

다제내성결핵의 진단과 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

심 태 선

Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis

Tae Sun Shim

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Despite global efforts to control tuberculosis (TB), multidrug-resistant TB (MDR-TB) is still a serious problem worldwide. The diagnosis of MDR-TB is based on mycobacterial culture followed by drug susceptibility testing, with results available in weeks to months. This requirement calls for rapid direct tests, especially genotypic tests, in which specimens are amplified directly for the detection of MDR-TB. The treatment of MDR-TB is challenging because of the high toxicity of second-line drugs and the longer treatment duration required compared to drug-susceptible TB. The selection of drugs in MDR-TB is based on the treatment history, drug susceptibility results, and TB drug resistance patterns in each region. Recent World Health Organization guidelines recommend the use of at least four second-line drugs (i.e., a newer fluoroquinolone, an injectable agent, prothionamide, and cycloserine or *para*-aminosalicylic acid) in addition to pyrazinamide. Kanamycin is the initial choice of an injectable drug, and newer fluoroquinolones include levofloxacin and moxifloxacin. For extensively drug-resistant TB, group 5 drugs such as linezolid and clofazimine need to be included. New drugs such as delamanid and bedaquiline have recently been approved for treating MDR-TB and other agents with novel mechanisms of action that can be given for shorter durations (6-12 months) for MDR-TB are under investigation. (Korean J Med 2015;88:509-517)

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis; Diagnosis; Treatment

서 론

다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)은 가장 중요한 항결핵약제인 isoniazid (INH)와 rifampicin (RIF)에 내성인 결핵을 의미한다. 전 세계적인 노력에도 불구하고

아직 MDR-TB는 세계보건에서 중요한 역할을 차지하고 있다. 국내에서도 초치료 환자의 2.7%, 재치료 환자의 14%가 MDR-TB로 높은 수준의 약제내성률을 보여주고 있다[1]. MDR-TB의 발생은 부적절한 약제 복용, 부적절한 처방 등의 의원성(iatrogenic) 원인으로 획득내성(acquired resistance)으로

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 138-736, Korea

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

Copyright © 2015 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.

발생하는 경우와 처음부터 MDR-TB균에 의하여 감염/발병되는 경우가 있다(초회내성, primary resistance). 따라서 MDR-TB의 퇴치를 위하여는 1차 표준치료가 적절하게 처방/복용되어 획득내성없이 성공적으로 치료가 종료되어야 하며, 초회내성을 방지하기 위해서는 MDR-TB 환자의 신속하고도 적절한 치료 및 격리를 통하여 추가 감염을 예방하여야 한다.

MDR-TB의 진단은 전통적으로 배지를 이용한 약제감수성 검사(drug susceptibility test, DST)를 이용하여 진단되어 왔으나 결과보고까지 시간이 오래 걸리는 것이 주요 단점이다. 따라서 최근에는 신속하게 결과 확인이 가능한 결핵균 유전자형 약제감수성 검사(genotypic DST)가 많이 이용되고 있다. 그러나 약제내성의 빈도가 낮은 지역에 이 검사를 모든 환자에서 사용하면 양성예측도(positive predictive value)가 낮아 잘못된 결과로 혼란을 초래할 수 있으므로 적절한 대상자군을 선택하여 유전자형 DST를 사용하여야 한다.

1940년대 중반에 항결핵약제의 개발 이래로 폐결핵은 내과적 질환이 되었다. 이후 약제감수성 결핵의 경우 치료순응도만 좋으면 아주 우수한 치료성공률을 보여주고 있다. 그러나 MDR-TB 치료 약제들은 독성이 높고, 약제비용이 고가이며 치료기간도 2년 정도의 장기간을 요하게 된다. 그럼에도 불구하고 치료성적은 약제감수성 결핵에 비하여 저조하다. 병변이 국소적이고 치료할 약물의 선택이 쉽지 않은 경우에는 수술적 절제술도 고려하여야 한다. 최근 새로운 약제의 개발, 기존에 항결핵약제로 분류되지 않은 약제의 항결핵치료제로의 사용, 기존의 항결핵 약제의 새로운 조합 등을 이용하여 치료성공률을 높이거나 치료기간을 단축시키고자 하는 연구가 지속적으로 진행되고 있다. 국내에서도 최근 bedaquiline, delamanid 같은 약제들이 MDR-TB의 신약으로 승인을 받았다.

본 장에서는 새로운 약제내성결핵의 진단법, 특히 유전자형 방법 및 자동화 방법을 이용한 상업화된 검사법, MDR-TB 치료에서의 최근의 지침, 연구 성과 등 실제 진료에서 필요한 내용을 위주로 언급하고자 한다. 수술적 치료는 본 장에서 제외하였다.

본 론

항결핵 약제감수성 검사

DST는 크게 표현형(phenotypic) 검사 방법과 유전자형 검

사 방법으로 구분할 수 있다. 표현형 검사는 전통적으로 고체 혹은 액체배지를 이용하여 특정 항결핵약제가 포함된 배지에 균을 접종 후 배양 여부를 관찰하는 방법으로 결과보고까지 시간이 오래 걸리는 것이 단점이다. 국내 연구결과 고체배지를 이용하는 경우 항결핵치료 시작 약 3개월 후에 DST 결과를 확인할 수 있었다[2]. 표현형 DST 중에서도 calorimetric redox-indicator법, nitrate reductase법, 박테리오파지법, microscopic observation drug susceptibility (MODS)법 등 신속하게 약제내성 결과를 확인할 수 있는 방법들이 있으나 국내에서 보편적으로 사용되지는 않고 있다.

유전자형 검사는 항결핵약제의 내성에 관여하는 유전자의 특정 부위의 돌연변이를 확인하여 내성 여부를 검사하는 방법으로 객담 검체 내에 소수의 결핵균이 있어도 검출이 가능하므로 신속히 결과 확인이 가능한 장점이 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 최근 MDR-TB의 신속진단을 위하여 상업화된 line probe assays를 사용할 것을 권고하였다[3]. 이 검사를 이용하면 2-3일 내에 INH와 RIF에 대한 DST 결과의 확인이 가능하다. 본 장에서는 최근에 사용 중인 검사 방법 중 MTBDR_{plus} (Hain Lifescience, Nehren, Germany) 검사법과 Xpert MTB/RIF (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) 검사법을 설명하고자 한다.

MTBDR_{plus} 검사법은 INH와 RIF 내성 관련 유전자 돌연변이를 검출하는 방법이다. 주로 항산균 도말 양성 검체 혹은 균주를 대상으로 사용한다. INH 내성 진단은 *katG*, *inhA* 유전자의 돌연변이를 검출하고, RIF 내성의 진단은 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 검출한다. 모든 약제내성이 위의 유전자의 돌연변이만으로 발생하는 것은 아니므로 약제내성 진단의 민감도는 100%에 이르지 못한다(위음성). 메타분석 결과 INH 내성 진단의 민감도는 88.7%, 특이도는 99.2%이고, RIF 내성 진단의 민감도는 98.4%, 특이도는 98.9%이었다[4]. 이후 남아프리카에서 항산균 도말 양성 검체를 대상으로 진료 현장에서 시행한 연구에서 INH 내성 진단의 민감도는 94.2%, 특이도는 99.7%이었고, RIF 내성 진단의 민감도는 98.9%, 특이도는 99.4%로 매우 높았다[5]. 최근 국내에서 발표된 연구에 의하면 428명(168 임상검체 및 260 배양 균주)에서 INH 내성 진단의 민감도는 93.8%, 특이도는 98.3%, RIF 내성 진단의 민감도는 96.6%, 특이도는 98.9%로 매우 높음을 보여주었다[6]. 약제내성이 진단되는 경우는 특정한 돌연변이가 검출되고 그에 해당하는 정상(wild type) 밴드가

소실되는 경우와 특정한 돌연변이 검출은 없이 단지 정상 밴드의 일부가 소실되는 경우로 구분할 수 있다. 첫 번째의 경우는 확실하게 억제내성을 유발하는 돌연변이를 검출하기 위하여 제작된 probe 밴드가 양성이므로 확실히 억제내성이 있다고 간주하면 된다. 반면에 정상 밴드만 소실된 경우에는 돌연변이의 종류는 알 수 없다. 이 중 일부는 잠재 돌연변이(silent mutation)이어서 실제 억제내성을 유발하지 않을 수도 있으며(위양성) [7], 일부는 표현형 DST는 감수성이나 유전자형 DST는 내성으로 진단되어 양 결과가 불일치하는 경우가 있다(disputed mutation). 불일치의 원인으로는 표현형 DST에서 사용하는 약제의 임계농도(critical concentration)가 잘못 설정되어 감수성으로 판단되지만 실제로는 내성을 유발하는 돌연변이가 있는 경우(저농도 내성), 실제로 돌연변이가 억제내성 유발과 무관할 가능성, 또는 내성 돌연변이가 발생했음에도 실제로는 타 보상기전에 의하여 감수성을 유지하는 경우 등을 열거할 수 있다. 양 검사 결과가 불일치하는 경우에는 검사를 반복해 보거나 혹은 유전자 염기서열결정법을 시행한다[8].

Xpert MTB/RIF 검사는 자동화된 장비를 이용하여 real-time PCR 방법으로 결핵의 진단 및 RIF 억제내성의 진단에 사용되며, 검체 채취 후 약 2시간 내에 결과를 확인할 수 있는 현장검사법(point of care test)이다. 외국에서는 대부분 신속한 결핵진단의 목적으로 사용되고, 부가적으로 RIF 내성을 확인할 수 있다. 따라서 항산균 도말 여부와 상관없이 결핵이 의심되는 환자에서 진단에 사용된다. 반면에, 국내에서는 억제내성의 위험인자(과거 결핵치료력, 억제내성결핵 환자와 접촉 후 결핵 발병 등)가 있거나 중증 결핵이어서 신속한 결핵 및 억제내성의 진단이 필수적인 경우 등에서만 보험급여가 인정되고 있다. RIF 내성의 진단은 *rpoB* 유전자의 Rifampicin resistance-determining region (RRDR) 부위(507-533 코돈)를 5개 부위로 나누어 probe를 제작하여 돌연변이 여부를 확인한다. 따라서 이 검사로는 어느 코돈 부위에 돌연변이가 발생하였는지는 확인할 수 있으나 특정 돌연변이 여부는 확인할 수 없다. 또한 RIF 내성은 진단이 가능하지만 INH 내성 진단이 불가능하므로 추가적인 검사가 필요하다. 임상 연구(controlled clinical trial)에서 도출된 결과에 의하면 항산균 도말 음성/배양 양성 검체에서의 1회 Xpert MTB/RIF 검사의 결핵진단의 민감도는 72.5%였으나 3회 반복하였을 경우 민감도는 90.2%로 상승하였다. 진료현장에서 시행한

결과를 종합한 자료에 의하면 결핵진단의 민감도는 항산균 도말 양성 검체에서 99% 이상, 그리고 도말 음성 검체에서 80% 이상이었고, RIF 내성 진단의 민감도는 95.1%, 특이도는 98.4%였다[9]. RIF 내성률이 낮은 지역에서는 양성예측도가 낮으므로 RIF 양성 결과가 보고되면 표현형 DST 혹은 다른 유전자형 DST 검사를 이용하여 확인하는 과정이 필요하다.

MDR-TB의 경우 치료에 가장 중요한 약제는 불소화퀴놀론과 kanamycin (KM)을 포함한 2차 주사제이다. MTBDRsl 검사(Hain Lifescience, Nehren, Germany)는 이 두 가지 약제와 ethambutol (EMB)에 대한 억제내성을 진단할 수 있는 유전자형 검사이다. 메타분석 결과 퀴놀론내성 진단의 민감도는 간접검사 시 88.8%, 직접검사 시 83.5%이었고, 특이도는 간접검사 시 97.9%, 직접검사 시 97.4%이었다[10]. KM 내성 진단의 민감도는 간접검사 시 67.0%, 직접검사 시 96.2%였고, 특이도는 간접검사 시 99.4%, 직접검사 시 99.0%였다. 종합하면, 광범위내성결핵 진단의 민감도는 간접검사 시 63.3%, 직접검사 시 90.2%이고, 특이도는 간접검사 시 98.5%, 직접검사 시 96.6%였다. 따라서 광범위내성결핵(extensively drug-resistant TB, XDR-TB) 진단의 진단(rule-in) 검사로는 사용할 수 있으나 전통적인 표현형 DST를 대체할 수는 없는 것으로 결론지었다[10].

다제내성결핵의 치료

항결핵 약제

항결핵약제는 전통적으로 1차약제와 2차약제로 구분되었다. 그러나 억제내성 결핵의 빈도가 증가함에 따라 약제 선택에 도움을 주고자 약제를 5개의 군으로 구분하고 있다 (Table 1) [11]. 1군은 과거의 1차 경구용 약제인 INH, RIF, pyrazinamide (PZA), EMB를 포함하며 rifamycin 계열 약제인 rifapentine과 rifabutin도 포함된다. 2군은 주사제를 의미하며, 과거 1차약제에 포함되었던 streptomycin (SM)과 2차약제에 포함되었던 KM, capreomycin 및 amikacin이 포함된다. 그룹 3은 불소화퀴놀론계 항생제이며 2014년 WHO에서 발표된 내용에 의하면 moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin이 포함된다. Ciprofloxacin은 항결핵 효과가 약하여 명단에서 제외되었다. 106명의 MDR-TB를 대상으로 한 후향적 연구에서 levofloxacin 포함 치료군의 성공률은 90.0%인 반면에 ofloxacin 포함 치료군의 치료성공률은 79.7%로 levofloxacin군이 더 높았다[12]. 이후 ofloxacin은 항결핵약제로는

Table 1. Anti-tuberculosis drugs [11]

Group	Description	Drug
1	First-line oral anti-TB drugs	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide Rifabutin Rifapentine
2	Injectable anti-TB drugs	Streptomycin Kanamycin Amikacin Capreomycin
3	Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Garifloxacin Ofloxacin
4	Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs	Prothionamide Cycloserine P-aminosalicylic acid
5	Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long-term safety in the treatment of drug-resistant TB	Bedaquiline Delamanid Linezolid Clofazimine Amoxicillin/Clavulanate Imipenem/Cilastatin Meropenem High-dose isoniazid Clarithromycin

TB, tuberculosis.

간주되지만 MDR-TB 치료에는 권고되지 않는다. gatifloxacin은 이상혈당증(dysglycemia) 부작용으로 국내에서는 사용이 불가능하다. 따라서 levofloxacin과 moxifloxacin이 신세대 퀴놀론에 속하며 MDR-TB의 치료에 권고된다. 4군은 과거 2차 약으로 분류되던 약제들이 포함되며, 국내에서 사용가능한 약제는 prothionamide, cycloserine, *para*-aminosalicylic acid이다.

5군은 아직 항결핵효과 자료가 불충분하지만 일부 연구에서 효과가 있음이 보고된 약제를 나열한 군으로, 대표적으로 linezolid가 포함된다. 최근 새로이 MDR-TB의 치료제로 허가된 bedaquiline, delamanid 약제도 아직은 이 군에 포함되어 있다[11]. 따라서 5군 약제는 특히 XDR-TB의 치료에는 필수적이다. 5군 약제를 좀 더 자세히 설명하면 다음과 같다. Linezolid는 oxazolidinone 계열의 항생제로 단백질합성을 저해하여 다양한 그람양성균, 혐기균 및 비정형균에 작용하며, *in vitro*, 동물실험 및 임상연구 결과 항결핵균 효과가 있음이

발표되었다. 일반적인 항생제로서의 치료용량은 최대 28일간 1일 600 mg 2회이나 결핵의 치료에서는 이보다 저용량으로 사용하는 것이 일반적이다. 효과적인 치료성적에 불구하고 가장 큰 문제점은 장기간의 치료로 인한 부작용 발생이다. 가장 흔한 부작용은 말초신경염, 시신경염 및 혈구감소증이다. 최근 보고된 전향적 연구에서는 난치성 XDR-TB의 치료에서도 균음전에 효과적임이 알려졌다[13]. 이 연구에서 대부분의 환자(34/39 [87%])에서 linezolid 포함 치료 후 6개월 이내에 균음전이 이루어졌다. 그러나 linezolid를 복용한 38명 중 31명(82%)에서 임상적으로 유의한 부작용이 발생하였고, 3명에서는 약제를 중단하여야만 하였다. 이 연구에서 중간에 300 mg/일로 용량을 감소한 군에서는 600 mg/일의 용량을 지속한 군에 비하여 부작용의 빈도가 낮았다[13]. 타 보고에서도 난치성 MDR/XDR-TB의 치료에 300 mg/일 용량의 linezolid 치료가 효과적이며, 신경독성의 부작용 빈도도 더 낮았다[14]. Clofazimine은 지용성 riminophenazine dye 계열 항생제로 나병(leprosy)의 치료제이다[15]. 최근 여러 연구에서 clofazimine이 MDR-TB 치료제에 포함되어 우수한 치료효과를 보여주면서 clofazimine의 항결핵효과에 다시 주목하게 되었다. 그러나 아직 clofazimine의 항결핵 효과는 불분명하다. 마우스 실험에서 clofazimine 포함 치료군이 대조군에 비하여 5개월의 2차약 치료 후에 균 배양 음전율이 더 높음을 보여주었다[16]. MDR-TB 환자에서 우수한 치료효과를 보여준 Bangladesh법 치료에도 clofazimine이 포함되어 있다[17]. 피부 변색이 가장 흔한 부작용이며, 긴 반감기(약 70일) 때문에 회복이 느리지만 장시간 후에 회복된다[18]. 그 외에 QT 연장도 부작용의 한 가지이다. 최적 용량은 아직 명확하지 않으나 주로 100 mg/일의 용량이 권고되고 있다. 32명의 퀴놀론 내성 MDR-TB 환자(11명은 XDR-TB)에서 clofazimine 이 포함된 치료를 시행한 국내연구에서 치료성공률은 48.4% (15/31)였으며, 다변량분석상 남자인 경우와 linezolid가 치료제에 포함된 경우가 치료성공의 예측인자였다. 치료제에 linezolid가 포함되지 않고, 수술도 시행하지 않은 환자 중에서는 단지 4명에서만 치료에 성공하여 clofazimine의 항결핵효과는 아직 명확하지 않다고 결론지었다[19]. 이 연구에서 9명에서 부작용으로 clofazimine 치료를 중단하였다(피부 변색 3명, 간독성 3명, 위장장애 3명). 이외에도 phenothiazine, metronidazole, doxycycline, disulfiram, tigecycline, 그리고 co-trimoxazole 등의 약제가 항결핵효과가 있음이 보고된 바 있음

나 아직 WHO 약제 구분 5군에 포함되어 있지는 않다[20].

항결핵 약제의 선택

최근 WHO 지침은 결핵에 명백하게 혹은 상당히 높은 가능성으로 효과가 있는 2차 약제 4가지와 PZA를 병합하여 사용하도록 권고하고 있다[21]. 약제의 선택은 1군에서부터 선택하여 5군까지 순서대로 내려가며 선택한다. 1군에서는 PZA 또는 EMB를 선택할 수 있다. RIF 내성 결핵 중 일부는 in vitro 검사상 rifabutin 감수성이고, 후향적 임상연구에서 rifabutin 감수성 MDR-TB의 치료효과가 양호한 것을 보고한 바 있으나 일반적으로 권고되지는 않는다. WHO는 MDR-TB에서 EMB의 효과는 미미하여 권고하지 않는다. 만일 항결핵 약제로 선택하더라도 효과적인 약제의 개수를 계산할 때 포함하지 않는다[21]. 다음 순서로 2군에 속하는 주사제 중 1가지를 선택한다. MDR-TB의 치료에는 SM을 제외한 KM, amikacin, capreomycin 중 1개를 선택하도록 권고하며, 국내에서는 KM의 사용이 제일 먼저 권고된다. SM은 내성률이 높고, 이독성(ototoxicity)의 빈도가 높으므로 권고되지 않는다[21]. 그러나 MDR-TB의 치료성적에 SM 내성 여부도 영향을 미치는 것으로 보고되어 있으므로 2차 주사제에는 내성이지만 SM에 감수성인 경우에는 SM을 추가한다. Capreomycin은 국내에서는 희귀의약품센터를 통하여만 구입이 가능하다. KM과 amikacin은 거의 100% 교차내성을 보인다. Amikacin은 근육주사도 가능하지만 주로 혈관주사로 사용하며, capreomycin의 경우 비용이 고가여서 주로 KM이 먼저 권고된다. WHO도 KM을 첫 번째 선택 주사약제로 권고한다[21]. 그러나 주사제 2가지 이상의 동시 사용은 권고되지 않는다. 3군의 불소화퀴놀론 항생제 중에서는 moxifloxacin 또는 고용량 levofloxacin (750 mg/일 이상)이 먼저 권고된다. 최근 발표된 국내 전향적 연구에 의하면 levofloxacin 및 moxifloxacin 포함한 치료 간에 3개월 균음전율 및 부작용의 빈도에서 차이가 없었다[22]. 4군에서는 prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid의 순서로 선택이 가능하다. 지금까지 언급한 약제들 중에서 DST 결과, 과거 치료력, 약제부작용 등을 고려해서 약제를 선택하게 된다. 만일 1-4군 약제 중에서 효과적인 약제 4-5개 선택이 어려운 상황이라면 5군에 속하는 약제를 추가로 선택해야 한다. MDR-TB의 치료에서 가장 중요한 약제는 불소화퀴놀론계 항생제이며, 따라서 퀴놀론계 항생제에도 내성인 결핵(pre-XDR-TB_{quinolone} 혹은 XDR-

TB)에서는 5군 약제 중 가장 결핵에 효과적인 것으로 알려진 linezolid를 추가하는 것이 일반적이다.

DST 결과를 모르는 상태에서 MDR-TB의 고위험군이거나 혹은 유전자형 DST로 INH와 RIF 내성임을 확인했으나 타 약제 내성 여부는 아직 모르는 경우에는 과거 결핵치료력, 해당 지역의 약제내성 양상, 지표 결핵 환자의 약제내성 양상 등을 참고하여 경험적으로 약제를 선택한다. WHO의 경험적 약제선택 권고안에 의하면 PZA, 주사제(KM), 불소화퀴놀론(moxifloxacin 또는 levofloxacin), prothionamide, 그리고 cycloserine 또는 para-aminosalicylic acid (cycloserine 사용이 불가능한 경우)의 병합사용을 권고한다[21].

Xpert MTB/RIF 검사에서 RIF 내성이 확인되었을 경우 RIF 내성균의 80-90%는 INH에도 내성이므로 MDR-TB의 확률이 높다. MTBDR_{plus} 검사처럼 INH, RIF 내성이 모두 확인 가능한 검사에서 INH 감수성, RIF 내성으로 결과가 나왔을 때에도 MDR-TB의 가능성은 아직 존재한다(INH 내성 진단의 민감도는 RIF 내성 진단의 민감도보다 낮다). 유전자형 DST 결과 RIF 단독내성일 경우 INH를 치료제에 포함시킬 수는 있으나 유효한 약제 개수 계산에서는 제외하는 것이 안전하다.

치료 기간

전통적으로 MDR-TB에 대한 치료기간은 총 치료기간 18-24개월, 군 배양 음전후 치료기간 12-18개월이다. 최근 9,153명의 MDR-TB 환자 메타분석 결과, 적어도 8개월 이상의 집중치료기, 적어도 20개월의 총 치료기간이 최상의 치료성적을 보였다. 이 결과를 근거로 WHO는 위의 치료기간을 권고하였다[21]. 그러나 이처럼 긴 치료기간은 비용, 부작용 등으로 치료성공률을 높이기 쉽지 않은 것이 현실이다. 이로 인하여 MDR-TB 환자의 치료중단율이 상당히 높다. Van Deun 등[17]의 연구자는 Bangladesh에서 MDR-TB 환자에서 9개월 치료 후 우수한 치료 성적을 보여주었다. 과거 2차약 치료경력이 없는 206명의 MDR-TB 환자를 대상으로 적어도 4개월의 gatifloxacin, clofazimine, prothionamide, EMB, PZA, KM, high-dose INH를 이용한 집중치료기와 5개월간의 gatifloxacin, clofazimine, EMB, PZA를 이용한 유지치료기 치료를 하여 재발 없이 치료성공률 87.9%를 이루었다. 이 Bangladesh 연구에서 ofloxacin과 KM에 대한 내성률은 각각 10.3%, 0%로 2000-2002년 동안 국내에서 진단된 1,407명 MDR-TB

환자에서의 각각 약제내성률(16.6% 및 13.3%)보다는 훨씬 낮았다[23]. 이후 여러 후속 연구에서 동일한 치료법을 이용한 9-12개월 단기간 치료로 계속 좋은 치료성적을 보고하였다. 따라서 이 치료법은 현재 STREAM 연구(Standardized Treatment Regimen of Anti-TB drugs for patients with MDR-TB)라는 제목으로 현재의 표준 MDR-TB 치료와 9개월 치료하는 Bangladesh법 치료제의 효과를 비교하는 연구가 진행되고 있다. 최근 국제항결핵연맹 지침에서는 퀴놀론과 2차 주사제에 감수성을 보이는 MDR-TB 환자에서 9개월의 Bangladesh법 치료를 권고하였다[24]. 이외에도 최근 MDR-TB/XDR-TB에 대하여 여러 치료기간 단축 연구가 계획/진행되고 있다[25]. STREAM 2기(stage 2) 연구는 STREAM 연구에 bedaquiline을 추가하여 경구용 치료제만으로 9개월 치료하거나 혹은 KM을 포함하여 6개월 치료하는 치료의 효과를 무작위 전향적 연구로 검증하고자 하는 연구이다. STAND 연구는 PA-824, moxifloxacin, PZA를 병합하여 MDR-TB를 대상으로 6개월 치료의 효과를 검증하고자 하며, Nix-TB 연구는 bedaquiline, PA-824, linezolid를 이용하여 XDR-TB 환자에서 6개월 치료하는 연구이다.

XDR-TB의 치료

XDR-TB는 INH, RIF, 퀴놀론 및 주사제에 내성을 보이는 결핵이다. 따라서 치료성적이 단순한 MDR-TB에 비하여 열등하다. 그러나 약제선택의 원칙은 단순 MDR-TB와 동일하다. 즉, 1군에서 시작하여 5군까지 순서적으로 효과적인 약제를 선택하여 4-5가지 약제를 구성하는 것이다. 2군(주사제)과 3군(불소화퀴놀론 항생제)에는 각각 여러 약제가 포함되는데 각 약제 간에 교차내성 정도가 다양하며 in vitro 검사들에 의하면 100% 완벽하지 않다. 따라서 XDR-TB라고 하더라도 일부 퀴놀론 항생제, 일부 주사제 사용을 시도하게 된다. 주사제 중에서 SM과 2차 주사제 내성의 발현은 다른 유전자 돌연변이가 관여한다. SM 감수성이 pre-XDR-TB 환자에서 장기 생존율에 중요한 인자로 작용하므로 XDR-TB 환자라도 SM 감수성으로 판명되면 SM을 추가 사용할 수 있다[26,27]. In vitro 검사상 ofloxacin 내성균의 약 50%는 moxifloxacin에 감수성을 보여준다. 따라서 XDR-TB 환자에서 신세대 퀴놀론(moxifloxacin 또는 levofloxacin)을 추가해서 사용한다. 5군 약제 중에서는 linezolid 약제가 가장 많이 연구되어 있으며 효과도 좋다. 따라서 linezolid는 당연히 치료제에

포함되어야 한다. 그 외에도 새로운 항결핵약제인 bedaquiline, delamanid도 치료제로 포함될 수 있다. Clofazimine도 기대되는 약제이지만 국내 자료에서 치료효과는 불분명했다[19]. 국소적인 병변인 경우 수술적 절제술도 함께 고려하여야 한다. 국내에서 XDR-TB 환자에서 적극적인 치료한 결과 치료성공률 각각 67%, 53.5%를 보여준 바 있다[28,29].

항결핵 신약

최근 bedaquiline과 delamanid가 MDR-TB 치료의 새로운 치료약제로 허가를 받았다[30,31]. 그러나 MDR-TB의 치료에는 병합요법이 필요하므로 향후 새로운 조합의 약제에 대한 연구가 지속될 것으로 예상된다. 현재 난치성 MDR-TB에서 linezolid, bedaquiline, delamanid 등 약제를 어떻게 병합하여 사용할지에 대한 지침은 없는 상태이다. Treatment Action Group에 의한 2014년 pipeline report에 의하면 현재 임상연구가 진행되고 있는 새로운 항결핵약제로는 AZD5847 (oxazolidinone 계열), PA-824 (nitroimidazole 계열), SQ109 (ethylenediamine 계열), sutezolid (oxazolidinone 계열) 등이 있다[25].

논쟁이 있는 주제들

MDR-TB의 치료에서 rifabutin의 효과

RIF와 rifabutin 간의 교차약제내성률은 약 90%로 알려져 있다[32,33]. 국내 자료에서는 MDR-TB 균주의 약 20-30%에서 rifabutin 감수성을 보인다[34,35]. 두 약제 간의 교차내성 여부는 *rpoB* 유전자의 돌연변이 양상에 따라 다른 것으로 보고되고 있다. RRDR을 구성하는 81 bp (코돈 507-533) 부위에서 526, 531 코돈의 돌연변이는 대부분 RIF 및 rifabutin 모두에 내성을 보인다[36]. 반면에, 511, 516 및 522 코돈의 돌연변이는 일부는 RIF 내성, rifabutin 감수성을 유발한다[37]. 국내 후향적 연구에서 rifabutin 감수성 MDR-TB에서 rifabutin 포함한 치료성적이 rifabutin 내성 MDR-TB에 비하여 우수한 치료성적을 보여주었다[38]. 국내 결핵연구원에서 시행하는 약제감수성 검사 항목에는 rifabutin도 포함되어 있다. 일반적인 사용 용량은 300 mg/일이다.

Ofloxacin 내성 MDR-TB의 치료에서 신세대 퀴놀론의 효과

Levofloxacin, moxifloxacin 같은 신세대 퀴놀론은 ofloxacin에 비하여 반감기가 길고, 혈중 농도 피크가 높으며, 분포용적(volume of distribution)이 높으며, 최저억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)도 더 낮다. 결핵균 퀴놀론 내성

은 결핵균의 *gyrA* 및 *gyrB* 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한다. 가장 흔한 돌연변이는 *gyrA* 유전자의 코돈 90, 91, 및 94에서 발생한다[39]. 돌연변이 양상에 의하여 MIC값이 달라지며, 예로 *gyrA* 유전자 코돈 94에서 발생하는 돌연변이는 높은 MIC 값을 갖는 내성을 유발한다[40,41]. 국내 *in vitro* 연구에서 63 ofloxacin 내성 결핵균 중 35 균주(55.6%)는 moxifloxacin 감수성이었다[42]. WHO는 MDR-TB 환자에서 신세대 퀴놀론을 사용할 것을 권고하고 있으며, XDR-TB에서도 마찬가지로 신세대 퀴놀론 사용을 권고하고 있다[21]. 최근 한 후향적 국내연구에 의하면 ofloxacin 내성 MDR-TB 환자 중에서 moxifloxacin 감수성인 군이 내성인 군에 비하여 치료성공률이 유의하게 높음을 보고하였다(72.7% [16/22] vs. 41.7% [20/48], $p < 0.05$) [43]. 따라서 결핵균 DST 시행 시 ofloxacin뿐만 아니라 신세대 퀴놀론도 포함하여 DST를 시행하는 것이 필요하다[44]. 현재 국내 결핵연구원에서는 ofloxacin과 moxifloxacin이 모두 DST 대상 약물로 포함되어 있다. 국내 한 후향적 연구에서 levofloxacin과 moxifloxacin은 치료효과 및 부작용 면에서 유사한 효과를 보였으며[45], 전향적 연구에서도 levofloxacin과 moxifloxacin은 3개월 치료 균음전율에서 차이가 없었다[22].

결 론

신속한 MDR-TB의 진단 및 성공률 높은 치료법의 개발은 전 세계적으로 결핵을 퇴치하기 위한 중요한 전략 중의 하나이다. 배양을 이용한 전통적인 DST에 추가하여 신속하게 결과를 확인할 수 있는 유전자형 검사법을 적극적으로 활용하여야 하며, 특히 약제내성의 위험인자가 있는 경우에는 더욱 그러하다. 새로운 항결핵약제의 개발, 기존의 타 목적으로 사용하던 약제의 결핵치료제로의 사용, 기존 항결핵약제의 용량의 변경 등과 함께 이러한 약제들을 병합하여 MDR-TB의 치료에 최적화된 표준치료법을 개발하는 것도 매우 중요하다.

중심 단어: 다제내성결핵; 진단; 치료

REFERENCES

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;11:571-576.
2. Joh JS, Lee CH, Lee JE, et al. The interval between initiation of anti-tuberculosis treatment in patients with culture-positive pulmonary tuberculosis and receipt of drug-susceptibility test results. *J Korean Med Sci* 2007;22:26-29.
3. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: World Health Organization, 2008.
4. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165-1174.
5. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:787-792.
6. Lyu J, Kim MN, Song JW, et al. GenoType® MTBDRplus assay detection of drug-resistant tuberculosis in routine practice in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:120-124.
7. Lippincott CK, Miller MB, Van Rie A, Weber DJ, Sena AC, Stout JE. The complexities of Xpert® MTB/RIF interpretation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:273-275.
8. Van Deun A, Aung KJ, Hossain A, et al. Disputed *rpoB* mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:185-190.
9. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MT. Geneva: World Health Organization, 2011.
10. World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: expert group meeting report. Geneva: World Health Organization, 2013.
11. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014.
12. Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003;124:1476-1481.
13. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of

- chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-1518.
14. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1503-1507.
15. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:284-293.
16. Grosset JH, Tyagi S, Almeida DV, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:608-612.
17. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-692.
18. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1001-1007.
19. Yoo JW, Lyu J, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Clinical experience of using clofazimine to treat multidrug-resistant tuberculosis [Correspondence]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1243-1244.
20. Alsaad N, Wilffert B, van Altena R, et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2014;43:884-897.
21. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization, 2011.
22. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:858-864.
23. Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-1082.
24. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris; 2013.
25. Clayden P, Collins S, Daniels C, et al. 2014 pipeline report. HIV, hepatitis C virus (HCV), and tuberculosis (TB). Drugs, diagnostics, vaccines, preventive technologies, research toward a cure, and immune-based and gene therapies in development. HIV i-BASE/Treatment Action Group. London/ New York: 2014.
26. Hwang SS, Kim HR, Kim HJ, et al. Impact of resistance to first-line and injectable drugs on treatment outcomes in MDR-TB. *Eur Respir J* 2009;33:581-585.
27. Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:113-119.
28. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
29. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-1295.
30. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-2405.
31. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-2160.
32. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18:55-64.
33. Uzun M, Erturan Z, Anđ O. Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:164-165.
34. Lew WJ, Park YK, Kim HJ, Chang C, Bai GH, Kim SK. The proportion of rifabutin-susceptible strains among rifampicin-resistant isolates and its specific *rpoB* mutations. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:257-265.
35. Kim BJ, Oh SH, Cho EJ, Park SK. Cross-resistance between rifampicin and rifabutin and its relationship with *rpoB* gene mutations in clinically isolated MDR-TB strains. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:171-179.
36. Yang B, Koga H, Ohno H, et al. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:621-628.
37. Williams DL, Spring L, Collins L, et al. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1853-1857.
38. Jo KW, Ji W, Hong Y, et al. The efficacy of rifabutin for rifabutin-susceptible, multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med* 2013;107:292-297.
39. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:819-831.
40. Sirgel FA, Warren RM, Streicher EM, Victor TC, van Helden PD, Böttger EC. *gyrA* mutations and phenotypic suscepti-

- bility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1088-1093.
41. Xu C, Kreiswirth BN, Sreevatsan S, Musser JM, Drlica K. Fluoroquinolone resistance associated with specific gyrase mutations in clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1996;174:1127-1130.
42. Park YK, Park CH, Koh WJ, et al. Cross resistance of fluoroquinolone drugs on *gyrA* gene mutation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:250-256.
43. Jo KW, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:39-43.
44. Farhat MR, Mitnick CD, Franke MF, et al. Concordance of *Mycobacterium tuberculosis* fluoroquinolone resistance testing: implications for treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:339-341.
45. Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Intern Med* 2011;26: 153-159.