

결핵 및 비결핵항산균 폐질환



전남대 학교 병원
권 용 수

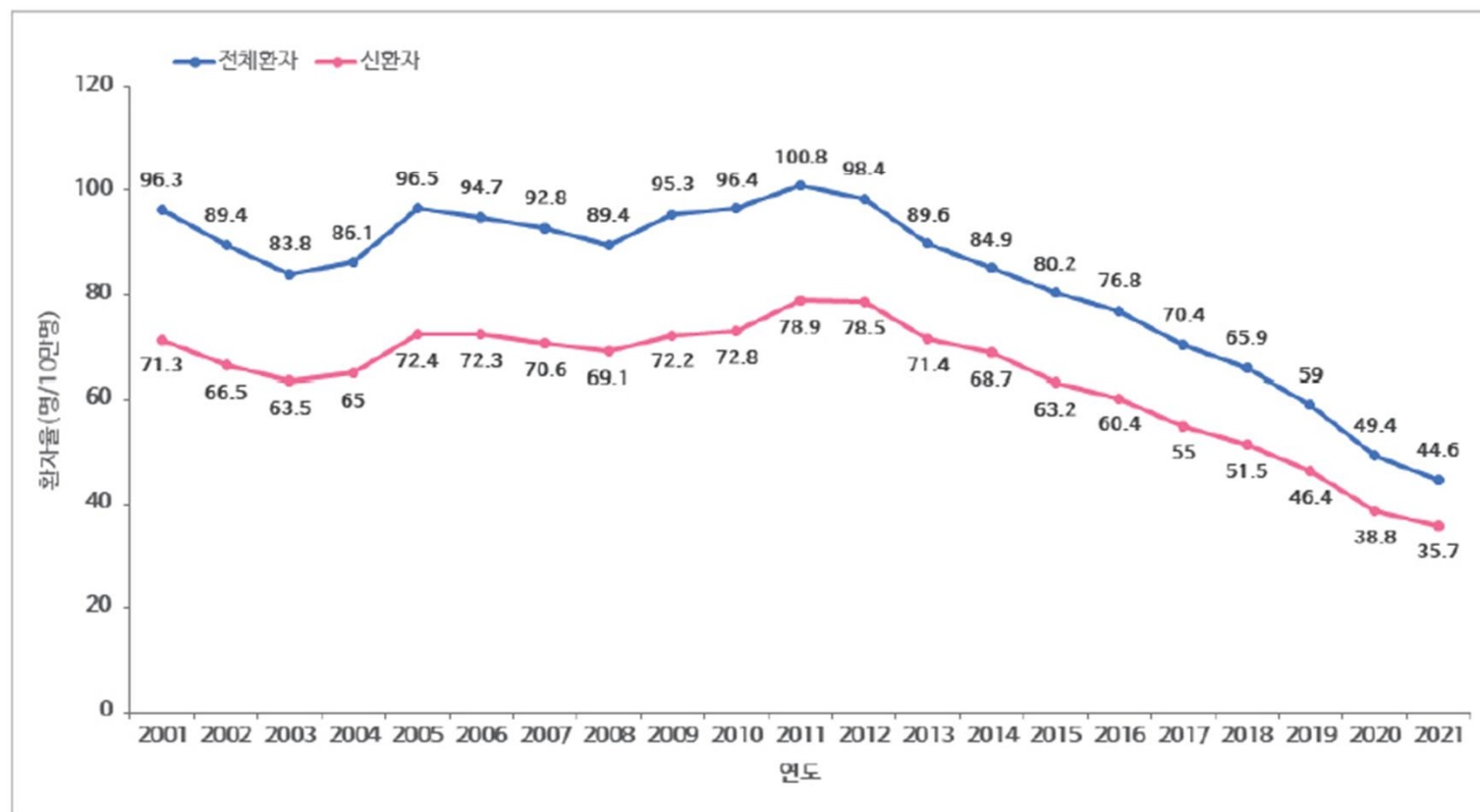
Contents

1. 역학
2. 진단
3. 약물 부작용
4. NTM 치료

Case

- 70세 여자 환자가 6개월 전부터 기침, 가래가 있었다.
- 2개월 전부터 체중 감소와 야간에 미열이 있으면서 땀이 난다고 한다.
- 가래 항산균 펄바른 표본 (AFB smear) 양성이다.
- 진단은?

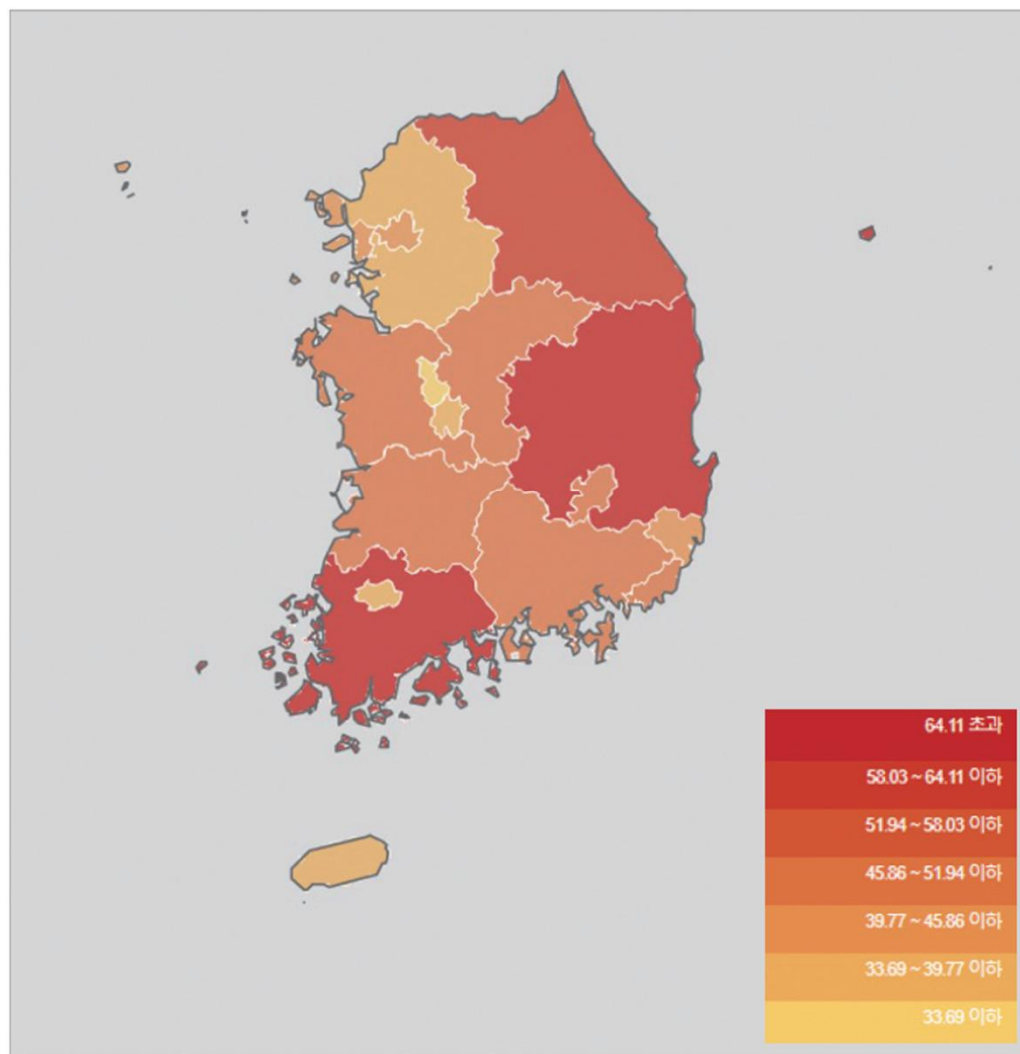
II. 결핵환자 신고추이 2001-2021



[그림 1] 신고 결핵 (신)환자율 2001-2021

결핵환자신고현황연보 2021

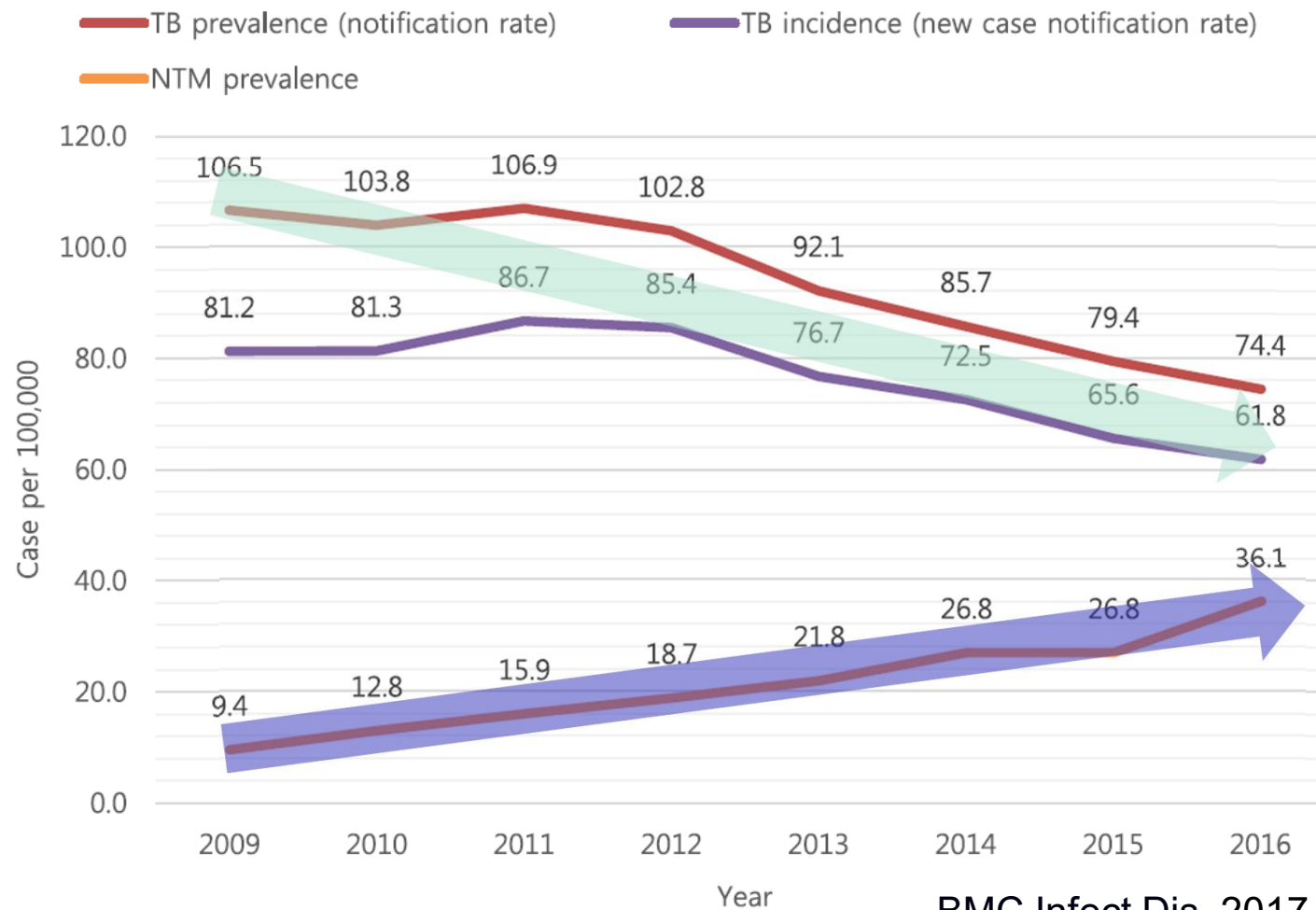
III. 결핵환자 신고현황 2021



[그림 3] 시·도별 신고 결핵 전체 환자율 2021

결핵환자신고현황연보 2021

Prevalence and incidence of TB and NTM in Korea



항산균: **Mycobacteria, acid-fast bacilli (AFB)**

결핵균 (***Mycobacterium tuberculosis complex***)

M. tuberculosis

M. bovis

M. africanum

나병균 (***Mycobacterium leprae***)

비(非)결핵 항산균 (**Nontuberculous mycobacteria, NTM**)

Mycobacteria other than tuberculosis (MOTT)

Atypical mycobacteria

Environmental mycobacteria

Opportunistic mycobacteria

비결핵 항산균: Nontuberculous Mycobacteria (NTM)

- 200 종류 이상의 마이코박테리아가 환경에서 발견되고 있음 (주로 토양 또는 물)
- 성장 속도에 따른 구별
- Slow Growers (> 7days on solid media)
 - *M. avium complex*
 - *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*
- Rapid Growers ($\leq$ 7days)
 - *M. abscessus* group
 - Subspecies *abscessus*
 - Subspecies *massiliense*
 - Subspecies *bolletii*
- *Mycobacterium avium complex* 가 가장 흔하고 *M. abscessus*, *M. kansasii* 가 다음으로 흔하게 폐질환을 일으키고 있음.

Case

- 70세 여자 환자가 6개월 전부터 기침, 가래가 있었다.
- 2개월 전부터 체중 감소와 야간에 미열이 있으면서 땀이 난다고 한다.
- 가래 항산균 펄바른 표본 (AFB smear) 양성이다.
- 진단은?

결핵의 증상

1. 결핵의 증상

권고요약

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

비결핵 항산균 폐질환 증상

결핵과 동일

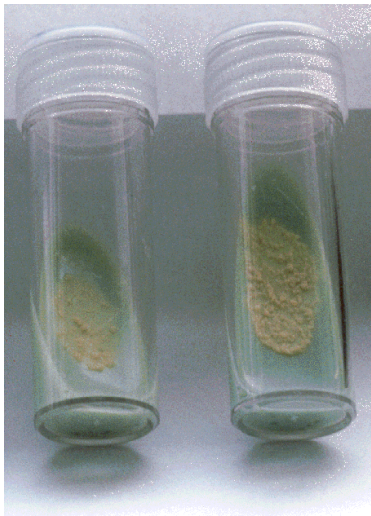
기침, 가래 등 비특이적 증상

전신 쇠약감, 체중감소 및 식욕 감퇴, 발한, 발열

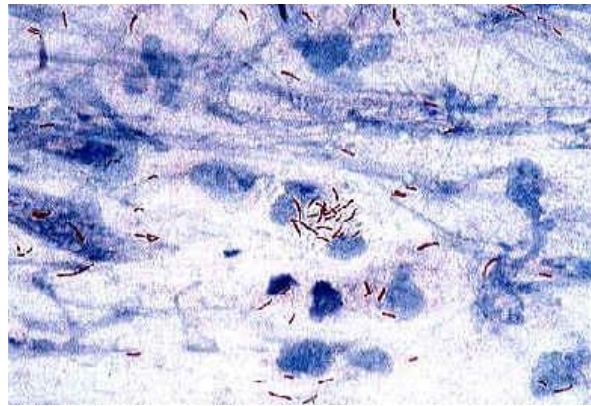
호흡곤란, 객혈

폐결핵의 진단

검사실 진단



sputum culture



sputum AFB smear

영상 진단



chest X-ray

폐결핵의 영상진단

2. 흉부X선 검사

권고요약

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

폐결핵의 영상진단

1. 흉부 전산화 단층촬영

권고요약

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

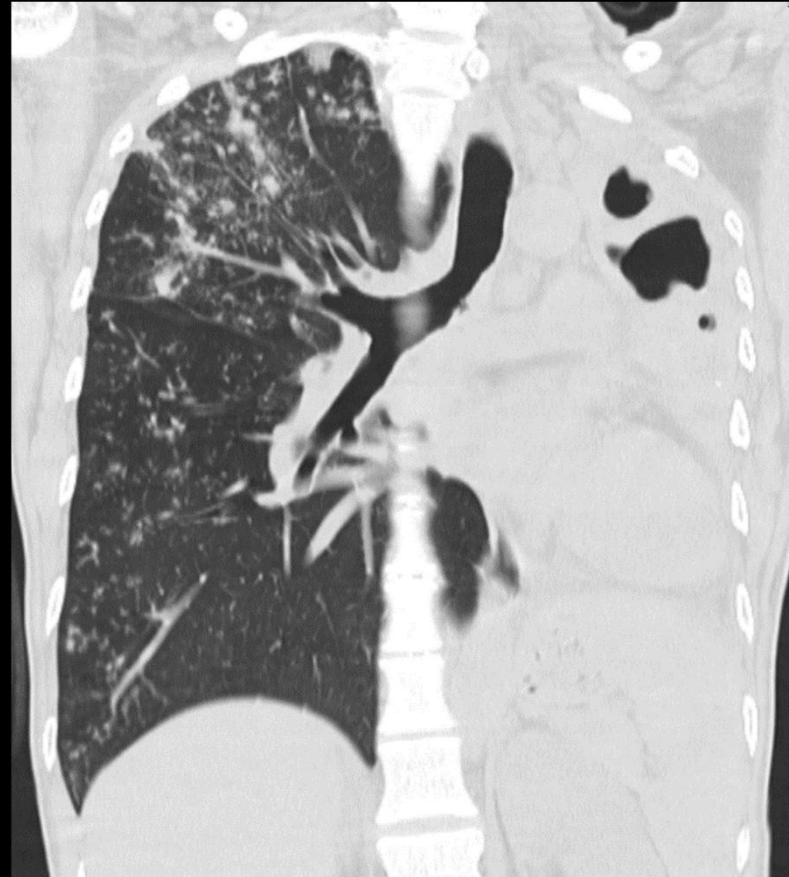
Jun Jun Yeh
Solomon Chih-Cheng Chen
Wen-Bao Teng
Chun-Hsiung Chou
Shih-Peng Hsieh
Tsung-Lung Lee
Ming-Ting Wu

Identifying the most infectious lesions in pulmonary tuberculosis by high-resolution multi-detector computed tomography

Table 2 Comparison of MDCT morphology and CXR findings in patients with smear-positive and smear-negative active PTB

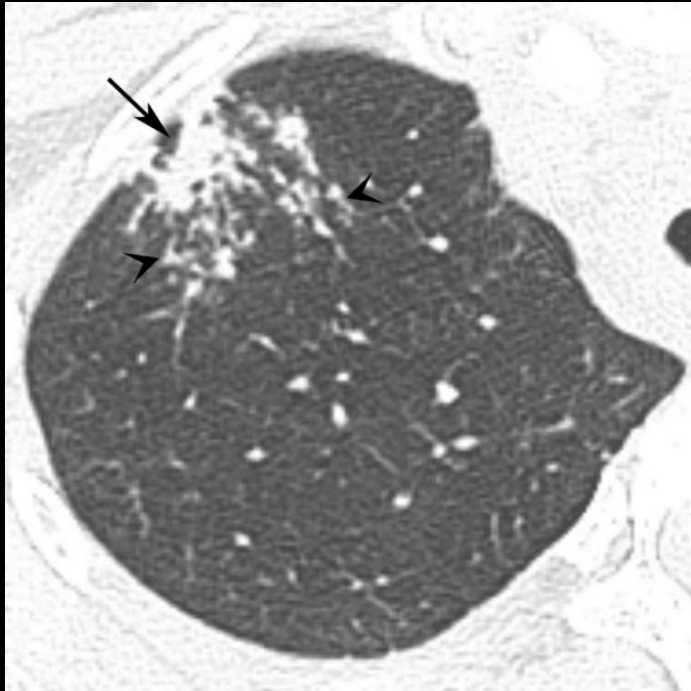
	Smear-positive (n=84)		Smear-negative (n=40)		<i>P</i> for CT ¹	<i>P</i> for CXR ¹
	MDCT morphology	CXR findings	MDCT morphology	CXR findings		
Ground-glass opacity	74 (88.1%)	42 (50.0%) ^b	27 (67.5%)	18 (45.0%) ^b	0.006 ^a	0.602
Consolidation	72 (85.7%)	45 (53.6%) ^b	14 (35.0%)	19 (47.5%)	<0.001 ^a	0.527
Bronchial wall thickening	69 (82.1%)	-	20 (50.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Clusters of nodules	69 (82.1%)	-	10 (25.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Paratracheal adenopathy	56 (66.7%)	-	8 (20.0%)	-	<0.001 ^a	NA
Interlobular-septal thickening	55 (65.4%)	-	18 (45.0%)	-	0.030 ^a	NA
Cavitation	51 (60.7%)	22 (26.2%) ^b	7 (17.5%)	7 (17.5%)	<0.001 ^a	0.285
Tree-in-bud	45 (53.6%)	-	35 (87.5%)	-	<0.001 ^a	NA
Centrilobular nodules	43 (51.2%)	-	35 (87.5%)	-	<0.001 ^a	NA
Calcification	6 (7.1%)	6 (7.1%)	6 (15.0%)	3 (7.5%)	0.199 ²	0.943
Fibrosis	3 (3.6%)	6 (7.1%)	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0.013 ^{a,2}	0.943
Reticular nodular opacities	-	39 (47%)	-	17 (42.5%)	NA	0.681
Patches	-	24 (29%)	-	10 (25.0%)	NA	0.475
Non-nodular	-	45 (54%)	-	21 (52.5%)	NA	0.911
Nodular	-	7 (9.5%)	-	3 (7.5%)	NA	0.711
Mass	-	-	-	-	-	-

F/44



Lt. huge cavity and destructive lung, Rt. micronodules

F/30



Tree in bud appearance with small centrilobular nodules and more large confluent density in RUL apical



Endobronchial lesion, bronchial thickening and enhancement in Rt. main

M/70



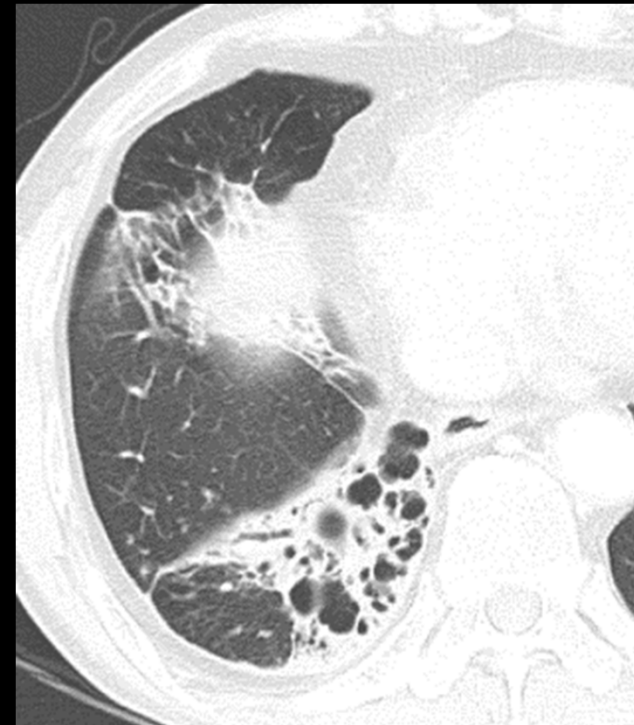
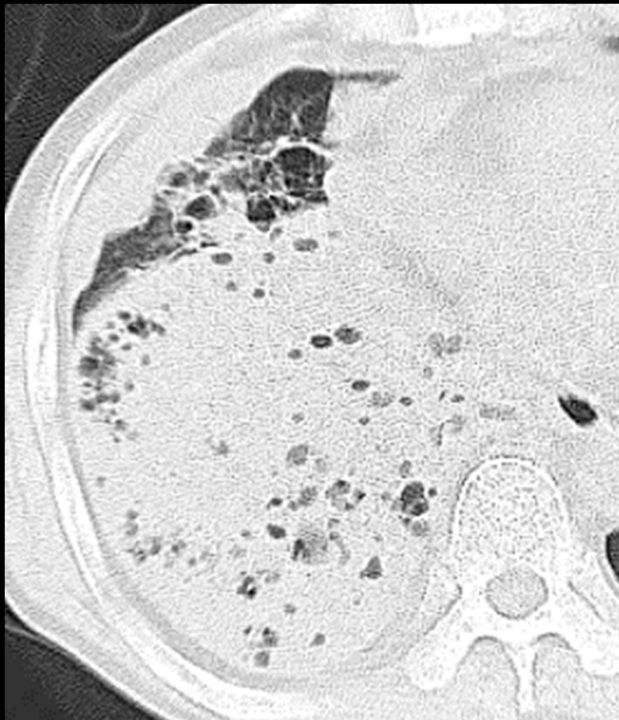
total atelectasis and
consolidation of RML with
internal fluid bronchogram

M/60



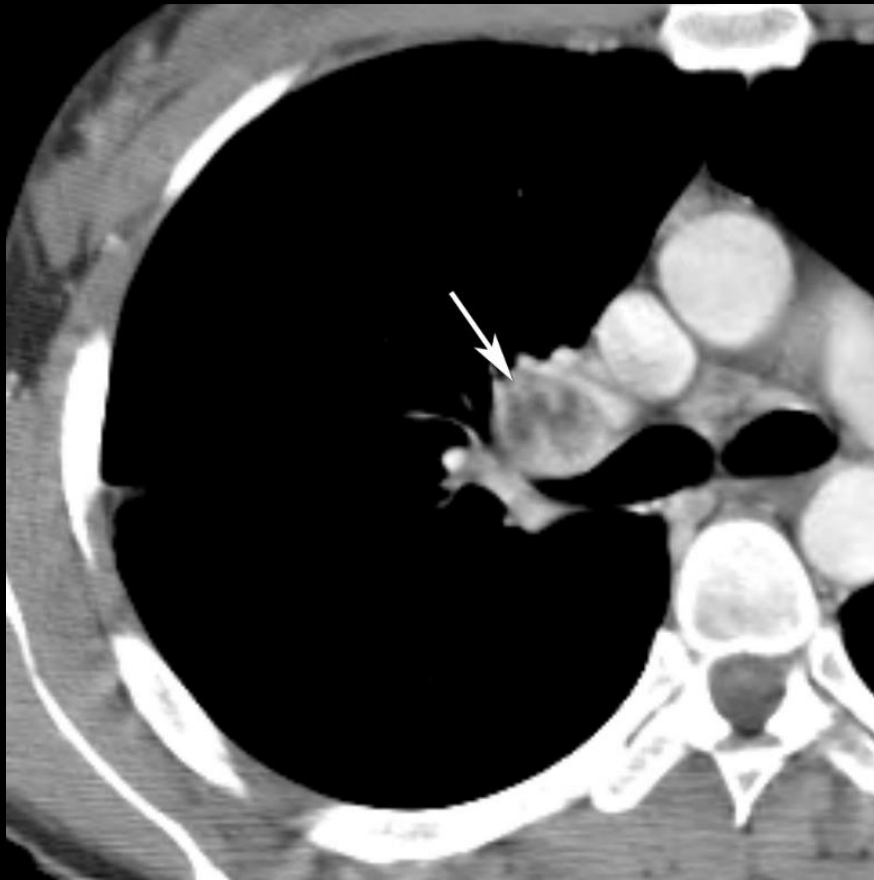
Two tuberculomas with
some internal cavitation in
RLL.

M/60



Total consolidation of RLL and follow up chest CT shows fibrocicatrization with traction bronchiectasis

31/F



Rt. Hilar lymphadenopathy

Table 2. Clinical and Microbiologic Criteria for Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease^a

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	Both Required
and	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Source: Official ATS/IDSA statement [4].

Abbreviation: AFB, acid-fast bacilli; NTM, Nontuberculous mycobacteria.

^aExpert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or when the patient is suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on clinical judgment.

^bWhen 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies).

amination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease should be followed. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on clinical judgment.

2020 ATS/IDSA guidelines for NTM-PD

영상진단:
Cavity,
bronchiectasis,
small nodules

NTM-PD 감별 필요

Fibrocavitary form NTM-PD

중년 이상의 남성

기저 폐질환

비교적 빠른 진행

영상소견으로 결핵과 감별 어려움



NTM-PD 감별 필요

Nodular bronchiectatic form

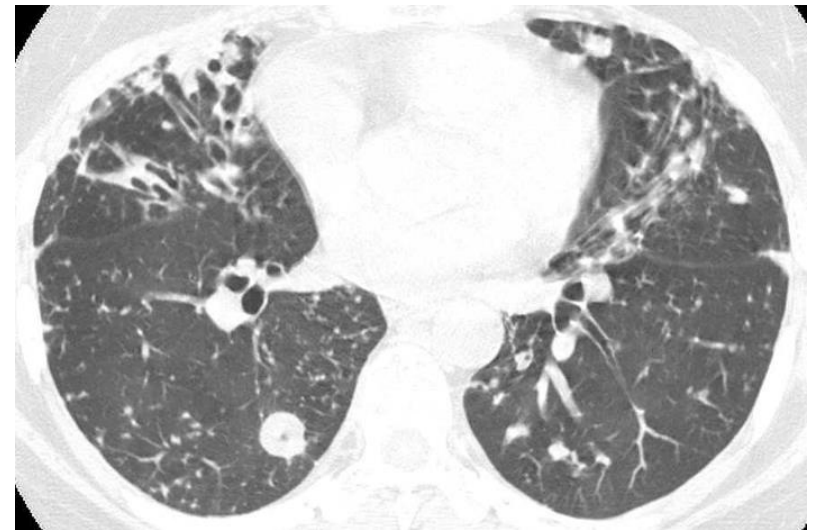
Typical NTM-PD image findings

Micronodules or nodules and bronchiectasis in
RML and LUL lingular

중년 이상의 여성

Lady Windermere syndrome

영상 판독에 NTM으로



Annual incidence of NTM in a single center in Korea

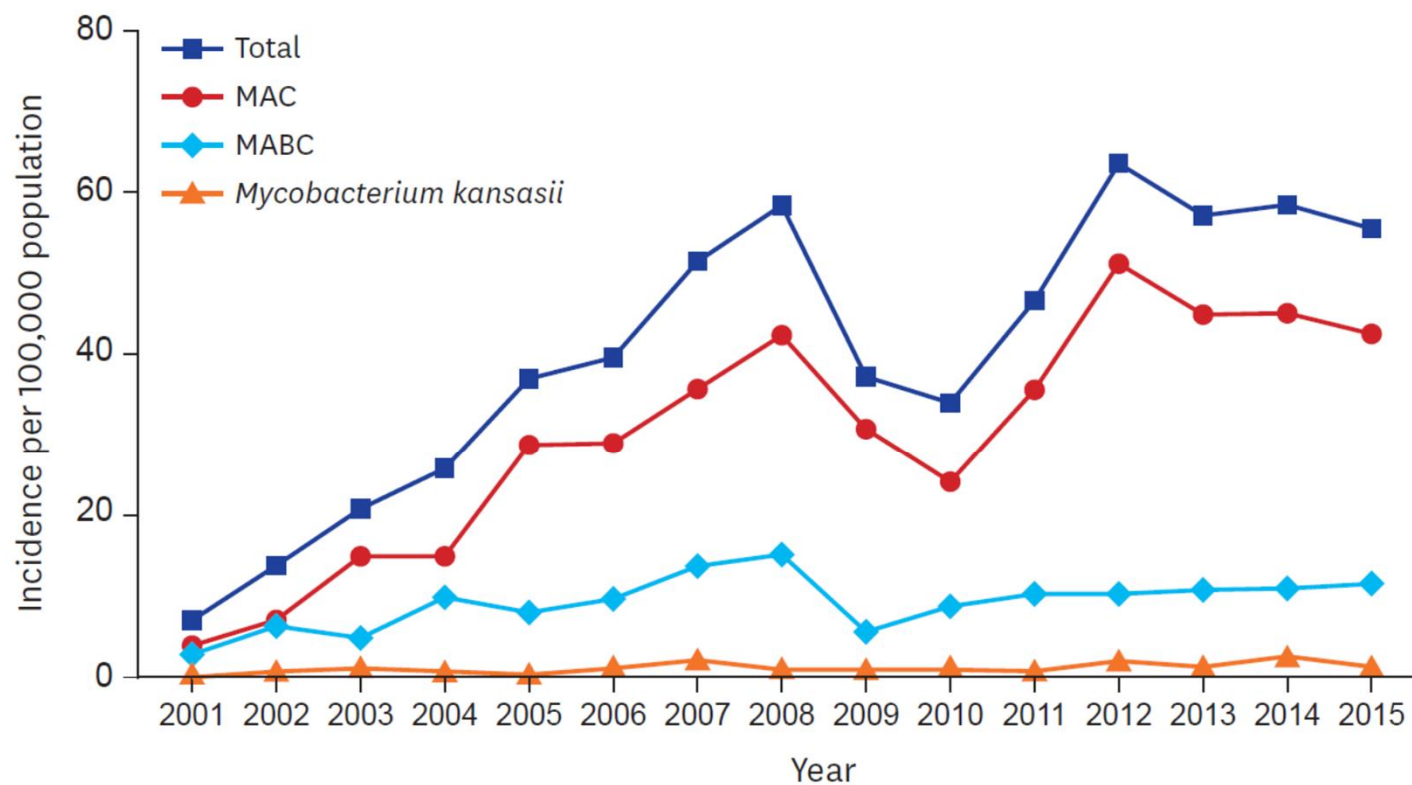
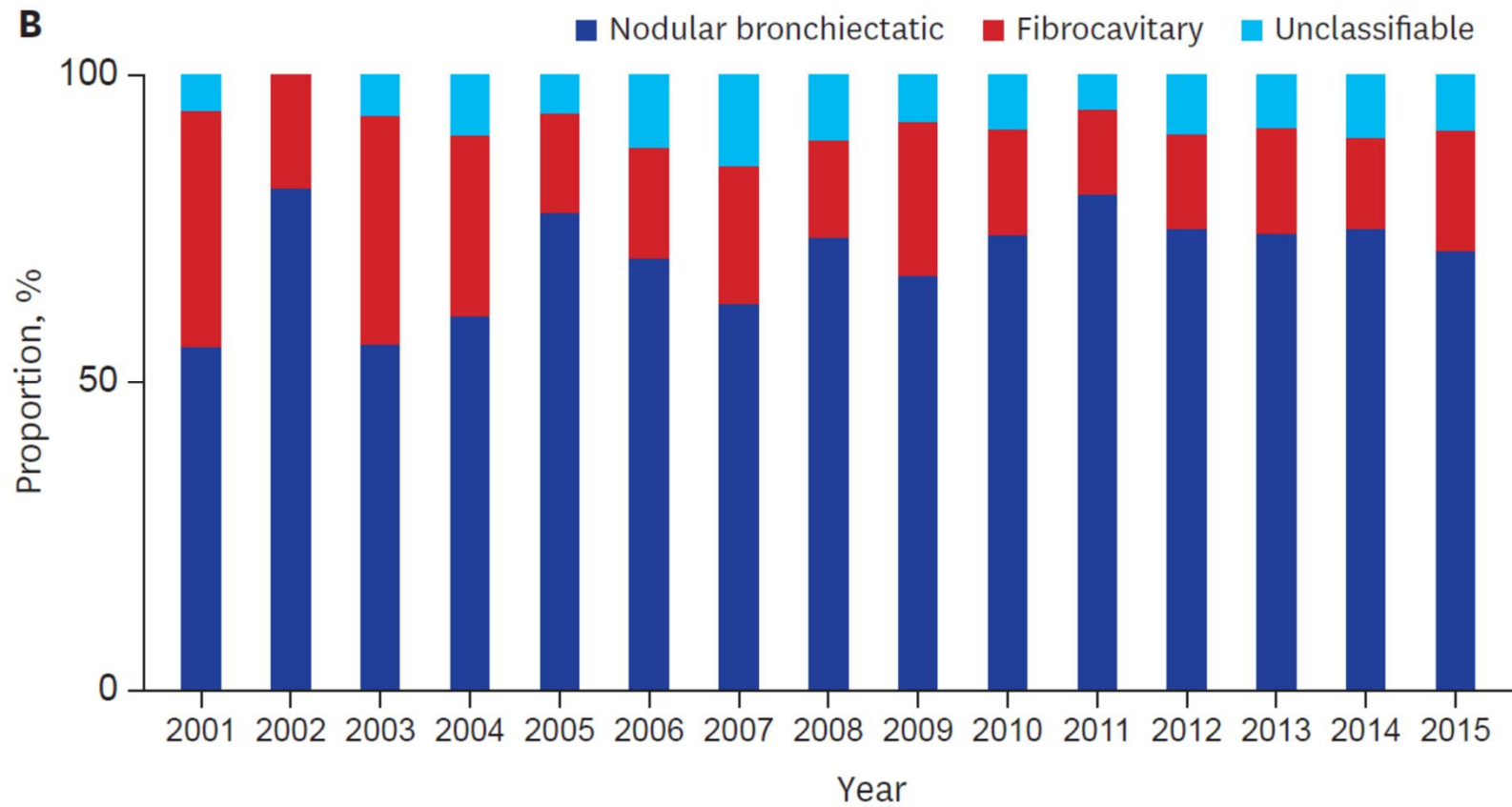


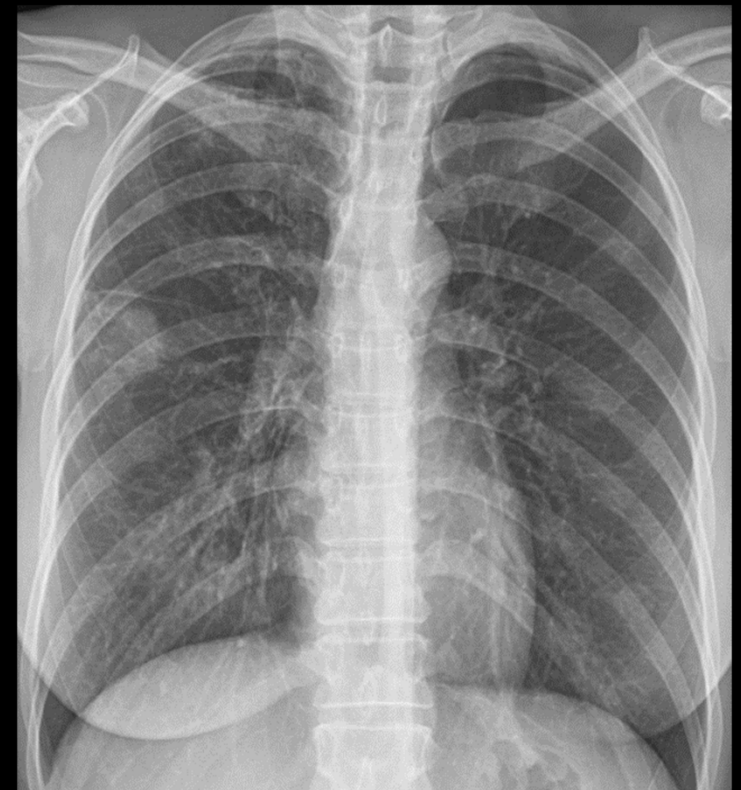
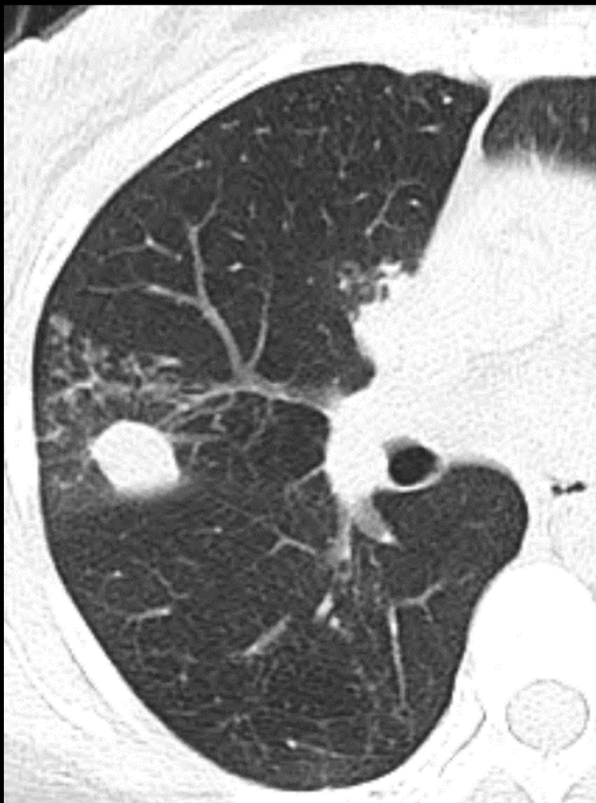
Fig. 1. Annual incidence of nontuberculous mycobacterial lung disease per 100,000 inpatient and outpatient encounters.

MAC = *Mycobacterium avium* complex, MABC = *Mycobacterium abscessus* complex.



NB form: 56% in 2001 to 72% in 2015

40/F, 증상 없이 검진 사진 이상



45/F, 만성 기침, 가래



Table 2. Clinical and Microbiologic Criteria for Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease^a

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	Both Required
and	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Source: Official ATS/IDSA statement [4].

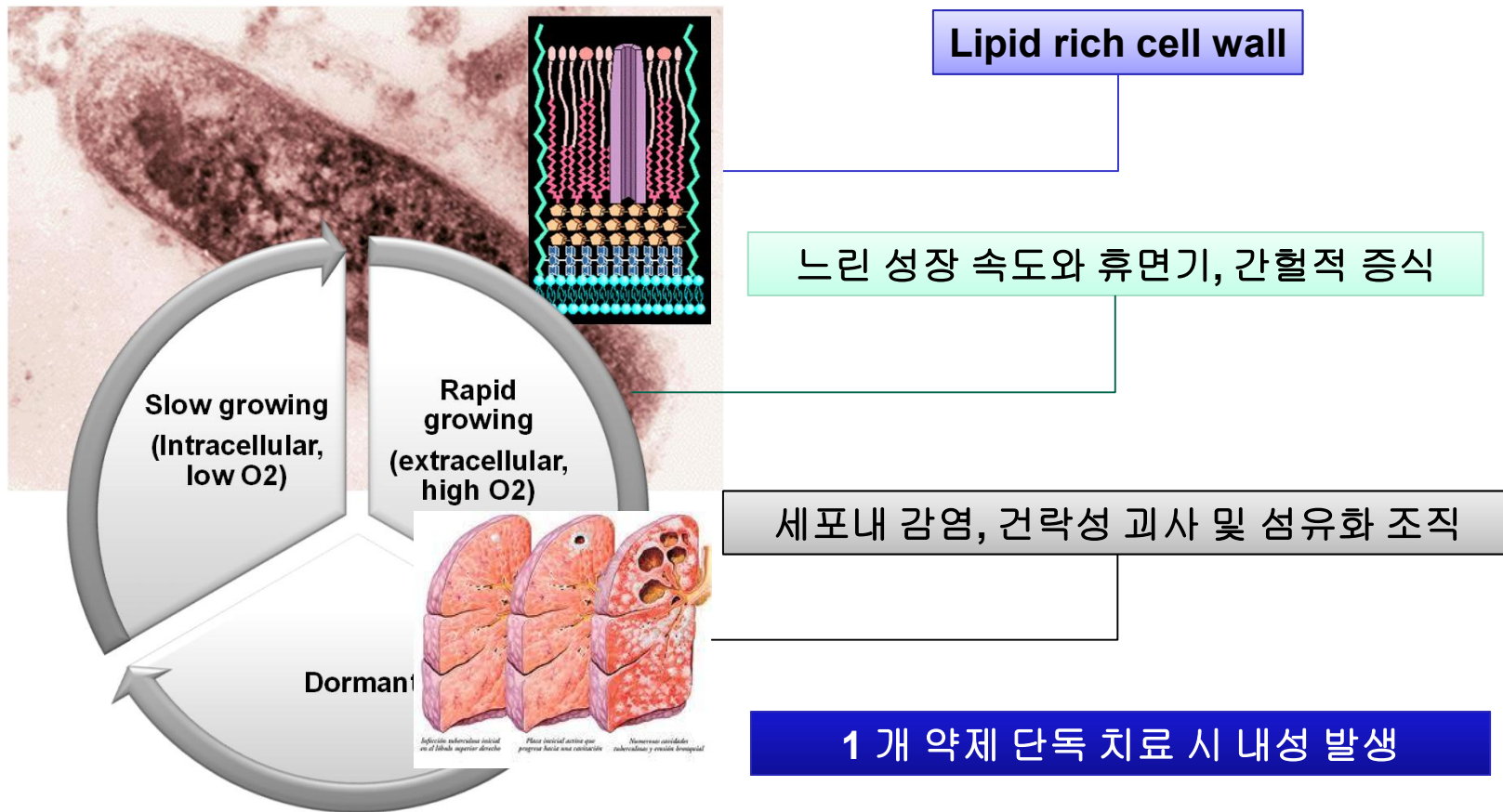
Abbreviation: AFB, acid-fast bacilli; NTM, Nontuberculous mycobacteria.

^aExpert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on the potential risks and benefits of therapy for individual patients.

^bWhen 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.

2020 ATS/IDSA guidelines for NTM-PD

결핵 치료의 어려움



결핵 치료의 원칙

1

- 최소 3제 이상의 항결핵제 병합 요법

2

- 정확한 용량의 항결핵제 투여

3

- 1일 1회 복용

4

- 6개월 이상 장기 투여

초치료 처방

집중치료기(intensive phase): 2개월

유지치료기(maintenance phase): 4개월

2HREZ

초기 **pyrazinamide**를 사용하지 못하는 경우: 총 9개월 치료

DST 결과가 확인된 환자: 유지기 동안 HR로 유지 가능

Case (42/F, 폐결핵)

결핵으로 HREZ 치료 중

4주 후 구역감 악화, 발열과 피부 발진 발생

AST/ALT 224/100 U/L, T-bilirubin 0.9 mg/dL, BUN/Cr 8.7/0.5 mg/dL, WBC 6000 /uL,
eosinophil 16.8%

Patch test → ethambutol +

EMB 에 의한 DRESS syndrome

피부 부작용

피부발진 (Skin rash)

투약 7-14일 후 발생

대부분 항히스타민 등으로 조절 가능

투약 중단 필요 없음

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): drug hypersensitivity syndrome

투약 3주 이후 발생, 원인 약물 재 투약 시는 72시간 이내 증상 발생

두드러기 비슷한 발진

전신증상: 발열, 부종, 림프절종대, 말초혈액 백혈구 이상 (leukocytosis, eosinophilia and/or atypical lymphocytosis), 간독성

신장염, 췌장염, 폐렴, 심근염 등은 드물게 발생

Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

전신홍반성 발진 및 점막 출혈, 발열

DRESS 와 SJS/TEN은 즉시 결핵약 중단

간독성

원인약물: **Z, H, Pto, PAS**

위험인자- 고령,알코올중독, 간염의 기왕력 등

간독성 확인을 위한 간기능 검사는 **ALT**가 **AST** 보다 정확함

무증상 간염-일반 환자의 **20%**에서 발생, **ALT**가 정상 상한치의 **5배**이하인 경우 항결핵약을 유지하며 관찰.

증상의 유무와 관계없이 **ALT**가 정상 상한치의 **5배** 이상 증가하거나 간염의 증상이 동반되면서 정상 상한치의 **3배** 이상 증가한 경우에는 즉시 간독성이 있는 항결핵제들의 투여를 중단

간손상의 다른 원인이 있을 가능성을 배제필요: **A형, B형, C형** 간염 바이러스 검사, 간독성을 유발할 수 있는 다른 약제 복용력, 특히 음주력이나 한약제의 복용 여부 등을 확인

시신경염

원인 약물: E, Lzd

증상: 양측성 중심 시력 감소, 색맹, 시야 변화, 아른거림

용량에 비례하여 발생

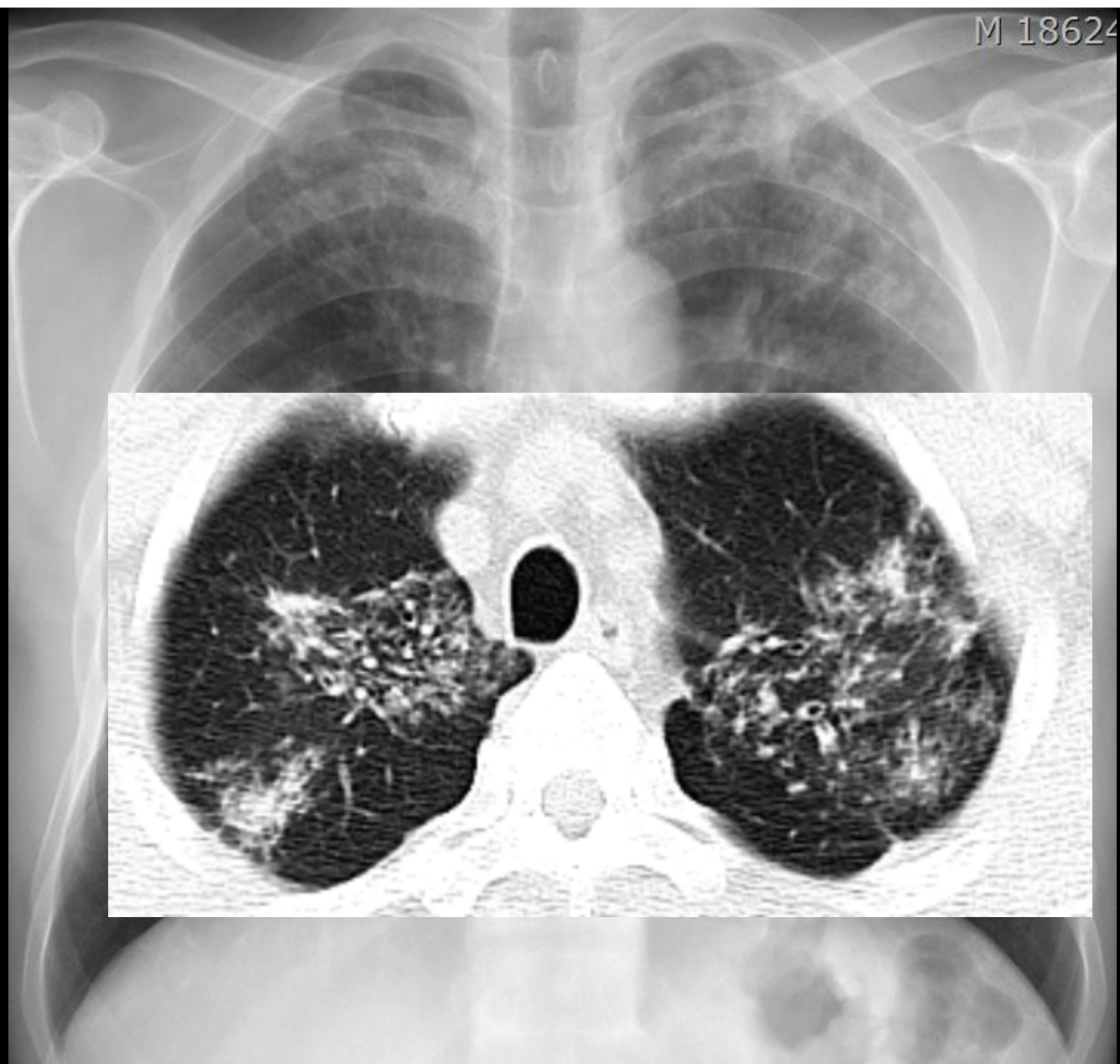
증상 발생시 안검사 필요

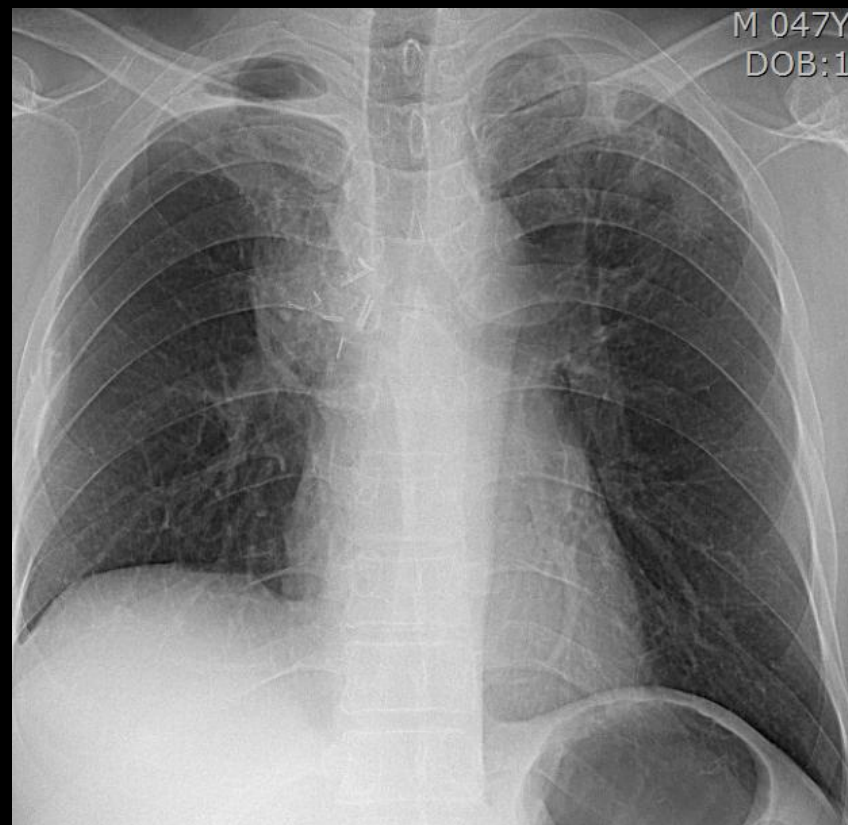
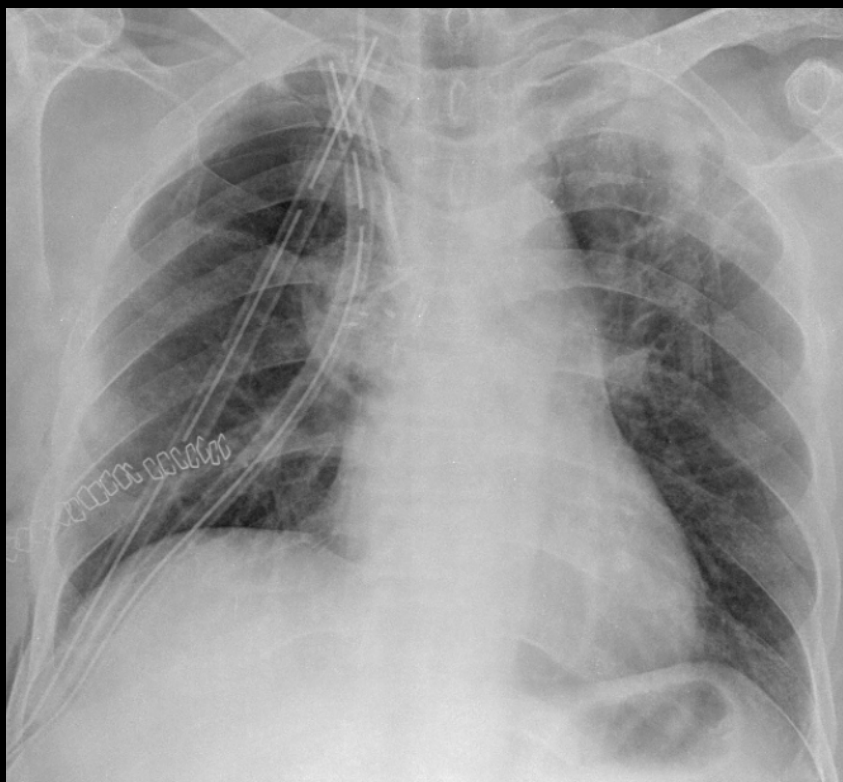
치료: 원인 약물 중단 후 서서히 회복

비가역적 시력 장애도 가능

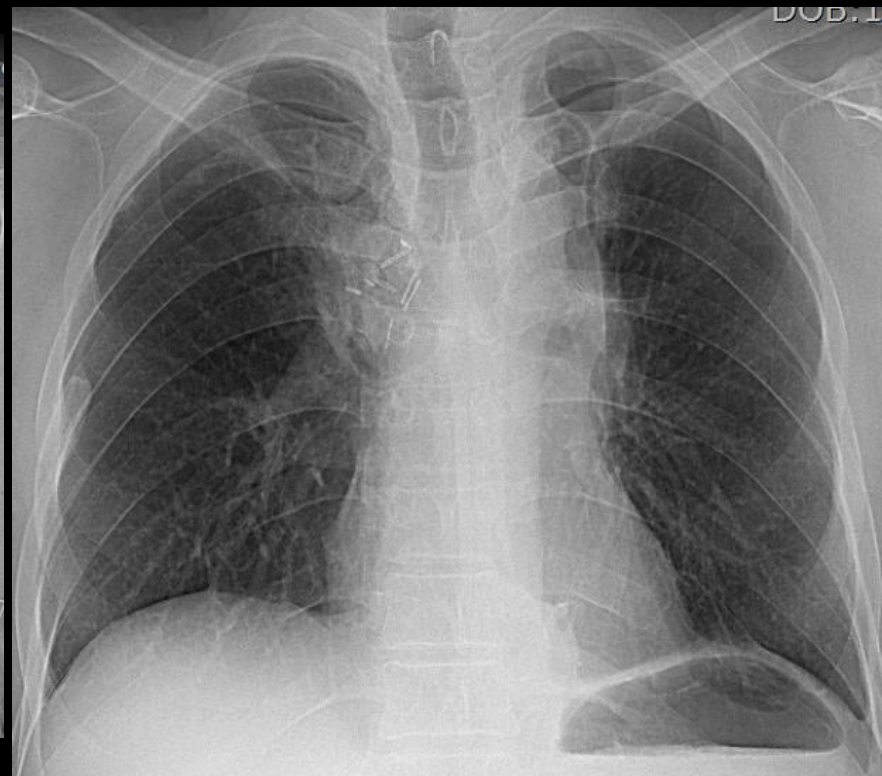
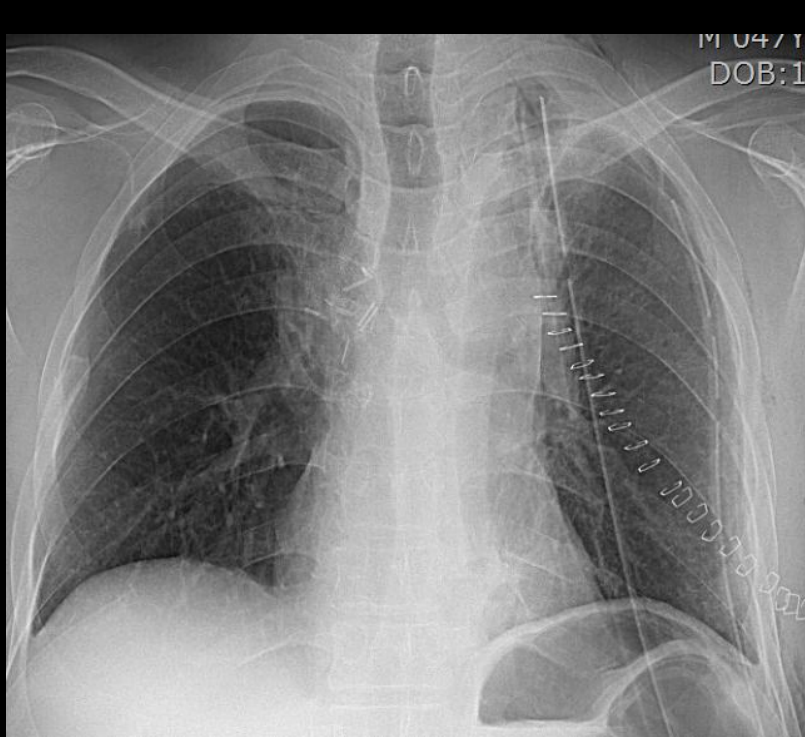
Case, 50/M

- 배양 양성 폐결핵으로 2010년7월8일 부터 HREZ 투약 시작 8월14일 부터 skin rash, drug induced hepatitis, ARF, shock 발생함.
- AST/ALT 2470/800
- Hemodialysis
- Ulcer perforation 으로 2010년8월25일 op
- 2010년9월14일 부터 CS, PTH, PAS 투여 다시 skin rash 발생함.





투약 불가능하다고 판단하고 전남대학교 흉부외과로 전원
2011.4.27 RUL lobectomy



- 2011.7.6 LUL lobectomy

2011년
DST
HREZ
2011년
이후
2012년

AFB sensitivity

보험코드: 나406 B4064

◆ AFB culture 결과

◆ 약제 감수성 검사 결과

※ 대조배지상 발육정도 ++

약제명	절대농도 ($\mu\text{g/mL}$)	균발육정도	판정결과	약제명	절대농도 ($\mu\text{g/mL}$)	균발육정도	판정결과
INH	0.2	-	S	TH	40.0	-	S
RMP	40.0	-	S	CS	30.0	-	S
SM	10.0	-	S	OFLX	2.0	-	S
EMB	2.0	-	S	PAS	1.0	-	S
KM	40.0	-	S	CPM	40.0	-	S
RBT	20.0	-	S	MXF	2.0	-	S
AMK	40.0	-	S	LFX	2.0	-	S

Pyrazinamidase Test (S)

※S: 감수성, R: 내성

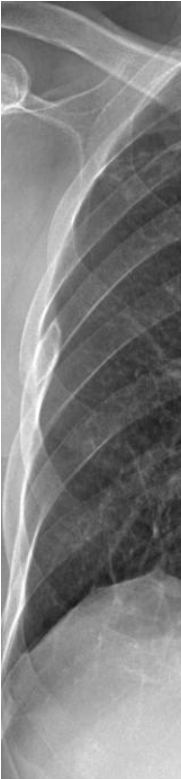
균발육표시법 -, No Growth; +, ≤ 100 ; ++, 101-200; +++, 201-500 colonies; +++, +++이상응합발육

◆ 결핵균 감별검사: *Mycobacterium tuberculosis*

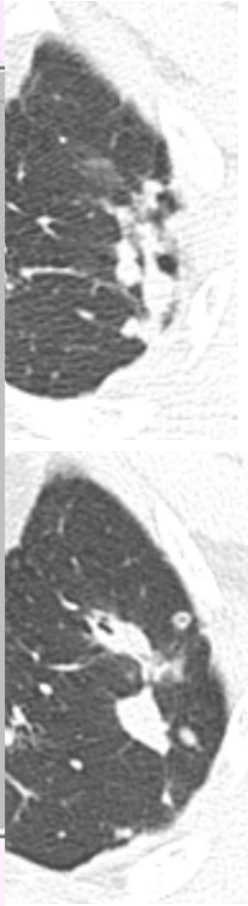
M 186
DOB:1964-



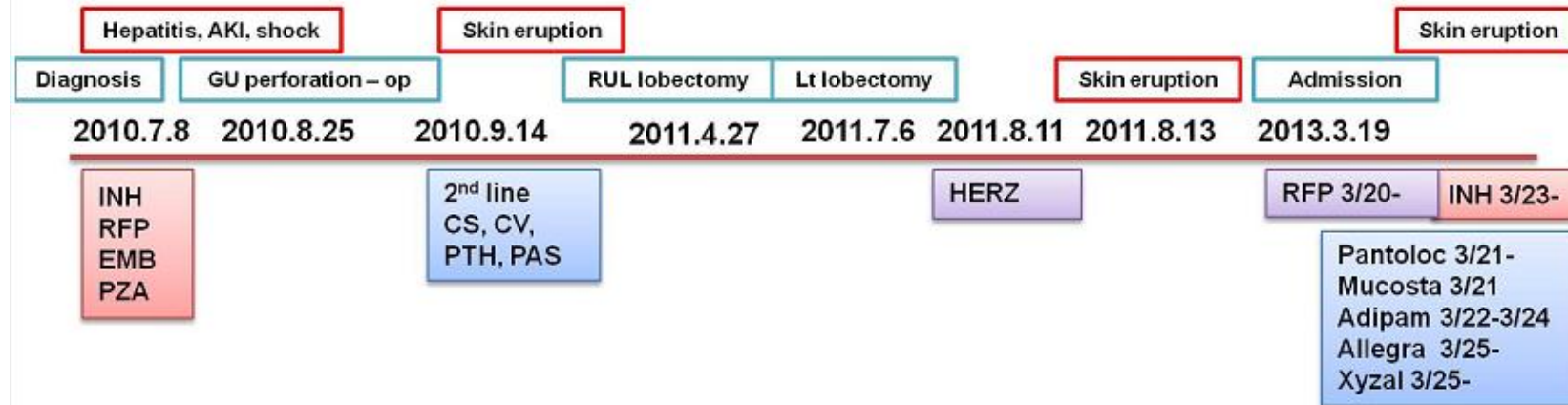
- TTNB 협진 하였으나 경과 관찰 권유받아 객담검사 하면서 외래 추적
- 2013년3월18일 흉부 CT에서 악화 소견있어 입원해서 결핵약 투약 다시 시작 하기로 함.



처방일	접수일	처방명	검체	균명
0130330	13.04.01	Respiratory culture (Sputum)	1602	Some gram positive cocci
0130330	13.04.01	TB culture (Sputum)	1602	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0130329	13.03.29	TB culture (Sputum)	2188	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0130327	13.03.27	Blood culture(Sterile blood anti -)	4401	No growth after 5 days
0130327	13.03.27	Blood culture(Sterile blood anti -)	4402	No growth after 5 days
0130324	13.03.25	Respiratory culture (Sputum)	626	Few gram positive cocci & gram negativ
0130324	13.03.25	TB culture (Sputum)	626	M.tuberculosis complex(includes M.afri
0130323	13.03.25	Respiratory culture (Sputum)	814	Few gram positive cocci & gram negativ
0130323	13.03.25	TB culture (Sputum)	814	M.tuberculosis complex(includes M.afri
0130325	13.03.25	Respiratory culture (Sputum)	1235	Some gram positive cocci
0130325	13.03.25	TB culture (Sputum)	1235	M.tuberculosis complex(includes M.afri
0130322	13.03.25	Respiratory culture (Sputum)	2718	Few gram positive cocci
0130322	13.03.25	TB culture (Sputum)	2718	M.tuberculosis complex(includes M.afri
0130321	13.03.21	Respiratory culture (Sputum)	744	Some gram positive cocci
0130321	13.03.21	TB culture (Sputum)	744	M.tuberculosis complex(includes M.afri
0130320	13.03.20	Respiratory culture (Sputum)	349	Few gram positive cocci & gram negativ
0130320	13.03.20	TB culture (Sputum)	349	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0130319	13.03.20	Respiratory culture (Sputum)	5029	Few gram positive cocci & gram negativ
0130319	13.03.20	TB culture (Sputum)	5029	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0130318	13.03.18	TB culture (Sputum)	5289	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0121217	12.12.17	TB culture (Sputum)	5413	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0120716	12.07.16	TB culture (Sputum)	4748	No Acid fast bacilli isolated in broth and
0120605	12.06.05	Respiratory culture (Sputum)	2676	Few gram positive cocci & gram negativ
0120605	12.06.05	TB culture (Sputum)	2676	No Acid fast bacilli isolated in broth and



Medication & ADR diagram



3/20 RFP 150mg
 3/21 RFP 300mg
 3/22 RFP 600mg
 3/23~24 RFP 600mg + INH 100mg
 3/25~28 RFP 600mg + INH 300mg

원인약: INH, PZA 추가 시 rash → RE, moxifloxacin

2014년 1월 15일까지 투약 완료. 2014.6.9일 외래 방문, 재발 확인 안됨

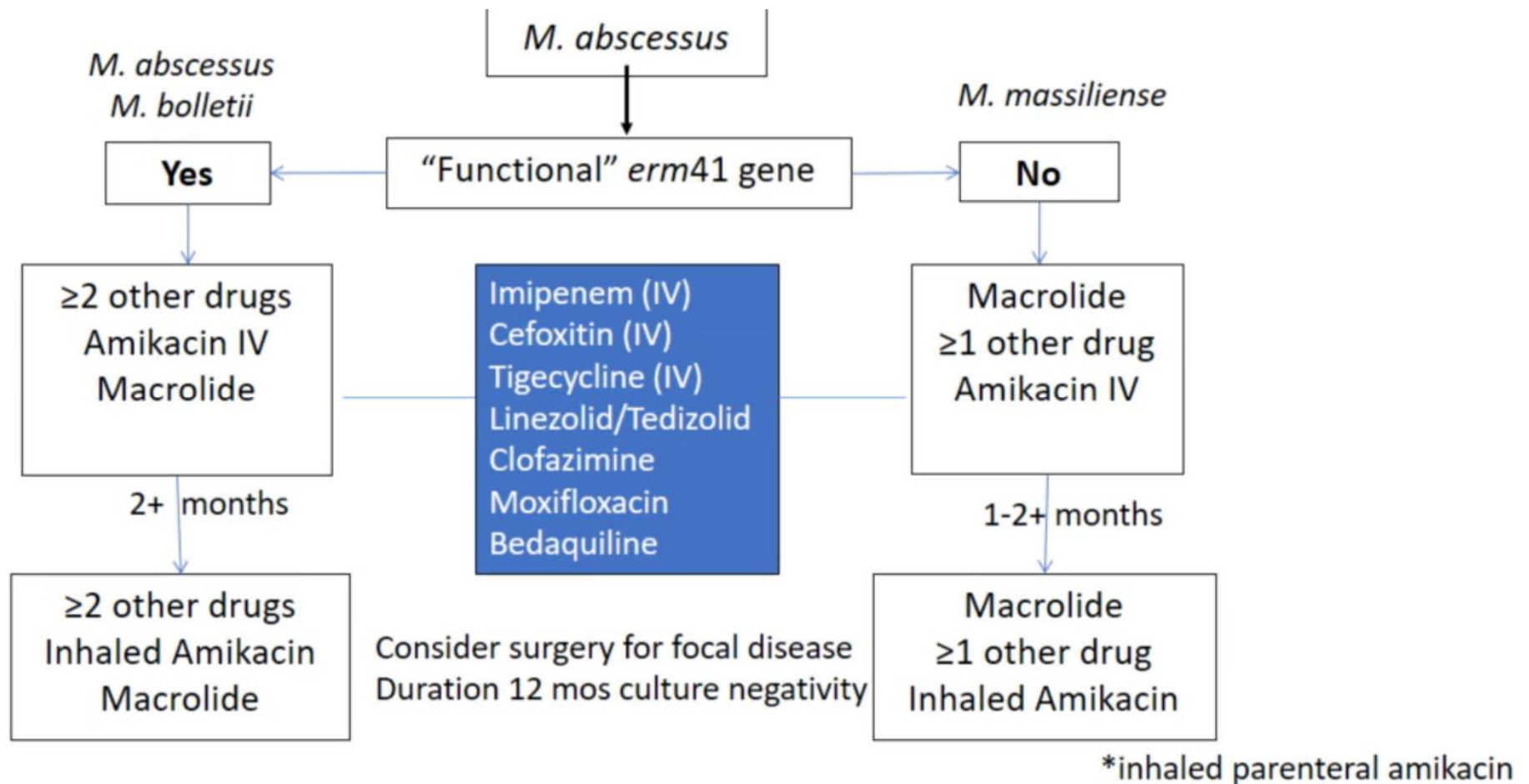
Treatment of MAC

Table 2. Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease

Indications	Regimen	Duration of therapy
Non-cavitary nodular bronchiectatic form	Azithromycin 500 mg tiw or clarithromycin 1,000 mg tiw and rifampin 600 mg tiw and ethambutol 25 mg/kg tiw	12 Months beyond sputum culture conversion to negative
Fibrocavitary form or cavitary nodular bronchiectatic form	Azithromycin 250–500 mg daily or clarithromycin 1000 mg daily and rifampin 450–600 mg daily and ethambutol 15 mg/kg daily and/or amikacin 15 mg/kg IV or IM tiw	12 Months beyond sputum culture conversion to negative
Macrolide-resistant	Rifampin 450–600 mg daily and ethambutol 15 mg/kg daily and/or moxifloxacin 400 mg daily and/or clofazimine 100 mg daily and/or inhaled amikacin and/or bedaquiline	12 Months beyond sputum culture conversion to negative

tiw: three times weekly; IV: intravenous injection; IM: intramuscular injection.

Treatment of *M. abscessus* complex



NTM 치료는 언제?

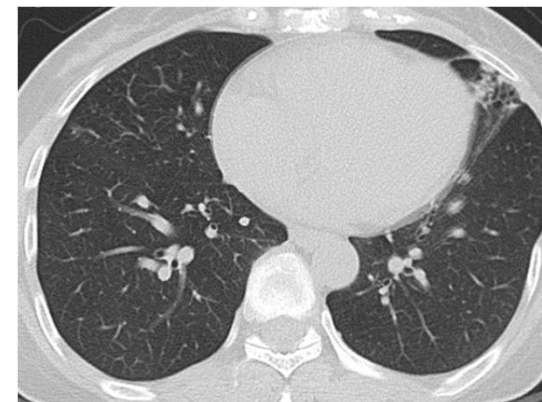
- 2007년9월19일 검진 사진 이상으로 내원. 증상없음
- 객담없어 검사 못함, TST: 10mm
- 2008.4.18 증상 없음
- 2009.5.19 증상 없음 f/u loss
- 2016.6.17 증상 없이 인근병원에서 검사



2007.9.3



2008.4.18



2009.5.19



2016.6.17

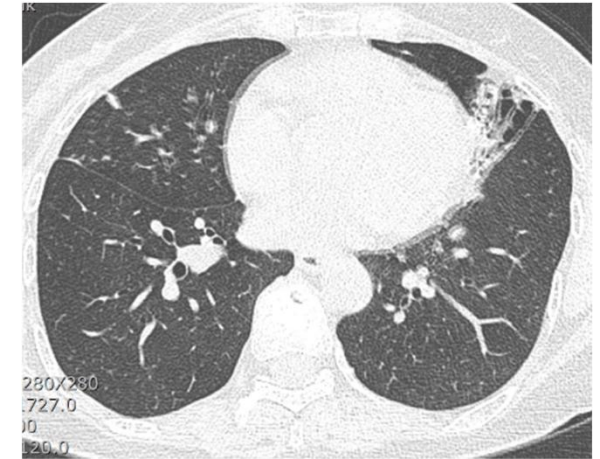
A) r/o NTM > or focal pn - new lesion 으로 판단됨. so 적극적 (bronchoscopy for bacteriologic & tissue diagnosis 등) 으로 검사 진행이 필요할듯함 설명 드림- 친척: 아산병원 영상의학과 근무중- 더 상의해서 내원하실것.

p) 상기 검사 진행 or regular f/u etc - optional method 설명드릴.

- 2020.2.17 전남대병원
전원. 2주전부터 기침,
가래 있음. 객담검사:
AFB-, C: NTM
- 2020.2.18 기관지내시
경. C: NTM
- 기관지내시경 후 3세대
세팔로스포린 1주일 투
약 → 증상 호전됨.
- 2021.7.19 증상 없음
- 2023.3.6 증상 없음



2020.2.14



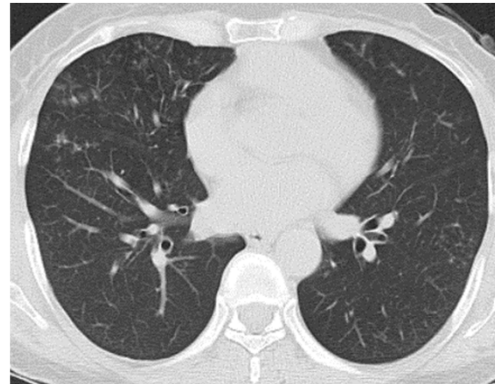
2021.7.19



2023.3.6

NTM 치료는 언제?

- 66/F
- 2017년 유방암 수술 받으러 입원했다가 결핵 있다고 듣고 1주일 늦추고 수술 받음.
- 당시 sputum AFB, TB-PCR 음성
- 2019.12.23 증상없이 흉부 CT 악화 전원
- 2019.12.24 기관지내시경
- NTM 배양 → M.intracellulare
- 2023.3.15 증상 없음.



2017.10.14



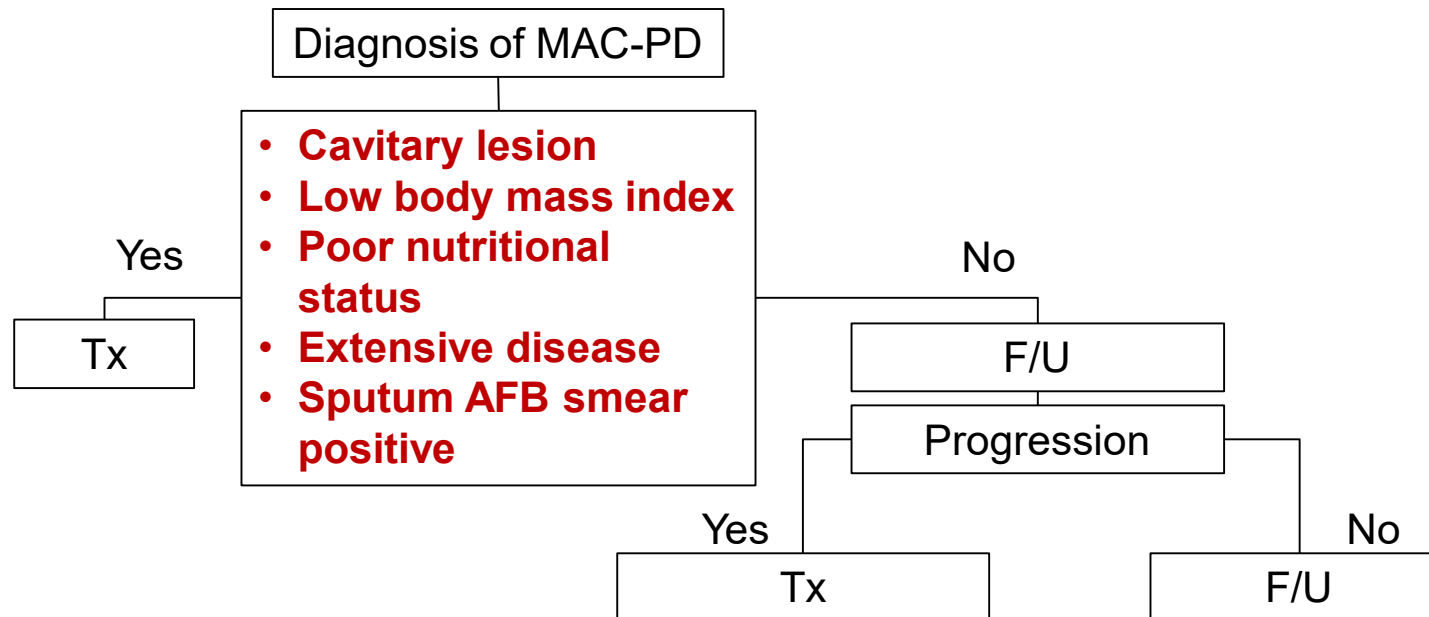
2019.11.19



2023.3.15

Natural course of NTM-PD

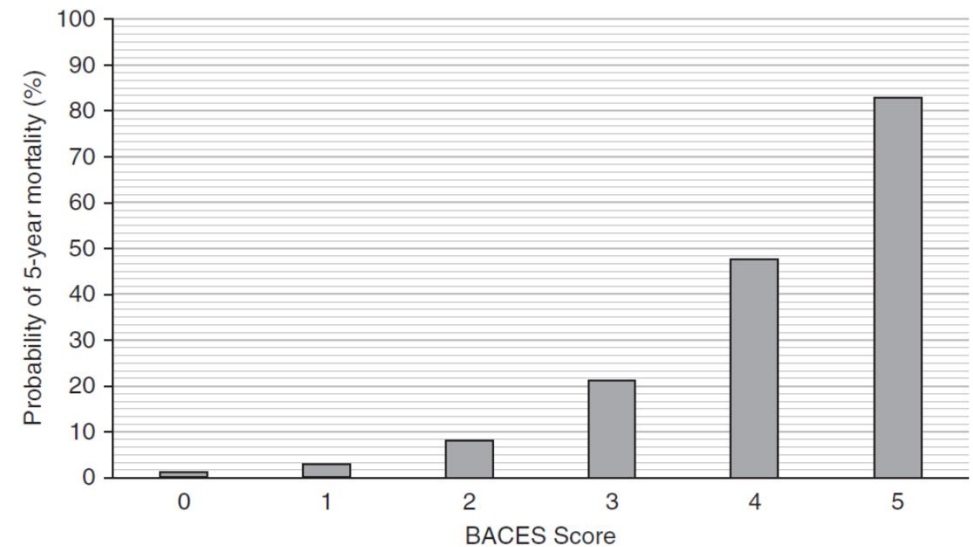
- 40-60% of MAC-PD remain stable without progression for several years
- 40-50% of MAC-PD achieved spontaneous culture conversion without treatment



Base score

- **Predictors of mortality**
- **B**MI <18.5 kg/m²
- **A**ge >65 years
- Presence of **C**avitary lung disease
- Elevated **E**SR
- Male **S**ex (BACES score).

Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 230



Summary

- 최근 결핵의 유병률이 감소하고 비결핵항산균 폐질환의 유병률이 증가하고 있다.
- 폐결핵과 비결핵항산균 폐질환은 증상과 흉부 엑스선, 흉부 CT, AFB smear로는 구별할 수 없다.
- 결핵과 비결핵항산균은 장기간 약물 투여가 필요해서 부작용에 대한 충분한 이해와 관리가 필요하다.
- 비결핵항산균 폐질환은 진단 하였다고 바로 치료할 필요는 없다.