

폐결핵 치료의 최신지견

윤 상 원 · 최 재 철 | 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 호흡기내과

Treatment of pulmonary tuberculosis

Sang-Won Yoon, MD · Jae Chol Choi, MD

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculosis (TB) remains the world's leading cause of death from a single infectious disease. In addition, the incidence of TB is high in South Korea. Effective TB control requires early diagnosis and initiation of appropriate treatment. Therefore, it is very important for clinicians to understand evidence-based practical recommendations and to be familiar with up-to-date treatment regimens. In this review, we first describe anti-TB drugs, including new drugs. Secondly, we discuss the treatment of drug-susceptible TB. Finally, we present treatment strategies for drug-resistant TB, which is divided into isoniazid-resistant TB, rifampin-resistant TB, and multi-drug resistant TB. For the treatment of drug-susceptible TB, we recommend 2 months of 4 drugs (isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide) followed by 4 months of 2 drugs (isoniazid and rifampin). For the treatment of isoniazid-resistant TB, we recommend 6 to 9 months of 4 drugs (rifampin, ethambutol, pyrazinamide, and levofloxacin or moxifloxacin). For the treatment of multi-drug resistant TB (MDR-TB), we recommend a minimum of 5 secondary drugs, including an injectable agent and quinolone. Although the World Health Organization recommended a shorter MDR-TB regimen in 2016, the Korean guidelines for tuberculosis have not yet accepted the shorter regimen. The treatment regimen of TB differs depending on the drug resistance pattern. Therefore, it is important to treat TB properly after confirming the drug resistance pattern. In addition, as new drugs are developed, new treatment guidelines for MDR-TB should be developed that are appropriate for circumstances in Korea.

Key Words: Tuberculosis; Therapeutics; Guideline; Tuberculosis, multidrug-resistant; World Health Organization

서론

세계보건기구에 따르면, 결핵은 인체면역결핍바이러스보다 높은 사망률을 가지고 있으며, 매년 수백만 명의 사람

들이 결핵에 감염된다고 한다[1]. 국내 현황을 보면 결핵의 발생률과 사망률이 경제협력개발기구 참여 국가 중에서 가장 높으며[2], 결핵환자 수는 2011년 50,491명에서 2017년에는 36,044명으로 줄어들었으나, 사망자 수는 2009년 2,292명에서 2016년 2,186명으로 여전히 큰 차이가 없다 [3]. 따라서 대한민국에서는 “2기 결핵관리종합대책”을 마련하고 결핵의 발생률을 줄이기 위하여 노력하고 있다[4]. 결핵의 발생률을 줄이기 위해서는 초기에 활동성 폐결핵 환자를 진단하고 적절한 치료를 하는 것과 잠복결핵감염을 치료하여 활동성 폐결핵으로 진행되는 것을 억제하는 것도 필요하다.

Received: December 20, 2018 **Accepted:** January 8, 2019

Corresponding author: Jae Chol Choi
E-mail: medics27@cau.ac.kr

© Korean Medical Association

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Classification of anti-tuberculosis drug

Group	Classification	Anti-tuberculosis drug
Group 1	First oral agents (first-line drug)	Isoniazid
		Rifampin
		Ethambutol
		Pyrazinamide
		Rifabutin
		Rifapentine
Group 2	Injectable agents (second-line drug)	Streptomycin
		Kanamycin
		Amikacin
		Capreomycin
Group 3	Fluoroquinolones (second-line drug)	Levofloxacin
		Moxifloxacin
		Gatifloxacin
Group 4	Second oral agents (second-line drug)	Ethionamide
		Prothionamide
		Cycloserine
		Terizidone
		P-aminosalicylic acid
		P-aminosalicylate sodium
Group 5	Other agents	Delamanid
		Bedaquiline
		Linezolid
		Clofazimine
		Amoxicillin/clavulanate
		Imipenem/cilastatin
		Meropenem
		High-dose isoniazid
		Thioacetazone
		Clarithromycin

Adapted from World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [8].

적절한 결핵치료를 위해서는 적절한 숫자의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 하며 특히 내성결핵의 경우 정확한 약제 구성에 따른 치료가 중요하다. 대한민국에서는 대한결핵 및 호흡기학회 주관으로 2011년 결핵 진료 지침 초판을 발표하였고, 내용을 보완하여 2014년에 개정판을 발간, 2017년에 개정 3판을 발간하였다[5]. 세계보건기구에서는 2016년 다제내성 결핵에 대해 종전의 장기간의 약물치료에서 단기간의 약물치료를 권고하였고, 또한 기존의 항결핵제의 분류체계 또한 변경하였다[6]. 최근에는 신약의 개발과 기존 자료의 메타분석을 바탕으로 새로운 치료방법이 권고되고 있다. 본 종설에서는 2017년에 발표된 결핵 진료지침과 최근 발표된 세계보건기구의 다제내성 결핵 치료지침에 따라 적절한 결핵치료에 대하여 알아보려고 한다.

항결핵제

현재까지 알려진 항결핵제는 약 20가지 이상이 있다. 결핵의 근본적인 치료는 1940년대에 스트렙토마이신(streptomycin), 파스(p-aminosalicylic acid)가 개발되며 시작되었으며, 이후 이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide), 에탐부톨(ethambutol), 리팜핀(rifampin) 등 효과적인 항결핵제들이 차례대로 개발되어 이들 약제들을 적절히 조합하여 치료하면 대부분의 결핵이 완치가 가능하게 되었다[7].

항결핵제는 크게 일차 항결핵제와 이차 항결핵제로 구분되며, 항결핵효과와 작용기전에 따라 5개 군으로 분류되어 왔다(Table 1) [8]. 1군은 항결핵효과가 좋고 부작용이 적어 초치료에 사용되는 경구 일차약제로 일차 항결핵제로 부르며, 2군은 효과가 좋으나 사용하기 불편하여 약제내성이나 1군의 항결핵제를 사용할 수 없을 때 선택할 수 있는 주사제, 3군은 항결핵효과가 좋아 다제내성 결핵의 치료에 주로 사용되는 퀴놀론계 항생제가 해당된다. 4군에 속하는 항결핵제는 일차 항결핵제에 비해 효과가 적고 부작용이 많아 내성결핵의 치료에서 이차 항결핵제로 선택되는 약제이다. 5군에 속하는 약제들은 항결핵효과와 안전성이 입증되지 않았기 때문에 다른 약제들로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 경우에만 제한적으로 사용하며, 전문가 자문이 필요한 약제이다[9]. 이러한 약제 구분은 누적된 연구 결과들을 바탕으로 2016년 세계보건기구에서 새로운 다제내성 결핵 진료지침을 발표함과 동시에 4개의 군(A-D군, D군은 다시 D1, D2, D3로 세분화)으로 새롭게 분류되었다(Table 2) [6]. 그러나 이러한 분류는 각 나라의 개별 약제들의 가용성을 충분히 반영하고 있지 못하며 그 분류의 근거가 미약하다는 점이 있어 2017년 결핵 진료지침에는 반영되지 않았다. 최근에는 새로 분석된 메타분석을 바탕으로 항결핵제에 대한 새로운 분류를 소개하였고(Table 3) [10], 좀더 많은 연구결과들이 축적되면 추후 국내 결핵 진료지침에도 이러한 변경된 약제 분류를 고려할 것으로 판단된다.

이소니아지드는 활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한

Table 2. Medicines recommended for the treatment of rifampin resistant tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis in 2016

Group	Classification	Anti-tuberculosis drug
Group A	Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
Group B	Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (streptomycin)
Group C	Other core second-line agents	Ethionamide/prothionamide Cycloserine/terizidone Linezolid Clofazimine
Group D	Add-on agents (not part of the core multi-drug resistant tuberculosis regimen)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High dose isoniazid D2 Bedaquiline Delamanid D3 P-aminosalicylic acid Imipenem/cilastatin Meropenem Amoxicillin/clavulanate (thioacetazone)

Adapted from World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [6].

살균작용을 보이므로 항결핵제 중에서 치료 초기에 핵심적인 약제이다[11,12]. 치료 용량은 과거에는 하루 한 번 공복 시 300 mg, 50 kg 이상일 때, 400 mg으로 권고하였으나 우리나라에서 시행한 임상연구에서 두 군 간의 차이가 없었기 때문에 하루 300 mg 처방을 권고하고 있다[13]. 이소니아지드는 피리독신 부족을 초래하여, 말초신경병증을 일으키므로, 임신, 영양실조, 알코올중독 노인, 간질의 기왕력, 만성신부전, 당뇨병이 있는 환자에서는 예방을 위해 피리독신(10–50 mg/day)을 같이 처방하는 것이 필요하다[7].

리팜핀은 결핵치료에서 가장 강력한 살균효과를 보이므로, 이소니아지드와 함께 결핵치료의 가장 핵심적인 약제이다[7]. 용량은 50 kg 미만에서는 하루 한 번 450 mg을 공복에 복용할 것을 권장하며, 50 kg 이상에서는 600 mg을 권장한다. 리팜핀은 약의 색깔 때문에 복용을 하고 소변을 보면 오렌지색으로 변색될 수 있으며, cytochrome P-450 system의 여러 효소의 강력한 유도체로 작용하여 같이 복용하는 약제의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 떨어뜨리므로 [14], 와파린, 항부정맥약, 경구 피임약, 스테로이드, 인슐린

Table 3. Medicines recommended for the treatment of rifampin resistant tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis in late 2018

Group	Anti-tuberculosis drug
Group A	Levofloxacin or moxifloxacin Bedaquiline Linezolid
Group B	Clofazimine Cycloserine or terizidone
Group C	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem/cilastatin or meropenem Amikacin (or streptomycin) Ethionamide or prothionamide P-aminosalicylic acid

Adapted from World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [10].

등의 약제를 같이 사용하고 있다면 용량의 증량이 필요할 수도 있다. 그 외 독감양 증후군, 피부과민반응, 간독성, 위장장애, 혈소판 감소증이 있어, 치료 중에는 간 수치와 혈소판 수치를 모니터링 해야 한다.

에탐부톨은 하루 한 번 공복 또는 식후에 15–20 mg/kg 복용을 권고하며, 최대 1,600 mg까지 사용할 수 있다. 가장 흔한 합병증으로는 시신경염이 있으며 이는 용량과 투여한 기간과 직접적인 관련이 있으며 대부분 투약 2개월 이후에 발생하나 드물게는 투여 초기에도 발생한다[15]. 15 mg/kg/day 이하의 용량에서는 잘 발생하지 않으나 신기능저하 환자, 25 mg/kg/day 이상을 투여한 환자에서는 위험성이 증가한다. 시력장애가 발생하면 에탐부톨의 복용을 즉시 중단해야 한다.

피라진아미드는 초기 염증성병변과 건락성 괴사 부위와 같은 산성 환경에 있는 결핵균에 가장 강력한 살균작용을 보이므로 치료 초기에 피라진아미드의 효과가 가장 강력하다[16]. 따라서 초기 2개월만 복용하기를 권고한다. 하루 한 번 공복 또는 식후에 20–30 mg/kg 복용을 권고하며, 최대 2,000 mg까지 사용할 수 있다. 흔한 부작용으로 간독성과 관절통이 있으며, 관절통은 매일 투여 받은 환자의 40% 까지 발생하는 것으로 알려져 있으며, 대부분 치료 2개월 이내에 나타나나, 대부분 증상이 심하지 않아 비스테로이드 소염제 등으로 대증적 치료가 가능하다. 그러나 대증적 치료에

도 증상이 호전이 없으면 용량을 줄이거나 다른 약제로 교체가 필요하다.

아미노글리코시드계 항결핵제는 단백질합성을 저해하여 살균작용을 보인다[17]. 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 스트렙토마이신 이 결핵치료에 사용되고 있으며, 이들 약제의 결핵균에 대한 최소저지농도가 비슷하여 용량도 비슷한데, 50세 미만에서는 15 mg/kg로 최대 1,000 mg까지 사용이 가능하며, 50세 이상에서는 10 mg/kg로 최대 750 mg까지 사용이 가능하다. 치료 초기에는 1주에 5-7일간 하루에 한 번 주사하다가 2-4개월 후 또는 균 음전 등의 임상적 호전을 보이면 1주에 2-3회로 주사 간격을 줄인다. 흔한 부작용으로는 이독성, 신독성 및 과민반응이 있다[18,19]. 최근에 발표된 메타분석에서는 카프레오마이신이 오히려 사망률을 증가시킨다고 보고하여[20], 최근 세계보건기구에서는 주사제를 사용하지 말 것을 권고하고 있어 이에 대한 추가 연구는 필요할 것으로 보인다[10].

퀴놀론은 결핵균의 DNA 복제를 억제하여 항결핵효과를 보인다. 항결핵효과가 좋고 부작용이 적어 내성결핵 치료 처방에 우선적으로 선택되며, 레보플록사신과 목시플록사신은 치료 성공률에서 차이가 없어 어떤 약을 사용해도 무방하다[21,22]. 하루 한 번 공복 또는 식후에 사용 가능하며 레보플록사신은 750-1,000 mg을 목시플록사신은 400 mg을 권고하며, 시프로플록사신은 더 이상 사용을 권고하지 않는다[23]. 약제 선택에 있어 신기능이 떨어져 있는 환자의 경우 목시플록사신은 용량 조절 없이 사용이 가능하나, 간기능이 저하되어 있는 환자에서는 레보플록사신이 더 안전한 것으로 알려져 있다[23]. 부작용으로는 QT 간격의 연장이 있다.

치오아미드는 결핵균의 미콜산(mycolic acid) 합성을 방해하여 항결핵효과를 보인다[24]. 에치온아미드와 프로치온아미드가 있으며 항결핵효과는 비슷하나 프로치온아미드가 부작용이 적어 주로 사용된다[25]. 권고 용량은 하루 2회 공복 시 또는 식후이며 50 kg 미만에서는 500 mg을, 50-70 kg에서는 750 mg, 70 kg 이상에서는 750-1,000 mg을 권고하나 위장장애가 주로 30%에서 나타나며, 입안의 금속 냄새, 구역, 구토 등이 나타날 수 있다. 이러한 부작용은 가역

적이며, 복용하기 힘들어하면 오렌지 주스나 우유와 함께 복용하면 좋은 경우가 있다.

시클로세린은 결핵균의 세포벽 합성을 억제하여 항결핵효과를 보인다[26,27]. 중추신경계 장애가 가장 흔한 부작용으로 두통, 어지러움, 불안증을 일으키며, 심한 경우 정신병, 간질 증상을 일으키기도 한다. 하루 2회 공복에 복용을 권고하며, 50 kg 미만에서는 500 mg을, 50-70 kg에서는 750 mg, 70 kg 이상에서는 750-1,000 mg를 권고한다.

파스는 통상 복용 용량이 많고 식욕감퇴, 오심, 구토와 복부 불편감, 설사 등의 위장관 부작용이 흔하며, 이러한 부작용을 줄여주기 위해 과립형을 투약한다[28]. 하루 3회, 식후 복용을 권고하며, 3.3 g/회를 권고한다. 하지만 이 약제는 결핵치료 효과가 떨어지고 부작용이 많아 약제구성이 어려운 다제내성 결핵의 치료 외에는 일차적으로 권고되지 않는다[6].

리네졸리드는 oxazolidinone계 항생제로 그람 양성 세균을 치료하기 위한 항생제로 개발되었으나, 결핵균에도 우수한 항균력을 보임이 밝혀지고 광범위약제 내성결핵 환자를 대상으로 한 임상연구에서 우수한 치료효과를 보여주었다[29-32]. 투여 용량은 아직 정확히 확립되어 있지 않지만 부작용의 빈도를 줄이고 효과를 유지하기 위하여 하루 한 번 600 mg을 권고하고 있다[33]. 하지만, 장기간 사용 시 부작용의 빈도가 높고 하루 300 mg을 사용할 경우 부작용이 더 줄이면서 비슷한 효과를 얻을 수 있다는 보고들을 바탕으로 용량을 감량하여 치료하기도 한다[30]. 흔한 부작용으로는 골수억제, 말초신경염, 위장장애, 시신경염 등이 있으며, 이 중 골수억제는 리네졸리드를 10일 이상 사용한 경우에 흔하게 발생할 수 있으나, 가역적이어서 투약을 중단하면 대부분 회복된다. 하지만 말초신경병증 및 시신경병증은 비가역적일 수 있으므로 주의 깊은 관찰을 요한다[32].

텔라마니드는 nitro-dihydro-imidazooxazole 계통의 약제로 결핵균 세포벽을 구성하는 미콜산의 합성을 억제하여 작용한다[34]. 텔라마니드는 다제내성 결핵 환자를 대상으로 한 임상연구에서 기존 약제에 텔라마니드를 추가로 사용 시 기존 약제로 치료 시 보다 2개월째 균 음전율이 높음을 확인하였고[35], 6개월동안 기존 치료약제에 이 약제를 추가

로 사용 시 치료성적이 높았다고 보고되었다[36]. 이러한 연구결과를 바탕으로 세계보건기구는 다제내성 결핵의 치료에 델라마니드를 포함시키도록 권고하였다[37]. 이 약제의 가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 어지러움이며 약을 복용한 환자의 약 33%에서 관찰된다. 또한 QT 간격 연장이 발생할 수 있어, 이에 대한 검사 및 모니터링이 필요하다. 이 약제는 혈청 알부민이 2.8 g/dL 미만인 경우와 강력한 cytochrome 3A 유도제를 복용 시 사용이 권고되지 않는다[38-40].

베다퀼린은 diarylquinoline계통의 약제로 결핵균의 에너지를 생성하는 ATP synthase를 억제하여 항결핵효과를 나타낸다[41]. 베다퀼린은 다제내성 결핵 환자에서 기존약제에 추가하여 사용시 8주 균 음전율이 높음을 보고하였고[42], 치료 120주째 균 음전률도 기존약제 구성보다 높다고 보고하였다[43]. 최근의 후향적인 연구에서도 베다퀼린을 사용한 군에서 기존 치료군에 비하여 좋은 치료성적을 보고하고 있다[44]. 이러한 연구결과를 바탕으로 최근 세계보건기구는 베다퀼린을 A군 약제로 분류하여 다제내성 결핵의 치료에 우선적으로 사용해야 할 약제로 권고하고 있다[10]. 아직 국내에서는 기존 약제로 치료할 수 없는 다제내성 폐결핵의 치료에만 이 약제가 사용되고 있다. 이 약은 첫 2주간 하루 400 mg, 이후 22주 동안 200 mg을 주 3회 복용하며, 음식과 함께 복용한다. 첫 2주에 400 mg을 모두 복용하지 않았어도, 용량을 추가해서는 안되나, 3주 이후로는 투약이 되지 않았다면 가능한 빨리 1주일에 3번 다시 투약해야 한다. 부작용으로 가장 흔한 증상은 두통, 어지러움, 관절통, 간기능 이상이며 약 10% 환자에서 발생한다. QT 간격 연장이 발생할 수 있어, 이에 대한 검사 및 모니터링이 필요하다.

클로파지민은 과거에는 다른 항결핵제로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 경우에 사용을 권고하였으나, 최근의 메타분석에서는 이 약제를 사용시에 치료 성공률을 1.5배 올리고, 사망률을 0.8배 낮추는 효과가 입증되었고[45], 브라질에서 시행한 후향적 연구에서는 다제내성 결핵 환자에서 피라진아미드를 포함한 치료와 치료 성적은 비슷했고 부작용 및 치료 성공률은 더 높았다고 보고하였다[46]. 또한 무작위 임상연구에서도 다제내성 결핵의 치료에 클로파지민을

투여 받은 환자가 더 좋은 치료효과를 보여주었다[47]. 이러한 연구결과를 바탕으로 2018년 세계보건기구에서는 클로파지민을 그룹B 약제로 권고하였고, 다제내성 결핵의 단기 치료요법의 핵심약제로 분류하였다[10]. 적절한 용량은 없으나 보통 2개월간 하루 200 mg 복용 후, 하루 100 mg 유지한다. 주요 부작용으로는 피부와 체액의 색조 병화 및 피부 광과민증 등이 있다.

아목시실린/클라불라네이트(Amoxicillin/clavulanate)와 카바페넴은 생체 내외의 실험을 통해 일정 부분 항결핵효과가 있는 것으로 알려져 있으며[48,49], 메로페넴과 beta-lactamase 억제제인 clavulanic acid가 동시에 사용되었을 때, 다제내성 결핵과 광범위약제 내성결핵에서 효과가 있음을 보여주었다[50-51].

약제 감수성 결핵의 치료

결핵 초치료의 표준처방은 2개월의 초기 집중치료기에 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 동시에 복용하여 급속히 증식하는 대부분의 결핵균을 신속히 제거하여 균음전과 임상증상의 호전을 가져온 후 이어지는 4개월의 유지치료기에 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 동시에 복용하여 천천히 간헐적으로 증식하는 결핵균의 집단을 제거하여 재발을 예방하는 방법이다. 약제감수성 결과 이소니아지드 및 리팜핀에 감수성 결핵으로 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 중단을 고려할 수 있다. 초치료 시 약제부작용으로 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 지속적으로 사용할 수 있다[9]. 결핵의 치료는 치료기간이 길며, 약의 용량이 많아 환자의 순응도가 떨어질 수 있는데, 이를 보완하기 위해 생산된 고정 용량 복합제 1정은 75 mg의 이소니아지드와 150 mg의 리팜핀, 275 mg의 에탐부톨, 400 mg의 피라진아미드가 포함되어 있고, 고정 용량 복합제 사용 시 기존 방법에 비해 열등하지 않은 결과를 보여주었다[52]. 치료기간은 6개월이나 흉부 X선에 공동이 있고, 동시에 2개월 치료 후 시행한 객담배양 양성인 경우 재발의

위험이 높아 유지치료기간을 연장하여 9개월간 치료할 수 있다[7].

결핵의 치료 시에는 부작용 관리가 매우 중요하다. 따라서 치료 전 병력청취를 통해 항결핵제에 의한 부작용 발생 위험을 평가하고 치료 전에 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 시력검사 등을 확인하고, 가임 여성의 경우 임신 여부를 확인해야 한다. 몸무게는 매달 측정하여 몸무게에 맞게 항결핵제의 용량을 조절해야 한다. 폐결핵 환자에서 치료 시작 후 도말과 배양 검사가 2회 연속 음성이 나올 때까지 매달 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고, 치료 종결 시점에 마지막 객담 검사를 시행해야 하며, 치료 실패가 의심되는 경우 객담 도말 및 배양 검사를 추가로 시행해야 한다. 또한 치료 시작 시 또는 치료 실패 시 얻은 배양 양성 결핵균에 대해서는 약제 감수성 검사를 시행해야 한다. 치료 반응은 흉부 X선 검사로 평가하지 않으며, 이는 치료 중 면역반응이 증가되어 일시적으로 임상증상 및 방사선 소견이 악화될 수 있는 역설적 반응이 나타날 수 있기 때문이다[7]. 혈액 검사는 이상이 있는 항목이 있다면 치료 초기에는 자주 반복적으로 검사하고 검사 소견이 안정되면 검사 간격을 늘려 검사한다.

치료 도중 약을 중단하였을 때에는 약의 중단 시기와 기간에 따라 지속치료 여부를 결정하게 된다. 초기 집중치료기에 14일 미만 약물치료를 중단했다면, 초기 집중기간 동안 복용하는 약을 모두 복용하나, 14일 이상이면 처음부터 다시 치료해야 한다. 유지기 때 치료 중단 시에는 복용량이 총 유지기 용량의 80% 미만이고, 중단 기간이 2개월 미만이면 유지를 연장해서 모두 복용하며, 2개월 이상이면 처음부터 다시 치료한다. 복용량이 총 유지기의 80% 이상이라면 도말 음성일 경우 치료 종료, 도말 양성이라면 유지기 남은 용량을 모두 복용한다. 치료 중단 후 다시 치료를 시작하게 되면, 약제내성이 발생하여 치료 실패 위험이 올라가므로, 반드시 객담배양검사와 약제 감수성 검사를 시행해야 한다. 초 치료를 시작한 환자의 경우 3개월 치료 후에도 배양 양성이면 치료 실패로 정의하며[53] 원인을 찾기 위해서는 자세한 병력을 청취해야 하며, 1차 및 2차 항결핵제에 대한 약제 감수성 검사를 다시 시행하여야 한다.

부작용으로는 위장장애가 가장 흔하게 나타나며, 복용방법을 식후 30분 후에 복용하는 방법, 취침 전 복용하는 방법, 약제를 아침 저녁으로 나누어 복용하는 방법 등으로 바꾸어 시도해 볼 수 있고, 1주 정도 경과관찰을 할 수 있으나, 증상이 심하거나 지속될 때는 간 기능검사를 시행해야 한다[54]. 증상의 유무와 관계없이 혈청 알라닌아미노전달효소 수치가 정상 상한치의 5배 이상 증가했거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우에는 즉시 간 독성이 의심되는 약물을 중단해야 한다. 일반적으로 리팜핀이 간 독성이 적고, 항결핵효과가 좋아 재투여 시 가장 먼저 투여하며, 중단 기간이 길고 획득내성의 발생이 우려될 경우에는 에탐부톨, 시클로세린, 퀴놀론, 아미노글리코시드 등의 투여를 고려한다. 피부 부작용으로 가려움, 발진 등이 나타날 수 있으며, 경한 경우에는 항히스타민제를 복용하며 경과를 볼 수 있으나, 호전되지 않는 경우에는 원인 약제를 찾아 변경해야 한다. 리팜핀 복용 중 자반이나 점상출혈이 발생하면 혈소판 수치를 확인하여, 감소된 경우에는 중단해야 한다. 관절통은 피라진아미드에서 흔하며, 비스테로이드 소염제를 투여하며 경과관찰 가능하나, 통풍이 있을 경우에는 주의를 요한다.

내성결핵의 치료

1. 이소니아지드 단독 내성결핵의 치료

이소니아지드 단독 내성결핵의 치료는 과거에는 내성이 확인된 이후 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 유지하여 6-9개월간 치료하는 것을 권고하였으나, 최근에는 리팜핀, 에탐부톨 및 피라진아미드와 레보플록사신의 사용을 권고하고 있다[55]. 레보플록사신을 먼저 선택하도록 권고하는 이유는 다른 퀴놀론에 비해 안전성이 높으며, 리팜핀과 함께 사용했을 때 낮은 약물상호작용을 가지기 때문이다[55-58]. 치료기간은 내성이 확인된 시점에서 6개월 치료를 권장하나, 공동이 있는 심한 결핵과 3개월 이상 치료 후에도 도말양성 또는 배양양성이 지속되면 6개월 이상 치료하도록 권고하고 있다[8]. 이소니아지드

내성결핵에서 이소니아지드를 사용할 필요는 없으나 복합제를 사용할 경우 환자의 순응도가 좋기 때문에 내성이 확인이 되더라도, 순응도를 위해 복합제 형태로 지속적인 복용을 권고하기도 하며, 저농도 이소니아지드 내성이 확인된 경우에는 고농도 이소니아지드(10–15 mg/kg)를 고려할 수도 있다[8,59].

2. 리팜핀 단독 내성결핵의 치료

2017 결핵진료지침에 따르면 리팜핀 단독 내성결핵의 치료는 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드와 퀴놀론을 사용하여 총 12–18개월간 치료하는 것을 권고하며, 피라진아미드는 2개월 이상 사용을 권고하고 있으며, 병변의 범위가 넓고 심한 경우 주사제를 함께 사용하는 것을 권고한다. 2016년 세계보건기구 개정 지침에는 리팜핀 단독 내성결핵의 치료는 다제내성 결핵으로 간주하고 치료를 할 것을 권고하였으나, 2017년 결핵 진료지침에서는 우리나라의 실정을 고려하여 2016년 세계보건기구의 개정 지침을 따르지 않고, 이전의 권고를 유지하고 있다.

3. 다제내성 결핵의 치료

결핵치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 결핵을 ‘다제내성 결핵’이라고 한다[53]. 이는 약제감수성 결과를 통해 진단되며, 전통적인 방법과 분자생물학적 방법을 모두 포함한다[51]. 다제내성의 경우는 확진된 경우가 있는 반면, 추정된 경우의 다제내성 결핵도 존재한다. 리팜핀 신속내성 결과에서 리팜핀 내성만 확인된 경우, 확진된 다제내성 결핵 환자와 접촉한 환자의 결핵, 표준 일차약제 치료에 실패한 결핵의 경우는 추정되는 다제내성 결핵으로 다제내성 결핵에 준하여 치료한다.

다제내성 결핵의 치료는 최근 신약의 개발과 함께 빠르게 변화되고 있다. 세계보건기구의 2016년 개정 지침은 그간의 연구결과들을 통해 효과와 안정성을 근거로 항결핵제를 새롭게 분류하였으며, 2018년에는 새로운 약제 분류를 제시하면서 주사제를 사용하지 말 것을 권고하고 있으나 아직은 이러한 기준이 국내 실정에 맞지 않는 점이 있어,

2017년 결핵 진료지침을 바탕으로 치료약제를 살펴보고자 한다.

다제내성 결핵은 집중 치료기 처방은 집중기 치료에서 약제수가 최소 5가지일 때 4가지에 비해 치료 성공률이 높고, 사망률과 재발률이 감소되었다는 보고에 근거하여[60], 최소 5가지 효과적인 항결핵제들로 구성한다. 약제 구성은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제 1가지, 주사제 1가지를 포함하고, 프로치온아미드, 시클로세린 혹은 시클로세린을 사용할 수 없을 때는 파스를 사용하기를 추천한다. 만약 이차 항결핵제와 피라진아미드로 효과적인 권고 처방이 구성되지 않는다면 리네졸리드, 베다퀼린과 텔라마니드와 같은 새로운 약제를 추가하여 최소 5가지 약제로 처방을 구성하는 것이 좋다. 에탐부톨은 전통적 약제 감수성검사서 감수성을 보이고 이전 사용력이 없으면 사용할 수 있으나 효과적인 핵심 이차 항결핵제에 포함시키지는 않는다. 피라진아미드는 살균력이 낮지만 멸균력은 뛰어난 약으로, 리팜핀과 사용했을 경우에는 2개월 이상 사용하더라도 이득이 없지만, 리팜핀을 사용할 수 없을 경우에는 초기 수개월 동안 멸균효과가 지속될 가능성이 있어 다제내성 결핵의 치료에 권고되고 있다[61]. 주사제는 국내 결핵 진료지침에서는 금기가 없는 한 집중 치료기 동안 반드시 사용할 것을 권고하고 있으나 최근 메타분석에서 사망률을 증가시킨다는 보고가 있어 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 퀴놀론계 약제는 효과가 우수하고 부작용이 적어 치료 성공에 기여하는 핵심 약제이기 때문에 금기가 없는 한 반드시 사용해야 한다. 리네졸리드는 난치성 다제내성 결핵의 치료에 효과가 입증되어[29,30,62] 광범위약제 내성결핵의 치료에 일차적으로 고려해야 하나 부작용 여부를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 베다퀼린과 텔라마니드는 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵 환자에서 기존의 항결핵제들로 효과적인 치료 처방을 구성할 수 없을 때, 효과 있을 것으로 추정되는 최소 3제 이상의 항결핵제와 병용요법으로 사용할 것을 권고한다. 클로파지민은 세계보건기구의 ‘단기 치료 처방’에 포함된 핵심 약제이며, 피라진아미드가 효과적이지 않은 처방에서 멸균작용에 기여할 것으로 기대되고 있다. 고용량 이소니아지드(16–18 mg/kg)는 내성에 관여

하는 주된 유전자 변이인 katG와 inhA 변이 중 inhA 내성만 있는 경우에는 고용량 이소니아지드를 사용할 수 있다 [59]. 카바페넴의 경우는 clavulanate와 병용했을 경우 효과가 있어, amoxicillin/clavulanate 복합제와 함께 사용해야 한다[63].

치료기간은 집중치료기는 최소 8개월을 권고하며, 총 치료기간은 과거 다제내성 결핵 치료력이 없는 환자에서 최소 20개월을 권고한다[5]. 만약 약제에 반응하지 않는 다제내성 결핵의 경우, 병변이 국소적이며 환자의 전신상태가 양호한 경우, 그리고 감수성 약제가 2-3개 남아있는 경우 병변의 수술적 제거를 권고하며, 치료 시작 2-3개월 후 수술 여부를 결정하여 시행해야 한다. 병변이 성공적으로 제거되더라도 균 음전 후 12-24개월간의 항결핵제의 투여가 필요하다.

아직까지 국내에서는 단기 다제내성 결핵 치료 처방은 표준치료로 권고하고 있지 않고 있다. 단기치료의 총 치료기간은 9-12개월로, 단기치료 처방을 구성하는 약제는 4-6개월 동안은 카나마이신, 목시플록사신, 프로티오나마이드, 클로파지민, 피라진아미드, 고용량 이소니아지드, 에탐부톨을 사용하며, 이후 5개월은 목시플록사신, 클로파지민, 피라진아미드, 에탐부톨을 사용한다.

새로운 약들에 대한 안정성과 효과가 증명되면서, 세계보건기구는 2018년 다제내성 결핵 치료에 대해 새로운 약제구성을 제시했다(Table 3) [10]. 베다퀼린, 리네졸리드가 그룹A에, 클로파지민이 그룹B에 포함이 되었으며, 아미카신과 스트렙토마이신, 에티오나마이드와 프로티오나마이드가 그룹C에 포함되었으며, 카나마이신과 카프레오마이신은 제외되었으며, 텔라마니드는 그룹C에 포함을 시켰다. 이러한 변경의 배경에는 메타분석에서 레보플록사신 혹은 목시플록사신, 시클로세린 혹은 테리조돈, 리네졸리드, 베다퀼린이 치료 성공률과 사망률을 감소시킨 데 기인한다[20]. 하지만 아직까지 신약을 사용하는데 제한점이 있는 현실을 고려하여 아직은 기존 국내 지침대로 치료할 것을 권고하고 있고, 추후 연구결과를 바탕으로 새로운 국내 지침이 나온다면 이에 따라 치료의 변경이 필요할 것으로 판단된다.

결론

폐결핵에 대한 치료는 치료기간이 길며, 다양한 약제를 같이 복용해야 하므로 이로 인해 부작용의 발생이 많다. 다양한 약제를 복용하여 발생하는 부작용에 대해서는 각각의 약제에 대해서 어떠한 부작용이 잘 발생하는지를 잘 숙지하고 있어야 하며, 약제 내성여부에 따라 치료방법이 틀리기 때문에 반드시 균을 확인 후 약제 감수성 검사를 하는 것이 필요하다. 또한 다제내성 결핵의 경우 새로운 약제가 개발됨에 따라 치료 권고안이 변경되고 있으므로 우리나라의 실정을 고려한 새로운 진료지침을 개발하는 것이 필요할 것으로 판단된다.

찾아보기말: 결핵; 치료; 진료지침; 다제내성 결핵; 세계보건기구

ORCID

Sang-Won Yoon, <https://orcid.org/0000-0002-2511-9265>
Jae Chol Choi, <http://orcid.org/0000-0002-8761-6494>

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report: executive summary 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/GraphicExecutiveSummary.pdf.
2. Kim HJ. Current status of tuberculosis in Korea. Korean J Med 2012;82:257-262.
3. Korea National Tuberculosis Association. Tuberculosis in Korea [Internet]. Seoul: Korea National Tuberculosis Association; 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.knta.or.kr/tbInfo/tbCondition/tbCondition.asp>.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The second tuberculosis management master plan [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://tbzero.cdc.go.kr/tbzero/main.do?pageEvent=N>.
5. Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guidelines for treatment [Internet]. Seoul: Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2017 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.lungkorea.org/bbs/?code=guide>.

6. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>.
7. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/.
9. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>.
10. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/.
11. Bernadou J, Nguyen M, Meunier B. The mechanism of action of isoniazid: a chemical model of activation. *Ann Pharm Fr* 2001;59:331-337.
12. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol* 2006;62:1220-1227.
13. Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Comparison of effectiveness and adverse reactions between isoniazid 300 mg and 400 mg in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:44-48.
14. Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, Stone JA, Ding Y, Witter R, Gibson C, Roupe K, Evers R, Wagner JA, Stoch A. Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:234-242.
15. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, Lee AG. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:545-551.
16. Kempker RR, Heinrichs MT, Nikolaishvili K, Sabulua I, Bablishvili N, Gogishvili S, Avaliani Z, Tukvadze N, Little B, Bernheim A, Read TD, Guarner J, Derendorf H, Peloquin CA, Blumberg HM, Vashakidze S. Lung tissue concentrations of pyrazinamide among patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
17. Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16s ribosomal RNA methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:523-537.
18. Wrzesniok D, Rok J, Beberok A, Rzepka Z, Respondek M, Pilawa B, Zdybel M, Delijewski M, Buszman E. Kanamycin induces free radicals formation in melanocytes: An important factor for aminoglycosides ototoxicity. *J Cell Biochem* 2018 Nov 21 [Epub]. <https://doi.org/10.1002/jcb.26817>.
19. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract* 2014;27:573-577.
20. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB Treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, Bang D, Barry PM, Bastos ML, Behera D, Benedetti A, Bisson GP, Boeree MJ, Bonnet M, Brode SK, Brust JCM, Cai Y, Caumes E, Cegielski JP, Centis R, Chan PC, Chan ED, Chang KC, Charles M, Cirule A, Dalcolmo MP, D'Ambrosio L, de Vries G, Dheda K, Esmail A, Flood J, Fox GJ, Fréchet-Jachym M, Fregona G, Gayoso R, Gegia M, Gler MT, Gu S, Guglielmetti L, Holtz TH, Hughes J, Isaakidis P, Jarlsberg L, Kempker RR, Keshavjee S, Khan FA, Kipiani M, Koenig SP, Koh WJ, Kritski A, Kuksa L, Kvasnovsky CL, Kwak N, Lan Z, Lange C, Laniado-Laborín R, Lee M, Leimane V, Leung CC, Leung EC, Li PZ, Lowenthal P, Maciel EL, Marks SM, Mase S, Mbuagbaw L, Migliori GB, Milanov V, Miller AC, Mitnick CD, Modongo C, Mohr E, Monedero I, Nahid P, Ndjeka N, O'Donnell MR, Padayatchi N, Palmero D, Pape JW, Podewils LJ, Reynolds I, Riekstina V, Robert J, Rodriguez M, Seaworth B, Seung KJ, Schnippel K, Shim TS, Singla R, Smith SE, Sotgiu G, Sukhbaatar G, Tabarsi P, Tiberi S, Trajman A, Trieu L, Udawadia ZF, van der Werf TS, Veziris N, Viikklepp P, Vilbrun SC, Walsh K, Westenhouse J, Yew WW, Yim JJ, Zetola NM, Zignol M, Menzies D. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392:821-834.
21. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, Jang SH, Yoo KH, Jung KH, Kim KU, Choi SB, Ryu YJ, Chan Kim K, Um S, Kwon YS, Kim YH, Choi WI, Jeon K, Hwang YI, Kim SJ, Lee YS, Heo EY, Lee J, Ki YW, Shim TS, Yim JJ. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:858-864.
22. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH, Lee CH, Choi JC, Lee JH, Jang SH, Yoo KH, Jung KH, Kim KU, Choi SB, Ryu YJ, Kim KC, Um S, Kwon YS, Kim YH, Choi WI, Jeon K, Hwang YI, Kim SJ, Lee HK, Heo E, Yim JJ. Choice between levofloxacin and moxifloxacin and multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:364-370.
23. Curry International Tuberculosis Center. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians [Internet]. Oakland:

- Curry International Tuberculosis Center; 2016 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/cover-pages/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>.
24. Prieri M, Frita R, Probst N, Sournia-Saquet A, Bourotte M, Deprez B, Baulard AR, Willand N. Efficient analoging around ethionamide to explore thioamides bioactivation pathways triggered by boosters in mycobacterium tuberculosis. *Eur J Med Chem* 2018;159:35-46.
 25. Scardigli A, Caminero JA, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. Efficacy and tolerability of ethionamide versus prothionamide: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:946-952.
 26. Dulaney EL. 1-Aminoethylphosphonic acid, an inhibitor of bacterial cell wall synthesis. *J Antibiot (Tokyo)* 1970;23:567-568.
 27. Neuhaus FC, Hammes WP. Inhibition of cell wall biosynthesis by analogues and alanine. *Pharmacol Ther* 1981;14:265-319.
 28. Howe MD, Kordus SL, Cole MS, Bauman AA, Aldrich CC, Baughn AD, Minato Y. Methionine antagonizes para-aminosalicylic acid activity via affecting folate precursor biosynthesis in mycobacterium tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:399.
 29. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, Goldfeder LC, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon HS, Jeong I, Joh JS, Chen RY, Olivier KN, Shaw PA, Follmann D, Song SD, Lee JK, Lee D, Kim CT, Dartois V, Park SK, Cho SN, Barry CE 3rd. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-1518.
 30. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:447-454.
 31. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, Shim TS. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1503-1507.
 32. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701-704.
 33. Bolhuis MS, Akkerman OW, Sturkenboom MGG, Ghimire S, Srivastava S, Gumbo T, Alffenaar JC. Linezolid-based regimens for multidrug-resistant tuberculosis (TB): a systematic review to establish or revise the current recommended dose for TB treatment. *Clin Infect Dis* 2018;67(Suppl 3):S327-S335.
 34. Barry PJ, O'Connor TM. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease. *Curr Med Chem* 2007; 14:2000-2008.
 35. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, Gao M, Awad M, Park SK, Shim TS, Suh GY, Danilovits M, Ogata H, Kurve A, Chang J, Suzuki K, Tupasi T, Koh WJ, Seaworth B, Geiter LJ, Wells CD. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-2160.
 36. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, Cirule A, Leimane V, Kurve A, Levina K, Geiter LJ, Manissero D, Wells CD. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013;41:1393-1400.
 37. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2018 Dec 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1.
 38. Shimokawa Y, Sasahara K, Koyama N, Kitano K, Shibata M, Yoda N, Umehara K. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metab Dispos* 2015;43:1277-1283.
 39. Sasahara K, Shimokawa Y, Hirao Y, Koyama N, Kitano K, Shibata M, Umehara K. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. *Drug Metab Dispos* 2015;43:1267-1276.
 40. Lewis JM, Sloan DJ. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11: 779-791
 41. Haagsma AC, Podasca I, Koul A, Andries K, Guillemont J, Lill H, Bald D. Probing the interaction of the diarylquinoline TMC207 with its target mycobacterial ATP synthase. *PLoS One* 2011;6:e23575.
 42. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, Pistorius C, Krause R, Bogoshi M, Churchyard G, Venter A, Allen J, Palomino JC, De Marez T, van Heeswijk RP, Lounis N, Meyvisch P, Verbeeck J, Parys W, de Beule K, Andries K, Mc Neeley DF. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360: 2397-2405.
 43. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, Leimane V, Andries K, Bakare N, De Marez T, Haxaire-Theeuwes M, Lounis N, Meyvisch P, De Paep E, van Heeswijk RP, Dannemann B; TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723-732.
 44. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, Hughes J, Ferreira H, Padanilam X, Romero R, Te Riele J, Conradie F. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:699-706.
 45. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei

- P, Bang D, Barry PM, Bastos ML, Behera D, Benedetti A, Bisson GP, Boeree MJ, Bonnet M, Brode SK, Brust JCM, Cai Y, Caumes E, Cegielski JP, Centis R, Chan PC, Chan ED, Chang KC, Charles M, Cirule A, Dalcolmo MP, D'Ambrosio L, de Vries G, Dheda K, Esmail A, Flood J, Fox GJ, Fréchet-Jachym M, Fregona G, Gayoso R, Gegia M, Gler MT, Gu S, Guglielmetti L, Holtz TH, Hughes J, Isaakidis P, Jarlsberg L, Kempker RR, Keshavjee S, Khan FA, Kipiani M, Koenig SP, Koh WJ, Kritski A, Kuksa L, Kvasnovsky CL, Kwak N, Lan Z, Lange C, Laniado-Laborin R, Lee M, Leimane V, Leung CC, Leung EC, Li PZ, Lowenthal P, Maciel EL, Marks SM, Mase S, Mbuagbaw L, Migliori GB, Milanov V, Miller AC, Mitnick CD, Modongo C, Mohr E, Monedero I, Nahid P, Ndjeka N, O'Donnell MR, Padayatchi N, Palmero D, Pape JW, Podewils LJ, Reynolds I, Riekstina V, Robert J, Rodriguez M, Seaworth B, Seung KJ, Schnippel K, Shim TS, Singla R, Smith SE, Sotgiu G, Sukhbaatar G, Tabarsi P, Tiberi S, Trajman A, Trieu L, Udawadia ZF, van der Werf TS, Veziris N, Viikklepp P, Vilbrun SC, Walsh K, Westenhouse J, Yew WW, Yim JJ, Zetola NM, Zignol M, Menzies D. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392:821-834.
46. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, Fandinho F, Braga JU, Galesi VM, Barreira D, Sanchez DA, Dockhorn F, Centis R, Caminero JA, Migliori GB. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* 2017;49.
47. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, Wu M, Zen L, Sun H, Liu Y, Gu J, Lin F, Wang X, Zhang Z. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J* 2015;45:161-170.
48. Pagliotto AD, Caleffi-Ferracioli KR, Lopes MA, Baldin VP, Leite CQ, Pavan FR, Scodro RB, Siqueira VL, Cardoso RF. Anti-Myco bacterium tuberculosis activity of antituberculosis drugs and amoxicillin/clavulanate combination. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:980-983.
49. Gonzalo X, Drobniewski F. Is there a place for β -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:366-369.
50. Payen MC, De Wit S, Martin C, Sergysels R, Muylle I, Van Laethem Y, Clumeck N. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:558-560.
51. Jeon D. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update: applicability in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80:336-343.
52. Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, Aguwa EN, Bedru A, Mebrahtu T, Ezechi OC, Yimer G, Yamuah LK, Medhin G, Connolly C, Rida W, Aderaye G, Zumla AI, Onyebujoh PC; 4FDC Study Group. Efficacy and safety of 'fixed dose' versus 'loose' drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high TB-burden african countries: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11:e0157434.
53. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/79199>.
54. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-952.
55. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, Becerra MC, Benedetti A, Burgos M, Centis R, Chan ED, Chiang CY, Cox H, D'Ambrosio L, DeRiemer K, Dung NH, Enarson D, Falzon D, Flanagan K, Flood J, Garcia-Garcia ML, Gandhi N, Granich RM, Hollm-Delgado MG, Holtz TH, Iseman MD, Jarlsberg LG, Keshavjee S, Kim HR, Koh WJ, Lancaster J, Lange C, de Lange WC, Leimane V, Leung CC, Li J, Menzies D, Migliori GB, Mishustin SP, Mitnick CD, Narita M, O'Riordan P, Pai M, Palmero D, Park SK, Pasvol G, Peña J, Perez-Guzman C, Quelapio MI, Ponce-de-Leon A, Riekstina V, Robert J, Royce S, Schaaf HS, Seung KJ, Shah L, Shim TS, Shin SS, Shiraishi Y, Sifuentes-Osornio J, Sotgiu G, Strand MJ, Tabarsi P, Tupasi TE, van Altena R, Van der Walt M, Van der Werf TS, Vargas MH, Viikklepp P, Westenhouse J, Yew WW, Yim JJ; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012;9:e1001300.
56. Huang L, Liu J, Yu X, Shi L, Liu J, Xiao H, Huang Y. Drug-drug interactions between moxifloxacin and rifampicin based on pharmacokinetics in vivo in rats. *Biomed Chromatogr* 2016;30:1591-1598.
57. Marra F, Marra CA, Moadebi S, Shi P, Elwood RK, Stark G, FitzGerald JM. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. *Chest* 2005;128:1406-1413.
58. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JC. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics* 2011;3:865-913.
59. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2018 Dec 18]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
60. Ahmad Khan F, Gelmanova IY, Franke ME, Atwood S, Zemlyanaya NA, Unakova IA, Andreev YG, Berezina VI, Pavlova

VE, Shin SS, Yedilbayev AB, Becerra MC, Keshavjee S. Aggressive regimens reduce risk of recurrence after successful treatment of MDR-TB. *Clin Infect Dis* 2016;63:214-220.

61. Caminero JA. Guidelines for the clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis>.
62. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:41.
63. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, Spanevello A, Migliori GB. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2016;17:373.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 2017년 대한결핵및호흡기학회에서 3판으로 개정하여 발표한 결핵 진료지침과 2018년 WHO 다제내성결핵 치료권고를 근거로 최신 결핵 치료지침을 소개해 주고 있다. 우리나라 결핵 발생률과 사망률은 OECD 국가 중에서 가장 높다. 결핵의 발생률을 줄이기 위해서는 활동성 결핵 환자를 조기에 진단하고 적절한 치료를 하여 잠복결핵감염이 활동성 폐결핵으로 진행되는 것을 억제하는 것이 중요하다. 이 논문은 약제 감수성 결핵의 치료 뿐 아니라 신약의 개발과 기존 자료의 메타분석을 바탕으로 내성결핵의 약제 분류와 새로운 치료방법을 잘 소개해 주고 있다. 특히, 다제내성 결핵 완치의 길로 가는 최신 연구동향을 요약 정리하여 제공함으로써 향후 폐결핵 진료 및 연구에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]