

Korean Guidelines for Tuberculosis

결핵 진료지침

2011.

결핵 진료지침 개발위원회
질병관리본부

Korean Guidelines for Tuberculosis
First edition, 2011
Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis
Korea Centers for Disease Control and Prevention

발간등록번호 11-135-2159-0000-49-01
ISBN 978-89-93016-63-9

[비매품]

본 결핵 진료지침은 다음 학회 및 단체의 승인을 받았다.



대한결핵 및 호흡기학회
The Korean Academy of
Tuberculosis and Respiratory Diseases



대한소아과학회
The Korean Pediatric Society



대한감염학회
The Korean Society of Infectious Diseases



한국소아감염병학회



대한병원감염관리학회
Korean Society for Nosocomial Infection Control



대한영상의학회
The Korean Society of Radiology



대한진단검사의학회
The Korean Society for Laboratory Medicine



대한흉부영상의학회
KOREAN SOCIETY OF THORACIC RADIOLOGY



대한의학회
Korean Academy of Medical Sciences

NECA 한국보건의료연구원



질병관리본부
KOREA CENTER FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION



결핵연구원
THE KOREAN INSTITUTE OF TUBERCULOSIS

추천사

대한결핵 및 호흡기학회는 1952년에 첫 학회지를 발간한 이후 우리나라 결핵 퇴치를 위한 학술활동을 지속해오고 있습니다. 일선 진료 현장에서 결핵환자들을 진료하는 의사들에게 도움을 주기 위하여 1966년에 결핵의 진단과 치료에 관한 첫 지침서를 발간하였고 이후 2005년까지 4차례 걸쳐 결핵 진료지침을 개정하여 발행한 바 있습니다.

그동안 결핵의 진단과 치료에 있어서 많은 발전이 있었으며, 우리나라 결핵 진료 환경도 많이 변화하여 대부분의 결핵환자들이 민간 병원에서 진료를 받게 됨에 따라 결핵환자 관리 문제가 새롭게 대두되고 있습니다. 최근 질병관리본부에서는 민간-공공 협력사업(private-public mix, PPM)을 통하여 민간 병원에서 치료받는 결핵환자들의 관리를 지원하고 있습니다. 또한 우리나라의 조속한 결핵퇴치를 위해서 접촉자검진과 잠복결핵감염 치료가 강조되고 있습니다.

이에 민간과 공공을 아우르는 우리나라 표준 결핵진료 및 관리지침의 개발 필요성이 대두되어 결핵 유관학회들과 질병관리본부가 합동으로 결핵 진료지침을 개발하게된 것은 매우 의미 있는 일입니다.

특히 대한결핵 및 호흡기학회가 단독으로 개발하여 발표한 기존의 결핵 진료지침에서는 포함되지 않았던 소아 청소년 결핵과 환자관리 부분이 포함되었고 주요 사안들에 대해 근거 중심의 권고안을 제시하였다는 점에서 이번 결핵 진료지침은 보다 발전된 지침이라고 생각합니다.

지침 개발에 참여한 결핵 유관학회 선생님들의 노고에 감사드리며 특히 애써주신 대한결핵 및 호흡기학회 회원들과 결핵연구회 선생님들께 감사드립니다. 또한 진료지침 개발을 후원해 주신 질병관리본부 관계자분들께도 감사드립니다.

아무쪼록 새롭게 개발된 결핵 진료지침이 일선에서 결핵환자들을 진료하시는 선생님들께 큰 도움이 되기를 바랍니다.



대한결핵 및 호흡기학회 이사장
문 화 식

인사말

우리나라는 1962년부터 국가결핵관리체계를 구축하여 전국 보건소를 중심으로 결핵예방, 환자발견, 등록관리 및 치료사업 등을 체계적으로 실시하게 되었고 아울러, 경제성장에 따른 주거 위생과 영양 상태의 개선, 전국민 의료보험 도입에 따른 의료 접근도의 향상 등으로 빠른 속도로 환자가 감소하는 등 많은 성과가 있어 왔습니다.

그러나, 2000년 이후 결핵환자 감소속도가 둔화되고 다제내성 결핵환자 증가, 중·고등학교를 중심으로 한 소집단 결핵의 산발적발생과 OECD가입국가 중 환자 발생률과 사망률에 대한 부담이 큰 상황이 지속되어 새로운 국가결핵관리체계가 요구됨에 따라 그 간 학계, 의료계를 비롯하여 WHO 등 많은 전문가의 자문을 거쳐 2008년 결핵퇴치 2030계획을 수립하였고, 2011년에 결핵조기퇴치 New2020plan을 수립하고 결핵퇴치 원년으로 선포하여, 국가가 총력을 기울여 결핵퇴치사업을 추진 중에 있습니다.

결핵조기퇴치사업의 성공적 수행을 위해서는 무엇보다 치료성공율의 제고가 우선되어야 하며 이를 위해서는 표준화된 진단 및 치료방법이 기본이 되어야 합니다. 그간 일선결핵지침이 국가 결핵관리지침과 대한결핵 및 호흡기학회의 지침으로 이원화됨으로 인해 일선의료기관에서 혼란이 있고, 결핵예방법 개정에 따라 결핵환자 지원을 위한 사업추진 매뉴얼과 표준화된 진단 및 치료지침제작의 필요성이 더욱 필요하게 되었습니다.

이에 따라, 「대한결핵 및 호흡기학회」를 주축으로 「대한감염학회」, 「한국소아감염병학회」, 「대한소아과학회」, 「대한에이즈학회」, 「대한진단검사의학회」, 「병원감염관리학회」, 「한국보건의료연구원」, 「대한의학회」 등의 학회에서 추천받은 전문가들로 구성된 「결핵진료지침개발위원회」에서 1년 여의 각고 끝에 우리나라의 의학적, 보건학적 실정을 반영하여 제작한 근거중심의 지침을 이번에 발간하게 되었습니다.

동 지침은 결핵환자에 대한 진단 및 치료, 재치료 및 약제내성결핵의 치료, 특수상황에서의 결핵치료, 소아청소년 결핵 및 잠복결핵감염 등을 수록하고 있으며, 근거수준과 권고수준을 나누어 설명하고 지침의 근거가 되는 자료를 수록하여 치료에 도움이 되도록 하였습니다.

결핵진료지침이 「결핵으로부터 자유로운 대한민국」을 만드는데 크게 기여될 것으로 믿어 의심치 않으며, 그동안 동 지침서 발간을 위해 노력해 주신 「결핵진료지침개발위원회」와 지침을 인증해 주신 학회 및 관계기관 등 도움 주신 모든 분께 감사드립니다.



2011년 5월
질병관리본부장
이 종 구

차례

머리말 1

결핵 진료지침 개발참여 연구자 명단 6

약어 목록(List of abbreviation) 9

결핵 진료지침 요약 10

I. 결핵의 진단	23
1. 결핵의 증상	25
2. 흉부 X선 검사	27
3. 미생물학적 진단	29
3.1. 항산균 도말 검사	29
3.2. 항산균 배양 검사	31
3.3. 결핵균 핵산증폭검사	32
3.4. 약제 감수성 검사	34
3.4.1. 전통적인 방법	34
3.4.2. 신속내성검사	35
4. 조직학적 진단	37
5. 기타 검사	38
5.1. 흉부 전산화 단층 촬영	38
5.2. 면역학적 진단 (결핵감염검사)	39
5.2.1. 투베르쿨린 검사	39
5.2.2. 인터페론감마 분비검사	40

6. 폐결핵의 진단 과정	42
6.1. 도말 양성 폐결핵의 진단 과정	42
6.2. 도말 음성 폐결핵의 진단 과정	42

II. 결핵의 치료 45

1. 항결핵제	47
2. 결핵 치료의 원칙	56
3. 결핵 초치료	57
3.1. 초치료 처방	57
3.2. 치료 중 경과 관찰	58
3.2.1. 치료 전 검사	59
3.2.2. 추구 검사	59
3.2.3. 치료 중단 시 대처방법	61
3.2.4. 치료 종료	62
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법	64

III. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료 69

1. 결핵의 재치료(retreatment)	71
1.1. 재발 결핵의 치료	71
1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료	72
2. 단일 약제내성 결핵의 치료	74
3. 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 결핵의 치료	76
4. 광범위 약제내성 결핵의 치료	79

IV. 특수 상황에서의 결핵 치료 83

1. 임신 및 모유 수유 시의 결핵 치료	85
2. 간 질환 환자의 결핵 치료	87
3. 신부전 환자의 결핵 치료	89

V. 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵	91
1. HIV 감염인의 결핵 치료	94
1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자	94
1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인	94
1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용	95
1.4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)	96
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염	99
2.1 잠복결핵감염의 진단	99
2.2 잠복결핵감염의 치료	99
VI. 폐외 결핵	101
1. 폐외 결핵의 특징	103
2. 결핵성 흉막염	106
3. 기관지 결핵	109
4. 림프절 결핵	111
5. 결핵성 수막염	114
6. 복부 결핵	117
7. 속립성 결핵	119
8. 골 및 관절 결핵	120
9. 비뇨생식기 결핵	122
10. 결핵성 심낭염	123
VII. 소아 청소년 결핵	125
1. 소아 및 청소년 결핵의 특징	127
2. 소아 청소년 결핵의 진단	130
3. 소아 청소년 결핵의 치료	135
4. 소아 청소년 잠복결핵감염	141
5. 비씨지(BCG) 접종	150

VIII. 잠복결핵감염	155
1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황	157
2. 잠복결핵감염 진단의 적응증과 진단 방법	159
3. 잠복결핵감염 치료대상자 선정	164
4. 잠복결핵감염의 치료	169
5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료	174
IX. 환자 관리	181
1. 결핵환자 신고	183
2. 접촉자 검진(contact investigation)	183
3. 환자 관리	190
4. 의료기관에서의 결핵관리	192
부록	197
1. 비결핵항산균 폐질환	199
2. 우리나라의 결핵 현황(역학)	208
3. 국가 결핵관리 사업	214
4. 결핵 환자 신고 서식	218

머리말

결핵은 인류에게 가장 많은 고통을 주고 있는 전염병으로 세계 보건기구(WHO)의 자료에 따르면 전 세계 인구의 1/3이 결핵균에 감염되어 있으며 2009년 한 해 동안 약 940만 명의 결핵환자가 발생하였다.

우리나라의 경우 과거에 비하여 결핵환자가 많이 감소하였으나 여전히 가장 중요한 전염병으로 2010년 한해 동안 36,305명의 새로운 결핵환자가 신고되어 OECD 참여 국가 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이는 불명예를 안고 있다.

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

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 있다.

우리나라는 질병관리본부에서 결핵관리 지침을 개발하여 보급하고 있으며 대한 결핵 및 호흡기학회에서 2005년까지 4차에 걸쳐 우리나라 현실에 맞는 결핵 진료지침을 개발하여 발표한 바 있다.

이후 결핵의 진단 방법에 있어서 액체배지를 이용한 결핵균 배양과 분자생물학적 진단방법 등이 임상에 도입되고 치료에 있어서는 다제내성 결핵과 광범위 약제내성 결핵에 대한 관심이 증대되었고, 결핵의 발병예방을 위한 잠복결핵감염의 치료가 강조되고 있다. 또한 대부분의 결핵환자가 민간 의료기관에서 치료받게 됨에 따라 이들 환자들이 항결핵제들을 꾸준히 복용할 수 있도록 관리하는 것이 필요하게 되었다.

본 진료지침은 기존의 결핵관련 지침들과 최근의 연구결과들을 토대로 우리나라의 현실에 가장 적합한 결핵 진료 및 관리 방법을 제시하고자 하였다. 진료지침 개발의 목적은 일선 진료현장에서 환자를 진료할 때 부딪히는 일반적인 상황에 대하여 과학적 근거가 있는 보편적인 표준 진료행위를 제시함으로써 의사와 환자의 판단을 도와주기 위함이다. 그러므로 개개 환자에 대한 진료행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정하여야 하며 본 지침이 결핵환자를 진료하는 의료인의 의료 행위를 제한하는 기준이 되어서는 안 된다.

1. 결핵 진료지침 개발위원회

우리나라의 현실에 맞는 근거 중심의 결핵 진료지침을 민간과 공공 합동으로 개발하기 위해 2010년 2

월 대한 결핵 및 호흡기학회, 대한 감염학회, 한국 소아감염병학회, 대한 진단검사의학회, 대한 흉부영상 의학회, 질병관리본부, 대한 결핵협회 결핵연구원, 한국 보건의료연구원에서 추천 받은 전문가들로 결핵 진료지침 개발 위원회를 구성하고 지침 개발의 모든 과정에 관여하였다.

2. 진료지침의 대상 및 범위

본 진료지침은 진료 현장에서 결핵환자를 진료하고 관리하는 의료진을 대상으로 하였다.

본 지침의 범위는 결핵의 진단, 치료, 예방, 폐외 결핵, 소아청소년 결핵 그리고 환자 관리 등 결핵 환자의 진료와 관리에 모든 영역들에 대해서 권고안을 제시하였다.

3. 진료지침 개발 방법

결핵 진료지침 개발위원회에서 수집한 28개의 국내외의 결핵관련 지침들을 임상 진료지침의 방법론적 질 평가 도구인 Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) 방법으로 그 내용의 충실성을 평가하여 가장 수준이 높고 우리나라 현실에 적합한 7개의 지침을 주요 참고지침으로 선정하였다.

1. 결핵 진료지침(결핵 및 호흡기학회, 2005)
2. 결핵 관리지침(질병관리본부, 2010)
3. Treatment of tuberculosis (ATS, 2003)
4. Canadian tuberculosis standard (2007)
5. NICE guideline (Clinical diagnosis and management of tuberculosis, 영국, 2006)
6. Treatment of tuberculosis (WHO, 2009)
7. International standard for tuberculosis care (TBCTA, 2006)

주요 참고지침을 중심으로 기존의 국내외의 결핵 진료지침들과 최근의 연구 결과들을 토대로 우리나라의 현실에 맞게 수용 개작(adaptation)하는 방법으로 진료지침을 개발하였다.

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 나타낸다. 이번 지침에서 채택한 근거수준과 권고수준의 결정방법은 미국흉부학회(ATS)에서(주요 참고지침 3) 채택한 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)의 권고 방법을 따랐다.

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 the recommendation)

A. 일반적으로 권고한다(하여야 한다)(Preferred: should generally be offered).

B. 대체 방법으로 고려한다(Alternative: acceptable to offer).

C. 일반적 또는 대체 방법으로 권고된 방법을 쓸 수 없을 경우 (고려)할 수 있다

(Offer when preferred or alternative regimens cannot be given).

D. 일반적으로 권고하지 않는다(Should generally not be offered).

E. 절대로 권고하지 않는다(Should never be offered).

5. 근거 및 권고 수준의 결정

결핵환자 진료에서 논란이 되는 주요 이슈들에 대해서 주요 참고지침들을 중심으로 문헌 검색과 전문가 회의를 통하여 우리나라 현실에 맞는 권고안을 도출하였다. 일반적으로 이견이 없다고 받아들여지는 사항에 대해서는 근거와 권고 수준을 제시하지 않았다. 근거 및 권고 수준이 지침마다 차이가 있거나 전문가들 사이에 의견의 일치를 볼 수 없는 경우에는 전문가 회의에서 논의와 투표로 근거 및 권고 수준을 결정하였다.

6. 세부 위원회 구성

진료지침의 집필을 원활히 하기 위하여 7개의 주제로 나누고(진단, 치료, 약제내성 결핵의 치료, 소아 청소년 결핵, 잠복결핵감염, 폐외 결핵, 환자 관리), 각 주제별로 전문가들로 구성된 세부 위원회를 구성하였다. 각 세부 위원회는 주제별로 집필 항목들을 선정하고 각각에 대해 집필위원들을 추천 받아 지침의 집필을 위촉하였다.

7. 집필 매뉴얼 작성 및 집필

지침 개발위원회 회의를 통하여 각 주제별로 집필의 분량과 집필 방법에 대한 매뉴얼을 작성하였다. 집필 방법으로는 각 세부 항목별로 권고 요약, 본문, 참고문헌의 순서로 하였다. 각 세부 위원회별로 세부 위원장 주도하에 집필위원이 집필한 각 세부 항목의 내용에 대한 토론과 교정을 통하여 세부 위원회 초안을 작성하였다.

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

지침의 편집은 세부위원장들을 중심으로 구성된 편집위원회에서 하였다. 편집위원회에서는 각 세부 위원회에서 제출한 지침 초안의 내용 검토, 중복성 검토, 용어 정리 등을 시행하였다. 잠복결핵감염의 치료와 같이 논란이 되는 이슈는 관련 전문가들이 참여하는 전문가 회의를 개최하여 일관성이 있는 권고안을 도출하였다. 전문가들 사이에 의견이 일치되지 않을 때는 토론을 통하여 다수의 의견으로 합의안을 도출하였다.

진료지침의 부록으로 결핵 환자 진료에 도움이 되는 비결핵항산균 폐질환, 우리나라의 결핵현황, 국가 결핵사업 및 결핵 환자 신고 서식을 수록하였다.

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

8. 외부 전문가 검토 및 공청회

결핵 진료지침 개발에 참여하지 않으면서 일선에서 결핵환자를 진료하고 있는 전문가들에게 외부 전문가 검토위원을 위촉하고 지침의 초안의 검토를 의뢰하였다. 그리고 결핵 유관학회, 단체 및 기관들을 초청하여 공청회를 개최하였다.

외부 전문가 검토위원들의 의견과 공청회에서 지적된 사항들에 대해 내부적인 의견 수렴과 보완을 거쳐 지침 최종안을 만들었다.

9. 결핵 진료지침의 승인 및 홍보

지침 최종안에 대해 결핵 유관학회 및 단체의 승인을 얻었으며 인쇄하여 일선 진료현장에 배포하여 환자 진료에 참고하도록 하고, 인터넷(임상진료지침 정보센터(<http://www.guideline.or.kr>))에 등재하여 홍보할 예정이다.

10. 향후 연구 과제 및 지침 갱신

본 진료지침을 개발하면서 외국에서는 이미 채택되어 사용되고 있으나 우리나라의 현실적인 여건으로 국내에서는 아직 보편적으로 사용되지 않거나 자료가 부족하여 근거 중심의 권고를 제시하기 어려운 부분은 제외하였다. 대표적인 예로는 직접감시하 복약요법(Directly observed therapy: DOT), 간헐 치료(intermittent therapy), 고정용량 복합제제(fixed dose drug combination) 등이 있다. 향후 이러한 부분에 대한 추가적인 연구와 이를 기초로 지침을 갱신할 예정이다. 또한 일선 진료현장에서 본 지침을 적용하는 과정에서 제기되는 문제점들을 수렴하고 새로운 연구결과들을 토대로 본 지침의 미진한 부분을 보완하여 3~5년 간격으로 지침을 갱신할 예정이다.

11. 지원

본 지침은 2010년도 국민건강증진기금 민간경상보조사업의 지원으로 이루어졌다. 지침 개발에 참여한 지침개발 위원 및 집필 위원들은 정부기관, 제약회사, 병원 단체 및 다른 이익단체의 영향을 받지 않았다.

2011년 4월

결핵 진료지침 개발위원회, 질병관리본부

결핵 진료지침 개발 참여 연구자 명단

연구 책임자: 박재석(단국대학교 의과대학)

대한 결핵 및 호흡기학회

강영애 (연세대학교 의과대학)

권오정 (성균관대학교 의과대학)

김도형 (단국대학교 의과대학)

김영균 (가톨릭대학교 의과대학)

나주옥 (순천향대학교 의과대학)

박이내 (인제대학교 의과대학)

이세원 (서울대학교 의과대학)

이현경 (인제대학교 의과대학)

전두수 (부산대학교 의과대학)

최재철 (중앙대학교 의과대학)

고원중 (성균관대학교 의과대학)

권용수 (전남대학교 의과대학)

김양기 (순천향대학교 의과대학)

김주상 (가톨릭대학교 의과대학)

류연주 (이화여자대학교 의과대학)

심태선 (울산대학교 의과대학)

이승현 (인제대학교 의과대학)

임재준 (서울대학교 의과대학)

정기환 (고려대학교 의과대학)

한민수 (을지대학교 의과대학)

대한 감염학회

김성한 (울산대학교 의과대학)

이동건 (가톨릭대학교 의과대학)

한국소아감염병학회

김남희 (인제대학교 의과대학)

김예진 (성균관대학교 의과대학)

오성희 (한양대학교 의과대학)

이수영 (가톨릭대학교 의과대학)

전진경 (연세대학교 원주의과대학)

홍정연 (제주대학교 의과대학)

김동호 (한국원자력 병원)

김종현 (가톨릭대학교 의과대학)

은병욱 (가천의과학대학교)

이택진 (차의과학대학교)

최경민 (관동대학교 의과대학)

대한 에이즈학회

김남중 (서울대학교 의과대학)

한상훈 (연세대학교 의과대학)

대한 진단검사의학회

김창기 (결핵연구원)

신희봉 (순천향대학교 의과대학)

대한 흉부영상의학회

이경원 (서울대학교 의과대학)

한대희 (가톨릭대학교 의과대학)

대한 병원감염관리학회

기현균 (건국대학교 의과대학)

전혜영 (아주대학교병원)

대한류마티스 학회

곽승기 (가톨릭대학교 의과대학)

박민찬 (연세대학교 의과대학)

박성환 (가톨릭대학교 의과대학)

주지현 (가톨릭대학교 의과대학)

차훈석 (성균관대학교 의과대학)

대한 소화기학회

임종필 (서울대학교 의과대학)

홍경섭 (서울대학교 의과대학)

질병관리본부

조은희

대한 결핵협회 결핵연구원

김희진

한국 보건의료연구원

김수영 (한림대학교 의과대학)

외부 전문가 검토위원

공석준 (국립 목포병원 원장)

김정수 (전북대학교 의과대학 전북대학교병원 소아청소년과)

백경란 (성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과)

이재호 (서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 호흡기내과)

민경준 (중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 신경정신과, 대한의학회 임상진료지침 전문위원)

장철훈 (부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 진단검사의학과)

조영수 (서울특별시 서북병원 흉부내과)

간사

김현정 (대한 결핵협회 결핵연구원)

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)
모시플록사신(moxifloxacin, Mfx)
오픈록사신(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 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 사진 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(II D).
- 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 사진과 비교하여 보아야 한다(II A).
- 흉부 X선 사진에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(III A).

3. 미생물학적 진단

- 폐결핵이 의심되는 환자는 가능하면 객담을 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA).
- 항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성결과는 24시간 이내에 보고하여야 한다(III A).
- 항산균 배양 검체는 고체배지와 액체배지에 각각 접종하여야 한다(II A).
- 배양검사서 항산균 증식이 확인되면 신속하게 결핵균과 비결핵항산균 감별검사를 시행하여 결과를 보고하여야 한다(III A).
- 결핵균 핵산증폭검사는 다음과 같은 경우에 권고한다.
 - 폐결핵이 의심되나 도말검사가 음성일 때(III A).
 - 항산균 도말 검사가 양성이지만 비결핵항산균의 가능성이 있을 때(III A).
- 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).

- 다제내성 결핵이 의심되는 경우 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하는 것을 권고한다(III A).

4. 조직학적인 진단

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

5. 기타 검사

- 도말음성 폐결핵의 경우 단순 흉부 X선 검사로 활동성 여부를 판단하기 어려울 때 전산화 단층촬영 (computed tomography, CT)을 고려한다(III B).
- 결핵과 다른 원인 질환의 감별이 어려울 때 흉부 CT를 고려한다(III B).

II. 결핵의 치료

1. 결핵 초치료

- 결핵 초치료의 표준처방은 2HRZE/4HR(E) 이다(III A).
- 약제감수성 검사 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2 개월 후부터 에 탐부톨의 중단을 고려한다(III B).
- 결핵 초치료 환자에서 치료 시작 시 흉부 X선에서 공동이 있고 치료 2개월 후 시행한 객담 배양 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 3개월 연장을 고려한다(III B).
- 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, 가임 여성의 경우 임신 여부를 확인하여야 한다(III A).
- 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).
- 흉부 X선 검사 단독으로 치료 반응을 평가하지 않는다(II).

2. 결핵 치료 중 부작용의 발생시 대처방법

- 증상의 유무와 관계없이 간효소 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. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료

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).

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).

3. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료

- 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 12개월 간 치료하는 것을 고려한다(III B).

4. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료

- 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).

5. 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 결핵의 치료

- 다제내성 결핵은 경험이 많은 전문가가 치료하는 것을 권고한다(III A).
- 약제내성이 없을 것으로 추정되는 항결핵제를 4 가지 이상 동시에 사용하여야 한다(III A).
- 항결핵제를 선정할 때 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).
- 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우 병변의 수술적 제거를 권고한다(III A).
- 다제내성 결핵의 수술적 치료는 약물 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행해야 한다(III A).
- 수술로 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12-24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다(III A).

6. 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. 특수 상황에서의 결핵 치료

1. 임신 및 수유 시 결핵 치료

- 결핵 치료 전 가임 여성은 임신 여부를 확인하여야 한다(III A).
- 임신한 결핵환자의 초치료 시 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드의 표준치료 (2HREZ/4HR(E)) 또는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 치료(9HRE)를 권고한다(III A).
- 일차 항결핵제로 치료하는 산모는 모유 수유를 중단할 필요가 없으며 이소니아지드 사용 시에는 피리독신을 같이 복용하여야 한다(III A).

2. 간 질환 환자의 결핵 치료

- 간손상이 심하지 않은 만성 간질환이 있는 결핵 환자는 9개월간 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로 치료하면서(9HRE) 간기능을 정기적으로 주의 깊게 관찰할 수 있다(III B).
- 중증 간질환이 있는 결핵 환자는 간독성이 없는 에탐부톨, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린 등을 18-24개월 정도 사용할 수 있다(III B).

3. 신부전 환자의 결핵 치료

- 신기능 저하가 있는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 프로치온아미드, 파스 및 목시플록사신은 용량 조절 없이 사용가능하며 기타 약제의 경우 투약 간격을 늘려 투여한다(III A).
- 투석 중인 환자는 모든 항결핵제를 투석 직후 투여한다(III A).

V. 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵

1. HIV 감염인의 결핵 치료

- HIV에 감염인에서 발생한 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 사람에서의 결핵 치료와 동일하다(IA).
- HIV에 감염인에서 결핵이 진단되었을 경우에는 즉시 결핵치료를 시작한다(IA).
- 결핵이 진단된 HIV 감염인에서 항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4 림프구수 $<200/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2~4 주 후에 ART를 시작하고(IA), CD4 림프구수 $200\text{--}500/\text{mm}^3$ 의 경우(IA)와 CD4 림프구수 $>500/\text{mm}^3$ 의 경우(IIIB)에는 결핵 치료 8 주 이내에 ART를 시작 하는 것을 권고한다.
- ART를 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 결핵을 치료할 때에는 항레트로바이러스 약제와 항결핵제들 사이에 약제 상호 작용 및 각 약제의 부작용 발생에 주의해야 하며, 따라서 이에 대한 경험이 많은 감염내과 전문의와 상의하여야 한다(IIA).
- 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)가 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 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)을 진단하기 위해 인터페론감마 분비검사(interferon gamma releasing assay, IGRA) 혹은 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)를 시행하여야 한다(IIA).
- TST에서 5 mm 이상의 경결을 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 활동성 결핵이 아니고 결핵의 과거력이 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다(IA).
- LTBI에 대한 치료법으로 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 리팜핀 4개월 요법도 고려할 수 있다(IIIB).

VI. 폐외 결핵

- 폐외 결핵의 진단을 위해 조직 검사를 시행할 때 검체를 멸균 식염수에 담아 항산균 배양검사를 의뢰하여야 한다(IIA).
- 폐외 결핵의 치료기간은 폐결핵과 동일하게 6개월 단기치료를 권고하나 결핵성 수막염과 골 및 관절 결핵은 9-12개월 치료를 권고한다(IIA).
- 결핵성 수막염과 결핵성 심낭염에서는 스테로이드 보조요법을 권고한다(IA).

1. 결핵성 흉막염

- 일측성 흉수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 흉막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIA).
- 결핵성 흉막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양 검사를 시행해야 한다(IIA).
- 림프구가 우세 염증세포인 삼출성 흉수에서 흉수 adenosine deaminase (ADA) 검사를 권고한다(IIA).
- 결핵성 흉막염 환자에서 흉수의 배액이 반드시 필요한 것은 아니지만, 흉수의 양이 많아 호흡곤란이 심하거나 방형성 흉수가 있는 환자에서 증상의 조기 완화와 치료 종료 후 흉막 비후를 감소시키기 위해 흉수의 배액과 섬유용해제를 사용할 수 있다(IIIC).

2. 기관지 결핵

- 기관지 결핵에서 기관지 협착의 예방을 위해 조기 진단과 치료가 가장 중요하다.
- 모든 기관지 결핵 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(III), 주기관지를 침범하여 기관지 협착이 발생하였을 때 폐기능의 장애가 심각할 것으로 예상되고 기관지 협착의 발생 가능성이 높은 소견을 보일 경우 기관지 협착을 예방하기 위해 스테로이드를 투여할 수 있다(IIIC).
- 기관지 협착이 진행된 환자에서 증상과 폐기능의 개선을 위해 중재시술을 고려한다(IIIB).

3. 림프절 결핵

- 림프절에서 얻은 검체에 대해 병리검사와 함께 항산균 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.
- 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 시행할 수 있다

(IIIC).

4. 결핵성 수막염

- 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 ml 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA).
- 결핵성 수막염의 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액에서 결핵균 핵산 증폭검사를 권고한다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사도 낮은 민감도로 인하여 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고하지 않는다(IIID).
- 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제의 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIA)

5. 기타

- 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검을 고려한다(IIIB).
- 골 및 관절 결핵 치료 중 약제에 반응이 없고 감염이 진행하는 증거가 있거나, 신경손상 증상이 있으면 수술을 고려한다(IIIB).

VII. 소아 청소년 결핵

1. 소아 청소년 결핵의 진단

- 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 지속되는 기침을 보이는 경우 결핵의 가능성을 의심하여야 한다(IIIA).
- 성인 활동성 결핵 환자와의 접촉 여부를 반드시 확인하여야 한다.
- 성인에 비해 결핵균 검출률이 낮기 때문에 흉부 X선 검사는 소아 결핵 진단에 필수적인 검사이지만(IA), 흉부 X선 검사 단독으로 소아 폐결핵을 진단하지 않으며 흉부 X선 소견만으로 치료 반응을 평가하는 데는 주의하여야 한다.
- 폐결핵이 의심되지만 흉부 X선 소견이 모호한 경우에는 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다(IIIB).
- 소아 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 적극적으로 시행하여야 한다(IIIA).

2. 소아 청소년 결핵의 치료

- 소아 결핵환자는 성인 결핵환자와 접촉력이 있는 경우가 많으므로 감염원이 약제내성 결핵이 아닌지 반드시

시 확인하여야 한다(III A).

3. 소아 청소년 잠복결핵감염

- LTBI 검사는 활동성 결핵환자와 접촉력이 있거나 면역저하와 같이 결핵 발병의 위험성이 큰 사람들에게 한하여 시행한다(II A).
- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(II E).
- TST 판독 시 과거 1세 이전에 시행한 비씨지 접종 여부는 고려하지 않으며 경결이 10 mm 이상이면 양성으로 판독한다.
- 18세 이하의 연령에서 잠복결핵감염 치료는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법을 고려할 수 있다(II B).

4. 비씨지(BCG) 접종

- 생후 1개월 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, HIV 감염, 임신, TST 양성자에서는 비씨지 접종을 시행하지 않는다.
- 심한 피부 질환, 발열, 중등도 이상의 급성 질환, 영양 장애가 있을 경우 비씨지 접종을 연기한다.
- 접종 방법 중에서 피내 주사가 접종량이 일정하고 정확하며, 효과도 좋은 가장 신뢰할 수 있는 방법이다(II A)
- 접종 방법으로 비씨지 용액 0.05 ml (1세 이후 0.1 ml)를 삼각근 부위 피내에 주사하여 5-7 mm의 팽진이 형성되도록 한다.
- 광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응이며 대부분 자연 치유되며 일반적으로 억제투여는 권고하지 않는다. 그러나 경우에 따라 배농 또는 절제를 고려한다(II B).

VIII. 잠복결핵감염(LTBI)

1. 잠복결핵감염의 진단

- LTBI 검사는 전염성 결핵 환자의 접촉자, 결핵 발병의 위험이 높은 군, 결핵감염의 위험성이 높은 의료인에 서 시행하며 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 권고하지 않는다.
- 과거에 활동성 결핵 혹은 LTBI로 치료한 환자 혹은 LTBI 검사 양성으로 확인되었던 자에서 LTBI 검사는 유 용하지 않으므로 시행하지 않는다.
- LTBI는 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI 검사로 진단한다.
- 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취, 진찰, 흉부 X선을 촬영하며, 결핵이 의심되는 증상 및 흉부 X선 소 견이 있으면 세균학적 검사 등 추가 검사를 시행한다.
- 정상면역인에서는 TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만(IA), IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2 단계 검사도 사용 가능하다(IIIB).
- TST 양성 기준은 비씨지 접종력, 기저면역상태와 무관하게 경결의 크기 10 mm 이상이다. 단 HIV 감염자 에서는 예외로 5 mm 이상을 양성으로 판정한다.
- 면역억제자에서는 TST 단독, IGRA 단독, 혹은 두 검사 병합법 모두 사용할 수 있으며, 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다.
- 결핵 발병 고위험군에서 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우 LTBI 검사 없이 LTBI로 진단한다.

2. 잠복결핵감염 치료대상자 선정

1) 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 **시행한다**.
 - HIV 감염자(IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIIB)
 - 최근 2년 내 감염이 확인된 경우
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 **고려한다**.
 - 규폐증(II)
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(IIIB)
(15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIIB)
 - 당뇨병(IIIB)

- 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(IIIa)**.
 - HIV 감염자
 - 장기이식 후 면역억제제 복용중인 자
 - 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

2) 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

- LTBI 검사 결과와 무관하게 (접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
 - HIV 감염자(IIIa)
- 첫 TST가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8-10주 후에 TST 를 반복하여 LTBI 치료지속 여부를 결정한다.
 - 장기이식으로 인해 면역억제제를 복용중인 자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명되면 치료를 시행한다.
 - 35세 미만
 - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIIb)
 - 최근 2년내 감염이 확인된 경우
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자(IIIb)
(15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIIb)
 - 당뇨병(IIIb)
 - 위절제술 혹은 공회장우회술 (jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIIb)

- 규폐증(IIb)

3. 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.
- LTBI 치료 전 기저 혈액검사를 시행하고 간독성의 위험군에서는 규칙적으로 혈액검사를 시행한다(IIA).
- LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발생한 경우 치료에 사용중인 약제를 포함하여 초치료 표준 처방으로 치료를 시작한다(IIIA).

4. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료

- 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 면역억제자에서의 LTBI 진단 기준을 따른다. TST 및 IGRA 모두 사용가능하며 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성이면 LTBI로 진단한다.
- 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하면 활동성 결핵을 배제한 후 결핵감염 검사 없이 LTBI로 간주하고 치료한다(IIIA).
- 기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF 길항제 치료는 결핵치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나(IIIA), 결핵 치료 반응이 양호하고, 중증 결핵이 아니며 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 TNF 길항제의 시작을 고려할 수 있다(IIIB).
- 기저 검사로 LTBI가 진단되면 LTBI 치료를 시행한다(IIA). 치료 시작 3주 후부터 TNF 길항제 치료 시작을 권고하나(IIIA), LTBI 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있다(IIIB).
- 과거에 적절하게 항결핵 치료가 완료된 경우에는 새로운 결핵감염이 의심되지 않는 한 LTBI 치료는 시행하지 않는다(IIIA).
- LTBI의 치료법은 일반 LTBI 치료 대상자들과 동일하다.
- TNF 길항제 사용 중 결핵 발병 여부를 세심히 관찰하여야 한다(IIA).
- TNF 길항제 사용 중 전염성 결핵환자와 접촉 시 활동성 결핵 및 LTBI (기저검사가 음성인 경우)에 대한 검사를 하여야 한다(IIA).

- TNF 길항제 사용 중 접촉자 검진은 면역억제환자에 준하여 시행한다. TST 음성인 경우 8-10주 후에 TST 반복시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다.
- TNF 길항제 사용 중 결핵이 발생하면 TNF 길항제 치료를 중지하고 결핵치료를 시행한다(III A). 항산균 양성이면 반드시 약제감수성 검사를 시행한다.
- TNF 길항제 사용 중 결핵이 발생한 경우 결핵치료 종료 후 TNF 길항제를 다시 사용하는 것을 고려한다(III B). 결핵 치료 반응이 양호하거나 약제 감수성임이 확인되면 집중치료기 이후부터 TNF 길항제를 재사용 할 수 있다(III C).

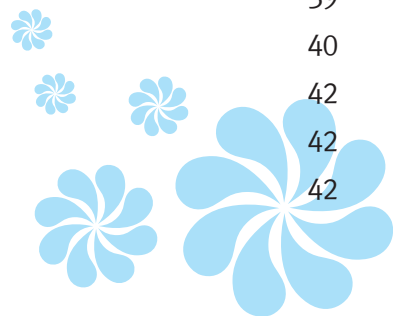
IX. 환자 관리

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 결핵 정보통합관리시스템(TBnet)에 직접 신고하거나 결핵정보관리보고서를 작성하여 팩스로 관할 보건소로 송부하여야 한다.
- 접촉자 검진은 공동이 있거나 객담 결핵균 도말 양성인 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(II A).
- 결핵 환자를 진료하는 의료기관과 의료인은 결핵 환자 관리를 위한 민간-공공 협력(PPM)사업에 협조하여야 한다.
- 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 결핵 환자의 격리 해제를 위해서는 최소 2 주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하고, 추구 객담 도말검사서 음전(negative conversion)이 되어야 한다(III A).
- 의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵 환자라 할지라도 임상 조건이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사서 음전되지 않아도 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리치료 할 수 있다(III B).
- 결핵환자와 접촉이 많은 의료기관 직원들은 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(III A).

I. 결핵의 진단

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 결핵의 증상	25
2. 흉부 X-선 검사	27
3. 미생물학적 진단	29
3.1. 항산균 도말 검사	29
3.2. 항산균 배양 검사	31
3.3. 결핵균 핵산증폭검사	32
3.4. 약제 감수성 검사	34
3.4.1. 전통적인 방법	34
3.4.2. 신속내성검사	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	39
5.2.2. 인터페론감마 분비검사	40
6. 폐결핵의 진단 과정	42
6.1. 도말 양성 폐결핵의 진단 과정	42
6.2. 도말 음성 폐결핵의 진단 과정	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 방법들을 종합하여 진단하게 된다. 따라서 결핵의 진단에 도움이 되는 흉부 X선 검사, 항산균 도말검사, 배양검사, 약제 감수성 검사들을 살펴보고, 도말 양성 및 도말 음성 폐결핵의 진단방법을 살펴보고자 한다. 이번 단원에서는 성인 폐결핵의 진단을 중심으로 살펴보고 폐외 결핵과 소아 청소년 결핵의 진단은 폐외 결핵과 소아 청소년 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(IIIA).
- 임상 소견상 결핵이 의심되면 결핵의 과거력, 결핵 환자와의 접촉 여부에 대해서 물어 보아야 한다(IIIA).

성인에서의 결핵은 결핵의 침범 부위에 따라 다양한 증상이 나타난다. 초기 결핵의 경우에는 무증상인 경우도 많으며 시간이 지나면서 증상이 발생하게 된다. 폐결핵에서 가장 흔한 증상은 기침이며, 그 외 체중감소, 야간발한(night sweat), 발열, 객혈 등이 발생한다.¹ 호흡곤란은 진행된 결핵이나 흉수를 동반한 경우에 발생하며, 결핵성 흉막염을 제외하고 흉통은 흔하지 않다. 폐결핵에서는 증상뿐만 아니라 증상의 기간 또한 중요하여 증상기간의 정도와 도말 양성의 정도가 관련이 있다.² 따라서, 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 기침 등의 호흡기 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. Brandli 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 사진 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 사진에서 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 약 25% 정도이며 동일한 사진을 동일한 전문가가 3개월 후에 다시 판독했을 때 차이(intra-observer inconsistency)가 20% 정도로 결핵 진단에 제한점이 있다. 따라서 흉부 X선 사진만으로 결핵을 진단하는 데는 주의를 요한다.

폐결핵의 흉부 X선 소견은 일차 결핵(primary tuberculosis)과 이차 결핵(post-primary tuberculosis)이 다르다. 일차 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 첨분절 또는 후분절, 하엽의 상분절에 경계가 불명확한 증가음영으로 나타나며 주위 위성결절들로 파급되고 시간이 지나면서 뚜렷한 결절성 병변으로 진행하며 공동을 형성한다.² 이러한 병변은 치유되면서 병변이 소실되거나 섬유화 또는 석회화를 남길 수 있다.

폐결핵의 흉부 X선 소견은 환자의 면역 상태와 관계가 깊은 것으로 알려져 있다. 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.^{3,4} 폐결핵 환자의 1/3까지 비전형적인 방사선학적 소견을 보일 수 있으며, 초기에 종종 폐렴으로 오인하여 항생제 치료를 하게된다. 흉부 X선 사진에서 폐렴이 의심되어 적절한 항생제 치료를 했음에도 불구하고 흉부 X선 사진에서 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 사진만으로는 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 사진과 비교하여 보아야 하고 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(III A).

과거 결핵 앓은 흉터로 현재 결핵 상태가 아닌 비활동성 결핵(inactive tuberculosis)의 진단은 6개월간 흉부 X선 사진에서 변화가 없으며 객담검사에서 결핵균 음성인 경우로 한다.

참고문헌

1. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. Am J Roentgenol 2008;191:834-44.
2. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. Chest 1996;110:977-84.
3. Korean Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the control of tuberculosis 2005. Seoul.
4. Long R, Ellis E. Introducing the sixth edition of the Canadian Tuberculosis Standards. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007;18:283-4.

3. 미생물학적 진단

1. 항산균 도말 검사

권고요약

- 폐결핵이 의심되는 환자는 가능하면 객담을 3회 채취하여 항산균 도말 및 배양검사를 시행하여야 한다(IA).
- 항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성결과는 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 Ziehl-Neelsen (ZN) 염색과 형광염색으로 구분한다. Carbol-fuchsin을 이용한 ZN 염색은 현미경을 사용하여 1,000배의 배율로 관찰 한다. 형광염색은 auramine O나 rhodamine을 이용한 염색법으로 형광현미경을 이용해 250배 혹은 450배에서 관찰한다. 형광염색은 ZN 염색에 비해 10% 정도 민감도가 높으며 검사자의 업무량이 더 적은 장점이 있어 검사량이 많은 기관에서 사용을 권고한다. 항산균 도말검사의 민감도는 배양과 비교시 25-80% 정도로 낮은 편이나 역학적으로 중요한 전염력이 높은 환자를 신속하게 검출할 수 있는 장점이 있다.¹⁻³

세 개 객담 검체로 검사하였을 경우 첫 객담이 83-87%를 검출하고 두 번째 객담이 10-12%를 더 검출하며 세 번째 객담에서 추가로 3-5%를 검출한다.⁴ 따라서 폐결핵이 의심되는 환자는 가능하면 3개의 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 채담 후 집에서 보관 시에는 냉장보관하며, 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 채담실에서 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(소아 청소년 결핵 단원 참조).

항산균 도말검사는 가능한 빨리 시행하고, 도말 양성결과는 24시간 이내에 통보하여야 한다(IIIA). 결과판정

은 세계보건기구(WHO)방식과 미국질병관리본부(CDC) 방식이 있다. 그런데 도말검사는 결핵균뿐만 아니라 비결핵항산균도 양성으로 나올 수 있으므로⁵ 도말 양성이지만 방사선허학적으로 비결핵항산균 폐질환이 의심될 경우에는 배양검사 결과를 기다리기 전에 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 조기에 결핵균과 비결핵항산균을 감별하여야 한다.

표 1. 항산균 도말검사의 해석 기준 (WHO)

관찰되는 균주의 수 (No. of bacilli observed)				보고
Carbolfuchsin stains (1,000x)	Fluorochrome stain			
	250x	450x	630x	
0 / 100F	0	0	0	No AFB seen (No AFB per 100 fields)
1–9 / 100F				Report exact count (number per 100 fields)
10–99 / 100F	Divide observed count by 10	Divide observed count by 4	Divide observed count by 2	1+
1–10/F				2+
>10/F				3+

표 2. 항산균 도말검사의 해석 기준 (US CDC/CLSI)

관찰되는 균주의 수 (No. of bacilli observed)			보고
Carbolfuchsin stains (1,000x)	Fluorochrome stain		
	250x	450x	
0 / 300F	0	0	No AFB seen
1-2/ 300F	1-2 / 30F	1-2 / 70F	Doubtful Repeat test (Trace)
1-9 / 100F	1-9 / 10F	2-18 / 50F	Rare (1+)
1-9 / 10F	1-9 / F	4-36 / 10F	Few (2+)
1-9 / F	10-90 / F	4-36 / F	Moderate (3+)
>9 / F	>90 / F	>36 / F	Numerous (4+)

2. 항산균 배양 검사

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 비결핵항산균 감별검사를 시행하여 결과를 통보하여야 한다(IIIA).

결핵균 배양검사는 결핵을 확진하기 위한 가장 중요한 검사이다.⁶ 배양검사는 결핵균을 분리, 동정함으로써 1) 결핵을 확진하고, 2) 항결핵제에 대한 약제 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 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 한다.⁷ 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 (bioMérieux)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 있다. 그러나 고체 배지에서만 결핵균이 자라는 경우도 있으므로 배양검사의 민감도를 높이기 위하여 고체배지와 액체배지를 동시에 이용하는 것을 권고한다.

국내 항산균배양 양성 중 비결핵항산균의 비율이 증가하고 있으므로 동정을 통해 배양된 균이 결핵균인지 비결핵항산균인지 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 배양

된 균주를 6개월간 보관하여 약제 감수성검사 등 추가적인 검사에 대비하는 것을 권고한다.

참고문헌

1. Boyd JC, Marr JJ. Decreasing reliability of acid-fast smear techniques for detection of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1975;82:489-92.
2. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:264-8.
3. Gordin F, Slutkin G. The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:1025-7.
4. 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.
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.
6. Long R, Ellis E. Introducing the sixth edition of the Canadian Tuberculosis Standards. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:283-4.
7. Long R. *Canadian Tuberculosis Standards*. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007

3. 결핵균 핵산증폭검사

권고요약

- 폐결핵이 의심되거나 도말검사가 음성일 때 객담에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 권고한다(IIIa).
- 항산균 도말 검사가 양성이지만 비결핵항산균의 가능성이 있을 때 도말 양성검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 실시하여 결핵균인지 확인하는 것을 권고한다(IIIa).

결핵균 핵산증폭검사는 결핵균에만 특이하게 존재하는 핵산(DNA)을 중합효소연쇄반응(polymerase chain

reaction, PCR)을 이용하여 증폭하여 확인하는 분자생물학적 검사이다. 분자생물학검사가 기존의 도말과 배양을 전적으로 대체할 수는 없지만 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧으며, 도말검사보다 높은 민감도를 보이는 등의 장점이 있으므로 유용한 보조검사로 활용될 수 있다.¹ 그러나 결핵균 도말검사에 비해 비용이 많이 들고 제품마다 민감도와 특이도가 다양하므로 기존의 도말과 배양검사를 대체할 수 없고 보조적인 진단 수단으로 이용되어야 한다.

결핵균 핵산증폭검사는 두 경우에 사용할 수 있다. 첫번째로 임상적으로 폐결핵이 의심되거나 객담 도말 결과가 음성인 환자의 기도에서 분비된 검체로 신속하게 결핵 여부를 확인하고자 할 때 권고한다. 하지만, 도말 양성 객담에서 결핵균 핵산증폭검사가 결핵균을 검출하는 민감도와 특이도는 90-100%로 매우 높으나, 도말 음성 객담에서 결핵균 핵산증폭검사의 민감도는 상대적으로 낮다.² 따라서, 폐결핵이 의심되거나 도말 결과가 음성인 환자에서 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 결과가 양성이면 결핵으로 진단할 수 있으나, 결과가 음성일지라도 폐결핵을 진단에서 배제할 수는 없다. 또한 결핵균 핵산증폭검사서 위 양성의 가능성도 있기 때문에 결핵이 의심되지 않는 경우 핵산증폭검사를 시행하는 것은 권고하지 않는다.¹

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 비결핵항산균이 검출되는 경우가 많으므로 도말양성을 보인 검체에서 결핵균 핵산증폭검사가 음성이면 비결핵항산균을 의심할 수 있다(부록. 비결핵항산균 폐질환 단위 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, FDA의 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. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. 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, 2006.

4. 약제 감수성 검사

결핵균은 유전자의 자연돌연변이(spontaneous mutation)에 의해 약제내성이 발생하는데 각 약제별로 10^4 - 10^8 에 하나 정도의 확률로 발생한다.¹ 부적절한 처방이나 복용에 의해 약제내성 변이균이 항결핵제가 있는 병변 내에서 선택적으로 증식하고 이들의 비율이 증가하여 발생하는 내성을 획득내성(acquired resistance) 또는 치료환자 내성이라고 하며, 약제내성 결핵균의 감염으로 발생한 내성을 일차내성(primary resistance) 또는 신환자 내성이라고 한다.

약제내성은 결핵관리에서 가장 중요한 이슈 중 하나이다. 왜냐하면 대부분의 약제내성 결핵은 부적절한 결핵 관리로 인하여 발생하며, 내성결핵은 치료가 힘들고 다른 사람에게 내성결핵균을 전파시킬 수 있기 때문이다.

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).

전통적인 약제 감수성검사는 정해진 농도의 항결핵제가 함유 또는 비함유된 배지에 배양된 결핵균을 접종하여 결핵균이 자라는 양상을 보고 약제내성 여부를 판정하는 방법으로 비율법(proportion method), 절대농도법(absolute concentration method), 내성비법(resistant ratio method) 그리고 자동화 액체배양시스템을 이용하는 방법이 있다.² 검사방법이나 배지에 따라 약제의 농도가 다르며 세계보건기구에서 권고하는 농도에 따라 시험해야 한다. 항결핵제에 대한 약제 감수성검사가 잘못될 경우 환자에게는 불필요한 고통을 연장시키거나 내성 결핵균을 주위로 계속 전파시키게 되므로 검사실이 잘 관리되며 결핵감염 방지를 위한 지침과 시설이 갖춰진 검사실에서만 시행하여야 한다.

약제 감수성검사는 간혹 임상반응과 일치하지 않는다. 특히 이차 항결핵제들은 유효 혈중농도와 MIC(minimal inhibitory concentration)간에 큰 차이가 없기도 하다. 따라서 이차 항결핵제들은 감수성으로 보고하더라도 임상적으로는 내성인 경우가 적지 않으므로 약제 감수성검사를 전적으로 신뢰하지 말고 항결핵제의 복용력을 확인하여 임상적으로 내성 약제인지 검토해야 한다.

결핵 치료 과정에서 추후 배양검사에서 양성이 지속되거나 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우 약제 감수성검사를 다시 한다.

2) 신속내성검사

권고요약

- 다제내성 결핵이 의심되는 경우 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하는 것을 권고한다(III A).
- 재치료 시에는 신속내성검사를 시행하는 것을 권고한다(III A).

전통적인 방법에 의한 약제 감수성검사가 아직까지 표준법으로 쓰이고 있지만, 검사결과를 알기 위해서는 결핵균 배양부터 1개월 이상 소요되는 단점이 있다. 최근 약제내성을 일으키는 결핵균의 유전자 변이를 분자생물학적 방법으로 확인함으로써 항결핵제에 대한 내성을 검출하는 신속내성검사가 사용되고 있다. 이 경우 DNA 염기서열분석법이 표준법으로 쓰인다. 분자생물학검사를 통한 약제내성 검출은 아직 모든 항결핵제에 적용할 수는 없고 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사가 주로 이용되고 있다. 리팜핀에 대한 약제내성은 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 대개 추정할 수 있는데, 95% 이상의 리팜핀 내성균에서 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 보이므로 리팜핀 내성이 신속내성검사로 가장 많이 이용되고 있다.³ 이소니아지드의 경우에는 *katG* (50-95%), *inhA* (20-35%), *ahpC* (10-15%) 등의 유전자 변이가 내성과 연관이 있음이 알려져 있어 이들 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 이소니아지드의 내성을 진단할 수 있다. 따라서, 다제내성 결핵이 의심되는 경우에는 리팜핀 또는 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사를 시행하여 이들 약제의 내성을 신속하게

진단할 수 있다.⁴ 검사는 도말 양성인 호흡기검체와 배양된 균주로 시행한다. 그리고 재치료 환자에서 도말양성인 경우는 도말양성 객담에서, 도말음성 배양양성인 경우는 배양된 결핵균을 이용하여 신속내성검사를 시행하여 약제 내성 여부를 신속하게 진단하는 것이 치료 처방을 결정하는데 많은 도움이 된다.

참고문헌

1. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320-30.
2. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. Eur Respir J 2005;25:376-9.
3. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007
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.

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 상피 모양세포, 항산균 등 결핵의 특징적인 소견이 관찰되면 결핵의 진단에 도움이 된다. 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 비결핵항산균감염, 진균감염, 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 3-8주의 시간을 요하기 때문에 빠른 진단을 위하여 조직검체로 결핵균 핵산증폭검사를 시행하는 것이 빠른 진단에 도움을 준다.

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.

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 사진으로 병변 유무를 정확히 판별하기 어려운 경우가 종종 있고,¹ 병변이 보이지만 다른 질환들과의 구별이 어려운 경우도 있다. 이 경우 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)이 결핵의 진단에 많은 도움을 준다.² 흉부 X선 사진에서 흔히 놓치는 결핵 병변들은 폐문 및 종격동 림프절 비대, 경한 폐침윤, 반흔에 둘러싸여 있어 비활동성 병변으로 오인되는 활동성 상엽 병변 등이다.¹ 폐 전체에 퍼져 있는 속립성 결핵의 경우에도 음영이 미약하면 흉부 X선 사진에 나타나기 어려울 수 있다.² 이러한 병변들이 흉부 CT에서는 잘 보여, 흉부 CT는 흉부 X선 사진에 비해 결핵의 진단에 보다 높은 정확성을 보인다.^{1,3}

폐결핵이 의심되는 환자로 흉부 X선 사진에 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 사진에 비해 보다 높은 정확성을 보인다. 즉, 흉부 CT에서는 공동이 흉부 X선 사진에서보다 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 사진에서 분명하지 않았던 흉막성 합병증들이 잘 보인다. 이러한 흉부 CT 소견들을 근거로 활동성 결핵과 비활동성 결핵을 보다 정확하게 구별할 수 있다.³ 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.⁴ 따라서, 결핵의 진단 및 타 질환과의 감별, 그리고 결핵 관련 합병증의 평가 및 치료과정의 의사결정에 있어 흉부 CT는 흉부 X선 사진의 약점을 보완하는 역할을 한다. 하지만 흉부 CT에서 활동성 폐결핵 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. Am J Roentgenol 1986;146:497-506.
2. 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.
3. 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.
4. Suwatanapongched T, Gierada DS. CT of thoracic lymph nodes. Part II: diseases and pitfalls. Br J Radiol 2006;79:999-1000.

2. 면역학적 진단(결핵감염검사)

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.

결핵균에 감염된 사람의 약 10%에서만 활동성 결핵으로 진행하므로 결핵감염 진단만으로 활동성 결핵을 진단할 수 없다. 그러나 결핵균 검사 음성이고 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 진단 방법이 마땅하지 않을 경우 결핵감염검사가 결핵의 진단에 도움을 줄 수 있다. 특히 일반 대중에서 결핵감염률이 1% 미만인 선진국의 경우 임상적으로 결핵이 의심되어 시행한 결핵감염검사서 양성일 경우 결핵의 가능성이 크다. 그러나 우리나라와 같이 결핵 감염률이 높고 전국민이 비씨지 접종을 맞는 나라에서는 결핵의 진단에 있어서 결핵감염검사의 유용성은 상대적으로 떨어진다.

그러나 폐외 결핵과 같이 진단이 어려울 경우 IGRA와 TST를 병합하였을 때 두 검사 모두 음성이면 결핵을 배제하는 데에는 도움이 될 수도 있다.¹

잠복결핵감염 검사에서 결핵감염검사의 적응증과 해석은 잠복결핵감염 단원과 소아 청소년 잠복결핵감염 단원을 참조한다.

1) 투베르쿨린 검사

TST는 결핵균의 배양액으로부터 정제한 purified protein derivatives (PPD)라는 물질을 피내에 주사하여 이

전에 결핵균에 감염된 T 림프구에 의한 지연과민반응이 일어나는지를 확인하여 결핵감염 여부를 진단하는 검사법이다. TST 검사법엔 Mantoux법이 표준 진단법으로 확립되어 있다. 자세한 검사법과 해석은 소아 청소년 잠복결핵감염 단원을 참조한다.

2) 인터페론감마 분비검사

최근까지 투베르쿨린 검사가 결핵감염을 진단하는 유일한 검사법으로 사용되어 왔다. 하지만 2000년대 이후에 IGRA가 결핵감염을 진단하는 새로운 방법으로 개발되었다.² 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 비결핵항산균 감염에 의해서도 위양성 반응을 보일 수 있지만 IGRA는 결핵균 항원만 이용하므로 TST보다 위양성률이 낮다. 그러나 IGRA 또한 위양성과 위음성을 보일 수 있으며 비교적 최근에 개발된 검사 방법이기 때문에 결핵감염의 진단에서의 유용성에 대한 연구 자료가 부족하고 TST에 비해 고가인 점을 고려하여야 한다.

IGRA는 비씨지 접종에 의한 위 양성의 가능성이 낮고 또한 높은 민감도와 특이도로 인하여 잠복결핵감염의 진단에 있어서 우리나라와 같이 비씨지를 접종하는 나라에서는 연령에 따라 TST를 대체할 수 있는 검사로 사용되고 있다.³⁻⁵ 하지만 잠복결핵감염과 활동성 결핵(active tuberculosis)을 감별할 수 없는 근본적인 문제점을 고려하여야 한다(잠복결핵감염 단원 참조).⁶

참고문헌

1. Dosanjh DP, Hinks TS, Innes JA, Deeks JJ, Pasvol G, Hackforth S, et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med* 2008;148:325-36.
2. 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.
3. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.
4. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
5. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
6. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:69-73.

6. 폐결핵의 진단 과정

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

1. 도말 양성 폐결핵의 진단 과정

1) 임상적으로 결핵의 가능성이 큰 경우

- 폐결핵으로 진단하고 결핵 치료와 경과를 관찰한다
- 재치료와 같이 임상적으로 다제내성 결핵의 가능성이 클 경우 조기에 약제내성 여부를 확인하기 위해 도말 양성 검체에 대해 신속내성검사를 시행한다.
- 추후 배양 검사결과를 확인하여 결핵균이 확인되면 약제 감수성검사를 시행한다.
- 추후 배양 검사결과에서 비결핵항산균이 확인되면 임상소견을 분석하여 결핵진단을 재검토 한다(부록의 비결핵항산균 폐질환 단원 참조).

2) 임상적으로 결핵의 가능성이 적은 경우

- 흉부 X선 소견상 양측 허부에 기관지확장과 결절성 병변이 관찰되는 경우와 같이 비결핵항산균 폐질환의 가능성이 있을 경우 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사(TB-PCR)를 시행한다.
- 결핵균 핵산증폭검사에서 양성이면 결핵으로 진단 후 항결핵제를 투여한다.
- 결핵균 핵산증폭검사에서 음성이면 결핵 치료를 보류하고 배양검사 결과를 기다리며 비결핵항산균 폐질환의 가능성을 고려한다.

2. 도말 음성 폐결핵의 진단 과정

환자의 임상증상 또는 방사선학적 소견에서 폐결핵이 의심되지만, 객담 도말검사가 음성이면서, 항결핵 효과가 없는 광범위 항생제 치료에 반응이 없고, 진료의사가 결핵 치료를 시행하기로 결정한 경우를 도말음성 폐결핵이라 정의한다. 도말 음성 폐결핵으로 진단하여 결핵 치료 중인 환자에서 배양 결과가 양성인 경우에는 결핵으로 확진이 가능하다. 그러나, 배양결과가 음성이더라도 결핵 치료로 임상증상 및 방사선학적 소견이 호전을 보이면 진료의사가 임상적으로 판단하여 도말 음성 폐결핵을 최종적으로 진단할 수 있다.

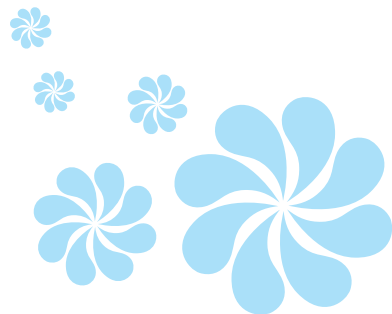
임상증상 또는 흉부 X선 검사 소견(과거 흉부 X선 사진과 비교)에서 결핵이 의심되거나 항산균 도말 음성인 경우 다음과 같은 방법으로 도말음성 폐결핵을 진단한다.

- 퀴놀론(fluoroquinolones)과 아미노글리코시드(aminoglycoside) 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.
- 객담 결핵균 핵산증폭검사(PCR)에서 양성소견을 보이면 결핵으로 진단하고 항결핵제를 투여한다.
- 흉부 CT, 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.
- 도말 음성 폐결핵 환자에서 배양 양성일 경우 약제 감수성 검사를 시행한다.

II. 결핵의 치료

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 항결핵제	47
2. 결핵 치료의 원칙	56
3. 결핵 초치료	57
3.1. 초치료 처방	57
3.2. 치료 중 경과 관찰	58
3.2.1. 치료 전 검사	59
3.2.2. 추구 검사	59
3.2.3. 치료 중단 시 대처방법	61
3.2.4. 치료 종료	62
4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법	64



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 초기치료의 경우 이들 약제들을 적절히 병합하여 정해진 기간 동안 꾸준히 복용하면 대부분에서 완치가 가능하다. 그러나 초기치료에 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 초기치료에서 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.

항결핵제들은 항결핵 효과와 작용 기전에 따라 5개 군으로 나눌 수 있다(표 1).¹⁾

항결핵 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용이 적어서 초기료 결핵에 사용되는 약제들을 일차 항결핵제(first line

drug)이라고 하며 초치료에 실패했을 때 재치료 시 주로 사용하는 약제들을 이차 항결핵제(second line drug)라고 부른다. 이차 항결핵제는 일차 항결핵제에 비하여 항결핵 효과가 낮고 부작용이 많고 가격이 비싸기 때문에 일차 항결핵제에 내성이 있거나 부작용으로 일차 항결핵제를 사용할 수 없을 경우에만 사용된다.² 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 이차 항결핵제로 선택되는 약제	레보플록사신(Levofloxacin, Lfx) 모시플록사신(Moxifloxacin, Mfx) 오픈플록사신(Ofloxacin, Ofx)
4군 (경구용 이차 항결핵제) 일차 항결핵제에 비해 항결핵 효과가 적고 부작용이 많아 서 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 광범위 약제내성 등 난치성 결핵 시 제한적으로 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	클로파지민(Clofazimine, Cfm) 리네졸리드(Linezolid, Lzd) Amoxicillin/Clavulanate 클래리스로마이신(Clarithromycin) 고용량 이소니아지드 이미페넴(Imipenem)

*modified from reference 1, Table 7.1

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

1. 항결핵제의 용량과 투약 방법

항결핵제의 투여 용량과 부작용은 표 2와 같다. 체내에서 항결핵제의 대사는 제지방 체중(lean body weight)에 따라 결정되므로 체지방이 많은 비만증 환자에서는 용량을 감량한다.

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

표 2. 항결핵제의 용량과 부작용(매일 요법)²

항결핵제	용량 (최대 용량)	투여 방법	부작용
이소니아지드	5 mg/kg (400 mg)	하루 한번, 식후 300 mg	간독성, 말초신경염, 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	15–25 mg/kg 고용량 사용시 2 개월 후 감량	하루 한번, 식후 800 mg (<50 kg) 1,200 mg (50–80 kg) 1,600 mg (>80 kg)	시신경염(시력저하 및 색각의 변화)
피라진아미드	20–30 mg/kg (2,000 mg)	하루 한번, 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 (1000 g) 50세 이상: 10 mg/kg (750 mg)	근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
레보플록사신		하루 한번 식후 500–1,000 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
목시플록사신		하루 한번 식후 400 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
시클로세린	10–15 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번 식후 250–500 mg bid	우울증, 정신장애
프로치온아미드	15–20 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번 식후 250–500 mg bid	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 300 mg	간독성, 호중구 감소증

*최대량이 표시되지 않은 경우는 권고량이 최대량임.

*소아 용량은 소아 청소년 결핵 단위 참조.

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

활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한 살균작용(bactericidal effect)을 보이므로 항결핵제 중에서 치료 초기에 핵심적인 약제이다. 우리나라에서는 전통적으로 체중 50 kg 이상일 때 400 mg/day를 복용하도록 권고하였지만,³ 우리나라에서 시행한 임상연구에서 300 mg으로 치료한 군과 400 mg으로 치료한 군 사이에서 치료 성적에 차이가 없었으므로⁴ 외국 지침과 같이 300mg/day로 처방하는 것을 권고한다(IIA).²

그러나 400 mg을 복용한 환자에서 부작용이 더 증가한다는 증거가 없으며 체중 50 kg 이상에서 300 mg/day를 복용하였을 때 유효 혈중농도를 유지할 수 없는 경우도 있다는 임상 연구도 있으므로⁵ 최대용량을 400 mg까지 사용할 수 있다. 이소니아지드의 용량 결정을 위한 추가적인 연구가 필요하다. 이소니아지드의 복용은 피리독신(pyridoxine: vitamin B6) 부족을 초래하여 말초신경증을 일으켜서 손과 발이 저린 느낌(tingling sensation)이 발생할 수 있다. 그러므로 말초신경증의 위험성이 큰 환자에서는 예방을 위해서 피리독신(10-25 mg/day)을 같이 처방한다. 말초신경증의 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 항부정맥약(quinidine, phenytoin), warfarin, 경구 피임약(oral contraceptive), 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 스테로이

드의 용량을 2배로 증량한다. 경구피임약 또한 리팜핀에 의해 대사가 항진되므로 경구피임약을 복용하고 있는 가임 여성이 리팜핀을 복용할 경우 피임에 실패할 위험이 크므로 다른 피임방법을 추천하여야 한다. 리팜핀의 cytochrome p450 enzyme system induction 효과는 리팜핀을 투여한지 수일 이내에 나타나며 리팜핀을 중단해도 7-14일 가량 지속한다. 그러므로 리팜핀과 상호작용으로 다른 약제의 용량을 증가하였을 경우 리팜핀 투여 종료 2 주 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 감수성검사에서 리팜핀에 내성이지만 리파부틴에 감수성을 보일 경우 치료에 사용할 수 있다.

4. 에탐부톨(ethambutol, EMB, E)

에탐부톨은 시신경증(optic neuropathy)이 가장 심각한 부작용이다. 대부분 양측성으로 오며 증상으로는 시력저하, 적녹 색맹(red-green blindness) 등이 있다. 시신경 부작용은 대부분 투약 2 개월 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/day 이하의 용량을 투여하는 경우에는 시신경증이 거의 발생하지 않으나 고용량의 에탐부톨을 투약하거나(25 mg/kg/day) 신장기능저하 환자(renal insufficiency patient)에서 위험성이 증가하다. 그러므로 치료 초기 고용량(25 mg/kg/d)으로 복용하였을 경우 부작용을 예방하기 위해서 2개월 이후부터는 15 mg/kg/d 로 감량한다. 예를 들어 1200mg/d 이상의 용량으로 치료를 시작하였을 경우 치료 2개월 후부터 800 mg/d로 용량을 감량한다. 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 환경(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 모두 다 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. 아미노글리코시드(aminoglycosides)

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.

약제 감수성검사에서 아미노글리코시드 약제들 사이에 교차내성을 보이지 않는 경우가 많으므로 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 위험성은 나이가 많을 수록 그리고 용량이 증가할수록(increasing single doses and cumulative dose) 증가한다.

카프레오마이신은 polypeptide계 주사제로 아미노글리코시드계 약제와 작용기전이 유사할 뿐 아니라 부작용

용 또한 유사하다. 이들은 대부분 아미노글리코시드와 교차내성을 보이지만 간혹 아미노글리코시드에 내성을 보이지만 카프레오마이신에 감수성을 보이는 경우가 있으므로 다제내성 결핵에서 약제감수성 검사를 확인 후 카프레오마이신을 사용할 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 사용된다.² 퀴놀론계 약제들은 다른 이차 항결핵제들에 비해 항결핵 효과가 좋고 부작용이 적으므로 재치료 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).²

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. 위장 장애가 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 부작용

용으로 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).

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 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. 200 mg/day (100 mg bid) 2개월 사용 후 100 mg/day로 감량한다. 부작용으로 위장장애와 피부변색이 있다.

리네졸리드(Zyvox)는 oxazolidinone계 항생제로 메티실린내성 포도상구균(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA), 반코마이신 내성 장구균(vancomycin resistant enterococcus, VRE) 등에 우수한 항균력을 보인다. 리네졸리드는 최근 결핵균에도 우수한 항균력을 보임이 밝혀짐에 따라 5군에 속하는 항결핵제로 분류되고 있다.

통상적인 용량인 하루 1,200 mg으로 장기간 사용할 경우 신경계와 혈액계에 부작용이 심하므로 최근에는 하루 600 mg으로 용량을 줄여서 사용해도 하루 1,200 mg으로 사용한 경우와 비교하여 부작용이 적고 치료효과가 동등한 것으로 보고하고 있다.⁶

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 결핵환자에서 다른 약제들의 조

합으로 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 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사, 두통 등이며, 이 외에 수면장애, 변비, 발진, 현기증, 시신경염 등이 발생할 수 있다. 골수억제와 말초신경병증(peripheral neuropathy)이 가장 중요한 부작용이다. 골수억제로 인하여 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 모두 발생할 수 있지만 혈소판 감소증이 가장 흔하게 발생한다. 리네졸리드에 의한 골수억제는 10일 이상 사용한 경우에 흔하게 발생할 수 있지만, 가역적이어서 투여를 중단하면 대부분 회복된다. 말초신경병증은 장기간 리네졸리드를 투여한 경우에 발생할 수 있으며, 투약을 중단할 경우에도 회복되지 않을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

참고문헌

1. WHO. Treatment of tuberculosis: guideline 4th ed. 2010
2. American thoracic society / Centers for disease control and prevention / Infectious disease society of America : Treatment of tuberculosis. Am J Crit Care Med 2003;167:603-62.
3. 2010 결핵관리 지침. 질병관리본부
4. 박이내, 홍상범, 오연목, 임채만, 이상도, 심태선 등. 한국인 폐결핵 환자의 표준치료에서 Isoniazid 300 mg 및 400 mg의 치료 효과와 부작용의 비교. 대한 결핵 및 호흡기학회지 2006;60:44-8.
5. 이지연, 박종선, 이세원, 윤호일, 이춘택, 이재호. 한국인 폐결핵 환자에서 Isoniazid 용량에 따른 혈중 농도의 비교. 제 10차 대한 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 F29, 2010
6. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee DS, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2006;58:701-4.

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 휴기가 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 3개월 연장을 고려한다(IIIB).

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

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

이 있고 동시에 집중치료가 2개월 완료 시점에서 시행한 객담배양검사가 양성인 경우에는 재발률이 증가하므로 유지치료를 3개월 연장하여 총 9개월 치료를 제시한 바 있다.³ 2005 진료지침에서는 이 연구 결과에 근거하여 국내에서도 이들 환자에서 총 9개월로 치료 연장을 고려할 수 있으나 매일 요법만을 시행하는 국내 상황에서 일률적인 적용은 확실하지 않다고 권고하였고, 이후 이에 대한 임상연구 결과가 없는 상태이다.⁴ 본 지침에서는 2005 진료지침과 동일하게 치료 시작 시 흉부 X선에서 공동이 있고 동시에 치료 2개월 치료 후 시행한 객담 배양 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 3개월 연장을 고려하지만 환자의 상황을 감안하여 신중히 결정해야 한다고 권고한다(IIIb).

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. 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
4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guidelines for tuberculosis. 1st ed. Seoul:Medcus;2005.

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 결핵 관리간호사의 보살핌을 받을 수 있도록 조치하여야 한다(환자 관리 단위 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 항결핵제와 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 상황에서 따라 필요한 추가 검사를 시행한다.^{1,2}

에탐부톨을 사용하는 경우 환자에게 시각장애 유·무 확인하고, 이상이 있는 경우 안과학적인 검사(시력, 색각)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 한다.³

(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 되었다더라도 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 재치료를 처방에 도움을 받을 수 있기 때문이다. 치료 2개월 치료 후 시행한 객담 배양이 양성인 경우 치료 실패의 위험성이 커지므로 다음과 같은 경우를 확인해 보아야 한다. 첫째, 치료 집중기에 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 결핵균 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. 림프절염의 악화, 폐결핵 병변의 악화, 새로운 흉수의 발생 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

(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 한다.¹

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 달라

진다. 치료 중단 환자의 치료 지침은 아직까지 근거가 부족하므로 환자에 따라 개별화 하여 적용해야 한다.

다음은 초치료 환자가 6개월 표준요법으로 치료하던 중 치료가 중단되었을 때 미국 흉부학회에서 제안한 가이드라인이다.¹

(1) 초기 집중치료기 때 중단

치료 중단기간이 14일 미만이면 약물치료를 계속 유지하면서 초기 집중치료 기간동안 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 3개월 미만이면 유지기를 연장해서 남은 용량을 모두 복용하고 중단 기간이 3개월 이상이면 처음부터 다시 치료를 시작한다. 총 유지기 용량의 80% 이상을 복용하였다면 치료 시작시 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 1. 초치료 결과의 분류

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 또는 치료 중 다제내성 결핵이 확인된 경우
사망	어떤 이유로든 치료 도중에 사망한 경우
치료중단	연속하여 2달 이상 치료가 중단된 경우
전출	다른 의료기관으로 전원되어 치료 결과를 알 수 없는 경우
진단변경	타 질환으로 진단이 변경된 경우
치료성공	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. 2010 결핵관리지침. 질병관리본부

4. 결핵 치료 중 부작용의 발생 시 대처방법

권고 요약

- 증상의 유무와 관계없이 간효소 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 투여할지 아니면 중단하여야 할지를 결정하기 쉽지 않을 수도 있다. 따라서 흔하게 발생하는 항결핵제들의 부작용에 대한 대처 방법을 숙지하는 일은 결핵을 치료하는 의사들에게 매우 중요하다. 어떤 환자에서 부작용이 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 한다. 간독성과 관련 없이 위장장애가 발생한 경우에는 항결핵제들을 중단하지 말고 식후 30분 후에 복용하는 방

법, 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 위장 장애가 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 단위 참조).

항결핵제에 의한 간독성은 경미한 간효소 수치의 상승으로부터 전격성 간염으로 인한 간부전으로 사망에 이르기까지 다양하다. 증상은 전신 쇠약감, 구역, 구토가 발생하며 시간이 지남에 따라 우측 상복부 불쾌감, 가려움증, 황달의 소견이 관찰된다. 약제 유발성 간염은 투약 초기에 주로 나타나지만 수 개월 후에 발생하기도 한다.¹ 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 간효소 수치가 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. 간효소 수치가 정상 상한치의 2배 이하로 감소하면 한 가지 약제씩 재투여 한다. 기존에 간질환이 동반된 환자에서 간효소 수치가 상승했던 경우에는 간효소 수치가 거의 정상으로 된 후에 재투여를 시도한다. 재투여 시도 기간이 길고 획득내성의 발생이 우려될 경우 간독성이 문제되지 않는 3가지 이상의 약제(에탐부톨, 시클로세린, 퀴놀론, 아미노글리코사이드 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 간효소 수치가 상승하지 않으면 이소니아지드를 추가로 투여한다.

피라진아미드는 이소니아지드 투여 후에 간효소 수치가 상승하지 않으면 투여할 수 있다. 만약 증상이 재발하거나 간효소 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 재투여하지 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 다발성 관절통이 생길 수 있다. 통풍의 과거력이 있는 환자에서 피라진아미드를 사용할 경우 급성 통풍 발작을 일으킬 수 있으므로 통풍이 있는 환자에서는 피라진아미드 사용 시 주의하여야 한다. 피라진아미드에 의한 관절통

은 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.² 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.

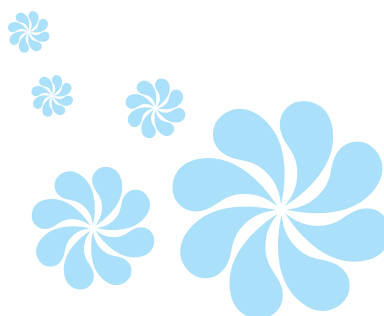
참고문헌

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

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 결핵의 재치료(retreatment)	71
1.1. 재발 결핵의 치료	71
1.2. 초치료 실패 결핵의 재치료	72
2. 단일 약제내성 결핵의 치료	74
3. 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 결핵의 치료	76
4. 광범위 약제내성 결핵의 치료	79



III. 결핵의 재치료 및 약제내성 결핵의 치료

1. 결핵의 재치료(retreatment)

이전 결핵 치료에 실패하였거나, 완치 후 재발되어 다시 치료하는 경우를 재치료라고 한다.

과거 결핵 치료력은 약제내성 여부를 예측할 수 있는 가장 중요한 인자이다. 국내에서는 재치료 환자의 약 15%가 다제내성 결핵으로, 이는 초치료 환자의 약 3%와 비교 시 월등히 높다. 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 흔히 발생한다. 이 경우 재발한 결핵균은 대부분 감수성 균이므로 처음에 사용하였던 항결핵제들로 다시 치료하

면 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 군에 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, 이 소니아미드와 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 출혈, 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 실패라고 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 않은 지, 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(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. 단일 약제내성 결핵의 치료

1. 이소니아지드 단독 내성 결핵의 치료

권고요약

- 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).

2004년 조사에 따르면 국내 폐결핵 환자에서 이소니아지드 단독 내성률은 초치료 환자에서 5%, 재치료 환자에서 7%이다.¹ 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^{2,3} 미국 흉부학회에서는 이소니아지드 내성이 있는 경우 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 6-9개월 치료하기를 권고하고 있다(IIIA).⁴

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(IIIB).^{2,4}

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 중단하고, 리팜핀과 에탐부톨(RE)을 유지하여 총 12개월간 치료하는 것을 고려한다(IIIB).

2. 리팜핀 단독 내성 결핵의 치료

권고요약

- 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).

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 신속내성검사에서도 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. 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 결핵의 치료

권고요약

- 다제내성 결핵은 경험이 많은 전문가가 치료하는 것을 권고한다(III A).

결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 결핵을 ‘다제내성 결핵’이라고 한다. 다제내성 결핵의 치료를 위한 약제의 정확한 선정은 치료 결과에 결정적인 영향을 미친다는 점과 장기간 사용해야 하는 이차 항결핵제들은 다양한 부작용이 있다는 점을 고려하면, 다제내성 결핵의 치료는 치료 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

1. 다제내성 결핵의 치료 처방

권고요약

- 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 레보플록사신 이나 목시플록사신을 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).

1) 약제선택의 방법

세계보건기구에서 제시한 다제내성 결핵환자의 약제 선정의 실체는 아래와 같다. 1단계부터 시작해서 효과가 있을 것으로 생각되는 약제가 4가지 이상 포함될 때까지 다음 단계로 진행하면 된다(표 1).

표 1. 다제내성 결핵의 치료 처방을 구성하는 방법(Practical tips to build a treatment regimen)²

단계	요령	약제
1	일차 항결핵제 중 사용 가능한 약제를 포함한다.	Pyrazinamide, Ethambutol
2	주사제 중 하나를 선택한다.	Kanamycin, amikacin, streptomycin, capreomycin
3	퀴놀론 중 하나를 선택한다.	Levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin
4	4군의 약제 중 필요한 갯수 만큼 선택한다.	p-aminosalicylic acid, cycloserine, prothionamide
5	4단계까지 거쳐도 4가지 약제가 구성되지 않으면 5군에 속한 약제를 사용해볼 수 있다.	Amoxicillin/clavulanate, clarithromycin, high-dose isoniazid, clofazimine, linezolid, thioacetazone*

*HIV 감염자에서는 금기.

이소니아지드, 리팜핀에 대한 감수성검사는 신뢰할 수 있지만, 다른 항결핵제에 대한 감수성검사는 부정확한 경우가 많다.⁵ 그러므로 약제를 선정할 때 자세한 병력 청취를 통해 과거에 사용한 적이 없어 내성이 있을 가능성이 낮은 약제를 골라야 한다.

다제내성 결핵환자에서 사용되는 주사제들은 카나마이신, 스트렙토마이신, 아미카신, 카프레오마이신 등이 있다. 그러나 스트렙토마이신은 일차약제로 장기간 사용되어 내성이 상대적으로 흔하며, 아미카신의 경우 근육 내로 주사하기 힘들다는 점 때문에 일반적으로 카나마이신의 우선적 사용을 권고한다.

대부분의 퀴놀론계 약제가 항결핵효과를 가지고 있지만 그 강도는 약간씩 차이가 있는데, 실험실 내에서는 목시플록사신이 항결핵균 효과가 가장 뛰어난 것으로 보고되고 있으나,⁶ 장기간 사용에 따른 부작용에 대한 자료가 많지 않다는 점에서 현재까지는 레보플록사신이 가장 많이 사용된다. 다제내성 결핵의 치료를 위해 레보플록사신을 사용할 경우 하루 750 mg을 처방해야 한다. 그러나 오픈플록사신과 시프로플록사신은 항결핵효과가 미약하기 때문에 사용하지 않는 것을 권고한다.

다제내성 결핵 환자의 치료 도중 배양 음전에 실패한 환자에게 감수성을 있을 것으로 예상되는 약제라고 하더라도 한 가지만을 추가해서는 안된다. 기존에 사용하던 약제들을 유지하더라도 이들에 대한 내성이 이미 발생하였을 가능성이 많기 때문에, 한가지 약제만을 사용하는 것과 같은 상황이 되어 결국에는 새로 추가한 약제에도 내성이 있는 균이 출현할 가능성이 매우 높기 때문이다.

2) 치료 기간

다제내성 결핵의 치료에 가장 중요한 약제의 하나인 주사제는 최소한 초기 6개월 동안은 사용해야 하는데,

배양 음전 후 최소 4개월 동안은 유지되어야 한다. 그러나 치료 반응이 좋지 않거나, 병변의 범위가 광범위한 환자의 경우는 더 오래 유지하는 것을 권고한다.

내성 약제의 갯수나, 병변의 범위, 공동의 유무 등에 따라 배양 음전 후 얼마나 오랫동안 약제를 유지해야 하는지가 달라질 수 있겠지만, 아직 이에 관한 연구는 거의 없다. 그러므로 다제내성 결핵환자의 경우 경중에 관계 없이 배양음전 후 최소 18개월 동안 더 치료하는 것이 추천된다. 병변의 범위가 넓고 폐 파괴의 정도가 심하다면, 24개월까지 치료를 연장할 수 있다.

2. 다제내성 결핵의 수술적 치료

권고요약

- 약제에 반응하지 않는 다제내성결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 경우 병변의 수술적 제거를 권고한다(IIIA).
- 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행해야 한다(IIIA).
- 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12-24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다(IIIA).

비교임상시험은 없으나, 여러 코호트 연구를 통해 내과적 치료로 치료실패가 예상되는 다제내성 결핵 환자의 수술적 치료의 성공률이 약 80-90% 정도로 높게 보고되어 왔다. 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.⁷ 또한 감수성이 있는 약제가(특히 퀴놀론계) 2-3개 정도는 남아 있어야 수술 후 남아있는 병변을 호전시킬 수 있다. 그러나, 다제내성결핵 환자들에게 적용할 수 있는 수술에 대한 일률적인 적응증은 없으므로, 수술적 제거 여부는 개별화하여 결정하여야 한다.

다제내성결핵 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,⁸ 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(IIIA).
- 다제내성 결핵 및 광범위 내성 결핵의 치료 실패로 인한 만성 배균자의 경우 의료진, 환자, 가족의 동의 후 결핵 치료를 중단하고 보존적 치료를 유지하는 것을 고려한다(IIIB).

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 전세계적으로 발견되고 있고 우리나라에서도 다제내성 결핵의 5% 이상을 차지한다.⁹ 치료의 성공은 다제내성 결핵보다 더 어렵지만 몇몇 연구에 따르면 50% 이상의 치료 성공률이 보고되므로 포기하지 말고 적극적인 치료가 시도되어야 한다.¹⁰ 광범위 약제내성 결핵의 치료에 대한 연구가 많지 않아 지침서의 내용은 전문가의 합의 또는 관찰연구에 의한 것들이 대부분이다. 따라서 다양하게 나타나는 모든 광범위 약제내성 결핵 환자에게 지침을 일괄적으로 적용하기는 힘들므로 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

광범위 약제내성 결핵의 치료 약제의 선정은 일반적인 다제내성 결핵 치료 약제의 선정과 크게 다르지 않다.

- 1군 약제들 중 효과가 있을 가능성이 높은 것을 사용한다.
- 감수성이 있는 주사제 중 하나를 장기간 사용한다 (12개월 또는 치료 전기간 사용한다). 만약 모든 주사제들에 내성을 보이는 경우는 과거에 사용하지 않은 주사제를 사용한다.
- 퀴놀론계 약제 중 레보플록사신 혹은 목시플록사신을 우선적으로 사용한다.
- 과거에 광범위하게 사용한 적이 없거나 효과가 있다고 판단되는 4군의 약제들을 모두 사용한다.
- 2개 이상의 5군 약제들을 사용한다.

광범위 약제내성 결핵은 약제감수성 결과에서 효과가 확인된 항결핵제가 매우 적고 치료 성공률 또한 나쁘기 때문에 효과가 있을 수 있는 가능한 모든 약의 사용과 수술 등의 적극적인 치료가 필요하다.

리네졸리드가 광범위 약제내성 결핵의 치료에 간혹 사용되는데, 리네졸리드는 5군에 속하는 항결핵제로 정균제이지만 약제내성 결핵에서 치료 효과가 좋다.¹¹ 그러나 신경계와 혈액계 등의 부작용이 심하고 고가라는 단점이 있다.¹² 비록 소규모 후향적 임상연구들이 대부분이지만, 최근에는 리네졸리드를 하루 600 mg으로 사용하더라도 하루 1,200 mg으로 사용한 경우와 치료 효과는 차이가 없으면서 부작용이 적다고 보고되었다.¹³⁻¹⁵ 따라

서 광범위 약제내성 결핵환자에서 다른 약제들의 조합으로 충분한 치료 효과를 보기 힘든 경우 리네졸리드를 추가해 볼 수 있고 이 경우 하루 600 mg의 용량으로 사용해 볼 수 있다. 리네졸리드 사용시에는 발생할 수 있는 부작용에 대한 주의 깊은 관찰 및 적절한 치료가 필요하다.

광범위 약제내성 결핵의 경우 주위사람들에 전염시켰을 때 심각한 문제가 초래될 수 있으므로 엄격한 감염관리 필요하다.

2. 만성 배균자의 치료

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

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 지속적으로이차 항결핵제들을 포함한 치료를 유지함으로써 발생할 수 있는 고도내성 균의 발현과 전파를 방지하는 것이다.

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

참고문헌

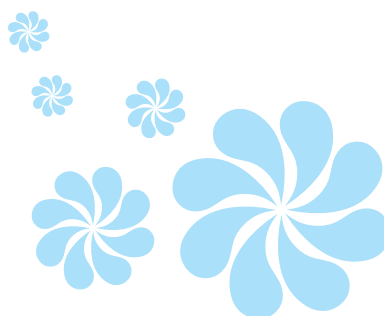
1. Bai GH, Park YK, Choi YW, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:571-6.
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Stop TB Department. World Health Organization, 2008.
3. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000;283:2537-45.
4. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
5. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25:564-569.
 6. Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chemother* 2005;17:169-73.
 7. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576-80.
 8. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;44:650-9.
 9. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65:6-24.
 10. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-61.
 11. Yew WW, Chau CH, Wen KH. Linezolid in the treatment of 'difficult' multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:345-6.
 12. Nam HS, Koh WJ, Kwon OJ, et al. Daily half-dose linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:92-3.
 13. Anger HA, Dworkin F, Sharma S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:775-83.
 14. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009;34:387-93.
 15. Schecter GF, Scott C, True L, et al. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:49-55.

IV. 특수 상황에서의 결핵 치료

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 임신 및 모유 수유 시의 결핵 치료	87
2. 간 질환 환자의 결핵 치료	89
3. 신부전 환자의 결핵 치료	91



IV. 특수 상황에서의 결핵 치료

1. 임신 및 모유 수유 시 결핵 치료

권고 요약

- 결핵 치료 전 가임 여성은 임신 여부를 확인하여야 한다(IIIA).
- 임신한 결핵환자의 초치료 시 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드의 표준치료 (2HREZ/4HRE) 또는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 치료(9HRE)를 권고한다(IIIA).
- 일차 항결핵제로 치료하는 산모는 모유 수유를 중단할 필요가 없으며 이소니아지드 사용 시에는 피리독신을 같이 복용하여야 한다(IIIA).

1. 임신부에서의 결핵 치료

결핵 치료 전 가임 여성은 임신 여부를 확인하여야 한다.

리팜핀을 포함한 항결핵제로 치료 받을 경우 경구 피임제의 효과가 리팜핀으로 인해 떨어지므로 차단법(콘돔) 등의 다른 피임방법을 사용해야 한다.

임산부에서 결핵이 발병하였을 때 치료를 하지 않을 경우 산모와 태아에게 더 위험하므로 임산부에서 결핵이 상당히 의심되는 경우에는 치료를 미루지 않아야 한다. 일차 항결핵제인 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드는 모두 태반을 통과하지만 태아에 기형을 유발하지는 않는다. 세계보건기구(WHO)는 임산부에서 피라진아미드를 포함하는 표준치료를 추천하지만, 미국에서는 피라진아미드의 안전성에 대한 우려로 인해 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨 9개월 요법을 추천하고 있다. 본 지침에서는 2가지를 모두 권고한다. 또한, 피라진아미드를 포함한 일차 항결핵제로 결핵 치료 중 임신 사실이 밝혀지더라도 유산을 권고해서는 안된다.

임산부가 다제내성 결핵환자일 경우 치료 방법은 임신 주수와 내성결핵의 중증도(severity), 치료 약제의 위험-이익(risk-benefit)을 고려하여 결정해야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다. 아미노글리코시드는 태아에게 청력 이상을 일으킬 수 있고 프로치온아미드는 동물실험에서 태아의 성장발달을 저해하는 것이 밝혀져 있어 임신 시에는 사용하지 말아야 한다. 또한 파스의 경우 출생 시 여러 이상이 보고된 바 있어 사용 시 신중을

기해야 한다.¹ 퀴놀론, 시클로세린, 리파부틴은 안전성에 대해 검증되지 않았으므로 다른 약을 선택할 수 없을 경우에만 사용할 수 있다.

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 임신부나 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 수유대신 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. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24:659-73.

2. 간 질환 환자의 결핵 치료

권고 요약

- 간손상이 심하지 않은 만성 간질환이 있는 결핵 환자는 9개월간 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로 치료하면서(9HRE) 간기능을 정기적으로 주의 깊게 관찰하는 것을 고려한다(IIIb).
- 중증 간질환이 있는 결핵 환자는 간독성이 없는 에탐부톨, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린 등을 18-24개월 정도 사용하는 것을 고려한다(IIIb).

기존에 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.

일차 항결핵제 중에서 결핵 치료에 핵심적인 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드 모두 간독성을 일으킬 수 있다. 이차 항결핵제 중에는 프로치온아미드, 파스가 간독성을 보일 수 있으나 일차 항결핵제에 비해 경미한 편이며, 주사제와 퀴놀론 그리고 시클로세린은 간독성을 잘 보이지 않는다.

그러므로 간질환 환자에서 결핵 치료 시 간질환의 정도와 결핵의 심각도에 따라 항결핵제들을 선택하고 중증 간질환을 가진 경우 간독성이 적은 약제들을 위주로 결핵 치료를 한다. 그러나 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 두가지 추가하여 치료하면서 간독성에 대해서 주의 깊게 모니터 할 수 있다. 결핵 치료 중 간독성의 증상이 있는지 주의 깊게 추구 관찰하여야 하며 간기능이 악화되는 경우 원인 약제를 찾아 중단하여야 한다(치료 중 부작용 발생 시 대처 단원 참조).

1. B형 간염 바이러스 보균자, 급성 간염의 과거력, 알코올 중독자의 결핵 치료

간질환이 없는 환자와 같이 표준요법으로 치료하면서 간기능 변화에 대한 세심한 관찰이 필요하다. 알코올 중독자는 금주시킨다.

2. 간손상이 심하지 않은 만성 간질환 환자의 결핵 치료

일차 항결핵제 중에서 피라진아미드가 간독성의 위험성이 가장 크므로 피라진아미드를 제외하고 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨로 총 9개월간 치료한다.

3. 중증 간질환 환자의 결핵 치료

중증 간질환이 있는 환자, 예를 들면, Child-Pugh Class B 이상의 간경변 환자의 결핵치료는 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

중증 간질환이 있는 환자는 간독성이 없는 에탐부톨, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린 등을 조합하여 18-24개월 정도 사용하는 것을 고려한다(IIIb). 중증 간질환 환자이지만 중증 결핵인 경우 간독성이 있는 약제를 한가지만 포함하여 사용하면서 간기능의 변화를 세밀히 관찰할 수 있다. 이 경우 일반적으로는 리팜핀 혹은 이소니아지드를 포함하고 그 이외에 에탐부톨, 주사제, 퀴놀론, 시클로세린 등을 포함하여 12-18개월 동안 치료하는 것을 고려한다(IIIb).

참고문헌

1. United States Public Health Service. Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculosis patients. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. Am Rev Respir Dis 1959;80:371-87.

3. 신부전 환자의 결핵 치료

권고 요약

- 신기능 저하가 있는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 프로치온아미드, 파스 및 목시플록사신은 용량 조절 없이 사용가능하며 기타 약제의 경우 투약 간격을 늘려 투여한다(III A).
- 투석 중인 환자는 모든 항결핵제를 투석 직후 투여한다(III A).

항결핵제 중에서 일부는 신장을 통해서 배설되고 일부는 혈액투석으로 제거되므로 신장기능이 저하되어 있는 환자에서 항결핵제를 투여할 때 약제의 혈중 농도의 증가로 인한 부작용과 불충분한 혈중 농도로 인한 치료 효과의 감소를 가져올 수 있으므로 주의하여야 한다. 신기능이 저하된 환자에서 항결핵제의 용량을 감량해서 투여할 경우 혈중 농도의 최고치가 떨어져 치료효과가 떨어지므로 용량을 감량하여 투여하지 말고 투여 간격을 늘려 투여한다.

신기능 저하 환자의 항결핵제의 용량에 관한 자료들은 비교적 적은 숫자의 임상 시험을 기초로 하였고 문헌마다 조금씩 내용이 다르다. 표 1은 미국 흉부학회의 결핵치료 지침에서 제시한 가이드라인이다. 그러므로 신부전 환자에서 결핵 치료 시 각 약제의 부작용과 치료효과를 면밀히 관찰하여야 한다.¹

신기능 저하 환자 중에서 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30 ml/분 이상인 경우에 사용할 수 있는 표준적인 지침은 없다. 이 경우에는 표준 용량으로 투여하지만 약물에 의한 독성을 방지하기 위해 약제 부작용에 대한 감시를 하여야 한다. 또한 신기능 저하 환자에게 이소니아지드를 투여하는 경우 말초신경염 예방을 위해 피리독신을 반드시 같이 투여하여야 한다.

항결핵제 중 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 파스 그리고 시클로세린 등은 투석에 의해 약물이 제거되기 때문에 모든 항결핵제는 혈액 투석 직후에 복용해야 한다. 복막투석을 하는 경우에 대한 지침은 없으므로 혈액투석시의 지침에 따라 투여하는 것이 일반적이다.

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.

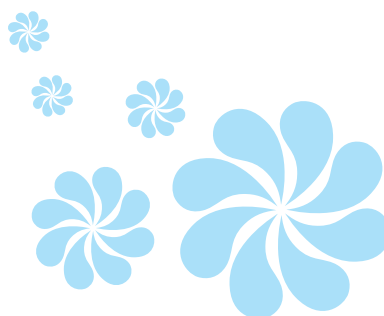
참고문헌

1. American thoracic society/Centers for disease control and prevention/Infectious diseases society of America: Treatment of tuberculosis. 2003;167:603-662.

V. 사람면역결핍바이러스 (HIV) 감염과 결핵

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. HIV 감염인의 결핵 치료	94
1.1. 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 환자	94
1.2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않은 HIV 감염인	94
1.3. 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용	95
1.4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)	96
2. HIV 감염인의 잠복결핵감염	99
2.1 잠복결핵감염의 진단	99
2.2 잠복결핵감염의 치료	99



V.

사람면역결핍바이러스(HIV) 감염과 결핵

HIV (human immunodeficiency virus) 감염인에서 결핵은 흔하게 발생하는 기회감염질환 중의 하나로서 우리나라의 경우 결핵은 HIV 감염인에서 발생한 기회감염질환의 12.5-25%를 차지하고 있다.^{1,2} HIV에 감염된 결핵환자의 발생률은 2001년에 인구 100,000명당 0.025에서 2005년에는 0.095로 증가되고 있는 추세이다.³

면역억제상태가 매우 심한 HIV 감염인에서 과거 임상적으로 발현되지 않아서 진단되지 않았던 결핵이 항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)를 시행하면서 면역 기능이 회복됨에 따라 임상적으로 발현되어 결핵으로 진단될 수 있다.

HIV 감염인에서 CD4 림프구수는 결핵의 발생 빈도와 임상 양상 모두에 영향을 미친다. CD4 림프구수가 $350/\text{mm}^3$ 이상으로 면역억제상태가 심하지 않은 HIV 감염인에서 발생한 결핵은 HIV에 감염되지 않은 사람에서 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 흉부 방사선학적 소견이 나타날 수 있다.

면역억제상태가 심해짐에 따라 폐결핵 동반 유무와 무관하게 폐외 결핵이 더 흔하게 발생한다. 또한, 면역억제상태가 심할수록 결핵 감염에서 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 혈중 농도가 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 ART를 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않지만 CD4 림프구수 $<200/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2-4주 후에 ART를 시작하고(IA), CD4 림프구수 200-500/ mm^3 의 경우(IA)와 CD4 림프구수 $>500/\text{mm}^3$ 의 경우(IIIB)에는 결핵 치료 8주 이내에 ART를 시작 하는 것을 권고한다.

HIV 감염인에서 결핵의 치료는 HIV에 감염되지 않은 사람에서의 결핵 치료에 대한 일반적인 원칙을 따라야 한다(IA).^{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 면역재구성염증증후군(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 작용이 발생할 위험성을 감소시키고 혈중 HIV 억제제가 잘 유지되며 효과적인 결핵 치료에 필요한 약제의 용량을 조절하기 위하여 감염내과 전문의와 상의하여 항레트로바이러스 약제가 적절한지 다시 평가하여야 한다.

2. 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 HIV 감염인

폐결핵 또는 폐외 결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작하여야 한다(IA).^{4,5} 결핵 치료를 시작하고 2-8주 후에 ART를 시작할 경우 약물 이상 반응과 관련된 증상이나 징후를 더 쉽게 판단할 수 있고 면역재구성염증증후군이 발생할 위험성을 감소시킬 수 있다.

결핵 치료를 시작한 후에 몇 일 또는 몇 주 이내에 ART를 시작하는 것은 이보다 더 늦게 ART를 시작하는 경우에 비하여 면역재구성염증증후군이 발생할 위험성을 증가시킨다.⁶ 그러나, CD4 림프구수가 $200/\text{mm}^3$ 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 아직 정립되어 있지 않지만 CD4 림프구수 $<200/\text{mm}^3$ 의 경우 결핵 치료 2-4 주 후에 ART를 시작(IA)하고, CD4 림프구수 $200-500/\text{mm}^3$ 의 경우 (IA)와 CD4 림프구수 $>500/\text{mm}^3$ 의 경우 (IIIB)에는 결핵 치료 8 주 이내에 ART를 시작하는 것을 권고한다.⁸ 그러나, 결핵을 진단받은 당시에 ART를 시행 받고 있지 않은 HIV 감염인에서 ART를 시작하는 적절한 시점에 대하여서는 결핵 감염 부위 등 여러 요소들을 고려한 추가 연구 진행을 통하여 추후 지속적인 가이드라인의 개정이 필요하다.

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

3. 항레트로바이러스 억제제와 항결핵제의 부작용과 억제제 상호 작용

권고 요약

- ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서 결핵을 치료할 때에는 항레트로바이러스 억제제와 항결핵제들 사이에 억제제 상호 작용 및 각 억제제의 부작용 발생에 주의해야 하며, 따라서 이에 대한 경험이 많은 감염내과 전문의와 상의하여야 한다(IIA).

HIV 감염인에서 항결핵제들과 관련된 독성은 다양한 빈도로 보고되고 있지만, 대부분의 항결핵제들의 이상 반응이 발생하는 빈도는 HIV 비감염인과 유사하다. 거의 모든 항레트로바이러스 억제제는 간독성을 유발할 가능성을 가지고 있으며, 항결핵제 중 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드도 역시 간독성을 일으킬 수 있다. 간독성을 유발할 수 있는 다른 억제제들을 동시에 투여 받거나 기저 간질환을 가지고 있는 환자의 경우에도 가능하다면 결핵을 치료하기 위하여 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드의 일차 항결핵제가 사용되어야 한다(IIIA). 간독성을 유발할 수 있는 억제제들을 투여 받는 환자들은 간염의 증상과 징후 발생 유무 및 간기능 검사를 자주 측정해야 한다.

리팜핀과 리파부틴과 같은 rifamycin 계열의 항결핵제들은 결핵의 치료에 매우 중요한 필수적인 억제제이다. 그러나, rifamycin이 cytochrome P450과 UGT1A1 효소의 활성을 유도하기 때문에 항레트로바이러스 억제제 중

특히 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI)와 중요한 약제 상호 작용을 일으킬 수 있다.⁹ 이러한 약제 상호 작용이 발생할 수 있음에도 불구하고 rifamycin은 ART를 시행 받는 환자들에서 결핵 치료약제로 반드시 포함되어야 한다(IIA).

항레트로바이러스 약제와 rifamycin을 동시에 사용할 때 두 약제의 종류 선택과 용량 조절에 대한 고려가 필요하다. PI를 포함한 ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서는 약제 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 리팜핀보다 약제 상호작용이 적은 리파부틴의 사용이 더 적절하며(IIA), 리팜핀을 PI와 동시에 투여해서는 안 된다(III). PI와 비교할 때 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 고려한다(IIIB).

ART를 시행 받고 있는 HIV 환자에서 결핵을 치료할 때에는 항레트로바이러스 약제와 항결핵제들 사이에 약제 상호 작용 및 각 약제의 독성 발생에 대한 경험이 많은 감염내과 전문의와 상의하여야 한다(IIA).

4. 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

권고 요약

- 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).

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 있지만 이에 대한 명확한 정의가 아직 정립되어 있지 않아서 IRIS와 역설적 반응의 용어가 혼용되어 사용되고 있다.¹⁰

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.^{6,11,12} 하지만 IRIS가 발생하였을 경우 결핵 치료 실패의 가능성을 반드시 배제하여야 한다. IRIS가 발생할 예측인자로 50/mm³ 미만의 매우 낮은 CD4 림프구 수, 감염된 결핵균의 수가 많은 심한 결핵, 결핵 치료와 ART를 시작한 시점이 30

일 이내인 경우로 알려져 있다.^{6,11,12} ART의 시작을 결핵 치료 시작 2-8주 후로 연기하는 것이 IRIS의 발생 빈도 및 중증도를 감소시킬 수 있지만 초기에 ART를 시행하는 것이 환자의 면역 기능을 회복시켜서 HIV 질환의 악화를 예방할 수 있는 잠재적인 장점을 가지고 있다는 점도 충분히 고려되어야 된다.

IRIS가 경증 또는 중등도로 발생한 환자에서는 결핵 치료와 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 1-4주 동안 사용하는 것이 임상적인 호전을 일으킬 수 있으며, 증상이 호전되는 양상에 따라서 스테로이드의 사용 기간과 감량 정도를 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; quiz CE1-4.
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

- p>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. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. Clin Infect Dis 1999;28:419-29; quiz 30.
 10. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria 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.
 11. 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.
 12. 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

권고 요약

- HIV 감염인은 잠복결핵감염을 진단하기 위해 IGRA 혹은 TST를 시행하여야 한다(IIA).
- TST에서 5 mm 이상의 경결을 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 활동성 결핵이 아니고 결핵의 과거력이 없다면 LTBI에 대한 치료를 시행한다(IA).
- LTBI에 대한 치료법으로 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 리팜핀 4개월 요법도 고려할 수 있다(IIIB).

HIV에 감염되지 않은 사람이 잠복결핵감염(LTBI) 상태라면 일생 동안 5~10%에서 활동성 결핵이 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 결핵감염검사를 권고한다(IIA). 결핵감염검사로 IGRA 혹은 TST를 시행한다. TST의 경우 48-72시간 후에 경결의 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(IIIB).²

2. 잠복결핵감염의 치료

HIV 감염인 중에서 다음의 조건을 만족하면 LTBI의 치료를 권고한다.

- 1) 잠복결핵감염 검사결과 양성을 보이고 활동성 결핵의 증거는 없으며 활동성 결핵이나 결핵감염검사 양성 의 과거력이 없는 HIV 감염인
- 2) 결핵감염검사 결과와 상관없이 전염성 결핵환자와 긴밀히 접촉한 HIV 감염인

HIV 감염인에서 LTBI의 치료 약제나 치료기간은 HIV 비감염인의 경우와 같다. HIV 감염인에서 TST 양성결과를 보이는 경우 이소니아지드 투여가 결핵발병을 줄이는 것이 알려져 있으므로,⁴ 이소니아지드 9개월 요법을 권고한다(IA). 이소니아지드 부작용으로 투여가 어렵거나, 이소니아지드 내성균에 감염된 전염성 결핵환자와 접촉을 한 경우에는 리팜핀 4개월 요법을 고려한다(IIIb). PI를 포함한 ART를 시행 받는 환자의 경우 약제 상호작용 때문에 리팜핀의 사용이 추천되지 않으며 경험이 많은 전문가와 상의하는 것을 권고한다.

국내 실정에 적합한 HIV 감염인에서 잠복결핵의 진단 기준, 치료약제, 치료기간에 대한 추후 국내 전문가의 의견 수렴 및 연구 진행을 통하여 지속적인 가이드라인의 개정이 필요하다.

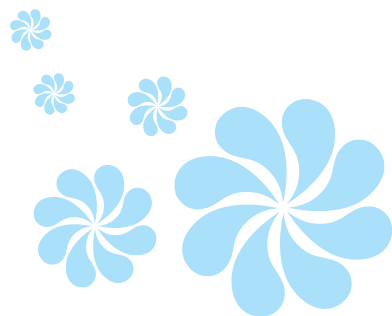
참고문헌

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	103
2. 결핵성 흉막염	106
3. 기관지 결핵	109
4. 림프절 결핵	111
5. 결핵성 수막염	114
6. 복부 결핵	117
7. 속립성 결핵	119
8. 골 및 관절 결핵	120
9. 비뇨생식기 결핵	122
10. 결핵성 심낭염	123



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

권고 요약

- 폐외 결핵의 진단을 위해 조직 검사를 시행할 때 검체를 멸균 식염수에 담아 항산균 배양검사를 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 저평가되었을 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 스테로이드 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 결핵균에 감염되어 발병하는 환자수가 많고 기저질환이 없는 상태에서도 폐외 결핵이 호발하는 것으로 설명하고 있다.³

폐외 결핵의 경우 결핵 병변에 결핵균 수가 비교적 적어서 검체에서 결핵균이 검출되지 않는 경우가 많고, 일부 폐외 장소는 검체를 얻기가 어려워서 폐결핵에 비해 미생물학적으로 결핵균이 증명되는 비율이 낮다.^{4,5} 조직 병리학적으로 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 비결핵항산균 감염, 진균감염, 브루셀라증, 매독 등에서도 나타날 수 있어 해석에 주의가 필요하다.

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 진단술기를 시행할 경우 멸균 식염수에 담아 조직배양을 의뢰하여야 한다.^{4,5}

폐외 결핵은 약제내성 유무를 판단하기 위해서는 반드시 초기 진단 시 체액 및 조직생검검체로 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.⁶ 약제 감수성검사는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한 치료실패를 감별하는데 도움이 된다.

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 수술중재가 필요할 수 있고, 일반적으로 초기엔 진단을 위한 검체를 얻기 위해, 후기엔 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. 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.

2. 결핵성 홍막염

권고 요약

- 일측성 홍수를 동반한 모든 환자에서 결핵성 홍막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIA).
- 결핵성 홍막염이 의심되는 환자에서도 적극적으로 객담 도말 및 배양 검사를 시행해야 한다(IIA).
- 림프구가 우세 염증세포인 삼출성 홍수에서 홍수 adenosine deaminase (ADA) 검사를 권고한다(IIA).
- 결핵성 홍막염은 폐결핵과 동일하게 6개월 단기 치료를 권고한다(IIA).
- 결핵성 홍막염 환자에서 홍수의 배액이 반드시 필요한 것은 아니지만, 홍수의 양이 많아 호흡곤란이 심하거나 방형성 홍수가 있는 환자에서 증상의 조기 완화와 치료 종료 후 홍막 비후를 감소시키기 위해 홍수의 배액과 섬유용해제를 사용할 수 있다(IIIC).

결핵성 홍막염은 홍막 부근에 위치한 미세한 결핵 병변이 파열되어 결핵성 항원이 홍막강으로 유입될 때 발생하는 과민반응과 이로 인한 홍막의 육아종성 염증과 홍수를 특징으로 하는 질환이다. 증상은 주로 홍막성 홍통, 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 홍수를 동반한 모든 연령대의 환자에서 결핵성 홍막염의 가능성을 의심해야 한다(IIIA). 양측성의 경우 심부전, 신증후군, 간경화, 갑상선기능저하증 등 전신적인 질환을 우선 고려하고, 양측성이지만 비대칭적이고 홍부 방사선 검사에 침윤이 관찰되거나, 호흡기 증상을 시사하는 증상, 징후가 있으면 결핵 등 삼출성 홍수와의 감별을 위해 홍수 천자를 시행하여야 한다.

결핵성 홍막염은 객담과 홍수 또는 홍막 조직에서 결핵균이 확인되면 진단할 수 있다. 홍부 X선 검사에서 폐 실질의 결핵 병소는 20-50%에서만 발견되고 객담 항산균 도말 검사에서 음성인 경우가 흔하여 전통적으로 전염력이 떨어질 것으로 생각되었다. 그러나 최근 연구에 의하면 결핵성 홍막염 환자에서 유도 객담 검사를 시행하였을 때 결핵균 도말 양성률은 12%, 배양 양성률은 52%이었고 이 중 홍부 X선 검사에서 폐 실질에 병소가 없는 환자의 55%가 배양 양성이었다.¹ 따라서, 결핵성 홍막염이 의심되는 환자에서도 객담 도말 및 배양 검사를 적극적으로 시행하여야 한다(IIIA).

홍수 검사는 결핵성 홍막염을 진단하는데 가장 중요한 검사이다. 결핵성 홍수는 삼출성 홍수로 맑고 노란 빛을 띠지만 드물게 탁하거나 혈성인 경우도 있다. 홍수 염증세포 검사에서 대부분 림프구가 우세 염증세포이지만, 발병 초기 2주까지 호중구가 우세 염증세포일 수 있다. 홍수에서 항산균 도말 양성률은 10% 미만이고 배양 검사의 양성률은 30% 미만이며, 액체 배지에 홍수 천자 후 즉시 검체를 주입할 경우 민감도가 더 높고 고체 배양보다 빠른 시간 내에 결과를 얻을 수 있다.² 홍수 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. 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 떨어진 다. 그러나 ADA는 류마티스 관절염, 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 농흉, 중피종, 세기관지폐포암, 폐흉충증, 미코플라스마 폐렴, 클라미디아 폐렴에서도 증가할 수 있어 이에 대한 감별 진단이 필요하다. 또한, 양성 흉수와 감별하기 위해 흉수에서 세포진 검사(cytology)와 carcinoembryonic antigen (CEA)를 측정할 수 있다.

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,⁴ 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 치료를 권고한다(IIA).⁵ 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,⁶⁻⁸ 최근 보고된 메타분석에서도 스테로이드는 사망, 폐기능, 8주 치료 후 잔존 흉수량, 흉막 유착의 감소에 도움이 되지 못했다.⁹ 결핵성 흉막염으로 진단된 모든 환자에서 흉관을 삽입하여 흉수를 배액할 필요는 없다. 결핵성 흉수의 조기 배액에 관한 무작위 대조 연구에서 흉수의 배액은 호흡곤란을 조기에 완화시켰으나 흉막 비후와 노력성 폐활량의 감소를 줄이지 못했다.¹⁰ 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 환자에서 흉수의 배액과 섬유용해제를 사용할 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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001876.
10. 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.
11. 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

권고 요약

- 기관지 결핵에서 기관지 협착의 예방을 위해 조기 진단과 치료가 가장 중요하다.
- 모든 기관지 결핵 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(IIID), 주기 관지를 침범하여 기관지 협착이 발생하였을 때 폐기능의 장애가 심각할 것으로 예상되고 기관지 협착의 발생 가능성이 높은 소견을 보일 경우 기관지 협착을 예방하기 위해 스테로이드를 투여할 수 있다(IIIC).
- 기관지 협착이 진행된 환자에서 증상과 폐기능의 개선을 위해 중재시술을 고려한다(IIIB).

기관지 결핵은 기관과 기관지의 활동성 결핵 감염으로 폐결핵 환자의 약 10~50%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 주로 젊은 여자에서 많이 발생하지만 고령에서도 발생할 수 있다. 기관지 결핵의 발병 기전은 1) 말초 공동 부위로부터 기관지 내로 상행성 전파, 2) 기관지에 인접한 림프절 결핵으로부터 기관지 벽을 뚫고 전파, 3) 혈행성 전파, 4) 상부 결핵으로부터 하행성 전파, 5) 직접 감염 등이 추정된다.

기관지 결핵의 임상 양상은 비특이적이어서 증상으로 다른 호흡기 질환과 감별이 되지 않는다. 환자는 주로 심한 기침과 객혈, 호흡곤란, 발열, 전신 쇠약감과 체중 감소 등을 호소하며 간혹 천식으로 오진되기도 한다. 진찰 소견상 병변이 있는 부위에서만 단일음의 천명(monotonous wheezing)이 들리는 경우가 많고 흉부 X선 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 확진할 수 있다.

기관지 결핵의 치료는 일반적인 폐결핵의 치료와 동일하다. 기관지 협착은 매우 심각한 합병증으로 예방을 위해 조기 진단과 치료가 가장 중요하다. 기관지 협착 예방을 위해 스테로이드를 투여하는 것은 아직까지 논란의 여지가 있다. 소아에서 시행한 2개의 전향적 무작위 대조 연구에서 림프절 결핵에 의한 기관지 협착에 대해 스테로이드 투여군이 우월한 치료 성적을 보였으나,^{1,2} 34명의 성인 환자를 대상으로 시행한 전향적 무작위 대조 연구에서 스테로이드는 기관지 병변과 폐기능의 호전에 대해 추가적인 이득을 보이지 못했다.³ 그러나 성인 기관지 결핵 환자에서 스테로이드의 유용성에 대한 연구 결과가 부족하고 전문가들 사이에서도 이견이 분분한

실정이며, 실제 진료 현장에서는 1) 심한 부종과 발적을 동반하거나, 2) 건락성 궤사를 동반하거나, 3) 용종을 형성하여 기관지 협착이 발생할 가능성이 높은 환자들에서 협착의 예방을 위해 스테로이드의 경험적인 투여가 흔히 이루어지고 있다.⁴ 따라서, 스테로이드의 효과를 입증할 수 있는 좀 더 명확한 연구 결과가 나올 때까지 모든 기관지 결핵 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 투여하는 것은 권고되지 않지만(III), 주기관지를 침범하여 기관지 협착이 발생하였을 때 폐기능의 장애가 심각할 것으로 예상되는 환자에서 내시경 소견 상 기관지 협착의 발생 가능성이 높은 소견을 보이는 경우 경구 스테로이드를 투여할 수 있다(IIIc).

이미 진행된 기관지 협착의 경우 결핵치료와 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(IIIb). 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. Respiriology 1997;2:275-81.
4. Shim YS. Endobronchial tuberculosis. Respiriology 1996;1:95-106.

4. 림프절 결핵

권고 요약

- 림프절에서 얻은 검체에 대해 병리검사와 함께 항산균 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 시행할 수 있다(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(endoscopic ultrasound, EUS) 유도 생검(guided biopsy)의 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(IIA). 림프절 결핵에서 약제감수성검사가 중요한 이유는 폐의 결핵 치료 시에 폐결핵과 달리 역설적 반응(paradoxical response)이 약 20-30% 정도 발생할 수 있고,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 65와 81%, IGRA의 민감도와 특이도는 각각 86-94%와 81-87%로, 특히 다른 폐외 결핵에 비해서 림프절 결핵에서 민감도가 다소 높은 것으로 보고하였다.^{2,4} 그러므로, IGRA 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는데 도움이 되는 경우가 있지만(IIIC), 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 치료를 권고한다(IA).⁵ 림프절의 수술적 절제는 특수한 경우(예, 진단적 목적, 적절한 약물 치료에도 호전이 없는 경우, 임파선이 커지거나 물렁물렁해지면서 심한 불편감을 초래하는 경우)에 한하여 제한적으로 시행할 수 있다(IIIC).

림프절 결핵을 치료하는 도중에 림프절이 다시 커지는 경우가 있는데, 이러한 경우 역설적 반응, 내성 결핵, 치료 순응도 저하로 환자가 항결핵제를 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.⁶ 이러한 역설적 반응은 치료 시작 2주에서 8개월까지 나타날 수 있지만, 대개 치료 시작 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)이라고 한다.⁷ 최근 한 연구에 따르면 림프절 결핵에서 치료 후 역설적 반응의 발생률은 100 person-years당 11명이며, 조직 검사를 시행했을 때 육아종은 83%, 결핵균 핵산증폭검사 양성률은 67%, 항산균 도말 양성률은 33%로 나타났지만, 임상적으로 치료 후 역설적 반응으로 판단하여 항결핵제를 쓰지 않고 호전되었음을 보고한 연구가 있다.⁷ 따라서 이러한 경우는 재발과 감별이 필요하며, 재발인 경우는 재치료를 해야 하지만, 치료 후 역설적 반응이라면 항결핵제를 다시 사용하지 않고 경과관찰을 시도해 볼 수 있다. 그러나, 임상적으로 재발과 치료 후 역설적반응을 구별하기는 쉽지 않으므로 재치료 결정은 환자의 임상상, 이전 치료력, 이전에 배양 결과 및 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. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma releasing assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Diag Microbiol Infect Dis 2009;63:182-7.
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, Cho OH, Chong YP, et al. Post-therapy paradoxical response in immunocompetent patients with lymph node tuberculosis. J Infect 2010 Sep 8 [Epub ahead of print].

5. 결핵성 수막염

권고 요약

- 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 ml 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA).
- 결핵성 수막염의 빠른 진단을 위해서 결핵성 수막염이 의심되는 모든 환자에서 뇌척수액에서 결핵균 핵산증폭검사를 권고한다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사도 낮은 민감도로 인하여 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고하지 않는다(IIID).
- 결핵성 수막염 치료 시 일차 항결핵제의 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIA).
- 결핵성 수막염 치료에서 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 치료하고, 약제 감수성 결핵으로 확인되면 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10 개월 동안 유지하는 것을 권고한다(IIA).
- 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용을 권고한다(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, 3-8주정도의 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 것에 도움을 줄 수 있다. 그러므로, 결핵성 수막염이 의심되는 경우 최소 6 ml 이상의 뇌척수액을 채취하여 항산균 도말 및 배양 검사를 시행하는 것을 권고한다(IIA). 또한, 이러한 진단이 의심되는 경우 반복적인 뇌척수액 검사를 고

려한다(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 핵산증폭검사를 권고한다(IIA). 그러나, 결핵균 핵산증폭검사로 결핵성 수막염을 임상적으로 배제하는 것에 활용하는 것은 권고하지 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.

결핵성 수막염에서 일차 항결핵제 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 권고한다(IIA). 이소니아지드용량의 경우 5 mg/kg이상 사용을 추천하는 경우도 있지만, 통상적인 이소니아지드 용량으로 뇌척수액에서 결핵균 MIC의 10-15배 이상이 유지되고,⁶ 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.

결핵성 수막염의 기본적인 치료 처방은 항결핵제에 감수성이라면 폐결핵과 동일하지만 치료기간의 연장을 권고한다. 즉 첫 2개월 동안은 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨로 치료하고 약제 감수성 결핵으로 확인된 환자에서는 이소니아지드와 리팜핀 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것을 권고한다(IIA).

한편, 스테로이드 보조치료의 이득에 대해서는 논란이 있지만, 최근 베트남에서 시행한 결핵성 수막염에서 스테로이드 사용에 대한 무작위 대조 연구에서 스테로이드 사용의 이득이 증명되면서 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 스테로이드 사용을 권고한다(IA).⁶ 특히 의식 변화, 정신 착란, 국소적 신경 장애, 하반신 마비 증세 등이 있거나 CT에서 뇌부종의 증거가 있을 경우에는 적극적인 스테로이드 사용을 권고한다. 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. 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.
7. Thwaites GE, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculosis meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004;351:1741-51.

6. 복부 결핵

권고 요약

- 결핵성 복막염이 의심되는 환자에서 복강경을 통한 복막 생검을 고려한다(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 단백이 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 생검을 고려한다(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 그러나, 간경화 환자, HIV 감염인에서 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.⁴

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. 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

권고 요약

- 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)은 서로 인접하지 않은 2개 이상의 장기에 결핵이 발생한 경우를 말한다.¹

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.

8. 골 및 관절 결핵

권고 요약

- 골 및 관절 결핵은 9-12개월의 치료를 권고한다(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 결핵이 골 및 관절 결핵의 약 반을 차지하는데 성인이 되어도 척추뼈몸통(vertebral body)은 혈관이 풍부하기 때문이다.^{1,2} 흉추에서 가장 많이 발생한다.³ 감염은 척추뼈몸통의 앞아래면에서 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. 경막외농양에 의한 척수압박, 척추뼈 허탈(collapse) 등의 심각한 합병증이 동반될 수 있다.⁴ 관절 결핵은 주로 고관절 이나 무릎관절 등 체중부하 관절에 단일관절성으로 서서히 진행하고 15-20%에서는 다발성 병변이 있을 수 있다.⁵ 통증, 관절종창, 운동범위감소 등이 서서히 나타나고 만성인 경우 배출굴(draining sinus)과 농양이 관찰된다. 전신증상은 대개 없다. 척추외 결핵성 골수염은 어느 골에서도 나타날 수 있고 인접구조물을 침범하여 손목굴증후군(carpal tunnel syndrome), 건초염, 얼굴신경마비 등의 증상이 발생한다.³

흉추를 침범한 골수염이나 세균배양음성인 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. 척수압박이 있는지 평가하기 위해 MRI가 도움이 될 수 있다.¹

표준치료로 미생물학적 및 임상적 완치가 될 수 있지만 장기간(9-12개월) 치료를 권고하는데(IIIA), 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, 척수 결핵종)이 있으면 결핵성 수막염에 준해서 치료한다.⁴ 또한 치료 중에도 영상의학적 소견은 초기에 오히려 진행되는 것으로 보일 수 있으므로 영상의학적 소견만으로는 항결핵제를 조기에 바꾸지 말아야 한다.³

참고문헌

1. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 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. 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. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. J Bone Joint Surg Am 1996;78:288-98.

9. 비뇨생식기 결핵

권고 요약

· 비뇨생식기 결핵 치료기간은 폐결핵과 같이 6개월 치료를 권고한다(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 믿을 만하지 않고, 세균뇨가 동시에 있다고 해서 결핵을 배제할 수 없다. 생식기 결핵은 수술 후 진단되기도 한다. 정맥신우조영술(IVP), 초음파, CT, MRI 등의 검사가 필요할 수 있다.

항결핵제 치료에 잘 반응하고 6개월 치료로 대개 충분하지만 타 장기와 달리 비뇨기계적 수술요법이 필요한 경우가 많다. 국내 연구에서는 63%에서 수술이 필요했다고 보고하였다.³ 신장 절제술은 대개 필요하지 않지만 무기능신이거나 고혈압, 신우요관협착을 동반하여 신실질 전체를 침범한 신장 결핵, 신세포암이 동반된 경우 시행하고 있으며, 부분 신장 절제술은 항결핵제에 반응하지 않는 국소 신병변이나 석회화병변이 점점 커져 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 R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 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

권고 요약

- 결핵성 심낭염은 6개월 표준치료를 권고한다(IIA).
- 결핵성 심낭염에서 스테로이드 보조요법을 권고한다(IA).

결핵성 심낭염은 종격동 림프절, 폐, 척추, 흉골 등 인접장기에서 전파되거나 혈행전파되어 발생한다.¹ 증상은 갑자기 혹은 서서히 시작되어 흉통, 호흡곤란, 발목부종 등이 발생하고, 심장비대, 빈맥, 발열, 심장막마찰음, 모순맥박(pulsus paradoxus), 목정맥 확장이 관찰된다. 초기 증상으로 장액혈액성(serosanguinous) 심낭 삼출액이 발생하고 수 주에 걸쳐 자연적으로 사라지기도 하지만 협착성 심낭염(constrictive pericarditis), 심장 압전(cardiac tamponade) 등의 심각한 후유증이 발생할 수 있다.¹⁻⁵

진단을 위해 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 보고하였다.⁶ 또한 메타분석에서 심낭액 ADA는 민감도 88%, 특이도 83%이었고, 결핵 이외에 류마티스관절염, 사코이드증, 일부 농흉에서도 ADA 수치가 증가할 수 있다.⁷

결핵성 심낭염의 경우 치료가 늦어지면 협착성 심낭염 등 심각한 합병증이 발생할 수 있으므로 진단이 의심되면 확진되기 전이라도 경험적 치료를 고려하여야 한다.² 항결핵제 투여로 협착성 심낭염의 발병률을 줄일 수 있다. 메타분석에서 6개월 표준치료가 효과적이었다.^{1,5} 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

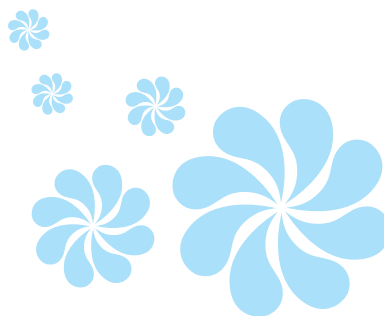
1. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005;72:1761-8.

2. Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ottawa: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007
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, 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. 소아 청소년 결핵

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 소아 및 청소년 결핵의 특징	127
2. 소아 청소년 결핵의 진단	130
3. 소아 청소년 결핵의 치료	135
4. 소아 청소년 잠복결핵감염	141
5. 비씨지(BCG) 접종	150



VII. 소아 청소년 결핵

소아의 경우 성인에 비해 결핵균에 대한 면역이 상대적으로 약하기 때문에 초감염 결핵이 잘 발생하고 소아 결핵의 자연 경과와 임상 양상 또한 성인 결핵과 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 면역 능력을 가진 큰 소아, 청소년 및 성인은 결핵감염이 결핵으로 진행할 위험이 낮은 반면(평생에 걸쳐 결핵이 발생할 위험률이 5-10%),¹ 6세 이하 특히 2세 이하의 소아는 결핵으로 진행할 위험이 높다(평생 위험률 40-50%). 대부분의 소아는 초감염 후 12개월 이내에 결핵으로 발전하며 이중 60-80%가 폐결핵으로 발병한다. 결핵성 수막염의 경우 6세 미만 소아에서 주로 발생하는데 결핵감염 후 2-6개월 이내에 발병하는 경우가 많다.

1. 소아 폐결핵

폐실질 결핵과 연관된 흉강 내 림프절종대가 소아 결핵의 가장 흔한 발현 양상이며 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. 비노생식기 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 환자에서 더 흔하게 발생한다. 속립성 결핵은 림프혈행성 전파에 기인하고, 다기관 침범이 흔하다.

3. 청소년 결핵

결핵환자가 줄어들어 따라 소아기에 결핵 감염의 빈도가 줄어들어 따라 청소년 결핵이 상대적으로 더 중요해졌다. 청소년의 급성장기(growth spurt)가 가장 위험한 시기이다. 5-14세 사이의 연령군이 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. 소아 청소년 결핵의 진단

소아 결핵의 진단은 증상, 징후 및 검사 소견을 토대로 이루어지며, 배양 검사가 양성이면 확진된다. 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 성인 결핵의 진단 단원을 참조하고 여기서는 성인 및 청소년 결핵과 다른 소아 결핵에서의 특징적인 부분만 언급한다.

1. 증상

권고 요약

- 뚜렷한 원인 없이 2-3주 이상 지속되는 기침을 보이는 경우 결핵의 가능성을 의심하여야 한다 (IIIA).
- 성인 활동성 결핵 환자와의 접촉 여부를 반드시 확인하여야 한다.

소아 결핵의 진단에 있어 우선시 되어야 할 것은 최근 활동성 결핵환자와의 접촉력 유무이다. 활동성 결핵 환자와 접촉이 있으면서, 달리 설명되지 않는 2-3주간 지속되는 기침 등의 증상을 보이는 경우 결핵을 의심하여야 한다. 소아 결핵에서 흔하게 볼 수 있는 증상으로는 항생제에 반응하지 않는 2-3주 이상 지속되는 기침, 발열 및 체중 감소 등이 있지만, 원발 폐결핵 소아 환자의 약 절반에서는 이러한 전형적인 증상을 보이지 않으므로 주의하여야 한다. 이 외에도 소아 및 청소년에서 2-3주 이상 지속되는 기침의 원인으로는 천식, 이물질 흡입, 위식도 역류, 백일해, 습관성 기침 등의 다양한 원인이 있으므로 이에 대한 감별을 요한다.

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.
- 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.¹ 또한, 치료과정 중 질병 악화와 동반될 수 있는 합병증을 흉부 X선 검사

로 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.² 흉부 X선 소견에서 폐문부 림프절 종대는 소아 폐결핵 환자의 약 2/3 이상에서 관찰되는 가장 흔한 소견이며, 폐실질 병변으로는 간질성 침윤(1/3), 경화(1/4), 혹은 혼재된(confluent) 형태(1/5)가 관찰된다. 림프절 종대에 의해서 무기폐가 발생할 수 있으며, 성인과 비교하여 흉막삼출은 흔하지는 않다.^{2,3} 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.^{3,4}

임상적으로 폐결핵이 의심되지만 흉부 X선 소견이 모호한 경우에, 흉부 전산화 단층촬영을 고려한다.⁵ 흉부 전산화 단층촬영으로 단순 X선 검사에서 관찰되지 않는 폐문 및 종격동의 림프절 종대를 확인할 수 있으며, 소량의 흉막삼출과 속립성 결핵의 진단에도 활용된다.^{5,6} 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 기관지내 시경 혹은 수술 여부를 결정하는데 필요한 검사이기도 하다.

3. 결핵균 도말 및 배양검사

권고 요약

- 활동성 결핵환자와 접촉력이 있고, 흉부 X선 검사에서 결핵이 의심될 경우 객담 결핵균 검사를 적극적으로 시행해야 한다(IIIA).
- 소아 연령에 따라 객담 수집을 위한 적절한 방법을 선택한다.

소아는 성인과 달리 객담 배출이 어렵고, 소아 폐결핵의 경우 성인보다 결핵균 수가 적으므로 객담 채취를 통한 결핵균의 확인이 어려운 경우가 많다. 그러나, 병변에서의 결핵균 검출이 결핵을 확진할 수 있는 방법일 뿐만 아니라 약제내성 여부도 확인할 수 있으므로 결핵균 검사를 적극적으로 시행해야 한다.

폐결핵이 의심되는 경우 객담 결핵균 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 연장 소아에게 적용되는 방법이다.⁸ Nebulizer를 이용해 46-52°C의 분무액을 환자에게 15-30분간 흡입하도록 한 후 객담을 뱉도록 유도한다. 위 세척액을 채취하는 것과 비교하여 양성을 뿐 아니라 환자의 수행

도 또한 좋다.^{8,9} 최근에는 좀 더 어린 소아들에게서도 효과적으로 시행되고 있다.^{10,11}

위 세척액 채취는 객담을 뱉지 못하는 소아에게 3일간 연속해서 시행한다. 영유아에서는 약 70-75%의 양성률을 보이지만, 소아에서는 30-40%의 양성률을 보인다.^{12,13} 채취 시 주의점은 다음과 같다. 수면 중 기도의 점막 섬모운동에 의해 결핵균을 포함하는 점액이 구강으로 이동된 후 소아가 점액을 삼키면서 객담이 위 내로 이동한다. 따라서, 위 세척액은 최소한 수면이 6시간 이상 경과된 후, 위가 비워지기 전에 채취한다. 환자는 밤 사이에 위가 비워지는 것을 방지하기 위해 물을 마시거나 식사를 하지 않도록 한다. 위 운동이 항진되는 것을 방지하기 위해 가능한 음식에 대한 시각적 및 후각적 자극을 회피하도록 한다. 가장 적합한 시간은 기상 직후로 환자가 활동을 시작하기 전에 검사를 시행하도록 한다. 위 내용물을 먼저 흡인한 후 50 ml 이하의 증류수를 위 안에 넣어주고, 다시 흡인하여 첫 번째 검체와 합하여 수집한다. 수집된 검체는 중성 pH로 조정하여 보관하도록 하는데, 이는 산성 환경이 세균에 악영향을 미치기 때문이다. 이러한 과정이 4시간 이내 시행되도록 한다.

4. 결핵균 핵산증폭검사

소아에서의 민감도는 25-83%, 특이도는 80-100%이기 때문에,¹⁴⁻¹⁶ 그 사용이 제한적이다. 따라서, 결핵균 핵산증폭검사는 임상적으로 진단이 불확실한 경우, 면역저하 소아 환자의 폐결핵의 진단, 소아 폐외 결핵의 진단에 보조적인 방법으로 활용될 수 있다.

5. 결핵감염 검사

권고 요약

- TST 또는 IGRA 양성은 결핵감염을 의미하며 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별하지 못한다.

TST와 IGRA는 결핵감염 여부를 진단하기 위한 방법으로 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 구분하지 못한다(소아 잠복결핵감염 단위 참조). 그러나 소아의 경우 결핵균 검출이 어렵고 결핵감염률이 낮기 때문에 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균이 검출되지 않을 경우 결핵감염검사가 결핵의 감별진단에 도움이 된다.

IGRA는 비씨지(BCG) 접종에 영향을 받지 않는 장점이 있어 TST 결과가 위양성으로 의심되는 경우에 시도할 수 있으나 소아 결핵의 진단에서 IGRA의 유용성에 대한 자료가 아직은 불충분한 점을 고려하여야 한다.

참고문헌

1. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:306-13.
2. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. *Semin Roentgenol* 1993;28:158-72.
3. Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM. Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the paediatric age group. *Pediatr Radiol* 1986;16:2-7.
4. 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.
5. 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.
6. de Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:120-6.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle 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. 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.
13. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994;94:1-7.
14. 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.

15. 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.
16. 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.

3. 소아 청소년 결핵의 치료

권고 요약

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

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	2,500
피라진아미드	30-40	2,000

^a이소니아지드가 10 mg/kg/day 을 초과하는 용량으로 리팜핀과 병용할 때는 간독성의 위험이 증가한다.

^b성인보다 혈중농도의 최고치가 낮은 약동학적 특징 때문에 권장량이 성인보다 높다.

2. 소아 결핵 치료 용법

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 처방을 조정하여야 하며 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

표 2. 소아 결핵의 초치료 시 진단적 범주에 따른 치료용법

진단적 범주	치료 용법		
	집중기	유지기	비고
폐 또는 폐외 결핵 (수막염 제외)	2HRZE	4HRE	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 ^a 또는 E 또는 Pto	7-10 HRE	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.

^aAminoglycoside를 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 투여하여

야 하며 초기 집중기에는 적어도 2개월 동안 피라진아미드도 추가하여 치료한다. 심한 결핵 감염증인 경우 주사제(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 치료용법에 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		이독성, 신독성		
스트렙토마이신 (IM, IV)	멸균		20–40	1,000
카나마이신 ^a (IM, IV)	멸균		15–30	1,000
아미카신 ^b (IM, IV)	멸균		15–30	1,000
카프레오마이신(IM, IV)	멸균		15–30	1,000
레보플록사신 ^c	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 ^d	15–20 (1일 2–3 회 분복)	1,000
파스 (PAS)	정균	구토, 위장관 장애	200–300 (1일 2–4회 분복)	12,000

^{a,b}아미노글리코시드와 카프레오마이신은 정맥 내 주사로 치료할 수 있으며 장기간 사용할 수 있는 중심정맥관을 확보한 소아의 경우 치료가 용이 하다.^{2,4,6}

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

^d초기에 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. 추구조사

소아 결핵 환자는 적어도 치료 시작 2주 후, 집중기가 끝날 때, 치료 종료 시까지 규칙적으로 추구조사가 필요하다. 추구조사 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. 어떤 경우 이전 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(ALT) 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 재투여 되어서는 안된다. 중증 결핵으로 치료가 계속되어야 한다면, 간독성이 없는 항결핵제(예를 들어 에탐부톨, 아미노글리코시드, 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 추천 할 수 있다.⁷ 그러나, 에탐부톨을 사용하는 경우, 시신경염(대부분 가역적), 적색-녹색의 색구분(color discrimination) 감소 등이 발생할 수 있으므로 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. RedbookOnline. <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.144?maxtoshows=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=tuberculosis&searchid=1&FIRSTINDEX=0&fdate=1/1/2009&tdate=1/31/2009&resourcetype=HWCIT>. 2009.
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. 소아 청소년 잠복결핵감염

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)은 결핵균이 체내에 존재하나 질병의 증거가 없는 경우로 TST와 같은 결핵감염검사에서 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 2000년 이후로는 ‘잠복결핵감염의 치료(treatment of LTBI)’라고 변경한 것과 같이 한 국가의 성공적인 결핵관리를 위해서는 LTBI에 대한 치료의 중요성이 전세계적으로 더욱 강조되고 있다.

1. 소아청소년 잠복결핵감염의 중요성

LTBI를 진단하는 대상은 성인과 소아간 차이가 있다. 성인은 주로 질병으로 발전할 위험군(최근 감염자, HIV 감염, 신질환, 당뇨병 등)이지만, 소아는 질병으로 발전할 위험군 뿐 아니라 LTBI가 존재할 가능성이 높은 집단도 포함될 수 있다.

LTBI의 치료 대상에도 차이가 있는데, 국가에 따라 차이는 있지만 성인은 처한 상황에 따라 치료 여부가 결정되는 것에 반해, 소아와 청소년은 대부분 치료를 받아야 한다. 그 이유는 소아와 청소년에서는 성인에 비해 치료 약제에 안전하고, 최근 감염일 가능성이 높으며, 질병으로 발전되어 미래의 결핵 전파자가 될 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 초래될 수 있는 결핵성 수막염과 파종성 결핵의 발생 확률이 높기 때문이다(표 1).³

표 1. 소아 청소년의 각 연령별 결핵균 초감염 후 질병으로 진행될 위험률

초감염 시 연령	속립성 결핵 / 결핵성 수막염	폐결핵	질병으로 진행되지 않음
12개월 미만	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 이상	<0.5%	10-20%	80-90%

2. 잠복결핵감염 검사의 적응증

권고 요약

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

LTBI는 결핵균에 감염되었지만 활동성 결핵 상태가 아닌 경우이므로 LTBI 검사란 결핵감염검사와 함께 활동성 결핵이 아닌 것을 확인하는 과정을 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 있으며, 또한 검사가 꼭 필요한 시기에 재검사의 증폭효과에 의한 위양성의 결과를 초래할 수 있기 때문이다.

3. 잠복결핵감염 검사 방법

현재까지 LTBI 진단방법은 과거 수 십 년 전부터 사용되고 있는 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)와 최근에 사용되기 시작한 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA) 두 가지이다. LTBI에 대한 표준 검사법이 존재하지 않기에 두 검사 중 어떤 것이 더 정확하다고 단정지을 수 없다. 추후 보다 명확한 결론이 있기 전까지는 두 검사의 장단점(표 2)을 고려하여 검사를 시행해야 하나, 특히 파종성 결핵의 발생 확률이 높은 5세 미만에서는 IGRA의 예민도가 떨어지므로 사용하지 않는 것이 좋다.⁴⁻⁷

표 2. 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사의 장단점

	투베르쿨린 검사(TST)	인터페론감마 분비검사(IGRA)
장점	1) 축적된 임상자료가 많음 2) 체내 검사로서 검사자와 검사 환경에 의한 결과 오류의 가능성이 적음 3) 질병으로 진행하는 위험도 예측의 근거가 충분함 4) 저렴한 비용	1) 이론적으로 위양성 가능성 적음 (검사 특이도가 높음) 2) 1회 방문으로 간편함 3) 재검사시의 증폭효과가 없음 4) 체외 검사로 이상반응의 우려가 없음
단점	1) 위양성 문제 2) 2회 방문으로 번거로움 3) 재검사 시의 증폭효과(boosting effect) 4) 체내 검사로서 이상반응 우려	1) 비용이 많이 듦 2) 기구가 구비된 검사실이 필요 3) 림프구의 생명력 유지를 위해 검체 취급에 유의하여야 함 4) 축적된 임상자료가 소아에서는 아직 부족함 5) 소아 연령에서의 위음성 문제

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.
- 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 (purified protein derivatives-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. 결핵균 항원에 대한 지연 과민반응은 결핵균에 감염된 후 최소 2주, 최대 10주 이내에 형성되며 적절한 치료 후에도 대부분 평생 지속된다.

수두나 MMR 같은 생백신 접종과 동시에 시행할 수 있지만, 따로 하는 경우는 생백신 접종에 의해서 TST 반응이 억제될 수 있기 때문에 4-6주 이후에 실시해야만 한다.⁷⁾

(1) 투베르쿨린 검사 방법

주사는 주로 사용하지 않는 팔의 팔꿈치 10 cm 아래의 전박 안쪽 피부에 피내주사한다. 주사 부위에 굳힌 자국, 부종, 화상, 습진, 발진이 있거나 정맥이 보이는 부위는 피한다.

검사 부위는 알코올로 닦고 말리고 난 뒤 2 TU PPD RT 23 0.1 mL를 27G 주사기에 주입시킨 후 주사침의 입구는 위로 향하고, 주사침을 피부의 5-15도 각도로 찌른 후 흡인하지 말고 주입한다. 이 때 직경 6-10 mm의 팽진이 생겨야 한다(그림 1). 팽진의 크기가 검사 수기의 정확도를 판단하는 것은 아니나 PPD가 밖으로 많이 흘러 나왔거나 팽진이 전혀 생기지 않았다면 반대쪽 전박이나 같은 쪽 전박에 5 cm를 띄어 다시 실시한다.

피가 한 방울 나오더라도 이것은 정상이다. 피는 거스로 닦을 수 있으나 주사 부위를 문지르지는 말도록 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 환자가 판독하는 자가 판독은 권하지 않는다. 전박 장축의 수직방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 측정해서 mm로 표시한다. 이 때 발적의 크기는 고려의 대상이 아니다.

환자의 조건에 따라 양성 기준이 달라질 수 있으므로 단순히 양성, 음성으로 표시하지 않고 실제 크기로서 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 측정하는 대신에 중간 굵기의 볼펜을 이용하여 검사 부위의 밖에서 안으로 선을 긋다가 경결로 인한 양측의 저항부위에서 선 굿는 것을 멈추고 그 크기를 재는 방법(ball-point pen method)도 사용할 수 있다.

PPD에 의한 지연성 피부과민반응이 1주일까지 지속되기도 하나, 검사 후 72시간 이상이 경과하여 판독이 어려우면 TST를 연기하지 말고 즉시 시행한다.

TST의 양성 기준은 각 나라의 결핵 발생 빈도와 맞물려서 차이가 있으나 대부분의 국가에서 경결의 크기 10

mm를 양성 기준으로 적용하고 있다⁸. 따라서 우리나라의 결핵 발생 빈도가 중등도인 것을 감안한다면 10 mm 이상을 기준으로 하는 것이 권장된다. 또한 경결이 15 mm 이상이거나 물질이 생긴 경우는 강양성으로서 결핵 감염으로 간주될 수 있다.^{5,7,9} TST 반응은 72시간이 지난 후에도 면역반응이 계속될 수 있으므로 72시간이 경과한 후에 음성에서 양성기준으로 전환된다면 양성으로 판독한다.

비씨지 백신 접종자와 비결핵항산균 감염자에서 TST 위양성이 나타날 수 있지만 최근의 메타분석 연구결과⁸에 의하면 비씨지 접종을 1세 이전에 시행하고 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정의했을 때의 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 양성 기준을 10 mm 이상으로 정의했을 때 위양성률은 40%이며, 10년 이상 경과되어도 위양성률은 20%나 되기에 이 상황에서의 TST의 진단적 가치는 많이 떨어진다.

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(anergy), 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 결핵인 결핵 수막염과 속립성 결핵이 있는 경우는 위음성의 확률이 더욱 높다.⁷

(3) 2단계 투베르쿨린 검사(two-step TST)

결핵환자를 진료하는 의료 종사자와 같이 결핵감염의 위험성이 높은 사람들에서 증폭효과(booster effect)에 의한 양전을 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인하는 것과 반복적인 TST로 인한 위양성 반응을 양전으로 오인되는 것을 줄이기 위해 실시한다.

결핵감염자도 오랜 시간이 경과해서 TST를 시행하면 반응이 음성으로 나타날 수 있다. 이 경우 두 번째 TST를 1-4주 후에 시행하면(2단계 TST; two-step TST) 첫 번째 검사로 인해 기억면역반응이 자극되어 양성으로 나타날 수 있는데 이를 증폭효과(booster effect)라고 한다. 즉 이 경우는 기저 TST가 양성임을 의미한다. 2단계 TST로 증폭효과가 확인된 경우에는 기저 검사가 양성이므로 LTBI가 존재함을 의미하며 이후 주기적인 TST는 무의미하다. 만일 이런 경우 2단계 TST를 시행하지 않았다면 그 다음 주기적 TST 검사가 양성으로 나올 경우 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인되게 된다. 따라서 이러한 2단계 TST는 접촉자 조사에는 사용하지 않으며, 의료 종사자나 교정기관 종사자 등 결핵균에 지속적인 노출 위험이 있어 일정기간마다 주기적으로 TST가 필요

한 사람들의 기저검사로 단 1회만 시행한다. IGRA의 사용이 증가되면서 2 단계 TST의 효용성은 상대적으로 감소되었다.

(4) 연속적인 투베르쿨린 검사(Serial TST)

결핵균에 지속적인 노출 위험이 있는 사람에서 정기적으로 연속적인 TST를 시행할 경우 이전의 TST 결과가 5 mm 미만인 경우 다음 TST 결과가 10 mm 이상일 때 양전으로 판정하고 이전의 TST 결과가 5-9 mm인 경우는 6 mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정하고 최근 감염을 의미한다.

접촉자 검진 시 경우 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 직후 시행한 TST 결과가 10 mm 미만이어서 8-10 주 후에 TST를 다시 시행할 경우 18세 이하의 소아 청소년은 성인과 다르게 판정한다(접촉자 검진 단위 참조). 첫 번째 TST 결과가 5 mm 미만인 경우 두 번째 TST 결과가 10 mm 이상일 때를 일반적으로 양전된 것으로 판정한다. 그러나 만약 접촉한 감염원이 높은 전염력이 있거나, 감염원과 긴밀 혹은 장기간 접촉하였거나, 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우는 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하면 양전된 것으로 취급할 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.

2) 인터페론감마 분비검사(IGRA)

권고 요약

- 만 5세 미만 연령에서는 LTBI 검사 방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다(III E).
- 특별한 상황을 제외하고 5-18세 소아청소년에서 결핵감염 검사로 IGRA 단독 사용은 권하지 않는다(III D).
- 비씨지를 1세 이후에 접종받았거나, 2회 이상 접종받은 경우는 TST를 실시하지 않고 IGRA로만 결핵감염 여부를 확인한다(III A).

현 시점에서 LTBI를 확진할 수 있는 진단적 도구가 없으므로 LTBI에 대한 TST나 IGRA의 완전한 민감도와 특이도를 결정하는 것은 불가능하다. 따라서 국가에 따라 LTBI 검사에서 IGRA 지침이 다른데, 영국에서는 연령의 제한 없이 사용되나,⁹ 가장 최근에 발표된 미국과 캐나다의 권고안에 따르면 일반적으로 5세 이상 연령에서의 사용을 권하고 있다.⁴⁻⁷ 국내는 그 동안 이에 대한 소아청소년 연령의 공식적 권고사항이 나온 바 없으나, 미국과 캐나다와 같이 비씨지를 접종 받았던 5세 이상 소아청소년에서 TST 결과가 위양성의 가능성이 높을 경우와 결핵의 진단에 있어 보조적인 검사법으로 IGRA를 사용하는 것이 바람직하리라 여겨지나 IGRA는 고비용인 점과 IGRA의 음성 예측도를 결정할 자료가 불충분한 점을 반드시 인식하고 사용해야 한다.

아울러 특별한 상황을 제외하고 TST 시행 없이 IGRA만의 단독 사용에 의한 진단은 권하지 않는데, 일반적으로 특별한 상황이란 비씨지를 1세 이후에 접종 받았거나, 2회 이상 접종 받은 경우, 또는 학교와 같이 검사의 대상자가 매우 많거나 TST의 수행이 어려운 상황에서의 접촉자 조사를 의미한다.

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

4. 소아청소년 잠복결핵감염의 치료

1) 소아청소년 잠복결핵감염 치료의 적응증

권고 요약

- 5세 미만의 연령에서 활동성 폐결핵환자와의 접촉자 검진 시 TST로 LTBI를 검사하고 양성이면 치료한다.
- 5-17세 소아청소년의 활동성 폐결핵 환자와의 접촉자 검진 시와 면역 저하자의 검사에서 TST (경결 10 mm 이상) 혹은 IGRA 중 한 가지라도 양성이면 LTBI로 진단하고 치료한다.

과거 국내의 LTBI 치료는 결핵성 수막염을 포함한 파종성 결핵의 위험이 높은 6세 미만으로 한정되어 있었다. 그러나 적극적인 LTBI 치료 없이 그 동안 추구해왔던 성인 결핵 환자의 조기 진단 및 치료 정책으로는 결핵의 발생을 감소시키는데 한계가 있으므로 모든 소아청소년의 LTBI는 반드시 치료하는 것을 권고한다.

면역이 정상인 5-17세 소아청소년에서 활동성 폐결핵 환자와의 접촉력 없이 우연히 검사한 경우는 TST에서 15 mm 이상일 때, 또는 TST에서 10-14 mm이면서 IGRA 양성인 경우를 결핵감염이라 판정한다. 특별한 상황에 의하여 TST를 실시하지 못하고 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 결핵감염이 100% 없는 것으로 취급해서는 안된다. IGRA에서 미정(indeterminate) 결과는 결핵감염 유무 상태를 판정할 수 없음을 의미한다(결핵의 진단 단위 참조).

2) 소아청소년 잠복결핵감염의 치료방법

권고 요약

- 18세 이하의 연령에서는 이소니아지드 9개월 요법을 권고하나(IA), 이소니아지드와 리팜핀 병합 3개월 요법을 고려할 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 감염원에 감염된 결핵균의 약제 내성 여부 등이 반드시 고려되어야 한다.

LTBI의 치료 방법으로는 세계보건기구와 영국은 이소니아지드 5 mg/kg 6개월, 미국은 이소니아지드 10-15 mg/kg (최대용량 300 mg) 9개월을 권장한다. 우리나라는 이소니아지드 10-15 mg/kg 9개월을 권장한다. 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병합 요법은 아직 미국에서는 공식적으로 사용되고 있지 않은 치료법이나 약물 순응도 차원에서 사용을 고려하자는 의견이 있으며, 영국을 비롯한 몇 개 국가에서는 이미 사용하고 있다.¹² 효과 면에서는 이소니아지드 9개월 요법과 차이가 없다는 연구결과가 존재한다.¹⁰ 이 때 이소니아지드와 리팜핀의 용량은 모두 10 mg/kg를 사용한다.

이소니아지드 내성환자와 접촉한 소아에서 LTBI로 진단된 경우 리팜핀 6개월 요법을 고려한다(IIIb). 다제내성 결핵환자와 접촉 후 LTBI로 진단된 경우 치료하지 않고 장기간 경과 관찰한다. 효과가 있는 약제구성이 밝혀져 있지 않으며 병으로 진행하는 경우도 많지 않기 때문이다. 이 경우 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다.

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. 경결의 크기가 5 mm 이상인 경우는 활동 결핵 유무를 확인하고 만약 활동성 결핵이 아니라면 이소니아지드 치료 9개월을 채운다. 경결의 크기가 5 mm 미만이라면 이소니아지드 복용을 중단하고 비씨지를 접종한다(IIIa).

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 미만이라면, 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서 8-10주 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 활동 결핵 여부 확인 후 없다면 LTBI에 대한 치료를 한다(IIIa).

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. 경결이 10 mm 미만이라면 8-10주 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 여부 확인 후 없다

면 LTBI에 대한 치료를 한다(IIIa).

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

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, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy 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, Long SS, McMillan JA, eds. 2009. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. pp 680-701
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, 2006:105-16.
10. 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.

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 비씨지 백신은 피내 접종의 비씨지 백신 SSI (Danish-1331, 덴마크, Statens Serum Institut)와 경피 접종의 건조 비씨지 백신(Tokyo-172주, 일본 비씨지 제조사)이 있다.

1990년대 수행된 비씨지 백신의 효과에 대한 메타분석을 보면 결핵 발생 예방효과는 51%, 결핵으로 인한 사망 예방 효과는 71%였다. 메타분석을 신생아 및 영유아를 대상으로 한 논문을 가지고 수행한 결과 결핵 발생 예방효과는 무작위 조사에서는 74%, 환자대조군 조사에서는 52%, 조직 검사로 확인된 결핵 환자를 포함한 논문을 가지고 수행한 조사에서는 83%였고, 결핵으로 인한 사망 예방 효과는 65%, 결핵성 수막염 예방효과는 64%, 파종성 결핵(disseminated tuberculosis) 예방효과는 78%였다.^{1,2} 국내에서도 서울에서 조사된 비씨지 예방접종의 결핵 발병 예방효과는 도말 양성 폐결핵 환자에 노출된 5세 미만 소아에서 74%이었다.³

신생아 시기 비씨지 접종 후 결핵 예방효과의 지속 기간은, 확실히 알려진 바는 없지만, 점차 감소하여 10-20년 후에는 유의한 효과가 없는 것으로 믿어지고 있다. 사우디아라비아 연구 결과에서 신생아 비씨지 예방접종 20년 후 폐결핵, 결핵성 수막염 및 파종성 결핵에 대한 예방 효과는 15세 미만 소아에서 82%, 15-24세에서 67%, 25-34세에서 20%였다.⁴

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

2. 비씨지 접종의 적응증

권고 요약

- 생후 1개월 이내의 모든 신생아에 대해서 비씨지 접종을 시행한다(IA).
- 면역 기능 저하, 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 1개월 이내의 모든 신생아에게 접종한다. 충분한 치료를 받고 있지 않는 결핵 환자와 접촉한 경우 접종 하지 않아야 한다(접촉자 검진 단위 참조). 비씨지 접종이 지연된 경우 생후 2개월까지는 TST 확인 없이 접종한다.⁵

후천성 면역결핍바이러스(HIV) 감염인, 선천성 면역 결핍 환자, 백혈병, 림프종 및 기타 중양 질환과 같이 면역이 결핍된 환자와 스테로이드, 항암치료제, 방사선 치료 등과 같이 면역억제 치료를 받는 환자, 임신부에는 비씨지를 접종하지 않는다.

또한 결핵환자에게 노출되어서 시행한 TST 에서 양성으로 나온 경우와 결핵 환자에게는 비씨지 접종이 필요하지 않다. 심한 전신 피부 질환, 또는 입원할 정도의 심한 질환을 앓고 있는 경우, 심한 영양실조, 미숙아에는 접종을 연기한다.

3. 비씨지 접종 방법(피내 접종)

권고 요약

- 접종 방법 중에서 피내 주사가 접종량이 일정하고 정확하며, 효과도 좋은 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 접종방법으로 여러 가지가 있으나 피내 주사가 가장 정확한 방법이며 세계보건기구에서도 추천하고 있는 방법이다. 비씨지의 경구 투여 방법은 많은 접종량이 필요하여 비용이 많이 들 뿐 아니라 비씨지 균이 위장을 통과하면서 대부분 불활성화되고 효과도 좋지 않아 지금은 사용하지 않는다. 경피용 백신은 최근 그 사용이 증가하고 있는데 접종량이 일정하지 않으며 접종량을 알 수 없고 비싸다는 단점이 있다.^{6,7}

1) 접종 전 준비사항

1.0 ml 주사기와 26 gauge, 1 cm 길이의 바늘을 사용한다. 냉동 건조된 비씨지를 용해시킬 때는 냉동 건조 비씨지에 동봉된 용매를 사용하여야 하며(비씨지 균의 역가가 떨어질 수 있으므로) 용매가 담긴 병의 고무마개는 소독제나 세제로 닦지 않는다. 백신은 용해시키기 전, 후, 접종하기 전에 반드시 육안으로 이물질이 없는지 확인하여야 한다. 그리고 소독된 주사기를 사용하여 1 ml의 용매를 냉동건조 비씨지가 담긴 병에 넣는다. 용해시킬 때는 병을 심하게 흔들어서는 안되며 병을 조심스럽게 거꾸로 했다가 바로 했다가 수 차례를 반복하며 용해시키도록 한다. 다음 도스(dose)를 준비할 때에도 용해된 비씨지가 담긴 병을 조심스럽게 흔들어서 비씨지 액이 잘 섞이도록 한 후 주사기에 옮겨야 한다. 백신 용액은 균질하며 약간 불투명하면서 무색을 띠어야 한다. 비

씨지 균은 용해된 후부터 4시간 정도 생존해 있는 것으로 알려져 있다. 그러므로 용액화된 백신은 몇 시간 이내에 사용하여야 하며 사용하지 않은 백신 용액은 원칙에 따라 폐기 하여야 한다.^{8,9}

2) 비씨지 접종방법

비씨지 접종부위는 전통적으로 좌측 팔의 삼각근 아래부위를 가장 권고한다. 삼각근 아래 약간 뒤쪽으로 접종을 할 때 삼각근의 다른 부위보다 주사 흉터가 최소화되며, 림프액이 목보다는 겨드랑이 쪽으로 배액 되어 경부 림프절염의 부작용 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 주사바늘의 사면이 위로 향하게 하여 피부 표면에 15도 정도의 각도로 상피에서 진피 쪽으로 2 mm 정도 삽입한 후, 약간의 저항감을 느끼면서 비씨지액을 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 것으로 이러한 경우에는 바늘을 뒤로 빼서 올바른 위치로 삽입하여 비씨지 액을 주사하도록 한다. 만약 주사 후 피부 융기가 없었고 해도 비씨지를 재차 접종할 필요는 없다. 피부 융기는 10-15분내 사라지게 된다. 그리고 비씨지 접종 후 접종 부위를 덮거나 찌지 말아야 한다.

4. 비씨지 접종 후 경과 및 이상반응

권고 요약

- 광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응이며 대부분 자연 치유되며 일반적으로 약제투여는 권고하지 않는다. 그러나 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 생긴다. 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 동통이 없이 커지기도 하며 석회화 침착이 되는 경우도 있다.

광범위한 국소 궤양 형성 및 국소 림프절염은 피내 접종 후에 오는 가장 흔한 국소적 이상반응으로 면역이 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 소아에서는 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 60례 정도 보고되었으며 이들 대부분은 세포 면역 기전에 결손이 있었던 경우였다. 심한 이상반응인 골염의 경우 비씨지를 정규적으로 모든 신생아에 접종하는 나라에서 5/10만 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 피내용으로 사용되고 있는 비씨지 vaccine SSI (Danish 주 1331, 덴마크, Statens Serum Institut)의 이상반응 빈도에 대해 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%였고, 국소 림프절염은 0.1%였다.¹⁰ 경피용 비씨지 백신 접종 후 발생한 이상반응은 대상아 96명에서 조사한 자료에서 보면 정상적인 국소 반응을 보였을 뿐 림프절 종창이나 화농 염증 및 더 심한 소견은 관찰되지 않았다고 보고하였다.¹¹ 그러나 최근 경피용 비씨지 접종 후 발생한 화농 림프절염 등이 드물지 않게 보고되고 있다.¹²

국소 림프절염의 올바른 처치에 대해서는 관찰, 외과적 배농, 항결핵제 투여 및 외과적 처치와 투약 병합 등 다양한 주장이 있어 왔으며 아직까지 정립되지 않았지만 약제 투여는 권고하지 않는다. 세계보건기구에서는 림프절염이 보통 저절로 좋아지기 때문에, 림프절염이 피부에 유착하지 않으면(non-adherent) 치료를 하지 않는 것이 가장 좋다고 하였다. 그러나 피부에 유착하거나 누공이 형성된 림프절은 배농해 줄 수도 있으며 항결핵제를 국소적으로 주입할 수 있다고 하였다. 그리고 골염이 발생한 경우에는 항결핵제 치료에 효과적으로 치료된다.^{13,14}

5. 비씨지의 보관 및 처리

권고 요약

- 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 공급한바 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 보관 한다.

용해된 비씨지는 직사광선이나 열에 약해지므로 빛이나 열로부터 보호하여야 하며 냉장보관 할 경우 용해한 당일에는 사용 가능하나 냉장보관이나 용해시간을 제대로 지키지 못할 수도 있으므로 접종 후 비씨지 용액이 남아 있더라도 보관하지 말고 버리도록 한다.

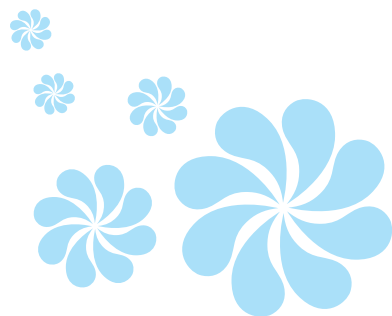
참고문헌

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. 제6판 2008.
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 등. 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. 장성희. BCG lymphadenitis의 치료. 소아감염 2005;12:45-51.

VIII. 잠복결핵감염

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 잠복결핵감염의 정의 및 국내 현황	157
2. 잠복결핵감염 진단의 적응증과 진단 방법	159
3. 잠복결핵감염 치료대상자 선정	164
4. 잠복결핵감염의 치료	169
5. TNF 길항제 관련 잠복결핵감염의 진단 및 치료	174



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, 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염인만을 언급하였다가 이후 학교 집단 발병에서의 감염자 및 종양괴사인자(TNF) 길항제 사용 예정자가 대상에 추가되었으며 2009년부터는 결핵 발병 고위험군을 지정하여 LTBI 치료대상자로 권고하고 있다. 즉 국내에서도 점차 LTBI에 대한 진단 및 치료가 강조되어 가고 있는 실정이다.

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 CM, Kang CI, Kim DH, Kim CH, Kim HJ, Lee CH, Yim JJ. 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 WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. Tuberc Respir Dis 2008;65:79-90.

2. 잠복결핵감염 진단의 적응증과 진단 방법

1. 잠복결핵감염 진단의 적응증

권고 요약

- 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 진단방법으로는 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

권고 요약

- 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 TST 단독, IGRA 단독, 혹은 두 검사 병합법 모두 사용할 수 있으며, 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다.
- 결핵 발병 고위험군에서 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. LTBI와 활동성 결핵의 구분이 불명확한 경우 전문가에게 의뢰하거나 확인될 때까지 검사 혹은 경과 관찰하며 그 사이에 최종 진단은 유보된다.

TST 검사 방법과 판독은 소아 잠복결핵감염 단원을 참조하고 IGRA 검사 방법은 결핵의 진단 단원을 참조한다.

1) 정상면역인에서 잠복결핵감염의 진단적 접근

오랫동안 TST가 유일한 LTBI 검사법으로 시행되어 왔으나, 최근 IGRA의 유용성이 입증되면서 이를 국가결핵관리예 어떻게 적용할지에 대해서 국가별 지침은 다양하다. 미국은³ TST를 사용할 어느 상황에서도 IGRA 검사로 대체하여 사용할 수 있다고 언급하고 있으며(single screening strategy), 영국은⁴ 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 접종에 의해 TST에서 위양성일 가능성이 증가하므로 이를 확인하기 위해 특이도가 높은 IGRA를 추가로 시행하는 방법이다.⁵ TST 양성 확인 후에 IGRA를 시행하는 경우 TST에 사용한 PPD가 IGRA 결과에 영향을 미칠 수 있으므로⁶ 가능하면 TST 판독하는 날에 바로 IGRA를 시행하는 것이 이상적이다. TST 경결의 크기가 15 mm 이상인 경우에는 실제 결핵감염일 가능성이 높으므로 IGRA 추가 시행이 불필요할 수 있으나 아직 근거는 불충분하다.

2회 이상 비씨지 접종(비씨지 반흔이 2개 이상이거나 기록이 있는 경우)한 경우는 TST를 시행하지 않고 처음부터 IGRA를 시행하는 것이 비씨지에 의한 높은 위양성률을 줄이는데 유용하다.³ 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 TST가 음성인 경우 접촉 종료 8-10주 후에 TST 반복 시행을 권고하나 국내 지침에서는 면역저하를 포함한 고위험군에서만 권고한다(접촉자 검진 단원 참조). 종합하면, 정상면역 성인에서 TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만 상황에 따라 TST/IGRA 병합법 혹은 IGRA 단독법 사용도 가능하다(그림 1).

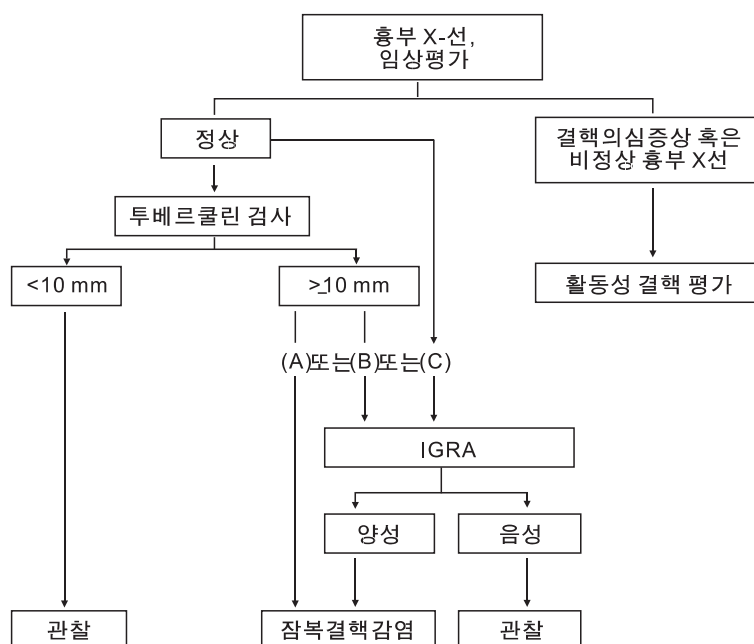


그림 1. 정상면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단. TST 단독(A), TST/IGRA 2단계 검사(B), IGRA 단독 검사(C) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

2) 면역저하자 잠복결핵감염 진단의 진단적 접근

면역저하자에서 LTBI 진단을 위해 TST 단독, IGRA 단독, 혹은 두 검사를 병합하여 시행할 수 있다. 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성인 경우 결핵감염으로 간주하고, 활동성결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. HIV 감염인을 제외한 기타 면역저하자에서는 정상면역인과 마찬가지로 경결의 크기 10 mm 이상을 TST 양성의 기준으로 한다(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 양성의 기준으로 한다).⁷ HIV 감염인에서의 LTBI 진단에 관한 자세한 사항은 V장(HIV 감염인의 잠복결핵감염)을 참조한다. 정상면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하는 2단계 방법을 선호하나⁴ 면역저하자에서는 적용되지 않는다.⁷ 면역저하자에서는 LTBI 검사가 음성이라도 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 LTBI로 간주한다.

접촉자 검진에서 첫 TST 결과가 음성인 경우 면역저하자 등 결핵발병 고위험군에서는 민감도를 높이기 위하여 최후의 접촉 후 8-10주 후에 TST를 반복하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다(접촉자 검진단원 참조).

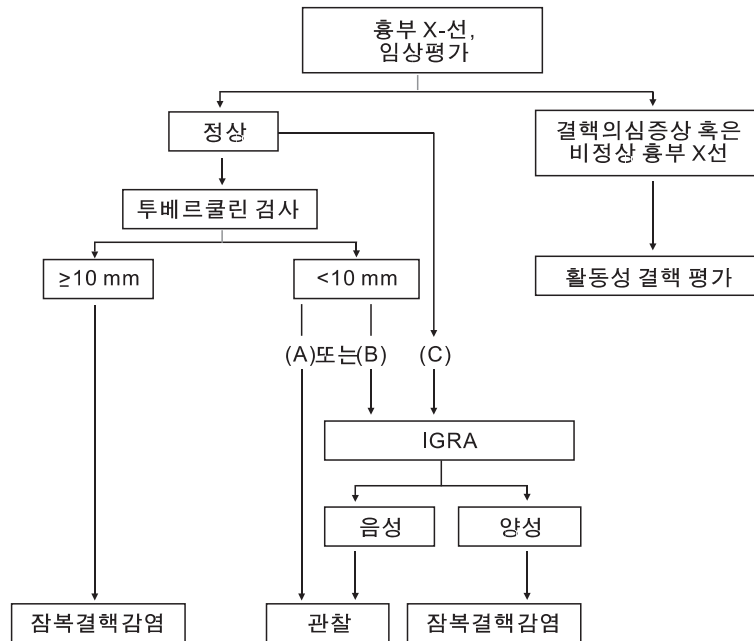


그림 2. 성인 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단. TST 양성인 경우 잠복결핵감염으로 진단한다. TST 음성이거나 시행하지 않았을 경우 (A), (B), (C)의 3가지 방법을 선택할 수 있다. TST 양성인 경우 IGRA는 시행하지 않는다.

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. 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.
4. 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, 2006.

5. 2010 결핵관리 지침, 질병관리본부.
6. 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.
7. 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.

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 검진 단위 참조). 그러므로 이번 단위에서는 일반적인 원칙만 권고사항으로 제시하고자 한다.

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

1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

권고 요약

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 **시행한다**.
 - HIV 감염인(IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIb)
 - 최근 2년 내 감염이 확인된 경우
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 **고려한다**.
 - 규폐증(IIb)
 - 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(IIb)(15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIb)
 - 당뇨병(IIb)
 - 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
 - 장기이식 후 면역억제제 복용중인 자
 - 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 20-7배 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 결핵감염 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.

2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

권고 요약

- LTBI 검사 결과와 무관하게 (접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
 - HIV 감염인(IIA).
- 첫 TST 가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8-10주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료지속 여부를 결정한다.
 - 장기이식으로 인해 면역억제제를 복용중인 자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI 로 판명되면 치료를 시행한다.
 - 35세 미만
 - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIb)
 - 최근 2년내 감염이 확인된 경우
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자(IIb)
(15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
 - 만성신부전(IIb)
 - 당뇨병(IIb)
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIb)
 - 규폐증(IIb)

전염성 결핵환자와 접촉한 사람에서 LTBI 검사 양성이면 최근 감염일 가능성이 높고, 최근 감염은 결핵 발병의 고위험 요소이므로 결핵이 발병할 확률은 접촉자가 아닌 경우보다 훨씬 더 높다. 예를 들어, 접촉자 상황인 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(IIb).

접촉자 검진 시 활동성 결핵에 대한 검사는 모든 연령에 대하여 시행하지만 LTBI 검사는 결핵발병의 고위험군이 아닌 경우에는 35세 미만으로 한정한다(접촉자 검진 단원 참조). 그 이유는 35세 이상에서는 LTBI 치료에 의한 이득보다 간독성의 발생에 의한 문제가 더 클 가능성이 있기 때문이다.¹² 그러나 35세 이상이어도 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 결핵균 전염의 위험성이 가장 큰 공동이 있거나 객담 결핵균 도말 양성인 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(IIA). 기타 접촉자의 경우 접촉자 검진 시행 여

부와 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 감염자라면 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. 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.

4. 잠복결핵감염의 치료

권고 요약

- 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.
- 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).

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 12H로 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 신경염 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 이후 연구에서 4HR은 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 결핵치료로 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs 11-13.6%) 3-4HR이 9H보다 우수하다고 보고하였다.⁸ 이 연구에서 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 35세 미만의 어른 및 소아(HIV 감염에 대한 언급은 없음)에서 6H와 3HR의 선택권을 주었을 때 78.7%가 3HR을 선택하였고, 약제의 선택권을 준 경우와 3HR을 사용한 경우에 치료완료율이 더 높았다.⁹

2. 잠복결핵감염 치료 중의 환자감시 및 부작용에 대한 대처

LTBI 치료 전 기저검사로 일반혈액검사(CBC), aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT), 빌리루빈 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 ALT가 정상 상한선의 5배를 넘는 경우, 증상이 있는 경우에는 3배를 넘는 경우 약제 투여를 중단한다.

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 간염의 증상 및 증후에 대해 주의 깊게 관찰한다. 말초신경염 예방을 위하여 피리독신을 매일 복용하고, 엄마가 이소니아지드 치료중인 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 치료를 권고하지 않는다. 영국 지침에서는 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 고위험군이 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 초치료 표준처방으로 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 Respir 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. 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.
 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, 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

권고 요약

- 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 면역억제자에서의 LTBI 진단 기준을 따른다. TST 및 IGRA 모두 사용가능하며 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성이면 LTBI로 진단한다. 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 사용시가 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, 체중감소, 미열, 야간발한. 쉬피로감, 전신무력감]) 및 진찰을 시행하고 흉부 X선 검사를 시행한다. LTBI 평가를 위하여 TST가 기본으로 시행되지만 면역억제자에서 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 면역억제자에서는 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 면역억제자로 간주하고 LTBI 진단기준을 적용한다. 따라서 TST와 IGRA 검사 두 가지 중 어느 한 검사라도 양성인 경우는 결핵감염 양성으로 평가하고, 활동성 결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. TST가 음성인 경우 IGRA를 시행하면 민감도의 손실을 더욱 줄일 수 있을 것으로 예상

된다.

IGRA 중에서 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)검사가 QuantiFERON (Cellestis limited, Carnegie Victoria, Australia) 계열 검사보다 면역억제자에서 결핵감염 진단의 민감도가 높다는 보고가 있으나 아직 확립된 바는 아니므로 아직까지는 IGRA 중 어느 검사 방법을 사용해도 무방하다. HIV 감염자를 제외한 면역억제자에서 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 한다.⁵ 기저 2단계 TST (two-step TST)는 실제 적용이 쉽지 않으나 면역억제자에서 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 양성인 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 면역억제 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

권고 요약

- 기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF 길항제 치료는 결핵 치료 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 면역억제 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 치료하면 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 것이 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

권고 요약

- 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 면역억제환자에 준하여 시행한다. TST 음성인 경우 8-10주 후에 TST 반복시행하며 그 사이에 잠정적으로 LTBI 치료를 시행한다.
- 결핵이 발병하면 TNF 길항제 치료를 중지하고 결핵치료를 시행한다(IIIA). 항산균 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 면역억제자에서의 LTBI 진단법에 따른다. TST를 시행한 경우 음성이라면 8-10주 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 항결핵치료를 시행하도록 권고하고 있다.¹⁰ TNF 길항제를 중단하는 경우 면역재구성염증증후군(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 시작을 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

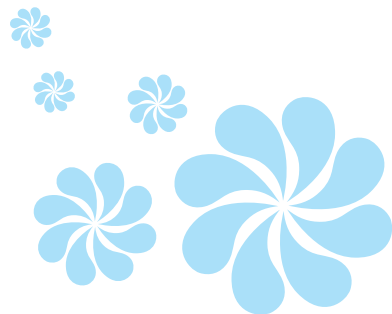
1. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
2. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk 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. 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. 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. Immunoadjuvant 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.

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.

IX. 환자 관리

결핵 진료지침
Korean Guidelines for Tuberculosis

1. 결핵환자 신고	183
2. 접촉자 검진(contact investigation)	183
3. 결핵 환자 관리	190
4. 의료기관에서의 결핵관리	192



IX. 환자 관리

1. 결핵환자 신고

권고 요약

- 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 결핵정보통합관리시스템(TBnet)에 직접 신고하거나 결핵정보관리보고서를 작성하여 팩스로 관할 보건소에 송부하여야 한다.

결핵은 제3군 법정전염병으로 의료기관에서 진료 중인 환자가 결핵으로 진단되거나(폐외 결핵 포함) 사망한 경우 의료기관은 지체 없이 인터넷으로 결핵정보통합관리시스템(TBnet)에 직접 신고하거나(<http://tbnet.cdc.go.kr>) 결핵정보관리보고서(신고용)를 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

- 접촉자 검진은 공동이 있거나 객담 결핵균 도말 양성인 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(IIA).

결핵은 공기를 통하여 전파되는 전염병이므로 결핵환자와 가까이 지냈던 사람이 결핵균에 감염되었거나 결핵 환자일 가능성이 크다. 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 결핵 환자를 조기에

발견하여 치료 함으로써 결핵균의 전파를 조기에 차단하고, 결핵 환자는 아니지만 결핵균에 감염된 사람(잠복 결핵감염) 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 필요 없다.

호흡기 결핵환자의 전염성에 관여하는 요소는 다음과 같다.

첫째 공동성 결핵 또는 객담 결핵균 도말 양성 환자들은 기침할 때 결핵균의 분출이 많아 전염성이 높지만 공동을 동반하지 않은 도말 음성 환자는 상대적으로 전염력이 떨어진다. 최근 객담 항산균 도말 양성 검체 중에서 비결핵항산균이 검출되는 비율이 증가하고 있으므로 임상적으로 폐결핵의 가능성이 크지 않을 경우 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사를 실시하여 도말 양성 검체가 결핵균임을 확인하여야 한다(결핵의 진단 단위 참조).

둘째 기침과 같은 호흡기 증상이 있을 경우 전염성이 높다.

셋째 호흡기 결핵환자라고 하더라도 항결핵제를 복용하면 전염력이 급격히 감소한다. 초치료 폐결핵 환자의 경우 표준요법으로 2-3주간 치료하면 전염력이 1/100 정도로 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 치료 직전에 전염성이 가장 높다고 볼 수 있다. 전염성 결핵환자의 전염성 소실 시기로는 2주 이상 효과적인 항결핵제들을 복용하였고 호흡기 증상이 소실되었고, 객담 결핵균 도말검사서 음전(negative conversion)되었을 때로 판단한다.¹

호흡기 결핵으로 의심되었을 시점에서 얼마 전부터 전염성이 있는지 판단하는 것은 접촉자 검진의 대상을 선정하는데 중요하다. 일반적으로 기침과 같은 증상이 있거나, 객담도말 양성 이거나, 방사선 소견상 공동이 있을 경우 이와 같은 소견이 최초로 관찰 된 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 따

라 달라진다.

밀접 접촉자는 보통 밀폐된 공간에서 전염성 결핵환자와 8시간 이상 접촉한 경우로 정의하며 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 숨기는 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 있다고 한다. 그렇지만 소아와 면역억제 환자의 경우 결핵이 발생할 위험성이 증가할 뿐 아니라 속립성 결핵과 같이 심한 결핵으로 급속히 악화될 수 있다. HIV 감염인이 결핵균에 감염될 경우 활동성 결핵이 발생할 확률이 매년 10% 정도로 알려져 있다.

그러므로 결핵균에 감염되었을 때 결핵으로 진행할 위험성이 높은 사람들에게 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 공동이 있거나 객담 항산균 도말 양성인 호흡기 결핵 환자의 밀접 가족 접촉자에 대해서 우선적으로 실시하는 것을 권고한다(IIA). 도말 음성, 배양 양성 폐결핵의 접촉자의 경우 결핵 발병의 고위험군일 경우 접촉자 검진을 고려한다(IIIB). 기타 접촉자의 경우 접촉자 검진 시행 여부와 방법의 결정은 결핵환자와 접촉자의 임상 상황을 고려하여 개별적으로 결정한다. 결핵환자 집단 발병 시 역학조사와 접촉자 검진의 대상 및 방

법은 국가 결핵관리지침(질병관리본부)에 따른다.³

5. 접촉자 검진 방법

접촉자 검진 대상자로 선정되면 초기 검사로 기침, 가래와 같은 결핵의 증상이 있는지 확인하고 결핵감염검사와 흉부 X선을 촬영한다. 결핵의 증상이 있거나 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 포함하여 추가적인 검사를 시행한다(그림 1).

결핵감염검사 방법으로는 투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사가 있는데 5세 미만에서는 투베르쿨린 검사만으로 하고 5세에서 18세는 투베르쿨린 검사(TST)를 원칙으로 하고 인터페론감마 분비검사(IGRA)는 필요한 경우에만 시행한다(소아청소년 잠복결핵감염 단위 참조). 19세 이상의 연령에서는 TST와 IGRA 모두 단독으로 사용할 수 있고 TST 양성자에 대해서 IGRA로 확인할 수 있다(TST/IGRA 2단계 검사, 잠복결핵감염 단위 참조). 면역저하자에서는 TST 또는 IGRA 또는 2가지 모두 시행할 수 있고 둘 중 하나만 양성이라도 결핵감염으로 진단한다. TST 양성 기준은 HIV 감염자의 경우 경결의 크기가 5 mm 이상이며 나머지 접촉자는 10 mm 이상이다. TST 결과를 판정할 때 이전에 비씨지 접종 여부를 고려하지 않는다(4주 이내의 신생아는 제외, 그림 3 참조).¹

초기 검사에서 활동성 결핵으로 진단되면 결핵 치료를 시행하고 활동성 결핵이 없으면서 결핵감염검사 양성이면 잠복결핵감염 치료를 권고한다. 그러나 결핵 혹은 잠복결핵감염으로 치료 받았거나 결핵감염검사 양성으로 판정 받은 과거력이 있으면 정상 면역인의 경우 결핵감염검사와 잠복결핵감염 치료는 일반적으로 권고되지 않으나 HIV 감염자와 같은 특수한 상황에서는 고려할 수 있다(잠복결핵감염 단위 참조)(그림 1).

결핵감염검사는 접촉자 검진 대상 모두에서 실시하지 않고 잠복결핵감염으로 진단되면 치료가 필요한 사람들에게 대해서만 시행한다(targeted test). 우리나라의 경우 이전에는 폐결핵 환자의 접촉자 중에서 6세 미만의 소아, HIV 감염인에 대해서만 잠복결핵감염 검사와 치료를 권고하였으나 잠복결핵감염 치료의 중요성이 강조됨에 따라 지금은 잠복결핵감염 치료의 대상을 확대하여 밀접 가족접촉자의 경우 35세 미만의 연령 모두와 35세 이상의 경우 결핵 발병의 고위험군에 대해 잠복결핵감염 검사와 치료가 우선적으로 권고하지만 35세 이상이라도 접촉의 강도가 높을 경우 잠복결핵감염 검사와 치료를 고려할 수 있다(그림 2).

6. 특수 상황에서의 접촉자 검진

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-10주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성된다. 결핵

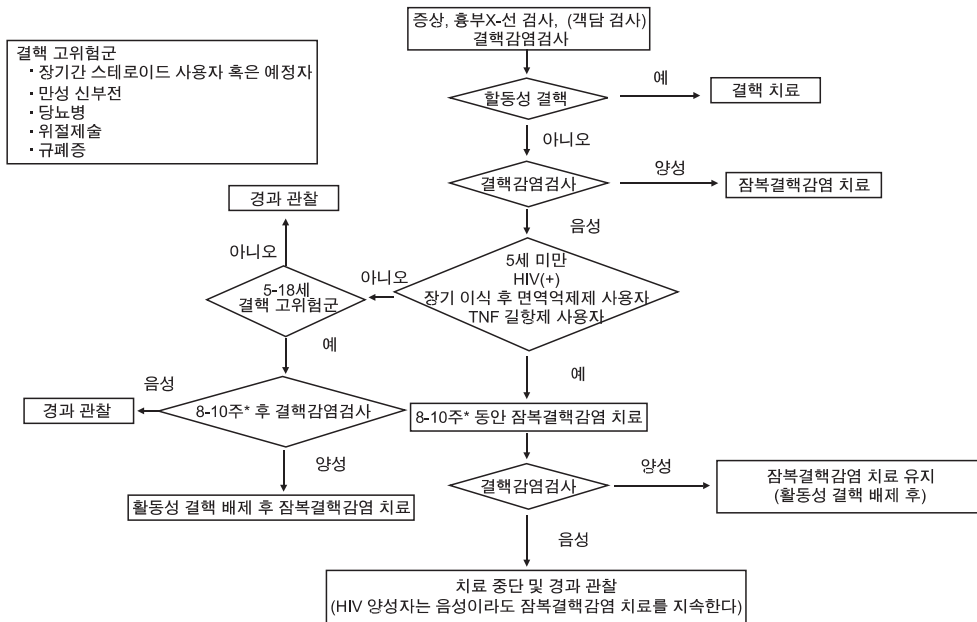


그림 1. 전염성 결핵환자와 접촉한 사람의 접촉자 검진. *전염성 결핵환자와 마지막 접촉 후 8-10주.

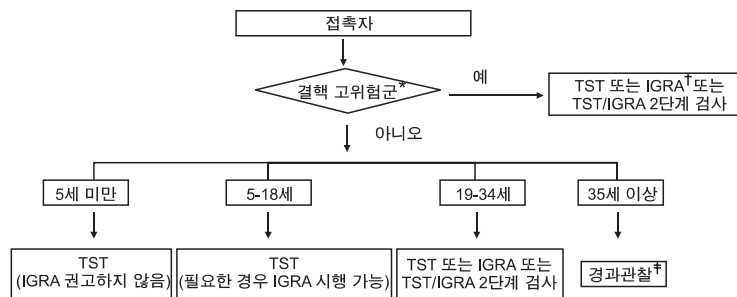


그림 2. 접촉자 검진에서 결핵감염검사의 적응증 및 방법. *결핵 고위험군: HIV 감염인, 장기 이식 후 면역억제제 사용자, TNF 길항제 사용자, 장기간 스테로이드 사용자 혹은 예정자, 만성 신부전, 당뇨병, 위절제술, 규폐증 등. †5세 미만에서는 IGRA 권고하지 않음. *접촉의 강도가 높을 경우 결핵감염 검사 시행할 수 있음. TST: 투베르쿨린 검사, IGRA: 인터페론감마 분비검사.

감염검사에 이용되는 TST와 IGRA는 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응을 확인하여 간접적으로 결핵감염 여부를 확인하는 방법이다. 그러므로 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 8-10주 까지는 결핵감염검사에서 음성 소견을 보일 수 있다. 그러므로 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8-10주가 지나지 않은 기간(window period)에는 결핵감염검사를 시행하였을 때 위음성이 나올 수 있다. 그러므로 5세 미만의 소아, HIV 감염자, 장기 이식 후 면역억제제 사용자, TNF 길항제 사용자와 같이 결핵이 발생할 위험성이 클 뿐만 아니라 급속히 악화될 수 있는 사람들에서는 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주가 경과하지 않았다면 초기 검진에서 결핵감염검사에서 음성으로 나오더라도 잠복결핵감염 치료를 시행하고 마지막으로 접촉한 지 8-10 주 후에 결핵감염검사를 다시 시행해서 이 때도 음성이면 잠복결핵감염 치료를 중단하고 양성이면 최근 감염으로 진단하고 잠복결핵감염 치료를 계속한다(그림 1)¹⁾. 18세 이하의 소아 청소년은 첫번째 TST 결과에 따라 8-10주 후에 시행한 TST의 양성 여부를 달리 판정하나 성인의 경우 첫번째 TST 결과와 무관하게 두번째 TST에서 10 mm 이상이면 양성으로 판정한다(소아 잠복결핵단원 참조). HIV 감염자의 경우 마지막으로 접촉한 지 8-10주 후에 시행한 결핵감염검사에서 음성이 나오더라도 접촉상황을 고려하여 잠복결핵감염 치료를 지속한다(잠복결핵감염 단원 참조).

초기 검사에서 결핵감염검사 음성이더라도 5-18세 연령과 결핵발병의 고위험군인 성인은(그림 1, 잠복결핵감염 단원 참조) 잠복결핵감염 치료 없이 마지막으로 접촉한 지 8-10주 후 결핵감염검사를 한 번 더 실시하는 것을 권고하나(IIA), 고위험군이 아닌 성인에서는 8-10주 후에 실시하는 2차 결핵감염검사를 생략하고 잠복결핵감염 치료 없이 경과를 관찰할 수 있다(그림 1).

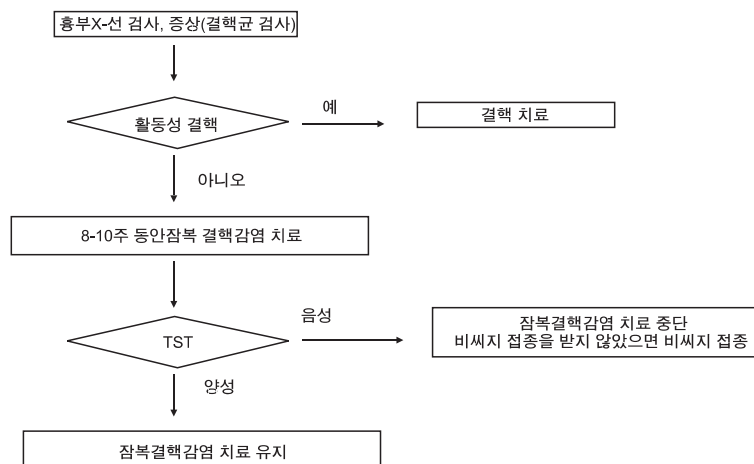


그림 3. 4주 이내의 신생아에서의 접촉자 검진. TST: 투베르쿨린 검사, TST 양성: 경결의 크기 ≥ 5 mm (비씨지 마접종), ≥ 10 mm (비씨지 접종).

4주 이내의 신생아는 초기 검진에서 결핵감염검사를 생략하고 활동성 결핵이 아니라면 8-10주 동안 잠복결핵감염 치료를 시행하고 TST를 실시한다. TST 양성인 경우(비씨지 접종을 받은 경우 경결의 크기가 10 mm 이상, 비씨지 접종을 받지 않은 경우 경결의 크기가 5 mm 이상) 활동성 결핵이 배제되면 잠복결핵감염 치료를 유지한다. TST 음성이면 잠복결핵감염 치료를 중단하고 비씨지 접종을 받지 않았다면 비씨지를 접종한다(그림 3) (III A).

7. 다제내성 결핵환자와 접촉한 접촉자의 검진

다제내성 결핵 환자의 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. 결핵관리지침(결핵역학 조사관리 지침). 서울: 질병관리본부; 2010.

3. 환자 관리

권고 요약

- 결핵 환자를 진료하는 의료기관과 의료인은 결핵 환자 관리를 위한 민간-공공 협력(PPM)사업에 협조하여야 한다.

결핵을 완치하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 한다. 그러나 대부분의 결핵은 항결핵제들을 수 주만 복용해도 증상이 호전되므로 환자는 항결핵제들을 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.

결핵 환자가 항결핵제들의 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.

우리나라의 결핵 환자들은 공공 부문인 보건소와 민간 부문인 민간 의료기관 중 한 곳에서 독립적으로 치료를 받고 있다. 과거에는 대부분의 결핵 환자들이 보건소에서 치료를 받았으나 경제 발전과 함께 민간 의료기관의 의료수준이 향상됨에 따라 민간 의료기관에서 치료 받는 결핵 환자의 비율은 꾸준히 증가하여 2009년에 신고된 전체 결핵환자의 80%가 민간 의료기관에서 신고하였다.¹

보건소에서 치료받는 결핵 환자들은 각 보건소에 배치된 결핵 관리간호사로부터 보건교육과 함께 결핵 치료를 마칠 때까지 관리를 받지만 민간 의료기관은 별도의 결핵 관리간호사가 없기 때문에 결핵환자가 치료를 도중에 중단하는 경우가 많고 이로 인하여 치료 실패율도 높았다.²

결핵 치료에서 환자 관리가 중요함에도 불구하고 경제적인 이유로 민간 의료기관이 자체적으로 결핵 환자 관리를 위한 인력과 시설을 갖추기 어렵다. 그러므로 세계보건기구(WHO)는 한 나라의 결핵을 퇴치하기 위해 공공과 민간이 서로 협력하여 환자 발견, 치료 사업을 전개해야 할 것을 권고하고 있다.³ 우리나라에서도 2002년 정부에서 민간 병원에 별도의 결핵 관리간호사를 지원하여 민간 병원에서 치료받는 결핵환자에 대하여 보건교육 및 환자관리를 제공하는 민간-공공협력(private-public mix, PPM) 사업을 시범적으로 시행하였는데 결핵 환자의 치료 성공률은 결핵 관리간호사의 관리를 받지 않은 환자군의 경우 71.8%였으나 관리를 받은 환자군의 경우 91.6%로 증가하였다.

이를 바탕으로 질병관리본부에서는 민간 의료기관의 환자관리를 위하여 2009년부터 일부 민간 의료기관에

결핵 관리간호사를 배치하여 결핵환자들에게 보건교육 및 상담, 복약확인 및 방문일 내원 독려 등 환자관리를 실시하고 있으며 2011년부터는 모든 민간 의료기관을 대상으로 PPM 사업을 확대하고 있다. 노숙인, 알코올 중독자와 같이 치료 순응도가 낮은 환자들에 대해서는 직접감시하 복약요법(directly observed therapy, DOT)를 고려하여야 한다.

PPM 사업이란 결핵을 퇴치하기 위해 정부와 민간 의료기관이 협력하는 것이므로 민간 의료기관과 의사들은 정부의 PPM 사업에 협조하여야 한다.

참고문헌

1. 2009년도 결핵환자 신고현황 연보. 질병관리본부, 2010
2. 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.
3. World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Global progress. Report of the second meeting of PPM subgroup for DOTS expression. Geneva, 2004.
4. 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. 의료기관에서의 결핵관리

병원과 같은 의료기관에서는 밀폐된 공간에서 환자들이 집단생활을 하므로 결핵균의 전염이 쉽게 발생한다. 또한 의료기관에 입원해 있는 환자들은 여러 가지 이유로 면역기전이 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 2일간 치료를 시행하면 전염성이 1/10로 감소하고 2-3주간 치료를 시행하면 전염성이 1/100로 감소하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 공동(cavity)을 동반하거나, 약제내성 결핵의 경우 치료에도 불구하고 전염성이 있는 기간이 길어질 수 있다.

의료기관에서 결핵균의 전파를 조장할 수 있는 요소로는 1) 결핵환자와 결핵에 취약한 면역억제환자를 같은 병실에 입원시키는 경우, 2) 결핵균 검사 시설의 미비와 검사 결과(결핵균 양성)의 보고가 늦은 경우, 3) 항결핵제의 투약이 늦어지는 경우, 4) 음압시설을 갖춘 격리 병실이 없는 경우, 5) 전염성 결핵환자가 마스크 없이 격리 병실을 떠나거나 격리병실 문을 열어두는 경우 등이 있다.²

본 지침에서는 전염성 결핵환자를 진료하는 의료기관에서 결핵균의 전파를 예방하기 위한 일반적인 지침을 제시하고 일반적인 병원 내 감염관리는 대한 병원감염관리학회에서 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 시행하여야 한다.

2. 전염성 결핵환자의 격리

권고 요약

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

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(IIIA). 공기매개주의(air-borne precaution) 지침을 적용하고 재원 기간 중에도 수시로 격리 필요성을 재평가해야 한다.

격리병실 문은 출입 시를 제외하고는 항상 닫아 두어야 한다. 그리고 격리병실의 출입을 제한해야 하며 환자를 제외한 모든 사람은 격리병실 출입 시 적절한 보호장구(N95마스크)를 착용하여야 한다. 환자가 병실 밖을 나갈 때는 마스크를 착용하여야 한다.

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

(1) 도말 양성 환자의 경우 최소 2 주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하고, 추구 객담 도말검사서 항산균이 검출되지 않아야 한다(negative conversion).

(2) 도말음성 환자의 경우 최소 1 주간의 결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 한다.

의료기관에서 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵 환자라 할지라도 임상 소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사서 음전되지 않아도 다음 조건을 만족하면 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리치료할 수 있다(IIIB).

(1) 결핵 관리간호사와 연계되어 외래에서 적절하게 결핵 치료가 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. 외래에서 결핵 관리

외래에 전염성 결핵이 의심되는 환자가 방문하면 환자에게 마스크를 착용시키고 호흡기계 위생/기침에티켓을 준수하도록 안내한다.

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 마스크를 착용하여야 한다.

4. 의료기관에 근무하는 직원들에 대한 결핵 감염 예방 대책

권고 요약

- 결핵환자와 접촉이 많은 의료기관 직원들은 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(III A).

결핵환자를 진료하는 의료기관에 근무하는 직원은 결핵균에 감염될 위험성이 높을 뿐 아니라, 결핵이 발병하게 되면 면역 기전이 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 정기적인 결핵검진을 받아야 한다(III A).

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

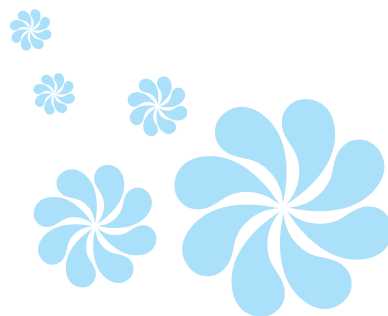
2005;172:1169-227.

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. 비결핵항산균 폐질환	199
2. 우리나라의 결핵 현황(역학)	208
3. 국가 결핵관리 사업	214
4. 환자 신고 서식	218



부록

1. 비결핵항산균 폐질환

1. 서론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균과 나병균을 제외한 항산균을 말한다. NTM은 현재까지 100여종이 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. 미국과 일본에서 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균은 *Mycobacterium avium* complex로 60-80%를 차지하며, *M. kansasii*가 두 번째로 흔한 원인균으로 15-20%를 차지한다. *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* 등 신속 성장균은 폐질환 원인균의 5% 미만을 차지하는 상대적으로 드문 원인균이다.

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 현재까지 국내 연구결과를 종합하면 우리나라에서도 NTM 폐질환의 원인균으로 가장 흔한 균은 *Mycobacterium avium* complex로 50-60%를 차지하며, *M. avium*보다 *M. intracellulare*가 더 흔하다. NTM 폐질환의 역학적인 측면에서 큰 특징은 외국에서 상대적으로 드문 원인균인 신속 성장균 특히, *M. abscessus*가 국내에서는 두 번째로 흔한 원인균으로 20-30% 내외를 차지한다는 사실이다. 미국과 일본에서 두 번째로 흔한 *M. kansasii* 폐질환은 국내에서도 환자수가 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, 국내 연구에서는 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*, *Mycobacterium avium* complex, *M. abscessus* 등은 상대적으로 발병력이 크고, *M. fortuitum*은 상대적으로 발병력이 낮다. *M. gordonae*는 대표적인 검사실 내 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 흉부 X선 검사에서 결절성 또는 공동성 병변이 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 기관지세척액 1회에서 배양 양성인 경우 그리고 셋째, 경기관지 폐쇄검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관

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

표 1. 비결핵항산균 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.

4. 도말, 배양과 동정, 억제감수성검사

결핵균을 발견하기 위해 사용하는 항산균 도말검사와 배양검사는 대부분의 NTM에 그대로 적용할 수 있다.

항산균 도말검사서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. 미국에서는 항산균 도말 양성 객담의 30-50%까지 NTM이 분리되고 있다. 때문에 NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 미국에서는 객담 항산균 도말검사서 양성을 보인 경우에는 결핵균 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 한다.

NTM의 배양을 위해서는 결핵균 배양에 사용하는 배지를 사용한다. 미국에서는 임상검체를 고체배지와 액체배지 모두에서 배양하도록 하고 있다. 액체배지는 고체배지에 비해 배양까지의 시간을 단축하고, 더 많은 종류의 NTM을 분리할 수 있다. 하지만 우리나라에서는 아직까지 많은 검사실에서 고체배지만을 사용하고 있는 실정이다.

전통적으로 NTM은 색소침착, 성장속도, 생화학적 검사에 대한 반응에 따라 균 동정을 해왔다. 전통적인 생화학적 검사는 수 주 이상의 시간이 소요되기 때문에, 최근에는 DNA 표지자, 고압력 액체크로마토그래피, 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis), DNA 염기서열결정(sequencing) 등을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있다.

억제감수성검사를 시행하는 약제는 원인균에 따라 다르다. *M. avium* complex는 클래리스로마이신(clarithromycin)에 대해 검사를 시행한다. *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 등 신속성장형 균은 아미카신(amikacin), 이미페넴(imipenem, *M. fortuitum*에서만 시행), 독시사이클린(doxycycline), 퀴놀론계 약, 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole), 세폭시틴(cefepime), 클래리스로마이신, 리네졸리드(linezolid), 토브라마이신(tobramycin, *M. chelonae*에서만 시행) 등에 대해 검사를 시행한다. *M. kansasii*는 리팜핀(rifampin)에 대해 검사를 시행한다.

5. *Mycobacterium avium* complex 폐질환

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

Mycobacterium avium complex 감염증은 주로 파종성 질환으로 발생하며 원인균으로 *M. avium*이 90% 이상을 차지하지만, 면역저하가 없는 환자에서는 주로 폐질환이 발생하며 70% 이상의 원인균이 *M. intracellulare*이다. 하지만 이 두 균종은 치료나 예후의 측면에서 차이가 없기 때문에 *Mycobacterium avium* complex로 통칭하고 있다.

Mycobacterium 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 *Mycobacterium avium* complex 폐질환이 두 가지 서로 다른 임상적 형태로 나타나기 때문이다.

Mycobacterium avium complex 폐질환은 “섬유공동형(fibrocatary 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. 흉부 X선 검사에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다. 림프절 비대와 흉수는 드물다. 이러한 형태의 *Mycobacterium avium* complex 폐질환은 치료를 하지 않으면 1-2년 이내에 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행된다.

Mycobacterium avium complex 폐질환의 두 번째 형태는 결절 기관지확장증형으로 이는 1980년대 후반에 서야 알려진 질병이다. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 흉부 X선 검사에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)를 침범하며 폐 양측 하부에 결절과 침윤을 보인다. 과거에는 이 질환을 *Mycobacterium avium* complex 폐질환이라고 생각하지 않았고, 기관지확장증이 있는 환자에서 *Mycobacterium avium* complex가 집락균으로 존재한다고 이해하였다. 최근 고해상도 전산화단층촬영을 이용한 연구에서 이 질환의 특징적인 방사선학적 소견이 발견되었는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 중심소엽성 결절(centrilobular nodule)이다. 이러한 방사선학적 병변은 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 나타내는 것으로 *Mycobacterium avium* complex가 집락균으로 존재하는 것이 아니라 폐조직을 침범하였다는 것을 의미한다. 이러한 새로운 형태의 *Mycobacterium avium* complex 폐질환을 결절 기관지확장증형이라고 하며, 최근 미국과 일본 그리고 국내보고에서는 전체 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 다수를 차지하고 있다. 결절 기관지확장증형의 *Mycobacterium avium* complex 폐질환은 상엽 공동형에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 흉부 X선 검사에서 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5-10년 정도의 장기간의 추적관찰이 필요하기도 하다. 결절 기관지확장증형에서는 객담 배양검사에서 *Mycobacterium avium* complex이 항상 분리되지 않고 간헐적으로 양성을 보이며, 배양

이 되더라도 집락수가 많지 않다. 이와 달리 상엽 공동형은 대부분 도말양성과 배양양성을 보인다. 이러한 객담 검사 소견은 결절 기관지확장증형의 *Mycobacterium avium* complex 폐감염이 질병으로 인식되지 않고 오랫동안 집락상태로 여겨졌던 한 이유이기도 하다. 이렇게 객담 배양검사의 민감도가 낮기 때문에 이 환자들에서 *Mycobacterium avium* complex 폐질환을 진단하기 위해서는 객담 검사 이외에 기관지내시경 등 침습적인 진단방법이 사용되기도 한다.

치료를 시작하기로 결정한 *Mycobacterium avium* complex 폐질환 환자는 클래리스로마이신을 포함한 병합 항생제를 투여한다. 1990년 이후 클래리스로마이신, 아지스로마이신 등 새로운 매크로라이드(macrolides) 계열의 항생제가 *Mycobacterium avium* complex 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 내과적 치료성적이 향상되었다. 1997년 미국흉부학회는 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 치료에 클래리스로마이신(500 mg 1일 2회) 또는 아지스로마이신(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) 근주를 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. 다만 2011년 2월 현재까지 국내에서는 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 치료에 아지스로마이신은 보험급여가 인정되지 않고 있다. 또한 리팜핀과 달리 리파부틴은 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 초기 치료약제로 인정되지 않고 있다.

2007년 미국흉부학회와 미국감염학회에서 발표한 새로운 치료지침에서는 환자의 개별 상태에 따라 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 투여하는 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. 국내에서는 아직까지 간헐치료가 많이 시행되지 않고 있으며, 앞으로 이의 임상적용을 고려해야 할 것이다.

불행하게도 고령의 *Mycobacterium 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 투여해도 일일

1,000 mg 투여하는 것과 치료효율이 같은지는 불확실하며, 최근 일본에서의 연구는 치료성적이 낮을 가능성을 시사하고 있다.

리팜핀은 간대사를 항진시켜 다른 약물의 대사에 영향을 미친다. 대부분의 *Mycobacterium 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 *Mycobacterium avium* complex 폐질환은 신장기능이 저하된 고령의 환자에서 발생하며, 다른 안과질환을 가질 위험이 크며, 에탐부톨을 장기간 사용하는 점에서 시신경염의 발생위험이 높다. 스트렙토마이신은 근육주사라는 불편감 뿐만 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* 등 신속 성장형 NTM 폐질환

신속성장형 NTM에 의한 폐질환은 대부분 *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 세 균종에 의해 이루어진다. 이중 *M. abscessus*가 폐질환을 일으키는 원인균의 대부분을 차지한다. 신속성장형 NTM 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다. 증상은 기침, 발열, 객혈, 객담 등이 흔히 동반된다. 기저질환을 동반하지 않은 *M. abscessus* 폐질환은 병의 진행이 매우 느려, 증상 발생부터 진단까지 평균 2년 이상이 소요된다. 기저질환 특히 위식도질환이 동반된 경우는 상대적으로 병의 진행이 빠르다.

흉부 X선 검사에서 흔히 관찰되는 소견은 양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 결절 기관지확장증형과 유사한 소견을 보인다. 흥미롭게도 *M. abscessus* 폐질환 환자의 15%는 과거 *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 *Mycobacterium avium* complex가 객담에서 분리된다. 반대로 결절 기관지확장증형의 *Mycobacterium avium* complex 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus*가 분리된다. 결절 기관지확장증형의 *Mycobacterium 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 *Mycobacterium avium* complex과 *M. abscessus*가 함께 분리된다는 미생물학적 특징 때문에 아직까지 확실히 증명되지는 않았지만, 일부의 환자에서는 현재까지 밝혀지지 않은 공통된 면역기능의 이상이 *Mycobacterium avium* complex 또는 *M. abscessus* 폐질환을 일으키지 않을까 관심을 모으고 있다.

*M. abscessus*는 일반적인 항결핵제에 모두 내성을 가진다. 항생제 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 *M. abscessus*는 시험관내 약제감수성검사에서 clarithromycin, amikacin, cefoxitin 등에 대하여 감수성을 보인다. 일부 약제에 대한 감수성검사결과가 다양하기 때문에 임상적으로 중요한 균주는 약제감수성검사를 시행하도록 권장하였다. 국내에서 분리된 균주를 이용한 연구에서는 정주용 항생제 중 아미카신과 세폭시틴 그리고 경구용 항생제 중 클레리스로마이신에 대한 감수성이 높음을 보여주었다. 이미페넴과 퀴놀론 계열의 항생제에는 중등도 감수성을 보였다.

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. 클레리스로마이신과 아지스로마이신 등 매크로라이드 항생제는 *M. abscessus*에 효과가 있는 거의 유일한 경구용 항생제이다. 하지만 *Mycobacterium avium* complex과 마찬가지로 2011년 2월 현재까지 국내에서는 *M. abscessus* 폐질환의 치료에 아지스로마이신은 보험급여가 인정되지 않고 있다. 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 2-4 개월간 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 있다는 것이 밝혀졌다. 각 균종의 분포는 나라에 따라 다르며, 국내에서는 *M. abscessus*와 *M. massiliense*가 각각 50% 내외를 차지하며, *M. bolletii*는 1-2% 정도이다. 각각의 균종의 차이에 따른 치료는 앞으로 연구가 필요하다.

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 미국과 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 상엽에 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(isoniazid, 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. 대한결핵 및 호흡기학회. IX. 비결핵 항산균 폐질환. 결핵의 진료지침. 2005

2. 우리나라의 결핵 현황(역학)

결핵은 유사 이래 인류를 가장 많이 괴롭혀 온 전염병으로 세계보건기구의 발표에 따르면 2008년 한해 동안 전세계적으로 937만 명(139/10⁵)의 결핵 신환자가 발생하였으며, 결핵을 앓고 있는 환자(유병자) 수는 1,110만 명(164/10⁵)에 달하였다.¹

우리나라는 1965년부터 5년 간격으로 전국 결핵 실태조사(표본조사)로 유병률, 감염률 등을 파악해왔으나 결핵환자 숫자가 감소함에 따라 2000년부터는 인터넷 기반 하에 실시간으로 파악할 수 있는 새로운 결핵정보감시 체계(TBnet)를 구축하여 신고된 결핵환자를 중심으로 결핵 실태를 조사하고 있다(국가 결핵관리사업 단원 참조).

1. 결핵감염률과 결핵 유병률

결핵감염 여부는 투베르쿨린 검사로 진단하는데 비씨지 접종을 받은 사람은 투베르쿨린 검사에서 위양성(false positive)을 보일 수 있으므로 결핵감염률 조사는 비씨지 미접종자들을 대상으로 한다. 그런데 우리나라의 경우 최근 비씨지 접종률이 95% 이상으로 증가하여 조사 대상자를 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. 감염 위험률과 추계 인구를 이용하면 2015년에는 전 인구의 감염률은 28%, 30세 미만은 2.6%로 추정된다.

결핵 실태조사에서 결핵 유병률(조사 시점에서 전체 인구 중에서 결핵환자의 비율)은 꾸준히 감소해왔다(표 1). 도말양성 결핵은 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 중반들어 6개월 단기초치료 처방이 도입된 후 유병률의 감소는 더욱더 두드러졌다.

표 1. 전국 결핵실태 유병률 조사

	1965	1975	1980	1985	1990	1995	2007*	2010*
결핵감염률(0-29세,%)	44.5	46.9	41.7	38.7	27.3	15.5		
결핵 유병률								
엑스선상 활동성 결핵(%)	5.1	3.3	2.5	2.2	1.8	1.0	0.29	0.23
환자 수(x1,000)	1,240	1,014	852	798	728	429	142	113
도말양성 결핵(%)	0.69	0.48	0.31	0.24	0.14	0.09	0.04	0.04
환자 수(x1,000)	170	146	104	89	56	39	18	17

*유병률 추정; 1990, 1995년 실태조사를 이용하여 연령 보정한 추정치.

2. 결핵 신고율

질병관리본부는 2000년부터 유병률 실태조사를 대체하여 결핵 신환자 발생 신고체계를 강화한 결핵정보감시체계를 운영 중이다. 2009년에는 총 47,302명($97.0/10^5$)이 신고되었으며 이중 폐결핵이 38,950명($79.9/10^5$), 도말양성 폐결핵 환자는 15,763명($32.3/10^5$)으로 33.3%를 차지하였다(표 2).³

신환자는 35,845명($73.5/10^5$)으로 전년도보다 1,688명이 증가하였다. 이중 폐결핵은 28,922명($59.3/10^5$)이며, 도말양성 환자는 11,285명($23.1/10^5$)이었다. 폐외 결핵은 6,923명($14.2/10^5$)으로 19.3%를 차지하였다. 성별로는 남자가 신환자의 57%를 차지하였다. 2009년에 신환자가 증가한 것은 2005년부터 질병관리본부에서 결핵 환자 신고 독려를 강화하면서 민간 의료기관 환자들의 신고율이 증가하였기 때문이다. 실제로 환자가 증가한다면 젊은 층에서의 주로 증가하기 때문에 평균 연령이 감소할 것이다. 그러나 신환자 연령의 중앙값은 2001년의 40세에서 2009년에는 48세로 계속 상향 이동하였다. 이것은 결국 결핵 신고 건수가 증가하더라도 실제 환자 발생은 계속 감소 추세라는 것을 뜻한다.

결핵 신환자의 연령별 분포는(2009) 20대가 5,722명($81.6/10^5$)으로 1차 정점을 이룬 후 30, 40대에 감소하고 고령층에서 다시 증가하여 70대 이상이 7,523명($223.0/10^5$)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 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.

과거에는 대부분의 결핵환자가 보건소에서 치료 받았으나 민간 의료가 발전함에 따라 대부분의 결핵환자가 민간 의료기관에서 치료받고 보건소에서 치료받는 비율은 계속 감소 중이다. 2001년에는 전체 신고 환자 중 47%가 보건소에서 신고되었으나 2009년에는 20%만이 신고되었다. 이러한 추세가 지속된다면 2015년에는 10%, 2020년에는 6%의 환자만이 보건소에서 치료받게 될 것으로 추정된다.

표 2. 연도별 결핵 신고환자 분포, 2002-2009 (/10⁵)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
전체	43,040 (90.3)	40,500 (84.5)	41,735 (86.6)	46,969 (97.3)	46,284 (95.8)	45,597 (94.1)	44,174 (90.9)	47,302 (97.0)
신환자	32,010 (67.2)	30,687 (64.0)	31,503 (65.4)	35,269 (73.0)	35,361 (73.2)	34,710 (71.6)	34,157 (70.3)	35,845 (73.5)
재발자	6,270	5,693	5,691	5,891	5,558	5,403	5,227	5,624
초치료 실패자	429	359	405	363	281	314	289	309
중단 후 재등록자	772	713	803	711	773	784	734	896
전입자	3,302	2,834	2,917	1,914	1,833	1,742	1,607	1,775
만성 배균자	24	48	98	133	90	56	60	51
기타 환자	233	166	318	2,688	2,388	2,588	2,100	2,802

질병관리본부. 결핵환자신고현황 연보 2010.

신환자: 과거 치료력이 없거나 1개월 미만의 치료력이 있는 환자, 재발자: 과거 결핵 완치자가 다시 발병하여 결핵진단기준에 해당하는 환자, 초치료 실패자: 과거 치료에 실패하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자, 중단 후 재등록자: 과거 치료력이 1개월 이상이면서 치료를 2개월 이상 연속으로 중단한 자, 전입자: 과거 치료력이 1개월 이상이면서 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료 장소를 옮겨온 환자, 만성배균자: 재치료(2차 항결핵약제 포함)에 실패하고 계속 균 양성인 환자, 기타 환자: 치료력에 따른 환자 구분에서 상기 구분에 해당하지 않는 환자.

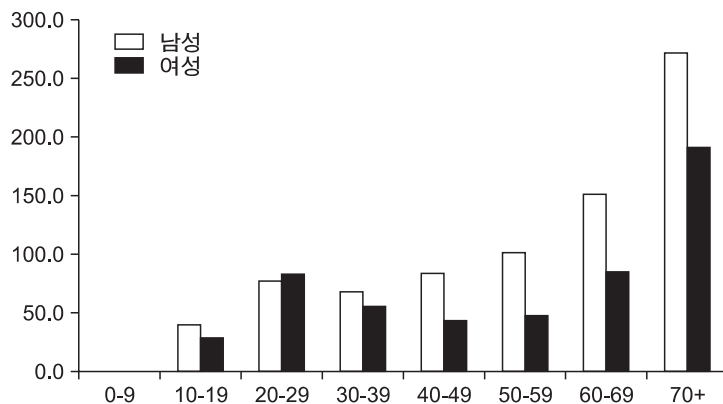


그림 1. 2009년도 성별 연령별 신환자 신고율(/100,000).

3. 결핵 사망률

우리나라 결핵 사망자 수는 1983년에는 7,106명(19.2/10⁵)으로 6번째 사망 순위였으나 2008년에는 2,323명(4.7/10⁵)으로 감소하여 사망 순위에서 10위권 밖으로 밀려났다(표 3). 그렇지만 아직까지 호흡기 결핵이 20대

사망 원인 중 10위를 차지할 정도로 높다.

표 3. 연도별 결핵 사망률

연도		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
전체	사망자 수	3,411	3,218	3,350	3,329	2,940	2,893	2,726	2,376	2,323
	사망률 (/10 ⁵)	7.1	6.7	6.9	6.9	6.1	5.9	5.6	4.8	4.7
폐결핵	사망자 수	3,209	3,028	3,160	3,145	2,772	2,700	2,534	2,199	2,125
	사망률 (/10 ⁵)	6.8	6.3	6.6	6.5	5.7	5.5	5.2	4.3	4.3
폐외결핵	사망자 수	202	190	190	184	168	193	192	177	198
	사망률 (/10 ⁵)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4

통계청, 사망원인통계연보 2009.

4. 약제 내성률

초회 약제 내성(initial drug resistance)이란 약제 내성균에 감염되어서 초치료 시 약제내성을 보이는 경우로 전국실태조사에 따르면 우리나라의 초회 내성률은 1975년에 27.3%로 최고로 높았다가 꾸준히 감소하여 1995년에는 5.8%였다.

보건소 등록환자를 대상으로 한 약제내성률 조사에 따르면 도말양성 신환자의 초회 내성률은 1999년의 11.3%에서 2004년에는 12.8%로 큰 변화가 없었으나 다제내성 결핵의 비율은 1.6%에서 2.7%로 증가하였다. 초회 다제내성 결핵의 비율이 증가한 것은 환자 관리가 제대로 되지 않은 것이 일차적인 원인이고 초회 약제내성률이 높은 상태에서 리팜핀이 1980년대 중반부터 널리 사용된 것도 한 원인으로 추정된다. 획득 내성률은 54.0%에서 27.7%로 감소하였다. 이중 다제내성 결핵은 27.5%에서 14.0%로 감소하였다.⁴

표 4. 결핵연구원에서 실시한 약제내성검사 결과

의뢰기관		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
신환자										
보건소	Any R*	—	—	11.4	11.4	11.9	12.1	11.2	12.0	12.6
	MDR [†]	—	—	2.2	1.9	2.2	2.9	2.1	2.4	2.8
	XDR [‡]	—	—	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
일반 의료기관	Any R	14.8	15.6	15.5	13.2	12.3	12.7	13.1	12.7	—
	MDR	4.4	5.4	5.1	3.8	3.6	3.5	4.0	3.6	—
	XDR	0.2	0.4	0.6	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3	—
재발자										
보건소	Any R	26.9	22.1	19.9	20.6	21.1	24.0	18.5	20.5	20.0
	MDR	8.7	9.9	5.0	6.8	8.2	10.4	6.2	6.9	8.5
	XDR	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2	1.2
일반 의료기관	Any R	43.8	40.9	46.5	34.9	29.2	32.7	24.3	25.3	—
	MDR	28.0	28.2	25.2	18.6	17.4	15.8	11.2	11.8	—
	XDR	1.8	2.8	0.9	1.3	1.1	1.1	1.4	0.9	—

※ 결핵연구원 감수성검사 자료를 결핵정보감시체계 신고자료와 비교하여 환자 과거력을 검증, 신환자로 신고되어도 과거 신고력이 있으면 기타 환자로 분석 제외.

*Any R: 한가지 이상의 약제에 내성을 보이는 결핵 비율, [†]MDR: 다제내성 결핵 비율, [‡]XDR: 광범위 약제내성 결핵 비율.

5. 결핵 발생 고위험군 실태

결핵 발생 고위험군으로는 노숙자, 면역억제제로 치료받는 환자, HIV 감염자, 수용시설 거주자, 고부담 국가로부터 온 외국인 등을 들 수 있다. 대한결핵협회에서 엑스선 검진 차량을 이용한 환자발견사업에서 2009년에 집계된 자료를 보면 오벽지 주민들을 대상으로 한 검진에서는 49,880명 중 119명(239/10⁵), 수용시설에서는 43,008명 중 61명(142/10⁵), 노숙인에서는 2,741명 중 70명(2,554/10⁵)의 환자가 발견되어 노숙인들의 결핵 유병률이 가장 높았다. 반면에 외국인들을 대상으로 한 조사에서는 3,795명 중 8명이(211/10⁵) 발견되었다. 내국인의 결핵 유병률이 계속 감소하므로 향후에는 다른 선진국처럼 국내 거주 외국인 결핵이 국내 결핵실태에 영향을 미칠 것이다.

HIV 감염인 중 발생한 결핵이 전체 결핵 환자에 끼치는 영향은 아직 미미하다. HIV 감염인 6,904명(1985-2009) 중 2001-2009년 동안 결핵으로 신고된 환자 수는 517명이었고 2009년에는 82명이 신고되었다.³ 아직까지는 HIV 감염인 수가 많지 않아 결핵에 미치는 영향이 미미하지만 HIV 감염률이 증가할 경우 결핵에도 영향을 줄 것이다.

참고문헌

1. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.426)
2. 보건복지부, 대한결핵협회. 제7차 전국결핵실태조사 결과보고. 1995. 서울, 대한민국: 보건복지부, 대한결핵협회, 1996.
3. 질병관리본부. 2009년도 결핵환자 신고현황 연보. 서울, 대한민국: 질병관리본부, 2010.
4. Bai GH, Park YK, Choi YW, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:571-6.

3. 국가 결핵관리 사업

국가 결핵관리 사업(national tuberculosis control program, NTP)이란 정부가 결핵의 역학적 상황 및 국민의 요구에 따라 그 국가의 가용 보건 자원 및 기술을 최대한 합리적으로 활용하여 결핵을 퇴치하기 위한 계획적인 보건 사업이다.

국가 결핵관리의 목적은 결핵의 감염, 발병과 사망률을 감소 시키는데 있다.¹ 국가 결핵관리 사업은 기본적으로 결핵감염 예방과 결핵 발병예방 2가지로 구성되어 있으며 결핵감염예방에는 환자발견과 환자 치료 및 관리, 결핵 발병예방에는 비씨지 예방접종과 잠복결핵감염치료(예방화학치료) 활동으로 구성되어 있다.

1. 결핵감염 예방사업

1) 환자 발견 사업

환자 발견의 목적은 지역사회에서 치료를 요하는 전염성 결핵환자를 조기에 발견하여 치료 함으로써 비전염 원으로 전환시켜 결핵균이 더 이상 전파되는 것을 막는 것이다.

환자 발견사업은 능동적 방법과 수동적 방법으로 나눌 수 있다.

능동적 방법은 그 형태에 따라 보건요원이 현지에 가서 능동적으로 한 집단으로부터 환자를 찾아내는 것이다. 집단검진은 과거에는 중요한 능동적 환자발견방법이었으나 결핵 발생 빈도가 감소함에 따라 비용에 비해 환자 발견률이 저조하고 이렇게 발견된 환자들의 치료 순응도가 낮고 또한 흉부 X선 필름 과잉판독으로 불필요한 항결핵제가 투여되어 오늘날 집단검진은 더 이상 추천되지 않고 결핵환자의 접촉자와 결핵의 고위험군을 중심으로 능동적 환자 발견사업을 시행하고 있다.

수동적 방법은 결핵의 증상이 있어 의료기관을 방문한 환자 중에서 결핵환자를 찾아 내는 것으로 능동적 방법에 비해 비용이 덜 들고 효율적이며 치료에 순응도가 높아 전세계적으로 환자 발견사업의 중심이 되어 있다.

결핵의 증상이 있는 사람들이 조기에 의료기관을 방문하게 하고(환자 수진 지연 예방) 이들을 진료하는 의사들이 조기에 적절한 검사를 시행하여 결핵을 진단 치료함(의사 진단 지연예방)으로써 전염성을 조기에 차단하기 위하여 대국민 결핵 홍보 및 교육을 하고 있다.

2) 환자 관리(case holding)

결핵 치료에 있어서 항결핵제의 처방 못지 않게 중요한 것은 환자가 규칙적으로 처방된 기간 동안 항결핵제를 복용하도록 관리하는 것이다. 환자관리란 환자를 완치시킬 때까지 환자를 지속적으로 관리하기 위하여 사용

하는 기술이나 방법, 활동 등을 통틀어 의미한다.

2009년 결핵정보통합관리시스템(Tbnet) 자료에 의하면 우리나라에서 치료 받는 결핵환자의 약 80%가 민간 병원에서 치료 받고 있다. 그러므로 2009년부터 민간 병원에서 치료받는 환자에 대해서도 국가에서 환자관리를 지원하여 치료성공률을 높일 수 있는 민간-공공 협력(Private-Public Mix: PPM) 사업을 시작했으며 2011년 모든 민간 병의원의 결핵환자에게 확대해서 적용할 예정이다. 노숙인, 알코올 중독자와 같이 치료 순응도가 낮은 환자들에 대해서는 직접감시하 복약요법(directly observed therapy, DOT)을 시행할 예정이다.

또한 전염성 결핵환자 중에서 재택격리가 어렵거나 다제내성과 광범위 약제내성 결핵환자의 경우 균음전 될 때까지 입원격리를 시행하고 이로 인해 발생하는 치료비와 생계비까지 지원할 예정이다.

2. 결핵 발병 예방 사업

결핵균에 감염된 사람의 발병예방 조치로써 시행되고 있는 대책은 결핵균에 감염되기 전에 비씨지 백신 접종을 하여 항결핵 면역력을 구축함으로써 후에 결핵균에 감염되더라도 발병하는 것을 최소화 하는 방안과 발병위험이 높은 잠복결핵감염 자에게 잠복결핵감염치료(예방화학치료)를 실시하는 방안이다.

1) 비씨지 백신 접종

우리나라는 결핵예방법 시행규칙 개정을 통하여 생후 1개월 미만에 비씨지 백신을 접종하여 면역 효과를 증대시키고자 노력하고 있으며, 안정적인 비씨지 백신의 생산 및 공급을 위하여 비씨지 백신생산시설 현대화 사업을 진행 중에 있다. 또한 민간 병원 비씨지 백신 접종자의 경제적 부담을 낮추기 위해 2009년부터 민간 병원에서 비씨지 피내 접종을 하는 경우에는 접종비를 일부 지원하고 있다.

2) 잠복결핵감염 치료 (예방화학요법)

잠복결핵감염자에 대해 적극적인 예방치료를 실시하여 결핵환자로의 진행을 차단하는 것을 목표로 한다(잠복결핵감염 단원 참조).

우리나라는 1995년부터 국가결핵관리사업에 잠복결핵감염 치료를 추가하여 실시하고 있으며 치료 대상을 점차 확대하고 있다. 이를 위해서 지속적인 접촉자 조사 실시, 결핵 발병 고위험군에 대한 잠복결핵감염 검사 및 치료체계를 확립하고자 한다.

3. 결핵 감시체계

결핵 감시란 현장의 자료를 지속적으로 수집·분석하여 해당 집단의 결핵 문제의 크기를 파악하고 결핵관리 사업의 효과를 평가하여 결핵관리 정책에 반영하는 역학정보관리를 의미한다.² 그러므로 결핵감시체계는 결핵 문제의 크기에 대한 감시와 결핵관리가 국가 전체의 결핵 치료 결과에 미치는 영향의 정도를 파악하기 위한 결핵관리사업에 대한 감시로 구성되어 있다. 결핵 문제 크기에 대한 감시는 발생률, 유병률, 감염 위험률, 신환자의 성별, 연령별, 지역별 분포 등을 파악하기 위한 것이고, 결핵 관리사업에 대한 감시는 치료 성공률, 완료율, 실패율, 사망률, 중도 탈락율, 비씨지 접종률 등이 포함된다.

결핵 감시에는 2가지 목적이 있는데 결핵 감시의 목적은 첫째로 그 지역의 결핵 실태를 정확하게 파악하고 시간에 따른 추세가 증가하면 적시에 개입하는 것이고 둘째는 결핵환자의 특성을 자세히 파악하여 환자 발견 및 치료와 전염성 환자의 접촉자에 대한 검진 등에 대한 개입이나 자원이 보다 효율적으로 사용될 수 있도록 하는 것이다.

우리나라는 결핵 실태를 파악하기 위해 1965-1995년까지 매 5년마다 전국 결핵 유병률 실태 조사를 실시해 왔으나 유병률 감소에 따른 실태조사의 어려움으로 2000년부터는 인터넷 신고체계에 기반한 결핵정보감시체계(KTBS)를 구축 운영하였고 2005년부터 보건소 등록 결핵환자를 대상으로 세균검사에 대한 결과 회신, 정보 저장을 제공하는 결핵균검사관리정보시스템(TBIS)을 구축 운영하였으며 또한 2006년부터 보건소 흉부 영상의 원격 판독을 중심으로 한 국가결핵관리영상정보 시스템(TB-PACS)을 단계별로 구축 운영하면서 연계 보건소를 확대해나가고 있다. 2009년부터 이 세 시스템을 통합하여 결핵정보통합관리 시스템(TBnet, <http://tbnet.cdc.go.kr>) 구축하여 운영하고 있다.

향후 보건소 통합정보망과 결핵균 검사실을 연계하고 공공과 민간 의료기관의 결핵환자 신고 자동화 시스템을 개발하여 신고된 결핵환자의 과거 결핵치료력 유무, 약제 감수성 결과, 흉부 영상 자료 등을 공유함으로써 환자 관리 사업을 효율적으로 시행할 예정이다.

4. 국가결핵관리 체계 정비

결핵관리 체계 정비를 위해 결핵예방법을 전면 개정하여 결핵 환자관리와 결핵정보망 운영의 근거 마련 등 사업수행을 위한 근거 기반을 마련하고 부처 간 협력 강화, 결핵 통계 산출을 위해 개인정보 예외 조항, 비순응 환자에 대한 강제입원 명령제 등과 함께 결핵퇴치를 위한 민간참여 확대, 교육 및 홍보를 강화하고 있다.

국가 결핵관리를 위한 조사와 연구개발사업을 확대하기 위해 최근의 발달된 결핵 관련 학문의 과학적 기반

위에 기초, 응용연구의 활성화와 새로운 기술의 도입으로 조기 퇴치를 위한 연구기반을 구축하고 있다.

전 세계적으로 가장 심각한 전염병의 하나인 결핵의 95%, 결핵으로 인한 사망자의 98%가 개발도상국에서 발생한다. 그 동안 축적된 우리나라의 국가 결핵관리기술과 노하우를 저개발국에 이전하는 사업을 세계보건기구와 한국국제협력재단(KOICA)과 협력하여 추진하여 개발 도상국 및 북한 결핵문제 해결을 위한 아태지역 국가 결핵인력 교육, 훈련 지원 및 교류를 확대할 예정이다.

참고문헌

1. Pan American Health Organization. Tuberculosis Control: Methods and Procedures. Washington D.C., Pan American Health Organization, 1986.
2. The Research Institute of Tuberculosis, Japan Antituberculosis Association: Tuberculosis Control, WHO/Japan International Tuberculosis Course, Tokyo, Japan, 1985

4. 결핵 환자 신고 서식

■ 결핵예방법 시행규칙 [별지 제1호서식]

결핵환자 등 신고

(앞쪽)

수신자 : _____ 보건소장

FAX No. : _____

발생보고 (1-30항)

[인적사항]

(1) 환자성명: [_____]	(2) 주민등록번호: _____
(3) 연령: [_____] 세	(4) 성별: [] 남, [] 여
(5) 국적 * 외국인에 한함: [_____]	(6) 전화번호: Tel _____ HP _____
(7) 거주지 주소 및 우편번호: □□□-□□□□	[] 거주지 불명
(8) 직업: [] 고직원 [] 보건의료인 [] 아이돌업 [] 식품점객업 [] 선원(원양) [] 항공승무원 [] 학생 [] 기타 (_____)	
(9) 직장(학교) 주소 및 우편번호: □□□-□□□□	직장명 (학교명): _____

[결핵과거치료력]

(10) 결핵과거치료 또는 결핵약제복용여부: [] 유, [] 무	(11) 치료 또는 약제복용기간: [] 1개월 미만, [] 1개월 이상
(12) 과거 결핵치료받은 횟수: [] 1회, [] 2회 이상	

[예방접종(BCG)] * 15세미만에 한함

(13) BCG 반흔: [] 유, [] 무	(14) BCG 접종법: [] 피내, [] 경피, [] 불명
---------------------------	--------------------------------------

[결핵초회검사] * 검사한 항목만 기재 함

(15) 객담도말검사: [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검	(16) 객담배양검사: [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검
(17) 객담이외의 검체 도말검사: [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검	(18) 객담이외의 검체 배양검사: [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검
(19) 조직검사: [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검	(20) 기타 검사(PCR 등): [] 양성, [] 음성, [] 불명, [] 미검
(21) 방사선사진: [] 정상, [] 결핵의심, [] 불명, [] 미검	(22) PPD 검사: [] 경결크기(_____ mm), [] 미검
(23) IGRA 검사: [] Quantiferon In-Tube(_____ IU/ml), [] Quantiferon TB-Gold(_____ IU/ml), [] T-SPOT(_____ 개), [] 미검	

[질병코드]

(24) 질병코드1: □□□.□ *결핵질병코드 참조- 뒷면	(25) 질병코드2: [] U88.0, [] U88.1 *내성결핵시 추가기재
----------------------------------	--

[환자치료]

(26) 최초내원일자: _____ 년 _____ 월 _____ 일	(27) 추구관리유무: [] 관리(시작일자: _____ 년 _____ 월 _____ 일), [] 관리안함
(28) 환자구분: [] 신환자, [] 재발자, [] 초치료 실패자, [] 중단 후 재등극자, [] 전일자, [] 만성배균자, [] 기타환자	
(29) 치료시작 또는 진단일자: _____ 년 _____ 월 _____ 일	
(30) 치료약제: [] H, [] B, [] E, [] Z, [] Rfb, [] Km, [] Amk, [] S, [] Lfx, [] Mfx, [] Ofx, [] Pto, [] Cs, [] PAS, [] Lzd, [] Clr, [] 기타 (_____) *항결핵약제목록 참조- 뒷면	

치료결과보고 (31-32항)

[치료결과]

(31) 치료종결일자: _____ 년 _____ 월 _____ 일	
(32) 치료결과 및 퇴출구분: [] 완치, [] 완료(판정불가), [] 실패, [] 중단, [] 전출, [] 사망 ([] 결핵관련사망, [] 기타사망), [] 진단변경 ([] NTM, [] 중양, [] 기타질환), [] 기타	

결핵예방법 제8조 및 같은 법 시행규칙 제3조의 규정에 따라 위와 같이 결핵환자를 신고합니다.

[신고의료기관]

신고일자: _____ 년 _____ 월 _____ 일
요양기관번호: _____
요양기관명: [_____]
의료기관 주소: □□□-□□□□
담당의사 성명: _____ (서명 또는 인)

210mm X 97mm(보존용지(2종) 70/㎡)

〈뒤쪽〉

작성요령

결핵진병코드

【신고범위, 진단기준, 신고기한 및 법적근거】

- 신고범위 : 환자(병원체 확인), 의사환자(병원체 미확인)
- 진단기준
 - (1) 환자: 결핵에 합당한 임상적 특징을 나타내면서, 다음 검사방법 등에 의해 병원체검인이 확인된 자.
 - 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 항산균 도말 양성
 - 검체(객담, 혈액, 소변, 뇌척수액, 조직 등)에서 결핵균 배양 양성
 - (2) 의사환자: 임상적, 방사선학적 또는 조직학적 소견이 결핵에 합당하나, 세균학적으로 해당 병원체검인이 확인되지 아니한 자.
- 신고기한 : 자체 없이 신고
- 법적근거 : 감염병 예방 및 관리에 관한 법률 제11조(의사등의 신고),
결핵예방법 제8조(의료기관등의 신고의무),
통계법 제18조(통계작성의 승인) 승인번호 제11756호

【환자구분】

- ① 신환자: 과거치료경력이 없거나, 1개월(30일기준)미만의 치료력이 있는 환자
- ② 재발자: 과거 환자가 다시 발병하여 상기 결핵진단에 기준에 해당하는 환자
- ③ 초치료실패자: 과거 치료에 실패(계속적으로 균양성 혹은 균음성에서 다시 균양성으로 전환)하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자
- ④ 중단후재등록자: 과거 치료력이 1개월 이상이면서, 치료를 2개월 이상 중단한 환자
- ⑤ 전입자: 과거 치료력이 1개월 이상이며, 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료장소를 옮겨 내소(원)한 환자
- ⑥ 만성배균자: 재치료(2차 결핵약제 포함)에 실패하고 계속 균양성환자
- ⑦ 기타환자 : 상기 구분에 해당되지 않는 환자

【보고요령】

- ① 상기 “결핵진단기준”을 충족하는 경우만 관할 보건소로 보고한다.
- ② 상기 “환자구분”이 동일한 환자인 경우에는 1회만 보고한다. 단, 환자구분에 변동이 있을 때에는 변동된 환자구분에 따라 재신고한다.
- ③ 질병코드는 보험청구시 사용하는 표준 질병코드 기입 (내성결핵시 해당코드 추가 선택)
- ④ 기타결핵의 경우 반드시 해당 입력코드로 기입

【항결핵약제 목록】

약제명	표기	약제명	표기
isoniazid	H	levofloxacin	Lfx
rifampicin	R	moxifloxacin	Mfx
ethambutol	E	ofloxacin	Ofx
pyrazinamide	Z	protionamide	Pto
rifabutin	Rfb	cycloserine	Cs
kanamycin	Km	p-aminosalicylic acid	PAS
amikacin	Amk	Linezolid	Lzd
streptomycin	S	clarithromycin	Clr

【협 조】

위 내용은 국가전염병감시체계의 중요한 자료원으로 활용되며 개인정보의 비밀은 엄격히 보호됩니다. 협조해 주셔서 감사합니다.

	입력코드	연거코드	내 용
호출거	A15		● 세균학적 및 조직학적으로 확인된 호출거 결핵
	A15.0		○배양 유무에 관계없이 기타 한건 검사로 확인된 폐결핵
	A15.1		○방광으로 확인된 폐결핵
	A15.2		○조직학적으로 확인된 폐결핵
	A15.3		○삼체결핵의 병변으로 확인된 폐결핵
	A15.4		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내 림프관의 결핵
	A15.5		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 후두, 기관 및 기관지의 결핵
	A15.6		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 결핵성 종양
	A15.7		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 림프 호출거 결핵
	A15.8		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 기타 호출거 결핵
	A15.9		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 상피분열의 호출거 결핵
	A16		● 세균학적으로나 조직학적으로 확인되지 않은 호출거 결핵
	A16.0		○세균학적 및 조직학적으로 음성인 폐결핵
	A16.1		○세균학적 및 조직학적으로 확인된 폐결핵
	A16.2		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 폐결핵
	A16.3		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 흉곽내 림프관의 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 종양
	A16.6		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 일차 호출거 결핵
A16.7		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 기타 호출거 결핵	
A16.8		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상피분열의 호출거 결핵	
A16.9		○세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 상피분열의 호출거 결핵	
기타	A17		● 사전제정의 결핵
	A17.0	G01*	○수막결핵
	A17.1	G07*	○수막결핵종
	A17.2		○기타 신경계통의 결핵
	A17.3	G05.0*	○결핵성 수막염, 결핵성 척수염
	A17.4	G07*	○뇌 및 척수의 결핵성, 뇌 및 척수의 결핵성 농양
	A17.5	G03.0*	○기타 신경계통의 결핵, 결핵성 다발신경염
	A17.6	G09.0*	○상피분열의 신경계통의 결핵
	A18		● 기타 기관의 결핵
	A18.0	H75.0*	○혀 및 관설의 결핵
	A18.1	M01.1*	○결핵성 류통
	A18.2	M03.0*	○기타 관절의 결핵성 관절염
	A18.3	M04.0*	○척추의 결핵
	A18.4	M06.0*	○결핵성 관절염, 결핵성 활주관절염
	A18.5	M07.0*	○결핵성 뼈의 괴사, 결핵성 골염, 결핵성 골수염
	A18.6	M29.1*	○비노생식기기관계의 결핵
	A18.7	M33.0*	○신장 및 요관의 결핵
	A18.8	M33.1*	○방광의 결핵
	A18.9	M51*	○기타 남성 생식기관의 결핵
A19	M74.0*	○자궁경부의 결핵	
A19.1	M74.1*	○결핵성 여성 골반염증성 질환, 결핵성 자궁내막염, 결핵성 난소염 및 난관염	
A19.2	M77.0*	○결핵에서의 의음의 괴양	
A19.3		○결핵성 말초 림프절염	
A19.4		○척, 족 및 장간막 림프관의 결핵	
A19.5	M87.3*	○결핵성 안염	
A19.6	M89.0*	○결핵성 홍채염, 결핵성 홍채염	
A19.7	M89.1*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.8	M89.2*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.9	M89.3*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.10	M89.4*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.11	M89.5*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.12	M89.6*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.13	M89.7*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.14	M89.8*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.15	M89.9*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.16	M89.10*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.17	M89.11*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.18	M89.12*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.19	M89.13*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.20	M89.14*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.21	M89.15*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.22	M89.16*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.23	M89.17*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.24	M89.18*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.25	M89.19*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.26	M89.20*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.27	M89.21*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.28	M89.22*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.29	M89.23*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.30	M89.24*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.31	M89.25*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.32	M89.26*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.33	M89.27*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.34	M89.28*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.35	M89.29*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.36	M89.30*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.37	M89.31*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.38	M89.32*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.39	M89.33*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.40	M89.34*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.41	M89.35*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.42	M89.36*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.43	M89.37*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.44	M89.38*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.45	M89.39*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.46	M89.40*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.47	M89.41*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.48	M89.42*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.49	M89.43*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.50	M89.44*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.51	M89.45*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.52	M89.46*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.53	M89.47*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.54	M89.48*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.55	M89.49*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.56	M89.50*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.57	M89.51*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.58	M89.52*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.59	M89.53*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.60	M89.54*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.61	M89.55*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.62	M89.56*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.63	M89.57*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.64	M89.58*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.65	M89.59*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.66	M89.60*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.67	M89.61*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.68	M89.62*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.69	M89.63*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.70	M89.64*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.71	M89.65*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.72	M89.66*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.73	M89.67*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.74	M89.68*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.75	M89.69*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.76	M89.70*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.77	M89.71*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.78	M89.72*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.79	M89.73*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.80	M89.74*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.81	M89.75*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.82	M89.76*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.83	M89.77*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.84	M89.78*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.85	M89.79*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.86	M89.80*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.87	M89.81*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.88	M89.82*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.89	M89.83*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.90	M89.84*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.91	M89.85*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.92	M89.86*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.93	M89.87*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.94	M89.88*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.95	M89.89*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.96	M89.90*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.97	M89.91*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.98	M89.92*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.99	M89.93*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.100	M89.94*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.101	M89.95*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.102	M89.96*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.103	M89.97*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.104	M89.98*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.105	M89.99*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.106	M89.100*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.107	M89.101*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.108	M89.102*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.109	M89.103*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.110	M89.104*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.111	M89.105*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.112	M89.106*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.113	M89.107*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.114	M89.108*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.115	M89.109*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.116	M89.110*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.117	M89.111*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.118	M89.112*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.119	M89.113*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.120	M89.114*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.121	M89.115*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.122	M89.116*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.123	M89.117*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.124	M89.118*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.125	M89.119*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.126	M89.120*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.127	M89.121*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.128	M89.122*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.129	M89.123*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.130	M89.124*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.131	M89.125*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.132	M89.126*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.133	M89.127*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.134	M89.128*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.135	M89.129*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.136	M89.130*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.137	M89.131*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.138	M89.132*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.139	M89.133*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.140	M89.134*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.141	M89.135*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.142	M89.136*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.143	M89.137*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.144	M89.138*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.145	M89.139*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.146	M89.140*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.147	M89.141*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.148	M89.142*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.149	M89.143*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.150	M89.144*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.151	M89.145*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.152	M89.146*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.153	M89.147*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.154	M89.148*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.155	M89.149*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.156	M89.150*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.157	M89.151*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.158	M89.152*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.159	M89.153*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.160	M89.154*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.161	M89.155*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.162	M89.156*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.163	M89.157*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.164	M89.158*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.165	M89.159*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.166	M89.160*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.167	M89.161*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.168	M89.162*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.169	M89.163*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.170	M89.164*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.171	M89.165*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.172	M89.166*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.173	M89.167*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.174	M89.168*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.175	M89.169*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.176	M89.170*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.177	M89.171*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.178	M89.172*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.179	M89.173*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.180	M89.174*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.181	M89.175*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.182	M89.176*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.183	M89.177*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.184	M89.178*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.185	M89.179*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.186	M89.180*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.187	M89.181*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.188	M89.182*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.189	M89.183*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.190	M89.184*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.191	M89.185*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.192	M89.186*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.193	M89.187*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.194	M89.188*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.195	M89.189*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.196	M89.190*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.197	M89.191*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.198	M89.192*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.199	M89.193*	○결핵성 안막염, 결핵성 안막염	
A19.200	M89.194*	○결핵성 안막염,	

■ 결핵예방법 시행규칙 [별지 제2호서식]

결핵환자 등 사망(검안)신고

(앞쪽)

수신자 : _____ 보건소장 FAX No. : _____

발생보고 (1-25항)

[인적사항]

(1) 환자성명: [_____]	(2) 주민등록번호: _____
(3) 연령: 세	(4) 성별: []남, []여
(5) 국적 * 외국인에 한함: [_____]	(6) 입국일자 * 외국인에 한함: 년 월 일
(7) 직업: []교직원 []보건의료인 []아·미용업 []식품접객업 []운송업 []학생 []기타 (_____)	
(8) 주소 및 우편번호: □□□-□□□ []거주지 불명	
(9) 전화번호: Tel _____ HP _____	

[질병코드]

(10) 질병코드1: □□□.□(결핵질병코드 참조- 뒷면) (11) 질병코드2: []U88.0, []U88.1 *내성결핵시 추가기재

[환자구분] []신환자, []재발자, []초치료실패자, []중단후재등특자, []전입자, []만성배균자, []기타환자

[사망원인] ※(나)(다)(라)에는 (가)와 직접 의학적 인과관계가 명확한 것만을 기입합니다.

(가) 직접사인		발병부터 사망까지 기간	
(나) (가)의 원인			
(다) (나)의 원인			
(라) (다)의 원인			

(가) 내지 (라)와 관계없는 기타의 신체상황

수술의 주요소견		
해부(또는 검안)의 주요소견		

[신고의료기관]

신고일자: 년 월 일
요양기관번호: □□□□□□□□
요양기관명: [_____]
의료기관 주소: □□□-□□□
담당의사 성명: _____ (서명 또는 인)

210mm X97mm(보존용지(2종) 70/m²)