 리네졸리드(Linezolid, Lzd) Amoxicillin/Clavulanate 클래리스로마이신(Clarithromycin) 고용량 이소니아지드 [‡] 이미페넴(Imipenem)

*Modified from reference 2, Table 7.1

[†] 항레트로바이러스 약제를 사용 중인 HIV 감염인에서 결핵 초치료 시 선택

[‡] 16–20 mg/kg/day

1. 항결핵제의 용량과 투약 방법

항결핵제의 투여 용량과 부작용은 표 2와 같다. 비만증 환자에서는 과용량의 위험이 있으므로 이상 체중

표 2. 항결핵제의 용량과 부작용(매일 요법)*

항결핵제	용량 (최대 용량)	투여 방법	부작용
이소니아지드	5 mg/kg	하루 한번, 공복시 300 mg	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
리팜핀	10 mg/kg (600 mg)	하루 한번, 공복시 450 mg (<50 kg) 600 mg (≥50 kg)	간독성, 독감양 증후군(flu-like syndrome), 피부과민반응, 혈소판 감소증
에탐부톨	15 (15–20) mg/kg ³ (1,600mg)	하루 한번, 공복시 또는 식후	시신경병증(시력저하 및 색각의 변화)
피라진아미드	20–30 mg/kg (2,000 mg)	하루 한번, 공복시 또는 식후 1,000 mg (<50kg) 1,500 mg (50–70kg) 2,000 mg (>70kg)	간독성, 관절통, 위장장애
카나마이신 아미카신 스트렙토마이신 카프레오마이신	50세 미만: 15 mg/kg (1,000 g) 50세 이상: 10 mg/kg (750 mg)	근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
레보플록사신		하루 한번, 공복시 또는 식후 750–1,000 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
목시플록사신		하루 한번, 공복시 또는 식후 400 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
오픈록사신		하루 두번, 공복시 또는 식후 400 mg bid	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
시클로세린	15 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번, 공복시 500 mg (<50 kg) 750 mg (50–70 kg) 750–1,000 mg (>70 kg)	우울증, 정신장애
프로치온아미드	15 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번, 공복시 또는 식후 500 mg (<50 kg) 750 mg (50–70 kg) 750–1,000 mg (>70 kg)	위장 장애, 간독성
파스	150 mg/kg (12 g)	하루 세번, 식후 3.3 g (pack) tid	식욕부진, 오심, 구토, 복부불쾌감, 간독성
리파부틴	5 mg/kg (300 mg)	하루 한번, 공복시 또는 식후 300 mg	간독성, 호흡구 감소증

* Modified from reference 1, 7

*최대량이 표시되지 않은 경우는 권고량이 최대량임.

*소아 용량은 소아청소년 결핵 단원 참조.

(ideal body weight)을 고려하여 용량을 감량할 수 있다.

일차 항결핵제는 최대 효과를 위해서 나누어서 복용하는 것보다 하루 치 용량을 한 번에 복용하는 것이 좋다. 리팜핀은 고지방식에 의해 흡수가 억제될 수 있으므로 식사 30분 전 또는 식사 2시간 후와 같은 공복시에 복용하는 것이 바람직하지만 위장 장애가 있을 경우 식후 또는 취침 전에 복용할 수 있다.

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

활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한 살균작용(bactericidal effect)을 보이므로 항결핵제 중에서 치료 초기에 핵심적인 약제이다. 한국인은 70% 이상이 이소니아지드에 대한 신속 대사형(rapid acetylator)에 속하기 때문에 우리나라에서는 전통적으로 체중 50 kg 이상일 때 400 mg/day를 복용하도록 권고하였지만,⁴ 이외에 400 mg/day에 대한 명확한 근거는 없다. 또한 우리나라에서 시행한 임상연구에서 300 mg으로 치료한 군과 400 mg으로 치료한 군 사이에서 치료 성적에 차이가 없었으므로⁵ 외국 지침과 같이 300 mg/day로 처방하는 것을 권고한다(IIA).^{1,2}

이소니아지드의 복용은 피리독신(pyridoxine: vitamin B6) 부족을 초래하여 말초신경병증(peripheral neuropathy)을 일으켜서 손과 발이 저린 느낌(tingling sensation)이 발생할 수 있다. 그러므로 말초신경병증의 위험성이 큰 환자에서는 예방을 위해서 피리독신(10-50 mg/day)을 같이 처방한다. 말초신경병증의 위험성이 큰 경우로는 임신, 영양실조, 알코올 중독, 노인, 간질의 기왕력(history of seizure disorder), 만성신부전, 당뇨병 등이 있다. 간독성이 중요한 부작용이므로 간염의 기왕력과 증상이 있을 경우 주의하여야 한다(특수상황의 결핵치료 단원 참조).

3. 리팜핀(rifampin, rifampicin, RIF, R)

리팜핀은 강력한 살균효과를 보이며 이소니아지드와 함께 결핵치료의 핵심적인 약제이다. 리팜핀은 약의 색깔 때문에 약을 복용하고 소변을 보면 오렌지색으로 변색되어 환자가 놀랄 수 있으므로 미리 이야기 해 주어야 한다. 드물지만 콘택트 렌즈도 변색시킬 수 있다.

리팜핀은 cytochrome P-450 system의 여러 효소의 강력한 유도체(inducer)로 작용하여 같이 복용하는 약제(target drug)의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 떨어뜨린다. 그러나 리팜핀이 동반 약에 미치는 영향은 개인차가 심하므로 모든 약제의 혈중농도를 지속적으로 측정할 필요는 없지만 치료역(therapeutic margin)이 좁은 약제에 대해서는 모니터가 필요하다. 리팜핀과 같이 복용 시 용량을 증가시키고 주의해야 하는 약제들로는 항부

정맥약(quinidine, phenytoin), warfarin, 경구 피임약, 스테로이드(glucocorticoid), 인슐린, 경구용 혈당강하제(sulfonylurea) 등이 있다.

항응고제로 warfarin을 복용하고 있는 환자에서 리팜핀을 추가하면 prothrombin time을 모니터 하면서 warfarin 용량을 조절하여야 하는데 용량을 2-3배까지 증가해야 하는 경우도 있다. 리팜핀이 스테로이드의 대사를 항진시켜 조직에 도달하는 양은 50% 가량 감소되므로 스테로이드와 리팜핀을 같이 사용할 경우 스테로이드의 용량을 2배로 증량한다. 경구피임약 또한 리팜핀에 의해 대사가 항진되므로 경구피임약을 복용하고 있는 가임 여성이 리팜핀을 복용할 경우 피임에 실패할 위험이 크므로 다른 피임방법을 고려하여야 한다. 리팜핀의 cytochrome p450 enzyme system induction효과는 리팜핀을 투여한지 수일 이내에 나타나며 리팜핀을 중단해도 7-14일 가량 지속한다. 그러므로 리팜핀과 상호작용으로 다른 약제의 용량을 증가하였을 경우 리팜핀 투여 종료 2주 이내에 늘렸던 용량을 다시 줄여야 한다.

리파부틴은 리팜핀과 같은 계열(rifamycin)의 약제로 리팜핀에 비해 약제 상호작용이 적은 장점이 있어 항레트로바이러스 치료 중인 HIV 감염인에서 결핵 치료 시 약제 상호작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 우선적으로 사용된다. 리팜핀과 리파부틴 사이에 교차내성이 있는 경우가 많으므로 리팜핀 내성 결핵에서 리파부틴의 일률적인 사용은 권고되지 않고 약제 감수성검사서 리팜핀에 내성이지만 리파부틴에 감수성을 보일 경우 치료에 사용할 수 있다.

4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)

에탐부톨은 시신경병증(optic neuropathy)이 가장 심각한 부작용이다. 대부분 양측성으로 오며 증상으로 는 시력저하, 적녹 색맹(red-green blindness) 등이 있다. 시신경 부작용은 대부분 투약 2개월 이후에 발생하지만 드물게 투약 초기에 발생하기도 한다. 투약을 중지하면 시력장애가 서서히 회복이 되는 것으로 알려져 있지만 그렇지 않은 경우도 있다. 시신경 부작용은 용량과 투여한 기간과 직접적인 관련이 있으며 15 mg/kg/day이하의 용량을 투여하는 경우에는 시신경병증이 거의 발생하지 않으나 고용량의 에탐부톨을 투약하거나(25 mg/kg/day) 신장기능저하 환자(renal insufficiency patient)에서 위험성이 증가한다. 시력측정이 어려운 환자에서는 꼭 필요한 경우가 아니면 에탐부톨을 사용하지 않는 것이 좋으며 시력장애 발생 시 에탐부톨의 복용을 즉시 중단하고 의료진과 상담하도록 교육하여야 한다.

5. 피라진아미드(pyrazinamide, Z)

피라진아미드는 초기 염증성 병변(early inflammatory site)과 건락성 괴사 부위(caseous foci)와 같은 산성 환

경(acidic environment)에 있는 결핵균에 가장 강력한 살균작용을 보이므로 치료 초기에 피라진아미드의 효과가 가장 강력하다. 그러므로 초치료 표준요법에서는 처음 2개월만 피라진아미드를 복용하기를 권고하고 있다.

피라진아미드 복용 시 주로 문제가 되는 부작용은 간독성과 관절통이다. 관절통은 매일 피라진아미드 투약을 받는 환자의 40%까지 발생하는 것으로 알려져 있으며 주로 어깨관절, 무릎관절, 손관절 등 대소 관절 모두가 통증을 일으킨다. 관절통은 치료 2개월 이내에 주로 나타나며 대부분 증상이 심하지 않고 비스테로이드 소염제(nonsteroid anti-inflammatory drug) 등으로 대증적 치료(symptomatic therapy)가 가능하다. 그러나 대증적 치료에도 불구하고 관절통이 심하면 피라진아미드의 용량을 줄이거나 다른 약제로 교체해야 한다. 피라진아미드는 pyrazinoic acid로 대사가 되는데 이 물질이 신장에서의 요산(uric acid)의 배출을 방해하여 고요산혈증(hyperuricemia)을 흔히 초래하지만 급성 통풍발작(acute gouty arthritis)이 발생하는 경우는 매우 드물다.

기타 부작용으로 안면 홍조(flushing)가 있으며 드물게 피부의 과민반응과 광선과민증 반응(photosensitivity)에 의하여 태양 노출 부위의 피부가 검붉게 변할 수도 있다. 식욕부진이나 소화장애, 구역 등이 생길 수 있지만 구토는 흔하지 않다.

6. 주사제

아미노글리코시드계 항생제는 결핵균의 단백질합성을 저해하여 살균작용을 보인다. 아미노글리코시드계 항생제 중에서 스트렙토마이신, 카나마이신, 아미카신이 항결핵 효과가 있는 것이 잘 알려져 있고 가장 많이 사용되고 있다. 이들 3가지 항생제의 결핵균에 대한 MIC (minimal inhibitory concentration)가 비슷하므로 용량 또한 비슷하다.

아미노글리코시드 약제들 사이에 교차내성을 보이는 경우가 흔하다. 그러나 약제 감수성검사에서 한 가지 약제에 내성을 보이지만 다른 약제에 감수성을 보일 경우 감수성인 약제를 선택할 수 있다.

아미노글리코시드계 약제는 주사로(intravenous or intramuscular) 투여하여야 하기 때문에 환자가 힘들어하지만 다른 이차 항결핵제들에 비해 효과가 우수하므로 다제내성 결핵 등 이차 항결핵제들로 재치료 처방을 구성할 때 우선적으로 선택하여야 한다.

아미노글리코시드계 주사제는 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루에 한 번 주사하다가 2-4개월 후 또는 균음전 등 임상적으로 호전의 소견이 보이면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄인다.

아미노글리코시드계 항생제의 가장 중요한 부작용은 이독성(cochlear toxicity, vestibular toxicity), 신독성(nephrotoxicity) 그리고 과민반응이 있다. 일과성인 어지러움증이나 입주위의 감각이상(circumoral paresthesia), 두통 등이 있을 수 있는데 증상이 심한 경우에는 용량을 감량하여야 한다. 이독성이나 신독성의 위

협성은 나이가 많을 수록 그리고 용량이 증가할수록(increasing single doses and cumulative dose) 증가한다.

카프레오마이신은 polypeptide계 주사제로 아미노글리코시드계 약제와 작용기전이 유사할 뿐 아니라 부작용 또한 유사하다. 아미노글리코시드에 내성을 보이지만 카프레오마이신에 감수성을 보이는 경우가 있으므로 다제내성 결핵에서 약제감수성 검사를 확인 후 카프레오마이신을 사용할 수 있다. 카프레오마이신은 국내에서 생산되지 않지만 한국희귀의약품센터를 통하여 구입할 수 있다.

7. 퀴놀론(quinolones)

퀴놀론계 항생제는 결핵균의 DNA 복제를 억제하여 항결핵 효과를 보인다. 과거에는 시프로플록사신(ciprofloxacin), 오픈록사신(ofloxacin)이 결핵 치료에 사용되었으나 최근 연구에 의하면 퀴놀론 중에서 레보플록사신, 목시플록사신이 항결핵 효과가 더 좋은 것으로 알려져 이들 약제가 주로 사용되며, 시프로플록사신은 더 이상 사용하지 않을 것을 권고한다.⁶ 퀴놀론계 약제들은 다른 이차 항결핵제들에 비해 항결핵 효과가 좋고 부작용이 적으므로 내성결핵 치료 처방에서 우선적으로 선택된다. 소아에서 장기간 사용 시 뼈, 연골의 발육에 안정성이 확립되지 않았지만 다제내성 결핵의 경우 부작용의 위험성보다 치료 효과가 더 크다고 판단되면 소아에서도 사용할 수 있다(IIIb).¹

퀴놀론계 약제는 유제품(milk product), 제산제(divalent like magnesium, sucralfate)에 의해 흡수가 저하되므로 2시간 이상 간격을 두고 복용하여야 한다.

8. 치오아미드(thioamide)

치오아미드계 약제는 결핵균의 mycolic acid 합성을 방해하여 항결핵 효과를 보인다. 치오아미드계 약제에는 에치온아미드(ethionamide)와 프로치온아미드(prothionamide)가 있는데 항결핵 효과가 유사하지만 프로치온아미드가 에치온아미드보다 부작용이 적기 때문에 프로치온아미드가 주로 사용되며 국내에서는 프로치온아미드만 사용 가능하다.

부작용으로 위장장애가 주로 나타나며 약 30%에서 나타난다. 입안의 금속 냄새(metallic taste), 구역, 구토, 식욕감퇴, 복통을 일으킬 수 있으며 식사와 함께 투약하거나 자기 전에 투약하면 증상이 완화될 수도 있다. 위장장애가 심하면 하루에 250 mg 씩 며칠 사용해 보고 괜찮으면 250 mg bid (아침 저녁 식후)로 증량하는 방법을 시도해 볼 수 있다. 먹기 힘들어 하면 오렌지 주스나 우유와 함께 복용하면 좋은 경우가 있다.

9. 시클로세린(cycloserine, Cs)

시클로세린은 결핵균의 세포벽의 합성을 억제하여 항결핵효과를 보인다. 중추신경계 장애가 가장 흔한 부작용으로 두통, 어지러움, 불안증을 일으킬 수 있으며 심한 경우 정신병, 간질증상을 일으키기도 한다. 중추신경계 부작용은 알코올 중독, 우울증, 불안증, 정신병, 간질 발작 및 신기능의 장애가 있는 환자에서 시클로세린을 사용할 때 더 자주 발생한다. 그러므로 부작용의 위험성이 큰 사람에서 사용 시 주의하여야 한다. 또한 치료 중 가족에게 환자가 어떠한 우울증이나 성격이상을 보이면 즉시 의료진에게 알리도록 교육하여야 한다.

시클로세린은 이소니아지드와 마찬가지로 피리독신 길항제로 작용하므로 시클로세린의 신경계 부작용을 예방하거나 치료하기 위해 피리독신을 같이 복용하여야 한다(50 mg/250 mg of cycloserine).⁷

10. 파스(P-aminosalicylic acid, PAS)

파스는 통상 용량(10 g/day)이 많고 식욕감퇴, 오심, 구토와 복부 불편감, 설사 등의 위장관 부작용이 많다. 과거에 사용되었던 정제(tablet form)보다 과립형(granular form)이 위장장애를 줄여주어 먹기가 훨씬 편하므로 현재는 과립형으로 투약한다. 파스는 경구 투여로 쉽게 흡수되며 위장 장애가 심하고, 음식물이 약의 흡수를 방해하지 않으므로 일반적으로 10 g (3.3 g, 3 pack)을 3회에 나누어 음식과 함께 또는 식후에 복용한다.

11. 5군 약제

클로파지민은 한센병 치료제로 항결핵 효과에 대한 자료가 부족하므로 다른 항결핵제로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 경우에 제한적으로 사용할 수 있다. 항결핵제로서의 적정 용량은 아직 확립되어 있지 않으나, 통상 100 mg/day로 사용한다. 부작용으로 위장장애와 피부변색이 있으며, 국내에서는 최근 생산이 간헐적으로만 이루어지고 있어 별도의 주문이 필요하다.

리네졸리드(Zyvox)는 oxazolidinone계 항생제로 메티실린내성 포도상구균(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA), 반코마이신 내성 장구균(vacomycin resistant enterococcus, VRE) 등에 우수한 항균력을 보인다. 정균제이지만 결핵균에도 우수한 항균력을 보임이 밝혀짐에 따라 5군에 속하는 항결핵제로 분류되고 있으며, 최근 광범위 약제내성 결핵환자들을 대상으로 한 무작위 2상 임상시험에서 우수한 치료 효과를 보여주었다.⁸ 적절한 용량과 사용기간은 아직 확립되지 않았으나 부작용과 치료효과를 고려하여 주로 하루 600 mg이 사용되지만, 최근에는 하루 300 mg을 사용할 경우 부작용은 더 줄이면서 비슷한 치료효과를 얻을

수 있다는 결과들도 보고되었다.^{9,10}

그러나 결핵 치료에 있어서 리네졸리드의 용법, 용량, 그리고 부작용에 대한 임상 연구가 진행 중에 있으며 고가의 약제 비용으로 장기간 사용이 제한되고 있다. 따라서 광범위 약제내성 결핵환자들에서 다른 약제들의 조합으로 충분한 치료 효과를 보기 힘든 경우 리네졸리드를 추가해 볼 수 있고 이 경우 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

리네졸리드 사용시에는 발생할 수 있는 부작용에 대한 주의 깊은 관찰 및 적절한 치료가 필요하다. 리네졸리드의 가장 중요한 부작용은 골수억제와 말초신경병증, 그리고 시신경병증이다. 골수억제는 리네졸리드를 10일 이상 사용한 경우에 흔하게 발생할 수 있으며 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 모두 생길 수 있으나, 가역적이어서 투여를 중단하면 대부분 회복된다. 말초신경병증이나 시신경병증은 장기간 리네졸리드를 투여한 경우에 발생할 수 있으며, 투약을 중단할 경우에도 회복되지 않을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 이 외에 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사, 두통 등이며, 수면장애, 변비, 발진, 현기증 및 드물게 횡문근융해증이 발생할 수 있다.

12. 새로운 약제

최근 새로운 항결핵제 개발이 활발하다.

베다퀼린(bedaquiline)은 2012년 다제내성결핵의 치료에 사용할 수 있도록 미국 FDA 승인을 받은 항결핵제로, 2013년 세계보건기구는 다제내성 결핵 치료에서 베다퀼린 사용에 대한 임시 지침을 제시하였다.¹¹ 베다퀼린은 diarylquinoline 계통 중 가장 효과가 강력한 약제로, ATP synthase의 기능을 억제한다. 최근 다제내성 결핵 환자들을 대상으로 한 무작위 2상 임상시험에서 우수한 치료 효과를 보여주었다. 용량은 하루 400 mg으로 매일 2주간 사용 후 하루 200 mg 주 3회로 22주간 유지하여 최대 6개월간 사용하며 음식과 함께 복용할 때 흡수가 좋다. 다제내성 결핵 치료에서 효과적인 약제 처방을 구성할 수 없는 경우에 한하여 5군 약제 대신 사용할 수 있으며, 실패한 처방에 추가해서는 안된다. 부작용으로 QT 연장(QT prolongation)과 부정맥, 간기능 장애 등이 발생할 수 있어 주의가 필요하다.

텔라마니드(delamanid)는 nitro-dihydro-imidazoaxazole 계통의 약제로 결핵균 세포벽을 구성하는 mycolic acid 합성을 억제하여 작용한다. 최근 다제내성 결핵환자들을 대상으로 한 무작위 2상 임상시험에서 텔라마니드를 기존의 표준치료와 병용하였을 때 2개월째 객담배양 음전율이 유의하게 향상되는 결과를 보여주었다.¹² 현재 심사 과정 중이며, 조만간 임상에서 사용하게 될 예정이다.

참고문헌

1. 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.
2. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines 4th ed. 2009.
3. IUATLD. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis, 2013
4. 질병관리본부. 결핵관리지침. 2010.
5. Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Comparison of Effectiveness and Adverse Reactions between Isoniazid 300 mg and 400 mg in Korean Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:44-8.
6. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011;38:516-28.
7. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2008.
8. 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.
9. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701-4.
10. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1503-7.
11. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013.
12. 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.

2. 결핵 치료의 원칙

결핵 치료실패의 가장 중요한 원인은 결핵균이 항결핵제에 대해 약제 내성을 획득하는 것이다. 약제 내성이 발생하는 기전은 각 약제의 작용기전에 관여하는 유전자의 돌연변이 때문이다. 약제 내성을 유발하는 돌연변이는 각 약제에 따라 일정한 비율로 발생한다. 예를 들어 결핵균이 이소니아지드에 대해 내성이 발생할 확률은 약 백만 분의 일(10^{-6}) 정도이다. 그러므로 한 가지 약제만으로 결핵 환자를 치료할 경우 대부분의 약제 감수성 결핵균은 사멸하여 일시적으로 호전을 보이지만 소수의 약제 내성균은 지속적으로 증식하여 치료에 실패하게 된다(획득 내성, acquired resistance). 그러나 작용기전이 다른 여러 가지 항결핵제들을 동시에 복용하면(병합요법) 한 가지 약제에 내성을 보이는 결핵균이 있다고 하더라도 다른 약제에는 감수성을 보이므로 대부분에서 치료에 성공하게 된다. 병합요법의 또 다른 효과는 인체 내에서 결핵균이 증식하는 형태와 각각 항결핵제의 특이적 작용기전에 근거한다. 즉, 산소 분압이 높은 세포 밖에서 신속하게 증식하는 결핵균에는 살균(bactericidal) 능력이 높은 이소니아지드가 효과적이다. 이소니아지드는 질환 초기의 감염력을 감소시키며 내성 발현을 억제한다. 결핵균이 천천히 증식하는 산소 분압이 낮은 세포 내에서는 피라진아미드가, 섬유화 병변에서는 리팜핀이 가장 효과적이다. 그러므로 서로 다른 기전으로 작용하는 항결핵제들을 병합하면, 초기에 신속하게 결핵균을 제거하고, 내성 발생을 예방하며, 재발의 위험을 감소하는 효과를 기대할 수 있다. 결핵균은 다른 세균들에 비하여 특징적으로 증식 속도가 매우 느릴 뿐 아니라 일부는 간헐적으로 증식하기도 한다(intermittent growth). 항결핵제들은 결핵균의 대사과정에 관여하여 항균효과를 나타내므로 대사를 중단한(증식하지 않는) 결핵균에는 효과가 없다. 그러므로 간헐적으로 증식하는 균까지 모두 살균하기 위해서는 6개월 이상 장기간의 치료가 필요하다. 그러므로 불규칙하게 항결핵제들을 복용하거나 치료 도중에 복용을 중단하면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하기 쉽다. 결핵 병소에 소수의 결핵균은 휴지기 상태(dormant state)에 있을 수 있으며 이들은 항결핵제에 듣지 않는다. 그러므로 결핵 치료를 종결하고 오랜 기간이 지난 뒤에 휴지가 상태에 있던 결핵균이 재활성화 되어 결핵이 재발할 수 있다. 그러므로 결핵치료는 다음과 같은 원칙 하에 시행되어야 한다. 1) 내성 발현을 예방하기 위해서 적어도 3가지 이상의 여러 항결핵제들의 병합요법이 필요하다. 2) 충분한 항결핵 효과를 얻기 위하여 정확한 용량으로 항결핵제들을 처방해야 하며, 일차 항결핵제의 경우 최고 혈중 농도가 중요하므로 1일 1회 복용하여야 한다. 3) 환자는 처방된 항결핵제들을 규칙적으로 6개월 이상 장기간 복용하여야 한다.

3. 결핵 초치료

권고요약

- 결핵 초치료의 표준처방은 2HRZE/4HR(E)이다(IIA). 약제감수성 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 중단을 고려한다(IIIB).
- 결핵 초치료 환자에서 치료 시작 시 흉부 X선에서 공동이 있고 치료 2개월 후 시행한 객담 배양 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다(IIIB).

1. 초치료 처방

1) 결핵 초치료 대상자

결핵치료는 세균학적 또는 임상적으로 결핵으로 진단된 환자에게서 시작한다. 1) 이전에 결핵치료를 받은 적이 없거나, 2) 1개월 미만의 결핵치료를 받은 환자를 초치료 환자(New patient)로 분류한다.

2) 결핵 초치료 처방

결핵 초치료는 2개월의 초기 집중치료기(initial intensive phase)와 4개월의 후기 유지치료기(maintenance phase)로 구분된다(2HRZE/4HR(E)). 2개월의 초기 집중치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(HREZ)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. 초치료 시 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다(9HRE).¹

결핵 치료는 여러 가지 약들의 병합요법이 필요하기 때문에 복용해야 할 약의 개수가 많다. 이는 복용의 불편함으로 투약의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 최근 국내에서도 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드의 4가지 약제들의 고정용량 복합제가 생산 판매되고 있어 치료 시작 2개월의 초기 집중치료기에 사용할 수 있다(표 1). 고정용량 복합제(Fixed dose combination)는 복용 약의 개수를 줄여 투약의 순응도를 높이고 환자가 약을 골라서 선택적으로 복용하지 못하게 만들어 약제 내성을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.² 그러나 일부 연구에서는 이런 효과가 확실하지 않은 것으로 나타나서 두 치료방법간의 우월성에 대해서는 추가 연구가 필요하다.³

국내의 초치료 환자의 이소니아지드 내성률은 10%로, 과거에는 초치료 환자에서 약제감수성검사를 시행하지 않은 상태에서 이소니아지드 내성 가능성을 고려하여 에탐부톨을 치료 종료 시까지 지속하여 사용하였다.

표 1. 체중에 따른 고정용량 복합제의 용량

복합제 수량	환자체중(kg)
2 정	30-37
3 정	38-54
4 정	55-70
5 정	>70

하지만 현재는 모든 초치료 환자에서 결핵균 배양 양성인 경우에 약제감수성검사를 시행하고 있으므로 이소니아지드 및 리팜핀 감수성이 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 사용을 중단할 수 있다(III).² 그러나 약제감수성검사 결과가 확인되지 않았거나 균음성 결핵인 경우에는 에탐부톨을 치료 종료 시까지 사용한다. 약제내성 결핵 환자로부터 전염되었을 것으로 추정되는 초치료 환자의 경우에는 전염원이 되는 환자의 균주의 약제감수성 결과에 근거하여 개별적으로 처방하고 추후 약제감수성 검사 결과에 따라 처방을 수정한다.

3) 초치료 기간의 연장

일반적인 폐결핵의 초치료 기간은 6개월(2HREZ/4HR(E))이며, 대부분의 경우 완치가 된다. 치료 기간의 연장을 요하는 명확한 기준은 없다. 주 2-3회의 간헐요법을 시행한 국외 연구 결과에서 치료 전 흉부 X선에서 공동이 있고 동시에 집중치료기 2개월 완료 시점에서 시행한 객담배양검사가 양성인 경우에는 재발률이 증가하므로 유지치료를 3개월 연장하여 총 9개월 치료를 제시한 바 있다⁴. 최근 국내연구에서 흉부 X선에서 공동이 있고 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양양성이 유의한 치료 종료 1년 이내의 재발에 대한 위험인자로 보고되었다.⁵ 그러나 이 연구는 단일기관의 후향적 연구이며, 재발 환자 수가 많지 않고, 3개월 연장 치료를 한 경우에 대한 결과가 없다. 따라서 본 지침에서는 흉부 X선에서 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(III).

참고문헌

1. British National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: NICE, 2006.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines 4th ed. 2010.

3. 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
4. American thoracic society/Centers for disease control and prevention/Infectious disease society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62
5. 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 Jan 27. [Epub ahead of print].

2. 치료 중 경과 관찰

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 장기간 복용하여야 하므로 결핵환자를 치료하는 의사는 항결핵제의 부작용에 대해서 숙지하고 있어야 하며 환자 교육과 적절한 부작용감시를 통해 부작용 발생 시 조기에 진단하여 적절히 조치하여 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 단원 참조).

1) 치료 전 검사

권고 요약

- 결핵 치료 전 병력 청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고, 시력 검사 등의 기저검사를 시행하여야 한다(III A).
- 치료 전에 일반혈액검사, 간기능, 신장기능검사 등을 확인하고, 가임여성의 경우 임신 여부를 확인하여야 한다(III A).

결핵 치료 전 병력청취를 통하여 간질환과 같이 항결핵제에 의한 부작용의 위험성이 높은 기저질환이 있는지 알아보고 현재 사용하고 있는 약제 중 항결핵제과 상호작용을 일으킬 수 있는지 확인해야 한다. 음주력이 있거나 흡연 중이면 금주와 금연을 권고한다. 이전에 결핵 치료를 받았던 경우에는 그 당시 항결핵제의 부작용이 있었는지 알아보아야 한다.^{1,2}

치료 전에 일반혈액검사, 간기능, 신장기능검사 등을 시행한다. 간기능 이상 혹은 간염의 과거력이 있는 경우 B형과 C형 간염검사 등을 시행한다. 또한 HIV 감염의 위험요소가 있는 환자의 경우 HIV 감염검사를 시행하고, 가임 여성의 경우 임신여부를 확인한다. 환자의 기저질환과 상황에 따라 필요한 추가 검사를 시행한다.^{1,2}

에탐부톨을 사용하는 경우 환자에게 시각장애 유·무 확인하고, 이상이 있는 경우 안과 검사(시력, 색깔)를 실시한다. 청각이나 균형감각에 장애가 있는 환자가 아미노글리코시드계 항결핵제를 사용해야 할 경우 청력과 균형검사를 시행한다.

2) 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 한다³.

(1) 객담검사 및 약제 감수성 검사

권고 요약

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

결핵 치료 중 치료 효과 판정의 가장 확실한 방법은 추구 객담 검사에서 균음전을 확인하는 것이다. 결핵균 양성(도말 혹은 배양 양성) 폐결핵 환자의 경우 치료 시작 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성으로 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고,^{1,2} 치료 종결 시점에 마지막 객담검사를 시행한다(III A).

결핵 치료 도중 균음전이 되었더라도 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 객담 도말 및 배양검사를 추가로 시행한다.^{1,2} 치료 중 객담 도말 및 배양검사서 항산균이 검출될 때 비결핵항산균의 가능성을 고려하여야 한다. 결핵 치료 중 객담에서 비결핵항산균이 간혹 검출되며 대부분 오염균(contamination)이나 상재균(colonizer)이다.³ 그러므로 폐결핵은 치료가 잘 되고 있는 환자에서 객담에서 비결핵항산균이 검출된 경우를 결핵균으로 오해하여 치료 실패로 진단하는 오류를 범해서는 안된다.

치료 3개월 후에도 배양 양성이 지속되거나, 배양 음성에서 양전되는 경우에는 약제감수성 검사를 반복 시행하는 것을 권고한다. 이 경우 4개월 치료 후 시행한 객담검사서 배양양성으로 치료 실패로 진단될 경우 재치료의 처방에 도움을 받을 수 있기 때문이다. 치료 2개월 치료 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우 치료 실패

의 위험성이 커지므로 다음과 같은 경우를 확인해 보아야 한다. 첫째, 집중 치료기에 환자가 항결핵제들을 적절히 복용하지 않았다. 둘째, 환자가 광범위한 공동형성과 균 양이 많아 호전이 느리다. 셋째, 순응도를 떨어뜨리거나 반응을 방해할만한 동반질환이 있다. 넷째, 일차 항결핵제에 반응하지 않는 약제 내성균을 환자가 가지고 있다.^{1,2}

(2) 흉부 X선 검사

권고 요약

- 흉부 X선 검사 단독으로 치료 반응을 평가하지 않는다(ID).

흉부 X선 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 흉부 X선 소견이 호전되면 폐결핵으로 진단하는데 도움이 된다.

그러나 흉부 X선 검사만으로 결핵 치료에 대한 반응을 평가하지 않는다.^{1,2,4} 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 배양검사에서 음성이고 다른 질환의 가능성이 거의 없을 경우 역설적 반응으로 잠정 진단하고 결핵 치료 처방을 변경하지 말고 임상경과를 관찰할 수 있다.¹

최근에 시행된 458명의 흉막결핵을 대상으로 한 국내의 다기관 연구⁵에 따르면 흉막결핵의 16%에서 역설적 반응이 나타나고 발생시기는 결핵 치료 2개월 이후이며 기존 흉수의 악화가 가장 흔한 형태인 것으로 보고하였다. 림프절 결핵의 역설적 반응에 대해서는 폐외결핵편을 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 양성 혹은 간질환 발생 위험이 높은 환자는 치료 초기에는 자주 검사하고 안정적인 경우 검사기간 간격을 늘려서 간효소 수치를 확인하여야 한다¹.

3) 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 초치료 환자가 6개월 표준요법으로 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 양성이면 유지기의 남은 용량을 모두 복용하고 종결한다.

치료 중단 후 다시 치료를 시작하게 되면, 약제내성(획득 내성)이 발생하여 치료에 실패할 위험성이 증가하므로 반드시 객담배양검사와 약제 감수성 검사를 시행 해야 한다. 특히 결핵 치료 초기(결핵균의 양이 많은 시기)에 중단되거나 치료 중단을 자주 할수록 약제 내성균이 선택적으로 증식하여 치료에 실패할 위험성이 더욱 증가한다.

4) 치료 종료

결핵치료에서 가장 중요한 치료경과 및 치유 또는 악화의 지표는 균 음전 여부이다. 진단 당시 균 양성 환자는 치료에 의한 균 음성 상태를 치료 종결 시까지 유지하면 치료에 성공한 것이고, 균이 계속 나오면 치료 실패를 의미한다. 균이 음전된 환자는 치료에 성공한 것이므로 처방에 따른 소정 기간의 치료를 실시한 후에 치료를 종결한다. 처음부터 균 음성인 환자는 계속 균 음성 상태를 유지하면 치료에 성공한 것이므로 이 경우에도 소정 기간의 치료를 시행하고 치료를 종결한다.

표 2. 초치료 결과의 분류⁷⁾

완치	치료 종결 후(마지막 달) 시행한 객담 배양이 음성이며 그 전에 한 번 이상 배양이 음성이었던 경우
완료	치료를 완료하였지만 치료 종결 후(마지막 달)의 객담 도말 및 배양 음성 결과가 없거나 그 전에 한 번 이상 도말 및 배양 음성 결과가 없을 때
실패	치료 4개월 후 또는 그 이후 시행한 배양이 양성인 경우
사망	어떤 이유로든 치료 시작 전 혹은 도중에 사망한 경우
추적 방문 중단	치료를 시작하지 않았거나 연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가 미정	다른 기관으로 전출되었거나, 치료 결과를 알 수 없는 경우
치료 성공	완치 혹은 완료된 경우

참고문헌

1. American thoracic society/Centers for disease control and prevention/Infectious disease society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62
2. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guidelines for tuberculosis. 1st ed. Seoul:Medcus;2005
3. 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;103:1484-91.
4. British National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: NICE, 2006.
5. Jeon K, Choi WI, An JS, Lim SY, Kim WJ, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. Int J Tuberc Lung Dis.

- 2012;16:846-51.
6. 2010 결핵관리지침. 질병관리본부
 7. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revisions.

4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법

권고 요약

- 증상의 유무와 관계없이 혈청 알라니아미노전달효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상 증가했거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 의심되는 항결핵제들을 중단해야 한다(III A).
- 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀의 과민반응이 가장 가능성 있는 원인이므로 리팜핀을 중단하고 주기적으로 혈소판 수치를 검사해야 하며 정상으로 회복되더라도 리팜핀을 재투여 하지 말아야 한다(III A).
- 피라진아미드에 의한 관절통은 투약을 계속하면서 비스테로이드 소염제를 투여할 수 있으나 통풍이 발생하면 피라진아미드를 중단하여야 한다(III A).

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 복용중인 여러 항결핵제들이 동시에 유발할 수 있으므로 원인 약제를 찾기가 쉽지 않은 경우도 있고, 부작용 발생시 계속 항결핵제들을 투여하지 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 발생할 지 그리고 치료 중 언제 부작용이 발생할 지 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. 위장장애

가장 흔히 나타나는 부작용으로 항결핵제 복용 후 수 시간 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 한

다. 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 공복시에 복용하는 것이 바람직하지만 공복 시 위장장애가 있을 경우 식후 또는 취침전에 복용할 수 있다.

2. 간독성

간독성은 복용중인 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(특수 상황에서의 결핵치료 단원 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.¹ 따라서 간독성에 사용하는 간효소 수치는 ALT를 기준으로 한다.¹ 항결핵제에 의한 간독성은 경미한 간효소 수치의 상승으로부터 전격성 간염으로 인한 간부전으로 사망에 이르기까지 다양하다. 증상은 전신 쇠약감, 구역, 구도가 발생하며 시간이 지남에 따라 우측 상복부 불편감, 가려움증, 황달의 소견이 관찰된다. 약제 유발성 간염은 투약 초기에 주로 나타나지만 수 개월 후에 발생하기도 한다.² 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 이하로 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. 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 재투여 한다. 기존에 간질환이 동반된 환자에서 ALT 수치가 상승했던 경우에는 ALT 수치가 거의 정상으로 된 후에 재투여를 시도한다. 재투여 시도 기

간이 길고 획득내성의 발생이 우려될 경우 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제(에탐부톨, 시클로세린, 퀴놀론, 아미노글리코시드 등)를 투여하면서 한 가지 약제씩 재투여를 시도 한다. 일반적으로 리팜핀이 이소니아지드나 피라진아미드보다 간독성을 덜 유발하고 항결핵 효과가 좋은 약제이므로 재투여 시 가장 먼저 투여한다. 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 피라진아미드를 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 저 용량으로 점차 증가시키나(이소니아지드의 경우 100 → 200 → 300 mg) 간독성이 심하지 않았던 경우에는 300 mg을 처음부터 투여할 수 있다.

3. 피부 부작용

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 국소부위에 발생하고 가려움증이 동반된다면 항결핵제를 지속적으로 투여하면서 항히스타민제를 사용하여 증상 완화를 시도할 수 있으며 대부분의 경미한 발진은 저절로 소실된다. 그러나 호전되지 않고 견디기 어려울 경우 원인 약제를 찾아서 다른 약으로 대체하여야 한다.

리팜핀을 복용하고 있는 환자에서 자반이나 점상출혈을 동반한 발진이 발생하면 혈소판감소증을 시사하는 소견이므로 혈소판 수치를 확인하여야 한다. 혈소판이 감소된 경우에는 리팜핀 과민반응의 가능성이 가장 크므로 리팜핀을 중단하고 혈소판 수치가 정상으로 회복될 때까지 주기적으로 검사해야 하며 리팜핀은 재투여 하지 말아야 한다. 전신에 홍반성 발진이 있으면서 점막의 침범, 발열 등의 증상이 동반되면(Stevens-Johnson 증후군) 모든 약제를 즉시 중단하여야 한다. 치료를 중단하기 어려운 중증 결핵 환자에서는 기존에 투여하던 약제들을 중단한 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 마지막에 추가했던 약을 중단해야 한다.

4. 관절통

피라진아미드는 근육통이나 관절통의 가장 흔한 원인 약제로 투약 후 첫 2개월 이내에 어깨, 무릎 등에 다발

성 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.

5. 약제열(drug fever)

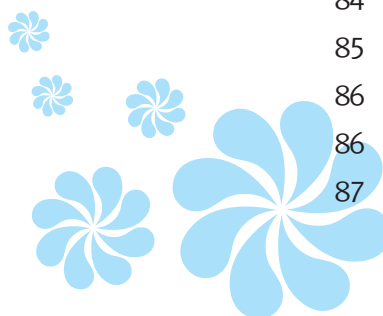
결핵 환자에서 발열의 원인은 결핵 자체 때문일 수도 있고, 항결핵제 때문일 수도 있다. 결핵 자체에 의한 발열은 표준 요법으로 치료 할 경우 대부분 2주 이내에 소실되지만 일부에서는 수 개월간 지속되기도 한다. 수주 동안 항결핵제들을 복용하는 환자에서, 특히 방사선검사 및 균검사 소견이 호전되었음에도 불구하고 반복적으로 발열이 발생하면 약제열이 아닌지 의심하여야 한다. 발열은 결핵 치료 경과 중에 종종 발생하는 역설적 반응의 소견일 수도 있으며 특히 HIV 감염인에서 잘 발생한다.³ 항결핵제에 의한 약제열이 의심되는 경우에는 우선적으로 중복감염 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 재투여 하여 약제열을 일으킨 원인 약을 찾아야 하는데 그 방법은 발진이 발생한 경우와 동일하다.

참고문헌

1. 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.
2. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:211-4.
3. 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.

III. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료

1. 결핵의 재치료(Retreatment)	73
1.1. 재발 결핵의 치료	73
1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료	74
1.2.1. 치료 실패의 진단	74
1.2.2. 치료 실패의 원인	75
1.2.3. 치료 실패 결핵의 재치료	75
2. 다제내성 결핵 이외 약제내성 결핵의 치료	76
2.1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료	76
2.2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료	77
2.3. 여러 일차 항결핵제에 내성이 있지만 다제내성이 아닌 결핵의 치료	77
3. 다제내성(multidrug-resistant: MDR) 결핵의 치료	79
3.1. 치료의 일반 원칙	80
3.2. 치료 처방의 구성	81
3.3. 치료 기간	84
3.4. 다제내성 결핵의 수술적 치료	85
4. 광범위 약제내성 결핵의 치료	86
4.1. 광범위 약제내성 결핵의 치료	86
4.2. 만성 배균자의 치료	87



III.

결핵의 재치료 및
약제내성 결핵의 치료

1. 결핵의 재치료(Retreatment)

이전 결핵 치료에 실패하였거나, 완치 후 재발되어 다시 치료하는 경우, 최소 2개월간 치료를 중단하였다가 다시 치료하는 경우를 재치료라고 한다.

과거 결핵 치료력은 약제내성 여부를 예측할 수 있는 가장 중요한 인자이다. 국내에서는 2008년 건강심사평가원의 자료를 이용한 연구에서 재치료 환자의 9.3%가 다제내성 결핵으로, 이는 초치료 환자의 2.9%와 비교 시 월등히 높다.¹ 간혹 환자가 과거 결핵 치료와 관련된 병력을 숨기는 경우도 있으므로, 치료를 시작하기 전에 모든 환자에게 이전의 결핵치료 유무를 세밀하게 확인해야 한다. 초치료 환자와 마찬가지로 모든 재치료 환자는 반드시 배양된 결핵균에 대해 약제 감수성검사를 해야 한다. 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속내성검사는 배양된 균주 뿐만 아니라 도말 양성 검체를 대상으로도 직접 검사가 가능하다. 따라서 재치료 환자에서 치료를 시작한 후, 신속내성검사 결과에 따라 조기에 치료약제를 재조정 할 수 있다.

1. 재발 결핵의 치료

권고요약

- 과거에 원칙대로 결핵 초치료를 시행하고 치료를 종결한 후에 결핵이 재발한 경우 과거에 치료했던 약제로 재치료를 시행한다(III A).
- 초치료 종결 후 2년 이내에 재발한 경우 재치료 기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(III A).
- 결핵균이 동정되면 신속내성검사를 시행하여 다제내성 결핵 여부를 빨리 확인하고, 이 결과에 따라 처방을 재조정하는 것을 권고한다(III A).

원칙대로 초치료를 시행하고 치료를 종결한 후에도 결핵 병소에 남아 있던 감수성 결핵균이 재활성화되어 결핵이 다시 발생할 수 있다(재발). 결핵의 재발은 치료 종료 후 언제든지 발생할 수 있으나 3-6개월 후에 가장 흔

히 발생한다. 이 경우 재발한 결핵균은 대부분 감수성 균이므로 처음에 사용하였던 항결핵제들로 다시 치료하면 된다.

초치료 표준 요법으로 꾸준히 치료하였음에도 불구하고 재발한 약제감수성 결핵의 경우는 처음 치료 시에 치료 기간이 불충분하였기 때문에 재발한 것으로 보고 재치료 시 치료기간을 연장하는 것이 타당하다. 따라서 초치료 후 1-2년 이내에 재발한 경우 치료기간을 3개월 연장하는 것을 권고한다(2HRZE/7HR(E))(III A). 그러나 수십 년 전에 결핵을 앓았다가 최근 결핵이 다시 발생한 경우에 정의상으로는 재발이지만 같은 균에 의한 재발인지 아니면 새로운 감염에 의한 재발인지 확실치 않다. 따라서 이 경우에는 초치료 표준치료를 원칙으로 하고 개별적인 상황에 따라 연장치료를 고려하여야 한다.

2. 초치료 실패 결핵의 재치료

권고 요약

- 치료 실패의 원인을 찾기 위한 자세한 병력을 청취하여야 한다(III A).
- 치료 실패가 발생하면 일차 항결핵제와 이차 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 시행하고, 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속내성검사를 하여야 한다(III A).
- 치료 실패 후 재치료 처방에 새로운 항결핵제를 한가지씩 추가하지 않아야 한다(III E).
- 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(III A).

1) 치료 실패의 진단

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

그러나 결핵 치료 과정에서 결핵균이 사라졌으나 결핵 이외의 원인(동반된 폐암, 폐렴, 기관지 확장증, 공동성 병변의 출현, 역설적 반응 등)으로 임상소견과 방사선 소견이 호전되지 않거나 악화될 수 있으므로 방사선 소견과 임상 증상만으로 치료 실패를 진단해서는 안 된다. 특히 결핵치료 중 결핵균은 음전되었지만 새로운 병변이 생기거나 이전의 병변이 악화되는 역설적 반응(paradoxical reaction)이 발생할 수 있다. 이러한 반응은 HIV 감염인에서 잘 나타나지만 HIV에 감염되지 않은 결핵환자에서도 관찰될 수 있다. 주로 치료 초기에 림프절염의 악화, 폐결핵 병변의 악화, 새로운 흉수의 발생 등 임상증상 및 방사선 소견의 악화가 일시적으로 나타나며, 시간이 지나면 소실되므로 치료 실패 여부는 신중히 진단되어야 한다.

일차 항결핵제로 초치료를 시작한 환자의 경우 3개월 치료 후에도 배양 양성이면 치료 실패를 의심해야 하고(배양 결과는 4-5개월에 확인), 4개월 치료 후에도 배양 양성인 경우에(배양 결과는 5-6개월에 확인) 치료 실패

라고 진단한다.

결핵 치료 중 비결핵항산균이 검출되는 경우가 있으므로 치료 실패를 진단할 때 배양된 항산균이 결핵균임을 반드시 확인하여야 한다.

2) 치료 실패의 원인

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

결핵 치료 도중 치료 실패의 가장 중요한 원인은 결핵 환자가 항결핵제들을 처방한대로 규칙적으로 복용하지 않아서 약제내성 결핵이 발생한 것이다(치료 비순응, poor compliance). 대부분의 약제내성균의 발생기전은 결핵 환자가 항결핵제들을 불규칙하게 복용하여 약제내성균이 선택적으로 증식하여 발생하는 경우이지만(획득 내성: acquired resistance), 처음부터 약제내성균에 감염되어 치료에 실패한 경우도 있다(초회 내성: primary resistance). 그러므로 치료에 실패하여 결핵균이 배양되면 일차 항결핵제와 이차 항결핵제에 대한 약제 감수성 검사를 시행하여 이후 치료 약제 선정에 이용하도록 한다. 전통적 약제 감수성검사는 시간이 많이 소요되므로 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속내성검사를 동시에 실시하는 것을 권고한다(III A).

3) 치료 실패 결핵의 재치료

치료 실패 결핵을 재치료할 때 가장 기본적인 원칙은 새로운 항결핵제들을 한가지씩 추가하지 않아야 한다는 것이다. 치료 실패한 처방에 한가지씩 새로운 약을 추가하면, 추가한 약에 대한 새로운 내성이 발생하여 더욱 치료를 어렵게 하기 때문이다.

치료 실패일 경우에는 치료 약제를 바꾸는 것이 원칙이다.

환자의 질병 상태가 심하지 않은 경우 신속내성검사 등 감수성검사 결과를 확인할 때까지 기존의 약제를 계속 사용할 수 있지만 질병 정도가 심각한 경우, 지속적으로 도말 양성인 경우에는 다제내성 결핵의 치료에서와 같이 이전에 사용하지 않았던 새로운 약제를 최소한 4제 이상 사용하여 재치료를 시작한다. 이러한 경험적 치료에는 퀴놀론제, 주사제(카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 스트렙토마이신), 나머지 경구용 이차 항결핵제(시클로세린, 파스, 프로치온아미드)를 포함하여 구성하도록 한다. 나중에 약제 감수성검사 결과가 확인되면 이를 고려하여 처방을 조정한다.

치료 실패 결핵의 가장 중요한 원인이 약제내성 결핵이므로, 재치료가 어려울 뿐만 아니라 치료 실패의 위험이 크므로 결핵 치료의 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

2. 다제내성 결핵 이외 약제내성 결핵의 치료

Monoresistance는 일차 항결핵제 중 한가지에만 내성인 경우, polydrug resistance는 일차 항결핵제 중 2가지 이상의 약제에 내성이지만 다제내성이 아닌 경우로 정의한다.² 이들은 다양한 내성 패턴으로 인해 스트렙토마이신을 제외하고는 적절한 치료 처방에 대한 무작위 혹은 비교 임상시험이 없다. 표 1은 실험실내 연구, 관찰연구, 전문가 의견 등을 근거로 세계보건기구와³ 미국에서⁴ 제시된 권고 처방으로, 처방 시점에 새로운 추가 내성이 획득되지 않았고 약제감수성검사 결과를 신뢰할 수 있다는 전제하에서 적용할 수 있다.

1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료

권고요약

- 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(REZ)를 유지하여 6-9개월간 치료한다(III A).
- 병변의 범위가 넓고 심한 경우 퀴놀론계 약제를 추가하는 것을 고려한다(III B).
- 초치료 표준요법(HREZ)으로 치료를 시작한 후 피라진아미드를 중단한 시점에서 이소니아지드 단독내성으로 확인되면 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨(RE)을 사용하여 총 12개월간 치료하는 것을 고려한다(III B).

2004년 조사에 따르면 국내 폐결핵 환자에서 이소니아지드 단독 내성률은 초치료 환자에서 5%, 재치료 환자에서 7%이다.⁵ 이소니아지드 단독 내성에서 이소니아지드를 포함한 표준 4제 요법을 그대로 시행하여도 95% 이상의 치료성공률을 보여 이를 근거로 표준치료를 유지해도 된다는 의견도 있지만, 이소니아지드에 감수성이 있는 환자에 비해서는 재발률이 2배 높고 이소니아지드 단독 내성은 표준 단기 화학요법의 치료실패와 밀접하게 관련되어 있다는 보고도 있어^{3,6} 미국 흉부학회에서는 이소니아지드 내성이 있는 경우 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 6-9개월 치료하기를 권고하고 있다(III A).⁷

또한 이소니아지드 단독내성 치료에 대한 한 후향적 연구에서 2HREZ/10RE, 2HREZ/4REZ, 2HREZ/7RE의 치료성공률을 92% (36/39), 치료실패를 8% (3/39)로 보고하였는데, 치료실패 환자들은 모두 흉부 방사선사진에서 공동 및 양측성 폐침윤을 보이는 도말양성 환자였다는 관찰을 바탕으로 최근 WHO 및 미국흉부학회 지침은 병변의 범위가 넓고 심한 환자들에게 퀴놀론을 추가할 수 있다고 하였다(III B).^{3,7}

한편, 초치료 표준요법(HREZ)으로 치료를 시작한 후 2개월이 경과해 피라진아미드를 중단하고 HRE만 복용하고 있는 상황에서 이소니아지드 단독 내성이 확인되는 경우가 있는데, 이 경우에는 이소니아지드를 중단하

고, 리팜핀과 에탐부톨(RE)을 유지하여 총 12개월간 치료하는 것을 고려한다(III B).

2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료

권고요약

- 리팜핀을 중단하고 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드와 퀴놀론을 사용하여 총 12-18개월간 치료한다(PZA는 2개월 이상 사용한다)(III A).
- 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제를 함께 사용하는 것을 고려한다(III B).

리팜핀 내성은 전통적인 약제감수성검사나 신속내성검사서 내성이 확인된 경우를 모두 포함한다.² 리팜핀에 단독내성을 보이는 경우는 드물다. 국내 폐결핵 환자에서 리팜핀 단독내성률은 초치료 환자에서 0.8%, 재치료 환자에서 2.1%에 불과하고, 리팜핀 내성인 경우 다제내성인 경우가 다수이다. 따라서 분자생물학적 방법인 신속내성검사서 이소니아지드 내성유전자가 발견되지 않고, 리팜핀 내성유전자만 발견된 경우에는(즉, 리팜핀에만 내성이라고 보고된 경우에는) 전통적인 약제감수성검사결과를 통해 모든 약제에 대한 감수성결과를 확인할 때까지는 다제내성으로 간주하고 치료하는 것이 안전하다.

약제감수성검사 결과 리팜핀 내성이 확인되면 리팜핀을 중단하고 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드와 퀴놀론을 사용하여 총 12-18개월간 치료한다. 단 피라진아미드는 2개월 이상 사용한다. 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제를 함께 사용하는 것을 고려한다.

3. 여러 일차 항결핵제에 내성이 있지만 다제내성이 아닌 결핵의 치료

다양한 내성 패턴에 대한 권고 처방은 표 1과 같다. 이러한 권고 처방을 적용할 때 반드시 고려해야 할 점은 새로운 추가내성의 획득 가능성이다.³ 일반적으로 한달 이상 단일 약제로 치료하였거나 혹은 치료실패 처방에 포함되어 단일 약제로 기능하였다면 추가 내성 획득을 의심해야 한다. 현재 임상에서 객담 채취로부터 약제감수성검사 결과 보고까지 약 3개월이 소요되는데, 이 기간 동안 치료에 실패한 처방에 포함되어 실질적으로 단일 약제로 작용하였다면 결과 보고 시점에서는 추가 내성이 새롭게 획득되었을 가능성이 높다. 또한 효과적인 2가지 약제를 사용하더라도 추가내성이 획득될 수 있다. 예를 들면, 피라진아미드는 내성 방지 효과가 적기 때문에 표준 일차약제로 치료 하던 중 치료 전 의뢰한 검체에서 이소니아지드와 에탐부톨에 대한 동시 내성이 보고되었다면, 리팜핀에 대한 내성이 추가로 획득되었을 가능성을 고려해야 한다.

치료기간은 내성 약제와 처방에 포함된 약제에 의해 결정될 수 있다.⁸ 만약 리팜핀이 포함된다면 치료기간은

9개월, 여기에 피라진아미드가 함께 포함된다면 6개월까지 단축할 수 있다. 리팜핀을 사용할 수 없다면 일반적으로 최소 18개월간의 총 치료기간이 필요하다.

표 1. 다제내성 결핵 이외 약제내성 결핵에 대한 권고 처방^{1,3,4}

내성 패턴	권고 처방	최소 치료 기간(개월)	광범위 질환에서 적용
H (±S)	R, E, Z	6-9	FQ를 사용할 수 있다.
H, Z	R, E, FQ	9-12	보다 오랜 기간 치료해야 한다
H, E	R, Z, FQ	9-12	보다 오랜 기간 치료해야 한다
R	H, E, FQ, Z(최소 2개월)	12-18	주사제를 사용할 수 있다.
R, E (±S)	H, Z, FQ, 주사제(최소 2-3개월)	18	보다 오랜 기간(6개월) 주사제를 사용할 수 있다.
R, Z (±S)	H, E, FQ, 주사제(최소 2-3개월)	18	보다 오랜 기간(6개월) 주사제를 사용할 수 있다.
H, E, Z (±S)	R, FQ, 2차 경구용 약제, 주사제(총 2-3개월)	18	보다 오랜 기간(6개월) 주사제를 사용할 수 있다.

H=isoniazid; R=rifampicin; E=ethambutol; Z=pyrazinamide; S=streptomycin, FQ=fluroquinolon

3. 다제내성(multidrug-resistant: MDR) 결핵의 치료

결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 결핵을 ‘다제내성 결핵’이라고 한다. 다제내성 결핵은 감수성결핵에 비해 오랜 치료 기간과 많은 비용이 들에도 불구하고 여전히 치료 성공률이 낮다. 그간 후향적 코호트 연구들에 대한 메타분석에서 다제내성 결핵의 치료 성공율은 약 62%로 보고되었다.^{9,10} 국내 치료 성공률은 단위기관별 연구에서는 44-66%로 다양하게 보고되었지만,¹¹⁻¹⁴ 1,407명의 환자가 포함된 다기관 후향적 코호트 연구에서 45%의 치료 성공률과 32%의 치료 중단율을 보여 국내 다제내성 결핵 관리의 심각성과 문제점을 보여주었다.¹⁵

세계보건기구는 2011년 다제내성 결핵 치료 지침을 개정하였는데¹⁶ 2008년 지침과의 차이점 요약은 표 2와 같다.¹⁷ 2011년 개정 지침의 주된 근거는 1970년 이후 보고된 32개 코호트에 포함된 9153명 다제내성 결핵 환자들의 개별 자료를 다시 취합하여 시행한 Ahuja 등의 메타분석(이하 ‘메타분석’) 결과이다.¹⁸ 2011년 지침은 이처럼 후향적 관찰 연구들에 대한 메타분석을 근거로 하고 있기에 대부분의 권고사항들은 근거 수준이 낮다.

표 2. 세계보건기구 지침의 주요 변화¹⁷

2008년 지침	2011년 지침
<p>치료 처방 구성</p> <p>집중치료기 동안 효과적인 항결핵제를 최소 4가지 사용한다.</p> <p>광범위 질환의 경우 약제 추가를 고려한다.</p> <p>치료 처방은 피라진아미드(± 에탐부톨), 퀴놀론 1가지, 주사제 1가지, 2차 정균제 2가지(우선 순위 없음)로 구성한다.</p> <p>에탐부톨은 약제감수성 검사에서 감수성인 경우 효과적인 약제로 간주하고 사용할 수 있다.</p> <p>치료 처방에 효과적인 약제가 4개 포함되지 못할 경우 5군 약제 사용을 권고한다.</p> <p>치료 기간</p> <p>주사제는 최소 6개월 그리고 배양 음전 후 4개월 이상 사용한다.</p> <p>총 치료기간은 배양 음전 후 최소 18개월을 권고한다.</p>	<p>집중치료기 동안 효과적인 2차 항결핵제(주사제포함) 4가지와 피라진아미드를 사용한다.</p> <p>광범위 질환에서 2차 항결핵제를 4가지 보다 많이 사용하는데 대한 근거가 없다. 만약 처방에 포함된 약제의 효과가 불확실하다면 약제를 추가할 수 있다.</p> <p>치료 처방은 피라진아미드, 퀴놀론 1가지, 주사제 1가지, 프로치오나미드, 시클로세린으로 구성하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다.</p> <p>에탐부톨을 사용할 수 있으나 표준처방 구성에 포함하지 않는다.</p> <p>5군 약제를 사용할 수 있으나 표준처방 구성에 포함하지 않는다.</p> <p>최소 8개월간의 집중치료를 권고한다. 치료 기간은 세균학적 결과나 치료반응에 따라 변경할 수 있다.</p> <p>과거 다제내성결핵 치료력이 없는 환자에서 총 치료기간은 최소 20개월을 권고한다. 과거 다제내성결핵 치료력이 있는 환자는 치료 기간을 연장할 수 있다. 치료 기간은 세균학적 결과나 치료반응에 따라 변경할 수 있다.</p>

그러나, 이러한 제한점에도 불구하고 현재 시점에서 이용할 수 있는 최선의 근거들에 기반한 권고사항이기도 하다. 본 지침은 세계보건기구의 2011년 개정 지침을 주로 참조하여 작성하였다.

1. 치료의 일반 원칙

권고요약

- 효과있는 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사를 동시에 고려해야 한다(IIIA).
- 약제를 선정할 때 약제감수성검사를 참조해야 하지만, 에탐부톨, 피라진아미드, 제 4군, 5군에 포함된 약제에 대한 약제감수성검사는 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다(IIIE).
- 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여야 한다(IIIA).
- 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한가지만 추가해서는 안된다(IIIE).
- 다제내성 결핵의 치료는 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(IIIA).

1) 효과 있는 약제를 선정하기 위해 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사를 동시에 고려해야 한다.

치료 약제의 효과 여부를 판단하는데 있어 아래 사항들을 고려해야 하며, 아래 조건이 많이 충족될수록 효과적일 가능성이 높다고 간주한다.

- ① 과거 치료 실패한 처방에 포함되지 않았던 약제
- ② 약제감수성 검사에서 감수성이 증명된 약제
- ③ 약제내성결핵 환자와의 접촉력
- ④ 지역사회에서의 내성 패턴

치료 처방을 구성하기 전 세심한 병력 청취를 통해 환자의 과거 치료력을 파악하고 객관적인 과거 의무기록을 확보해야 한다. 일반적으로 과거 치료 실패한 처방에 한달 이상 포함되었다면(일부에선 한달 미만의 치료로도 내성 획득이 가능하다) 비록 약제감수성검사서 감수성을 보여도 내성 가능성이 있는 약제로 간주한다.

약제감수성검사는 약제 선택에 중요한 정보를 제공하지만, 에탐부톨, 피라진아미드, 제 4군, 5군 약제들에 대한 신뢰성과 재현성이 떨어지므로 전적으로 신뢰하지 말아야 한다. 약제감수성검사 결과 해석을 해석할 때 또 한가지 고려해야 할 점은 객담 채취에서 보고시점까지의 기간 동안 새로운 추가 내성이 획득될 수 있다는 점이다.

2) 항결핵효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 사용해야 한다.

2차 항결핵제들 중 가장 우선적으로 포함시켜야 할 약제는 퀴놀론계와 주사제이다. 제 4군 약제는 프로치온아미드, 시클로세린, 파스의 순서로 처방에 포함시키는데, 이는 ‘메타분석’에서 각 약제들이 치료성적에 미치는 영향을 분석한 결과에 근거한다. 에탐부톨과 피라진아미드는 이전 지침에서는 감수성으로 증명되면 가장 우선적으로 처방해야 할 약제로 권고되었지만, ‘메타분석’에서 치료 성적에 미치는 영향이 적은 것으로 나타나 효과 있는 핵심 약제에 포함시키지 않는다.

3) 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한가지만 추가해서는 안된다.

치료 도중 균 음전에 실패한 처방에 감수성이 있을 것으로 예상되는 약제라도 한가지만을 추가해서는 안된다. 균 음전에 실패한 처방에 포함된 약제들에 이미 내성이 발생하였을 가능성이 높기 때문에, 한가지 약제만을 사용하는 것과 같은 상황이 되어 결국 새로 추가한 약제에도 내성이 획득되게 된다.

4) 다제내성 결핵의 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

적절한 약제 선정이 치료 결과에 결정적인 영향을 미친다는 점과 장기간 사용해야 하는 이차 항결핵제들이 다양한 부작용이 있다는 점을 고려하면, 다제내성 결핵의 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

2. 치료 처방의 구성

권고요약

- 집중치료기 처방은 효과 있는 2차 항결핵제 4가지(주사제 포함)와 피라진아미드로 구성한다(III A).
- 치료 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제, 주사제, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야 하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다(III A).
- 퀴놀론계 약제는 반드시 사용해야 하며, 레보플록사신 혹은 목시플록사신을 우선적으로 사용한다(III A).
- 프로치온아미드를 반드시 사용한다(III A).
- 에탐부톨은 감수성을 보일 경우 사용할 수 있지만, 효과적인 약제에 포함시키지 않는다(III A).

‘메타분석’에서 집중치료기에 최소 4가지 효과 있는 약제를 사용할 때 치료 성공률이 최고가 되었고 더 많은 약제를 사용하더라도 치료 성공률이 더 증가하지 않고 일정하였다.¹⁸ 이에 집중치료기에는 효과 있는 2차 항결

핵제 4가지(주사제 포함)와 피라진아미드를 사용하기를 권고한다.

피라진아미드는 산성 환경에 분포하는 균주에 효과있는 약제로 살균력은 낮지만 멸균력이 뛰어나 치료기간 단축에 기여한다. 리팜핀이 포함된 처방에서는 리팜핀의 멸균력으로 인해 피라진아미드를 2개월 이상 사용하더라도 추가 이득이 없다. 그러나 리팜핀을 사용할 수 없는 다제내성 결핵 치료에서 피라진아미드는 초기 수개월을 지나 멸균효과가 지속될 가능성이 있고,⁸ 특히 새로 개발된 퀴놀론계 약제가 포함된 처방에서 이러한 효과가 기대되고 있다.¹⁹ 세계보건기구는 ‘메타분석’에서 피라진아미드를 포함한 처방이 치료성적을 약간 향상시켰다는 점, 낮은 가격과 중등도 이하의 부작용을 고려하여 (약제감수성검사 결과에 대한 언급없이) 피라진아미드를 치료의 전기간에 포함시킬 것을 전문가 의견으로 권고하고 있다. 피라진아미드의 약제감수성검사 결과를 전제하지 않은 것은 검사의 낮은 신뢰도를 고려하였기 때문이지만, 약제감수성검사 결과에 관계없이 피라진아미드 사용을 권고하는 타당성에 대해선 추후 연구를 통한 재평가가 필요하다.²⁰

‘메타분석’에서 에탐부톨 사용은 치료 성적을 향상시키지 못하고 오히려 미약하지만 불량한 예후와 연관이 있었다. 이는 에탐부톨 자체의 해로운 효과라기 보다는 여러 고려되지 못한 요소들이 영향을 미쳤을 가능성이 높지만, 그 효과가 크지 않음을 의미한다. 그러므로 에탐부톨은 감수성을 보일 경우 사용할 수 있지만, 효과 있는 핵심 약제에는 포함시키지 않는다.

리파부틴은 감수성 균주 치료에서 리팜핀과 거의 동일한 효과가 입증되었지만 다제내성 결핵 치료에 있어 역할은 잘 알려져 있지 않다. 실험실내 연구들에서 리팜핀 내성 균주의 10-30%는 리파부틴에 감수성을 보였다.²¹⁻²⁴ 또한 일부 후향적 관찰 연구들에서 리파부틴을 포함한 처방이 치료 성적을 향상시켰다는 결과가 있어 다제내성결핵 치료에 도움이 될 가능성이 있지만 아직 근거가 부족하다.²⁵⁻²⁷ 그러므로, 리파부틴은 다제내성 결핵 치료에서 감수성이 증명된 경우에 한해 제한적으로 사용할 수 있지만, 핵심적인 4가지 약제에 포함시키지는 않는다.

주사제 중 어떤 약제가 효과면에서 우월한지에 대한 비교 임상연구는 없으며, ‘메타분석’에서도 이에 대한 근거를 얻을 수 없었다. 스트렙토마이신은 일차약제로 장기간 사용되어 내성이 상대적으로 흔하며 이독성의 발생 빈도가 높다. 또한 약제감수성 검사의 신뢰도가 낮기 때문에 비록 감수성으로 나온다고 하더라도 다제내성 결핵 치료에 추천되지 않는다. 카프레오마이신은 고가이고 현재 국내에서 처방이 제한되어 있으며, 아미카신은 주로 정주로 사용해야 하는 단점이 있다. 그러므로 다제내성결핵의 치료에서 주사제는 일반적으로 카나마이신을 우선 사용할 것을 권고한다. 주사제는 다제내성 결핵 치료에 있어 4가지 핵심 약제 중의 하나이지만, 광범위 약제내성 결핵 치료에선 교차내성의 가능성으로 인해 효과 있는 핵심 약제로 간주하지 않는다.⁸

퀴놀론계 약제는 ‘메타분석’에서 치료 성공과 의미있는 연관을 보였고 최근 개발된 퀴놀론계 약제가 포함된 처방에서 더욱 뚜렷한 연관을 보였다. 퀴놀론계 약제는 금기가 없는 한 반드시 사용해야 하며, 우선적으로 추천

되는 약제는 레보플록사신과 목시플록사신이다. 미약한 항결핵 효과로 인해 시프로플록사신은 항결핵제에서 제외되었으며, 오픈록사신 역시 다제내성 결핵 치료에는 사용하지 말 것을 권고한다. 실험실내 연구와 동물 연구에서 나타난 항결핵 효과는 목시플록사신 > 레보플록사신 > 오픈록사신의 순서로 알려져 있지만,^{28,29} 최근 우리나라에서 시행되었던 무작위 전향적 코호트 연구에서 다제내성 결핵 치료에서 레보플록사신과 목시플록사신의 효과는 비슷한 것으로 나타났다.³⁰ 다제내성 결핵 치료를 위해 레보플록사신을 사용할 경우 하루 750 mg 이상을 처방해야한다. 퀴놀론계 약제는 다제내성 결핵의 치료에 핵심적인 4가지 약제 중 하나이지만, 광범위 약제내성 결핵 치료에선 교차내성의 가능성으로 인해 효과 있는 핵심 약제로 간주하지 않는다.⁸

제 4군 약제는 프로치온아미드, 시클로세린, 파스의 순서로 처방에 포함시킬 것을 권고한다. 세계보건기구는 2008년 지침에서는 4군 약제의 처방에서 우선 순위를 권고하지 않았지만, ‘메타분석’에서 각 약제들이 치료성적에 미치는 영향이 다르다는 결과에 근거하여 2011년 지침을 개정하였다. 프로치온아미드는 치료 성공과 가장 큰 연관을 보였기에 금기가 없는 한 반드시 처방해야 하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다.

제 5군 약제들은 ‘메타분석’에서 치료 성공과 연관을 보여주지 못했고, 리네졸리드와 고용량 이소니아지드는 대상 수가 많지 않아 분석에서 제외되었다. 이에 세계보건기구는 치료 처방에 효과 있는 약제가 4개 이상 포함되지 못할 경우 제 5군 약제 사용을 권고하였던 2008년 지침을 개정하여, 2011년 지침에서는 5군 약제를 사용할 수 있으나 표준처방 구성에 포함시키지 말 것을 권고하였다. 최근 5군 약제들의 효과를 알아보기 위한 메타분석에서 리네졸리드가 유일하게 치료성공과 연관된 약제로 나타났다.³¹

광범위한 질환에서 효과 있는 이차 항결핵제를 4가지 보다 더 많이 사용하는 것은 권고하지 않는다. 일부 후향적 코호트 연구들에서 4가지 보다 많은 약제를 처방하여 사망률과 재발율을 감소시켰다는 보고가 있지만,^{32,33} ‘메타분석’에서는 그러한 연관을 관찰할 수 없었다. 만약 처방에 포함된 약제들의 효과가 불확실하다면 약제를 더 많이 추가할 수 있다.

결론적으로, 다제내성결핵의 치료 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제, 주사제, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야 하며 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 경우 대체 사용할 수 있다.

3. 치료 기간

- 집중치료기는 최소 8개월을 권고한다(III A).
- 총 치료기간은 과거 다제내성결핵 치료력이 없는 환자에서 최소 20개월을 권고한다(III A).

1) 집중치료기는 최소 8개월을 권고한다.

그간 주사제의 적절한 사용 기간에 대한 비교 임상 연구는 없었고, 여러 지침들에서도 각기 다른 기간들이 제시되었다. 미국흉부학회에서는 1994년과 2003년 지침에서 스트렙토마이신은 부작용을 고려하여 누적용량 120g까지 사용할 수 있음을 권고하였고 다른 주사제에 대해서는 언급하지 않았다.⁷ 세계보건기구는 배양 음전 시기를 중요한 지표로 삼았는데, 1997년 지침에서는 최소 3개월 혹은 배양 음전 시까지, 2006년과 2008년 지침에서는 최소 6개월과 배양 음전 후 4개월을 모두 충족하는 기간을 권고하였다. 2011년 개정 지침에서는 과거 지침과 달리 배양음전 후 기간에 대한 언급 없이 최소 8개월을 권고하였다. 이는 지침 개정의 근거가 된 '메타분석'에서 집중치료기 기간이 치료성공과 유의한 연관을 보였고 8개월이 치료 성공이 최대가 되는 기간으로 나타났다. 배양음전 후 최소 기간에 대해선 따로 분석하지 못했기 때문이다.

그러므로, 주사제 사용 기간은 최소 8개월을 권고한다. 주사제는 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루에 한 번 주사하다가 2-4개월 후 또는 배양 음전이 되면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄인다. 다만, 개별 환자에서 배양 음전 시기, 치료 반응, 포함된 약제들의 효과 등을 고려하여 그 기간을 변경할 수 있다.⁸ 예를 들어 주사제가 제외되는 유지치료기의 처방에 퀴놀론계를 포함하여 효과 있는 약제가 3가지 이상 포함된다면, 주사제 사용 기간은 배양음전 시점을 기준으로 보다 단축할 수 있다. 그러나 유지치료기의 처방에 퀴놀론계 약제가 포함되지 않거나 효과 있는 3가지 약제를 구성하지 못한다면 주사제를 더 오랜 기간 사용할 수 있다. 주사제를 오랜 기간 사용할 경우 이독성, 신독성 등의 부작용 발생 여부를 주의깊게 관찰해야 한다.

2) 과거 다제내성 결핵 치료력이 없는 환자에서 총 치료기간은 최소 20개월을 권고한다.

세계보건기구는 2008년 지침에서 배양 음전 후 최소 18개월을 총 치료기간으로 권고하였고, 2011년 개정 지침에선 배양음전 후 최소 치료기간에 대한 언급 없이 최소 20개월을 총 치료기간으로 권고하였다. 배양 음전이 주로 치료 시작 수개월 이내에 일어난다는 점을 고려하면 과거 지침과 총 치료기간에서는 차이가 크지 않다. 총 치료 기간은 배양 음전 시기와 그 외 치료 반응에 따라 변경할 수 있다. 또한 과거 다제내성결핵 치료력이 있는 환자, 광범위 약제내성 결핵 환자는 총 치료기간을 개별화하여 연장할 수 있다.

최근 다제내성결핵 치료에서 표준화된 9개월 단기 처방의 높은 치료 성공율과 낮은 재발율이 보고되었다.³⁴

그러나, 이러한 처방의 근거는 아직 부족하기에 추후의 대규모 연구를 통해 그 효과가 검증될 때까지 표준 지침으로 권고하지 않는다.

4. 다제내성 결핵의 수술적 치료

권고

- 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 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 12-24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다(III A).

비교임상시험은 없으나, 여러 코호트 연구를 통해 내과적 치료로 치료실패가 예상되는 다제내성 결핵 환자의 수술적 치료의 성공률이 약 80-90% 정도로 높게 보고되어 왔다.³⁵ 그러나 수술 대상 환자들을 신중하게 선정하는 것이 매우 중요한데, 환자의 전신상태가 폐절제술을 견딜 수 있어야 하는 것은 물론이고, 폐병변이 국소적이어서 수술을 통해 모든 공동을 제거할 수 있는 지 여부가 수술의 성공에 가장 중요하다.³⁷ 또한 감수성이 있는 약제가 (특히 퀴놀론계) 2-3개 정도는 남아 있어야 수술 후 남아있는 병변을 호전시킬 수 있다. 그러나, 다제내성 결핵 환자들에게 적용할 수 있는 수술에 대한 일률적인 적응증은 없으므로, 수술적 제거 여부는 개별화하여 결정하여야 한다.

다제내성 결핵 환자의 폐절제술의 시기 선정도 중요한데, 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하고 시행하여야 한다. 약제사용만으로 치료에 성공한 환자들의 경우 대개 치료 시작 60일 전후에 배양 음전이 되며,³⁸ 몇 개월의 약제투여를 통해 절제할 병변 주위 조직의 결핵균 수를 줄이는 것이 치료 성공률을 높일 수 있기 때문이다.

수술을 통해 가장 큰 공동성 병변이 제거되었다고 해도, 다른 병변이 남아있는 경우가 흔하므로, 균 음전 후에도 12-24개월간 항결핵제의 투여는 계속되어야 한다.

4. 광범위 약제내성 결핵의 치료

권고요약

- 광범위 약제내성 결핵은 경험이 많은 전문가가 치료하는 것을 권고한다(III A).
- 다제내성 결핵 및 광범위 약제내성 결핵의 치료 실패로 인한 만성 배균자의 경우 의료진, 환자, 가족의 동의 후 결핵 치료를 중단하고 보존적 치료를 유지하는 것을 고려한다(III B).

1. 광범위 약제내성 결핵의 치료

광범위 약제내성 결핵은 배양된 결핵균이 약제 감수성 검사에서 이소니아지드와 리팜핀에 내성이고 한가지 이상의 퀴놀론계 약제와 3가지 주사제(카프레오마이신, 카나마이신, 아미카신) 중 한가지 이상의 약제에 내성을 보이는 경우로 정의한다.

광범위 약제내성 결핵은 치료가 더 어렵고 사망률이 높은 다제내성 결핵의 변종이다. 최근 560명이 포함된 13개 후향적 코호트 연구들의 메타분석에서 치료 성공률은 44% (95% CI, 33-54%), 사망률은 21% (95% CI, 14-27%)로 보고되었다.³⁶ 우리나라에선 75명의 광범위 약제내성 결핵 환자가 포함된 후향적 코호트 연구에서 치료 성공률은 29%에 머물렀고 사망률은 49%에 이르렀다.¹⁵

광범위 약제내성 결핵의 치료는 복잡하고 어려울 뿐만 아니라 치료 실패의 위험성이 크므로 경험이 많은 전문가에게 의뢰하기를 권고한다. 광범위 약제내성 결핵의 치료에 대한 연구가 많지 않아 대부분의 권고 사항은 전문가 의견에 근거한다. 세계보건기구의 2011년 개정 지침에서 광범위 약제내성 결핵에 대한 권고는 제외되었다.

치료 원칙은 일반적인 다제내성 결핵 치료 원칙에 근거하며 약제 선정 원칙은 크게 다르지 않다. 그러나 복잡한 과거 치료력과 광범위한 내성으로 인해 제 1-4군 약제들만으로는 효과 있는 약제 구성이 어렵다. 제 1-4군 약제 중 효과가 있을 가능한 모든 약제를 사용하고, 제 5군 약제 사용과 보조적 치료로서 수술을 적극 고려해야 한다. 퀴놀론계 약제에 내성이 있음에도 불구하고 최근 개발된 퀴놀론계 약제를 사용하는 것이 치료 성공과 연관된다는 메타분석 결과가 보고되었다.³⁶

일반적으로 다제내성 결핵 치료에 비해 보다 많은 약제 수와 오랜 치료 기간이 권고되지만, 적절한 약제 수와 치료 기간에 대해선 아직 정해지지 않았다. 최근 405명 개별 환자들의 자료에 토대를 둔 메타 분석에서 집중 치료기에 최소 6가지, 유지 치료기에 최소 4가지 효과 있는 약제를 사용했을 때와 6.6-9개월의 집중 치료기간, 20-25개월의 총 치료기간에서 치료 성공률이 가장 높게 나타났다.³⁹ 이는 다제내성 결핵 치료에서 권고되는 약제 수와 치료 기간과 비교하였을 때, 보다 많은 약제를 비슷한 기간 동안 사용하는 것이 치료 성공률을 높일 수

있음을 제시하는 것으로, 추후 연구를 통한 검증이 필요하다.

광범위 약제내성 결핵의 치료 성공율을 높이기 위해서는 효과적인 새로운 항결핵제 개발이 절실히 요구된다. 최근 리네졸리드가 광범위 약제내성 결핵 치료에 효과적이라는 전향적 무작위배정 연구 결과가 발표되었다.⁴⁰ 우리나라에서 시행된 이 연구에서 41명의 광범위 약제내성 결핵 환자들을 대상으로 실패한 기존 처방에 리네졸리드를 추가하였을 때 87% (34/39)의 환자에서 치료 6개월째(중앙값, 75일) 배양이 음전되었다. 그리고, 82%의 환자에서 임상적으로 의미 있는 부작용이 발생하였고 이러한 부작용은 600 mg 투여군에서 300 mg 투여군에 비해 2.7배 높게 발생하였다. 그간 발표되었던 후향적 관찰 연구들에 대한 두 메타분석에서 리네졸리드가 포함된 처방의 치료 성공율은 각각 68%와 82%였고, 하루 600 mg 이하로 투여한 군에서 고용량을 사용한 군에 비해 치료 효과는 차이가 없으면서 부작용이 적었다.^{41,42} 우리나라에서 시행된 연구에서도 하루 300 mg을 사용한 경우 부작용은 더 줄어들면서 비슷한 치료효과를 얻을 수 있다는 결과가 보고되었다.⁴³ 그러므로, 아직 리네졸리드의 적정 용량과 기간이 정립되지 않았지만, 광범위 약제내성 결핵을 포함한 난치성 다제내성 결핵 환자에게 리네졸리드를 하루 600 mg 이하의 용량으로 사용해 볼 수 있으며, 이때 발생할 수 있는 부작용에 대한 주의 깊은 관찰과 적절한 대처가 필요하다. 최근 bedaquiline,⁴⁴ delamanid,⁴⁵ PA-824⁴⁶ 등 새로운 항결핵제 개발과 이들 새로운 약제들을 포함한 효과적인 약제 조합에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.⁴⁷

광범위 약제내성 결핵의 경우 주위 사람들에게 전염시켰을 때 심각한 문제가 초래될 수 있으므로 엄격한 감염관리가 필요하다.

2. 만성 배균자의 치료

대부분의 광범위 약제내성을 포함하여, 다제내성 결핵환자 중에서 치료에도 불구하고 지속적으로 균양성인 환자들을 만성 배균자라고 하며 다제내성 결핵에 대한 치료 실패군이라고 할 수 있다.

다제내성 결핵 치료를 위한 모든 약제의 사용이 검토되었으나 효과가 없고, 수술적 치료 또한 가능하지 않은 상태에서 치료 실패라고 판단되면 의료진, 환자, 가족의 동의 후 결핵 치료를 중단하고(suspending therapy) 보존적 치료를 권해 볼 수 있다.⁴⁸

결핵 치료를 중단하고 보존적 치료(supportive measure)로 전환하는 데에는 크게 두 가지 고려점이 있는데, 부작용이 심한 다제내성 결핵 치료 약제를 지속적으로 복용함으로써 오는 부작용과 고통을 경감시킬 수 있는 점과 치료 실패 상태에서 지속적으로 이차 항결핵제들을 포함한 치료를 유지함으로써 발생할 수 있는 고도내성균의 발현과 전파를 방지하는 것이다.

보존적 치료 방법으로는 통증 조절과 증상 완화, 산소 치료, 영양 공급, 보조약물의 투여(우울증, 불안증에 대한 치료), 감염관리 등이 있다.

표 3. 2차 항결핵제로 치료한 리팜핀 내성/다제내성/광범위 약제내성 결핵 환자의 치료결과 분류²⁾

치료 결과	정의
완치	국내 지침에 따라 실패 없이 치료를 완료한 환자로, 집중 치료기 이후 최소 30일 간격으로 연속하여 시행한 배양 검사에서 3회 이상 음성인 경우
완료	국내 지침에 따라 실패 없이 치료를 완료하였으나 균 배양 음성 기준이 완치를 충족하지 못하는 경우
실패	아래 이유들 중 하나로 치료가 종료되었거나 최소 2가지 이상 항결핵제의 영구적인 처방 변경이 있는 경우 - 집중 치료기 종료 시 음전 실패 - 유지 치료기 동안 세균학적인 양전 - 퀴놀론계 약제 혹은 주사제에 추가로 내성이 획득된 경우 - 약제 부작용
사망	어떤 이유로든 치료 도중 사망한 경우
추적 방문 중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
평가 미정	위의 치료 결과에 해당되지 않는 경우 (다른 의료기관으로 전원 되어 치료 결과를 알 수 없는 경우를 포함한다.)
치료 성공	완치와 치료 완료를 합한 경우

집중치료기: 집중치료기와 유지치료기의 구분이 분명하지 않는 치료 처방의 경우 8개월을 기준으로 한다.
 음전(conversion): 최소 30일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 음성인 경우, 이때 첫 번째 배양 음성인 검체의 채취일을 음전일로 간주한다.
 양전(reversion): 첫 음전 이후 최소 30일 간격으로 시행한 배양검사에서 2회 연속 양성인 경우, 치료 실패를 정의하기 위하여 유지기에 일어난 경우만을 양전으로 간주한다.

참고문헌

1. 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.
2. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva. World Health Organization, 2013.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008. Geneva. World Health Organization, 2008.
4. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, second edition. San Francisco, Curry

- National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2011.
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. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-45.
 7. 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.
 8. Caminero JA, ed. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013
 9. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009;4:e6914.
 10. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-61.
 11. Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1129-36.
 12. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:361-8.
 13. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-5.
 14. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
 15. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.
 16. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update. Geneva. World Health Organization, 2011.
 17. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines

- for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011;38:516-28.
18. 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.
 19. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Leung EC, Leung WM, Tam CM, et al. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5465-75.
 20. Chang KC, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012. *Respirology* 2013;18:8-21.
 21. Uzun M, Erturan Z, Ang O. Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:164-5
 22. Senol G, Erbaycu A, Ozsoz A. Incidence of crossresistance between rifampicin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* strains in Izmir, Turkey. *J Chemother* 2005;17:380-4.
 23. Lew WJ, Park YK, Kim HJ, Chang C, Bai GH, Kim SK. The proportion of rifabutin-susceptible strains among rifampicin resistant isolates and its specific rpoB mutations. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:257-65.
 24. Kim BJ, Oh SH, Cho EJ, Park SK. Cross-resistance between rifampicin and rifabutin and its relationship with rpoB gene mutations in clinically isolated MDR-TB strains. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:171-9.
 25. Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:S50-4.
 26. Lee CN, Lin TP, Chang MF, Jimenez MV, Dolfi L, Olliaro P. Rifabutin as salvage therapy for cases of chronic multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in Taiwan. *J Chemother* 1996;8:137-43.
 27. Jo KW, Ji W, Hong Y, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. The efficacy of rifabutin for rifabutin-susceptible, multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med* 2013;107:292-7.
 28. Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46:1022-25.
 29. Baohong JI, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset J. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:2006-9.

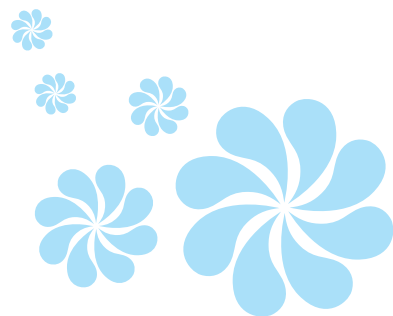
30. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, et al. Comparison of Levofloxacin versus Moxifloxacin for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:858-64.
31. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4097-104.
32. Mitnick CD, Franke MF, Rich ML, Alcantara Viru FA, Appleton SC, Atwood SS, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis decrease all-cause mortality. *PLoS One* 2013;8:e58664.
33. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis* 2013;56:770-6.
34. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, 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. 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.
36. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. et al. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 6-14.
37. 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.
38. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;44:650-9.
39. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013;42:156-68.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1503-7.
 44. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-405.
 45. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-60.
 46. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3027-31.
 47. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet* 2012;380:986-93.
 48. 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.

IV. 특수한 상황에서의 결핵 치료

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료	95
1.1. 임산부에서의 결핵 치료	95
1.2. 모유 수유 중의 결핵 치료	96
2. 간 질환 환자의 결핵 치료	98
2.1. 2개의 간독성 약제를 포함한 치료	99
2.2. 1개의 간독성 약제를 포함한 치료	99
2.3. 간독성 약제를 포함하지 않는 치료	99
3. 신부전 환자의 결핵 치료	101



IV. 특수한 상황에서의 결핵 치료

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료

권고 요약

- 결핵 치료 전 가임 여성에 대해 임신 여부 및 임신 계획을 확인하여야 한다(III A).
- 임신한 결핵환자의 초치료 시 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드의 표준치료 (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 비례하므로 임신부에서 결핵의 의심될 경우에는 진단을 위한 검사와 치료를 미루지 않아야 한다.^{3,4} 일차 항결핵제인 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드는 모두 태반을 통과하지만 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 결

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 10-50 mg 투여한다. 임신 중 이차 약제의 효능과 안정성 및 치료 결과에 대한 대규모 연구 결과는 매우 부족하다.⁷ 따라서, 임산부가 다제내성 결핵환자일 경우 치료 방법은 임신 주수와 내성 결핵의 중증도(severity), 치료 약제의 위험-이익(risk-benefit)을 고려하여 결정해야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다. 아미노글리코시드는 태아에게 청력 이상을 일으킬 수 있고 프로치오아미드는 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, 리파부틴은 안전성에 대해 검증되지 않았으므로 다른 약을 선택할 수 없을 경우에만 사용할 수 있다.

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 간염에서 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 10-50 mg씩 같이 투여한다.

약제내성 결핵으로 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 모유수유를 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 모유수유를 하지 않는 것을 권고한다.

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.

2. 간 질환 환자의 결핵 치료

권고 요약

- 간질환 환자에서 결핵 치료 시 간질환 및 결핵의 중증도에 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. 일차약제 중에서 결핵 치료에 핵심적인 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성을 일으킬 수 있다. 이차약제 중에는 프로치온아미드, 파스가 간독성을 보일 수 있으나 일차약제에 비해 경미한 편이며, 주사제와 퀴놀론 그리고 시클로세린은 간독성을 잘 보이지 않는다. 한편, 결핵 자체가 간을 침범할 수 있고 이로 인해 간기능의 이상을 초래할 가능성도 염두해 두어야 한다. 이 경우 결핵 치료를 통해 간기능이 호전될 수 있다.

다음은 간질환의 중증도에 따른 결핵 약제 선택에 대한 권고안이다, 그러나 현재까지 이에 대한 임상적 연구 결과는 부족하다.

- 1) 만성 간질환의 임상적 증거가 없는 간염 바이러스 보균자, 급성 간염의 과거력, 알코올 중독자의 결핵 치료: 간질환이 없는 환자와 같이 표준요법으로 치료하면서 간기능 변화에 대한 세심한 관찰이 필요하다. 알코올중독자는 금주시킨다.
- 2) 간손상이 심하지 않은 만성 간질환 환자의 결핵 치료: 일차약 중에서 피라진아미드가 간독성의 위험성이 가장 크므로 피라진아미드를 제외하고 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로 총 9개월간(9HRE) 치료한다.
- 3) 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 만성 간질환 환자의 결핵치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고하며 정기적인 간기능 검사가 필요하다.

항결핵 효과가 가장 좋은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성의 위험성이 있지만 이들 약제를 모두 제외하고 치료 처방을 구성할 경우 치료 실패의 위험성이 크기 때문에 간질환이 심하지 않으면 이들 약제를 한 두 가지 추가하여 간독성에 대해서 주의 깊게 모니터링 하면서 치료할 수 있다. WHO와 미국흉부학회는 다음과 같은 항결핵제 조합을 제시하고 있다.¹⁻³ 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)을 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, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린의 조합으로 18-24개월 간 치료할 수 있다.

결핵 자체 혹은 결핵 치료와 관련이 없는 급성 간염 (예, 급성 A 형 바이러스 간염)이 동시에 있는 경우에는 급성 간염이 회복될 때까지 간기능을 모니터링 하면서 잠정적으로 결핵 치료를 보류하는 것이 가능하며 치료 보류 기간 동안 격리가 필요하다.¹ 그러나, 결핵의 중증도가 심하고 항결핵제의 투여 개시까지의 기간이 길 경우에 간기능을 모니터링 하면서 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제 (에탐부톨, 아미노글리코시드, 퀴놀론 등)를 투여할 수 있다.

참고 문헌

1. WHO. Treatment of tuberculosis guideline. Fourth edition. 2010.
2. 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.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, 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. Feb 15 2003;167(4):603-662.

3. 신부전 환자의 결핵 치료

권고 요약

- 신기능 저하가 있는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 및 목시플록사신은 용량 조절 및 투여 간격의 변화 없이 사용가능하며 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 부작용과 치료 효과를 면밀히 관찰하여야 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 피라진아미드는 크레아티닌 청소율이 30 ml/분 미만인 경우에 주 3회 투여한다. 리팜핀은 혈액 투석에 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 1은 미국 ATS/CDC/IDSA에서 제시한 일, 이차 항결핵제의 처방 지침이다.³ 신기능 저하 환자 중에서 크레아티닌 청소율이 30 ml/분 이상인 경우에 사용할 수 있는 표준적인 지침은 없다.

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, glucocorticoids 의 용량 조절이 필요하다.⁴ 일부 지침에서

는 신기능 저하 환자에서 약제들로 인한 독성 및 효능 저하에 대한 가능성을 고려하여 약물 농도 측정을 권고하기도 하나,^{3,4} 그 근거 수준이 매우 낮고 국내 실정을 고려하여 본 지침에서는 신기능이 저하된 결핵 환자에서의 항결핵제의 혈중 약물 농도 측정을 권고하지 않는다.

표 1. 신기능 저하와 혈액 투석을 받는 환자에서의 항결핵제의 투여 방법¹

약제명	투여 간격의 변화	크레아티닌 청소율(CCl)이 30 ml/분 이하인 경우와 혈액투석을 받는 환자에서 항결핵제의 투여
이소니아지드	필요 없음	하루 한번 300 mg*
리팜핀	필요 없음	하루 한번 600 mg*
피라진아미드	필요함	25-35 mg/kg 주 3회 투여
에탐부톨	필요함	15-25 mg/kg 주 3회 투여
레보플록사신	필요함	750-1,000 mg 주 3회 투여*
목시플록사신	필요 없음	하루 한번 400 mg*
시클로세린	필요함	하루 한번 250 mg으로 감량 혹은 주3회 500 mg*
프로치온아미드	필요 없음	하루 한번 250-500mg으로 감량*
파스	필요 없음	4 g씩 하루 두 번*
스트렙토마이신	필요함	12-15 mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
카프레오마이신	필요함	12-15 mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
카나마이신	필요함	12-15 mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여
아미카신	필요함	12-15 mg/kg 주 2회 혹은 3회 투여

*체중 60 kg 기준으로 다른 체중의 경우 결핵의 치료 단원의 항결핵제 용량 참조.

참고문헌

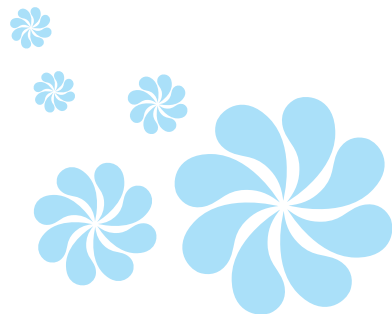
1. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006.
2. Ormerod LP, Horsfield N: Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 1996;77(1):37-42.
3. 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.

4. British Thoracic Society Standards of Care C, Joint Tuberculosis C, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, Khoo S, Ormerod P, Ostermann M 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):557-570.
5. Ellard GA: Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64(2):169-181.
6. Strauss I, Erhardt F: Ethambutol absorption, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis. *Chemotherapy* 1970;15(3):148-157.

V. 인체면역결핍바이러스 (HIV) 감염과 결핵

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. HIV 감염인의 결핵 치료	108
1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자	108
1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인	109
1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용	110
1.4. 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)	111
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염	114
2.1. 잠복결핵감염의 진단	114
2.2. 잠복결핵감염의 치료	114



V.

인체면역결핍바이러스(HIV)
감염과 결핵

HIV (human immunodeficiency virus) 감염인에서 결핵은 흔하게 발생하는 기회감염 질환 중의 하나로서 우리나라의 경우 결핵은 HIV 감염인에서 발생한 기회감염질환의 13-25%를 차지하고 있다.^{1,2} HIV에 감염된 결핵 환자의 발생률은 2001년에 인구 100,000명당 0.025에서 2005년에는 0.095로 증가되고 있는 추세이다.³

면역억제 상태가 매우 심한 HIV 감염인에서 과거 임상적으로 발현되지 않아서 진단되지 않았던 결핵이 항레트로바이러스치료(antiretroviral therapy, ART)를 시행하면서 면역기능이 회복됨에 따라 임상적으로 발현되어 결핵으로 진단될 수 있다.

HIV 감염인에서 CD4 립프구 수는 결핵의 발생빈도와 임상양상 모두에 영향을 미친다. CD4 립프구수가 $350/\text{mm}^3$ 이상으로 면역억제상태가 심하지 않은 HIV 감염인에서 발생한 결핵은 HIV에 감염되지 않은 사람에게서 발생한 경우와 임상적으로 유사한 증상 및 징후로 나타난다.

하지만, HIV 감염이 진행되어 면역억제상태가 심한 환자에서 폐결핵이 발생하였을 경우 면역억제상태가 심하지 않은 환자에서 폐결핵이 발생하였을 경우와 상당히 다른 흉부방사선학적 소견이 나타날 수 있다.

면역억제상태가 심해짐에 따라 폐결핵동반 유무와 무관하게 폐외결핵이 더 흔하게 발생한다. 또한, 면역억제 상태가 심할수록 결핵감염에서 전형적으로 관찰되는 육아종(granuloma) 소견이 잘 생성되지 않거나 완전히 생성되지 않을 수도 있다.

또한, 결핵의 발생이 HIV 질환에 나쁜 영향을 미칠 수 있는데, 결핵을 가지고 있는 HIV 감염인의 경우 HIV의 혈중농도가 더 높아지고 HIV 질환이 더 빠르게 진행될 수 있다.

1. HIV 감염인의 결핵 치료

권고 요약

- HIV 감염인에서 발생한 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 환자에서의 결핵 치료와 동일하다 (IA).
- HIV 감염인에서 결핵이 진단되었을 경우에는 즉시 결핵치료를 시작한다(IA).
- 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 ART (anti-retroviral therapy)를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4림프구수 $<50/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2주 이내에 ART를 시작하고(IA), CD4림프구수 $\geq 50/\text{mm}^3$ 이면서 임상적으로 심한 질환의 경우는 2-4주 이내에 ART를 시작하고 (IB), 그렇지 않은 경우는 2-4주 이후로 ART를 미룰 수 있지만 8-12주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다(IB). 단, 결핵성 수막염의 경우에는 ART 시작 시기에 논란이 있어 8주 이후에 ART를 시작하는 것을 권고한다(IB).

HIV 감염인에서 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 사람에서의 결핵 치료에 대한 일반적인 원칙을 따라야 한다.^{4,5}

결핵이 발생한 HIV 감염인에서 ART를 시행할 때 고려해야 할 중요한 요소들은 다음과 같다: (1) 치료 시작 시기, (2) rifamycin과 중요한 항레트로바이러스 약제 사이에 상호 작용이 발생할 가능성, (3) 항레트로바이러스 약제와 항결핵제들을 동시에 투여할 때 간독성과 신경병증과 같은 약물 독성이 추가적으로 발생할 위험성, (4) ART 시작 후에 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)의 발생.

1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자

ART를 받고 있는 환자에서 폐결핵 또는 폐외 결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작하여야 한다 (IA).^{4,5} 결핵 치료를 시작할 시점에 ART를 시행 받고 있는 환자는 rifamycin과 항레트로바이러스 약제 사이에 약물 상호 작용에 주의해서 혈중 HIV 역제가 잘 유지될 수 있도록 항레트로바이러스 약제와 용량이 적절한지 다시 평가하여야 한다.

2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않은 HIV 감염인

폐결핵 또는 폐외결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작하여야 한다(IA).^{4,5} 결핵 치료를 시작한 후에 몇 일 또는 몇 주 이내에 ART를 시작하는 것은 이보다 더 늦게 ART를 시작하는 경우에 비하여 면역재구성염증증후군(IRIS, immune reconstruction inflammatory syndrome)이 발생할 위험성을 증가시킨다.⁶ 그러나, CD4 립프구수가 $200/\text{mm}^3$ 미만인 환자에서 결핵 치료를 시작한 후 수 주 이내에 ART를 빨리 시작하는 것은 기회 감염뿐만 아니라 다른 HIV와 관련된 합병증의 발생 위험성을 감소시킬 수 있고 생존율을 향상시킬 수 있다.⁷

ART를 시작하는 시점은 환자의 면역학적, 임상적인 요소들을 포함한 여러 인자들을 고려하여 임상적으로 결정하여야 한다. 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 결핵 치료를 시작한 후에 ART를 시작하는 적절한 시기는 CD4 립프구수 $< 50/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2주 후에 ART를 시작(IA)하고, CD4 립프구수 $\geq 50/\text{mm}^3$ 이면서 임상적으로 심한 질환의 경우는 2-4주 이내에 ART를 시작하고(IB), 그렇지 않은 경우는 2-4주 이후로 ART를 미룰 수 있지만 8-12주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다(IB).⁸⁻¹¹ 그러나, ART를 시작하는 적절한 시점에 대하여서는 결핵 감염 부위 등 여러 요소들을 고려한 추가 연구 진행을 통하여 추후 지속적인 가이드라인의 개정이 필요하다. 특히, 결핵성 수막염의 경우 결핵으로 진단 받은 지 1주 이내에 ART를 시작한 군과 8주 이후에 ART를 시작한 군을 무작위로 비교한 연구에서 조기에 ART를 시작한 군에서 IRIS에 의한 신경학적 이상소견이 유의하게 많이 나타나는 것으로 보고하고 있어서,¹² 결핵성 수막염의 경우는 ART 시기를 항결핵제 사용 8주 이후로 늦추는 것을 권고한다(IB).

결핵 치료 시작 후 ART 시작을 미루고 있는 HIV 감염인에게 만일 HIV 질환이 진행되는 증거가 있거나 CD4 립프구수가 감소될 경우 즉시 ART를 시작하기 위하여, 결핵 치료를 시행하고 있는 동안에 규칙적으로 임상 양상을 관찰하고 CD4 립프구수를 측정하면서 HIV 감염인을 주의 깊게 평가하는 것이 중요하다.

3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용

권고 요약

- Rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 결핵 치료약제로 포함하는 것을 권고한다(IIA).
- Protease inhibitor (PI)를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 약제 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 약제 상호작용이 적은 리파부틴의 사용이 더 선호되며(IIA), 리팜핀을 PI, etravirine, rilpivirine과 동시에 투여하는 것은 권고하지 않는다(IIE).
- Rifapentine은 CYP3A4 효소를 유도하기 때문에 항바이러스제 대사에 큰 영향을 주므로 항바이러스제를 투여 받고 있는 경우는 권고하지 않는다(IIID).
- 비뉴클레오사이드 역전사효소억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)와 리팜핀 사이에는 약제 상호 작용이 드물게 발생하기 때문에 결핵 치료를 시행 받고 있는 HIV 환자에서 NNRTI를 포함한 ART를 시행하는 것이 더 선호되며, NNRTI를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 리팜핀의 사용을 고려할 수 있다(IIIB).

HIV 감염인에서 항결핵제들과 관련된 독성은 다양한 빈도로 보고되고 있지만, 대부분의 항결핵제들의 이상 반응이 발생하는 빈도는 HIV 비감염인과 유사하다. 특히, 리팜핀, 리파부틴과 같은 rifamycin 계열의 항결핵제들은 결핵의 치료에 매우 중요한 필수적인 약제이다. 그러나, rifamycin이 cytochrome P450과 UGT1A1 효소의 활성을 유도하기 때문에 항레트로바이러스 약제 중 특히 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI)와 중요한 약제 상호 작용을 일으킬 수 있다.¹³ 이러한 약제 상호작용이 발생할 수 있음에도 불구하고 rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 결핵 치료약제로 포함하는 것을 권고한다(IIA).

항레트로바이러스 약제와 rifamycin을 동시에 사용할 때 두 약제의 종류 선택과 용량 조절에 대한 고려가 필요하다. Protease inhibitor (PI)를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 약제 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 약제 상호작용이 적은 리파부틴의 사용이 더 선호되며(IIA), 리팜핀을 PI, etravirine, rilpivirine과 동시에 투여하는 것은 권고하지 않는다(IIIE). 리팜핀을 maraviroc, raltegravir와 같이 사용하는 경우는 항바이러스제의 용량을 올리는 것을 권고한다. 또한, 최근에 개발된 긴 반감기를 가지는 rifapentine은 CYP3A4 효소를 유도하기 때문에 항바이러스제 대사에 큰 영향을 주므로 항바이러스제를 투여 받고 있는 경우는 권고하지 않는다(IIID). 비뉴클레오사이드 역전사효소억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)와 리팜핀 사이에는 약제 상호 작용이 드물게 발생하기 때문에 결핵 치료를 시행 받고 있는 HIV 환자에서 NNRTI를 포함한 ART를 시행하는 것이 더 선호되며, NNRTI를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 리팜핀의 사용을 고려할 수 있다(IIIB).

4. 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

권고 요약

- 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)이 발생하더라도 결핵 치료와 ART는 지속적으로 유지되어야 한다(IIIA).
- IRIS의 증상이 경미한 경우에는 비스테로이드 소염제를 사용하고, 증상이 심한 경우에는 스테로이드를 사용하는 것을 고려한다(IIIB).

HIV 감염인에서 발생하는 IRIS는 ART를 시행 받고 있지 않는 HIV 감염인에서 결핵 치료를 시작한 후 ART를 시작하고 대부분 3개월 이내에 발생하는 역설적 반응(paradoxical reaction)으로 정의되는 paradoxical tuberculosis-associated IRIS와 ART를 시작한 후 수 주 이내에 면역이 증가되면서 활동성 결핵으로 발현되어 진단되고 임상 증상이 악화되는 역설적 반응이 발생하는 unmasking tuberculosis-associated IRIS (ART-associated tuberculosis)로 구분할 수 있다.¹⁴

HIV 감염인에서 ART 시작 후에 발생할 수 있는 IRIS는 ART에 의하여 결핵 항원에 대한 면역 반응이 회복되어 발생하는 것으로서, HIV에 감염된 결핵 환자의 8-43%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.^{6,15,16} 그러나, IRIS가 발생하였을 경우 결핵 치료 실패의 가능성을 반드시 배제하여야 한다. IRIS가 발생할 예측인자로는 50/mm³미만의 매우 낮은 CD4 림프구 수, 감염된 결핵균의 수가 많은 심한 결핵, 결핵 치료와 ART를 시작한 시점이 30일 이내인 경우로 알려져 있다.^{6,15,16} ART의 시작을 결핵치료 시작 2-8주 후로 연기하는 것이 IRIS의 발생빈도 및 중증도를 감소시킬 수 있지만, 앞서 언급한 바와 같이 조기에 ART를 시행하는 것이 환자의 면역기능을 회복시켜서 HIV 질환의 악화를 예방할 수 있는 잠재적인 장점을 가지고 있다는 점도 충분히 고려되어야 된다.

IRIS가 경증 또는 중등도로 발생한 환자에서는 결핵치료와 ART가 지속되어야 하며, 증상을 완화하기 위하여 비스테로이드 소염제(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)를 사용할 수 있다(IIIB). 중증의 IRIS가 발생한 경우에는 고용량의 스테로이드(prednisone, 1 mg/kg/day)를 용량을 줄이면서 1-4주동안 사용하는 것이 임상적인 호전을 일으킬 수 있으며, 증상이 호전되는 양상에 따라서 스테로이드의 사용기간과 감량정도를 적절하게 조절할 수 있다(IIIB).

참고문헌

1. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, et al. Epidemiology and

- clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. *Yonsei Med J* 2003;44:363-70.
2. Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ, et al. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. *Clin Infect Dis* 1999;29:1524-8.
 3. 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.
 4. Kaplan JE, Benson C, 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;58:1-207.
 5. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. December 1, 2009; 1-161. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed June 21, 2010).
 6. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:16-21.
 7. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:229-34.
 8. 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.
 9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
 10. Harvir 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.
 11. Blanc FX, Sok T, Laurelliard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-81.
 12. 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;52:1374-483.
 13. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect*

- Dis1999;28:419-29.
14. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Wordria W, Elliott JH, Murdoch D, Wilkinson RJ, Seyler C, John L, van der Loeff MS, Reiss P, Lynen L, Janoff EN, Gilks C, Colebunders R. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.
 15. 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.
 16. 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.

2. HIV 감염인의 잠복결핵감염

권고요약

- HIV 감염인은 잠복결핵 감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다(IIA).
- TST에서 5 mm 이상의 경계를 보이면 양성으로 판정한다. 만약 검사시기의 CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 미만이고 검사결과가 음성이었다면, CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복하는 것을 고려한다(IIB).
- HIV 감염인에서 결핵감염검사 양성이고 활동성결핵이 아니고 결핵의 과거력이 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다(IA).
- LTBI에 대한 치료법으로 이소니아지드 9개월요법을 권고한다(IA). 이소니아지드 부작용으로 투여가 어렵거나, 이소니아지드 내성균에 감염된 전염성결핵환자와 접촉을 한 경우에는 리팜핀 4-6개월요법을 고려한다(IIB).

HIV에 감염되지 않은 사람이 잠복결핵감염(LTBI) 상태라면 평생동안 5-10%에서 활동성결핵이 발생한다. 반면 HIV 감염인이 LTBI 상태라면 해마다 10%에서 활동성 결핵이 발생한다.¹ HIV 감염인에서 활동성 결핵이 발생하면 HIV 바이러스 역가가 증가하고 HIV 감염증이 진행함이 알려져 있다. 따라서 HIV 감염인에서 LTBI를 진단하고 치료하는 것은 활동성 결핵의 발생을 예방하기 위해 필요하다.

1. 잠복결핵감염의 진단

HIV 감염이 진단된 모든 사람에게 LTBI를 진단하기 위해 결핵감염 검사를 권고한다(IIA). 결핵감염검사로 IGRA 혹은 TST를 시행한다. TST의 경우 48-72시간 후에 경계의 직경이 5 mm 이상이면 양성으로 판정한다.² HIV 감염인에서 면역기능이 심각하게 저하되면 IGRA, TST와 같은 잠복결핵감염을 진단하기 위한 검사에 위음성을 보일 수 있다.³ 그러므로 검사시기의 CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 미만이고 검사결과가 음성이었다면 CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 이상으로 증가한 후에 검사를 반복하는 것을 고려한다(IIB).²

2. 잠복결핵감염의 치료

HIV 감염인 중에서 다음의 조건을 만족하면 LTBI의 치료를 권고한다.

- 1) 잠복결핵감염 검사결과 양성을 보이고 활동성 결핵의 증거가 없는 HIV 감염인

2) 결핵감염 검사결과와 상관없이 전염성결핵환자와 긴밀히 접촉한 HIV 감염인

HIV 감염인에서 LTBI의 치료약제나 치료기간은 HIV 비감염인의 경우와 같다. HIV 감염인에서 TST 양성결과를 보이는 경우 이소니아지드 투여가 결핵발병을 줄이는 것이 알려져 있으므로,⁴ 이소니아지드 9개월요법을 권고한다(IA). 이소니아지드 부작용으로 투여가 어렵거나, 이소니아지드 내성균에 감염된 전염성결핵환자와 접촉을 한 경우에는 리팜핀 4-6개월요법을 고려한다(IIb).

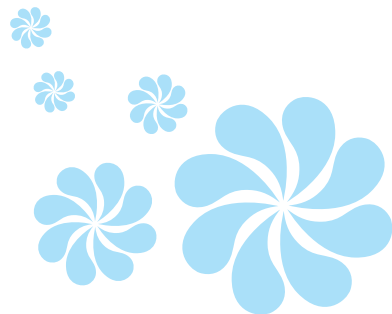
참고문헌

1. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
2. Centers for Disease Control, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-04):1-198.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
4. Elzi L, Schlegel M, Weber R et al.: Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):94-102.

VI. 폐외 결핵

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 폐외 결핵의 특징	119
2. 결핵성 흉막염	122
3. 기관지 결핵	125
4. 림프절 결핵	127
5. 결핵성 수막염	130
6. 복부 결핵	133
7. 속립성 결핵	135
8. 골 및 관절 결핵	136
9. 비뇨생식기 결핵	138
10. 결핵성 심낭염	139



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 초감염 결핵이나 재발성 결핵의 형태 모두로 나타날 수 있다. 국내 폐외 결핵의 현황은 결핵 신고 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 저평가 되었을 가능성이 있다. 결핵정보통합관리시스템(<http://tbnet.cdc.go.kr>)으로 2009년에 신고된 결핵 환자를 조사한 결과 국내 폐외 결핵의 호발 장기는 흉막, 림프절, 복부, 골 및 관절, 중추신경계, 비뇨생식기, 기도, 심낭 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 속립성 결핵에서는 대부분의 환자에서 발열이 있었다.³ 국내 폐외 결핵 환자 중에서 만성 신부전, 혈액투석, 장기간 스

테로이드 사용, 간경변 등의 면역저하 기저질환이 있는 경우는 24%로 그 비율이 낮았는데, 그 이유로 면역기능 저하 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.⁴⁵ 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 비결핵성 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 or 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 될 가능성이 있다.⁸

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.⁴⁵

폐외 결핵은 약제내성 유무를 판단하기 위해서는 반드시 초기 진단 시 체액 및 조직생검 검체로 배양검사를 시행하여야 하고 배양 양성인 경우 약제 감수성검사가 필요하다(IIA). 폐외 결핵에서 약제 감수성검사가 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.⁹ 약제 감수성검사는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한 치료실패를 감별하는데 도움이 된다. 폐외 결핵 환자에서 약제 내성률은 제한적이지만 연구에 따라서 다르게 보고된다. 외국에서 시행한 연구에서는 폐결핵 환자에서 약제 내성률보다 더 낮다는 보고도 있고,¹⁰ 폐결핵 환자와 비슷하다는 보고도 있다.¹¹ 최근 국내의 한 대학병원에서 시행한 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성률에 관한 연구에 따르면 한가지 약제이상 내성인 경우가 8.9%이고 다제 내성인 경우가 1.8%로 보고하여¹² 국내 전체 환자에서 약제 내성률과 비교해 본다면 비슷하거나 다소 낮은 것으로 나타났다.

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 수막염, 결핵성 심낭염에서 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 tuberculosis information management system. Available at: <http://tbnet.cdc.go.kr/main/Main.dm> Accessed 27 June 2010.
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. Choi OH, Park KH, Kim T, Song EH, Jang EY, Lee EJ, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.
10. 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
11. 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
12. 조오현, 박기호, 박성연 등. 폐외결핵 환자에서 항결핵제 내성. 감염과 화학요법 2011;43:258-61

2. 결핵성 흉막염

권고요약

- 일측성 흉수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(III B).
- 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양 검사를 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 단기 치료가 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 수일에서 수주 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. 흉부 X선 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 양성률은 12%, 배양 양성률은 52%이었고 이 중 흉부 X선 검사에서 폐실질에 병소가 없는 환자의 55%가 배양 양성이었다.¹ 따라서, 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 객담 도말 및 배양 검사를 적극적으로 시행하여야 한다(II A).

흉수 검사는 결핵성 흉막염을 진단하는데 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 배양 검사의 양성률은 30% 미만이며 액체 배지에 흉수 천자 후 즉시 검체를 주입할 경우 민감도가 더 높고 고체 배양보다 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 있다.³ 따라서, 결핵성 흉막염이 의심되는

환자에서 흉수 항산균 도말 및 배양 검사와 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, 암성 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 배양 검사를 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 배양 검사를 동시에 시행할 경우 진단율이 90%에 이르므로,⁵ 결핵성 흉막염의 진단이 애매하거나 다른 질환이 의심되는 환자에서는 흉막 조직 검사와 조직 배양 검사 등의 추가적인 검사가 감별 진단에 도움이 된다.

결핵성 흉막염의 치료는 폐결핵과 마찬가지로 6개월 단기 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 배액 할 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(III A).
- 모든 기관지 결핵 환자에서 일률적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(II D), 주기 관지를 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(III C).
- 기관지 협착이 진행된 환자에서 증상과 폐기능의 개선을 위해 중재시술을 고려할 수 있다(III B).

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 흉부 X-선 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 배양 검사와 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 확진 할 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 분

분한 실정이며, 실제 진료 현장에서는 1) 심한 부종과 발적을 동반하거나, 2) 건락성 괴사를 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 일률적으로 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 진행된 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, 중재시술은 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 약제 감수성검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA).
- IGRA 검사에 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는데 도움이 되는 경우가 있지만(IIIC), IGRA 검사만으로 림프절 결핵을 진단 또는 배제할 수 없으므로 조직학적 검사와 배양 검사를 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, 복강내 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) 또는 내시경 초음파 유도 생검(endoscopic ultrasound (EUS)-guided biopsy)으로 도움을 받을 수 있다.

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.^{1,2} 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 배양 검사에서 결핵균이 배양된 경우는 약제 감수성검사를 시행하는 것을 권고한다(IIIB). 림프절 결핵에서 약제감수성 검사가 중요한 이유는 폐외 결핵 치료 시에 폐결핵과 달리 역설적 반응(paradoxical response)이 약 20-30%정도 발생할 수 있기 때문에,³ 이 때 약제 감수감수성검사는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한 치료 실패를 감별하는데 중요하기 때문이다.

그 외에 신속진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사법으로 투베르쿨린 검사(TST)와 인터페론감마 분비검

사(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.²⁴ 즉, IGRA 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는데 도움이 되는 경우가 있지만(IIc), IGRA 검사만으로 림프절 결핵을 진단 또는 배제하는 것에 이용할 수 없으므로 조직학적 검사와 배양 검사를 통하여 최종적으로 림프절 결핵을 진단해야 한다.

림프절 결핵에서 6개월과 9개월 요법간에 무작위 투여연구 결과 양군간에 예후에 큰 차이가 없으므로 림프절 결핵의 치료는 폐결핵과 동일하게 6개월 치료가 권고된다(IA).⁵⁶ 림프절을 수술적으로 제거하는 것은 특수한 경우(예, 진단적 목적, 적절한 약물 치료에도 호전이 없는 경우, 임파선이 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,³ 폐결핵의 경우는 이러한 역설적 반응이 5% 미만에서 발생하는 것으로 보고하고 있어 이유는 불확실하지만 폐외 결핵에서 이러한 역설적 반응이 호발하는 것으로 알려져 있다.⁷ 이러한 역설적 반응은 치료 후 2주에서 8개월까지 나타날 수 있지만, 대개 치료 후 12주 이내에 호발한다.³ 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.⁸ 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.⁸ 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 역설적 반응을 구별하기는 쉽지 않으므로 재치료 결정은 환자의 임상상, 이전 치료력, 이전에 배양 결과 및 약제 감수성 검사 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 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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 Jul 27 [Epub ahead of print].

5. 결핵성 수막염

권고요약

- 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 mL이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 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 결핵균 핵산증폭검사(TB-PCR)가 권고된다(IIA). 그러나, TB-PCR의 낮은 민감도로 인하여 결핵성 뇌수막염을 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, 약제 감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 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 결핵성 수막염의 진단에서 가장 중요한 검사이다. 결핵성 수막염 환자의 뇌척수액 소견상 백혈구가 증가되어 있으며(100-1,000 cells/mL) 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 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 6 mL 이상 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 시행했을 때 양성률이 높아질 수 있음을 보고하였고,³ 또한 반복적 뇌척수액검사를 시행하는 것이 검사 양성률을 높이는 것에도

음을 줄 수 있다. 그러므로, 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 mL 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 시행하는 것이 권고된다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사가 권고된다(IIIB).

최근에 발표된 메타분석에 따르면 결핵성 수막염 진단에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 56%, 특이도는 98%였다.⁴ 그러므로, 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액 결핵균 핵산증폭검사가 권고된다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사로 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고되지 않는다(IIID).

Adenosine deaminase (ADA)는 5-10 IU/L를 결정점으로 했을 때 민감도가 44-100%, 특이도가 75-100%로 연구에 따라서 다양하게 보고되고 있다.⁵ 그러나, 뇌척수액에서 ADA는 신경브루셀라증, 신경리스테리아증, 림프종 등에서도 상승할 수 있어 위양성이 문제가 될 수 있으므로 해석이 주의가 필요하다.

최근 개발된 IGRA는 결핵성 뇌수막염 환자에서는 다른 폐외 결핵에 비해서 민감도 떨어지기 때문에 해석에 주의가 필요하다.⁶ 또한, CSF에 존재하는 림프구를 이용하여 IGRA 검사를 시행한 연구가 보고되고 있는데, 뇌척수액에 국소화된 림프구에 의해서 IGRA 검사가 양성인 경우는 특이도가 높기 때문에 진단을 내리는데 도움이 되지만 이 검사 역시 민감도가 떨어지기 때문에 주의 깊은 해석이 필요하다.⁷

결핵성 수막염에서 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIIB). 이소니아지드 용량의 경우 5 mg/kg 이상 사용을 추천하는 경우도 있지만, 통상적인 이소니아지드 용량으로 뇌척수액에서 결핵의 최소억제농도(MIC)의 10-15배 이상이 유지되고,⁸ 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 뇌수막염에 대한 임상 2상 연구를 통해서 고용량의 리팜핀(600 mg)을 정맥으로 투여했을 때 사망률을 낮춘다는 결과가 있으므로 중한 환자에서 투여를 고려해 볼 수 있다(IIIB).⁹ 리팜핀 정맥투여제제는 한국희귀의약품센터를 통해 구입할 수 있다.

결핵성 수막염의 기본적인 치료 처방은 항결핵제에 감수성이라면 폐결핵과 동일하지만 치료기간의 연장이 권고된다. 즉 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨을 처방하고 약제 감수성 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 수막

염 환자에서 스테로이드 사용이 권고된다(IA).¹⁰ 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 12 mg/day or 0.4 mg/kg/day 용량으로 첫 3주 동안 투여하고, 그 후 3-5주 동안에 증상의 호전을 보아가면서 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. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008;21:243-61.
6. 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.
7. Park KH, Cho OH, Lee EM, et al. T-cell-based assays on cerebrospinal fluid and PBMCs for rapid diagnosis of TB meningitis in non-HIV patients. Eur Respir J 2012;39:768-70
8. 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.
9. 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.
10. 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(IIa).

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 농도차이(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 확신할 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. 치료는 결핵성 복막염의 치료원칙과 동일하다. 최근에 장 결핵에서 6개월 요법과 9개월 요법을 무작위 투여했을 때 두 군간에 예후에 유의한 차이가 없다는 연구가 발표되었다.⁵

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. 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. 속립성 결핵

권고요약

- 속립성 결핵은 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA).

속립성 결핵(miliary TB)은 결핵균이 혈행으로 전신에 파급되어 폐 또는 다른 장기에 1-2 mm 정도의 수많은 결핵에 의한 결절이 관찰되는 경우를 말한다.¹ 한편 파종성 결핵(disseminated TB)는 서로 인접하지 않은 2개 이상의 장기에 결핵이 발생한 경우를 말한다.¹

진단은 흉부 X선 또는 CT 소견으로 의심하게 되며, 주로 기관지 내시경을 통한 경기관지폐생검을 할 경우 65-100%에서 결핵에 합당한 병리 소견을 확인할 수 있다. 확진을 위한 미생물학적 검사로 객담 배양 검사의 경우 민감도가 높지만 오랜 시간이 걸려서 치료를 결정하는 시점에 도움을 주지 못하는 경우가 많다. 객담 도말 검사의 경우는 민감도가 61%, 결핵균 핵산증폭검사는 79%로 알려져 있다. 일반적으로 속립성 결핵에서는 투베르쿨린 검사 음성인 경우가 많은 것으로 알려져 있지만, 최근 개발된 IGRA 검사의 경우 한 소규모 연구에서 민감도가 93%로 높게 나타남을 보고하여 향후 추가적인 연구 자료가 필요하다.²

속립성 결핵의 치료는 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다(IIA). 그러나, 속립성 결핵 또는 파종성 결핵의 경우 중추신경계에도 균이 파종되었을 가능성이 높다고 생각하고 9-12개월로 치료를 연장하는 보수적인 방법(conservative approach)을 추천하기도 하지만 근거는 부족하다. 속립성 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. 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

8. 골 및 관절 결핵

권고요약

- 골 및 관절 결핵은 9-12개월의 치료가 권고된다(IIA).
- 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, 척수압박으로 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(drainage sinus)과 농양이 관찰된다. 전신증상은 대개 없다. 척추의 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 진단하는데 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 배제하는데 유용하게 활용될 수 있다.⁶

표준치료로 미생물학적 및 임상적 완치가 될 수 있지만 장기간(9-12개월) 치료가 권고되는데(IIA), 치료반응에 대한 평가가 어렵고 골 조직 내 약제투과율이 낮을 수 있다는 우려 때문이다.¹⁻³ 항결핵제에 반응이 없고 감염이 진행되는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다.¹ 직접적으로 척수를 침범한 소견(예, 척

수 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

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 배양 검사를 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 믿을만하지 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 비뇨기과적 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 신실질을 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 스테로이드 보조요법이 권고된다(IA).

결핵성 심낭염은 종격동 림프절, 폐, 척추, 흉골 등 인접장기에서 전파되거나 혈행전파되어 발생한다¹. 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 진단방법으로 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 보고하였다⁶. 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} 스테로이드 보조요법으로 증상소실이 빨라지고 심낭액이 다시 고이는 것을 줄일 수 있고 협착성 심낭염으로의 진행 위험률이나 사망률이 감소하였지만 통계적인 차이를 보이지 않았다.^{1,5,8} 대부분의 지침에서 치료 초기에 스테로이드 치료를 권장하고 있고, 성인은 prednisolone 1 mg/kg/일(60 mg/일)로 4주간 사용하고 그 후 8주 동안 서서히 감량한다(예, 4주간 30 mg/일, 2주간 15 mg/일, 2주간 5 mg/일).¹⁻³

참고문헌

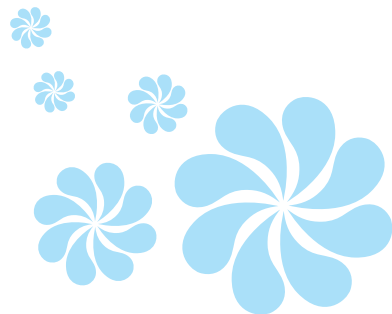
1. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.
2. Long MD, Ellis E. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Minister of Health; 2007.

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. Lee JW, Lee CW, Lee SG, et al. Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med* 2002;113:519-21.
7. Toun FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis - a systemic review with meta-analysis. *Acta Trop* 2006;99:67-74.
8. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000526.

VII. 소아청소년 결핵

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 소아청소년 결핵의 특징	143
2. 소아청소년 결핵의 진단	146
3. 소아청소년 결핵의 치료	152
4. 소아청소년 잠복결핵감염	158
5. 비씨지(BCG) 접종	168



VII. 소아청소년 결핵

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.

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징

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 발생한 경우이며 이중 60-80%가 폐결핵으로 발병한다. 결핵성 수막염의 경우 5세 미만 소아에서 주로 발생하는데 결핵감염 후 2-6개월 이내에 발병하는 경우가 많다(158페이지 표 1. 참조). 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 검사(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 부유시키는데 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, 결핵 성수막염이 소아 폐외 결핵의 13%를 차지하는데 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. 속립성 결핵은 모든 결핵예의 1-2%를 차지하며, 영아와 5세 미만의 소아, 면역저하 환자에게서 더 흔하게 발생한다. 속립성 결핵은 림프혈행성 전파에 기인하고, 다기관 침범이 흔하다.

3. 주산기 결핵

주산기 결핵은 생명을 위협하는 감염이다. 선천 또는 신생아 결핵의 사망률은 약 50%이다.

선천 결핵은 매우 드물며 산모의 결핵성 자궁내막염 또는 속립성 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, 흉부 X선, 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 흉부 X선이 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, 또

는 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, 산 후조리원 근무자 또는 가족으로부터 획득될 수 있다.

4. 청소년 결핵

결핵환자가 줄어들어 따라 소아기에 결핵 감염의 빈도가 줄어들어 따라 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 남아있는 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 속립성 결핵 또는 결핵성 수막염의 위험이 상대적으로 높는데 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.

2. 소아청소년 결핵의 진단

소아 결핵의 진단은 증상, 징후 및 검사 소견을 토대로 이루어지며, 배양 검사가 양성이면 확진 된다. 그러나, 객담 채취가 어려운 경우가 많아 결핵균 도말 및 배양 검사가 적절하게 수행되지 못하거나, 결핵균 도말 및 배양 검사가 음성인 경우가 많아 증상, 방사선학적 이상 소견, 결핵 감염의 확인, 성인 활동성 결핵 환자와의 접촉력 등에 근거하여 진단하는 경우가 많다. 일반적인 결핵 진단방법은 결핵의 진단 단원을 참조하고 이번 단원에서는 성인 및 청소년 결핵과 다른 소아 결핵의 특징적인 부분만 언급한다.

1. 증상

권고 요약

- 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).

소아 결핵의 진단에 있어 우선시되어야 할 것은 최근 활동성 결핵 환자와의 접촉력 유무이다. 활동성 결핵 환자 접촉이 있으면서, 달리 설명되지 않는 2주 이상 지속되는 기침 등의 증상을 보이는 경우 결핵을 의심하여야 한다. 활동성 결핵 환자와 접촉력이 있으면서, 방사선학적 검사 결과 결핵을 시사하는 소견이 있다면 증상이 없어도 추가적인 검사가 필요하다. 반면 활동성 결핵 환자와 접촉력이 없는 경우 다음의 증상을 보이면 결핵을 의심하여야 한다. 소아 결핵에서 흔하게 볼 수 있는 증상으로는 항생제에 반응하지 않는 2주 이상 지속되는 기침, 발열, 그리고 체중 감소 또는 발육부진, 처짐, 활동저하 등이 있다. 그렇지만 원발 폐결핵 소아 환자의 약 절반에서는 이러한 전형적인 증상을 보이지 않으므로 주의하여야 한다. 한편 2주 이상 지속되는 기침의 원인은 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·비 종대, 또는 패혈증 유사 질환으로 나타나기도 한다.

참고로 진료 목적보다 증례 조사시, 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

권고 요약

- 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 접촉 병력, TST와 더불어, 흉부 X선 검사는 소아 결핵 진단에 필수적인 검사이다(IA).
- 흉부 X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며, 흉부 X선 소견으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다(ID).
- 폐결핵이 의심되지만 흉부 X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIb).

소아 결핵은 성인 결핵과 비교하여 결핵균 검출률이 낮기 때문에, 소아 결핵 진단에서 접촉 병력, TST와 더불어 흉부 X선 검사 소견이 중요하다.² 또한, 치료과정 중 질병 악화와 동반될 수 있는 합병증을 흉부 X선 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, 흉부 X선 검사로 치료 반응을 평가하는 데는 주의가 필요하다.³ 흉부 X선 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. 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 흉부 X선 소견이 모호한 경우에, 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다.^{6,7} 흉부 전산화 단층촬영으로 단순 X선 검사에서 관찰되지 않는 폐문 및 종격동의 림프절 종대를 확인할 수 있으며, 소량의 흉막삼출과 속립성 결핵의 진단에도 활용된다.^{6,8} 흉부 전산화 단층촬영은 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, 흉부 전산화 단층촬영은 결핵과 연관된 합병증을 평가하고 기관지내시경 혹은 수술 여부를 결정하는데 필요한 검사이기도 하다.

3. 항산균 도말 및 배양검사

권고 요약

- 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부 X선 검사 상 결핵이 의심될 경우 객담 항산균 검사를 적극적으로 시행해야 한다(III A).
- 소아 연령에 따라 객담 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다.
- 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(II A).

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 배양 검사를 최소 2회, 가급적 3회 시행하여야 한다. 가급적 자연 배출되는 객담을 이용하며, 이른 아침에 객담을 뱉도록 한다. 자연 배출되는 객담의 수집이 어려울 경우 유도 객담 혹은 위 세척액 채취를 고려한다.

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 양성을 뿐 아니라 환자의 수행도 또한 좋다.^{9,10} 최근에는 좀 더 어린 소아들에게서도 효과적으로 시행되고 있다.^{11,12}

위 세척액 채취는 객담을 뱉지 못하는 소아에게 3일간 연속해서 시행한다. 영유아의 경우 약 70-75%의 양성을 보이는 것으로 보고되고 있지만, 소아의 경우 30-40%의 양성을 보인다.^{13,14} 채취 시 주의점은 다음과 같다. 수면 중 기도의 점막섬모운동에 의해 결핵균을 포함하는 점액이 구강으로 이동된 후 소아가 점액을 삼키면서 객담이 위 내로 이동한다. 따라서, 위 세척액은 최소한 수면 6시간 경과 후, 위가 비워지기 전에 채취되어야 한다. 환자는 밤 사이에 위가 비워지는 것을 방지하기 위해 물을 마시거나 식사를 하지 않도록 한다. 위운동을 촉진시킬 수 있기 때문에 가능한 음식에 대한 시각적 및 후각적 자극을 회피하도록 한다. 가장 적합한 시간은 기상 직후로 환아가 활동을 시작하기 전에 검사를 시행하도록 한다. 위 내용물을 먼저 흡인한 후 50 ml 이하의 증류수를 위 내에 넣어주고, 다시 흡인하여 첫 번째 검체에 수집한다. 수집된 검체는 중성으로 pH를 조정하여 보관하도록 하는데, 이는 산성 환경이 세균에 악영향을 미치기 때문이다. 이러한 과정이 4시간 이내 시행되도록 한다.

4. 결핵균 핵산증폭검사

소아에서의 민감도는 25-83%, 특이도가 80-100%이기 때문에,¹⁵⁻¹⁹ 그 사용이 제한적이다. 따라서, 결핵균 핵산증폭검사는 폐결핵이 의심되거나 도말검사가 음성인 경우, 면역저하 소아 환자의 폐결핵의 진단, 소아 폐외 결핵의 진단에 보조적인 방법으로 활용될 수 있다. 핵산증폭검사는 신속내성검사에 활용될 수 있다.

5. 결핵균 감염 검사(면역학적 검사)

권고 요약

- TST 또는 IGRA 양성은 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못하므로 활동성 결핵을 진단하기 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다.

TST와 IGRA 결핵균 감염 여부를 진단하기 위한 방법으로 활동성 결핵과 잠복결핵감염(LTBI)을 구분하지 못한다(소아 잠복결핵감염 단원 참조). 그러나 소아의 경우 결핵균 검출이 어렵고 결핵균 감염률이 낮기 때문에 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균이 검출되지 않을 경우 결핵균 감염검사가 결핵의 감별진단에 도움이 된다. 반면, 활동성 결핵에서도 투베르쿨린 검사 또는 인터페론 감마 분비검사가 음성(위양성)인 경우가 있어 결핵감염 검사에서 음성이라고 해서 활동성 결핵을 배제할 수 없다.

IGRA는 비씨지 점종에 영향을 받지 않는 장점이 있어 TST가 위양성으로 의심되는 경우 시도할 수 있으나 소아 결핵의 진단에서 IGRA의 유용성에 대한 자료가 아직은 불충분한 점을 고려하여야 한다.

참고문헌

1. Stephen M. Graham, Tahmeed Ahmed, Farhana Amanullah, Renee Browning, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus From an Expert Panel The Journal of Infectious Diseases 2012;205:S199-208
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. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994;94:1-7.
 14. Burroughs M, Beitel A, Kawamura A, Revai K, Ricafort R, Chiu K, et al. Clinical presentation of tuberculosis in culture-positive children. *Pediatric Tuberculosis Consortium. Pediatr Infect Dis J* 1999;18:440-6.
 15. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1804-14.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.

19. 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.

3. 소아청소년 결핵의 치료

권고요약

- 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 억제내성 결핵이 아닌지 반드시 확인하여야 한다(IIIA).

13세 미만의 소아에서는 성인과는 달리 공동형성이 드물고(6% 이하), 폐 병변에서 균의 수가 적으며 성인에 비해 폐의 결핵의 비율이 상대적으로 높다. 이러한 적은 균 수와 질환의 유형은 치료결과에도 영향을 미치는데, 일반적으로 소아 결핵은 성인보다 치료성적이 좋은 것으로 알려져 있다. 따라서, 파종성 질환으로 진행될 가능성이 높은 면역저하 상태에서도 치료성적이 비교적 양호하다. 항결핵제와 관련된 부작용의 위험도 성인보다 낮다.¹

1. 항결핵제의 용량

결핵 치료는 집중기(intensive phase)와 유지기(continuation phase)로 나뉜다. 집중기의 목적은 많은 수의 균을 신속하게 제거하고, 약제 내성의 출현을 예방하는데 있다. 따라서 집중기에는 유지기보다 더 많은 수의 항결핵제가 사용된다. 유지기의 목적은 간헐적으로 증식하는 나머지 소수의 균을 박멸하는 것이다. 대부분의 균이 제거된 상태라서 약제 내성이 나타날 가능성이 낮기 때문에, 유지기에는 집중기보다 적은 수의 항결핵제가 사용된다. 우리나라에서는 매일 요법을 권장하며, 일차 항결핵제의 권장량은 표 1과 같다(IIA).²

표 1. 소아에서의 일차 항결핵제의 권장량(매일 요법)

항결핵제	용량(mg/kg)	최대량(mg)
이소니아지드	10-15 ^a	300
리팜핀	10-20	600
에탐부톨 ^b	20-25	1,600
피라진아미드	30-40	2,000

^a 이소니아지드가 10mg/kg/day을 초과하는 용량으로 리팜핀과 병용할 때는 간독성의 위험이 증가한다. ^b 성인보다 혈중농도의 최고치가 낮은 약동학적 특징 때문에 권장량이 성인보다 높다.

2. 소아 결핵 치료 방법

1) 초치료

국내의 소아 결핵치료는 대부분 아래와 같은 범주로 나누어 치료할 수 있다(표 2).² 소아 결핵의 경우 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 확인해 보아야 한다. 만약 감염원이 약제내성 결핵일 경우 치료 요법을 조정하여야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

표 2. 소아 결핵의 초치료 시 진단적 범주에 따른 치료방법

진단적 범주	치료 방법		
	집중 치료기	유지치료기	비고
폐 또는 폐외 결핵 (수막염 제외)	2HRZE	4HR(E)	집중기에 약제 감수성 결과를 알 수 없는 경우 4제 요법을 시행함(약제 내성이 없음이 확인된 경우는 E를 제외한 3제 요법만 사용) 유지기 동안에도 약제 감수성을 알 수 없는 경우 E를 포함한 용법으로 지속하고, 약제 내성이 없음이 확인된 경우에는 HR로 지속함
결핵성 수막염	2HRZ+ aminoglycoside ³ 또는 E 또는 Pto	7-10 HR(E)	집중기에는 항상 4제 요법을 시행함 유지기 동안에도 약제 감수성을 알 수 없는 경우 E를 포함한 용법으로 지속하고, 약제 내성이 없음이 확인된 경우에는 HR로 지속함

E; ethambutol, H; isoniazid, R; rifampin, Z; pyrazinamide, Pto; prothionamide.

³Aminoglycoside를 선택할 경우, 스트렙토마이신을 우선 고려하며 스트렙토마이신에 대한 내성이 의심되는 경우 카나마이신을 사용함. 스트렙토마이신에 내성이 확인된 경우는 카나마이신, 아미카신 또는 카프레오마이신을 사용함.

2) 재치료

소아 결핵에서 치료실패나 재발의 경우 가능한 모든 원인을 찾도록 노력해야 한다. 따라서 모든 재치료 환자에서 결핵균의 배양 검사와 배양이 양성인 경우 감수성 검사를 시행해야 한다. 치료 실패 결핵의 재치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

3) 단독 약제내성 결핵의 치료

이소니아지드에 대한 단독 약제내성이 확인된 경우 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 9개월 사용한다. 결핵 병변이 광범위할 경우 퀴놀론을 추가하고 치료 기간도 9개월 이상 연장하는 것을 고려하여야 한다.

리팜핀에 대한 단독 약제내성 결핵의 경우 이소니아지드, 에탐부톨, 퀴놀론을 최소 12-18개월까지 투여하여야 하며 초기 집중기에는 적어도 2개월 동안 피라진아미드도 추가하여 치료한다. 심한 결핵 감염증인 경우 주사

제(아미노글리코시드)를 초기 2-3개월 동안 사용할 수도 있다.^{1,3-5}

4) 다제내성 결핵의 치료

소아 결핵에서 다제내성 결핵균은 대부분 성인 감염원으로부터 전파된 것이므로 전염력이 있는 다제내성 결핵 환자와의 접촉력이 없는 경우에는 대개 의심되지 않는다. 다제내성 결핵은 치료가 어려우므로 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

다제내성 결핵 치료의 기본원칙은 다음과 같다.^{1,3-5}

- 1) 실패한 치료 요법에 한 가지 약제를 추가하여 사용하지 않는다.
- 2) 소아 환자에서 결핵균을 분리하지 못한 경우 감염원으로부터 분리된 결핵균의 약제 감수성에 따라 치료한다.
- 3) 감수성을 보이는 약제로 적어도 네 가지 이상의 항결핵제들을 동시에 사용한다.
- 4) 항결핵제의 매일 투여용법만 사용한다(간헐적 치료는 사용하지 않는다).
- 5) 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적조사가 매우 중요하다.
- 6) 치료기간은 결핵의 범위 정도에 따라 결정하되, 결핵균 배양음전 시기로부터 최소 12-18개월 후까지 지속한다.
- 7) 소아 환자로부터 분리된 결핵균 또는 감염원으로부터 분리된 결핵균이 일부 일차 항결핵제에 감수성을 보인다면 스트렙토마이신, 에탐부톨, 피라진아미드 등을 포함하여 치료용법을 결정한다.
- 8) 에탐부톨은 고용량에서 결핵균의 멸균이 가능하므로 다제내성 결핵의 치료에서는 용량을 25 mg/kg까지 증량하여 사용한다.

표 3. 소아에서의 다제내성 결핵치료를 위한 이차 항결핵제

항결핵제	작용 방식	흔한 부작용	1일 권장용량	
			범위(mg/kg/일)	최대(mg/일)
아미노글리코시드 ^a		이독성, 신독성		
스트렙토마이신(IM, IV)	멸균		20-40	1,000
카나마이신(IM, IV)	멸균		15-30	1,000
아미카신(IM, IV)	멸균		15-30	1,000
카프레오마이신(IM, IV)	멸균		15-30	1,000
레보플록사신 ^b	멸균	성장하는 연골에 대한 영향 가능성, 관절병증, 관절염, 위장관 장애, 발진, 두통, 중추신경계 자극		
시클로세린	정균	정신장애, 신경장애	10-20 (1일 2회 분복)	1,000
프로치온아미드	멸균	구토, 위장관 장애 ^c	15-20 (1일 2-3 회 분복)	1,000
파스(PAS)	정균	구토, 위장관 장애	200-300 (1일 2-4회 분복)	12,000

^a아미노글리코시드는 정맥 내 주사로 치료시 장기간 사용할 수 있는 중심정맥관을 확보하여 주사하면 소아가 더 잘 견딘다.^{2,4,6}

^b레보플록사신은 18세 이하 소아에서 허가된 약물은 아니므로 이의 사용을 결정시 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

^c초기에 1일 용량을 나누어 복용하거나, 첫 1-2주 동안 저용량으로 시작하면 증상이 경감된다.

IM: intramuscular, IV: intravenous.

3. 스테로이드

스테로이드 사용의 적응증으로는 결핵성 수막염이 해당된다. 그 외, 림프절 결핵으로 인한 기도폐쇄, 결핵성 심낭염, 중증의 속립성 결핵 등에서 스테로이드 사용을 고려할 수 있다. 진행된 결핵성 수막염에서 스테로이드는 신경학적 후유증과 사망률을 감소시키므로 모든 경우 권고한다(III A). 통상적으로 prednisone을 4주간 매일 2 mg/kg의 용량으로 투여한 후, 1-2주에 걸쳐 서서히 감량한 다음 끊는다. 중증의 경우 최대 60 mg/day까지 증량할 수 있다.¹

4. 추적조사

소아 결핵 환자는 적어도 치료 시작 2주 후, 집중기가 끝날 때, 치료 종료 시까지 규칙적으로 추적조사가 필요

하다. 추적조사 시에는 최소한 증상, 치료순응도, 부작용, 체중 등의 평가가 포함되어야 한다. 체중 변화 시 항결핵제의 용량을 다시 조정해야 한다. 첫 진단 시 도말 양성이었던 소아는 치료시작 2개월 후 다시 객담 도말과 배양검사를 시행한다. 소아의 경우 방사선학적으로 호전되는 속도가 느리므로 흉부 X선 검사는 자주 시행하지 않는다. 만일 결핵 치료에 대해 반응이 없는 경우에는 약제내성결핵, 폐결핵의 합병증, 다른 원인의 폐질환, 치료순응도의 문제 등의 가능성이 있으므로 보다 세밀한 평가와 치료를 위해 전문가에게 의뢰한다.¹

간혹, 치료 시작 후에 새로운 증상이 출현하고, 증상이 악화되며, 방사선학적으로 병변이 증가되는 등 임상적으로 악화되는 것처럼 보이는 수가 있는데(역설적 반응), 이는 결핵 치료로 염증 반응을 일으킬 수 있는 면역능력이 회복되어 나타나는 현상이다. 이러한 면역 회복은 영양이 좋아지거나 결핵치료 자체만으로도 발생할 수 있다. HIV에 감염된 결핵 환자에서는 항바이러스제 투여 시작 후 면역 회복이 이루어지면서 임상적 악화 양상을 보이는 것을 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome)이라 한다. 어느 경우든 결핵 치료는 지속되어야 하며 스테로이드로 조절하기도 한다.¹

5. 항결핵제의 부작용

소아에서는 항결핵제에 의한 부작용이 성인보다 드물다. 가장 중요한 부작용은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 등에 의한 간독성이다. 항결핵제를 복용하는 동안 일시적으로 경미한 간효소(AIT) 수치의 증가가 발생할 수 있다. 그러므로 증상이 없는 경우에는 간효소 수치가 정상치의 5배 이내로 증가하거나, 구토, 복통, 황달, 피로 등의 증상이 있을 때는 정상치의 3배 이내로 증가하였을 경우 치료를 지속하면서 간독성의 발생을 조심스럽게 관찰할 수 있다. 필요 시 추구 간기능검사를 시행하고, 간 부위의 압통, 간비대, 황달 등이 발생하면 반드시 간효소 수치를 측정하고, 간효소 수치에 따라 즉시 간독성 약제의 중단을 결정해야 한다. 간독성 발생 시 환자는 간염의 다른 원인에 대해서도 조사받아야 하며, 간효소 수치가 정상화 될 때까지 간독성 약제가 재투여되어서는 안된다. 중증 결핵으로 치료가 계속되어야 한다면, 간독성이 없는 항결핵제(예를 들어 에탐부톨, 아미노글리코사이드, 퀴놀론의 병합요법)를 사용하여야 한다.

이소니아지드는 특히 고도의 영양실조와 항레트로바이러스 치료(ART)를 받고 있는 HIV 감염인에서 피리독신 결핍 증상을 나타낼 수 있다. 따라서 영양 부족인 소아, HIV 감염인, 모유수유 중인 영아, 임신 중인 청소년 등에게는 피리독신(5-10 mg/일)을 보충해야 한다.

과거에 에탐부톨은 시력 검사를 시행할 수 없는 소아에는 금기였으나, 15-30 mg/kg의 용량으로 치료 받은 소아에서 안과적 부작용은 거의 없음이 최근 WHO 보고에서 밝혀져, 모든 연령대 소아에게 필요한 경우 추천할 수 있다.⁷ 그러나, 에탐부톨을 사용하는 경우, 시신경염(대부분 가역적), 적색-녹색의 색구분(color

discrimination) 감소 등이 발생할 수 있으므로 협조가 가능한 연령의 소아의 경우 매달 안과적인 검진을 시행하는 것을 권고한다.²

참고문헌

1. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. (WHO/HTM/TB/2006.371) 2006.
2. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:736-59.
3. Cruz AT, Starke JR. Treatment of tuberculosis in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:939-57.
4. Smith KC, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: controversies and challenges in pediatrics. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:995-1010.
5. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2006.361) 2006.
6. <http://www.uptodate.com/home/index.html>
7. WHO. Ethambutol efficacy and toxicity. Literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. (WHO/HTM/TB/2006.365) 2006.

4. 소아청소년 잠복결핵감염

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)은 결핵균이 체내에 존재하나 질병의 증거가 없는 경우로 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)나 인터페론감마 분비검사(interferon- γ releasing assay, IGRA)와 같은 결핵균 감염검사에서도 양성이지만 증상이 없고, 신체검사도 정상이며, 흉부 X선 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 진단, 치료하는 것은 후일 감염원으로 작용할 활동성 결핵의 발생을 근본적으로 없애는 방법이므로 결핵관리에 있어 필수적이다. 결핵감염의 치료를 과거에는 “예방요법(prophylaxis)” 혹은 “예방적 치료(prophylactic treatment)”라는 용어로 사용하던 것을 최근에는 “잠복결핵감염의 치료(treatment of LTBI)”라고 변경한 것과 같이 한 국가의 성공적인 결핵관리를 위해서 LTBI 치료의 중요성은 더욱 강조되고 있다.

1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성

LTBI를 진단하는 대상은 성인과 소아·청소년간 차이가 있어서, 성인에서는 호흡기 결핵 환자와의 최근 접촉자도 대상이기는 하나 주 대상이 활동성 결핵으로 발전할 위험군(HIV 감염, 2차 면역저하, 신질환, 당뇨병 등)인데 반해 소아청소년에서는 주 대상의 거의 모두가 호흡기 결핵 환자와의 최근 접촉자이다.

LTBI의 치료 대상도 차이가 있는데, 국가마다 다르기는 하지만 성인에서는 처한 상황에 따라 치료 여부가 결정되는 것에 반해, 소아와 청소년에서는 대부분 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 속립성 결핵과 같은 파종성 결핵의 발생 확률도 영아에서 더 높다(표 1).³

표 1. 결핵균 초감염 후 질병으로 진행될 연령별 위험률

초감염 시 연령	속립성 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%

2. 잠복결핵감염 검사의 적응증

권고 요약

- LTBI 검사는 활동성 호흡기 결핵 환자와 접촉력이 있거나 면역저하와 같이 결핵 발병의 위험성이 큰 사람들에게 한하여 시행한다(IIA).

LTBI는 결핵균에 감염되었지만 활동성 결핵 상태가 아닌 경우이므로 LTBI 검사란 결핵균 감염여부를 확인하는 검사와 함께 활동성 결핵이 아닌 것을 확인하는 과정도 포함한다.

LTBI 검사는 활동성 결핵환자와 접촉력이 있거나 결핵 발병의 위험성이 큰 면역저하 환자와 같이 결핵 발병의 위험성이 큰 경우에 한하여 시행한다. 병원에 입원하거나 입학 혹은 단체생활 전에 감염자를 찾기 위한 집단적 선별검사로 LTBI 검사를 시행하지 않는다. 그 이유는 효과 측면에서 그 가치가 떨어지고, 위양성 결과에 의한 치료 가능성도 있기 때문이다.

3. 잠복결핵감염 검사 방법

현재까지 LTBI 진단방법은 과거 수십 년 전부터 사용되고 있는 TST와 최근에 사용되기 시작한 IGRA 두 가지이다. LTBI에 대한 표준 검사법이 존재하지 않기에 두 검사 중 어느 것이 더 정확하다고 단정지을 수 없다. 추후 명쾌한 결론이 있기 전까지는 두 검사의 장단점(표 2)을 고려하여 검사를 시행해야 하나, 특히 파종성 결핵의 발생 확률이 높은 5세 미만에서는 IGRA의 민감도가 떨어지므로 사용하지 않는 것이 좋다.^{4,7}

표 2. 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사의 장단점

	투베르쿨린 검사	인터페론감마 분비검사
장점	<ol style="list-style-type: none"> 1) 축적된 임상자료가 많음 2) 체내 검사로서 검사자와 검사 환경에 의한 결과 오류의 가능성이 적음 3) 질병으로 진행하는 위험도 예측의 근거가 충분 4) 저렴한 비용 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 이론적으로 위양성의 가능성이 적음(검사의 특이도가 높음) 2) 1회 방문으로 간편 3) 재검사 시의 증폭 효과가 없음 4) 체외 검사로 이상반응의 우려가 없음
단점	<ol style="list-style-type: none"> 1) 위양성 문제(BCG, 비결핵 항산균 감염 등) 2) 2회 방문으로 번거로움 3) 재검사 시의 증폭(boosting) 효과 4) 체내 검사로서 이상반응의 위험 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 비용이 더 많이 듦 2) 장비가 구비된 검사실이 필요 3) 림프구의 생명력 유지를 위해 검체 취급에 유의해야 함 4) 소아에서는 축적된 임상자료가 아직 부족 5) 소아 연령에서의 위음성 문제(낮은 민감도)

1) 투베르쿨린 검사

권고 요약

- 2 TU의 PPD RT 23을 피내 주사하고 48-72시간 후에 판독한다.
- TST 판독 시 과거 1세 이전에 접종한 비씨지 접종력은 고려하지 않는다.
- 판독기준은 경결이 10 mm 이상이면 양성으로 판독한다. 단, 접촉자 검진시 경결이 10 mm 미만이어도 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하였으면 양전으로 판정하는 경우가 있다(본문 참조). 또한 비씨지를 접종받지 않은 신생아의 경우 경결이 5 mm 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 제조하며 피내주사(intradermal injection) 용량은 5 TU (tuberculin unit)의 PPD-S (PPD-standard), 혹은 2 TU의 PPD RT 23을 사용하는데, 우리나라는 2 TU PPD RT 23을 사용하고 있다.

피내주사 48-72시간 후에 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 수는 있지만, 따로 하는 경우는 생백신 접종에 의해서 TST 반응이 억제될 수 있기 때문에 적어도 4주가 경과한 후에 TST를 실시해야만 한다.⁷

(1) 투베르쿨린 검사 방법

검사는 주로 사용하지 않는 팔의 팔꿈치 10 cm 아래의 전박 안쪽 피부에 피내주사한다. 주사 부위에 굵은 자국, 부종, 화상, 습진, 발진이 있거나 정맥이 보이는 곳은 피한다. 주사할 부위는 알코올로 닦고 말린다.

27-Gauge 주사기에 2 TU PPD RT 23 0.1 mL를 주입시킨 후 주사침의 입구는 위로 향하고, 주사침을 피부의 5-15도 각도로 찌른 후 흡인하지 말고 그냥 주사한다. 이 때 직경 6-10 mm의 팽진이 생겨야 한다(그림 1). 팽진의 크기가 검사 수기의 정확도를 판단하는 것은 아니나 PPD가 밖으로 많이 흘러나왔거나 팽진이 전혀 생기지 않았다면 반대쪽 전박이나 같은 쪽 전박의 이전 주사 부위에 5 cm를 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 1. 투베르쿨린 검사의 주사방법.

(2) 투베르쿨린 검사 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 측정해서 mm로 표시하는데, 이 때 발적의 크기는 고려의 대상이 아니다.

환자의 상태에 따라(예, 면역 저하자) 양성 기준이 달라질 수 있으므로 단순히 양성, 음성으로 표시하지 말고 실제 크기를 기록한다(예, 0 mm, 12 mm). 만약 물집이 보인다면 강양성으로 같이 기록한다(예, vesicle의 첫 자인 V로 표시).

검사자에 따른 측정오차를 줄이기 위하여 손가락 끝으로 측정하여 판독하는 대신 중간 굵기의 볼펜으로 밖에서 안으로 선을 그어 경결로 인한 양측의 저항부위의 크기로 판독하는 방법(ball-point pen method)도 사용할 수 있다. PPD에 의한 지연 과민반응이 1주일까지 지속되기도 하나, 검사 후 72시간 이상이 경과하여 판독이 어려우면 TST를 즉시 다시 시행한다.

TST의 양성 기준은 각 나라의 결핵 발생 빈도와 맞물려 차이가 있으나 대부분의 국가에서 경결 크기 10 mm 이상을 양성으로 정하고 있다.⁸ 결핵 발생 빈도가 중등도이고 BCG를 국가필수예방접종으로 실시하고 있는 점을 감안하면 우리나라도 10 mm 이상을 양성 기준으로 정할 수 있다. 비씨지 백신 접종자와 비결핵항산균 감염자에서 TST 위양성이 나타날 수 있지만 메타분석 연구결과⁸에 의하면 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정의했을 때 비씨지 접종을 1세 이전에 시행하면 위양성률은 6.3%이며, 비씨지 접종 후 10년 이상이 경과되면 위양성률은 1%에 불과하였다. 비결핵항산균 감염으로 인한 위양성률 또한 2%에 불과하였다. 그러나 비씨지를 1세 이후에 접종하면 위양성률은 40%이며, 10년 이상 경과되어도 위양성률은 20%나 되기에 이 상황에서의 TST의 진단적 가치는 많이 떨어진다. 또한 경결이 15 mm 이상이거나 물집이 생긴 경우는 강양성으로 판독하며 결핵균 감염의 강한 증거로 간주될 수 있다.^{5,7} 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 혹은 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(nergy), 면역저하 및 면역결핍이 있는 경우, 4) 스테로이드(prednisolone)를 하루에 kg당 0.5 mg 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 위음성을 보일 수 있는데, 특히 파종성 질환인 결핵성 수막염과 속립성 결핵이 있는 경우는 위음성의 확률이 더욱 높다.⁷

(3) 연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST) - 접촉자 검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵감염검사에 이용되는 TST는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 8주 까지는 결핵감염검사에서 음성 소견을 보일 수 있다. 그러므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 지나지 않은 기간(window period)에 결핵감염검사를 시행하였을 때 위음성이 나올 수 있다. 그러므로 접촉 직후에 시행한 결핵감염검사가 음성이고 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 TST를 다시 시행해서(serial TST) 음성이면 결핵균에 감염되지 않았다고 확인할 수 있다. 소아청소년의 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진에서 첫 번째 TST 결과가 5 mm 미만인 경우 두 번째 TST 결과가 10 mm 이상이면 양전된 것으로 판정한다. 그러나 접촉한 감염원이 전염력이 높은 경우, 접촉자가 감염원과 긴밀 혹은 장기간 접촉한 경우, 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하면 양전된 것으로 간주할 수 있다(예, 3 mm → 9 mm). 첫 번째 TST 결과가 5-9 mm인 경우는 두 번째 TST 결과가 6 mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정한다.

(4) 연속적인 투베르쿨린 검사(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 5 mm 미만인 경우 다음 TST 결과가 10 mm 이상일 때 양전으로 판정하고, 이전의 TST 결과가 5-9 mm인 경우는 이전보다 6 mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정하며, 이는 최근 감염을 의미한다.

A) 2단계 투베르쿨린 검사(two-step TST)

결핵균에 감염된 지 오랜 기간이 경과된 사람에게 TST를 시행하면 처음에는 음성 반응으로 나올 수 있다. 그

런데 두 번째 TST를 1-4주 후에 시행하면(2단계 TST) 첫 번째 검사로 인해 기억면역반응이 자극되어 양성으로 전환되는데 이를 증폭효과(booster effect)라 한다. 즉 이 경우는 이미 LTBI가 존재함을 의미하기 때문에 이후의 주기적인 TST는 무의미하다. 만약 이 경우에서 2단계 TST를 시행하지 않았다면 일정 기간이 경과한 후 시행한 다음 번의 TST 양성 결과는 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인되게 된다. 따라서 이러한 2단계 TST는 접촉자 조사에는 사용하지 않으며, 의료 종사자나 교정기관 종사자 등 결핵균에 지속적인 노출 위험이 있어 일정 기간마다 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 접종 또는 비결핵항산균 감염 때문에 발생할 수 있는 증폭효과에 의한 양전(음성 → 양성)이므로 이후 주기적인 TST를 시행하지 않는다.

2) 인터페론감마 분비검사(IGRA)

권고 요약

- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(IIID).
- 5-18세 소아청소년에서 결핵균에 대한 감염 검사로 특별한 상황을 제외하고 IGRA 단독 사용은 권하지 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(IIIA).

현 시점에서 LTBI를 확진 할 수 있는 진단적 도구가 없으므로 LTBI에 대한 TST나 IGRA의 완전한 민감도와 특이도를 결정하는 것은 불가능하다. 따라서 국가에 따라 LTBI 검사에서 IGRA 사용 지침이 다른데, 어린 연령에서의 낮은 민감도 때문에 일반적으로 5세 이상 연령에서의 사용을 권하고 있다.⁴⁷ 국내도 미국과 캐나다와 같이 비씨지를 접종 받았던 5세 이상 소아청소년에서 TST 결과가 위양성의 가능성이 높을 경우(예, 활동성 호흡기 결핵 환자와 접촉력 없이 우연히 검사한 TST에서 10-14 mm인 경우)와 결핵 질환의 진단에 있어 보조적인 검사법으로 IGRA를 사용하는 것이 바람직하리라 여겨진다. 아울러 특별한 상황을 제외하고 TST 시행 없이 IGRA만의 단독 사용에 의한 진단은 권하지 않는데, 여기서 특별한 상황이란 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나 2회 이상 접종 받은 경우, 또는 학교와 같이 검사의 대상자 수가 매우 많거나 TST의 수행이 어려운 상황에서의 접촉자 조사를 의미한다.

선천적 혹은 이차적 원인으로 면역결핍이 있는 소아청소년에서 LTBI 진단을 위한 첫 검사는 TST로 시행한다. 이 경우 만약 TST 결과가 음성이라면 IGRA를 추가로 시행할 수 있다.

4. 소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료

1) 소아청소년 잠복결핵감염 치료의 적응증

권고 요약

- 5세 미만의 연령에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진 시 TST로 LTBI를 검사하고 양성이면 치료한다.
- 5-18세 소아청소년에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진 시와 면역 저하자의 검사에서 TST 혹은 IGRA 중 한 가지라도 양성이면 LTBI로 진단하고 치료한다.

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 감소시키는데 한계가 있으므로 모든 소아청소년의 LTBI는 반드시 치료하는 것을 권고한다.

면역이 정상인 5-18세 소아청소년에서 활동성 호흡기 결핵 환자와의 접촉력 없이 우연히 검사한 경우는 TST에서 15 mm 이상일 때, 또는 TST에서 10-14 mm이면서 IGRA 양성인 경우를 결핵감염이라 판정한다. 특별한 사항이어서 TST를 실시하지 않고 IGRA만 시행한 경우 결과가 양성이면 결핵감염이라 판정한다.

TST나 IGRA 결과와 무관하게 흉부 X선 사진에 결핵으로 인한 반흔이 존재하나 제대로 항결핵제 치료를 받은 병력이 없을 때는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI에 대한 치료가 필요하다. TST 혹은 IGRA 결과가 음성이라도 결핵균에 의한 감염이나 질환이 완전히 배제된 것으로 판단해서는 안되는데, 특히 어린 연령에서는 더욱 주의를 요한다. IGRA에서 미정(indeterminate) 결과는 결핵감염 유무상태를 판정할 수 없음을 의미한다(결핵의 진단 단원 참조).

2) 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법

권고 요약

- 18세 이하의 연령에서는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법도 사용할 수 있다(IIb).
- HIV 감염이 있는 경우에는 이소니아지드 9개월 요법을 권고한다(IA).

LTBI 치료시작 전에는 LTBI 진단이 정확해야 하며(활동성 결핵 배제), LTBI의 감염원 확인 및 감염원의 원인 결핵균의 약제 내성 여부 등이 반드시 고려되어야 한다.

LTBI의 치료방법은 국가나 기구에 따라 추천하는 것이 달라서 영국은 이소니아지드 6개월(6H), 미국과 세계 보건기구(WHO)는 이소니아지드 9개월(9H)을 권장하는데, 우리나라는 이소니아지드 10-15 mg/kg(최대 용량 300 mg/일) 9개월을 권장한다. 아울러 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병합요법(3HR)은 영국과 캐나다를 비롯한 몇 개 국가에서 이미 사용하고 있으며,^{9,10} 효과 면에서 9H와 차이가 없어서,¹¹ 약물 순응도 차원에서 조금 더 적극적으로 사용하자는 주장도 있다.¹² 이 때 이소니아지드와 리팜핀의 용량은 모두 10 mg/kg를 사용한다.

이소니아지드 내성 환자와 접촉한 소아에서 LTBI로 진단된 경우 영국(2011)⁹과 미국(2013)¹³은 모두 리팜핀 6개월 요법(6R)을 권하고 있으나(IIIb), 캐나다¹⁰는 성인과 같은 리팜핀 4개월 요법(4R)을 권하고 있다.

다제내성 결핵 환자와 접촉 후 LTBI로 진단된 경우 아직까지 효과가 있는 약제구성이 밝혀져 있지 않아 치료하지 않고 적어도 2년 이상 경과를 관찰해야 하는데, 이 때 활동성 결핵으로 진행하면 다제내성 결핵일 가능성이 매우 높으므로 결핵 전문가에게 미리 의뢰하여 관찰하도록 한다.

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵 환자(산모 혹은 가족)와 긴밀하게 접촉한 신생아(생후 4주까지)는 선천결핵이 의심되지 않는다면 이소니아지드 10 mg/kg를 최소 3개월간 복용한 후 TST를 실시한다. TST 결과의 해석은 비씨지를 접종하지 않은 경우는 양성 기준을 경결 5 mm 이상으로 하고, 이미 접종한 경우는 10 mm 이상으로 한다. TST 결과가 양성이면 활동성 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 이소니아지드로 9개월을 채워 치료한다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(IIIa)(IX. 환자관리 213페이지 그림 3. 참조).

활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 비씨지를 접종 받은 생후 4주 이후부터 24개월 미만의 소아는 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. 경결이 10 mm 미만이면 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서(window period prophylaxis) 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8주 후에 TST를 반복한다. 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6 mm 이상 증가하지 않았다면 더 이상의 조치는 필요하지 않다. 그러나 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6 mm 이상 증가하였다면 활동성 결핵 여부를 확인하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 계속하여 이소니아지드로 9개월을 채워 치료한다(IIIa).

활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 2세(24개월)-18세 소아청소년은 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. 경결이 10 mm 미만이라면 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8주 후에 TST를 반복한다. 단 BCG를 접종하지 않은 24-59개월 연령에서는 다음 TST까지 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서 기다린다. 다음 TST의 경결 크기가 이전 검사에 비해 6 mm 이상 증가하지 않았다면 더 이상의 조치는 필요하지 않다. 그러나 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6 mm 이상 증가하였다면, 활동성 결핵 여부 확인 후 없다면 LTBI에 대한 치료를 한다(IIIa)(IX. 환자관리 212페이지 그림 2. 참조).

만약 LTBI 치료를 거부하면 결핵에 대한 안내 및 권장 정보를 제공하고, 결핵 발병 여부를 관찰하면서 3개월과 12개월 후에 흉부 X선 사진을 찍어 보아야 한다(III A).

3) 소아청소년 잠복결핵감염의 치료 시 환자 감시 및 부작용 관리

소아청소년 연령에서의 LTBI 치료와 관련된 감염은 0.1% 미만으로 매우 드물게 발생한다. 따라서 기저 간질 환이 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(간염의 징후 등)은 하여야만 한다.¹³ 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.¹⁴

9H 요법은 1년 이내에 270회, 6R 요법은 9개월 이내에 180회, 4R 요법은 6개월 이내에 120회, 3HR요법은 4개월 이내에 90회의 복용을 끝내는 경우를 치료가 완료되었다고 정의할 수 있다.¹⁴ 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. 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.
3. 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.
4. Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Recommendations on interferon gamma release assays for the diagnostic latent tuberculosis infection-2010 update. *Canada Commun Dis Rep* 2010;36(ACS-5):1-21.
5. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
6. 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.
7. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:736-59.
 8. 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.
 9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2011.
 10. Canadian Thoracic Society. Canadian tuberculosis standards, 7th Edition. *Can Respir J* 2013;20(Suppl A):1-174A.
 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. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6.
 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. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers; 2013.
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know; 2011.

5. 비씨지(BCG) 접종

1. 비씨지 접종의 결핵 예방 효과

비씨지는 Calmette와 Guérin에 의해 우형결핵균(*Mycobacterium bovis*)을 약독화시켜 개발된 것으로 1921년부터 사용되어 왔으며 1960년대 이후에는 거의 모든 국가에서 결핵 예방을 위해 사용되고 있다. 현재 국내에서 사용되고 있는 것은 피내 접종하는 Dannish-1331 균주 비씨지(Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)와 경피 접종하는 Tokyo-172균주 비씨지(Japan BCG Laboratory, Tokyo, Japan)가 있다.

1990년대 수행된 비씨지 백신의 효과에 대한 메타분석에서 결핵 발생 예방효과는 51%, 결핵으로 인한 사망 예방효과는 71%이었다. 신생아 및 영유아 대상의 논문으로 메타분석을 수행하면 결핵 발생 예방효과는 무작위 조사에서는 74%, 환자대조군 조사에서는 52%, 조직 검사로 확인된 결핵 환자만이 포함된 조사에서는 83%이었고, 결핵으로 인한 사망 예방 효과는 65%, 결핵성 수막염의 예방효과는 64%, 파종성 결핵의 예방효과는 78%이었다.^{1,2} 서울에서 조사된 국내 비씨지 예방접종의 결핵 발병 예방효과는 도말 양성 폐결핵 환자에 노출된 5세 미만 소아에서 74%이었다.³

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 파종성 결핵에 대한 예방효과는 15세 미만 소아에서는 82%, 15-24세에서는 67%, 25-34세에서 20%이었다.⁴

비씨지는 결핵균의 감염을 예방하지 못하고, 성인에서의 폐결핵의 빈도를 줄이는 데는 크게 기여하지 못하며, 잠복결핵감염의 재활성을 예방할 수 없어 결핵 전파를 줄이지는 못한다. 그러나, 영유아 및 소아에서의 결핵성 수막염이나 속립성 결핵과 같은 치명적인 결핵을 예방할 수 있기 때문에 세계보건기구를 비롯하여 세계의 거의 모든 국가에서는 비씨지 접종을 권장하고 있으며, 또한 세계보건기구는 출생 후 가능하면 빨리 접종하도록 권고하고 있다.

2. 비씨지 접종 적응증

권고요약

- 생후 4주 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, 인체면역결핍바이러스(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 모든 신생아에게 접종한다. 충분한 치료를 받고 있지 않는 호흡기 결핵환자와 접촉한 경우 접종하지 않아야 한다(접촉자 검진 단위 참조). 비씨지 접종이 지연된 경우 생후 3개월 미만까지는 TST 확인 없이 접종한다.⁵

HIV감염인, 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, 파종성 결핵의 고위험 연령대로 알려져 있는 5세 미만까지는 접종을 하는 것이 바람직하다.⁵

3. 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 0.05 mL(1세 이후 0.1 mL) 를 삼각근 부위 피내에 주사하여 5-7 mm의 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.^{6,7}

1) 접종 전 준비사항

1.0 mL 주사기와 26 gauge, 1 cm 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 없는 지 확인하여야 한다. 소독된 주사기를 사용하여 1 mL의 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.^{8,9}

2) 비씨지 접종방법

비씨지의 접종 부위는 전통적으로 좌측 팔의 삼각근 아래를 권장한다. 삼각근 아래 약간 뒤쪽으로 접종을 하면 삼각근의 다른 부위보다 반응이 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 0.05 mL, 1세 이후 0.1 mL)이 들어 있는 주사기에 부착된 주사 바늘의 사면이 위로 향하게 하여 피부 표면에 15도 정도의 각도로 상피에서 진피 쪽으로 2 mm 정도 삽입한다. 이 때 약간의 저항감을 느끼면서 서서히 주입하여 피부가 약간 융기되는 것을 확인하며 5-7 mm의 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 융기가 없었다고 해도 비씨지를 재차 접종할 필요는 없다. 일반적으로 피부 융기는 10-15분 내로 사라지게 된다. 비씨지 접종 부위는 덮거나 감싸지 말아야 한다.

4. 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 10-20 mm 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.

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. 화농 림프절염의 위험성은 연장아보다 신생아에서 더욱 높으므로 1세 미만의 영아에서는 1세 이후의 소아보다 절반의 용량을 사용한다.⁵

비씨지 접종 후 심각한 이상반응은 드문 편이며, 접종 후 비씨지 백신주가 숙주 내에서 치명적 또는 전신적으로 퍼졌던 예는 지금까지 약 60에 정도 보고되었으며 이들 대부분은 세포 면역 기전에 결손이 있었던 경우이었다. 심한 이상반응인 골염의 경우 비씨지를 기본적으로 모든 신생아에 접종하는 나라에서 5/100,000 신생아 빈도로 발생할 수 있으며, 비씨지 접종 후 4개월에서 2년 사이에 발생할 수 있다.

비씨지의 이상반응의 정도는 사용된 균주의 종류 및 접종 방법에 따라 차이가 있다. 현재 우리나라에서 피내 용으로 사용되고 있는 Dannish-1331 균주 비씨지의 이상반응 빈도에 관한 우리나라의 자료는 거의 없으나 외국의 한 보고에 의하면 2,435명의 비씨지 SSI 접종자 중 접종 후 1년 내에 17.8%가 이상반응을 경험했으며, 직경이 10 mm 이상인 경결, 농양, 궤양이 각각 12.2%, 2.5%, 0.9%이었고, 국소 림프절염은 0.1%이었다.¹⁰ 경피용 Tokyo-172균주 비씨지 접종 후 발생한 이상반응은 96명 접종자에서 조사한 자료에서 보면 정상적인 국소반응을 보였을 뿐 림프절 종창이나 화농 염증 및 더 심한 상황은 관찰되지 않았다.¹¹ 그러나 최근 경피용 비씨지 접종 후 화농 림프절염의 발생이 드물지 않게 보고되고 있다.¹² 국소 림프절염의 올바른 처치에 대해서는 다양한 주장이 있어 왔으며 아직까지도 완전 정립된 것은 아니지만 약제 투여는 권고하지 않는다. 세계보건기구에서는 림프절염이 보통 저절로 좋아지기 때문에, 림프절염이 피부에 유착되지 않으면(non-adherent) 치료 없이 관찰하는 것이 바람직하며, 피부에 유착되거나 누공이 형성된 림프절은 배농하거나 항결핵제를 국소적으로 주입할 수 있다고 하였다. 골염이 발생한 경우에는 항결핵제 치료로 효과적으로 치료할 수 있다.^{13,14}

5. 비씨지의 보관 및 처리

권고요약

- 반드시 냉장상태로 보관 또는 운송해야 한다.
- 사용한 후 남은 용해된 백신은 보관하지 말고 버리도록 한다.

비씨지는 생백신으로 생균 수 비율이 높아야 역가가 높은 백신이다. 한때 비씨지 백신을 액상으로 생산 공급 한바 있으나 지금은 모두 냉동건조 상태로 생산하여 공급한다. 동결건조 백신을 실온에 한달 동안 두면 생균 수가 50% 감소하나, 10°C 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 용해시간을 제대로 지키지 못할 수도 있기 때문에 접종 후 비씨지 용액이 남아 있더라도 보관하지 말고 버리도록 한다.

참고문헌

1. 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.
2. 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.
3. Jin BW, Hong YP, Kim SJ. A contact study to evaluate the BCG vaccination programme in Seoul. Tubercle 1989;70:241-8.
4. 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.
5. 대한소아과학회. 예방접종지침서. 제7판 [BCG (Bacille Calmette-Guerin) 백신], 서울, 대한소아과학회. 2012;40-54.
6. WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. WHO/V&B/99.23.
7. WHO. The immunological basis for immunization series : Tuberculosis. WHO/EPI/GEN/93.15.
8. UK guidance on best practice in vaccine administration. 2001.
9. Simpson G. BCG vaccine in Australia. Aust Prescr 2003;26:144-6.
10. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lecuyer A, Jacquet A, Guerin N, et al. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study.

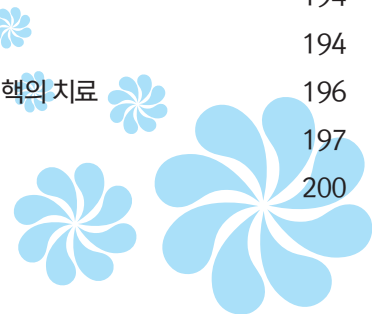
Vaccine 2009;27:6967-73.

11. 전성수, 이경일, 이형신, 김상용, 한지환, 허재균, et al. 경피용 건조 B.C.G. 백신(Tokyo 172주) 접종 후 국소 반응과 투베르쿨린 양전율에 관한 연구. 소아감염 2000;7:201-10.
12. 권효진, 송두일, 김윤경, 장기영, 최병민, 이정화. BCG 림프절염의 임상양상. 소아감염 2009;16:80-6.
13. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 1996;45:1-18.
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

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황	177
2. 잠복결핵감염 진단 방법	179
2.1. 잠복결핵감염 검사의 적응증	179
2.2. 잠복결핵감염 진단방법	179
3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정	184
3.1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우	184
3.2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우	186
4. 잠복결핵감염의 치료	189
4.1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간	189
4.2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처	190
4.3. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료	191
4.4. 잠복결핵감염의 재치료	192
4.5. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료	192
5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료	194
5.1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단	194
5.2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료	196
5.3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료	197
6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료	200



VIII. 잠복결핵감염

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황

결핵균에 감염되어 체내에 소수의 살아있는 균이 존재하나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고, 항산균 검사와 흉부 X선 검사에서 정상인 경우를 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)이라고 한다. 그러나 체내에 남아 있는 소수의 균을 직접 확인할 수 없기 때문에 차선책으로 결핵균의 항원에 대한 면역학적 반응을 평가하는 방법으로 결핵감염을 진단한다. 이러한 제한점 때문에 치료된 결핵도 검사 상으로는 결핵감염으로 판단된다. 따라서 LTBI의 진단은 결핵감염검사 결과와 함께 활동성 결핵이 없다는 임상 소견을 종합하여 판단하여야 한다. 과거에는 LTBI에서 결핵 발생을 예방한다는 의미에서 ‘예방화학치료’라는 용어로 사용하였으나 최근에는 체내에 생존해 있는 소수의 균을 치료한다는 의미에서 ‘LTBI의 치료’라는 용어를 사용하여 LTBI 치료의 중요성을 더욱 강조하고 있다.^{1,2}

국가결핵관리에서 LTBI의 치료가 차지하는 중요성은 그 나라의 결핵 역학 상황 및 가용 자원에 따라 달라진다. 국내 결핵 감염률은 1985년 및 1995년 전국결핵실태조사에서 시행된 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST) 결과 20-24세에서 각각 74.5%, 59.3%가 양성이었으나,³ 최근 시행된 연구에서는 15-20세의 고등학생이나 젊은 군인에서는 약 20-30%의 TST 양성률을 보이고 있다.^{4,5} 국내에서 LTBI의 치료가 국가결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다.⁶ 2008년도 결핵관리지침에서는 활동성 결핵환자의 접촉자에 대하여 흉부 X선 검사와 TST 검사를 권고하였으나 2009년 이후부터는 새로이 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)의 사용에 대하여 언급하고 있다. LTBI의 치료 대상자도 과거에는 폐결핵 환자와 접촉한 신생아와 6세 미만의 소아, 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염인 만을 언급하였다가 이후 학교 집단 발병에서의 감염자 및 종양괴사인자(TNF) 길항제 사용 예정자가 대상에 추가되었으며 2009년부터는 결핵 발병 위험군을 지정하여 LTBI 치료대상자로 권고하고 있다. 즉 국내에서도 점차 LTBI에 대한 진단 및 치료가 강조되어 가고 있는 실정이다.

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

참고문헌

1. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49:1-51.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. MMWR 2005;54:1-81
3. 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.
4. Choi C-M, Kang C-I, Kim D-H, Kim C-H, Kim H-J, Lee C-H, Yim J-J. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1342-6.
5. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM et al: Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J 2006, 28:24-30.
6. Shim TS, Koh W-J, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. Tuberc Respir Dis 2008;65:79-90.

2. 잠복결핵감염 진단 방법

1. 잠복결핵감염 검사의 적응증

권고요약

- LTBI 검사는 전염성 결핵 환자의 접촉자, 결핵 발병의 위험이 높은 군, 결핵균 감염의 위험성이 높은 의료인에서 시행하며 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 권고하지 않는다.
- 과거에 활동성 결핵 혹은 LTBI로 치료한 환자 혹은 LTBI 검사 양성으로 확인되었던 자에서 LTBI 검사는 유용하지 않으므로 시행하지 않는다.

LTBI 검사는 결핵균에 감염되었으나 발병하지 않은 상태에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높아 LTBI의 치료가 유용할 것으로 판단되는 개인 또는 집단을 대상으로 한다(targeted TST).¹ 현재 이용되고 있는 LTBI 검사는 위양성률이 높아 불필요한 치료가 시행될 수 있으므로 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 LTBI 검사는 권고되지 않는다. 또한 과거에 이미 양성반응을 보였거나 과거 결핵 치료력이 분명한 환자에서도 시행하지 않는다. 현재 검사방법으로는 과거에 LTBI 치료 혹은 활동성 결핵에 대한 치료를 시행한 경우 새로이 감염되었는지 여부를 확인할 수 없다. 이런 경우에는 환자의 결핵 발병위험 정도를 고려하여 LTBI 치료여부를 결정하여야 한다.

2. 잠복결핵감염 진단방법

권고요약

- LTBI는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI 검사로 진단한다.
- 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취, 진찰, 흉부 X선을 촬영하며, 결핵이 의심되는 증상 및 흉부 X선 소견이 있으면 세균학적 검사 등 추가 검사를 시행한다.
- 정상면역인에서는 TST가 LTBI 진단의 기본검사이나(IIA), IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사도 사용 가능하다(IIIB).
- TST 양성 기준은 비씨지 접촉력, 기저면역상태와 무관하게 경결의 크기 10 mm 이상이다. 단 HIV 감염인에서는 예외로 5 mm 이상을 양성으로 판정한다.
- 면역저하자에서는 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵 감염으로 판정한다.
- 결핵 발병 위험군에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우 LTBI 검사 없이 LTBI로 진단한다.

결핵감염은 활동성 결핵 및 LTBI를 포함한다. 현재 결핵감염 진단에 이용되는 2가지 검사는 TST와 IGRA이며 두 검사법 모두 활동성 결핵과 LTBI를 구분하지 못한다.² 그러므로 LTBI는 결핵감염검사에서 양성으로 판정된 자에서 임상적으로 활동성 결핵을 배제한 후 진단한다. 활동성 결핵을 배제하기 위해 기저검사로서 병력 청취(과거 결핵 치료력, 결핵환자 접촉력, 결핵의심 증상 [기침, 객담, 혈담 등의 호흡기 증상 또는 체중감소, 야간 발한 등의 전신증상]), 진찰, 흉부 X선 검사를 함께 시행한다. 임상소견에서 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 세균학적 검사를 비롯한 추가검사로 활동성 결핵 유무를 확인한다. 일부 연구에서 LTBI로 진단된 환자에서 고해상도 흉부 단층촬영(HRCT)이 활동성 결핵 진단의 민감도를 높였다고 보고하였다.^{3,4} 비용-효과 측면 및 방사선 노출 등을 고려할 때 모든 대상자에게 시행하기는 비현실적이지만 결핵발병 위험군과 같이 선택된 대상자에서 HRCT 촬영을 고려할 수 있겠으나 아직 연구 자료가 제한적이다. LTBI와 활동성 결핵의 구분이 불명확한 경우 전문가에게 의뢰하거나 확인될 때까지 검사 혹은 경과 관찰하며 그 사이에 최종 진단은 유보된다.

2단계 투베르쿨린 검사(two-step TST) 및 연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST) 방법을 포함한 TST 검사 방법과 판독은 소아 잠복결핵감염 단원을 참조하고 IGRA 검사방법은 결핵의 진단 단원을 참조한다.

1) 정상 면역인에서 잠복결핵감염의 진단적 접근

오랫동안 TST가 유일한 LTBI 검사법으로 시행되어 왔으나, 최근 IGRA의 유용성이 입증되면서 이를 국가결핵관리에 어떻게 적용할지에 대해서 국가별 지침은 다양하다. 미국은⁵ TST를 사용할 어느 상황에서도 IGRA 검사로 대체하여 사용할 수 있다고 언급하고 있으며(single screening strategy), 영국은⁶ TST를 먼저 시행하고 양성자에 한해 IGRA를 시행하여 양성일 때 실제 결핵감염으로 판정하는 방법(dual screening strategy)을 권고하고 있다. 이와 같은 TST/IGRA 2단계 검사는 비씨지 접촉에 의해 TST에서 위양성일 가능성이 증가하므로 이를 확인하기 위해 특이도가 높은 IGRA를 추가로 시행하는 방법이다.⁷ TST 양성 확인 후에 IGRA를 시행하는 경우 TST에 사용한 PPD가 IGRA 결과에 영향을 미칠 수 있으므로⁸ 가능하면 TST 판독하는 날에 바로 IGRA를 시행하는 것이 이상적이다. TST 경결의 크기가 15 mm 이상인 경우에는 실제 결핵균 감염일 가능성이 높으므로 IGRA 추가 시행이 불필요할 수 있으나 아직 근거는 불충분하다.

2회 이상 비씨지 접촉(비씨지 반흔이 2개 이상이거나 기록이 있는 경우)한 경우, 그리고 1살 이후에 비씨지 접촉한 경우에는 TST를 시행하지 않고 처음부터 IGRA를 시행하는 것이 비씨지에 의한 높은 위양성률을 줄이는데 유용하다.⁵ TST를 시행할 수 없거나, 환자의 순응도가 낮아 TST 시행 시 필요한 2회 병원 방문이 어렵다고 예상되는 경우에는 IGRA 단독검사를 시행할 수 있다.

미국의 경우 접촉자 검진에서 첫 TST 가 음성인 경우 접촉 종료 8-10주 후에 TST 반복 시행을 권고하나 국내 지침에서는 면역저하를 포함한 결핵발병 위험군의 접촉자검진에서만 권고한다(접촉자 검진 단원 참조). 종합

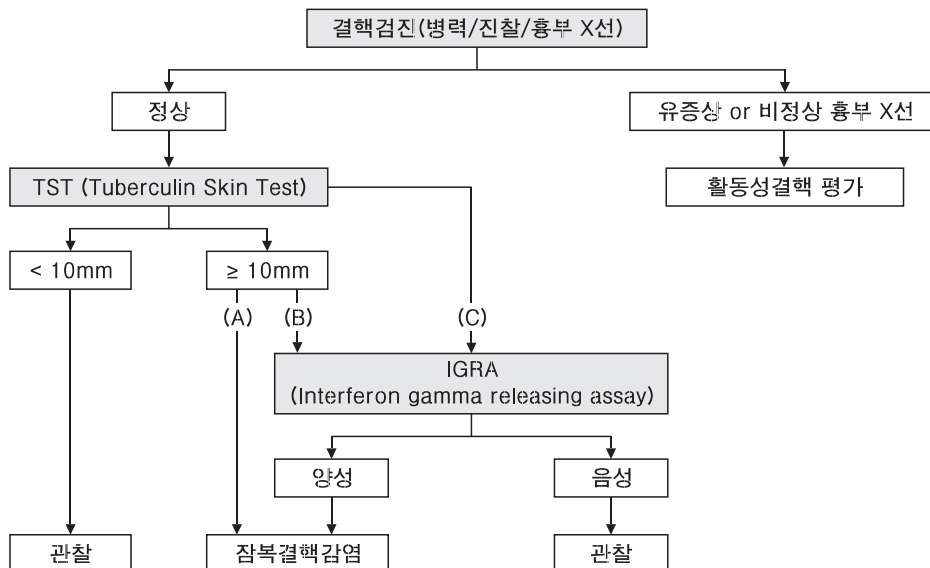


그림 1. 정상면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단. TST 단독(A), TST/IGRA 2단계 검사(B), IGRA 단독 검사(C) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

하면, 정상면역 성인에서 TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만 상황에 따라 TST/IGRA 병합법 혹은 IGRA 단독법 사용도 가능하다(그림 1).

2) 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단적 접근

면역저하자에서 LTBI 진단을 위해 IGRA 단독 혹은 TST와 IGRA 두 검사를 병합하여 시행할 수 있다. TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 영국 NICE 지침의 경우 면역저하자에서 LTBI의 진단에 IGRA 단독 혹은 IGRA/TST 병합법을 권고하고 있으며(TST 단독은 권고하지 않음),⁶ 미국 지침의 경우에도 면역저하자에서는 IGRA와 TST 양 검사 모두 시행하는 것을 고려할 수 있다고 언급하고 있다.⁵ 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성인 경우 결핵감염으로 간주하고, 활동성결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. 따라서 TST나 IGRA 어느 한 검사가 양성이라면 타 검사를 시행할 필요는 없다. 그러나 TST가 음성인 경우는 IGRA 검사를, IGRA 검사가 음성인 경우는 TST 검사를 시행하여 최종 LTBI 여부를 확인한다. HIV 감염인을 제외한 기타 면역저하자에서는 정상면역인과 마찬가지로 경결의 크기 10 mm 이상을 TST 양성으로 한다⁹ (면역저하자에서의 양성 TST의 기준은 국가마다 다르지만 TST가 5 mm 이상, 10 mm 미만인 비율이 높지 않고, IGRA 검사를 같이 시행하는 경우 민감도를 높일 수 있으므로 국내에서는 잠정적으로 10 mm 이상을 양성으로 한다). HIV 감염인에서의 LTBI 진단에 관한 자세한 사항은 'HIV 감염인의 잠복결핵감염' 단원을 참조한다. 정상 면역인에서

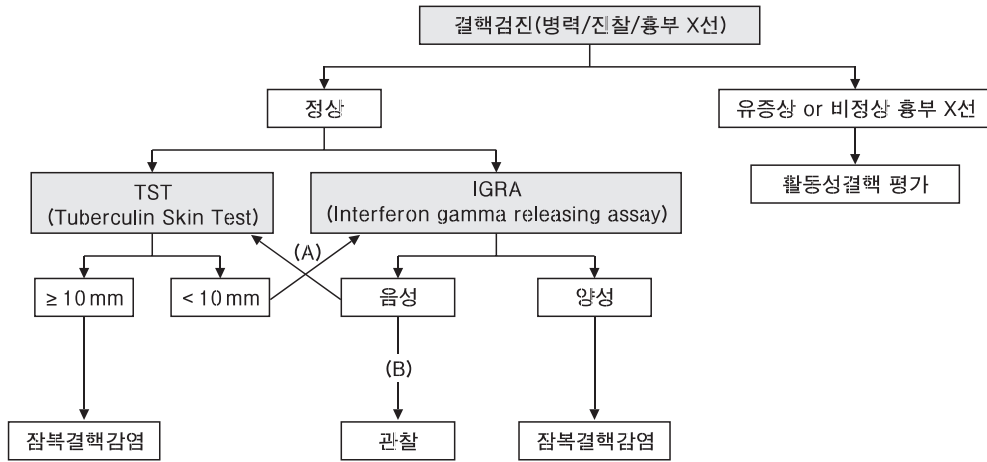


그림 2. 성인 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단. TST/IGRA 병합검사(A) 또는 IGRA 단독검사(B) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다. TST 단독으로 잠복결핵감염 음성 판정은 권고하지 않으나 TST 양성이면 잠복결핵감염으로 진단한다.

는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하는 2단계 방법을 선호하나⁶ 면역저하자에서는 적용되지 않는다.⁹ 면역저하자에서는 LTBI 검사가 음성이더라도 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 LTBI로 간주한다. 면역저하자에서 IGRA 결과가 판독불능(indeterminate result)인 경우 반복하여도 다시 판독불능인 경우가 흔하다.¹⁰ 따라서 IGRA 단독으로 시행하여 판독불능으로 결과 나온 경우에는 TST 결과에 따라 LTBI 여부를 진단한다.

참고문헌

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-47.
2. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33:956-73.
3. Lee SW, Jang YS, Park CM, et al. The role of chest CT scanning in TB outbreak investigation Chest 2010;137(5):1057-1064.

4. T Hirama, K. Hagiwara, M. Kanazawa. Tuberculosis screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. *Journal of Hospital Infection*. 2011;77(3):257-262
5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians of London, 2011.
7. 2010 결핵관리 지침, 질병관리본부
8. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon- γ assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One* 2009; 4: e8517.
9. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
10. 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.

3. 잠복결핵감염의 치료대상자 선정

LTBI 치료대상자의 선정은 향후 활동성 결핵으로 발병할 가능성, 실제 발병했을 때의 위험성, 그리고 해당 지역의 사회적 상황과 유병률, LTBI 치료의 효과를 고려해서 결정한다. 그러므로 LTBI 치료대상자의 임상 상황과 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건을 고려하여 개별적으로 결정하여야 한다(접촉자 검진단원 참조). 그러므로 이번 단원에서는 일반적인 원칙만 권고사항으로 제시하고자 한다.

LTBI 검사상 양성이라도 과거에 활동성 결핵 및 LTBI 에 대하여 적절히 치료하고 이후에 재감염의 상황증거가 없다면 LTBI 치료는 시행하지 않는다.

1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

권고요약

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다(결핵발병 고위험군).
 - HIV 감염인(IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIB)
 - 모든 연령에서 최근 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 양전이 확인된 경우)
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 고려한다(결핵발병 중등도 위험군).
 - 규폐증(IB)
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(IIB) (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIB)
 - 당뇨병(IIB)
 - 두경부암 및 혈액암
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIB)
 - 비정상 흉부 X선: 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변(IIB)
- 흉부 X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI 치료를 시행한다(IIA).
 - HIV 감염인
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자

- 흉부 X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과가 음성이라도 LTBI 치료를 고려한다(IIb).
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자 (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전
 - 당뇨병
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자

HIV 감염인은 여러 지침과 문헌에서 가장 중요한 결핵 발병의 위험 인자로 알려져 있다(HIV 감염인에서의 결핵 단위 참조). AIDS환자에서는 상대 위험도가 일반인에 비하여 110-170배에 달하며,^{1,2} HIV 감염만으로도 50-110배 높다.^{3,4} 또, HIV 감염 시에 결핵에 의한 사망률도 일반 인구집단에서 보다 높다. 여러 연구에서 이들에게 LTBI치료시의 효과가 입증되어 있고, LTBI 치료 시 불필요하게 치료대상이 되는(number to needed to treat) 대상자도 다른 질환에 비해 낮다. 신장, 심장, 폐, 간 등을 이식 받고 면역억제 치료를 하면, 결핵발병의 상대위험도가 20-74배 높게 증가하고,⁵⁻⁷ 사망률도 유의하게 증가되며, LTBI치료 효과도 비교적 잘 증명되어 있다.

규폐증이 동반된 경우 결핵 발병의 상대위험도가 3배로 높고,^{8,9} 결핵 발병 시 사망률이 유의하게 높다고 보고되었으나, 예방효과에 대해서는 논쟁이 있다. 만성신부전, 당뇨병, 장기간 스테로이드 치료를 받거나 위절제술 혹은 공회장우회술을 받은 환자에서도 결핵균 감염 시 결핵 발병 위험이 증가하므로 LTBI치료를 고려할 수 있다. 다만 그 상대위험도가 위에서 열거한 질환에 비해서 낮고, LTBI치료의 효과가 명확하지 않아 환자의 임상 상태를 고려하여 시행한다.

흉부 X선에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우 결핵 발병의 상대위험도가 6-19배로 비교적 높다.^{10,11} 그러나 흉부 X선에서 비활동성 결핵의 소견은 1995년도 전국결핵실태조사 결과 수검자의 3.2%에서 관찰될 정도로 흔한 문제여서 모두를 대상으로 LTBI 치료를 하기 쉽지 않으므로 객담검사, 추적 흉부 X선 검사 등으로 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI 검사 양성이면 의료진의 판단에 따라 LTBI치료를 고려한다. 그러나 이러한 흉부 X선 소견을 갖고 있으면서 결핵발병의 고위험군인 경우에는 LTBI 검사 결과가 음성이라도 위험 정도에 따라 LTBI 치료를 고려하여야 한다.

최근 2년 내 감염이 확인된 경우, 즉 투베르쿨린 검사 양성이 확인된 경우에는 연령이나 최근 접촉력과 무관하게 LTBI 치료를 하여야 한다.

2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

권고요약

- LTBI 검사 결과와 무관하게 (접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
 - HIV 감염인(IIA).
- 첫 TST 가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료지속 여부를 결정한다.
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI 로 판명되면 치료를 시행한다.
 - 35세 이하
 - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIB)
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자 (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우) (IIB)
 - 만성신부전(IIB)
 - 당뇨병(IIB)
 - 두경부암 및 혈액암
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIB)
 - 규폐증(II)

전염성 결핵환자와 접촉한 사람에서 LTBI 검사 양성이면 최근 감염일 가능성이 높고, 최근 감염은 결핵 발병의 위험 요소이므로 결핵이 발병할 확률은 접촉자가 아닌 경우보다 훨씬 더 높다. 예를 들어, 접촉자 상황이 아닌 경우의 당뇨병 환자는 중등도 정도의 결핵 발병 위험을 갖고 있으므로 LTBI 검사와 치료의 시행여부는 의료진의 판단에 따라 제한적으로 권고하지만 전염성 결핵환자와 접촉한 당뇨병 환자에서 LTBI 검사 양성이면 LTBI 치료를 더 높은 수준으로 권고한다(III).

접촉자 검진 시 활동성 결핵에 대한 검사는 모든 연령에 대하여 시행하지만 LTBI 검사는 결핵발병의 위험군이 아닌 경우에는 35세 이하로 한정한다(접촉자 검진 단원 참조). 그 이유는 35세 초과에서는 LTBI 치료에 의한 이득보다 간독성의 발생에 의한 문제가 더 클 가능성이 있기 때문이다.¹² 그러나 35세 초과이어도 접촉의 강도 등을 고려하여 의료진의 판단에 따라 LTBI 검사 및 치료를 고려할 수 있다.

접촉자 검진 대상자의 선정의 범위와 방법은 각 나라의 결핵 역학 및 경제 여건에 따라 다르게 적용하고 있다. 우리나라의 경우 모든 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(IIA). 기타 접촉자의 경우 접촉자 검진 시행 여부와 방법의 결정은 결핵환자와 접촉자의 임상 상황을 고려하여

결정한다(접촉자 검진 단위 참조).

객담 항산균 도말 양성 검체 중에서 비결핵항산균이 검출되는 경우가 증가하고 있으므로 임상적으로 비결핵 항산균의 가능성이 있으면 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 폐결핵임을 확인하고 접촉자 검진을 시행하는 것을 권고한다(결핵의 진단 단위 참조).

과거 적절한 LTBI 혹은 활동성 결핵의 치료를 받은 자가 최근 전염성 결핵환자와 접촉하여 접촉자 검진 대상이 된 경우에 LTBI 검사는 무의미하며, 따라서 임상적 판단에 따라 LTBI 치료여부를 결정한다. 예로 HIV 감염인이라면 LTBI 치료를 권고한다.

참고문헌

1. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-9.
2. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA* 1995;274:143-8.
3. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.
4. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
5. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-5.
6. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:374-6.
7. Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, Mendelson MH, Neibart E, Miller C. Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation* 1994;58:301-6.
8. 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.

9. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-2.
10. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of southeast asian refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805-9.
11. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:605-8.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.

4. 잠복결핵감염의 치료

권고요약

- LTBI 치료를 결정하기 전에 반드시 활동성 결핵의 가능성을 배제하여야 한다.
- LTBI 표준치료는 이소니아지드(5 mg/kg/일, 최대 300 mg/일) 9개월 요법(9H)을 권고하나(IA), 리팜핀 4개월 요법(4R, IIB) 및 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법(3HR, IIB)도 선택적으로 고려할 수 있다.
- 최근 전염성결핵 환자의 접촉자인 경우 약제 선택시 전염원(index case)의 약제감수성검사 결과를 참고한다.
- LTBI 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성의 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA).
- LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발생하면 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준처방으로 치료를 시작한다(IIIA).

우리나라의 경우 잠복결핵감염으로 진단 받고 잠복결핵감염 치료 대상자로 판단될 경우 병명 코드 Z201 (결핵에 접촉 및 노출)를 입력하고 항결핵제를 처방하면 의료보험 급여를 받을 수 있다. 그러나 잠복결핵감염 치료 활성화를 위해 추가적인 진료비 지원이 필요하다.

1. 잠복결핵감염의 치료약제 및 기간

1) 이소니아지드 단독요법

1950년대에 이소니아지드 치료의 결핵예방 효과가 기니픽에서 밝혀진 이후 약 50년간 이소니아지드는 LTBI 치료의 근간이었다. 많은 무작위/대조군 연구에서 이소니아지드 치료의 결핵예방효과가 입증되어 있으며 치료 경험이 풍부하고, 저렴한 장점이 있는 반면에 치료기간이 길어 중단율이 높고, 간독성의 부작용이 단점이다.

1980년대 초까지는 이소니아지드 12개월 치료의 무작위 대조연구가 대규모로 진행되었다. 가정에서 활동성 결핵 환자와 접촉한 LTBI 환자를 12HR로 치료한 후 최장 10년까지 추적했을 때 1,000명당 결핵 발병률은 위약군과 치료군에서 각각 15.4와 6.2였다.¹ Comstock 등은 미국에서 시행된 여러 연구결과를 종합하여 12H가 6H 보다는 결핵예방에 효과적이고 12개월 이상 치료할 때 추가적인 이득은 없어 최적의 이소니아지드 치료기간은 9-10개월이라고 결론 내렸다.^{2,3} 9H 치료가 권장되나 6H 치료도 상당한 치료효과가 입증되었고 비용-효과면에서 우수하므로 고려할 수 있다. 이소니아지드는 5 mg/kg/일로 최대 300 mg/일 까지 투여한다. 피리독신은 신경

염 발생위험이 높은 경우 25 mg/일로 투여한다.

2) 리팜핀을 포함한 단기 요법

(1) 리팜핀 단독요법

TST 양성, HIV 음성 규폐증 성인에서 무작위 대조로 3R, 6H, 3HR 세 군을 위약군과 비교하여, 순응도가 좋은 환자만 대상으로 분석했을 때 결핵 발병 예방률은 각각 63%, 48%, 41%로 위약군보다 모두 효과적이었으나 세 군 간 유의한 차이는 없었다.⁴ 이 후 연구에서 4R은 9H보다 치료 완료율이 우수하고 간독성을 포함한 부작용이 유의하게 적음이 보고되었다.^{5,6}

한 연구에서 이소니아지드 내성 결핵환자 접촉자에서 이소니아지드로 치료한 결과 이소니아지드 치료받지 않은 군에서와 결핵 발병률에 차이가 없었으나 리팜핀이 포함된 치료를 받은 접촉자에서는 결핵이 발병하지 않았다.⁷ 따라서 4R 요법은 이소니아지드 내성결핵 접촉자의 치료제로 고려할 수 있으나 드물게 4R치료 후 리팜핀 내성결핵이 발생한 보고가 있으므로 치료시작 전 활동성 결핵을 배제하는 것이 매우 중요하다.

(2) 이소니아지드/리팜핀 병합 요법

3HR은 미국흉부학회 권고안에서는 제외되어 있으나 영국에서는 HIV 음성 소아에서 3-4HR 요법을 10여 년간 사용했을 때 효과적이고 안전했다는 보고를 바탕으로 3HR 사용을 권고하고 있다. 무작위 연구를 대상으로 한 메타분석 결과 3-4HR은 6H와 비슷한 LTBI 치료효과를 보였다. 최근 그리스에서 11년 동안 소아에서 9H와 3-4HR의 효과를 비교한 논문이 발표되었다(HIV 감염률에 대하여 언급되어 있지 않으나 주로 HIV음성자로 추정됨) 모든 대상자에서 최소한 3년 이상 관찰되었는데 순응도는 3-4HR이 9H보다 우수하였으며, 치료 중 흉부 X선상 새로운 병변이 발생하여 결핵치료를 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs 11-13.6%) 3-4HR이 9H 보다 우수하다고 보고하였다.⁸ 이 연구에서 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 35세 미만의 어린 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 높았다.⁹ 최근 미국에서는 isoniazid, rifapentine 3개월 간헐요법(주 1회, 총 12회 복용)을 새로운 치료법으로 권고하였으나 국내에는 아직 rifapentine 이 도입되지 않았다.

2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처

LTBI 치료 전 기저검사로 일반혈액검사(CBC), aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT), 빌

리루빈 검사를 시행한다. 모든 환자에게 치료 후 발생 가능한 부작용에 대해 설명하고 중증 부작용 발생 시 즉시 항결핵제를 중단하도록 설명한다. 치료시작 시점 및 매달 병력청취 및 진찰을 해야 하며, 기저 간기능 검사에 이상이 있거나 간질환의 위험인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. 간기능 이상의 증상이 없는 경우 AST 또는 ALT 가 정상 상한선의 5배를 넘는 경우, 증상이 있는 경우에는 3배를 넘는 경우 약제 투여를 중단한다.

LTBI 치료의 결과를 확인하기 위한 검사방법은 없다. TST나 IGRA 검사 모두 적절한 LTBI 치료 여부를 입증하는 검사가 아니다.

3. 특수상황에서의 잠복결핵감염의 치료

1) 임신

일반적으로 임신 중 LTBI의 치료는 권고하지 않으나 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 임신부에서는 임신 때문에 LTBI 치료가 연기되어서는 안 된다.¹⁰ HIV 양성이거나 활동성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우에는 임신 1기(1st trimester)에서부터, TST가 최근 2년 이내 양성으로 전환된 경우에는 임신 1기가 지나서 치료를 시작한다. 임신 중 이소니아지드에 의한 간독성이 증가된다는 보고가 있었으나 근거가 빈약하다. 현재까지 임신부에서 권장되는 LTBI 치료제는 이소니아지드 9개월 매일 요법이다. 이소니아지드를 복용하는 임신부에게 최소 1개월에 한 번 병원을 방문하여 감염의 증상 및 증후에 대해 주의 깊게 관찰한다. 말초신경염 예방을 위하여 피리독신을 매일 복용하고, 엄마가 이소니아지드 치료중이며 모유수유를 받는 영아에게는 피리독신을 보충해 준다. 리팜핀은 임신 중에도 안전하게 투여할 수 있는 약제이고, 4개월간 매일 투여를 권고한다.¹¹ 그러나 임신 중 리팜핀을 투여한 연구가 많지 않아 효과 및 안전성 검증을 위해 추가연구가 필요하다.

2) 다제내성 결핵 접촉자에 대한 치료원칙

다제내성 결핵 환자와 1개월 이상 동거한 5세 미만의 소아에서 3-4개의 약제로 6개월간 치료했을 때 결핵 예방 효과가 있었다는 보고가 있지만, 현재까지 다제내성 결핵 환자와의 접촉 후 감염된 자(이하 다제내성 결핵 감염자)에서 LTBI 치료 효과를 평가한 무작위 대조연구가 없기 때문에, 일반적으로 치료가 권장되지는 않는다. 영국지침에서는 다제내성 결핵 감염자의 경우 치료를 권장하지 않고 있으나 미국지침 및 전문가들은 다제내성 결핵 감염자 중에서 결핵발병 위험성이 높은 경우 치료를 권고하고 있다.¹² 이런 경우 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다. 다제내성 결핵 감염자는 치료여부와 관계없이 최소 2년간 추적하여 발병여부를 감시하여야 한다.

4. 잠복결핵감염의 재치료

결핵 발병의 위험군이 전염성 결핵 환자와 최근 접촉한 경우에는 과거에 적절한 결핵 치료 또는 LTBI 치료를 성공적으로 완료하였더라도 LTBI에 대한 재치료를 고려한다.¹³

5. 잠복결핵감염 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료

LTBI 치료 중 활동성 결핵 발병률은 치료대상자 및 치료약제 등에 따라 다르다. 6-12H와 3HR용법으로 LTBI 치료를 시행한 5개의 무작위 대조연구로 메타분석을 시행했을 때 활동성 결핵 발병률은 양군에서 약 4% 정도로 차이가 없었다. LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발병한 경우 치료에 사용중인 약제를 포함하여 1차 표준치료로 치료하는 것이 일반적이다. 균이 배양되면 반드시 약제감수성검사를 시행하여야 한다.

참고문헌

1. Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respi Dis* 1962;85:821-7.
2. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
3. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
4. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research 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 Respi Dis* 1992;145:36-41.
5. 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.
6. 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.
7. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell O, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-7.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-13.
 11. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221-47.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:59-71.
 13. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, Nyirenda O, Luo N, Pobee J, Elliott AM et al: Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.

5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료

1. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염의 진단

권고요약

- 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 흉부 X선을 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 병합사용 시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다.
- 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(IIIA).

현재 사용되고 있는 TNF (tumor necrosis factor) 길항제는 크게 TNF에 대한 단일클론항체인 infliximab (Remicade[®])와 adalimumab (Humira[®])와 TNF 수용체 fusion protein인 etanercept (Enbrel[®])로 구분된다. TNF 길항제가 류마티스관절염, 강직성 척추염, 크론병 등 여러 염증성 질환에서 치료효과가 입증되어 사용되고 있으나 결핵을 포함한 여러 기회감염성 질환의 증가가 주 문제이다.¹ 특히 결핵은 LTBI를 가진 사람에서 발병이 증가함이 알려짐에 따라 TNF 길항제를 사용하기 전에 활동성 결핵뿐만 아니라 LTBI 여부를 진단하고 치료하는 것이 전 세계적인 추세이다. 이는 TNF- α 가 항결핵 방어기전에서 육아종의 형성 등 중요한 역할을 하는데 TNF 길항제가 이 과정을 억제하기 때문이다. 최근의 자료에 의하면 infliximab이나 adalimumab 사용시 etanercept 사용시보다 결핵 발병률이 더 높았다.^{2,3} TNF 길항제 사용 전 검사 시 활동성 결핵 여부를 확인하기 위하여 병력청취(과거 결핵치료력, 결핵환자 접촉력, 결핵의심증상[2주 이상의 기침, 객담, 객혈, 흉통, 체중 감소, 미열, 야간발한, 쉬피로감, 전신무력감]) 및 진찰을 시행하고 흉부 X선 검사를 시행한다. LTBI 평가를 위하여 TST가 기본으로 시행되지만 면역저하자에서 위음성의 빈도가 높은 것이 단점이다. 최근에 개발된 IGRA는 결핵감염 진단 시 특이도가 높고 민감도도 높다는 일부 보고들이 있으면서 그 사용이 증가하고 있다. 정상면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하여 결핵감염을 확인하는 TST/IGRA 2단계 검사를 선호하나 면역저하자에서는 적용되지 않는다.⁴ TNF 길항제 사용 전 일부 환자들은 면역억제제를 복용하지 않고 있으나 이를 세밀하게 구분하여 LTBI 진단 기준을 달리 하는 것은 실제 진료에서 혼동을 줄 우려가 있다. 따라서 모두 면역저자로 간주하고 LTBI 진단기준을 적용한다. 따라서 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독

으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵 감염으로 판정하고, 활동성 결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. IGRA 중에서 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)검사가 QuantiFERON (Cellestis limited, Carnegie Victoria, Australia)계열 검사보다 면역저하자에서 결핵감염 진단의 민감도가 높다는 보고가 있으나 아직 확립된 바는 아니므로 아직까지는 IGRA 중 어느 검사 방법을 사용해도 무방하다. HIV 감염자를 제외한 면역저하자에서 TST 양성기준은 경결의 크기 10 mm 이상으로 한다.¹ 이는 경결의 크기가 5 mm 이상, 10 mm 미만인 경우는 대상자의 약 10% 미만으로 빈도가 높지 않고, TST 기준을 10 mm 이상으로 정했을 때 결핵감염을 진단하는 민감도의 손실이 크지 않기 때문이다. 그러나 5 mm를 기준으로 제시하기도 한다⁵. 기저 2단계 TST (two-step TST)는 실제 적용이 쉽지 않으나 면역저하자에서 LTBI 진단의 민감도를 높이는데 유용하므로 고려할 수 있다.⁶

국내 자료에 의하면 강직성 척추염 환자에서 TST 양성률(10 mm 이상)이 30-45%로 높고, 류마티스관절염 환자들은 나이가 많음에도 불구하고 15-25%, 크론병은 약 10%로 낮은 양성률을 보이는 등 질환별로 차이가 있으나 이러한 질환별 차이에 따라 LTBI 진단 기준을 달리할지는 아직 정해진 바 없다. TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 높다. 따라서 이 경우에는 활동성 결핵이 배제되면 TST (혹은 IGRA) 검사가 음성이라도 LTBI로 간주한다. 그러나 흉부사진상 경계가 명확한 석회화된 작은 결절만 있는 소견은 결핵 발병의 위험이 높지 않으므로 일반 LTBI 진단기준에 따른다.⁷ 과거에 이미 TST 양성이 확인된 경우에는 TST를 반복 시행하는 것은 의미가 없다. 과거에 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 완료한 경우에는 이후 새로운 감염의 상황적 증거가 없다면 LTBI 치료는 불필요하다. 그러나 과거에 적절하게 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 하였어도 이후 새로이 전염성 결핵환자에 노출되었다면(현재의 방법으로는 과거 감염자가 새로이 중복 감염되었음을 확인할 수 있는 방법은 없다) 노출의 정도 및 환자의 면역저하 정도를 고려하여 임상적 판단으로 LTBI 치료 시행여부를 결정한다. TNF 길항제 사용 전 6개월 이전에 LTBI 검사를 시행하여 음성이었던 경우에는 그 사이에 결핵환자 접촉력이 없더라도 기저검사로 다시 LTBI 검사를 시행할 수 있다.

2. TNF 길항제 치료 예정자에서 잠복결핵감염 및 활동성 결핵의 치료

권고요약

- 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 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 시작을 고려할 수 있다(III B).
- 기저 검사로 LTBI가 진단되면 LTBI 치료를 시행한다(II A). 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 경우에는 새로운 결핵감염이 의심되는 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(III A).
- LTBI의 치료법은 일반 LTBI 치료 대상자들과 동일하다.

기저 검사에서 활동성 결핵이 확인되면 TNF 길항제 사용은 연기하고 활동성 결핵에 대한 치료를 시행한다. TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 이후에 시작하는 것을 권고하나 TNF 길항제 치료가 시급한 경우에는 집중치료기(4제요법 2개월) 이후 약제내성의 가능성을 배제한 상태에서 시작할 수 있다. 이론적으로는 적절한 결핵 치료가 시행되면 동반된 면역저하 상태가 치료결과에 큰 영향을 미치지 않으며 오히려 균음전을 빠르게 한다는 보고가 있다.^{8,9} 따라서 중증 결핵이 아닌 경우 항결핵 치료를 시작하고 약제 감수성 검사로 약제 감수성을 확인한 경우라면 결핵치료 시작 직후라도 TNF 길항제 사용을 고려할 수 있다(AIDS 환자에서도 적절한 항결핵 치료를 하면 대부분 양호한 치료결과를 보인다). 그러나 아직 이에 대한 자료는 부족하다.

기저검사서 LTBI로 진단되고 과거 치료력이 없다면 LTBI 치료한다. 치료제는 일반적으로 권고되는 LTBI 치료법과 동일하다. 다만 리팜핀의 경우 면역억제제와의 약제상호작용에 주의한다. LTBI에서 균은 소수 존재하므로 LTBI 치료시작 후 TNF 길항제 사용시까지 오래 기다릴 필요는 없을 것으로 여겨지며 3주 이후부터 사용 가능하다. 이는 대다수 전문가의 의견이다. 그러나 활동성 결핵의 치료에서 언급한 바와 같이 TNF 길항제 사용이 시급한 경우는 LTBI 치료 시작과 동시에 TNF 길항제 사용을 고려할 수도 있으나 아직은 근거가 부족하다. 영국 지침에서는 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있어서 LTBI 치료하는 경우에는 LTBI 치료 종료 후 TNF 길항제 치료를 시작하도록 권고하고 있다.¹⁰

3. TNF 길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료

권고요약

- 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 면역저하환자에 준하여 시행한다. TST 음성인 경우 8주 후에 TST 반복시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다.
- 결핵이 발병하면 TNF 길항제 치료를 중지하고 결핵치료를 시행한다(IIIA). 결핵균 양성이면 반드시 약제감수성 검사를 시행한다.
- 성공적 결핵치료 종료 후 TNF 길항제를 다시 사용하는 것을 고려한다(IIIB). 결핵 치료 반응이 양호하거나 약제 감수성임이 확인되면 집중치료기 이후부터 TNF 길항제 재사용 할 수 있다(IIIC).

TNF 길항제 치료 중 정기적인 결핵감염 검사의 필요성에 대하여는 아직 자료가 부족하다. 현재까지는 정기적인 흉부 X선 검사보다는 결핵 의심 증상 발생 시 신속히 검사하는 방법이 더 선호된다. TNF 길항제 사용 중 발생한 결핵은 폐외 결핵, 비결핵 항산균 질환, 중증 결핵의 발생 빈도가 높으므로 이에 대한 주의가 필요하다. TNF 길항제 사용 중 전염성 결핵환자와 접촉한 경우, 기저 LTBI 검사가 양성인 경우는 검사방법으로 새로이 감염되었는지 여부를 확인할 수 없으므로 임상적 판단에 따라 LTBI 치료여부를 결정한다. 기저 LTBI 검사가 음성인 경우에는 면역저하에서의 LTBI 진단법에 따른다. TST를 시행한 경우 음성이라면 8주 후에 TST 반복 시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다(접촉자 검진 단원 참조). TNF 길항제 치료 중 활동성 결핵이 발병한 경우 TNF 길항제 치료는 일반적으로 중지하며 균이 확인되면 약제 감수성검사가 필요하다(가능하면 신속 내성검사). 영국 지침은 TNF 길항제 사용 중 발생한 결핵에 대하여 TNF 길항제 치료를 유지하면서 항결핵 치료를 시행하도록 권고하고 있다.¹⁰ TNF 길항제를 중단하는 경우 면역재구성염증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)이 발생할 수 있으며, 드물지만 역설적으로 활동성 결핵 치료 중 발생한 IRIS를 치료하기 위하여 TNF 길항제를 사용한 보고도 있다.¹¹

LTBI 치료 중 혹은 치료 후 활동성 결핵이 발병하여도 대부분은 1차 항결핵제에 대한 감수성을 유지하므로 표준치료가 기본이다. TNF 길항제 재치료가 필요하면 결핵치료 종료 후 시작하는 것이 권고되나, 중증결핵이 아니고, 항결핵 치료 반응이 양호하거나 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제 사용을 고려할 수 있다. 타 생물학적 제제 사용시 결핵발병 위험성에 대한 자료는 부족하다. 많은 자료가 확보되기까지는 TNF 길항제 사용에 준해서 결핵에 대한 예방 대책을 세우는 것이 안전하다.

참고문헌

1. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-1206.
2. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
3. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
6. Gomez-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;57:756-61.
7. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
8. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *Aids* 2004;18:257-64.
9. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD, et al. Immuno-adjvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:856-65.
10. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-

5. (pdf VIII_20 link)
11. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008;47:e83-5.

6. 장기이식 환자에서 잠복결핵감염 진단 및 치료

권고요약

- 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI 에 대한 검사를 시행하여야 한다(IIb).
- 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부 X 선을 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 병합사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다.
- 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI 로 간주하고 치료한다(IIIa).
- 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 및 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신 25-50 mg/일을 같이 복용한다(IIIa).

장기 이식 후 결핵 발병의 위험도는 지역과 인구 집단, 이식의 종류에 따라 20-74배 까지 다양하게 보고되고 있으며,¹ 일반 인구 집단에 비해 높은 발병 위험도와 사망률의 유의한 증가가 잘 알려져 있다.² 따라서 이식 전 활동성 결핵과 잠복결핵 감염을 진단하고 치료하는 것이 세계적인 추세이다.^{3,4}

이식 전 검사 시 활동성 결핵 여부를 확인하기 위해 병력 청취 (과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 결핵 의심 증상) 및 진찰을 시행하고 흉부 X 선 검사를 시행한다. LTBI를 평가하기 위해 TST 를 시행하지만 면역저하자에서 위음성의 빈도가 높고, 비씨지 접촉으로 인한 위양성의 우려 또한 있다. 최근에는 이식 전 환자를 대상으로 IGRA 를 시행했을 때 민감도와 특이도를 높일 수 있다는 보고들이 있다. IGRA 검사시 판독불능 (indeterminate result)을 줄이기 위해서는 가능한 한 면역억제제 복용 전에 LTBI 검사 시행하는 것을 권고한다. 정상 면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA 를 시행하여 결핵감염을 확인하는 TST/IGRA 2단계 검사를 선호하나 이식 환자에서는 적용되지 않는다. 국내에서 312명의 신장이식 전 환자를 대상으로 TST 와 T-SPOT.TB 검사를 시행하여 LTBI 를 진단하고 치료한 연구에서는 TST 음성인 환자들에서 T-SPOT.TB 검사 시행이 활동성 결핵 발병을 예측하는데 유용함을 보여주었다.⁵ 국내에서 신장이식 전 환자들에서 TST 와 IGRA 결과의 일치도

가(QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB) 높지 않음을 고려할 때,^{6,7} 이식 예정자 또는 이식 환자에서는 TST와 IGRA 두 가지 중 어느 한 검사라도 양성인 경우는 결핵 감염 양성으로 평가하고 활동성 결핵이 배제되면 LTBI 로 진단한다. TST 양성기준은 경결의 크기 10 mm 이상으로 한다.

TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는 결핵 발병의 위험이 높다. 따라서 이 경우에는 활동성 결핵이 배제되면 TST 와 IGRA 검사 결과와 무관하게 LTBI 로 간주한다. 최근 국내 연구에서는 흉부 전산화 단층 촬영이 흉부 X 선에 비해 자연 치유된 결핵 병소를 민감하게 진단할 수 있음을 보고하기도 하였다.⁸

과거 TST 또는 IGRA 양성이 확인된 경우에는 LTBI 검사를 반복할 필요는 없다. 활동성 결핵에 대한 적절한 검사와 조치 후 LTBI 에 대한 치료를 진행한다. 과거에 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 완료한 경우에는 이후 새로운 감염의 상황적 증거가 없다면 LTBI 치료는 반복하지 않는다. 그러나 과거에 적절하게 활동성 결핵 치료 혹은 LTBI 치료를 하였어도 이후 새로운 전염성 결핵 환자에 노출 되었다면 노출의 정도 및 환자의 면역억제 정도를 고려하여 임상적 판단으로 LTBI 치료 시행 여부를 결정할 수 있다.

LTBI 치료는 일반적으로 권고되는 LTBI 치료법 중 이소니아지드 (5 mg/kg/일, 최대 300 mg) 9개월 요법 (9H) 를 권고한다. 이소니아지드 치료시 신경독성의 예방을 위해 피리독신 25-50 mg /일 을 반드시 같이 복용한다. 이소니아지드로 인한 간독성 발생에 대한 우려가 높지만, 최근 신장이식 환자들에서 합병증 없이 LTBI 치료가 가능성이 보고된 바 있다. 국내에서도 312명 중 이소니아지드 LTBI 치료를 받은 40명의 신장 이식 환자들 중 3명에서만 초기 간독성으로 약제 중단을 보고한 바 있다.⁵ 특히 간이식 대상자의 경우 간독성에 대한 우려가 있지만⁹ 이소니아지드를 이용한 LTBI 치료의 양호한 성적이 보고되고 있고,¹⁰ 238명의 간이식환자들을 대상으로 한 메타분석에서도 이소니아지드로 LTBI 치료를 받은 84명 중 5명(6%)에서만 간독성으로 약제 중단했음을 보고한 바 있다.¹¹ LTBI 치료 중 리팜핀 4개월 요법은 이식환자들에서 면역억제제와의 약물 상호작용을 고려할 때, 이식 후 LTBI 치료의 일차요법으로는 제한점이 있으나, 장기이식전 LTBI 치료를 완료할 수 있는 경우 선택적으로 고려할 수 있다.³ 이식 환자에서 면역억제제와의 상호 작용을 줄이기 위해 리팜핀의 대체약물로 리파부틴을 고려해 볼 수 있으나¹² 경험과 근거가 미약하다.

참고문헌

1. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Feb 15 2005;40(4):581-587.

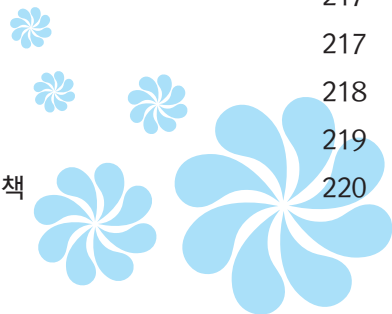
2. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Nov 1998;27(5):1266-1277.
3. Subramanian AK, Morris MI, Practice ASTIDCo. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Mar 2013;13 Suppl 4:68-76.
4. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal*. Oct 2012;40(4):990-1013.
5. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Sep 2011;11(9):1927-1935.
6. Kim SH, Lee SO, Park IA, et al. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. Apr 2010;12(2):113-119.
7. Kim SY, Jung GS, Kim SK, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection*. Feb 2013;41(1):103-110.
8. Lyu J, Lee SG, Hwang S, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Aug 2011;17(8):963-968.
9. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Mar 2011;17(3):306-314.
10. Fabrega E, Sampedro B, Cabezas J, et al. Chemoprophylaxis with isoniazid in liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Sep 2012;18(9):1110-1117.

11. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Aug 2009;15(8):894-906.
12. Hickey MD, Quan DJ, Chin-Hong PV, Roberts JP. Use of rifabutin for the treatment of a latent tuberculosis infection in a patient after solid organ transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Apr 2013;19(4):457-461.

IX. 환자 관리

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 결핵환자 신고	207
2. 접촉자 검진(contact investigation)	207
2.1. 결핵환자의 전염성(infectivity)	208
2.2. 접촉자의 결핵감염 위험성	208
2.3. 접촉자의 결핵 발병 위험성	209
2.4. 접촉자 검진 대상자 선정	209
2.5. 접촉자 검진 방법	209
2.6. 2차 접촉자 검진	211
2.7. 신생아의 접촉자 검진	212
2.8. 다제내성 결핵환자와 접촉한 접촉자의 검진	213
3. 결핵환자 관리	214
3.1. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM)사업	214
3.2. 치료 비순응(noncompliance) 결핵환자 관리	215
4. 의료기관에서의 결핵관리	217
4.1. 전염성 결핵 환자 조기 발견	217
4.2. 전염성 결핵환자의 격리	218
4.3. 외래진료실에서 결핵 관리	219
4.4. 의료기관에 근무하는 직원들에 대한 결핵 감염 예방 대책	220



IX. 환자 관리

1. 결핵환자 신고

권고 요약

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 질병보건통합관리시스템에 직접 신고하거나 결핵환자등 신고 보고서를 작성하여 팩스로 관할 보건소로 송부하여야 한다.

결핵은 제3군 법정전염병으로 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나(폐외 결핵 포함) 결핵으로 치료 중인 환자가 사망한 경우 사망원인에 관계없이 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 질병보건통합관리시스템(<http://is.cdc.go.kr>)에 직접 신고하거나 결핵환자등 신고 보고서 작성하여 팩스로 관할 보건소에 송부하여야 한다(부록 참조). 다른 의료기관에서 결핵으로 진단받거나 치료하던 환자가 해당 의료기관으로 옮겨 치료하는 경우에도 신고해야 한다. 잠복결핵감염으로 치료하는 환자와 비결핵항산균 감염증 환자는 신고하지 않는다.

2. 접촉자 검진(contact investigation)

권고 요약

- 호흡기 결핵환자의 밀접 접촉자에 대해 접촉자 검진을 실시하는 것을 권고한다(IIA).

결핵은 공기를 통하여 전파되는 전염병이므로 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.¹ 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 사람들에게 대해서 잠복결핵감염 치료를 시행하여 결핵의 발생을 예방하는 것은 매우 중요하다.

1. 결핵환자의 전염성(infectivity)

결핵균은 호흡기를 통하여 전염되므로 폐결핵, 후두결핵, 또는 기관지 결핵과 같은 호흡기 결핵환자가 결핵균의 전염원이다. 그러므로 비호흡기 결핵(폐외 결핵)은 결핵균을 전염시키지 않으므로 폐외 결핵환자와 접촉한 사람들에게 대해서는 접촉자 검진이 필요없다.

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. 약제 감수성 폐결핵 환자의 경우 치료개시 2일 이내에 결핵균이 치료개시 이전의 1/25로 줄고, 다음 2-3주에 걸쳐 다시 1/100로 감소한다.¹ 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 선정하는데 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.¹

2. 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 않은 일상 접촉자(casual contacts)가 다음 우선 순위가 된다.

3. 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 속립성 결핵과 같이 심한 결핵으로 급속히 악화될 수 있다. 결핵 감염자가 HIV에 감염될 경우 활동성 결핵이 발생할 확률이 매년 10% 정도로 알려져 있다.

그러므로 결핵균에 감염되었을 때 결핵으로 진행할 위험성이 높은 사람들에 대해 우선적으로 접촉자 검진을 시행한다. 결핵균에 감염되었을 때 결핵 발병의 위험성과 잠복결핵감염의 치료는 잠복결핵감염 단원을 참조한다.

4. 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 권고하지만(IIA) 8세 이하 소아결핵의 경우 제외 결핵이더라도 접촉자 검진을 시행한다. 소아결핵의 경우 초감염 결핵일 가능성이 높아 가족 중에 전염원이 있는지 확인해야 하기 때문이다 (부록 참조). 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 국가 결핵관리지침(질병관리본부)에 따른다.³

5. 접촉자 검진 방법

접촉자 검진 대상자로 선정되면 초기 검사로 기침, 가래와 같은 결핵의 증상이 있는지 확인하고 흉부 X선을 촬영한다. 결핵의 증상이 있거나 흉부 X선 소견에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 포함하여 추가적인

검사를 시행한다. 검진에서 활동성 결핵이 아닐 경우 35세 이하 또는 잠복결핵감염에서 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 높고 잠복결핵감염 치료의 이득이 있는 사람(결핵발병 위험군)에 한해 결핵감염검사를 시행한다(targeted test)(그림 1).

결핵감염검사 방법으로는 투베르쿨린 검사(TST)와 인터페론감마 분비검사(IGRA)가 있는데 5세 미만에서는 TST만으로 하고 5세에서 18세는 TST를 원칙으로 하고 IGRA는 필요한 경우에만 시행한다(소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조). 19세 이상의 연령에서는 TST와 IGRA 모두 단독으로 사용할 수 있고 TST 양성자에 대해서 IGRA로 확인할 수 있다(TST/IGRA 2단계 검사, 잠복결핵감염 단원 참조). 면역저하자의 잠복결핵감염 진단은 잠복결핵감염 단원을 참고한다. TST 결과를 판정할 때 이전에 비씨지 접종 여부를 고려하지 않는다(4주 이내의 신생아는 제외, 그림 3 참조).¹

초기 접촉자 검진에서 활동성 결핵으로 진단되면 항결핵치료를 시행하고 활동성 결핵이 없으면서 결핵감염 검사 양성이면 35세 이하 및 결핵발병 위험군에 대하여 잠복결핵감염 치료를 권고한다.

그러나 결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료 받았거나 결핵감염검사 양성으로 판정받은 과거력이 있는 정상 면

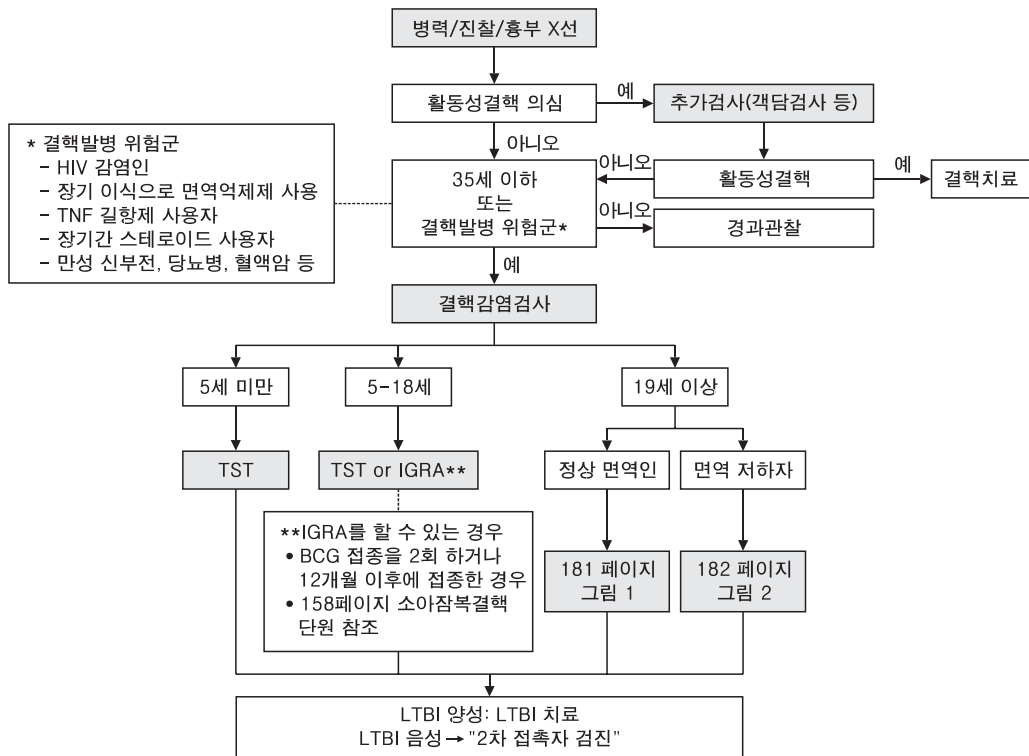


그림 1. 접촉자 검진에서 결핵검진 및 결핵감염검사 방법.

역인의 경우 결핵감염검사와 잠복결핵감염 치료는 일반적으로 권고되지 않으나 HIV 감염자와 같은 특수한 상황에서는 고려할 수 있다(잠복결핵감염 단원 참조).

우리나라의 경우 잠복결핵감염 치료의 중요성이 강조됨에 따라 지금은 잠복결핵감염 치료의 대상을 확대하여 밀접 접촉자의 경우 35세 이하의 연령 모두와 35세 초과와 경우 결핵 발병의 위험군에 대해 잠복결핵감염 검사와 치료를 우선적으로 권고하지만 35세 초과라도 접촉의 강도가 높을 경우 잠복결핵감염 검사와 치료를 고려할 수 있다.

6. 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 감염되었다고 8주까지는 결핵감염 검사에서 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.

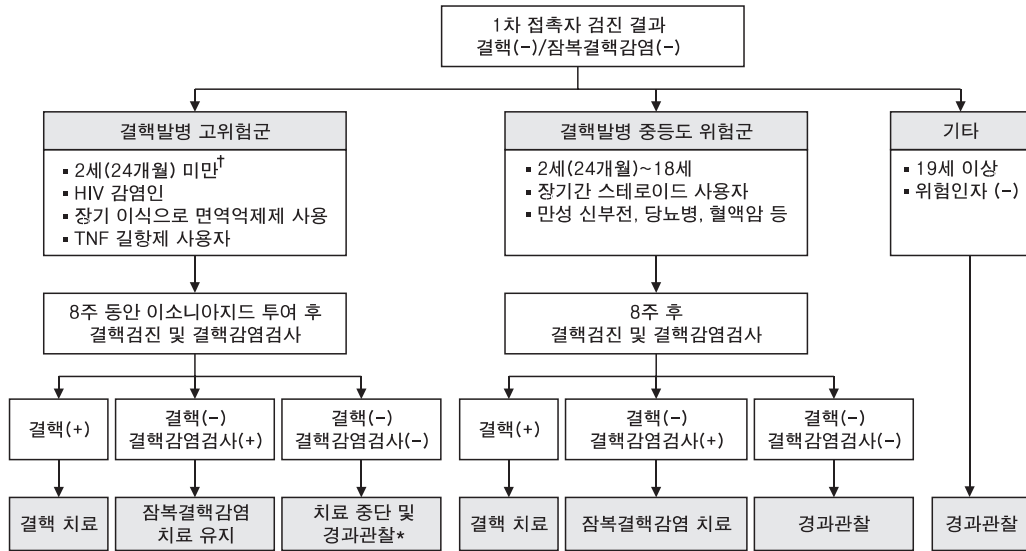
그러므로 24개월 미만의 소아, HIV 감염자, 장기이식 후 면역억제제 사용자, TNF 길항제 사용자와 같이 결핵이 발생할 위험성이 클 뿐만 아니라 급속히 악화될 수 있는 사람들(결핵발병 고위험군)에서는 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사서 음성으로 나오더라도 이소니아지드를 투여하고 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 이소니아지드 투여를 중단하고 양성이면 잠복결핵감염 치료로서 이소니아지드 투여를 계속한다(그림 2).¹

2세(24개월)부터 18세 이하의 소아청소년, 장기간 스테로이드 사용자, 만성 신부전, 당뇨병, 혈액암과 같이 결핵발병 중등도 위험군에 속하는 사람들은 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사서 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 2).¹

성인의 경우 첫번째 TST 결과와 무관하게 두번째 TST에서 10 mm 이상이면 양성으로 판정하나 소아청소년은 첫번째 TST 결과에 따라 8주 후에 시행한 TST의 양성 여부를 달리 판정한다(165페이지 소아청소년 잠복결핵감염 단원 참조).

HIV 감염자의 경우 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 시행한 결핵감염검사서 음성이 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 지속한다(잠복결핵감염 단원 참조).

결핵발병 위험인자가 없는 성인에서는 8주 후에 실시하는 2차 결핵감염검사를 생략하고 잠복결핵감염 치료 없이 경과를 관찰할 수 있다(그림 2).



† 신생아는 제외(그림 3 참조)

* HIV 감염인은 결핵감염검사 음성이라도 잠복결핵치료 유지

그림 2. 2차 접촉자 검진.

7. 신생아의 접촉자 검진

최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵 환자(산모 혹은 가족)와 긴밀하게 접촉한 신생아는 선천 결핵이 의심되지 않는다면(144페이지 3. 주산기 결핵 참조) 이소니아지드 10 mg/kg를 최소 3개월간 복용한 후 TST를 실시한다. TST 결과의 해석은 비씨지를 접종하지 않은 경우는 양성 기준을 경결 5 mm 이상으로 하고, 이미 접종한 경우는 10 mm 이상으로 한다. TST 결과가 양성이면 활동성 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 이소니아지드로 9개월을 채워 치료한다. TST 결과가 음성이면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(그림 3)(III.A).

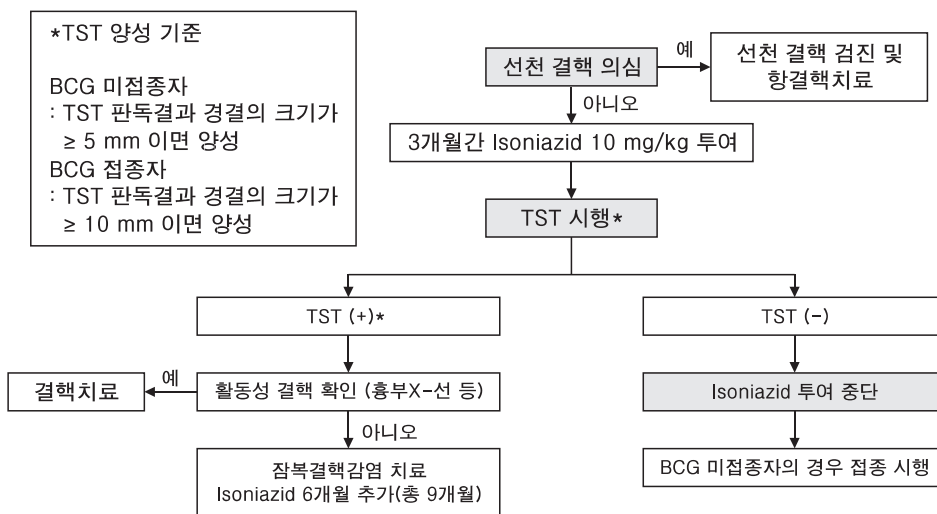


그림 3. 신생아에서의 접촉자 검진

8. 다제내성 결핵환자와 접촉한 접촉자의 검진

다제내성 결핵환자의 접촉자의 경우 접촉자 검진의 우선 순위 및 방법에는 약제감수성 결핵환자의 접촉자와 변동이 없으나 접촉했던 결핵환자의 약제 감수성검사를 확인하는 것이 접촉자의 향후 치료를 위해서 도움이 된다. 다제내성 결핵환자의 접촉자의 치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.¹

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. 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/CG033.
3. 국가결핵관리지침. 오송: 질병관리본부; 2013.

3. 결핵환자 관리

권고요약

- 결핵 환자를 진료하는 의료기관과 의료인은 결핵 환자 관리를 위한 국가 결핵관리사업에 협조하여야 한다.
- 민간 의료기관에서 치료 중인 호흡기 결핵환자 중에서 치료 비순응 환자는 환자 거주지 보건소에 통보하고 보건당국은 민간 의료기관과 협력하여 치료 비순응 원인을 해결하여 치료 순응도를 높여야 한다.

1. 결핵환자 관리를 위한 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM)사업

결핵을 완치하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 한다. 그러나 대부분의 결핵은 항결핵제를 수주만 복용해도 증상이 호전되므로 환자는 항결핵제를 계속해서 복용해야 할 필요성을 느끼지 못하기 때문에 항결핵제들을 불규칙하게 복용하거나 조기에 중단하기 쉽다. 특히 항결핵제의 부작용이 발생할 경우 결핵 환자들의 치료 순응도(compliance)는 더욱 떨어진다(치료 비순응).

결핵 환자가 항결핵제의 복용을 불규칙하게 하거나 조기에 중단하게 되면 결핵균이 다시 증식하여 치료에 실패하고 약제내성 결핵(획득 내성)으로 진행하기 쉽다. 이들 치료 실패 결핵 환자들은 치료가 더욱 어려워질 뿐 아니라 주위 사람들에게 결핵균을 지속적으로 전염시켜 결핵 퇴치를 더욱 어렵게 만든다. 그러므로 결핵 치료에 있어서 항결핵제의 처방 못지 않게 중요한 것은 환자가 정해진 기간 동안 항결핵제들을 꾸준히 복용하도록 관리하여 최종적으로 완치시키는 것이다.

우리나라는 6.25 전쟁 이후 결핵왕국이라 불릴 정도로 결핵환자가 많았으나 보건소를 중심으로 한 국가결핵관리사업(National Tuberculosis Control Program)에 따라 결핵 환자들의 진료와 체계적 관리가 수행되어 우리나라 결핵 발생률이 2000년까지 꾸준히 감소하였다.

과거에는 대부분의 결핵환자들이 보건소를 중심으로 한 공공 의료기관에서 치료 및 관리를 받았으나 경제 발전과 함께 민간 의료기관의 의료수준이 향상됨에 따라 민간 의료기관에서 치료 받는 결핵 환자들의 비율은 꾸준히 증가하여 지금은 대부분의 결핵환자들이 민간 의료기관에서 치료받고 있다.

민간 의료기관은 결핵환자 교육과 관리가 최근까지 체계적으로 이루어지지 않아 공공 의료기관에 비해 치료 받던 결핵환자들 중에서 항결핵제의 복용을 중단하거나 불규칙하게 복용하는 경우가 많고 치료실패율도 높았다. 그 결과 치료에 실패한 결핵환자들이 주위 사람들에게 결핵균을 지속적으로 전파함에 따라 2000년 대 이후 우리나라 결핵발생률이 다시 증가하는 양상을 보였다.¹

결핵 치료에서 환자관리가 중요하지만 민간 의료기관 스스로 결핵환자 관리를 체계적으로 수행하기 어렵기 때문에 세계보건기구(WHO)는 한 나라의 결핵을 퇴치하기 위해 공공과 민간이 서로 협력하여 결핵관리사업을 전개해나갈 것을 권고하고 있다.² 우리나라에서도 질병관리본부와 대한결핵 및 호흡기학회를 중심으로 민간 의료기관에서 치료받고 있는 결핵 환자 관리를 위해 민간-공공 협력(Private-Public Mix, PPM) 사업을 2002년부터 추진하고 있다. PPM 사업을 위해 질병관리본부는 인터넷을 기반으로 결핵환자를 관리하는 질병보건통합관리시스템(<http://is.cdc.go.kr>)을 구축하고 민간 의료기관에 결핵관리 전담간호사를 지원하여 결핵 환자 교육, 항결핵제 부작용 상담, 내원 독려, 그리고 결핵 치료과정을 관리하고 있다. PPM 사업 초기에는 일부 대형병원에서 치료받는 결핵 환자들만을 대상으로 하였으나 PPM 사업으로 민간 의료기관의 결핵 치료성공률이 획기적으로 증가함에 따라 지금은 민간 병의원에서 치료받는 모든 결핵환자들로 대상을 확대하여 시행하고 있다.³

PPM 사업이 성공적으로 수행되기 위해서는 보건당국과 민간 의료기관의 긴밀한 협조가 필수적이다. 그러므로 보건당국은 민간 결핵전문가들과 협력하여 우리나라 현실에 적합하고 민간 의료기관들이 수용할 수 있는 방법으로 PPM 사업을 계획하고 추진하여야 한다. 민간 의료기관과 의사들 또한 PPM 사업을 중심으로 한 국가 결핵관리사업에 적극 협조하여야 한다.

2. 치료 비순응(noncompliance) 결핵환자 관리

PPM 사업을 통해 민간 의료기관에서 치료 중인 결핵 환자들의 전반적인 치료 순응도는 향상되었지만 일부 환자들에서 결핵관리 전담간호사의 교육과 관리에도 불구하고 치료가 중단되거나 불규칙하게 항결핵제를 복용하는 치료 비순응이 발생한다. 치료 비순응의 원인들로는 연락 두절, 알코올 중독과 같이 결핵치료에 대한 의지 부족, 거동 장애, 경제적 어려움, 항결핵제 부작용 등이 있다.

결핵 치료 비순응은 치료 실패를 초래하고 치료에 실패한 환자들은 주위 사람들에게 결핵균을 지속적으로 전파하므로 비록 치료 비순응 환자의 숫자가 전체 결핵환자의 일부에 불과하지만 치료 비순응 환자를 방치한다면 결핵 퇴치가 불가능하다.

결핵 치료 비순응의 원인들은 다양하고 민간 의료기관과 결핵관리 전담간호사의 노력으로 해결할 수 없는 경우가 많다. 그러므로 치료 비순응 결핵환자가 발생하면 민간 의료기관은 환자 거주지 보건소에 통보하고 보건당국은 민간 의료기관과 협력하여 치료 비순응의 원인을 해결하여 결핵환자가 항결핵제를 꾸준히 복용할 수 있도록 관리하여야 한다.

직접 복약확인치료(directly observed therapy, DOT)는 결핵 환자가 항결핵제를 복용하는 것을 직접 관찰하는 방법이다.⁴ 6개월의 긴 치료 기간 동안 결핵 환자가 보건소나 진료소로 오거나 DOT 요원이 결핵 환자 거주지

를 방문하여 환자가 항결핵제를 복용하는 것을 일일이 확인하는 번거로운 방법이지만 결핵 환자의 치료 순응도를 높이는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있으며 WHO 또한 DOT를 기반으로 국가결핵관리사업을 추진하도록 권고하고 있다.⁵ 우리나라에서도 다제내성 결핵과 치료 비순응의 위험성이 큰 환자들을 중심으로 다양한 형태의 DOT 사업을 추진하고 있다.

결핵 치료 비순응 환자 중에서 연락이 두절되거나 의료진과 보건 당국의 설득에도 불구하고 결핵환자가 치료를 계속 거부할 경우 전염병인 결핵으로부터 지역사회를 보호하기 위해 결핵 환자의 개인 정보, 거주 이동의 자유와 권리 등이 제한될 수 있으며 이 경우 의학적으로 타당한 절차와 규정에 따라야 하며 환자가 수용할 수 있는 보완 대책 또한 마련하여야 한다. 미국의 경우 폐결핵으로 진단되면 전염성이 있을 동안에는 거주 이동을 제한할 수 있고 치료에 불응하는 자는 보건 당국이 강제로 입원시켜 치료할 수 있다고 법으로 규정하고 있다.⁶

참고문헌

1. Hong YP, Kim SJ, Lee EG, Lew WJ, Bae JY. Treatment of bacillary pulmonary tuberculosis at the chest clinics in the private sector in Korea. 1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:695-702.
2. World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Global progress. Report of the second meeting of PPM subgroup for DOTS expression. Geneva, 2004.
3. Kim HJ, Bai GH, Kang MK, Kim SJ, Lee JK, Cho SC, et al. A public-private collaboration model for treatment intervention to improve outcomes in patients with tuberculosis in the private sector. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:349-57.
4. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA*. 1998;279:943-48.
5. What is DOTS? <http://www.who.int/tb/dots/en/index.html>.
6. Tuberculosis control and laws and polices: A handbook for public health and legal practitioners. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009. <http://www.cdc.gov/tb/programs/TBLawPolicyHandbook.pdf>

4. 의료기관에서의 결핵관리

병원과 같은 의료기관에서는 밀폐된 공간에서 환자들이 집단생활을 하므로 결핵균의 전염이 지역사회에 비해 상대적으로 쉽게 발생한다.

또한 의료기관에 입원해 있는 환자들은 여러가지 이유로 면역기능이 억제되어 있는 경우가 많으므로 이들 환자가 결핵균에 감염될 경우 결핵으로 진행할 위험성이 커질 뿐 아니라 중증 결핵이 발생할 위험성도 증가한다. 그러므로 결핵환자를 입원 진료하는 모든 의료기관은 실정에 맞게 결핵 관리지침을 마련하고 이행하여야 한다. 전염성 결핵환자란 활동성 호흡기 결핵(폐, 기관지, 후두 결핵) 환자 중에서 적절한 약물치료가 이루어지지 않아서 객담에서 결핵균이 방출되고 있어 타인에게 결핵균을 전파할 수 있는 환자를 말한다. 호흡기 결핵 환자가 결핵 치료를 시작하면 급격히 전염성이 떨어져서 초치료 폐결핵 환자의 경우 치료개시 2일 이내에 결핵균이 치료개시 이전의 1/25로 줄고, 다음 2-3주에 걸쳐 다시 1/100로 감소한다.¹ 그러나 공동(cavity)을 동반하거나, 약제 내성 결핵의 경우 치료에도 불구하고 전염성이 있는 기간이 길어질 수 있다. 의료기관에서 결핵균의 전파를 조장할 수 있는 요소로는 1) 결핵환자와 결핵에 취약한 면역저하환자를 같은 병실에 입원시키는 경우, 2) 결핵균 검사 시설의 미비와 검사결과(결핵균 양성)의 보고가 늦은 경우, 3) 항결핵제의 투약이 늦어지는 경우, 4) 음압시설을 갖춘 격리병실이 없는 경우, 5) 전염성 결핵환자가 마스크 없이 격리 병실을 떠나거나 격리병실 문을 열어 두는 경우 등이 있다.²

본 지침에서는 전염성 결핵환자를 진료하는 의료기관에서 결핵균의 전파를 예방하기 위한 일반적인 지침을 제시하고 일반적인 병원 내 감염관리는 대한병원감염관리학회에서 권고한 지침에 따른다.³

1. 전염성 결핵 환자 조기 발견

호흡기 결핵이 의심되는 환자가 발견되면 빠른 시간 내에 객담 결핵균검사를 시행하고 도말 양성일 경우 그 결과는 즉시 담당의사에게 보고되어야 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

권고 요약

- 결핵환자를 입원 진료하는 의료기관은 공기 매개성 전염병의 전파를 차단할 수 있는 격리 병실을 갖추어야 한다(III A).
- 전염성 결핵이 의심되면 확진이 되기 전이라도 격리조치 하여야 한다(III A).
- 격리 치료 중인 도말 양성 결핵환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2 주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 추후 객담 도말검사에서 음전(negative conversion)이 되어야 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 격리치료 할 수 있다(III B).
- 다제내성과 광범위 약제내성 결핵환자의 경우 도말 음전 될 때까지 입원격리를 고려하여야 한다.
- 의료진은 환자에게 전염성 결핵이 의심되는 경우 적절한 호흡기보호구(N95마스크)를 착용한 후 진료 및 시술에 임해야 한다.

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 격리조치 하여야 한다(III A). 공기매개주의(air-borne precaution) 지침을 적용하고 재원기간 중에도 수시로 격리 필요성을 재평가해야 하며 감염성 질환 및 격리표식을 하여 결핵 환자로부터 타 환자, 직원, 방문객을 보호한다.

격리병실 문은 출입 시를 제외하고는 항상 닫아 두어야 하며 격리병실은 음압유지가 잘 되고 있는지 모니터링 한다. 격리병실을 출입할 때에는 환자를 제외한 모든 사람은 격리병실 출입 시 적절한 보호장구(N95마스크)를 착용하여야 한다.

병실 밖으로 환자의 이동은 가능한 제한하며, 부득이하게 격리실 밖으로 나갈 필요가 있을 경우, 환자에게 수술용 마스크를 착용하게 하고 가능하다면 기침예절을 지키도록 교육한다.

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 정도 비운다.

전염성 결핵환자로 진단되어 격리치료 받고 있는 환자가 격리를 해제하기 위해서는 다음 조건을 만족하여야 한다.

- (1) 도말 양성 환자의 경우 최소 2 주간의 항결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하며, 추후 객담 도말검사서 항산균이 검출되지 않아야 한다(negative conversion).
- (2) 도말 음성 환자의 경우 최소 1 주간의 결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 한다. 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵환자라 할지라도 임상 소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사서 음전되지 않아도 다음 조건을 만족하면 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리치료할 수 있다(III B).
 - 1) 결핵관리 전담간호사와 연계되어 외래에서 적절하게 결핵치료가 가능해야 한다.
 - 2) 환자의 집에 6세 미만의 소아 또는 에이즈와 같은 면역억제 환자가 없어야 한다.
 - 3) 환기가 잘 되는 독립된 공간이 있어야 한다.

전염성 결핵환자 중에서 재택격리가 어렵거나 다제내성과 광범위 약제내성 결핵환자의 경우 균음전 될 때까지 입원격리를 고려하여야 한다.

3. 외래진료실에서 결핵 관리

외래진료실에 전염성 결핵이 의심되는 환자가 방문하면 환자에게 수술용 마스크를 착용시키고 호흡기계 위생/기침에티켓을 준수하도록 안내한다. 가능하다면 다른 환자들과 거리를 두거나 격리공간에 대기하도록 한다. 격리공간은 가능한 음압이 유지되는 격리실을 사용하도록 하며 격리실에 들어가는 직원은 반드시 N95마스크를 착용한다.

호흡기계 관련 검사를 시행하는 검사실(기관지경 검사실, 폐기능 검사실 등)은 음압을 유지하고, 매일 음압이 유지되는지 모니터링 한다.

의료진은 환자에게 전염성 결핵이 의심되는 경우 적절한 호흡기보호구(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 수술용 마스크를 착용하여야 한다.

결핵으로 진단된 환자는 의무기록에 감염정보 표시 등으로 관리하도록 하여 대기시간이나 진료 및 시술 동안 다른 환자나 직원에게 결핵균이 전파되지 않도록 적절한 조치를 취하도록 한다.

4. 의료기관에 근무하는 직원들에 대한 결핵 감염 예방 대책

권고 요약

- 결핵환자에 노출될 가능성이 높거나 결핵환자를 직접 진료하거나 간호하는 부서의 직원은 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(III A).
- 결핵균에 노출될 위험이 높은 검사를 시행하는 직원은 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(III A).

결핵환자를 진료하는 의료기관에 근무하는 직원은 결핵균에 감염될 위험성이 높을 뿐 아니라, 결핵이 발병하게 되면 면역기능이 취약한 환자들에게 결핵균을 전파할 수 있다. 국내 한 대학병원 직원들을 대상으로 결핵발병률을 조사한 결과에 따르면 결핵환자와 접촉위험성이 큰 부서(응급실, 내과계 중환자실, 호흡기 병동)에서 근무하는 간호사에서 일반인에 비해 결핵의 발생률이 5.1배 더 높았다.⁴ 그러므로 결핵환자와 접촉이 많은 의료기관 직원들은 주기적으로 결핵에 대한 검진을 시행받도록 한다. 특히 결핵환자에 노출될 가능성이 높거나 결핵환자를 직접 진료하거나 간호하는 중환자실, 호흡기병동, 응급실의 의사 및 간호사, 결핵에 대한 검진을 시행하는 직원은 정기적인 결핵검진을 받도록 한다(III A). 결핵에 노출된 경우에는 병력 및 결핵과 관련된 증상의 여부와 함께 진찰을 시행하며 흉부 방사선촬영을 시행하여 결핵에 의한 변화가 있는지 확인한다. 결핵의 임상양상이 의심되거나 임상적으로 주기적인 관찰이 필요하다고 판단하는 경우 경과관찰 및 진찰을 시행하며 필요한 경우 흉부 방사선촬영과 객담 항산균 도말 및 배양검사를 의뢰한다.

참고문헌

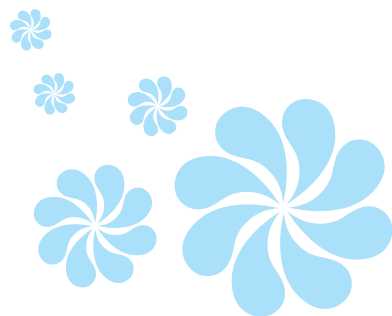
1. Long R. Canadian Tuberculosis Standards, 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007
2. American thoracic society/Centers for disease control and prevention/Infectious disease society of America: Controlling tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169-227.
3. 병원감염관리: 대한병원감염관리학회 지침서, 대한병원감염관리학회. 3판, 2006

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.

부록

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 비결핵 항산균 폐질환	225
2. 우리나라의 결핵 현황(역학)	233
3. 국가결핵관리사업	238
4. 결핵 진료지침 주요 개정 사항	241
5. 결핵환자신고서식	245



부록

1. 비결핵 항산균 폐질환

1. 서론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균과 나병균을 제외한 항산균을 말한다. NTM은 현재까지 150 여종이 넘는 균종이 알려져 있으며 계속 새로운 균종이 밝혀지고 있다. NTM으로 인한 질환은 (1) 폐질환, (2) 림프절염, (3) 피부, 연조직, 골감염증, (4) 파종성 질환(disseminated disease) 등 4가지 특징적인 임상 증후군으로 분류된다. 이 중 폐질환은 NTM으로 인한 질환의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이며, 국내에서도 최근 임상 검체에서 NTM이 분리되는 빈도와 NTM 폐질환으로 진단, 치료받는 환자들이 증가하고 있다. 이를 반영하여 대한결핵 및 호흡기학회에서는 2005년 하반기 NTM 폐질환에 대한 진료지침을 발표한 바 있다.

2. 역학

대부분의 NTM은 자연수와 토양 등 자연환경에 널리 분포하고 있으며, 병원성이 낮은 균이다. 사람과 사람 사이에서의 전염은 없으며, 따라서 NTM에 감염된 환자를 격리할 필요는 없다. NTM 폐질환은 주위 환경에 존재하는 균이 공기를 통해 호흡기에 감염되어 발생하며, 소아에서 주로 발생하는 NTM 림프절염과 후천면역결핍 증후군 환자에서 발생하는 파종성 질환은 경구를 통한 오염된 물의 섭취가 질병 발생에 중요한 것으로 여겨지고 있다.

NTM 폐질환을 일으키는 원인균의 분포는 국가에 따라 그리고 국가 내에서도 지역에 따라 다양하다. 국내에서는 1981년 *Mycobacterium avium* complex 폐질환 증례가 처음으로 보고된 이후 1990년대 다양한 원인균에 의한 NTM 폐질환 증례가 보고되었다. NTM 폐질환의 국내 역학자료는 2000년 이후 많이 발표되었는데 현재까

지 국내 연구결과를 종합하면 우리나라에서도 NTM 폐질환의 원인균으로 가장 흔한 균은 *M. avium* complex이다. NTM 폐질환의 역학적인 측면에서 큰 특징은 외국에서 상대적으로 드문 원인균인 신속 성장균 특히, *M. abscessus* complex가 국내에서는 두 번째로 흔한 원인균이라는 사실이다. *M. kansasii* 폐질환은 국내에서 환자 수가 조금씩 증가하고 있지만 아직까지는 상대적으로 드물게 발생하고 있다.

3. 진단기준

자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 자연수 등 자연환경에 정상적으로 널리 분포하고 있다. 따라서 객담과 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수 없다. 임상검체에서 NTM이 분리되었을 때 이 환자가 임상적 의의가 있는 감염증을 가지고 있는 비율은 연구에 사용한 진단기준 그리고 국가에 따라 차이를 보인다. 미국과 캐나다, 서유럽에서는 NTM이 분리된 환자 중 약 40-50%가 NTM 질환을 가진 것으로 보고되었으며, 국내연구에서는 이 비율이 다소 낮아 객담에서 NTM이 분리된 환자 중 10-25%가 NTM 폐질환을 가지고 있다고 알려지고 있다. 또한 균종에 따라 질환을 일으키는 발병력(virulence, pathogenic potential)이 달라, *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. abscessus* complex 등은 상대적으로 발병력이 크고, *M. fortuitum*은 상대적으로 발병력이 낮다. *M. gordonae*는 대표적인 검사실내 오염균으로 간주되고 있다. 이는 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, NTM이 분리되었다는 사실 자체보다는 정확한 균 동정이 더욱 중요하다는 것을 의미한다.

결국 객담 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 병원균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. 2007년 미국흉부학회(American Thoracic Society)와 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)는 과거 NTM 폐질환의 진단기준을 개정하여 발표하였다. 개정된 기준은 과거 미생물학적 기준을 다소 완화하였다. 진단기준은 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 흉부엑스레이에서 결절성 또는 공동성병변이 있거나 고해상도 전산화단층촬영에서 다병소의 기관지확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절을 가진 환자에 적용된다. 미생물학적으로 도말 결과와는 상관없이 첫째, 최소한 2회 객담 검사에서 배양 양성을 보이거나 둘째, 최소한 기관지 세척액 1회에서 배양 양성인 경우 그리고 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다(표 1).

NTM 폐질환은 방사선학적 이상소견의 변화속도가 매우 느리다. 따라서 객담에서 NTM이 분리되었을 때 그 임상적 의의를 평가할 때 충분한 추적관찰기간이 매우 중요하다. 수개월 간격을 두고 얻은 방사선촬영 소견이

표 1. 비결핵 항산균 폐질환의 진단기준(American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, 2007)

Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph or a high-resolution computed tomography scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules and
2. Appropriate exclusion of other diagnoses

Microbiologic

1. Positive culture results from at least two expectorated sputum samples. If the results from (1) are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or
2. Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage or
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing Mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM
4. Expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination
5. Patients who are suspected of having NTM lung disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded
6. Making the diagnosis of NTM lung disease does not, per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients

AFB, acid-fast bacilli; NTM, nontuberculous mycobacteria

변화가 없다고 하여 NTM 폐질환이 아니라고 할 수는 없다. NTM 폐질환의 진단이 지연되는 경우는 흔히 발생하며, 방사선학적 소견의 변화가 수년이 지난 후에 발견되는 경우도 많다. 폐조직 검사를 시행하지 않는 상황에서 객담에서 분리된 NTM의 임상적 의미를 정확히 평가하기 위해서는 수년 이상의 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적관찰이 필요할 수도 있다. 이는 특히 발병력이 상대적으로 큰 *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. abscessus* complex 등이 분리되었을 때 더욱 그러하다.

4. 도말, 배양과 동정, 억제감수성검사

결핵균을 발견하기 위해 사용하는 항산균 도말검사와 배양검사는 대부분의 NTM에 그대로 적용할 수 있다. 항산균 도말검사에서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. NTM 폐질환의 빈도

가 상대적으로 높은 국가에서는 객담 항산균 도말검사에서 양성을 보인 경우에는 핵산증폭검사를 시행하여 이 검사에서 양성을 보일 때는 폐결핵으로 잠정진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다. 국내에서도 최근에는 항산균 도말 양성 객담의 10% 이상에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리되고 있어, 우리나라에서도 객담 항산균 도말 양성 환자에서 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야 하며, 폐결핵이 의심되는 환자에서 객담 항산균 도말 및 배양검사와 함께 결핵균 핵산증폭검사를 시행하도록 권고하게 되었다.

NTM의 배양을 위해서는 결핵균 배양에 사용하는 배지를 사용한다. 액체배지는 고체배지에 비해 배양까지의 시간을 단축하고, 더 많은 종류의 NTM을 분리할 수 있다. 국내에서 항산균 배양 양성 중 NTM의 비율이 증가하고 있어 동정을 통해 배양된 균이 결핵균인지 NTM인지 구별해야 한다. NTM으로 확인된 경우에 임상적으로 중요한 경우 동정 검사를 시행해야 하며, 이에 대비하여 배양된 균주를 6개월간 보관한다.

과거에는 고체배지에 자란 균집락의 형태를 관찰하거나 생화학적 성상을 이용하여 균동정을 하였으나, 최근에는 DNA 표지자, 중합효소연쇄반응-제한절편길이 다형성(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis) 등 분자생물학적 검사법을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있다.

약제감수성검사를 시행하는 약제는 원인균에 따라 다르다. *M. avium* complex는 클래리스로마이신(clarithromycin)에 대해 검사를 시행한다. *M. abscessus* complex 등 신속성장형 균은 아미카신(amikacin), 세폭시틴(cefoxitin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 클래리스로마이신, 독시사이클린(doxycycline), 이미페넴(imipenem), 리네졸리드(linezolid), 모시플록사신(moxifloxacin), 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole), 토브라마이신(tobramycin) 등에 대해 검사를 시행한다. *M. kansasii*는 리팜핀(rifampin)에 대해 검사를 시행한다. 국내에서는 현재 결핵연구원에서 동정된 NTM에 대한 약제감수성검사를 시행하고 있다.

5. *Mycobacterium avium* complex 폐질환

M. avium complex는 전세계적으로 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. *M. avium*과 *M. intracellulare* 두 가지 균종이 *M. avium* complex에 속한다.

M. avium complex 폐질환의 증상과 징후는 비특이적인 경우가 많다. 또한 질환의 경과를 예측하기 힘들다. 일부 환자에서는 병의 진행경과가 빠르고, 일부 환자에서는 수년 동안 임상적으로 방사선학적으로 비교적 안정된 상태를 유지하기도 한다. 이러한 차이는 *M. avium* complex 폐질환이 두 가지 서로 다른 임상적 형태로 나타나기 때문이다.

M. avium complex 폐질환은 “섬유공동형(fibrocavitary form)”과 “결절 기관지확장증형(nodular

bronchiectatic form)”이라는 서로 다른 두 가지 임상상을 갖는다. 섬유공동형은 과거부터 가장 잘 알려져 왔던 질환으로 주로 오랜 기간의 흡연력과 음주력이 있는 중년 이상의 남성에서 발생하고, 만성폐쇄성폐질환, 기존의 폐결핵 등 기저질환을 대부분 갖고 있다. 단순흉부방사선촬영에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다. 림프절 비대와 흉수는 드물다. 이러한 형태의 *M. avium* complex 폐질환은 치료를 하지 않으면 1-2년 이내에 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행된다.

M. avium complex 폐질환의 두 번째 형태는 결절 기관지확장증형으로 이는 1980년대 후반에서야 알려진 질병이다. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 단순흉부 방사선촬영에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)를 침범하며 폐 양측 하부에 결절과 침윤을 보인다. 고해상도 전산화단층촬영에서 특징적인 방사선학적 소견이 발견되었는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 중심소엽성 결절(centrilobular nodule)이다. 이러한 방사선학적 병변은 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 나타내는 것이다. 이러한 형태의 *M. avium* complex 폐질환을 결절 기관지확장증형이라고 하며, 최근 미국과 일본 그리고 국내보고에서는 전체 *M. avium* complex 폐질환의 다수를 차지하고 있다. 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환은 상엽 공동형에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 단순흉부방사선촬영에서 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5-10년 정도의 장기간의 추적관찰이 필요하기도 하다.

치료를 시작하기로 결정한 *M. avium* complex 폐질환 환자는 클래리스로마이신 혹은 아지스로마이신 등 매크로라이드(macrolide) 계열의 항생제를 포함한 병합 항생제를 투여한다. 1990년 이후 클래리스로마이신, 아지스로마이신 등 새로운 매크로라이드 항생제가 *M. avium* complex 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 치료성적이 향상되었다. 1997년 미국흉부학회에서는 *M. avium* complex 폐질환의 치료에 클래리스로마이신 (500 mg 1일 2회) 또는 아지스로마이신(azithromycin, 250 mg 1일 1회 또는 500 mg 1주 3회), 리파부틴(rifabutin, 300 mg 1일 1회) 또는 리팜핀(600 mg 1일 1회) 그리고 에탐부톨(ethambutol, 초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하게 되었다. 그리고 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 2-3개월 동안 스트렙토마이신(streptomycin) 근육주사를 고려해야 한다고 하였다. 치료기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다. 이는 2005년 발표된 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침에서도 그대로 적용되었다.

2007년 미국흉부학회와 미국감염학회에서 발표한 새로운 치료지침에서는 환자의 개별 상태에 따로 치료약제 선택을 달리 할 것을 권장하였다. 결절 기관지확장증형의 대부분의 환자에서는 (1) 클래리스로마이신 1,000 mg 혹은 아지스로마이신 500-600 mg, (2) 에탐부톨 25 mg/kg 그리고 (3) 리팜핀 600 mg을 1주일에 3회 투

여하는 간헐치료를 권장한다. 섬유공동형 그리고 심한 결절 기관지확장증형의 환자는 (1) 클래리스로마이신 1,000 mg 1일 1회 (또는 500 mg 1일 2회) 혹은 아지스로마이신 250 mg, (2) 에탐부톨 15 mg/kg 그리고 (3) 리팜핀 10 mg/kg (최대 600 mg)을 매일 투여하는 매일치료를 권장한다. 보다 심하고 광범위한 병변을 가진 환자, 특히 섬유공동형의 환자는 초기 2-3개월간 아미카신 혹은 스트렙토마이신 투여를 고려해야 한다.

불행하게도 고령의 *M. avium* complex 폐질환 환자는 일일 1,000 mg의 클래리스로마이신 장기 치료에서 부작용을 흔히 경험한다. 입맛의 악화, 소화기계 부작용, 알레르기 부작용 등이 발생할 수 있다. 따라서 체중이 적거나 70세 이상의 고령인 환자는 클래리스로마이신 250 mg을 1일 2회 투여하는 것이 부작용이 적고 환자가 보다 잘 견딜 수 있다. 하지만 클래리스로마이신 용량을 일일 500 mg으로 낮추어 투여하면 일일 1,000 mg 투여하는 것과 비교하여 치료효율이 감소할 수 있다.

리팜핀은 간대사를 항진시켜 다른 약물의 대사에 영향을 미친다. 대부분의 *M. avium* complex 폐질환 환자는 고령이고 다른 질병으로 인해 리팜핀에 영향을 받는 다른 약물을 함께 복용하는 경우가 많아 주의를 요한다. 에탐부톨의 가장 큰 부작용은 시신경 장애이다. 결핵치료에서 에탐부톨을 15 mg/kg 용량으로 사용할 경우 시신경염의 발생은 낮다고 알려져 있다. 폐결핵과 달리 *M. avium* complex 폐질환은 신장기능이 저하된 고령의 환자에서 발생하며, 다른 안과질환을 가질 위험이 크며, 에탐부톨을 장기간 사용한다는 점에서 시신경염의 발생위험이 높다. 스트렙토마이신은 근육주사라는 불편함뿐 아니라 고령의 환자에서 신장기능의 저하, 청신경 장애를 초래할 수 있다.

이러한 여러 약제부작용으로 인하여 현재까지 보고된 연구결과에 의하면 항생제 치료를 시작한 환자 중 20% 이상의 환자가 중도에 해당 약제를 중단하거나 치료를 중단하게 된다. 따라서 환자를 담당하는 의사는 장기간의 항생제 치료에 따른 부작용의 발생 가능성을 주지하고 이의 예방과 발생시 조치에 주의를 하여야 한다. 일반적으로 항생제 치료에 실패하거나 부작용 등으로 항생제 치료를 계속하지 못하면서 적절한 폐기능을 가진 환자에서 폐절제술이 시행될 수 있다.

6. *Mycobacterium abscessus* 폐질환

신속성장형 NTM에 의한 폐질환은 대부분 *M. abscessus*에 의해 발생한다. *M. abscessus* 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다. 증상은 기침, 발열, 객혈, 객담 등이 흔히 동반된다.

단순흉부방사선촬영에서 흔히 관찰되는 소견은 양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 *M. avium* complex 폐질환의 결절 기관지확장증형과 유사한 소견을 보인다. 흥미롭게

도 *M. abscessus* 폐질환 환자의 15%는 과거 *M. avium* complex 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 *M. avium* complex가 객담에서 분리된다. 반대로 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus*가 분리된다. 결절 기관지확장증형의 *M. avium* complex 폐질환과 *M. abscessus* 폐질환 환자는 중년 이상의 흡연을 하지 않는 여성에서 흔히 발생하고 기저질환이 없다는 점 등 임상적 특징과 기관지확장증과 동반된 다발성 결절이라는 방사선학적 특징 그리고 일부 환자에서는 *M. avium* complex과 *M. abscessus*가 함께 분리된다는 미생물학적 특징 때문에 아직까지 확실히 증명되지는 않았지만, 일부의 환자에서는 현재까지 밝혀지지 않은 공통된 면역기능의 이상이 *M. avium* complex 또는 *M. abscessus* 폐질환을 일으키지 않을까 관심을 모으고 있다.

*M. abscessus*는 일반적인 항결핵제에는 모두 내성을 가진다. 항생제 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 *M. abscessus*는 시험관내 약제감수성검사서 클레리스로마이신, 아미카신, 세폭시틴 등에 대하여 감수성을 보인다.

미국흉부학회와 미국감염학회는 2007년 진료지침에서 클레리스로마이신 1일 1,000 mg 혹은 아지스로마이신 1일 250 mg을 아미카신, 세폭시틴, 이미페넴 등의 정주용 항생제와 함께 사용할 것을 권장하고 있다. 클레리스로마이신 과 아지스로마이신 등 매크로라이드 항생제는 *M. abscessus*에 효과가 있는 거의 유일한 정주용 항생제이다. 정주용 항생제 중 가장 효과가 있는 항생제는 아미카신이다. 치료 초기에는 하루 12 g까지의 고용량의 세폭시틴과 함께 사용하도록 추천하고 있다. 세폭시틴을 사용할 수 없는 경우에는 이미페넴으로 대체할 수 있다.

클레리스로마이신을 이용한 단독치료는 균음전에 충분하지 못하다. 또한 클레리스로마이신이나 아미카신은 단독치료 시 획득내성의 발생 가능성을 고려해야 한다. 아미카신과 세폭시틴 등 정주용 항생제를 2-4개월간 병합치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 하지만 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기는 힘들다. 현재까지 *M. abscessus* 폐질환에 대해 어떤 항생제를 조합하여 어느 기간만큼 치료해야 하는 것이 좋은지 현재까지 잘 연구된 바 없으며 향후 많은 연구가 필요한 부분이다.

시험관내 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어렵다. 또한 정주용 항생제를 포함한 치료를 하더라도 내과적 치료만으로 객담 균음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려해야 한다. 많은 환자에서 질병이 서서히 진행하기 때문에 일부 환자는 치료를 유보하기도 한다. 예를 들어 증상이 심하지 않고 공동이 없는 고령의 환자에서는 진단 후 바로 치료를 시작하는 것보다 폐질환의 진행이 심해지는 시점까지 환자를 치료 없이 관찰하는 것이 더 권장되기도 한다.

미생물학의 발전으로 최근 *M. abscessus*는 *M. abscessus*, *M. massiliense* 그리고 *M. bolletii*라는 3가지 다른

균으로 이루어져 최근에는 *M. abscessus* complex라고 지칭되고 있다. 각 균종의 분포는 나라에 따라 다르며, 국내에서는 *M. abscessus*와 *M. massiliense*가 각각 50% 내외를 차지하며, *M. bolletii*는 1-2% 정도로 매우 드물다. *M. abscessus*는 매크로라이드 항생제에 대한 유도내성(inducible resistance)을 가지고 있고, *M. massiliense*는 이러한 매크로라이드 항생제에 대한 유도내성이 없다는 사실이 밝혀졌지만, 어떻게 치료를 달리해야 할 지에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다.

7. *M. kansasii* 폐질환

다른 NTM과 달리 *M. kansasii*는 토양이나 하천 등 자연환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템 내에서 발견되며, *M. kansasii* 폐질환은 주로 도시 거주민에서 발생한다. *M. kansasii*는 일본에서는 *M. avium* complex에 이어 두 번째로 흔한 NTM 폐질환의 원인균이다. 일본에서는 이전에는 드물게 보고되던 *M. kansasii* 폐질환의 발생이 1970년대 후반 이후 빠르게 증가하고 있다. 우리나라에서 아직까지는 *M. kansasii*가 임상검체에서 분리되는 비율이 낮으며, 현재까지 확인된 폐질환 증례도 소수이다.

M. kansasii 폐질환은 임상상과 방사선학적 소견이 폐결핵과 매우 유사하다. 중년 이상의 남성에서 주로 발생하며, 50% 이상의 환자에서 흡연력과 만성폐쇄성폐질환 등의 기저질환이 동반되어 있다. 90% 이상의 환자에서 상업에 공동이 동반된다. 공동의 벽이 폐결핵에 비해 얇고, 주위 폐실질의 침윤이 덜하다고 하지만 이러한 소견을 개별 환자에서 감별진단에 사용할 수는 없다.

M. kansasii 폐질환의 치료는 이소니아지드(300 mg), 리팜핀(600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg), 에탐부톨(15 mg/kg)을 매일 투여하며, 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여야 한다.

참고문헌

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Jr., Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes ; approved standard-second edition. Document no. M24-A2. Wayne, PA : CLSI ; 2011.

2. 우리나라의 결핵 현황(역학)

결핵은 유사이래 인류를 가장 많이 괴롭혀온 전염병으로 세계보건기구의 발표에 따르면 2012년 현재 전 세계적으로 1,200만명(169/10⁵)이 결핵을 앓고 있으며, 이 중 신환자는 860만 명(122/10⁵), 결핵 사망자는 94만명(13/10⁵)에 달하고 있다.¹

우리나라는 1996년 선진국의 모임이라 불리는 경제협력개발기구(OECD)에 가입하였고, 2012년 현재 회원국 34개국 중 국내총생산(GDP)이 세계 15위에 달하는 등 안정된 경제수준을 기록하고 있음에도 불구하고, OECD 회원국 중 결핵 발생률, 유병률과 사망률이 1위를 기록하고 있다.

표 1. OECD 국가별 인구대비 10만명당 결핵 환자수(2012)

국가명	발생률	유병률	사망률	국가명	발생률	유병률	사망률
한국	108	146	5.4	슬로베니아	7.5	9	0.97
포르투갈	26	34	1.3	노르웨이	7.5	10	0.14
멕시코	23	33	1.8	덴마크	7.4	10	0.4
에스토니아	23	29	2.8	스웨덴	7.2	9.6	0.14
터키	22	23	0.52	슬로바키아	6.8	9.5	0.63
폴란드	21	28	1.8	이탈리아	6.7	9.4	0.43
일본	19	26	1.7	룩셈부르크	6.5	10	0.42
헝가리	18	29	0.73	호주	6.5	8.8	0.19
칠레	16	21	1.2	네덜란드	6.3	8.2	0.17
영국	15	20	0.54	스위스	6	7.1	0.22
스페인	14	17	0.57	독일	5.6	7.8	0.35
벨기에	9.7	13	0.36	핀란드	5.5	7.2	0.29
아일랜드	8.6	11	0.39	체코	5.3	7.2	0.35
프랑스	8.2	12	0.46	캐나다	4.6	6.1	0.19
오스트리아	7.9	11	0.42	그리스	4.5	6.3	0.69
이스라엘	7.6	11	0.23	미국	3.6	4.7	0.14
뉴질랜드	7.6	10	0.08	아이슬란드	3.5	4.3	0.27

※ 출처 : Global Tuberculosis Report 2013, WHO

우리나라는 한국전쟁 이후 창궐하는 결핵을 퇴치하기 위해 국가결핵관리체계를 전국 보건소를 중심으로 구축하였으며, 1965년부터는 전국적으로 결핵실태조사(표본조사)를 5년 간격으로 실시하여 유병률, 감염률 등을 파악하여 왔으나, 이후 결핵환자가 감소함에 따라 2000년 부터는 인터넷 기반 하에 실시간으로 파악할 수 있는

새로운 결핵환자관리시스템(질병보건통합관리시스템)을 구축하여 신고된 결핵환자를 중심으로 결핵실태를 조사하고 있다.

1. 결핵 감염률과 결핵 유병률

보통 결핵감염여부는 투베르쿨린검사로 진단하는데 비씨지 접종을 받은 사람은 투베르쿨린검사서 위양성(false positive)을 보일 수 있으므로 결핵감염률 조사는 비씨지 미접종자들을 대상으로 한다. 그런데 우리나라의 경우 최근 비씨지 접종률이 95% 이상으로 조사대상자를 선정하기가 쉽지 않고 대표성도 떨어지기 때문에 결핵감염률을 조사하기가 어렵게 되었다. 전 인구의 결핵감염률은 1990년 조사에서는 59%였으며 1995년에는 0-29세 연령층의 감염률이 15.5%로 나타났다.

결핵 실태조사에서 결핵유병률(조사 시점에서 전체 인구 중에서 결핵환자의 비율)은 꾸준히 감소해 왔다(표 2). 도말양성결핵은 1965년에는 0.69%이던 것이 1995년에는 0.09%로 연간 6.8%씩 감소하였다.² 흉부 X선상 활동성 폐결핵의 유병률은 5.1%에서 1.0%로 감소하였다. 1980년대 중반 들어 6개월 단기 초치료 처방이 도입된 후 유병률의 감소는 더욱 두드러졌다.

표 2. 전국 결핵실태 유병률 조사

	1965	1975	1980	1985	1990	1995
결핵감염률(0-29세,%)	44.5	46.9	41.7	38.7	27.3	15.5
결핵유병률						
엑스선상활동성결핵(%)	5.1	3.3	2.5	2.2	1.8	1.0
환자수(x1,000)	1,240	1,014	852	798	728	429
도말양성결핵(%)	0.69	0.48	0.31	0.24	0.14	0.09
환자수(x1,000)	170	146	104	89	56	39

2. 신고결핵(신)환자율

질병관리본부는 유병률 실태조사를 대체하여 2000년부터 결핵 신환자 발생 신고 체계를 강화한 결핵환자관리시스템을 운영 중이다.

2012년에는 총 39,545명($78.5/10^5$)의 신환자가 신고되었으며 이중 폐결핵 환자는 31,075명($61.7/10^5$)이며, 도말양성 폐결핵 환자는 12,137명($24.1/10^5$)이었다. 폐외 결핵은 8,470명($16.8/10^5$)으로 21.4%를 차지하였다. 성별에 따라 신고 결핵 신환자 중 남자는 22,705명으로 전체 신환자의 57%를 차지하였다.

2012년 결핵 신환자의 연령별 분포는 25-29세에서 2,895명(85.4/10⁵)으로 1차 정점을 이룬 후 30, 40대에 감소하고 고령층에서 다시 증가하여 80대 이상이 3,636명(350.6/10⁵)으로 2차 정점을 이루는 분포를 보인다(그림 1). 청년층에서 환자가 많이 발생한다는 것은 결핵 발생 형태가 아직 후진국형으로 결핵관리가 잘 되지 않고 있음을 뜻한다. 왜냐하면 결핵퇴치를 눈앞에 둔 선진국의 경우 과거 결핵 환자가 많았을 때 감염된 노년층에서 결핵균이 재활성화되어 결핵이 주로 발생하고(reactivation of tuberculosis), 결핵환자 발생 시 결핵관리를 철저히 하므로 젊은 연령층에서는 새로 결핵균에 감염될 위험성이 적으므로 대부분의 결핵환자가 노년층에서 발생한다. 그러나 후진국의 경우 결핵관리가 제대로 되지 않아서 사회 활동이 많은 젊은 연령층에서 결핵균에 감염될 위험성이 증가하고 결핵환자의 발생률 또한 증가하게 된다.

표 3. 연도별 결핵 신고환자 분포, 2003-2012 (/10⁵)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
전체	40,500 (83.8)	41,735 (86.1)	46,969 (96.5)	46,284 (94.7)	45,597 (92.8)	44,174 (89.4)	47,302 (95.3)	48,101 (96.4)	50,491 (100.8)	49,532 (98.4)
신환자	30,687 (63.5)	31,503 (65.0)	35,269 (72.4)	35,361 (72.3)	34,710 (70.6)	34,157 (69.1)	35,845 (72.2)	36,305 (72.8)	39,557 (78.9)	39,545 (78.5)
신환자	30,687	31,503	35,269	35,361	34,710	34,157	35,845	36,305	39,557	39,545
과거치료자	9,813	10,232	11,700	10,923	10,887	10,017	11,457	11,796	10,934	9,987
재발자	5,693	5,691	5,891	5,558	5,403	5,227	5,624	5,637	5,844	5,215
초치료실패자	359	405	363	281	314	289	309	267	206	121
중단후재등록자	713	803	711	773	784	734	896	949	1,165	836
만성배균자	48	98	133	90	56	60	51	23	55	25
전입자	2,834	2,917	1,914	1,833	1,742	1,607	1,775	1,918	2,149	1,553
기타	166	318	2,688	2,388	2,588	2,100	2,802	3,002	1,515	2,237

질병관리본부. 결핵환자신고현황연보 2012³.

신환자: 과거 치료력이 없거나 1개월(30일 기준)미만의 치료력이 있는 환자.

재발자: 과거 완치자가 다시 발병하여 결핵 진단기준에 해당하는 환자.

초치료 실패자: 초치료에 실패(계속적으로 균 양성 혹은 균 음성에서 다시 균 양성으로 전환)하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자.

중단 후 재등록자: 과거 치료력이 1개월(30일 기준) 이상이면서 치료를 2개월 이상 중단한 환자.

만성배균자: 재치료(이차 항결핵제 포함)에 실패하고 계속 균양성인 환자.

전입자: 과거 치료력이 1개월(30일 기준) 이상이면서 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료장소를 옮겨온 환자.

기타환자: 상기 구분에 해당하지 않는 환자.

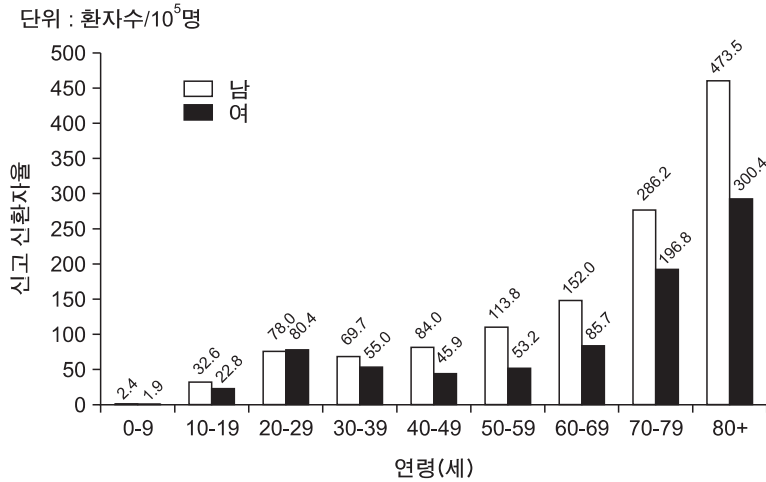


그림 1. 2012년도 성별 연령별 신환자신고율(/10⁵).

3. 약제내성률

1980년대 이소니아지드(Isoniazid)와 리팜핀(Rifampin)을 포함한 2개 이상의 항결핵제에 대해 내성을 가지는 다제내성 결핵이 전세계적으로 보고되기 시작하였고, 최근에는 다제내성 결핵이면서 플루오로퀴놀론(Fluoroquinolone) 약제 중 한가지 이상의 약제와 주사제 중 한가지 이상의 약제에 내성을 보이는 광범위내성결핵이 새롭게 보고되고 있다. 이에 따라 우리나라도 국가결핵감시체계에서 다제내성 결핵환자와 광범위내성 결핵환자를 분석하였고 2012년 한해 동안 신고된 다제내성 결핵환자는 1,212명, 광범위내성 결핵환자는 229명 신고되었다.

4. 외국인 신고 결핵 환자

우리나라의 입국 외국인의 수는 지속적으로 증가하는 추세이다. 특히 외국인 노동자들의 수가 늘고 있으며, 그들의 대부분이 결핵 고위험국 출신들이 많으며, 이는 국내의 결핵 위험을 높이는 한 원인이 되고 있다. 2011년 신고된 외국인 결핵환자는 1,213명이었으며, 2012년에는 다시 1,510명으로 증가하였다.

표 4. 외국인 신고 결핵 환자수 2003-2012

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
전체환자	228	315	388	481	588	736	637	849	1,213	1,510
신환자	188	258	312	397	489	587	519	703	1,007	1,227
폐결핵	176	232	263	349	405	486	414	565	748	956
폐외결핵	12	26	49	48	84	101	105	138	259	271

5. 결핵사망률

우리나라 결핵 사망자수는 1983년에는 7,106명(19.2/105)으로 6번째 사망순위였으나 2008년에는 2,323명(4.7/105)으로 감소하여 사망순위에서 10위권 밖으로 밀려났다(표 5). 그렇지만 아직까지 호흡기결핵이 20대 사망원인중 10위를 차지할 정도로 높다.

표 5. 연도별 결핵 사망률

연도	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
전체 사망자수	3,350	3,329	2,940	2,893	2,726	2,376	2,323	2,292	2,365	2,364	2,466
사망률 (/10 ⁵)	7.0	6.9	6.1	5.9	5.6	4.8	4.7	4.6	4.7	4.7	4.9

통계청, 2012년 사망원인통계연보 2013.

참고문헌

1. Global tuberculosis report 2013, World Health Organization 2013
2. 보건복지부, 대한결핵협회. 제7차전국결핵실태조사결과보고. 1995. 서울, 대한민국: 보건복지부, 대한결핵협회, 1996.
3. 질병관리본부. 2012 결핵환자신고현황연보. 서울, 대한민국: 질병관리본부, 2013.

3. 국가결핵관리사업

국가결핵관리사업(National Tuberculosis control Program, NTP)이란 정부가 결핵의 역학적 상황 및 국민의 요구에 따라 그 국가의 가용 보건자원 및 기술을 최대한 합리적으로 활용하여 결핵을 퇴치하기 위한 계획적인 보건사업이다.

우리나라 결핵관리는 1962년 국가결핵관리체계를 구축하여 환자 발생이 급감하는 등의 성과를 보였으나, 2000년 이후 결핵환자 감소속도가 둔화되고 다제내성 결핵환자가 증가하였다. 또한, 학교·시설 등을 중심으로 한 소집단 결핵이 산발적으로 발생하는 등 OECD가입국 중 환자 발생률과 사망률이 가장 높게 나타나고 있어 새로운 국가결핵관리체계 마련이 요구되었다. 이에 2008년 ‘결핵퇴치 2030계획’을 수립하여 초석을 다졌고, 2010년에 이를 [결핵조기퇴치 New 2020 plan]으로 수정하였으며, 2013년에는 ‘제1기 결핵관리 종합계획(2013~2017)’을 수립하여 ‘결핵 조기발견’, ‘철저한 환자 관리 및 지원’, ‘결핵관리기반 강화’의 3가지 추진전략으로 각종 국가결핵관리사업을 추진 중에 있다.

1. 결핵 조기 발견

환자 발견사업의 목적은 지역사회에서 치료를 요하는 전염성 결핵환자를 조기 발견하여 치료함으로써 결핵균의 전파를 막고 감염확산을 방지하는 것이다. 결핵조기퇴치 목표 달성을 위한 결핵환자 발견 사업으로 취약계층 및 고위험군 검진 확대, 결핵환자 접촉자에 대한 조사 강화, 진단체계의 개선 및 해외 유입 결핵 차단 등 세부사업을 추진하고 있다.

1) 취약계층 및 고위험군 검진 확대

결핵의 지역사회 확산방지를 위한 능동적 환자발견 사업의 하나로 건강검진 사각지대에 있는 사회·경제적 취약계층 및 결핵고위험군(노숙인, 외국인근로자, 다문화가족, 집단 시설 이용자(노인복지시설, 장애인복지시설, 아동복지시설, 정신보건시설 등))을 대상으로 이동결핵검진(흉부 X선 검사 및 객담검사를 즉시 시행 할 수 있는 One-Stop검진 서비스)을 실시하여 결핵환자를 신속히 발견하고 치료할 수 있도록 하고 있다.

2) 결핵환자 접촉자 조사 강화

결핵환자의 밀접접촉자 중 추가결핵환자 및 감염자를 조기에 발견하여 발병을 예방하고 결핵 전파를 차단하기 위하여 결핵환자의 가족 및 동거인에 대한 결핵검진을 확대하고, 어린이집(유치원), 학교, 기숙학원 및 입시

학원, 군부대, 교정시설 등 집단시설에서의 접촉자 조사를 강화하는 등 결핵환자의 밀접접촉자에 대한 결핵검진을 강화하였다. 접촉자 검진 대상자를 의료기관 균양성 호흡기 결핵환자에서 호흡기결핵환자 전체로 범위를 확대하여 가족(동거인)에 대한 결핵 및 잠복결핵감염 검진비용을 지원하고 있다. 또한, 학교와 어린이집(유치원)의 결핵관리 시스템의 지속적인 운영과 군부대 결핵관리시스템을 구축하여 집단시설에서의 접촉자 조사 체계 마련을 위한 발판을 만들었으며, 이를 통해 결핵환자 발생 시 체계적인 결핵검진을 통한 잠복결핵감염자 조기 발견 및 치료 등을 실시할 수 있도록 하였다.

3) 해외유입 감시

외국인 신고 결핵환자가 지속적으로 증가하고 있어 해외 유입 결핵차단을 위해 출입국관리사무소 협조를 통해 일부 장기 체류 외국인을 대상으로 결핵여부를 확인하고 결핵환자 발견 시 치료 등 관리 체계를 구축하였다.

2. 철저한 환자 관리 및 지원

결핵 치료 성공을 위한 주요 요인은 정확한 진단과 적절한 치료 그리고 환자의 규칙적인 투약 및 지속적 환자 관리이다. 과거에는 보건소에서 치료받는 환자 비율이 민간의료기관의 환자 비율에 비해 높았으나, 최근 민간 의료기관에서 치료받는 결핵환자의 비율이 90% 이상으로 증가하면서 결핵환자 관리가 철저하게 이루어지지 못해 치료성공률이 저조하여 민간의료기관에서의 결핵환자관리의 필요성이 대두되었다. 철저한 환자관리를 위하여 환자 치료 및 관리 지원, 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 관리 강화, 취약계층 관리 강화, 잠복결핵 감염자 관리 등 세부사업을 추진하고 있다.

1) 환자 치료 및 관리 지원

결핵 치료 성공률 제고 및 치료순응도 향상을 통한 재발률 및 내성결핵의 감소를 위해, 2010년 결핵환자를 산정특례대상자로 선정하여 본인부담금을 10% 부담토록 조정하였고, '11년부터 본인부담금 10% 중 5%를 국비로 지원하고 있다.

또한, 민간의료기관에서 진료중인 결핵환자에 대한 내원도려, 복약확인 등 철저히 환자를 관리할 수 있도록 결핵환자 신고수 등을 고려하여 의료기관에 결핵관리 전담간호사를 지원하고, 보건소에는 결핵관리 전담요원을 배치하여 관리하고 있다.

2) 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 관리 강화

다제내성결핵 및 치료비순응 결핵환자의 치료순응도 향상을 통해 치료 성공률을 높이고 타인에게 결핵균 전

과 차단을 위하여 입원명령을 실시하여 전염성 소실 시까지 입원치료를 받도록 하고 있다. 입원명령 결핵환자에 대해 입원 기간 동안 입원비 및 약제비를 지원하고, 입원명령으로 인한 소득 상실로 생계가 어려운 경우에는 환자 가구의 소득조사를 실시하여 대상자에 한해 부양가족 생활 보호비를 지원하고 있다.

또한, 치료 비순응 결핵환자에 대한 치료 성공률 향상을 위해, 지자체와 국·공립병원 및 민간 병·의원간의 협력체계를 구축하여 전염성결핵환자 관리를 위한 기반·체계를 구축하여 전염성결핵환자(다제내성 및 비순응) 발견·연계·관리 강화를 위해 노력하고 있다.

3) 잠복결핵감염자 관리

잠복결핵감염자의 치료실시 및 완료율이 약 30%로 저조하여 잠복결핵감염자에 대한 치료 실시 및 완료율 제고를 위한 관리 체계를 구축하기 위해 노력하고 있다. 군부대, 학교 등과 연계한 직접복약확인 시스템을 구축하고, 각 시도 및 보건소별 잠복결핵감염자 치료실시율 및 치료 완료율 모니터링 및 평가를 통해 잠복결핵감염 치료를 철저히 시행할 예정이다.

3. 결핵관리기반 강화

결핵 신고 및 감시체계를 보강하여 상시 모니터링 및 평가체계를 확립할 예정이고, 결핵 인식개선 및 행동변화를 위한 대국민 홍보를 추진 중에 있으며, 결핵연구개발(R&D) 사업 강화, 국내외 협력체계 구축 등 환자 발견 및 치료를 위한 결핵관리기반을 구축·강화하기 위해 노력하고 있다.

4. 결핵 진료지침 주요 개정 사항

1. 결핵의 진단

개정 전	개정 후
<p>[항산균 도말 빛 배양 검사]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵이 의심되는 환자는 가능하면 객담을 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA). 	<p>[항산균 도말 및 배양 검사]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵이 의심되는 환자는 객담을 최소한 2회, 가능한 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA).
<p>[결핵균 핵산증폭검사]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵이 의심되거나 도말검사가 음성일 때 객담에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 권고한다(III A). – 항산균 도말 검사가 양성이지만 비결핵항산균의 가능성이 있을 때 도말 양성검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 실시하여 결핵균인지 확인하는 것을 권고한다(III A). 	<p>[결핵균 핵산증폭검사]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 결핵균 핵산증폭검사는 결핵이 의심될 때 도말 및 배양 검사와 함께 1회에 한해 시행을 권고한다(III A).
	<p>[약제감수성검사: 전통적인 방법]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 신속내성검사, Xpert MTB/RIF 혹은 액체배지 감수성 검사에서 약제내성이 검출된 경우 주요 1,2차 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행한다(III A).
	<p>[Xpert MTB/RIF]</p> <ul style="list-style-type: none"> – 재치료와 같이 다제내성 결핵의 가능성이 높은 경우 초기진단 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다(II B). – 중증결핵이나 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염자에서 발생한 결핵처럼 약제내성여부를 신속하게 확인해야 하는 경우 Xpert MTB/RIF 검사를 시행할 수 있다(II B). – 리팜핀 내성 가능성이 낮은 상황에서 내성으로 나오면 다른 감수성 검사법으로 확인한다(II B).
<p>[폐결핵의 진단과정]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 도말 양성 폐결핵의 진단 과정 <ol style="list-style-type: none"> 1) 임상적으로 결핵의 가능성이 큰 경우 <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료 2) 임상적으로 결핵의 가능성이 적은 경우 <ul style="list-style-type: none"> – NTM 폐질환의 가능성이 있을 경우 도말 양성 검체에 대해 TB-PCR을 시행 2. 도말 음성 폐결핵의 진단 과정 <ul style="list-style-type: none"> – 환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말검사가 음성인면서, 항결핵 효과가 없는 광범위 항생제 치료에 반응이 없고, 진료의사가 결핵 치료를 시행하기로 결정한 경우를 도말음성 폐결핵이라 정의 	<p>[폐결핵의 진단과정]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 도말 양성이면서 TB-PCR 양성인 경우 <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료 2. 도말 양성이면서 TB-PCR 음성인 경우 <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환으로 잠정 진단하고 추후 NTM 배양을 확인하고 균동정 검사를 시행 3. 도말 음성이면서 TB-PCR 양성인 경우 <ul style="list-style-type: none"> – 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료 4. 도말 음성이면서 TB-PCR 음성인 경우 <ul style="list-style-type: none"> – 환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말검사와 결핵균 핵산증폭검사가 음성인면서, 항결핵 효과가 없는 광범위 항생제 치료에 반응이 없고, 진료의사가 전기간의 결핵 치료를 시행하기로 결정한 경우를 도말 음성 폐결핵이라 정의

2. 결핵의 치료

개정 전	개정 후
<p>[다제내성결핵 치료]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 약제내성이 없을 것으로 추정되는 항결핵제를 최소한 4가지 이상 동시에 사용하여야 한다(III A). - 항결핵 효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여야 한다(III A). - 약제를 선정할 때 약제감수성검사를 참조해야 하지만, 이미 사용중인 일차 항결핵제 및 4군, 5군에 포함된 약제에 대한 약제 감수성검사는 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다(III E). - 퀴놀론계 약제 중 레보플록사신이나 모시플록사신을 우선적으로 사용하여야 한다(III A). - 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한가지만 추가해서는 안된다(III E). - 주사제는 최소한 초기 6개월 동안은 사용해야 하는데, 배양 음전 후 최소 4개월 동안은 유지되어야 한다(III A). - 배양 음전 후 최소 18개월, 병변의 범위가 넓고 심한 경우에는 24개월까지 치료를 지속해야 한다(III A). 	<p>[다제내성결핵 치료]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 집중치료기 처방은 효과 있는 2차 항결핵제 4가지(주사제 포함)와 피라진아미드로 구성한다(III A). - 치료 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제, 주사제, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야 하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있다(III A). - 퀴놀론계 약제는 반드시 사용해야 하며, 레보플록사신 혹은 모시플록사신을 우선적으로 사용한다(III A). - 프로치온아미드를 반드시 사용한다(III A). - 에탐부톨은 감수성을 보일 경우 사용할 수 있지만, 효과적인 약제에 포함시키지 않는다(III A). - 집중치료기는 최소 8개월을 권고한다(III A). - 총 치료기간은 과거 다제내성결핵 치료력이 없는 환자에서 최소 20개월을 권고한다(III A).
<p>[HIV 감염인의 결핵 치료]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 ART를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4 림프구수 < 200/mm³의 경우 결핵 치료 2-4주 후에 ART를 시작하고(IA), CD4 림프구수 200-500/mm³의 경우(IA)와 CD4 림프구수 > 500/mm³의 경우(III B)에는 결핵 치료 8주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다. 	<p>[HIV 감염인의 결핵 치료]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 ART (anti-retroviral therapy)를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4림프구수 < 50/mm³의 경우 결핵 치료 2주 이내에 ART를 시작하고(IA), CD4림프구수 ≥ 50/mm³이면서 임상적으로 심한 질환의 경우는 2-4주 이내에 ART를 시작하고(II B), 그렇지 않은 경우는 2-4주 이후로 ART를 미룰 수 있지만 8-12주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다(II B). 단, 결핵성 수막염의 경우에는 ART 시작 시기에 논란이 있어 8주 이후에 ART를 시작하는 것을 권고한다(II B).
	<p>[항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rifapentine은 CYP3A4 효소를 유도하기 때문에 항바이러스제 대사에 큰 영향을 주므로 잠복결핵과 활동성 결핵 치료제로 항바이러스제를 투여 받고 있는 경우는 권고하지 않는다(III D).

3. 소아청소년 결핵

개정 전	개정 후
<p>[항결핵제의 용량] 매일 용법에서 에탐부톨 최대량 2,500 mg</p> <p>[인터페론감마 분비검사(IGRA)] - 비씨지를 1세 이후에 접종받았거나, 2회 이상 접종 받은 경우는 TST를 실시하지 않고 IGRA로만 결핵 감염 여부를 확인한다(ⅢA).</p>	<p>[항결핵제의 용량] 매일 용법에서 에탐부톨 최대량 1,600 mg (표 1)</p> <p>[인터페론감마 분비검사(IGRA)] - 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나, 2회 이상 접종 받은 경우는 5세 미만 연령을 포함한 전 연령에서 TST를 실시하지 않고 IGRA로만 결핵감염 여부를 확인한다(ⅢA).</p>
<p>[소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법] - 적어도 2주간의 항결핵제를 복용하지 않은 활동성 폐결핵 환자와 긴밀히 접촉한 비씨지를 접종하지 않은 4주 이내의 신생아는 이소니아지드 10 mg/kg를 8-10주간 복용하고 TST를 실시한다. - 활동성 폐결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 비씨지를 접종한 생후 4주부터 5세 미만의 소아는 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. - 경결이 10 mm 미만이면 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8-10주 후에 TST를 반복한다.</p>	<p>[소아청소년 접촉자 관리 및 잠복결핵감염의 치료] - 최소 2주간의 항결핵제 치료를 받지 않은 활동성 호흡기 결핵 환자(산모 혹은 가족)와 긴밀하게 접촉한 신생아(생후 4주까지)는 이소니아지드 10 mg/kg를 최소 3개월간 복용한 후 TST를 실시한다. - 활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 비씨지를 접종 받은 생후 4주 이후부터 24개월 미만의 소아는 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다. 경결이 10 mm 미만이면 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서 호흡기 결핵 환자와 마지막으로 접촉한 시점으로부터 8주 후에 TST를 반복한다. [즉, 첫 TST의 경결이 10 mm 미만이어서 다음 TST를 시행할 때까지 이소니아지드를 투여하는 window period prophylaxis의 연령 상한기준이 5세 에서 24개월 미만으로 바뀌었음. 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 가장 최근에는 연간 1-2명에 불과한 사실을 근거로 변경하였음]</p>
<p>- 활동성 폐결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 5-18세 소아청소년은 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다.</p>	<p>- 활동성 호흡기 결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 2-18세 소아청소년은 TST를 시행하고 경결이 10 mm 이상이면 활동성 결핵 여부를 확인해야 하고, 만약 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다.</p>

4. 잠복결핵감염

개정 전	개정 후
<p>[면역저하자에서의 LTBI 진단 방법]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 면역저하자에서는 TST 단독, IGRA 단독, 혹은 두 검사 병합법 모두 사용할 수 있으며, 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. 	<p>[면역저하자에서의 LTBI 진단 방법]</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 결핵감염으로 판정한다.
	<p>[장기이식 환자에서의 잠복결핵감염 진단 및 치료]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI 에 대한 검사를 시행하여야 한다(IIb). - 기저 검사로 과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 현재 결핵 의심 증상 여부를 확인하고 흉부 X선을 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 병합사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다. - 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI 로 간주하고 치료한다(IIIa). - 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 및 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료 시 피리독신 25-50 mg/일을 같이 복용한다(IIIa).

5. 결핵환자신고서식

■ 결핵예방법 시행규칙 [별지 서식] <개정 2014.7.29>

결핵환자등 신고·보고서

(1쪽/4쪽)

수신자: _____ 보건소장 _____ 팩스번호: _____

※ 본 신고·보고서는 결핵환자등을 진단·치료하거나 사망·사체검안 시 이를 신고하고, 치료결과를 보고하는 서식입니다.
 ※ 해당란에 √ 표시 또는 직접 기입하여 주십시오.

■ 신고 : []결핵환자등 진단·치료
 []결핵환자등 사망·사체검안(사망일: 년 월 일) []결핵 관련 사망, []결핵 이외의 원인에 의한 사망

가. 환자 및 사망자 인적사항

(1) 성명 : [_____]	(2) 주민등록번호 : _____
(3) 나이 : 만 _____ 세	(4) 성별 : []남, []여
(5) 국적(외국인만 해당합니다) : [_____]	(6) 최근 입국일(외국인만 해당합니다) : _____ 년 _____ 월 _____ 일
(7) 전화번호 : _____	(8) 이동전화번호 : _____
(9) 주소 : _____	
※ (10), (11), (12)번은 해당사항이 있을 시에만 기입합니다.	
(10) 직업 : []교직원, []보건의료인, []학생, []군인, []이·미용업, []식품접객업, []선원(원양), []항공기 객실승무원	
(11) 시설명(직장, 학교 등) : _____	
(12) 시설(직장, 학교 등) 주소 : _____	

나. 검사, 진단, 치료 정보

[결핵 초회 검사] ※ 해당란에 √ 표시합니다 ((15), (16)의 날짜와 객담의 검체종류는 직접 기입)
 ※ 초회 검사는 반드시 실시하고, 신고 당시 미실시나 검사중인 경우 검사결과에 따라 보완신고합니다.

(13) 초회검사종류	(14) 검사 상태 및 결과			(15) 검체채취일 (또는 검사일자)	(16) 검체종류
	미실시	검사중	검사완료		
흉부X선검사			양성 결핵의심	년 월 일	_____
도말검사			음성 정상	년 월 일	[]객담, []객담외
배양검사			불명	년 월 일	[]객담, []객담외
핵산증폭검사(TB-PCR검사)			NTM포함	년 월 일	[]객담, []객담외
조직검사				년 월 일	[_____]

[진단 및 초치료 약제]

(17) 질병코드 : □□□□.□□
 ※ 세분류(소수점 한 자리)까지는 반드시 입력

(18) 결핵종류
 []폐결핵(폐실질 또는 후두, 기관 및 기관지를 침범한 결핵, 좁쌀결핵)
 []폐외결핵(병변위치: _____)
 []폐결핵 + 폐외결핵(병변위치: _____)

(19) 환자구분 : []신환자(초치료자)
 []재치료자 ([]재발자,
 []실때 후 재치료자,
 []중단 후 재치료자,
 []이전 치료결과 불명확)
 []과거 치료여부 불명확

(20) 해당의료기관에서 치료 실시 여부 : []치료시작(또는 예정)일 : _____ 년 _____ 월 _____ 일
 []치료안함 ※ 해당 의료기관에서 진단 후 치료하지 않고 다른 기관 전원한 경우 등

(21) 치료약제 : []H, []R, []E, []Z, []Rtb, []Km, []Amk, []Cm, []S, []Lix, []Mtx, []Oix, []Pto, []Cs, []PAS, []Lzd, []Cir, []기타()

[항결핵약제 내성 검사] ※ 항결핵약제 내성 검사 시행 시마다 신고합니다.

(22) 항결핵약제 내성 검사 결과 : []미실시, []검사중, []검사완료 ([]내성 없음, []내성 있음)

(23) 항결핵약제 검사 방법 : []전통적인 방법, []신속내성검사 ([]실시간이중중합효소연쇄반응검사(Xpert MTB/RIF 검사 등))

(24) 항결핵약제 내성 약제 : []H, []R, []E, []Z, []Rtb, []Km, []Amk, []Cm, []S, []Lix, []Mtx, []Oix, []Pto, []Cs, []PAS, []Lzd, []Cir, []기타()

(25) 항결핵약제 내성 코드 : []U88.0(다약제내성 결핵), []U88.1(광범위약제내성 결핵), []리팜핀단독내성 결핵

(26) 검체채취일 : _____ 년 _____ 월 _____ 일 ※ 약제 내성 검사 의뢰용 검체를 환자로부터 채취한 날짜(검사중인 경우에도 입력합니다.)

■ 치료 결과 보고

(27) 치료 결과 구분 : []완치, []완료, []실패, []중단, []사망, []다른 의료기관으로 전원, []진단변경([]NTM, []중양, []기타질병)

(28) 치료결과 판정일 : 년 월 일 ※ '다른 의료기관으로 전원'인 경우 마지막 진료일

(29) 특기사항 : _____

[신고·보고자]

(30) 신고·보고일: _____ 년 _____ 월 _____ 일

(31) 요양기관 기호: [_____], 요양기관 이름: [_____]

(32) 담당의사 성명: [_____], 의사면허번호: [_____], 진료과목: [_____] (서명 또는 인)

「결핵예방법」 제8조 및 같은 법 시행규칙 제3조에 따라 위와 같이 결핵환자등을 신고·보고합니다.

210 mm×297 mm (백상지 80mm)

결핵환자등 신고·보고 개요

1. 근거 법령 : 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제11조(의사 등의 신고) 및 제12조(조각위의 신고의무자) 및 「결핵예방법」 제8조(의료기관 등의 신고의무)
2. 신고·보고 시기 : 다음의 경우 지체없이
 - 가. 신고
 - 1) 결핵환자 및 의사환자를 진단 및 치료한 경우
 - 2) 결핵환자 및 의사환자가 사망하였거나 그 사체를 검안한 경우
 - 나. 보고 : 신고 1)에 해당하여 신고한 결핵환자 및 의사환자를 치료한 결과
3. 신고 대상 : 결핵환자 [감염병의 진단기준 (보건복지부고시 제2012-123호, 2012.9.27)]
 - 가. 결핵환자 : 결핵에 합당한 임상적 특징을 나타내면서, 다음 검사방법 등에 의해 해당 병원체 감염이 확인된 자
 - 1) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 항산균도말 양성 또는,
 - 2) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 결핵균*배양 양성 또는,
 - 3) 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 결핵균 핵산증폭검사 양성
 *특히 Mycobacterium bovis는 배양에서 동정이 되어야 확진됨
 - 나. 결핵 의사환자 : 임상적, 방사선학적 또는 조직학적 소견이 결핵에 합당하나 세균학적으로 해당 병원체 감염이 확인되지 아니한 자
4. 신고·보고 방법
 - 가. 신고·보고처 : 관할 보건소장
 - 나. 방법 : 팩스 및 웹(질병정보통합관리시스템 <http://is.cdc.go.kr> 내 결핵통합관리시스템, 이하 전산시스템)
 - 다. 서식 : 「결핵예방법 시행규칙」 별지 서식

신고·보고 방법

필수정보 : (1) 성명, (3) 나이, (4) 성별, (30)~(32) 신고자 정보

1. 신고
 - 가. 환자 및 사망자 인적사항 : 서식(1쪽)의 노란색 음영은 신고를 위한 필수정보로 반드시 기입
 - 나. 검사·진단·치료 정보 : 확인 가능 항목을 기입하여 신고하며, 신고 당시 미실시나 검사 중인 경우 검사결과에 따라 해당 항목을 기입하여 보완신고
3. 치료 결과 보고 : 해당요양기관에서 환자들이 치료를 종결하였을 때 그 결과를 보고

환자구분 및 정의 (서식(1쪽)의 (19)항목 해당)

구분	정의
신환자(초치료자)	과거에 결핵 치료를 한 적이 없는 경우 ※ 과거에 항결핵제를 복용한 적이 있더라도 복용기간의 총합이 1개월 미만인 경우 ※ 다른 병원에서 신환자(초치료자)로 치료하다가 원치/완료/실패/중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 전환한 경우
재치료자	과거에 항결핵제를 복용한 적이 있고 복용 기간의 총합이 1개월 이상인 경우 ※ 가장 최근의 치료 결과에 따라 아래와 같이 세분류 함
재발자	가장 최근의 치료 결과가 완치 또는 완료인 환자가 다시 결핵으로 발병한 경우
실패 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 실패*인 환자가 재치료를 하는 경우 (*실패 : 아래 치료 결과 구분 참조)
중단 후 재치료자	가장 최근의 치료 결과가 중단*인 환자가 재치료를 하는 경우 (*중단 : 아래 치료 결과 구분 참조)
이전 치료결과 불명확	과거 결핵 치료를 받은 적이 있으나 가장 최근의 치료 결과를 알 수 없는 경우
과거 치료여부 불명확	과거 치료 여부를 알 수 없는 환자

치료 결과 구분 및 정의 (서식(1쪽)의 (27)항목 해당)

구분	감수성결핵	내성결핵 (다약제내성결핵, 광범위약제내성결핵, 리팜핀단독내성결핵)
완치	치료 종결 후(또는 마지막 달)에 시행한 객담 배양 검사 결과가 음성이고, 그 전에 한번 이상 객담 배양 검사 결과가 음성이었다면 경우	국내 지침에 따라 치료 실패의 증거 없이 치료를 완료한 환자로, 집종치료가 이후 최소 30일 간격으로 연속하여 시행한 배양 검사에서 3회 이상 음성인 경우
완료	치료 실패의 증거 없이 치료를 완료하였지만 치료 종결 후 (또는 마지막 달)의 객담 배양 검사 결과가 없거나, 그 전에 한번 이상 객담 배양 음성 결과가 없을 때	국내 지침에 따라 치료를 완료하였으나 균배양 음성 기준이 완치를 충족하지 못하는 경우
실패	치료 시작 후 5개월 째 또는 그 이후 시행한 객담 도말 또는 배양 검사 결과가 양성인 경우	다음의 사유로 치료를 종료하였거나 최소 2개 이상 항결핵약제의 영구적 처방 변경이 필요한 경우 - 집종치료가 종료 시 음전 실패 - 유지치료가 동안 세균학적인 양전 - 퀴놀론계 약제 혹은 주사제에 추가로 내성이 획득된 경우 - 약제 부작용
중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우	
사망	어떤 이유로든 치료 전 또는 치료 도중에 사망한 경우	
다른 의료기관으로 전원	원치/완료/실패/중단에 해당 사항이 없으면서 단순히 다른 의료기관으로 전원한 경우	
진단변경	결핵 이외의 다른 질환으로 진단이 변경된 경우	

동 서식의 내용은 국가결핵감시체계의 중요한 자료로 활용되며 개인정보는 엄격히 보호됩니다. 협조해주셔서 감사합니다.

결핵환자등 신고·보고서 작성 및 전산시스템 입력 방법

[환자 및 사망자 인적사항]

- * (1) 성명 : 특수기호나 공백 없이 한글로 기입 (단, 외국인의 경우 외국인등록증에 기재된 영문명으로(공백 포함) 작성)
- (2) 주민등록번호 : 13자리 기입
 ○ 주민등록번호 입력 시 성별과 나이는 자동 생성됨
 ○ 외국인의 경우 외국인등록번호로 기입
 ○ 미상의 경우 확인 가능 범위까지 입력 후 미상값은 *로 입력
- * (3) 나이 : 주민등록번호 입력 시 생년월일(주민등록번호 앞6자리) 기준으로 자동 생성됨 (자동 생성 값 수정 가능, 필수 정보이므로 반드시 기입)
- * (4) 성별 : 주민등록번호 입력 시 성별란(주민등록번호 7째자리) 기준으로 자동 생성됨 (필수 정보이므로 반드시 기입)
- (5) 국적 : 외국인의 경우 외국인란에 체크하고, 국적은 표준국가명 조회탐을 이용하여 입력
- (6) 최근 입국일 : 외국인인 경우, 최근 입국일을 입력
- (9) 주소 : 환자의 주민등록 상 주소를 입력 (주민등록 상 주소를 모르는 경우 거주지 주소 입력)

[결핵 초회 검사]

- (13) 초회검사종류 : 결핵환자등을 최초 진단하기 위한 검사종류에 대한 정보를 입력
 ○ 동일 검사를 2번 이상 실시한 경우 (예 : 배양검사를 액체배지와 고체배지에서 각각 시행) 전산시스템에서 '추가' 버튼을 클릭하여 입력
- (14) 검사 상태 및 결과 : 검사 상태와 결과를 입력
 ○ 흉부X선검사의 경우, '결핵의심'은 '양성'란에, '정상'은 '음성'란에 표시
 ○ 배양검사결과 비결핵항산균(NTM)의 경우, '음성'란에 표시
- (16) 검체종류 : 객담과 객담외를 구분하여 표시

[진단 및 초치료 약제]

- (17) 질병코드 : 결핵질병코드(서식 4쪽)를 참조하여 작성, 호흡기결핵/기타결핵 및 도말양성 등의 구분을 위해 소숫점 둘째자리(최소 첫째자리까지) 입력
- (18) 결핵종류 : 병명 위치를 전산시스템에서 선택(조회탐을 이용)하여 입력
- (19) 환자구분 : 환자구분 정의(서식 2쪽)를 참조하여 입력
- (21) 치료약제 : 결핵환자등의 진단 후 해당의료기관에서 최초 처방한 성분명을 기입
 ○ 항결핵약제 종류 및 약어 : isoniazid(H), rifampicin(R), ethambutol(E), pyrazinamide(Z), rifabutin(Rfb), kanamycin(Km), amikacin(Amk), capreomycin(Cm), streptomycin(S), levofloxacin(Lfx), moxifloxacin(Mfx), ofloxacin(Ofx), prothionamide(Pro), cycloserine(Cs), p-aminosalicylic acid(PAS), linezolid(Lzd), clarithromycin(Clr)

[항결핵약제 내성 검사]

항결핵약제 내성 검사를 시행한 때마다 필수정보(*)와 함께 [항결핵약제 내성 검사] 항목 보완 신고 (이 경우, 전산시스템에서 '추가' 버튼을 클릭하여 실시내역 입력)

- (25) 항결핵약제 내성 코드 : (24) 항결핵약제 내성 약제 선택 시, 다음의 기준으로 자동 선택됨
 ○ R = 리팜핀단독내성결핵
 ○ H & R = U88,0 (다약제내성결핵)
 ○ H & R & (Lfx or Mfx or Ofx) & (Km or Amk or Cm) = U88,1 (광범위약제내성결핵)

[치료 결과 구분]

- (27) 치료 결과 구분 정의(신고서 2쪽)를 참조하여 입력
 '사망'의 경우 원사인을 기준으로 결핵 관련과 결핵 이외 원인에 의한 사망으로 구분

[특기사항]

- (29) 특기사항 : 환자 실거주지, 과거치료약제, 수정·보완 내역, 특기사항 등 신고·보고서 정보 이외 중요 정보 기입

동 서식의 내용은 국가결핵감시체계의 중요한 자료로 활용되며 개인정보는 엄격히 보호됩니다. 협조해주셔서 감사합니다.

결핵 질병 코드

(4쪽/4쪽)

소분류	세분류	세세분류	내용	
A15			세균학적 및 조직학적으로 확인된 호흡기 결핵	
	A15.0	A15.00 A15.01	배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 폐결핵 배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 공동이 있는 폐결핵 배양 유무에 관계없이 가래 현미경 검사로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵	
	A15.1		배양만으로 확인된 폐결핵	
	A15.2		조직학적으로 확인된 폐결핵	
		A15.20 A15.21	조직학적으로 확인된 공동이 있는 폐결핵 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵	
	A15.3	A15.30 A15.31	상세불명의 방법으로 확인된 폐결핵 상세불명의 방법으로 확인된 공동이 있는 폐결핵 상세불명의 방법으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵	
	A15.4		세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내 림프절의 결핵	
	A15.5		세균학적 및 조직학적으로 확인된 후두, 기관 및 기관지의 결핵	
	A15.6		세균학적 및 조직학적으로 확인된 결핵성 흉막염 흉막의 결핵	
	A15.7		세균학적 및 조직학적으로 확인된 일차 호흡기 결핵	
	A15.8		세균학적 및 조직학적으로 확인된 기타 호흡기 결핵	
	A15.9		세균학적 및 조직학적으로 확인된 상세불명의 호흡기결핵	
		A15.90 A15.91	세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 있는 상세불명의 호흡기 결핵 세균학적 및 조직학적으로 확인된 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵	
	A16			세균학적으로나 조직학적으로 확인되지 않은 호흡기 결핵
		A16.0		세균학적으로나 조직학적으로 음성인 결핵
A16.1		A16.10 A16.11	세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 폐결핵 세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 있는 폐결핵 세균학적 및 조직학적 검사를 하지 않은 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵	
A16.2		A16.20 A16.21	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 폐결핵 세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 있는 폐결핵 세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 공동이 없거나 상세불명의 폐결핵	
A16.3			세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 흉곽내 림프절의 결핵	
A16.4			세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 후두, 기관 및 기관지의 결핵	
A16.5			세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 결핵성 흉막염 흉막의 결핵	
A16.7			세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 일차 호흡기 결핵	
A16.8			세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 기타 호흡기 결핵	
A16.9		A16.90 A16.91	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의 호흡기 결핵 세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의, 공동이 있는 호흡기 결핵 세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상세불명의, 공동이 없거나 상세불명의 호흡기 결핵	
A17			신경계통의결핵	
	A17.0		수막결핵	
	A17.1		수막결핵중	
	A17.8	A17.80 A17.81 A17.82 A17.88	기타 신경계통의 결핵 뇌 및 척수의 결핵중 결핵성 수막뇌염 결핵성신경염 기타 신경계통의 결핵	
	A17.9		상세불명의 신경계통의 결핵	
A18			기타 기관의 결핵	
	A18.0	A18.00 A18.01 A18.02 A18.08	뼈 및 관절의 결핵 척추의 결핵 기타 관절의 결핵성 관절염 기타 뼈의 결핵 기타 근골격계의 뼈 및 관절의 결핵, 결핵성 윤활막염, 결핵성 힘줄윤활막염	
	A18.1	A18.10 A18.11 A18.12 A18.13 A18.14 A18.15 A18.16 A18.17 A18.19	비노생식계통의 결핵 신장 및 요관의 결핵 방광의 결핵 기타 비노기관지의 결핵 전립선의 결핵 기타 남자 생식기관의 결핵 자궁경부의 결핵 결핵성 여자골반의 염증성 질환, 결핵성 자궁내막염, 결핵성 난소염 및 난관염 기타 여자 생식기관의 결핵 상세불명의 비노생식기관의 결핵	
	A18.2		결핵성 말초 림프절병증	
	A18.3	A18.30 A18.31 A18.32	장, 복막및장간막림프절결핵 결핵성 복막염 결핵성 장염 후복막 결핵	
	A18.4		피부 및 피하조직의 결핵 · 결핵에서의 눈꺼풀 침범	
	A18.5		눈의 결핵	
	A18.6		귀의 결핵 · 결핵성 중이염	
	A18.7		부신의 결핵 · 결핵성 애디슨 병	
	A18.8	A18.80 A18.81 A18.82 A18.83 A18.84 A18.88	기타 명시된 기관의 결핵 감상선의 결핵 기타 내분비선의 결핵 달리 분류되지 않은 소화기관의 결핵 심장의 결핵, 심근의 결핵, 심내막의 결핵, 심낭막의 결핵 비장의 결핵 기타 부위의 결핵	
	A19			출혈 결핵
		A19.0		하나로 명시된 부위의 급성 출혈 결핵
		A19.1		여러 부위의 급성 출혈 결핵
		A19.2		상세불명의 급성 출혈 결핵
		A19.8		기타 출혈 결핵
	A19.9		상세불명의 출혈 결핵	
	U88			다약제내성 결핵
		U88.0		광범위약제내성 결핵

결핵 진료지침 개정위원회



대한결핵 및 호흡기학회



질병관리본부

비매품



9 788968 380938

ISBN 978-89-6838-093-8