



What's new?

약제 감수성 폐결핵의 진단 및 치료의 최신 지견

¹순천향대학교 의과대학 순천향천안병원 호흡기내과, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과류지원¹ · 심태선²**Recent Advances in Drug Susceptible Pulmonary Tuberculosis
Diagnosis and Treatment**Jiwon Lyu¹ and Tae Sun Shim²¹*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan;*²*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

The most important thing for the management of drug susceptible pulmonary tuberculosis is to diagnose active pulmonary tuberculosis as soon as possible and prevent the occurrence of new patients through appropriate treatment. Therefore, it should be a priority to quickly detect tuberculosis mycobacterium and quickly exclude drug-resistant tuberculosis before treatment begins. To this end, recent guidelines recommend the general use of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) polymerase chain reaction (PCR) tests, Xpert MTB/RIF tests, and rapid sensitivity tests through line probe assay (LPA). In addition, if the results of the test are positive, it is important to establish an in-hospital reporting system so that rapid reporting can be made. The treatment principle for drug susceptible pulmonary tuberculosis is 2 months of initial intensive phase (isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide) followed by 4 months of maintenance phase (isoniazid, rifampin). Despite global efforts to shorten the duration of the treatment, the treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis has not changed for more than 35 years, and problems such as increased side effects and reduced drug adherence are serious obstacles to tuberculosis management. Therefore, efforts have been steadily made to shorten the treatment period through the combination of new drugs worldwide, and after many failures, they are finally paying off. A recently published Study 31/A5349 study found that 4 months short-term regimen using rifapentine (RPT) and moxifloxacin (MFX) demonstrated non-inferiority in existing standard regimen, as the result, a revision of World Health Organization guidelines is scheduled that 4 months short-term regimen using RPT and MFX may be an alternative. However, it is unlikely that RPT/MFX 4 months short-term regimen will be applied immediately in Korea because the use of RPT is currently limited in Korea due to the high frequency of side effects. (Korean J Med 2021;96:390-399)

Received: 2021. 6. 27

Accepted: 2021. 9. 1

Correspondence to Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3892, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: shimts@amc.seoul.kr

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Keywords: Drug susceptible pulmonary tuberculosis; Diagnosis; Treatment

서 론

최근 다제내성 결핵의 진단과 치료는 매우 빠른 속도로 발전해왔고, 그에 따라 진료지침이 수차례 개정되었으며, 잠복결핵 및 비결핵 항산균 폐질환의 진단 및 치료 역시 많은 변화가 있었다. 그러나 감수성 결핵의 1차 치료인 4제 단기요법(isoniazid [INH], rifampicin [RIF], ethambutol [EMB]과 pyrazinamide [PZA])은 과거 35년 동안 변하지 않았고, 치료 기간은 여전히 최소 6개월이 걸린다. 이렇듯 긴 치료요법은 결핵 관리에 있어 심각한 장애물이기 때문에 세계적으로 이 치료 기간을 단축시키려는 노력이 꾸준히 진행되어 왔으며, 최근에 드디어 그 결실을 보이고 있다. 이 글에서는 감수성 결핵 진단의 최신 지견, 특히 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사 및 신속 감수성 검사 사용의 최근 지침, 약제 감수성 폐결핵 치료의 역사 및 치료 기간을 단축시키기 위해 이미 완료되었거나 현재 진행 중인 임상 연구, 이를 근거로 한 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 지침 개정과 같은 최신 지견을 살펴보고자 한다. 폐외 결핵 및 약제 내성결핵의 진단과 치료는 본고에서 제외하였다.

본 론

감수성 폐결핵의 진단

결핵 관리를 위해 가장 중요한 것은 활동성 폐결핵 환자를 가능한 한 빨리 진단하고 적절한 치료를 통해 결핵균 전파로 인한 새로운 환자의 발생을 막는 것이다. 그러나 결핵은 다양한 임상 소견을 보이며 흉부 방사선 검사만으로 확신이 힘들고, 검체를 얻을 수 없는 경우도 많을 뿐더러 진단을 위해 전통적으로 시행되어 온 항산균 도말 검사의 경우 최근 빈도가 증가 추세인 비결핵항산균과 감별할 수 없어 민감도가 떨어진다는[1,2]. 확진을 위한 항산균 배양 검사의 경우 자동화 액체배지(BACTEC460)를 동시에 사용하여도 2-6주 정도의 긴 시간이 소요되기[3] 때문에 진단이 늦어지는 경우가 많다는 것도 문제이다. 최근에 항산균 도말 검사보다 민감도가 높으면서 기존의 배양 검사보다 빠르게 결핵을 확진할 수 있으며, 약제내성 여부를 함께 평가할 수 있는 여러 가지 검사법이 개발되어 임상적 중요성이 증가하고 있다.

PCR 검사의 보편적 사용

결핵균 분자 진단 검사는 결핵균에만 특이하게 존재하는 DNA나 RNA의 특정 염기서열을 PCR을 이용하여 증폭하여 확인하는 검사이다. 분자 진단 검사는 항산균 도말 및 배양 검사에 비해 비용이 많이 들지만, 민감도와 특이도가 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 24-48시간으로 짧은 장점이 있다[4]. 결핵균 분자 진단 검사에는 다양한 방법이 있으며 지난 10여년간 새로운 분자 진단 검사가 많이 개발되었으며 PCR을 통한 결핵균 핵산 증폭 검사(nucleic acid amplification tests, NAATs)는 결핵균을 확인하는 기능 외에도 결핵 치료에 핵심이 되는 약제들에 대한 내성 여부까지 전통적 약제 감수성 검사보다 빠르게 확인할 수 있다[5]. 현재까지 WHO에서 승인된 NAATs에는 line probe assay (LPA), Xpert MTB/RIF, loop-mediated isothermal amplification (LAMP), Truelab 등이 있으나[5] 국내에서는 LAMP, Truelab에 대한 평가와 근거가 부족하다. 국내 결핵 진료지침에서 2011년(초판)에는 1) 폐결핵이 의심되거나 도말 검사가 음성일 때 혹은 2) 항산균 도말 검사가 양성이지만 비결핵 항산균의 가능성이 있을 때 실시할 것을 권고하였다[6]. 하지만 2017년(3판)부터 결핵이 의심될 때 항산균 도말 및 배양 검사와 함께 PCR 검사를 반드시 시행을 해야 한다고 명시하고 있다[7]. 국내에서는 민감도와 특이도가 높은 '실시간 중합 효소 연쇄 반응(real-time PCR)'이 주로 사용되고 있으며 이를 사용한 방법에는 통상적인 방법과 Xpert MTB/RIF 검사법(Xpert)이 있다.

Xpert는 자동화된 real-time PCR 검사로 숙련된 검사자가 아니더라도 검체를 바로 검사 키트에 적용하기 때문에 검사 과정이 단순하며 약 2시간 내에 결과를 확인할 수 있는 장점이 있으나 통상적인 real-time PCR에 비하여 검사 키트와 장비가 고가라는 단점이 있다[8]. 하지만 Xpert는 결핵균의 존재 확인과 동시에 RIF 내성 여부를 같이 검사할 수 있어 신속한 결핵의 진단 및 RIF 내성 결핵의 진단이 모두 가능하여 최근 국내 많은 병원에서 사용되고 있다.

국내 결핵 진료지침에서는 2014년(2판)부터 Xpert 검사에 대해 1) 재치료와 같이 다제내성결핵의 가능성이 높은 경우 혹은 2) 중증 결핵이나 인체면역결핍바이러스 감염인에서 발생한 결핵처럼 약제내성 여부를 신속하게 확인해야 하는 경우 혹은 3) 그 외 상황에서 다제내성 결핵을 검출하기 위한 목적으로 실시할 수 있다고 권고하였다[9]. 하지만 2020년에

개정된 4판에서는 1) 다제내성 결핵이 의심되는 경우 혹은 2) 신속하게 내성 여부를 확인해야 하는 경우 반드시 시행해야 한다고 명시하였고, 3) 신속한 결핵 진단이 필요한 경우 시행할 수 있다고 권고하고 있다[10]. 2014년에 발표된 Xpert의 진단 정확도에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 도말 및 배양 양성 검체에서 민감도가 98%였고 도말 음성 및 배양 양성 검체에서 민감도는 67%로 확인되었다[11]. 이러한 도말 음성 검체에서의 낮은 민감도를 향상시키기 위해 Xpert MTB/RIF ultra가 개발되었으며 2017년부터 WHO에 승인을 받았고, 2021년에 발표된 Xpert MTB/RIF ultra의 진단 정확도에 관한 체계적 문헌고찰 결과 기존의 Xpert와 비교하였을 때 폐결핵 진단의 민감도 및 특이도(95% 신뢰구간)는 Xpert MTB/RIF Ultra에서 90.9% (86.2-94.7), 95.6% (93.0-97.4)였고, Xpert에서 84.7% (78.6-89.9), 98.4% (97.0-99.3)로 민감도는 6.2% 향상되었으나 특이도가 2.8% 감소한 결과를 보였다. 도말 음성 및 배양 양성 검체에서 진단 민감도는 Xpert MTB/RIF ultra에서 77.5%로 기존의 Xpert의 60.6%보다 16.9%로 월등한 증가를 보였다[12]. 최근에는 RIF뿐만 아니라 fluoroquinolone (FQ) 및 주사제에 대한 내성까지 확인할 수 있는 Xpert XDR이 개발되었다.

신속 감수성 검사의 보편적 사용

결핵 관리에서 빠른 진단과 함께 중요한 이슈는 약제내성이다. 본고에서는 약제 감수성 폐결핵을 주로 다루고 있으나 약제 감수성 폐결핵을 치료하기 위해서는 치료 시작 전에 약제 내성결핵을 배제하는 것이 우선적으로 이루어져야 한다. 전통적으로 항결핵 약제 감수성 검사는 고체 혹은 액체배지를 사용하여 특정 항결핵약제를 포함한 배지에 균을 접종한 뒤 배양 여부를 관찰하는 방법으로, 고체배지를 사용하는 경우 결과 보고까지 약 3개월 이상 소요되는 단점이 있다. 따라서 내성 여부를 신속하게 확인하고자 항결핵약제의 내성에 관여하는 특정 유전자 돌연변이를 확인하는 분자생물학적 방법이 도입되었으며, RIF와 INH에 대한 신속 감수성 검사인 LPA가 보편화되어 다제내성 결핵의 진단에 이용되고 있다. LPA는 도말 양성인 검체와 배양된 균주 모두로 시행할 수 있으며 2-3일 내에 결과 확인이 가능하다. 국내에서 사용 중인 검사법은 GenoType MTBDRplus (Hain Lifesciences-Bruker, Nehren, Germany)이며 RIF 내성의 진단은 *rpoB* 유전자의 돌연변이를, INH 내성의 진단은 *katG*, *inhA* 유전자의 돌연변이를 검출하여 내성 여부를 진단한다[13]. 메타분석 결과 INH 내성, RIF 내성,

다제내성 결핵의 진단 민감도는 91%, 96%, 91%이고, 특이도는 99%, 98%, 99%였다[14]. 최근에는 GenoType MTBDRs/i가 개발되어 INH와 RIF 뿐만 아니라 FQ, EMB, kanamycin, amikacin에 대한 내성을 확인하여 고무적인 결과를 보여주고 있다[15].

국내 결핵진료지침에서는 2011년(초판)부터 1) 다제내성 결핵이 의심되는 경우 혹은 2) 재치료 시에 신속 내성 검사 시행을 권고하였으며, 2014년(2판)부터는 1) 재치료와 같이 다제내성 결핵의 가능성이 높은 경우 도말 양성 검체 혹은 배양된 결핵균주를 대상으로 신속 내성 검사 시행을 권고하였다[6]. 그러나 2017년(3판) 이후 1) 재치료 등 다제내성 결핵이 의심되는 경우 도말 양성 검체 혹은 배양된 결핵균주를 대상으로 신속 내성 검사를 반드시 시행해야 한다고 명시하였고[7], 2020년(4판)부터는 1) 모든 결핵 환자의 첫 배양균주에 대해 신속 감수성 검사와 통상 감수성 검사를 함께 시행해야 하며, 2) 항산균 도말 양성인 검체를 이용하여 신속 감수성 검사를 시행할 수 있으며, 3) INH 또는 RIF에 내성이 검출된 경우 FQ를 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속 감수성 검사와 통상 감수성 검사를 함께 시행해야 한다고 개정 권고하였다[10].

검사 결과 신속 보고를 위한 병원 체계 구축

폐결핵의 빠른 진단과 치료를 위해서는 위에서 언급한 신속한 검사 방법 자체도 중요하지만 그 검사 결과가 양성일 때 임상가가 빠르고 적절한 처치를 할 수 있도록 신속한 보고체계를 갖추는 것 역시 매우 중요하다. 결핵의 진단 및 치료의 지연은 환자의 사망률을 증가시키고, 결핵균의 전파를 증가시킬 수 있다. 특히 밀폐된 공간에서 환자들이 집단생활을 하고 있는 의료기관에서 공기 매개성 전염병인 폐결핵 환자가 발생할 경우, 주위 환자에게 결핵균이 감염되기 쉬우며 활동성 결핵으로 진행할 위험성 및 중증 결핵이 발생할 위험성도 증가한다. 결핵의 진단 및 치료가 지연되는 원인은 크게 환자 수진 지연과 의사 진단 지연으로 구분할 수 있는데, 의사 진단 지연은 1) 환자가 내원한 뒤 결핵 검사 시행까지, 2) 결핵 검사 후 진단까지, 3) 진단된 후 치료 시작까지 등으로 나눌 수 있으며[16] 그중 병원 체계로 지연을 예방할 수 있는 단계가 3) 진단된 후 치료 시작이라고 볼 수 있다.

따라서 병원 내에서 시행한 객담 결핵균 검사에서 균양성(도말/배양/PCR)이 확인되는 경우 그 결과는 즉시 담당의사에게 보고되어야 한다. 빠른 보고를 위한 여러 가지 방법이 시도되어 왔으며, 그 대표적인 방법이 위험수준 검사 결과

보고(critical value report, CVR)이다. 과거에는 전화로 병동에 연락하던 방식에서 최근에는 원내 전산이나 개인 핸드폰 메시지 등을 이용하여 실시간으로 담당의사에게 직접 보고하는 방법으로 변화하고 있다. 최근 국내에서 발표된 연구에 의하면 설문에 응답한 총 64개 의료기관 중 12개의 의료기관에서 항산균 도말 검사 양성 결과를 CVR에 포함시켜 신속하게 보고하는 것으로 확인되었다. 아직까지 CVR에 관한 국내 지침은 없는 상황이나 저자들은 병원에서 꼭 필요한 CVR에 항산균 도말 검사 양성 항목이 반드시 포함되어야 한다고 제안하였다[17]. 향후 모든 의료기관에서 항산균 도말 검사 뿐만 아니라 항산균 배양 검사 및 MTB PCR 검사 항목 역시 CVR에 포함시키는 것이 필요할 것으로 생각된다.

감수성 결핵 치료의 역사

효과적인 화학요법이 개발되기 전, 결핵 치료는 신선한 공기와 햇빛을 쬐며 요양원에서 보존적으로 치료하는 것이 전부였다. 화학요법으로서의 결핵 치료는 1944년 streptomycin (SM)과 para-aminosalicylic acid (PAS)가 발견되면서 비로소 시작되었다. British Medical Research Council은 활동성 폐결핵 환자에게 PAS 또는 SM 단독치료 및 PAS + SM 병합 치료를 비교한 최초의 무작위 대조 연구를 수행하였으며 결과 PAS + SM 병합 치료가 치료 성공 및 약제내성 발생 예방에 더 효과적이라고 보고하였다[18]. 이후 1952년부터 1960년대 중반에 INH가 추가 개발되면서 3제 치료 개념이 형성되었

고, 24개월간의 INH/SM/PAS 병합 치료로 90-95%의 완치율을 보였다[19]. 1960년대 EMB가 PAS를 대체하면서 약제순응도가 높아졌으며 치료 기간을 24개월에서 18개월로 단축시켰다[20]. 1970년대 RIF가 추가되면서 INH의 살균효과에 더하여, 강력한 멸균효과를 보이며 치료 기간이 18개월에서 9개월로 단축되었고[21,22], 이후 초기 2개월간 PZA를 사용하였을 때 공동내의 산성환경에서 활발한 멸균효과를 보이며 4제 6개월 치료의 성적이 입증되었다[22-24]. 그 결과로 INH/RIF/EMB/PZA 6개월 4제요법 혹은 이의 변형이 전 세계의 초치료 표준치방으로 확립되었고, 이후 새로운 항결핵약제의 개발에도 불구하고 이 초치료요법은 1980년대 이래로 35년 이상 변화가 없었다(Fig. 1) [25]. 이 폐결핵에 대한 6개월 표준 치료의 완치율은 90-95%로 높으며, 치료 24개월 후 재발률은 1-2%로 알려져 있다.

치료지침

감수성 결핵의 치료에 대해 세계적으로 통용되는 진료지침은 WHO에서 지난 2017년에 제안한 지침이 보편적이다[26]. 최소 6개월이 걸리는 4제 표준 치료의 기간은 아직까지 단축되지 못하고 있으며 장기간의 치료로 인한 치료 순응도의 감소는 결핵 치료의 가장 큰 장애물이다. 따라서 순응도를 높이기 위해 직접 관찰하 복약 치료(directly observed therapy, DOT) 개념이 세계적으로 널리 승인되었으며, 이를 용이하게 하기 위해 4제 고정용량 복합제(fixed dose combination, FDC)의 사용

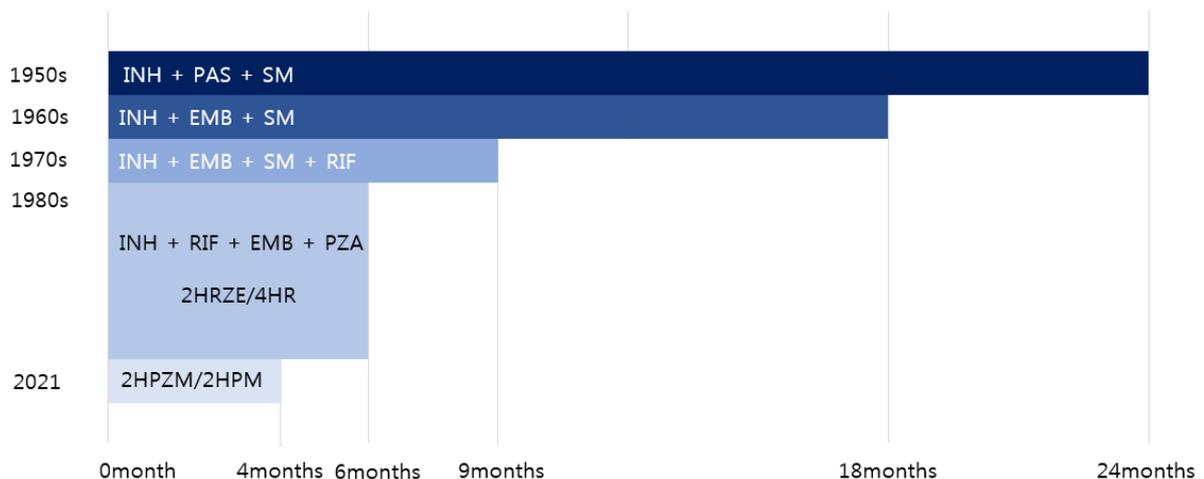


Figure 1. Landmarks in pulmonary tuberculosis therapy. INH, isoniazid; PAS, para-aminosalicylic acid; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; RIF, rifampicin; PZA, pyrazinamide; H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; P, rifapentine; M, moxifloxacin.

및 주 2-3회의 간헐 치료요법이 시도되었고, 이를 바탕으로 감수성 결핵 표준 치료지침이 만들어졌다(Table 1) [26].

WHO 진료지침에 따른 감수성 결핵 초치료의 표준처방은 2개월의 초기 집중 치료기(initial intensive phase)와 4개월의 후기 유지 치료기(maintenance phase)로 권고한다(2HREZ/4HR). 2010년 진료지침에서 2017년에 새롭게 변경된 내용은 주 3회의 간헐 치료 용량은 유지 치료기 뿐만 아니라 집중 치료기 모두에서 권고되지 않으며, 기존의 개별약제 처방보다 복용해야 할 약의 개수를 줄인 FDC의 사용을 더 권고하였다. 또한, FQ를 포함한 4개월 단기요법은 절대 사용해서는 안 된다고 권고하였다. 그 배경으로는 2013년, 2014년에 보고된 4개의 FQ를 포함한 4개월 단기요법에 대한 무작위 대조 연구에서 모두 4제 6개월 표준 치료에 대한 비열등성을 입증하지 못하였고, 더 높은 재발률을 보였으며 부작용의 빈도를 줄이지 못하였기 때문이다[27-30]. 그러나, 2021년 6월 WHO에서 발표한 신속 교신(rapid communication)에서는 rifapentine (RPT)과 moxifloxacin (MXF)을 사용한 4개월 단기요법이 기존 4제 6개월요법에 열등하지 않아 기존 치료요법의 대안이 될 수 있다고 언급하여[31], 머지않아 업데이트된 WHO 진료지침이 나올 것으로 기대된다.

국내 결핵진료지침에서도 간헐 치료요법은 권장하지 않으며 감수성 결핵 초치료의 표준처방은 2HREZ/4HR(E)이고, 약제 감수성 결과 INH 및 RIF에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 EMB의 중단을 고려하라고 권고한다[10]. 최근 국내 연구에서 1) 초기 집중 치료기를 마치고

GenoType MTBDRplus assay 결과에 따라 초기에 EMB를 중단한 군과 2) 초기 집중 치료기 동안 EMB를 유지한 군의 치료 성공률과 재발률을 비교한 결과 GenoType MTBDRplus assay 결과에 따른 EMB의 조기 중단이 치료의 결과에 영향을 미치지 않았다[32]. 따라서 EMB의 치료 기간을 2개월 미만으로 단축할 수 있을 가능성을 제시하였다. 또한, 치료 시작 시 흉부 X선에서 공동이 있고, 치료 2개월 이후 시행한 객담 배양이 양성인 경우에는 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있다고 권고한다[10]. 그 근거로 2014년 발표된 국내 단일기관 후향적 연구 결과 1) 흉부 X선에서 공동이 존재, 2) 2개월 집중 치료 후 시행한 객담 배양 양성이 동시에 존재하는 경우가 치료 종료 1년 이내 재발 위험인자로 확인되었기 때문이나, 이 연구는 재발 환자수가 많지 않고(6명), 3개월 연장 치료에 대한 결과가 없기 때문에 유지 치료 기간의 연장을 고려할 수 있되, 개별 환자의 상황을 감안하여 판단하도록 언급하였다[33].

치료 기간을 단축시키기 위한 노력

치료 기간의 단축은 결핵 관리에 있어 치료 순응도를 높이고 부작용 발생률을 낮추고 치료 비용을 절감할 수 있는 매우 중요한 목표이다. 2009년에 공동이 없고 치료 2개월 후 시행한 객담 배양 음성인 폐결핵 환자를 대상으로 HREZ로 2개월 집중 치료 후 HR로 유지 치료를 2개월로 단축하여 총 4개월간 치료 종료한 군의 24개월 후 재발률을 6개월 표

Table 1. Preferred drug regimens for microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis caused by drug-susceptible organisms

Regimen	Intensive Phase		Continuation Phase		Comments	Recommendation
	Drugs	Interval	Drugs	Interval		
	2 months		4 months			
1	INH	Daily	INH	Daily	2HRZE/4HR remains the recommended regimen	Strong
2	RIF PZA EMB	Daily	RIF	3 times weekly	FDC tablets is recommended over separate drug formulations.	Conditional
3		3 times weekly		3 times weekly	The use of thrice-weekly dosing is not recommended in both the intensive and continuation phases of therapy.	
	2 months		2 months			
4	4-months fluoroquinolone-containing regimens				Should not be used	Strong

Adopted from World Health Organization [26].

INH, isoniazid; RIF, rifampicin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide; H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; FDC, fixed dose combination.

Table 2. Comparisons of current trials which aimed to shorten duration of TB treatment

Regimen	Intensive phase				Continuation phase				Per-protocol		Modified ITT		
	Drugs		Interval		Drugs		Interval		Favorable (%)	Unfavorable (%)	Favorable (%)	Unfavorable (%)	Difference ^a
	2 months		Daily		4 months		Daily						
Control	INH, RIF, EMB, PZA		Daily		4 months		Daily						
REMOxTB	Control		Daily		2 months		Daily		92	8	84	16	NA
	INH, RIF, MFX, PZA		Daily		2 months		Daily						
Group	INH, RIF, MFX, PZA		Daily		INH, RIF, MFX		Daily		85	15	77	23	7.8 (2.7-13.0)
EMB Group	MFX, RIF, EMB, PZA		Daily		MFX, RIF		Daily		80	20	76	24	9 (3.8-13.0)
Control									88.7	11.3	82.8	17.2	NA
OFLOTUB	Control		Daily		2 months		Daily		82.3	17.7	79.0	21.0	3.5 (-0.7 to 7.7)
Group	INH, RIF, GFX, PZA		Daily		INH, RIF, GFX		Daily						
Control									95.1	4.9	85.6	14.4	NA
RIFAQUIN	4M Group		Daily		2 months		Twice weekly		81.8	18.2	73.1	26.9	13.1 (6.8-19.4)
Group	MFX, RIF, EMB, PZA		Daily		MFX, RPT		Twice weekly						
6M Group	MFX, RIF, EMB, PZA		Daily		4 months		Once weekly		96.8	3.2	86.3	13.7	0.4 (-4.7 to 5.6)
Group	MFX, RIF, EMB, PZA		Daily		MFX, RPT		Once weekly						
Study 31/ A5349	Control		Daily		2 months		Daily		Microbiologically eligible population				
RPT Group	INH, RPT, PZA, EMB		Daily		2 months		Daily		85.4	14.6	90.4	9.6	NA
RPT/MFX Group	INH, RPT, PZA, MFX		Daily		2 months		Daily		82.3	17.7	85.8	14.2	4.4 (1.2-7.7)
	INH, RPT, PZA, MFX		Daily		INH, RPT		Daily						
	INH, RPT, PZA, MFX		Daily		INH, RPT, MFX		Daily		84.5	15.5	88.4	11.6	2.0 (-1.1 to 5.1)
									Assessable population				
	Control		Daily		2 months		Daily		85.4	14.6	90.4	9.6	NA
	RPT Group		Daily		2 months		Daily		82.3	17.7	85.8	14.2	4.4 (1.2-7.7)
	INH, RPT, PZA, EMB		Daily		2 months		Daily						
	INH, RPT, PZA, MFX		Daily		INH, RPT, MFX		Daily						

Modified from Shin and Kwon [40].

ITT, intention-to-treat; NA, not applicable; INH, isoniazid; RIF, rifampicin; MFX, moxifloxacin; PZA, pyrazinamide; EMB, ethambutol; GFX, gatifloxacin; RPT, rifapentine.

^a Adjusted difference, experimental group-control group, percentage points (REMOxTB, 97.5% CI; OFLOTUB, 99% CI; RIFAQUIN, 90% CI, Study31/A5349, 95% CI).

준 치료한 군과 비교한 결과, 4개월 단축 치료군에서 높은 재발률이 관찰되어(7.0% vs. 1.6%; risk difference 0.054; 95% confidence interval with Hauck-Anderson correction 0.01-0.10) 연구가 조기 종료 되었다[34]. 따라서 효과적으로 치료 기간을 단축시키기 위해서는 기존 치료와 차별화된 방법이 필요하였으며 이를 위한 최근의 노력은 FQ 혹은 신약을 사용하거나 현재 권고용량보다 고용량의 rifamycin을 사용하는 데 초점을 맞추고 있다.

2013-2014년에 네 개의 대규모 임상 연구가 FQ를 포함하여 6개월의 치료 기간을 4개월로 단축하고자 하였으나 FQ 포함군에서 치료 2개월 후 객담 배양 음전율이 더 높았음에도 불구하고 재발률이 높아 모든 연구에서 6개월 표준 치료에 대한 비열등성을 입증하지 못하였으며 부작용 빈도 및 사망률의 차이 역시 보여주지 못하였다[27-30]. 1) 2013년 발표된 무작위 대조군 연구에서 집중 치료기 때 EMB를 MFX 400 mg (2HRMZ/2HRM) 혹은 gatifloxacin (GFX) 400 mg (2HRGZ/2HRG)으로 대체하고 유지 치료기 때 FQ를 유지하여 주 3회 총 4개월 치료 후 대조군(2HREZ/4HR)과 배양음전율과 재발률을 비교한 결과 치료 후 재발률이 6개월 표준 치료의 6%에 비하여 GFX군이 16%, MFX군이 10%로 더 높아 연구가 조기 종료 되었다[27]. 2014년에 New England Journal of Medicine (NEJM)에 6개월 표준 치료를 대조군으로 FQ 포함 4개월 단기요법에 대한 3개의 대규모 무작위 대조군 연구가 발표되었으며, 먼저 2) REMoxTB 연구에서는 대조군 표준처방에서 EMB가 MFX로 대체된 INH군과 INH가 MFX로 대체된 EMB군으로 나누어 총 17주간 치료하여 대조군(2HREZ/4HR), INH군(2HRMZ/2HRM), EMB군(2MREZ/2MR)의 세 군을 비교하였다. 치료 종료 12개월 후 치료 실패 및 재발을 포함한 1차 평가변수는 4개월 단축 치료가 6개월 표준 치료에 대한 비열등성을 입증하지 못하였으나 객담 액체 및 고체배지 배양에서 모두 더 빠른 음전을 보여주었다. 세 그룹에서 3, 4단계 부작용 발생률의 유의한 차이는 없었다[28]. 3) OFLOTUB 연구는 대조군 표준처방(2HREZ/4HR)에서 EMB 대신 GFX 400 mg (2HRGZ/2HRG)으로 대체하고 총 4개월간 치료한 뒤 대조군과 비교하였다. 치료 종료 24개월 후 1차 평가변수는 치료 실패, 재발, 사망, 중도탈락을 포함하였으며 본 연구 역시 대조군에 비해 비열등성을 입증하지 못하였다[29]. 4) RIFAQUIN 연구는 대조군 표준처방(2HREZ/4HR)에서 INH 대신 MFX로 대체하여 2개월 집중 치료가 끝난 뒤 4개월군에서는 유지 치료기를 RPT 900 mg과 MFX를 주 2회로 2달간 유지하여 총 4개월간 치료하였고 6개월군에서는

유지 치료기를 RPT 1,200 mg과 MFX를 주 1회로 4개월간 유지하여 총 6개월간 치료하여 대조군(2HREZ/4HR), 4개월군(2MREZ/2MP_{twice weekly}), 6개월군(2MREZ/4MP_{once weekly})의 세 군을 비교하였다. 치료 종료 12개월 후 1차 평가변수는 치료 실패, 재발, 사망, 중도탈락을 포함하였으며, 본 연구 역시 4개월군은 대조군에 비해 비열등성을 입증하지 못하였다[30]. 하지만 공동이 없는 폐결핵 환자만 하위 그룹 분석을 진행하였을 때의 치료 효과는 6개월 표준 치료에 뒤지지 않았다[35]. 또 다른 연구에서 위의 연구를 바탕으로 patient-level pooled analysis를 시행한 결과 객담 항산균 도말 < 2 + 혹은 공동이 없는 미세병변(minimal disease)을 가진 환자에서는 4개월 치료가 6개월 표준 치료에 뒤지지 않는 것을 보여주었다[36]. 앞선 네 가지 임상시험을 통해 FQ를 포함한 4개월 단기요법은 2017년 WHO 진료지침에서 사용해서는 안 되는 치료법으로 권고되었다. 하지만 최근 2021년 5월 NEJM에 새로운 무작위 대조군 연구가 발표되어 WHO 진료지침의 변화를 예고하였다. Study 31/A5349 연구는 대조군 표준처방(2HREZ/4HR)에서 RIF를 RPT (1,200 mg, once-daily)로 대체하여 2개월 집중 치료 후 2개월 유지 치료를 마친 RPT군(2HPZE/2HP)과 RIF를 RPT로 대체하고 EMB를 MFX 400 mg으로 대체하여 2개월 집중 치료와 2개월 유지 치료까지 MFX를 유지한 RPT/MFX군(2HPZM/2HPM)으로 나누어 세 군을 비교하였다. 치료 종료 6개월 후 1차 평가변수는 치료 실패, 재발, 사망, 중도탈락을 포함하였으며 RPT군에서는 비열등성을 입증하지 못하였으나 RPT/MFX군에서는 비열등성이 입증되었다[37]. 따라서 이 연구의 결과를 바탕으로 2021년 6월 WHO에서 RPT/MFX 4개월 단기요법에 대한 rapid communication을 발표하였으며 근시일 내에 RPT/MFX 4개월 단기요법이 기존 표준 치료의 대안이 될 수 있다는 WHO 진료지침의 개정이 현재 예고된 상태이다(Table 2).

RPT는 rifamycin 계통의 약물로 RIF와 항결핵효과는 유사하다고 알려져 있으나 반감기가 길어 주 1회 복용이 가능한 약제이다. 이러한 장점으로 RPT는 잠복결핵 치료에서 획기적으로 사용되고 있는 약제로서 2011년 말에 WHO에서는 INH/RPT 3개월 간헐요법(주 1회, 총 12주)을 잠복결핵감염 치료의 새로운 요법으로 권고하였고 현재 해외에서는 활발히 사용 중이다. 국내에는 2016년 말에 긴급 도입되어 제한된 병의원 의료진의 잠복결핵감염 치료에 사용되었으나, 연구 결과 약물 복용완료율은 INH/RPT 간헐요법이 3개월 INH/RIF 병합요법(매일)에 비하여 높았으나(92.9% vs. 86.7%, $p = 0.036$), 부작용의 빈도(특히 독감양 증후군 19.0%, 아나필

락시스 1.8%)가 INH/RPT 간헐요법에서 현저히 높게 확인되어(75.2% vs. 56.7%, $p < 0.001$) 연구가 중단되었다. 따라서 현재 국내에서는 RPT의 사용은 불가능한 상태이다[38].

위와 같이 FQ를 사용한 연구 뿐만 아니라 현재 권고용량보다 고용량의 rifamycin을 사용하거나 신약을 사용하여 치료 기간을 단축시키려는 연구 역시 진행되고 있다[39]. 그중 하나가 RIFASHORT 연구로 RIF 600 mg 6개월 치료(2HREZ/4HR)와 RIF 1,200 mg (2HREZ/2HR_{1,200} mg), RIF 1,800 mg (2HREZ/2HR_{1,800} mg)으로 대체하여 총 4개월간 치료하여 세균을 비교하는 연구이다. 또 다른 연구로는 새로운 연구설계법인 multi-arm, multi-stage (MAMS) 설계방식을 도입한 TRUNCATE-TB 연구가 있다. 이 연구는 약제의 수가 제한적이고, 결핵 환자의 수가 많았던 과거에 비해 현재의 한정된 자원을 최적화하여 임상 연구 성공 가능성을 높이기 위해 새로운 연구 방법을 사용하였다. TRUNCATE-TB 연구는 Arm1로 RIF 10 mg/kg인 표준 6개월 치료(2HREZ/4HR)와 Arm2로 표준 처방에 RIF 35 mg/kg으로 증량 + linezolid를 추가(2HR35ZELi), Arm3로 표준처방에 RIF 35 mg/kg으로 증량 + clofazimine을 추가(2HR35ZEC), Arm4로 표준처방에 EMB 대신 linezolid와 levofloxacin을 추가(2HPZLiLe), Arm5로 표준처방에 RIF 대신 linezolid와 bedaquiline을 추가(2HZELiB)하는 5군으로 연구를 시작하여 2개월 기준으로 중간 분석을 시행, 초기 중간 결과에서 충분한 효과를 보이지 못한 군은 순차적으로 모집을 중단하고 대조군과 가능성이 보이는 군은 끝까지 모집을 유지하는 방법으로 현재 연구가 진행 중이다.

최근에는 과거에 약제감수성 결핵은 1차 약제, 약제내성 결핵은 2차 약제로 치료하던 기존 원칙에서 벗어나 감수성 결핵 및 약제내성결핵을 구별하지 않고 모두 치료할 수 있는 PAN-TB regimen에 대한 개발도 활발하다. 그 예로 Simplici TB 연구는 Arm1로 표준 6개월 치료(2HREZ/4HR)를 대조군으로 Arm2는 약제감수성 결핵을 대상으로 집중 치료기에는 bedaquiline 200 mg, protomanid, MFX, PZA (2B200PaMZ)를 2개월간 사용하고 유지 치료기는 같은 약제조합으로 하되 bedaquiline을 100 mg으로 감량(2B100PaMZ)하여 2개월간 치료하여 총 4개월 치료군이며, Arm3는 다제내성 결핵을 대상으로 집중 치료기는 Arm2와 동일(2B200PaMZ)하고 유지 치료를 Arm2의 2개월에서 4개월로 연장(4B100PaMZ)시켜 총 6개월 치료군, 이렇게 세 군으로 나누어 현재 연구가 진행 중이다. 그 밖에 여러 연구들이 치료 기간 단축을 위해 진행 중에 있다[39].

결 론

빠르게 변하는 다제내성 결핵의 치료에 비해 감수성 결핵의 치료는 35년간 큰 변화가 없이 유지되었고, 6개월이라는 긴 치료 기간과 이로 인한 부작용 증가 및 약제순응도 감소 등의 문제와 이를 해결하기 위한 많은 노력이 있어 왔다. 현재 감수성 결핵의 진료지침은 프로그램 중심적이고, 단순하며 모든 환자에 일률적인 'one-size-fits-all' 6개월 표준 치료로서 일부의 환자에게는 필요한 것보다 긴 치료라는 것은 분명하다. 긴 세월 동안 치료 기간을 4개월로 단축시켜보려는 여러 연구가 대부분 실패로 돌아갔으나 최근에 발표된 Study 31/A5349 연구 결과 RPT와 MFX를 사용한 4개월 단기요법이 기존 4제 6개월요법에 열등하지 않다는 것이 확인되어 근시일 내에 RPT/MFX 4개월 단기요법이 기존 표준 치료의 대안이 될 수 있다는 WHO 진료지침의 개정이 현재 예고된 상태이다. 하지만 RPT가 높은 빈도의 부작용으로 인해 현재 국내에서는 사용이 제한적인 상황으로 국내에서 RPT/MFX 4개월 단기요법이 바로 적용되기는 어려울 것으로 보인다.

중심 단어: 약제 감수성 폐결핵; 진단; 치료

REFERENCES

1. 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;161:1376-1395.
2. Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1069-1071.
3. Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I, Connor B, Warner A, Martin T. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:31-36.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:7-10.
5. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2020;58:

- e01582-19.
6. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2011.
 7. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 3rd ed. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2017.
 8. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-1015.
 9. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2014.
 10. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 4th ed. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020.
 11. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert[®] MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD009593.
 12. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD009593.
 13. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis* 1998;79:3-29.
 14. Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y. GenoType MTBDRplus assay for rapid detection of multidrug resistance in *mycobacterium tuberculosis*: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0150321.
 15. Mao X, Ke Z, Shi X, et al. Diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol with genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45:533-544.
 16. Kang SM, Lee JG, Chung JH, et al. Delayed treatment of pulmonary tuberculosis in a university hospital. *Tuber Respir Dis* 2006;60:277-284.
 17. Song JK, Ahn HJ, Kim YA. Critical value report: survey and literature review. *J Lab Med Qual Assur* 2017;39:31-41.
 18. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid; a Medical Research Council investigation. *Br Med J* 1950;2:1073-1085.
 19. Various combinations of isoniazid with streptomycin or with P.A.S. in the treatment of pulmonary tuberculosis; seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. *Br Med J* 1955;1:435-445.
 20. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:177-190.
 21. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:471-475.
 22. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle* 1979;60:201-210.
 23. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle* 1982;63:89-98.
 24. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:779-783.
 25. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J Suppl* 2002;36:87s-94s.
 26. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update [Internet]. Geneva: WHO, c2017 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>.
 27. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One* 2013;8:e67030.
 28. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1577-1587.
 29. Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588-1598.
 30. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifampin with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1599-1608.
 31. World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication [Internet]. Geneva: WHO,

- c2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://apps-who.int/iris/bitstream/handle/10665/341729/9789240028678-eng.pdf?sequence=1>.
32. Jo KW, Kim M, Kim YJ, et al. Early discontinuation of ethambutol in pulmonary tuberculosis treatment based on results of the GenoType MTBDRplus assay: a prospective, multicenter, non-inferiority randomized trial in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00980-19.
 33. Jo KW, Yoo JW, Hong Y, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med* 2014;108:654-659.
 34. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:558-563.
 35. Alipanah N, Cattamanchi A, Menzies R, Hopewell PC, Chaisson RE, Nahid P. Treatment of non-cavitary pulmonary tuberculosis with shortened fluoroquinolone-based regimens: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1522-1528.
 36. Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Nat Med* 2018;24:1708-1715.
 37. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-1718.
 38. Jo KW, Kim JS, Kwon HS, et al. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. *Respir Med* 2019;158:42-48.
 39. Lee A, Xie YL, Barry CE, Chen RY. Current and future treatments for tuberculosis. *BMJ* 2020;368:m216.
 40. Shin HJ, Kwon YS. Treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:161-167.