

호흡기 감염질환

전북대학교병원 권역호흡기전문질환센터
호흡기 알레르기내과
내과계 중환자실

박 승 용

감염병의 전파경로

분류	내용
접촉 전파	직접접촉, 간접접촉
비말 전파	비말이 기침, 재채기를 통해 전파되거나 다른 물건의 표면에 묻어 있다가 접촉되어 전파
공기 전파	비말보다 더 작은 비말핵이 공기 중에 떠다니다가 호흡기에 침입하여 전파
매개생물 전파	모기, 진드기, 쥐 등 생물이 매개하여 전파
매개물 전파	오염된 기구, 물, 물건, 음식 등 무생물이 매개하여 전파

병원체가 감염원에서 숙주에게 도달하는 전파 경로는 병원체의 종류에 따라 다르다.

병원체는 여러 가지 경로로 전파가 가능하고, 동일한 병원체가 한 가지 이상의 경로를 통해서 전파될 수 있다.

접촉전파(contact transmission)

의료관련감염의 가장 중요하고 빈도가 잦음

전파수단	접촉의 특성	전파의 종류	질병
직접전파	직접접촉	피부접촉	피부탄저, 단순포진 등
		점막접촉	임질, 매독 등
		수직감염	선천매독, 선천HIV 감염증 등
		교상	공수병 등
간접전파	간접접촉	비말	인플루엔자, 홍역 등
	무생물 매개 전파	생물매개	콜레라, 장피부스, A형 간염 등
		수인성	콜레라, 장피부스, A형 간염 등
		공기매개	수두, 결핵 등
		개달물	세균성 이질 등
	생물 매개 전파	기계적 전파	세균성 이질, 살모넬라 등
		생물학적 전파	말라리아, 일본뇌염, 황열 등

1. 직접접촉전파

미생물이 분리되는 환자의 신체에 직접 접촉시

2. 간접접촉전파

오염된 기구나 장갑, 드레싱 등 오염된 물체와 접촉시



비말전파(Droplet transmission)

- 비말전파

- 5 μ m를 초과하는 입자들이 기침, 재채기, 대화, 기관지 흡인, 기관지내 시경과 같은 처치시 발생하여 비강 또는 구강 점막에 튀어 전파되는 경우.
- 발생한 비말은 3피트(=0.91m)이내에서 이동 가능함.



대화 거리

- **친밀 거리(45cm 미만)**

- 매우 개인적인 거리로 연인, 부모, 배우자, 자녀, 친한 친구간에

- **개인적 거리(45cm-1.2m)**

- 회식, 사교 모임 등 어느정도 친분이 있는 경우

- **사회적 거리(1.2m-3.6m)**

- 택배원, 배관공, 처음 만난 사람 등 낯선 사람과의 거리

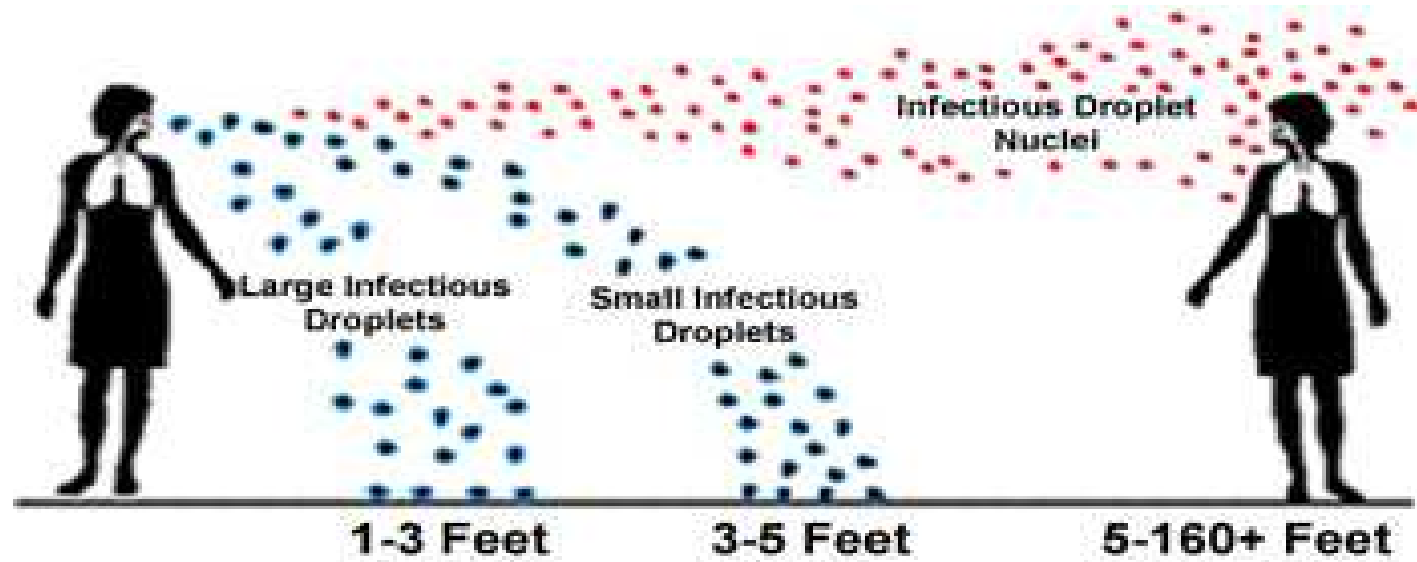
- **공공 거리(3.6m-가시청)**

- 대규모 군중을 대상으로 연설

공기전파(Air-borne transmission)

- 공기전파

- 미생물을 포함한 5 μ m 이하의 작은 입자들이 공기중에 떠다닐 때 이를 흡입해서 전파되는 경우
- 공기전파를 하는 미생물은 기류를 타고 먼 거리까지 이동 가능함.



Influenza

신종 influenza & 조류 influenza

독감(influenza or “Flu”)

	독감	감기
원인 미생물	인플루엔자 A, B형	200종류 이상의 바이러스
잠복기	1-7일	1-4일
증세	고열, 두통, 오한, 근육통, 관절통, 피로감, 콧물, 기침, 인후통, 구토, 설사	두통, 미열, 콧물, 코막힘, 기침, 재채기, 인후통
합병증	폐렴, 천식 악화	부비동염, 중이염
치료	항바이러스제, 해열 진통제, 기침 억제제 등 대증 치료	항바이러스제, 해열 진통제, 기침 억제제 등 대증 치료
예방	예방 접종, 개인 위생	개인 위생

‘독감’이라고 하여 ‘독한 감기’로 생각하기 쉽지만, 상기도 감염증인 ‘감기’와는 원인 바이러스부터 임상 증상, 예후까지 엄연한 다른 특징을 가지고 있다.

- A형 : 사람, 돼지, 조류 감염
- B형 : 사람 감염
- C형 : 사람, 돼지, 개 감염 그러나 감염사례가 드물고, 감염 시 증상 미미

- Orthomyxovirus 과(family), Influenzavirus A 속(genus)에 속하는 RNA virus
- Nucleic acid의 구조에 따라 A, B, C type으로 구분
- 사람에서는 주로 A, B형이 문제가 됨
- A 형은 surface antigen인 hemmagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)의 antigen 차이에 의해 subtype이 결정됨
- 현재까지 HA는 16가지, NA는 9가지가 알려져 있고, 총 144가지의 subtype이 존재
- B형은 한 가지 종류만 존재하고 감염 시 증상이 상대적으로 약하다.

인플루엔자 공식 명칭에 담긴 뜻은

Influenza A/HongKong/1/68(H3N2)

A형 분리된 지역-홍콩 (항원)
 분리된 순서-첫 번째
 분리된 시기-1968년

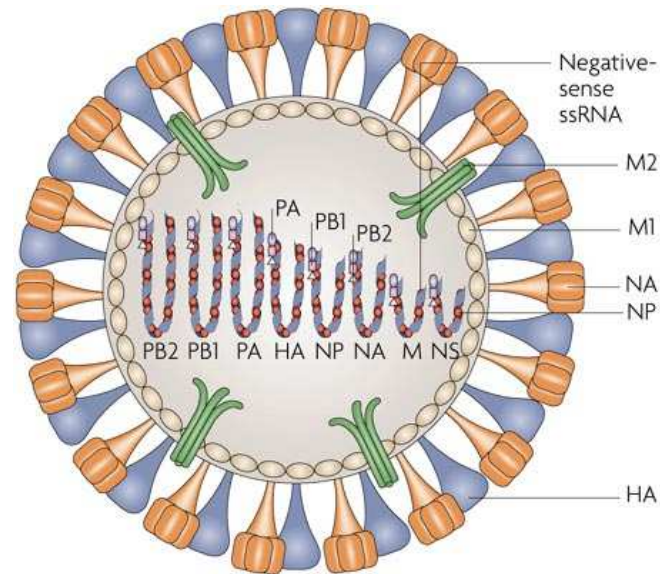
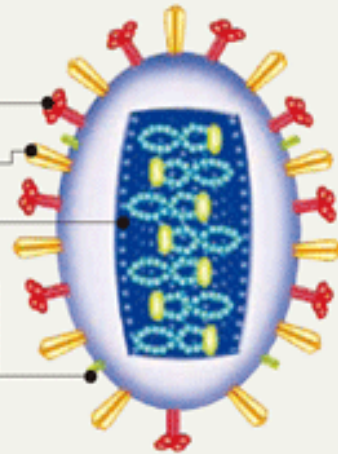
인플루엔자의 구조

뉴라미니다제(NA)

헤미글루티닌(HA)

M1 단백질

M2 단백질



History of Influenza

- 1918년 스페인독감 (H1N1) : 약 4천만명 사망
- 1957년 아시아독감 (H2N2) : 약 100만명 사망
- 1968년 홍콩독감 (H3N2) : 약 70만명 사망
- 1997년 홍콩조류인플루엔자 인체감염 (H5N1) : 6명 사망
- 2003년 이후 아시아 조류인플루엔자 (H5N1) : 449명 사망 (2016년 4월 기준)
- 2009년 신종 플루 (멕시코, 돼지 유래 독감, H1N1) : 최소 17,583명 사망

- 모두 A형 인플루엔자의 감염으로 인한 유행이었다. 특히 2009년에 유행한 신종 플루는 1918년에 유행했던 스페인 독감과 아형 (H1N1)이 같고, 돼지, 사람, 조류에서 발견된 바이러스의 혼합 변종일 가능성이 있어 많은 주목을 받았지만, 대부분의 사례들은 계절 독감과 비슷한 수준의 독성을 보였다.

Influenza의 종류

- 1. 계절 인플루엔자
- 2. 대유행 인플루엔자(신종 인플루엔자)
- 3. 조류 인플루엔자

1. 계절 인플루엔자

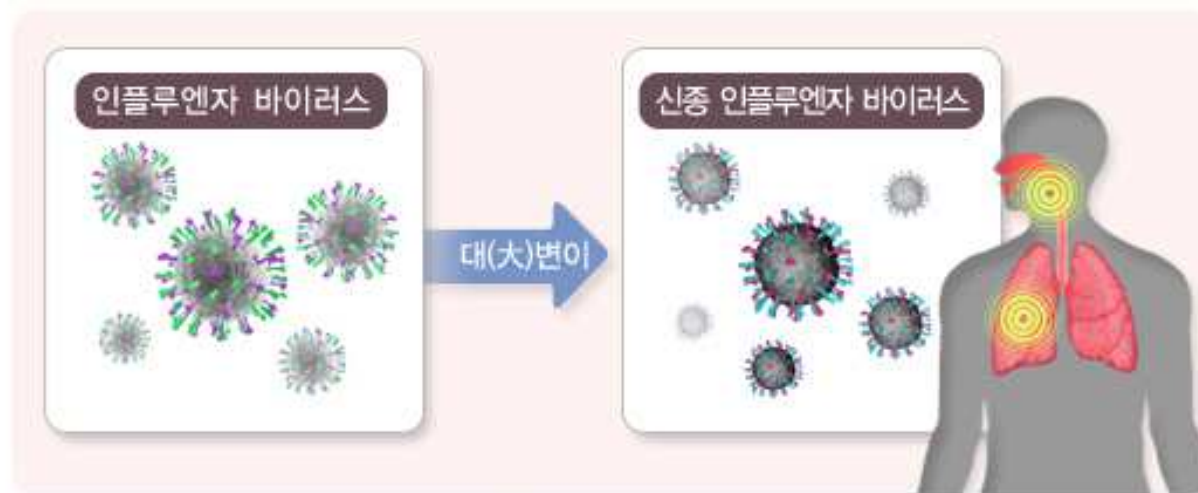
- 매년 늦은 가을부터 겨울에 주로 발생하는 급성 호흡기감염질환을 지칭한다.
- 우리나라 사람들에게 익숙한 '독감'으로도 불린다.
- 주로 기침, 재채기를 할 때 발생하는 비말에 의해 전파
- 밀폐되어 있는 환경에서는 공기로도 전파 가능하고 인플루엔자 바이러스에 오염된 물건과의 접촉 등을 통해서도 가능하다.
- 세계보건기구에서는 매년 유행 가능한 아형을 선정해 백신을 생산할 수 있도록 하고 있다. 최근사람에서 주로 유행하는 A형 인플루엔자바이러스의 아형으로는A(H1N1)과A(H3N2)이 있다.

2. 대유행 인플루엔자(신종 인플루엔자)

- 이전에는 없었던 A형 인플루엔자 바이러스가 대변이에 의해 새로 출현하고, 세계 인구의 대부분이 신종 바이러스에 면역력이 없어 사람 간 전파가 급속도로 진행하여 전 세계적으로 인플루엔자가 유행하는 현상을 대유행 인플루엔자라고 한다.
- 표면 단백질에 따른 인플루엔자 바이러스의 변이는 대변이와 소변이로 구분할 수 있다. 대변이는 H단백질, N 단백질 또는 두 단백질 모두에서 나타나는 주요한 변화로, 기존에 알려지지 않았던 새로운 아형을 생성할 수 있다. 새로운 아형의 발생은 예측이 어렵고, 면역력이 형성되어 있지 않아 대유행이 발생하게 된다. 2009년 세계적으로 대유행을 일으켰던 신종플루 (H1N1)가 한 예이다.

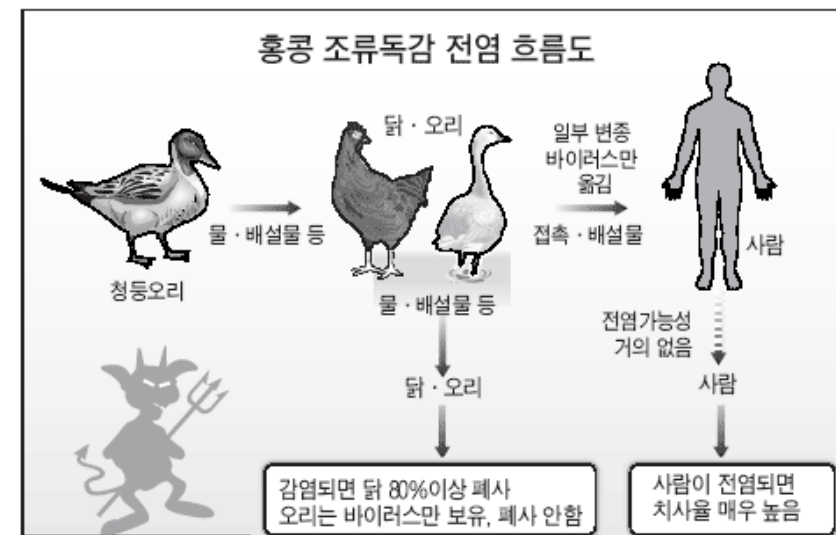
대유행 인플루엔자(신종 인플루엔자)

〈그림 신종 인플루엔자〉



3. 조류 인플루엔자

- 야생 조류의 소화기관에 존재하는 인플루엔자 바이러스에 의한 질환이다.
- 야생 조류는 조류 인플루엔자 바이러스에 감염되어도 대부분 무증상이거나 거의 증상이 없지만, 닭이나 칠면조, 메추라기와 같은 가금류들은 야생 조류에 비해 취약하여 감염 및 전파가 잘된다.



유전자 변이를 쉽게 일으킬 수 있어 종간 장벽 (species barrier)을 넘어서 사람까지 감염시킬 수 있다.

조류인플루엔자 구분

- **고병원성 조류인플루엔자(highly pathogenic notifiable avian influenza, HPNAI)**
 - 4-8주령의 닭에 접종하여 10일 이내에 폐사율이 75% 이상 (8마리중 6마리 이상 폐사)
 - Gene 분석 결과 HPNAI와 유사한 amino acid 서열이 확인된 H5 또는 H7 serotype
 - H5 또는 H7 serotype이 아닌 경우 virus를 닭 8마리에 접종하여 1마리 내지 5마리의 폐사를 보이지만 세포병성 효과가 나타나는 경우
 - 세계동물보건기구(World Organization for Animal Health, OIE)에 report
- **저병원성 조류인플루엔자(low pathogenic notifiable avian influenza, LPNAI)**
 - 위의 조건들에 부합되지 않을 때
 - 세계동물보건기구(World Organization for Animal Health, OIE)에 no report

동물 노출의 형태	N=139
가금류에 대한 직접적인 접촉 (direct contact with poultry)	63/107 (59%)
돼지에 대한 직접적인 접촉 (direct contact with swine)	4/107 (4%)
살아있는 가금류 시장 방문 (Visit to live poultry market)	70/107 (65%)

동물 노출에 대한 과거력	N=139
닭(chickens)	88/107 (82%)
오리 (Ducks)	24/107 (22%)
비둘기 (Pigeons)	13/107 (12%)
메추라기(Quail)	2/107 (2%)
거위 (Geese)	2/107 (2%)
애완조류 (Pet birds)	3/107 (3%)
야생조류 (Wild birds)	7/107 (7%)
돼지 (Swine)	6/107 (6%)
고양이 (Cats)	2/107 (2%)
개 (Dogs)	3/107 (3%)

N Engl J Med 2014;370:520-32.

3. 조류 인플루엔자

- 전파방법

- 현재까지 사람간 전파의 증거는 확인되지 않았음(가족간, 의료진 등 제한적 발생)
- Avian influenza는 직접 접촉에 의해서 전파되며 감염된 닭의 stool 1g에는 10만 – 100만 마리의 닭을 감염시킬 수 있는 고농도의 virus가 들어있음
 - Virus가 오염된 분변이 차량, 사람, 사료, 사양관리 기구 등을 매개로 하여 다른 농가 또는 다른 지역에 virus를 오염시킬 수 있음
 - 근거리 전파는 오염된 물, 사료, 기침시의 비말에 의해 이루어 질 수 있음
- 장거리 전파는 야생 철새의 이동, 해외여행자, 가금육 수입 등에 따라 일어날 수 있음
- 야생 조류가 virus가 오염된 물을 구상으로 섭취함으로써 감염되고, 체내에서 증식 후 분변으로 배출함으로써 호수 등 서식지를 오염시켜 또 다른 개체를 감염시키는 **구강-대변 전파(oral to fecal transmission)**을 통한 순환 감염 형태를 보임

인체 감염

Subtype	Location and year	Cases	Fatalities
H5N1	HK(1997); AZ, BD, CN, DJ, EG, HK, ID, IQ, KH, LA, MM, NG, PK, TH, T R, VN(2003-2013)	622	371
H7N2	US(2002-2003); UK(2007)	3	0
H7N3	IT(1999-2003); CA(2004); UK(2006); MX(2012)	12	0
H7N7	UK(1996); NL(2003)	90	1
H7N9	CN(2013)	132	37
H9N2	CN, HK(1998-1999, 2003, 2007, 2009); BD(2011)	12	0

Abbreviation of Locations: Azerbaijan (AZ), Bangladesh (BD), Cambodia (KH), Canada (CA), China (CN), Djibouti (DJ), Egypt (EG), Hong Kong Special Administrative Region of China (HK), Indonesia (ID), Iraq (IQ), Italy (IT), Laos (LA), Mexico (MX), Myanmar (MM), Netherland (NL), Nigeria (NG), Pakistan (PK), Thailand (TH), Turkey (TR), United Kingdom (UK), United States (US), Vietnam (VN)

임상 증상(계절성 & 신종인플루엔자)



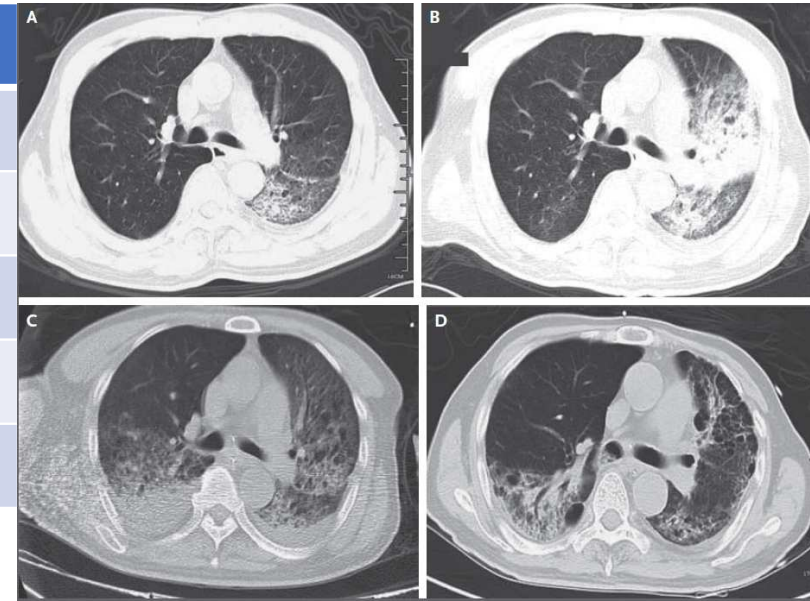
• 신종플루 : 계절성 인플루엔자와 유사

- 시간이 지나면서 자연스럽게 호전되는 경미한 경우(self-limited)부터 호흡부전과 사망에 이르는 심한 경우까지 다양.
- 원발성 바이러스성 폐렴, 이차성 세균성 폐렴, 그리고 만성 질환의 악화와 같은 합병증이 신종 인플루엔자의 경우에서도 나타날 수 있다

임상 증상 및 경과(조류 인플루엔자)

- 열, 기침, 재채기, 콧물, 근육통, 호흡 곤란 증상을 보임
- 잠복기
 - 7-10일 정도로 추정
 - 사람마다 다른 잠복기를 가질 가능성도 고려
- 고열, 오한, 폐기능 손상, 호흡 곤란, 속으로 상황이 악화되는데 걸리는 시간은 일주일정도로 급속히 진행되었고, 다발성 장기 부전으로 사망함
- 환자의 50%는 ARDS(acute respiratory distress syndrome)으로 진행하는데 평균 7일 정도 걸림
- 발병에서 사망까지 이르는 시간은 평균 11일 정도임

합병증	N=111
폐렴(pneumonia)	108 (97.3%)
급성호흡부전증(ARDS)	79 (71.2%)
속(shock)	29 (26.1%)
급성신부전(acute kidney injury)	18 (16.2%)
횡문근융해증(rhabdomyolysis)	11 (9.9%)



임상 경과	N=111
사망(death)	30 (27%)
사망원인(cause of death)	
불응성 저산소혈증(refractory hypoxemia)	22 (73.3%)
속(shock)	1 (3.3%)
급성 심부전(acute heart failure)	2 (6.7%)
이차성 세균 또는 진균 감염 (secondary bacterial or fungal infection)	3 (10%)
부정맥(arrhythmia)	2 (6.7%)

진단_질병관리본부

- 확진 환자

- 아래 실험방법 중 한 가지 이상의 방법에 의해 신종 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스 병원체 감염을 확인한 급성열성호흡기질환자
 - Real-time RT-PCR
 - Conventional RT-PCR
 - 바이러스 배양

Table 2. CDC에서 제시한 신종 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스 검사 방법들의 비교

진단 검사	방법	이용도	검사 시간	민감도	subtype과 분별성
신속항원검사	항원검출	광범위	30분	10-70%	불가능
면역형광법	항원검출	광범위	2-4시간	47-93%	불가능
배양	바이러스검출	제한	2-10일	-	가능
핵산증폭검사 (rRT-PCR포함)	RNA검출	제한	48-96시간(검사를 시행하는데에 6-8시간)	86-100%	가능

치료(항바이러스제)

- 항바이러스제로 neuraminidase 억제제인 oseltamivir와 zanamivir
 - 의심되는 환자, 확진 환자에게 가능한 조기에 (질병발생 48시간 이내) 투여할 것을 권장
 - 5일 정도 투여
 - 면역저하환자나 질병이 심각할 때는 치료 기간을 더 연장할 수 있음
 - 48시간이 넘어도 입원한 환자는 투여 권장
 - Oseltamivir; 모든 연령대
 - Zanamivir; 7세 이상
- M2 억제제인 Amantadine과 rimantadine

치료(항바이러스제)

- 신종 인플루엔자 감염에 대한 항바이러스제로 neuraminidase 억제제인 oseltamivir와 zanamivir가 추천된다.
 - 투여를하기로 결정을 내리면 계절성 인플루엔자 감염에서도 증상 시작 48 시간 안에 항바이러스제를 투여하면 치료 효과가 우수하기 때문에 증상 발생 후 가능하면 빠른 시간 내에 oseltamivir나 zanamivir를 시작한다
- M2 억제제인 Amantadine과 rimantadine은 내성을 보여 사용하지 않는다.
- 입원을 할 정도로 심하지 않거나 인플루엔자 합병증 발생의 고위험군이 아닌 환자들은 계절성 인플루엔자와 유사한 경미한 증상만 보이고 대부분 치유되었기 때문에 치료 및 화학적 예방을 위한 항바이러스제 투여 필요성에 대해서는 임상적 판단이 필요하다

Oseltamivir와 Zanamivir 치료대상

- 1) 급성열성호흡기질환이 있으면서 인플루엔자에 의한 합병증이 발생할 확률이 높은 고위험군
 - 가. 59개월 이하 소아
 - 나. 임신부
 - 다. 65세 이상 노인
 - 라. 만성질환자
 - - 폐질환: 만성폐쇄성폐질환(만성기관지염, 폐기증), 기관지확장증, 진폐증, 기관지폐형성이상, 천식 등
 - - 만성 심혈관 질환: 선천성심장질환, 만성심부전, 허혈성심질환 등 (※ 단순 고혈압 제외)
 - - 당뇨: 인슐린이나 경구 혈당강화제를 필요로 하는 당뇨병
 - - 신장질환: 콩팥증후군, 만성신부전증, 신장이식환자 등
 - - 만성간질환: 간경변 등
 - - 악성종양
 - - 면역저하자: 무비장증, 비장기능이상, HIV 감염자, 화학요법치료로 면역저하유발, 스테로이드 등 면역 억제제 한달이상 복용, 기타 면역억제 치료자
- 2) 급성열성호흡기질환이 있으면서 추정, 확진 환자와 접촉한 보건 의료인
- 3) 급성열성호흡기질환으로 입원한 경우
- 4) 폐렴 등의 중증의 소견(지속되는 열 . 기침 . 가래 . 호흡 곤란 등)을 보이는 급성열성호흡기질환자(외래환자)로 의사가 투약이 필요한 것으로 판단한 경우
- 5) 확인된 동일 집단(학교, 군대) 내에서 역학적 연관성이 확인되고 진단기준에 부합하는 증상을 보이는 사람

Oseltamivir와 Zanamivir

Table 3. 신종 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스에 대한 치료와 화학적 예방을 위한 항바이러스제와 용량

항바이러스제, 그룹		치료(5일)	화학적 예방(10일)
Oseltamivir			
성인		75 mg 1일 2회	75 mg 1일 1회
소아 ≥ 12개월	15 kg 이하	30 mg 1일 2회	30 mg 1일 1회
	16-23 kg	45 mg 1일 2회	45 mg 1일 1회
	24-40 kg	60 mg 1일 2회	60 mg 1일 1회
	40 kg 초과	75 mg 1일 2회	75 mg 1일 1회
Zanamivir			
성인		10 mg (5 mg 2번) 1일 2회	10 mg (5 mg 2번) 1일 1회
소아		10 mg (5 mg 2번) 1일 2회 (단 7세 이상의 소아에서)	10 mg (5 mg 2번) 1일 1회 (단 5세 이상의 소아에서)

신종플루 화학적 예방

- 노출후 화학적 예방요법(post-exposure)
 - close contact을 하였고, 인플루엔자 고위험군에 해당되는 경우에서 시행하도록 한다.
 - 신종 인플루엔자 감염에 확진, 추정 또는 의심이 된 사람과 close contact을 한 과거력을 근거로 마지막으로 노출된 시점으로부터 10일간 시행한다
- 노출전 화학적 예방요법(pre-exposure)
 - 주변 환경에 잠재적으로 감염력이 있는 기간(증상 발생 1일전부터 증상 발생 7일까지)에 있는 환자가 있다면 그 기간 중에 항바이러스제를 복용하고, 노출이 되었다면 마지막 노출로부터 10일간 복용을 유지한다.

조류 인플루엔자 환자와 접촉했을 때 어떻게 해야하나?

- 밀접한 접촉(close contact)을 한 경우 **마지막 접촉일로부터 10일간 격리**
- A(H7N9)에 대한 호흡기 검체 검사 시행
- **Oseltamivir 또는 inhaled zanamivir로 예방적 화학 요법을 시행**
 - 고위험군(가족)은 강력 추천
 - 중등도위험군(의료진)은 권장
 - 저위험군(사회적 또는 짧은 접촉)은 일반적으로 권장하지 않음
 - 되도록 바로 시작하고, 기간은 5~10일 정도
- 일반적으로 추천되는 화학적 예방요법 용량 용법과는 다르게 하루에 두번 투여가 추천
 - 치료목적의 용량 용법과 예방목적의 용량 용법이 같음

예방(Vaccine for Influenza)

구분	3가 백신	4가 백신
인플루엔자 예방 바이러스	A형 인플루엔자 2종 (H1N1, H3N2) + B형 1종 (야마가타 or 빅토리아 중 1종)	A형 인플루엔자 2종 (H1N1, H3N2) + B형 2종 (야마가타, 빅토리아)
접종 가능 연령	생후 6개월 이상	생후 36개월 이상
가격	1 ~ 3만원	3 ~ 4만원
장점	가격이 저렴하며 (무료 접종 대상일 경우 무료), 생후 6개월 이상의 전 연령층에 효과와 안전성이 입증됨.	인플루엔자 A, B 항원을 3가보다 많이 포함하고 있어 예방효과가 조금 더 뛰어남.
단점	B형 인플루엔자 바이러스가 모두 유행일 시에 예방효과가 떨어짐.	비싼 접종비와 36개월 부터 접종이 가능.

국내인플루엔자 백신 개발현황

연번	제품명	제조사명	허가일	비고
1	지씨플루주 (인플루엔자분할백신)	녹십자	2009.07.22	3가/유정란
2	일양플루백신프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	일양약품	2013.08.08	3가/유정란
3	스카이셀플루프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)	SK케미칼	2014.12.26	3가/세포배양
4	지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	녹십자	2015.11.26	4가/유정란
5	스카이셀플루4가프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)	SK케미칼	2015.12.24	4가/세포배양

출처 : 식품의약품안전처(2015년 12월 기준)

2017-2018절기 인플루엔자 무료접종 대상자 안내

무료접종 대상자는 의료기관 사전문의 후 불비지 않는 시간에 접종 받으시기 바랍니다.



무료접종 대상 : 만 65세 이상 어르신(1952년 이전 출생자)
접종 일정 : 9.26 ~ 11.15 (보건소는 백신소진 시까지)
* 75세 이상 어르신은 9.26(월)부터
* 65세~74세 어르신은 9.26(월)부터
접종 장소 : 지정의료기관 및 보건소



무료접종 대상 : 생후 6~59개월 이하 어린이 (2012.9.1 ~ 2017.8.31 출생)
접종 일정 : 2017. 9. 4 ~ 2018. 4. 30.
* 2회 접종대상자 9.4(월)부터
* 1회 접종대상자 9.26(월)부터
접종 장소 : 지정의료기관 및 일부 보건소

인플루엔자 예방수칙



자주 손을 씻는다



가급적 사람들이
많이 모이는 장소
의 방문을 피한다



기침이나 재채기를
할 때에는 손수건
등으로 입을 가린다



인플루엔자 의심
증상이 있는 경우
즉시 의사의 진료
를 받는다.



발열과 호흡기 증상
(기침, 목 아픔, 콧물
등) 땀 마스크 착용



노약자·만성질환자
등은 지금이라도
예방접종을 받는다

COUGHING AND SNEEZING ETIQUETTE



Avoid the use of open hands or closed fist to cover your cough. It spreads germs through the air and makes it easy to transfer the germs to other surfaces through touching.



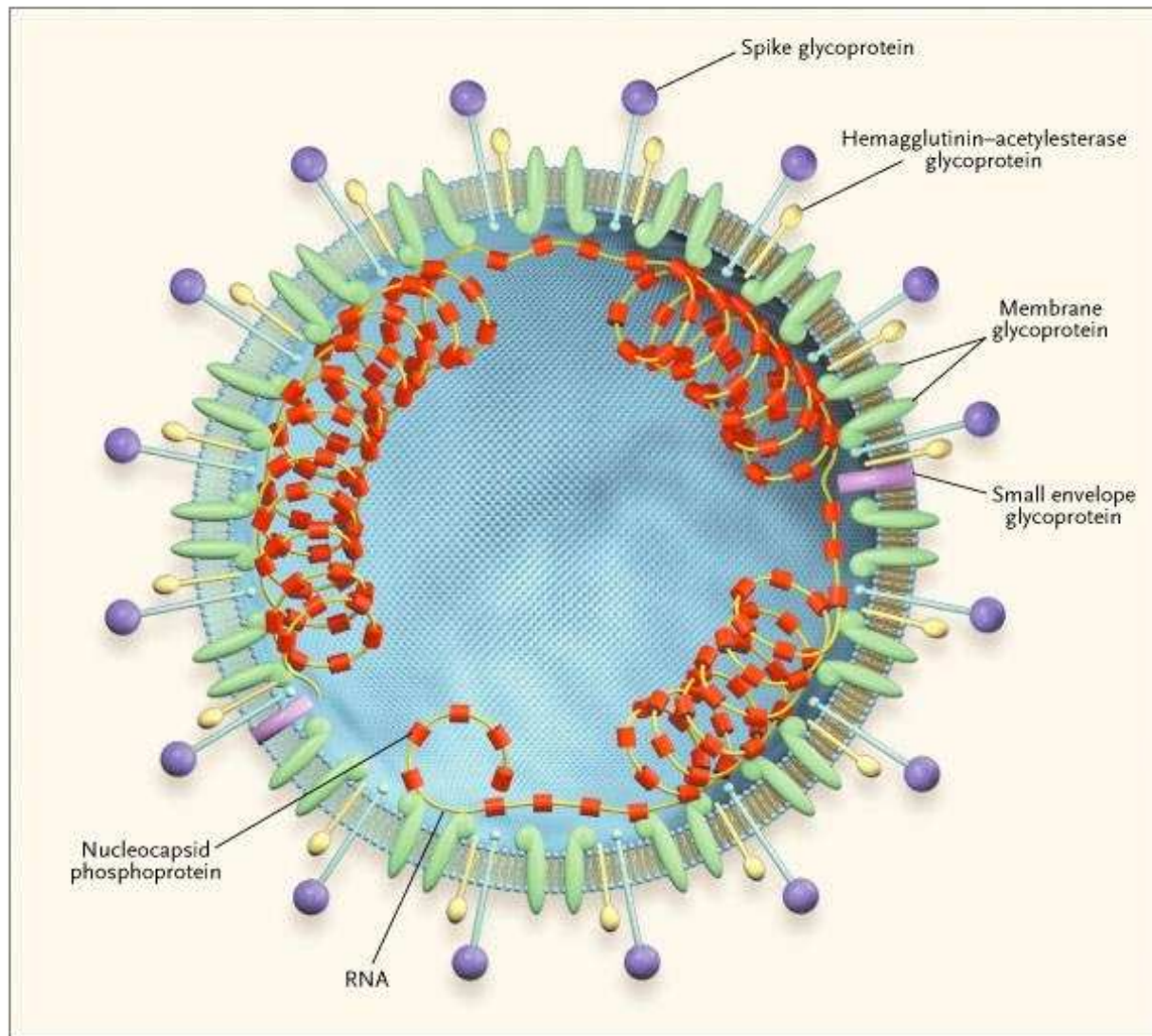
Cough or sneeze into the fold of your arm, trapping germs within the easily washable fabric of your clothes.

REMEMBER

Proper coughing and sneezing etiquette prevents the spread of germs!

Covid-19

Coronavirus 구조

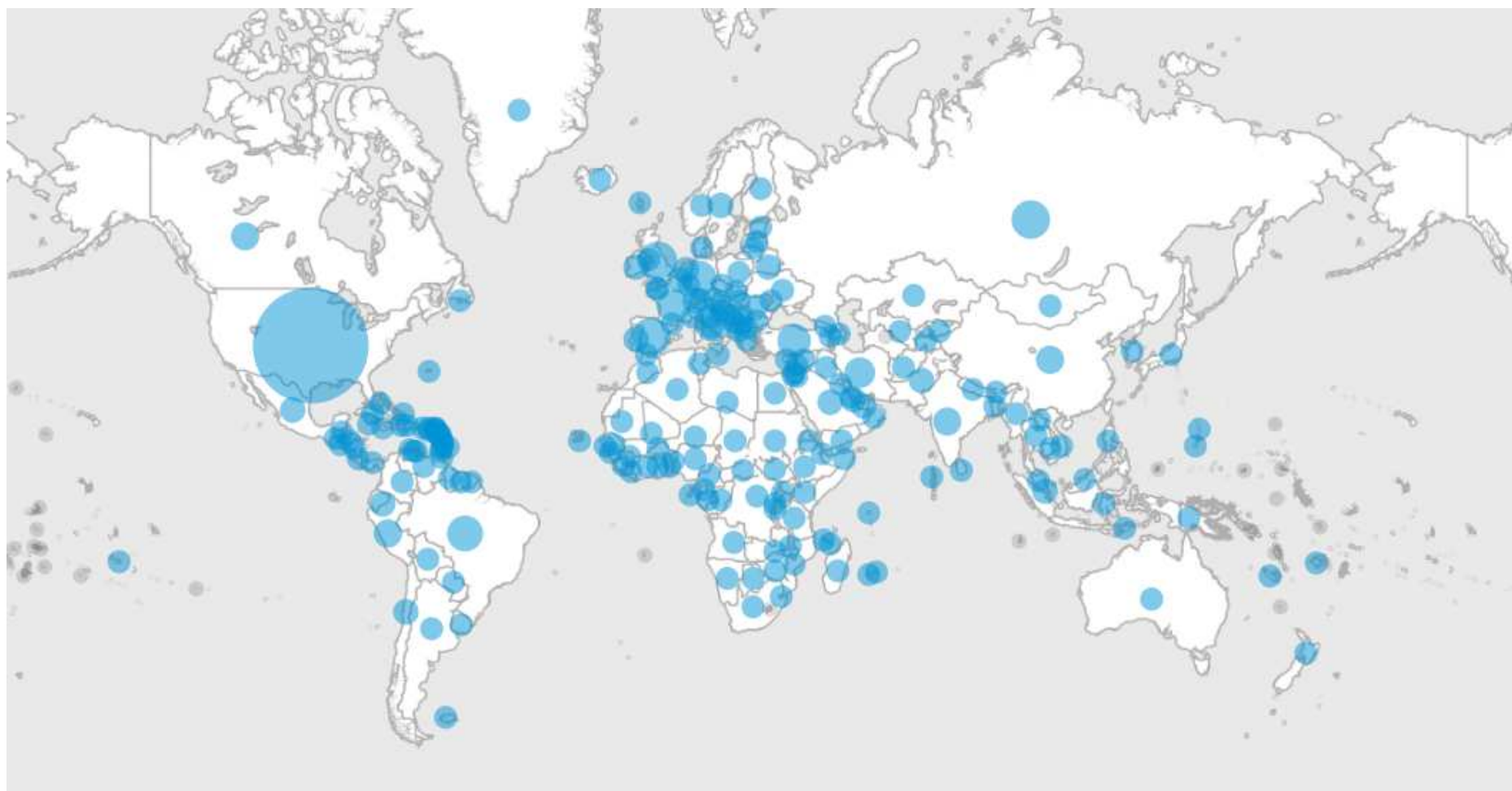


MERS, SARS, 2019-nCoV 비교

	MERS	SARS	COVID-19
재생산지수	0.69, but conditional 5.39 period 1 in Korea ¹ 0.13 period 2 in Korea ¹	2-3	2.2
사망률	20%	10%	2-3% (5%정도 추정)
지역사회감염	거의없음(예외, 가족간전파)	많음	많음
병원내감염	많음	많음	지역사회 전파보다 적음??
전파경로	Droplet + 2 nd ary contact Opportunistic airborne (평택성 모병원 ²)	Droplet + 2 nd ary contact Opportunistic airborne (아모이가 든, Prince Wales Hospital 네볼라 이저)	Droplet + 2 nd ary contact Opportunistic airborne??
전파시기	증상(발열)시작 후부터	증상(발열)시작 후부터	증상(발열)시작 후부터?
무증상 감염에 의한 전파	없음	없음	?

¹Osong Pub Health Res Perspect 2016;7:49-55

²R Soc Open Sci 2019; 6:181164



원인바이러스

- Coronavirus; large, enveloped, RNA virus
- 새나 포유류를 감염시킴
- 6개의 coronavirus 알려짐; HKU1, NL63, 229E, OC43, MERS, SARS
- 주로 호흡기 감염을 일으키나 가볍게 지나감
- 2002 SARS; 8096/774 death (9.6%)
- 2015 05 24 MERS; 1135/427 death (37.6%)

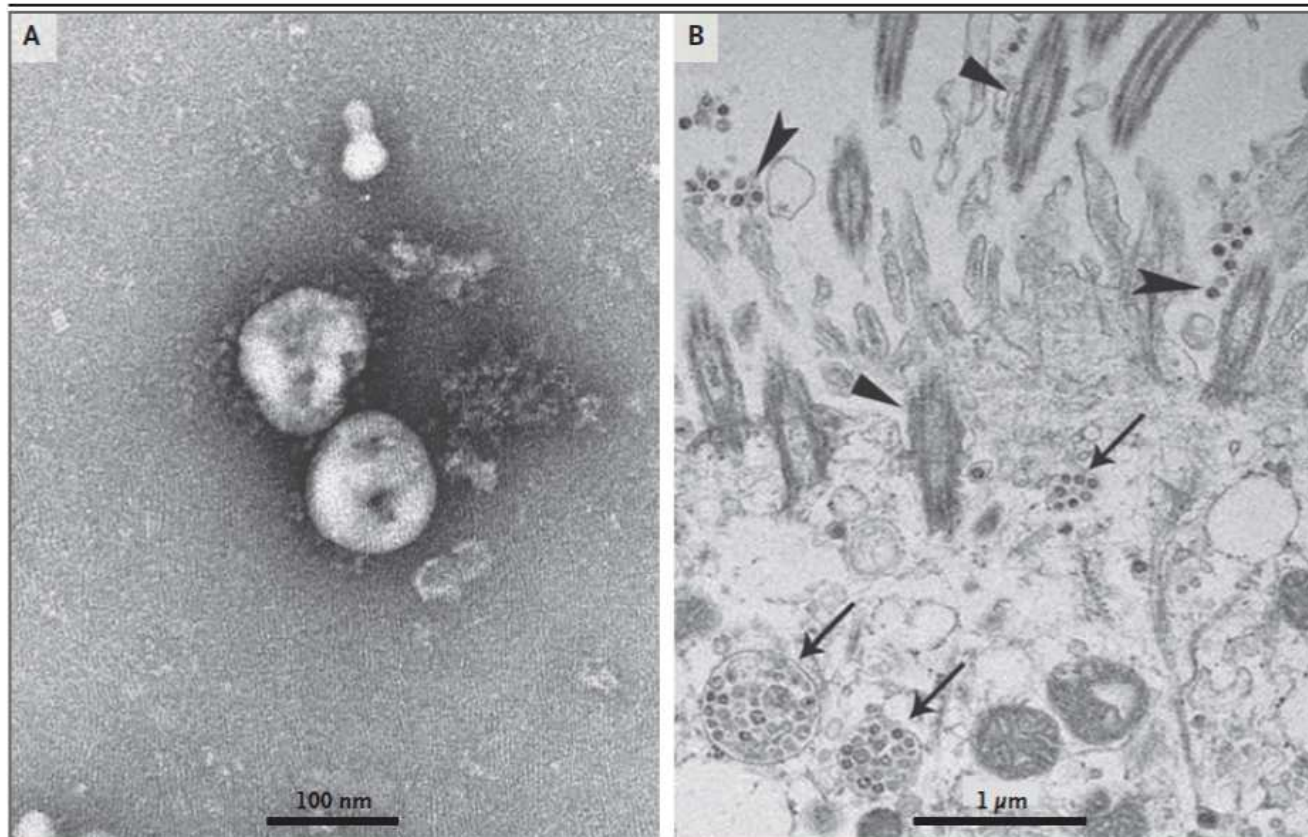
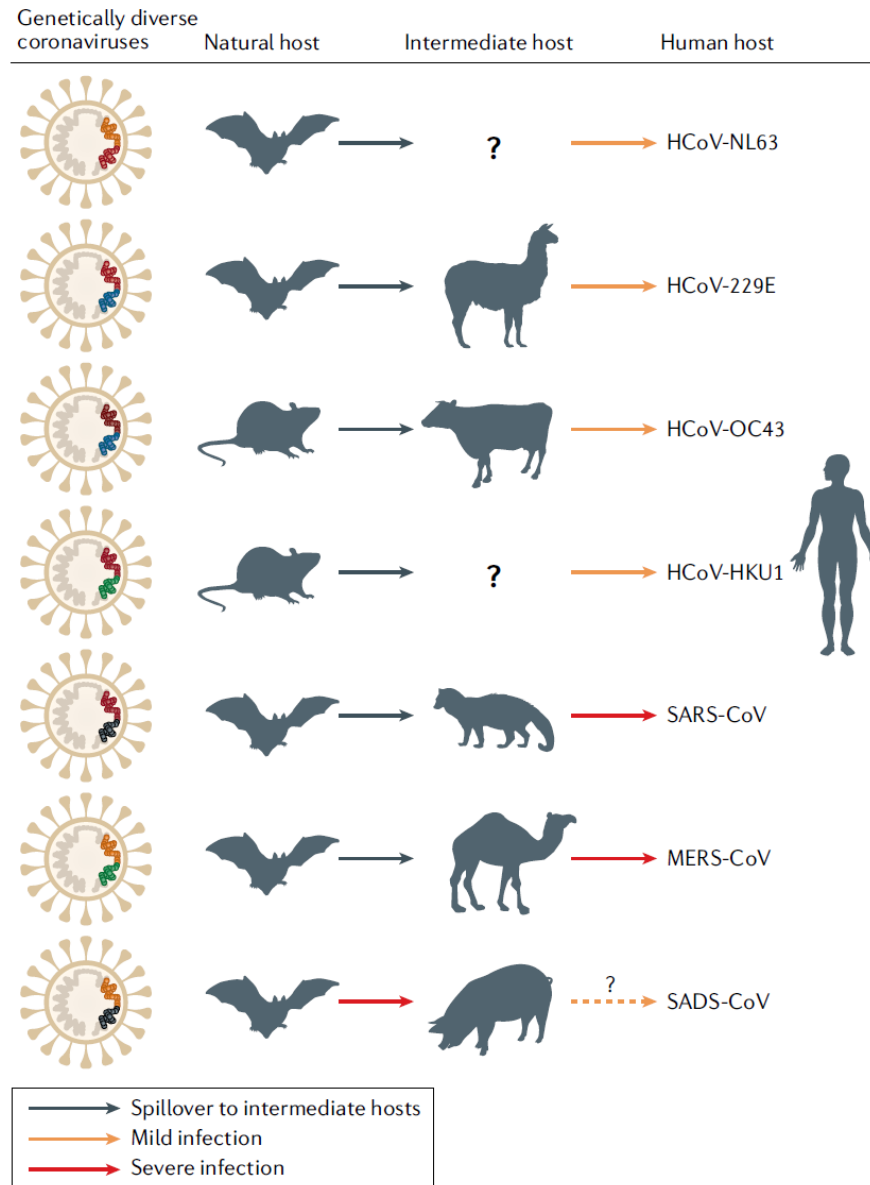


Figure 3. Visualization of 2019-nCoV with Transmission Electron Microscopy.

N ENG N MED 2000, Epub ahead of print

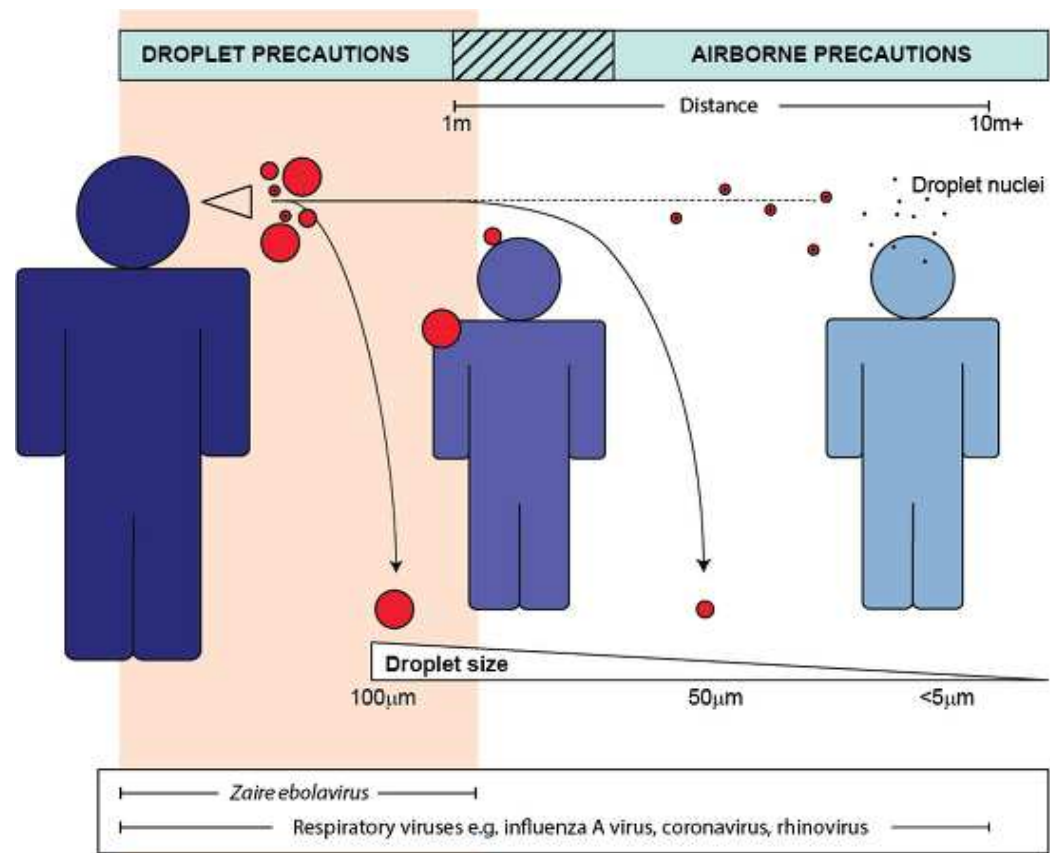


Nat Rev Microbiol. 2019
Mar;17(3):181-192.



Transmission

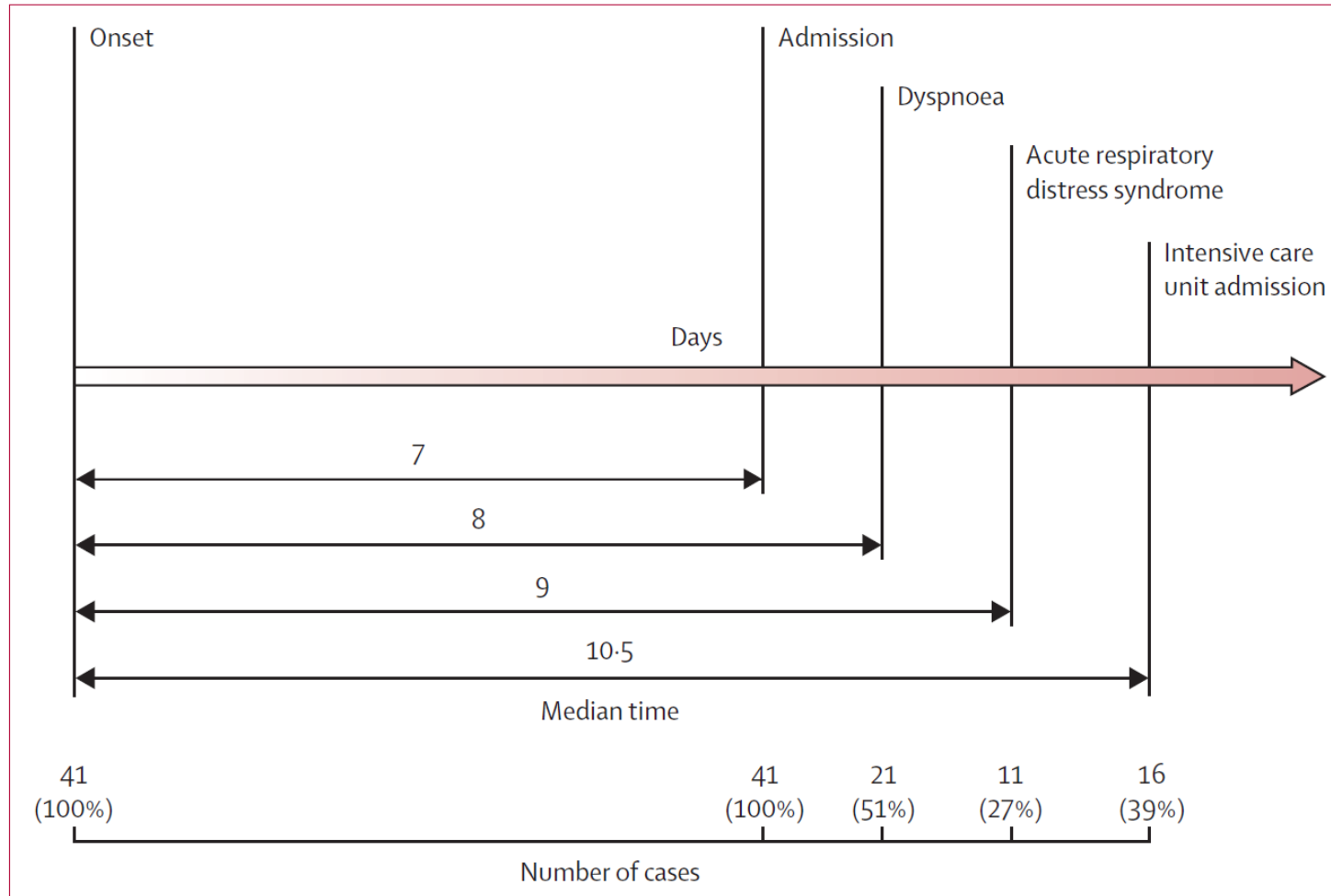




**SIMPLE SKETCH OF DROPLET & AIRBORNE
VIRUS AND BACTERIAL TRANSMISSION**

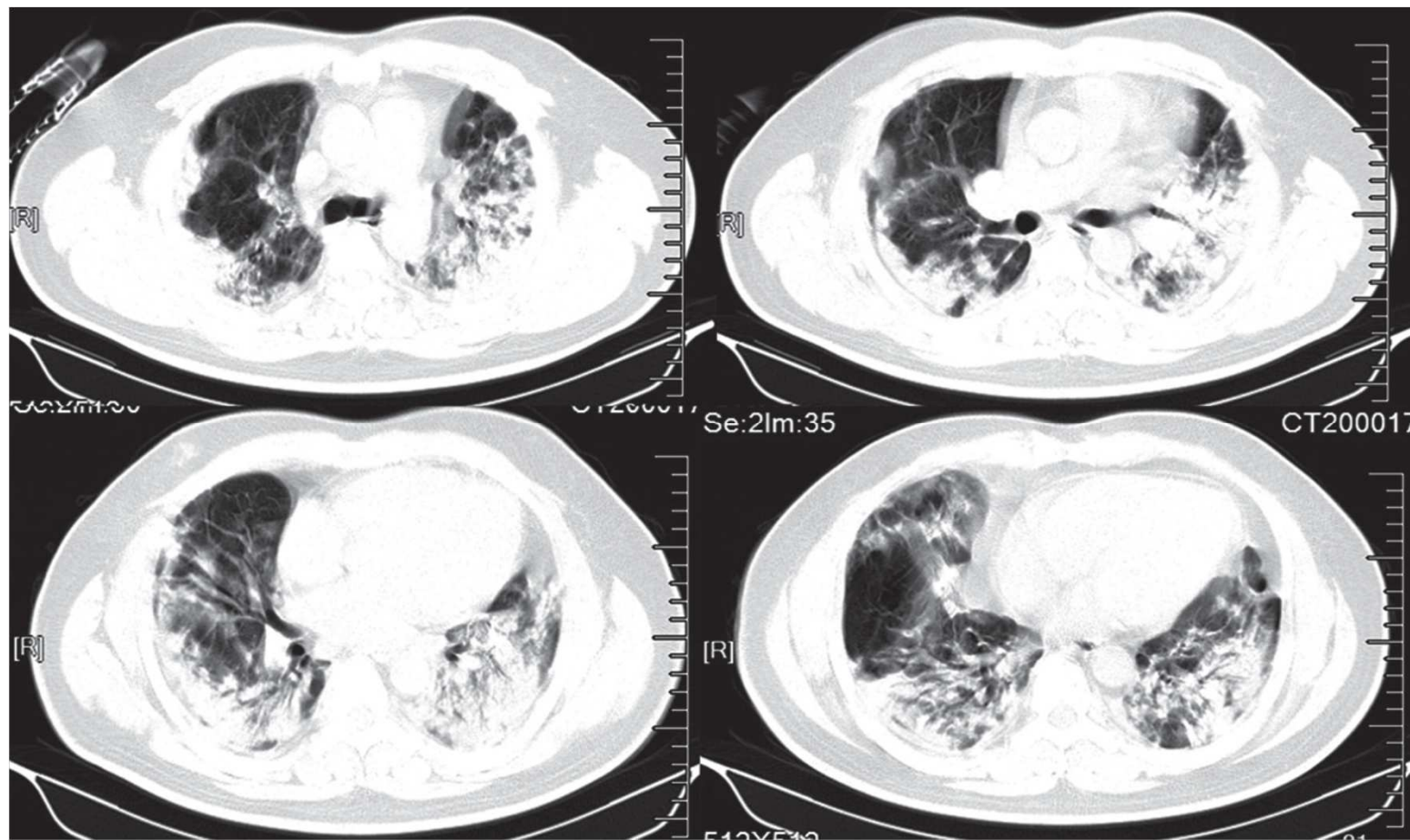
IAN M. MACKAY, PHD
V6 15-AUG-2014
VIREOLOGYDOWNUNDER.BLOGSPOT.COM.AU

임상증상

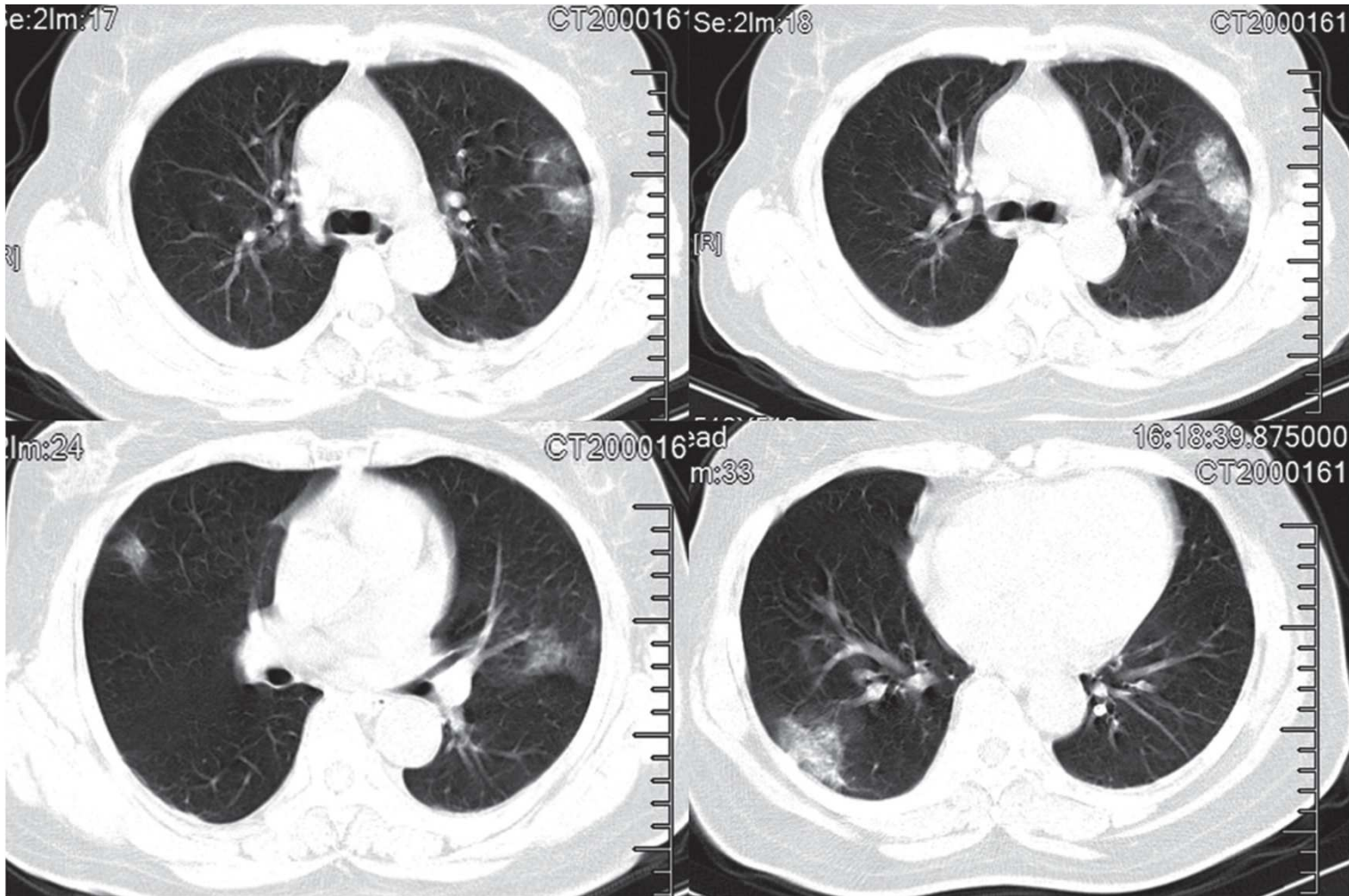


Huang et al. The Lancet 2000, Jan 24. Epub ahead

Figure 2: Timeline of 2019-nCoV cases after onset of illness



Huang et al. The
Lancet 2000, Jan
24. Epub ahead



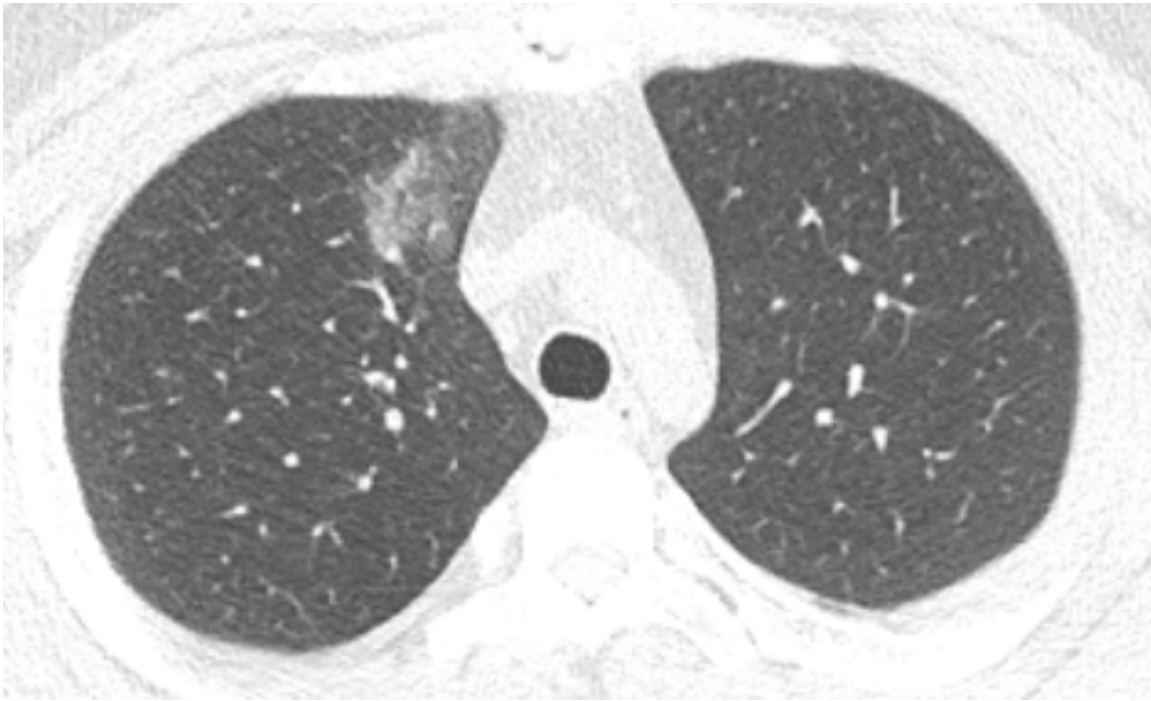
Huang et al. The Lancet 2000, Jan 24. Epub ahead

CT findings of asymptomatic
COVID-19 patients

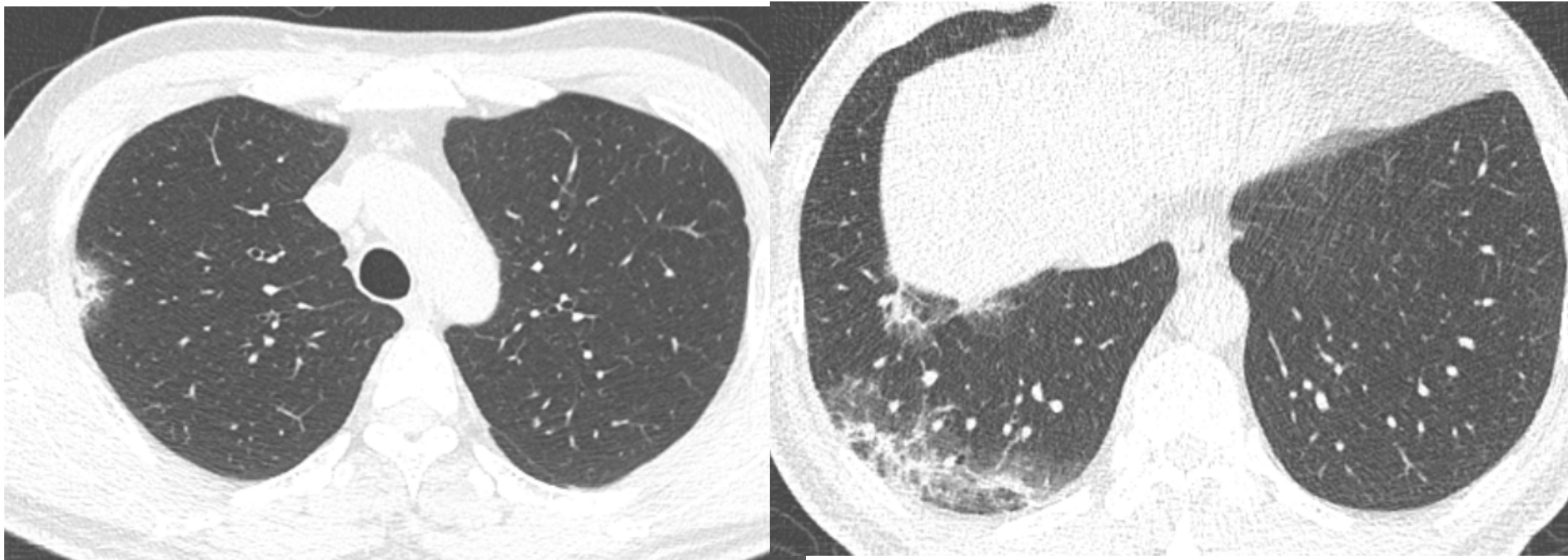
61/M



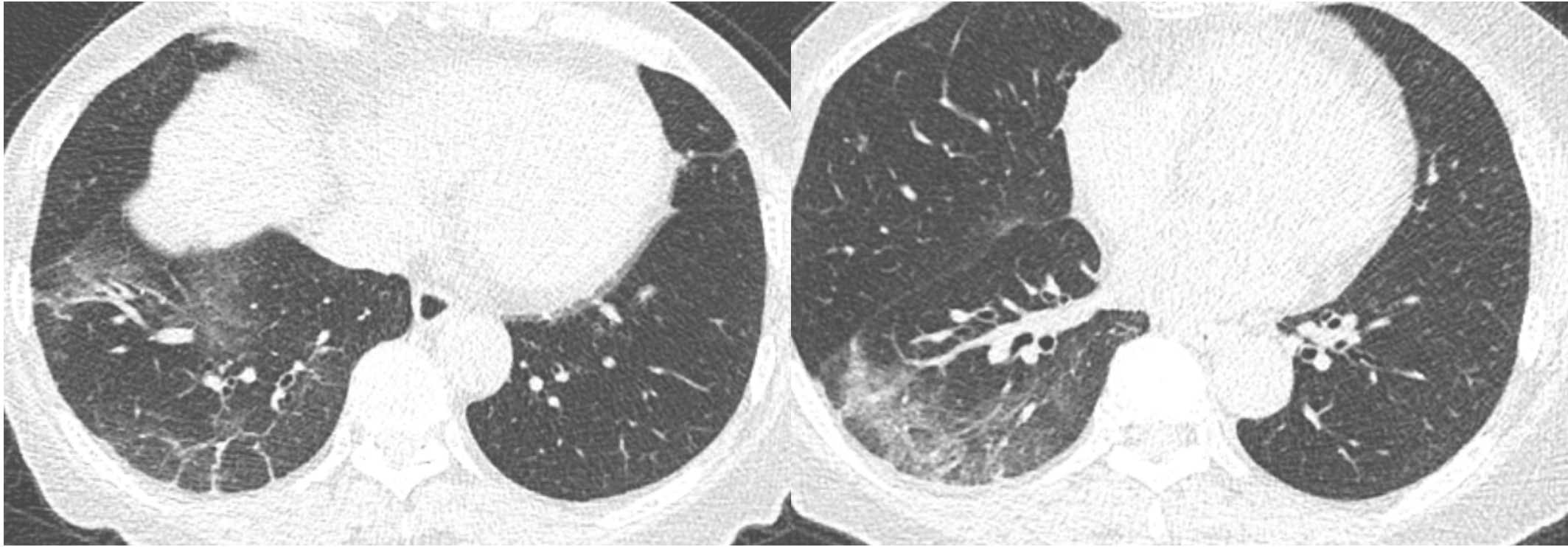
23/M



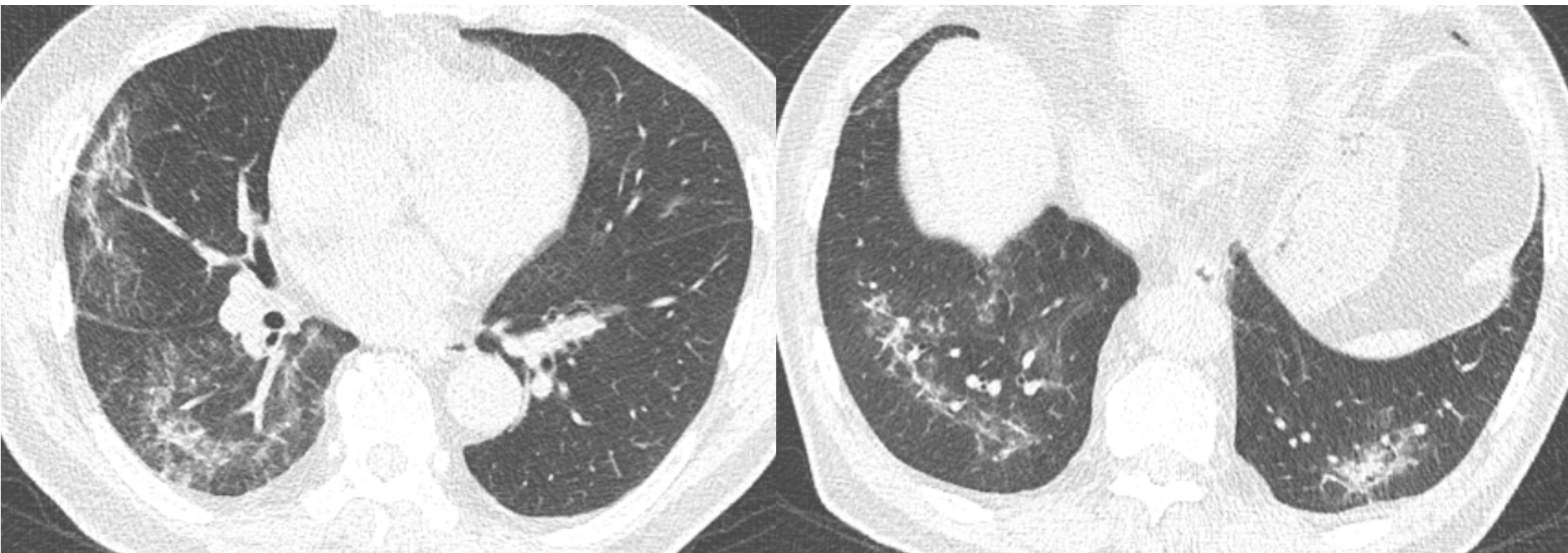
61/M



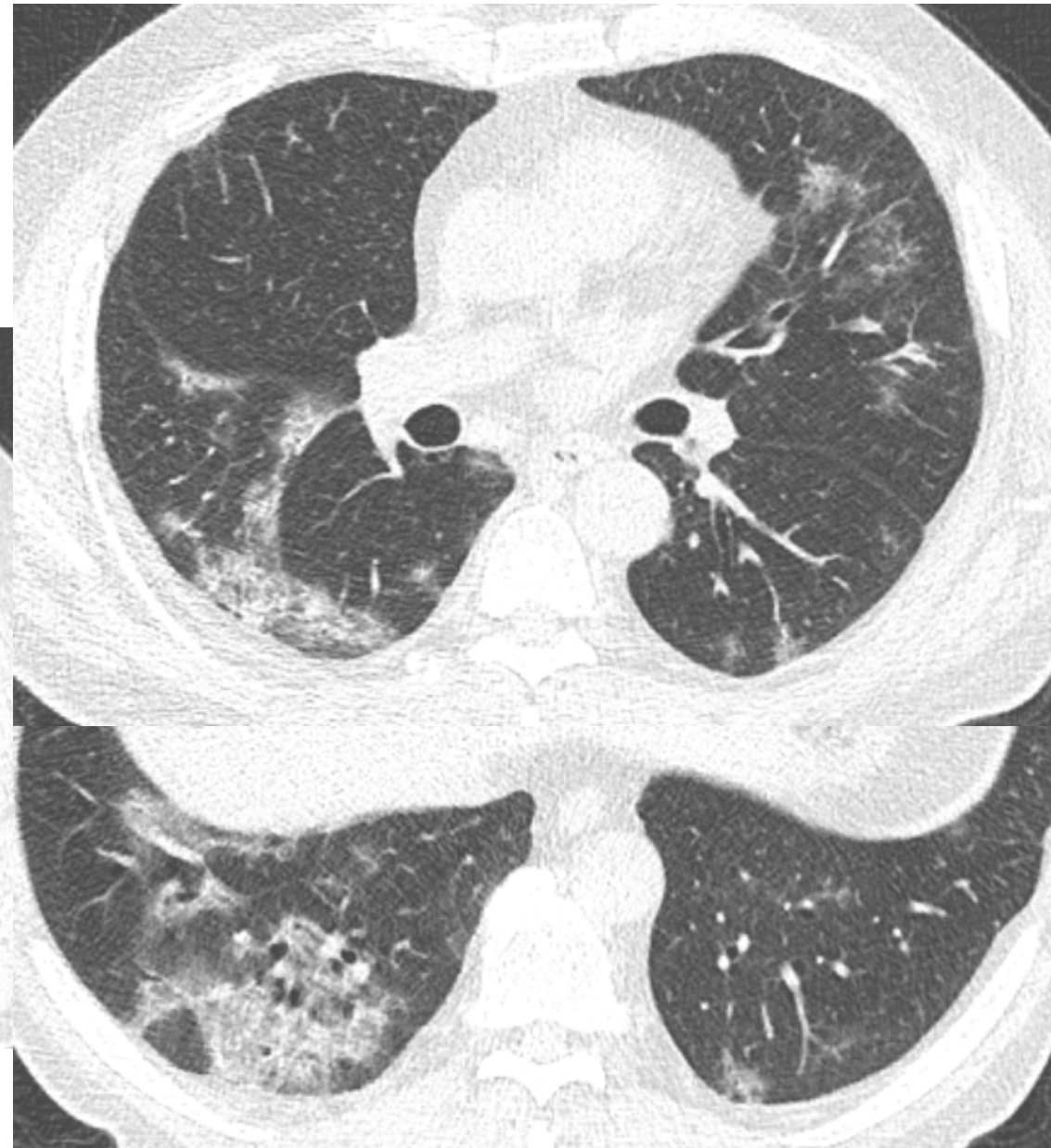
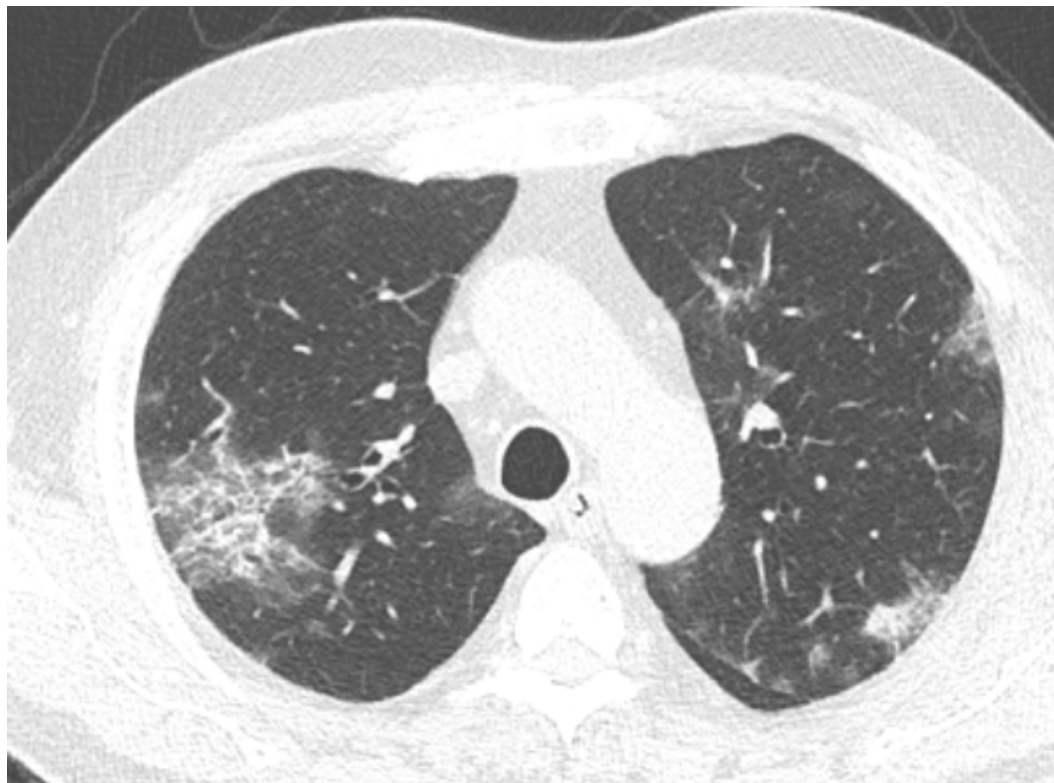
79/F



72/M



71/M



COVID-19의 임상상 및 치료 (99명)

	Patients (n=99)
Signs and symptoms at admission	
Fever	82 (83%)
Cough	81 (82%)
Shortness of breath	31 (31%)
Muscle ache	11 (11%)
Confusion	9 (9%)
Sore throat	5 (5%)
Rhinorrhoea	4 (4%)
Chest pain	2 (2%)
Diarrhoea	2 (2%)
Nausea and vomiting	1 (1%)
More than one sign or symptom	89 (90%)
Fever, cough, and shortness of breath	15 (15%)
Comorbid conditions	
Any	33 (33%)
ARDS	17 (17%)
Acute renal injury	3 (3%)
Acute respiratory injury	8 (8%)
Septic shock	4 (4%)
Ventilator-associated pneumonia	1 (1%)
Chest x-ray and CT findings	
Unilateral pneumonia	25 (25%)
Bilateral pneumonia	74 (75%)
Multiple mottling and ground-glass opacity	14 (14%)
Treatment	
Oxygen therapy	75 (76%)
Mechanical ventilation	
Non-invasive (ie, face mask)	13 (13%)
Invasive	4 (4%)
CRRT	9 (9%)
ECMO	3 (3%)
Antibiotic treatment	70 (71%)
Antifungal treatment	15 (15%)
Antiviral treatment	75 (76%)
Glucocorticoids	19 (19%)
Intravenous immunoglobulin therapy	27 (27%)

Lancet January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

	All patients (n=41)	ICU care (n=13)	No ICU care (n=28)	p value
Duration from illness onset to first admission	7.0 (4.0–8.0)	7.0 (4.0–8.0)	7.0 (4.0–8.5)	0.87
Complications				
Acute respiratory distress syndrome	12 (29%)	11 (85%)	1 (4%)	<0.0001
RNAemia	6 (15%)	2 (15%)	4 (14%)	0.93
Cycle threshold of RNAemia	35.1 (34.7–35.1)	35.1 (35.1–35.1)	34.8 (34.1–35.4)	0.3545
Acute cardiac injury*	5 (12%)	4 (31%)	1 (4%)	0.017
Acute kidney injury	3 (7%)	3 (23%)	0	0.027
Secondary infection	4 (10%)	4 (31%)	0	0.0014
Shock	3 (7%)	3 (23%)	0	0.027
Treatment				
Antiviral therapy	38 (93%)	12 (92%)	26 (93%)	0.46
Antibiotic therapy	41 (100%)	13 (100%)	28 (100%)	NA
Use of corticosteroid	9 (22%)	6 (46%)	3 (11%)	0.013
Continuous renal replacement therapy	3 (7%)	3 (23%)	0	0.027
Oxygen support	..	..	..	<0.0001
Nasal cannula	27 (66%)	1 (8%)	26 (93%)	..
Non-invasive ventilation or high-flow nasal cannula	10 (24%)	8 (62%)	2 (7%)	..
Invasive mechanical ventilation	2 (5%)	2 (15%)	0	..
Invasive mechanical ventilation and ECMO	2 (5%)	2 (15%)	0	..
Prognosis	..	..	..	0.014
Hospitalisation	7 (17%)	1 (8%)	6 (21%)	..
Discharge	28 (68%)	7 (54%)	21 (75%)	..
Death	6 (15%)	5 (38%)	1 (4%)	..

Data are median (IQR) or n (%). p values are comparing ICU care and no ICU care. 2019-nCoV=2019 novel coronavirus. ICU=intensive care unit. NA=not applicable. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. *Defined as blood levels of hypersensitive troponin I above the 99th percentile upper reference limit (>28 pg/mL) or new abnormalities shown on electrocardiography and echocardiography.

Table 3: Treatments and outcomes of patients infected with 2019-nCoV

Huang et al. The Lancet
2020, Jan 24. Epub ahead

냄새, 입맛을 못 느껴요

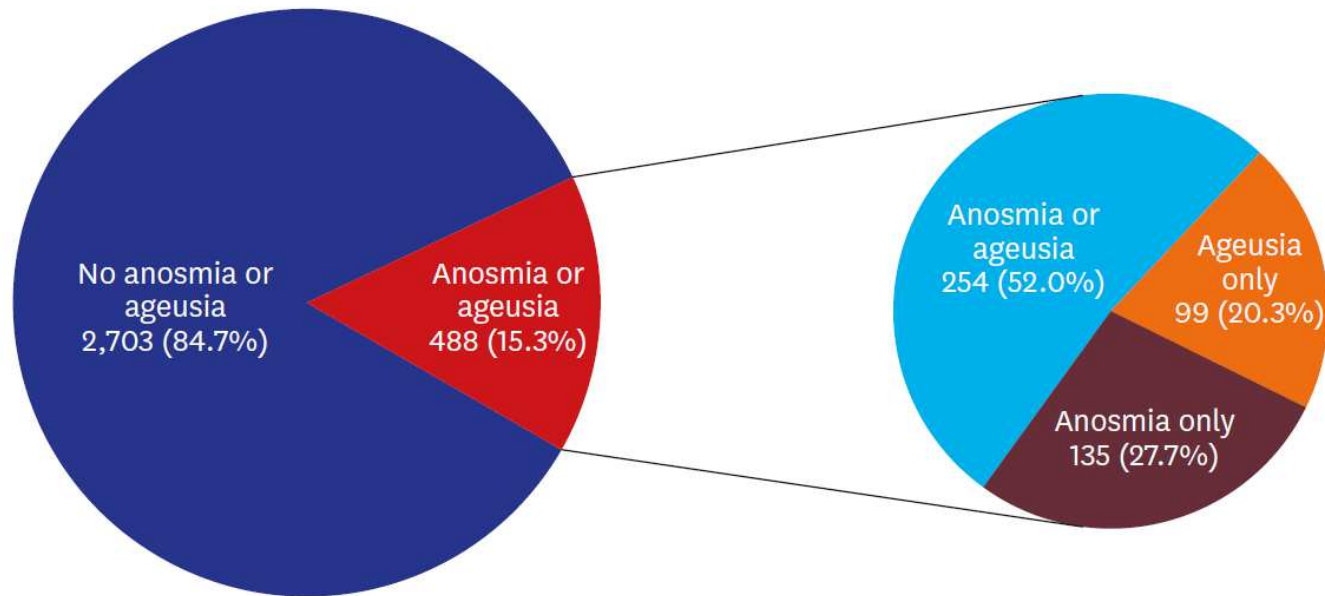


Fig. 1. Proportion of anosmia or ageusia in patients with coronavirus disease 2019 confirmed by polymerase chain reaction.

치료 및 예방

SARS co-V *in vitro* 평가

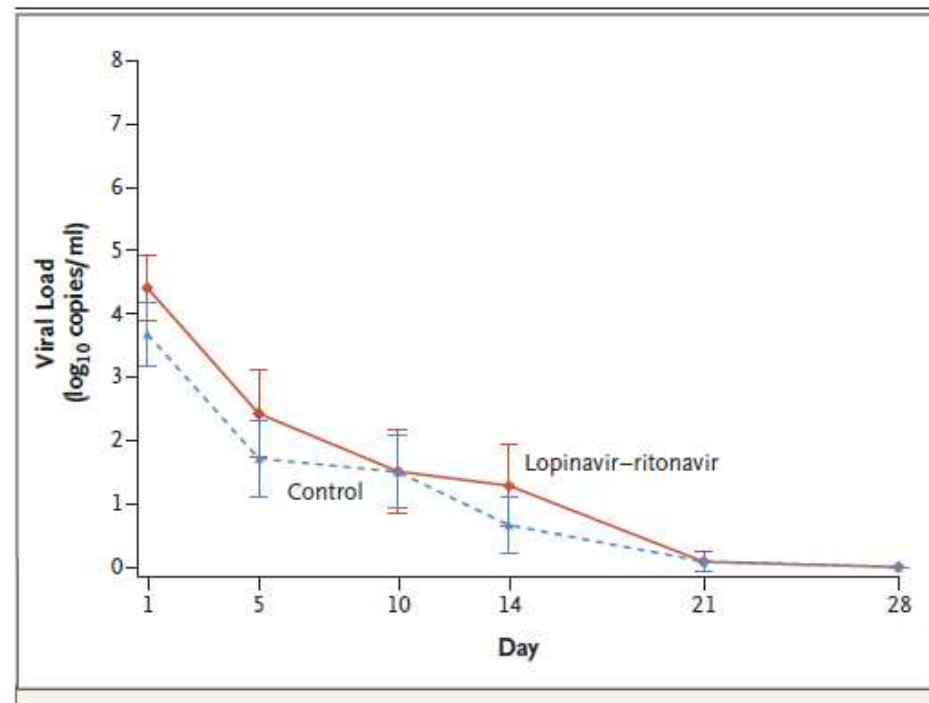
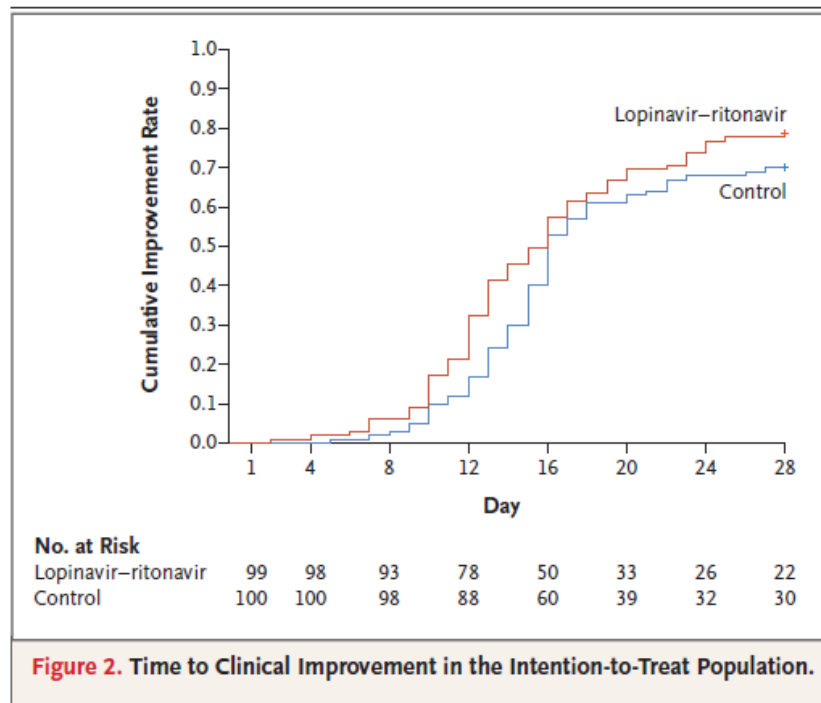
Compound	Visual assay, μM^*			NR assay, μM^*			Virus yield reduction assay, μM
	IC ₅₀	CC ₅₀	SI	IC ₅₀	CC ₅₀	SI	IC ₉₀
Alferon®†	61 ±41	>32,000	> 525	32 ±0.0	>32,000	>1,000	1,600
β-D-N4 -hydroxycytidine	0.1 ±0.0	13.5 ±5.0	>135	0.1 ±0.0	12.5 ±3.5	>125	6
Calpain inhibitor VI	6.6 ±6.0	>100	>15	3.0 ±4.0	>100	>33	3
Amodiaquin	2.5 ±0.7	33.0 ±19.8	13	3.5 ±2.1	34.0 ±25.5	4	2
Chloroquine diphosphate	6.0 ±0.7	31.0 ±16.0	5	6.5 ±0.7	22.5 ±10.6	6	7
Chloroquine	2.5 ±0.7	31.5 ±14.8	13	3.0 ±0.0	26.0 ±15.6	9	11
Nelfinavir	3.5 ±3.4	9.5 ±3.5	3	3.5 ±0.7	3.5 ±0.7	1	40
Lopinavir	15	20	1	25	17	1	ND
Pentoxifylline	>100	>100	0	>100	>100	0	ND
3-deazaneplanocin A	>100	>100	0	>100	>100	0	ND
Ampligen®	>100	>100	0	>100	>100	0	ND
IFN-αB/D	451 ±0†	>500	>1	>500	>500	0	ND

*Values are expressed as mean ±standard deviation from three separate experiments. † All results are expressed in IU. CC50, 50% cytotoxic concentration; IC50, 50% inhibitory concentration; IC90, 90% inhibitory concentration; IFN-α, interferon alpha; ND, not done; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; SI, selectivity index.

Alferon® (Hemispherx Biopharma, Inc.), a human leukocyte-derived IFN-α-n3
 Antiviral Chemistry & Chemotherapy 17:275–284

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

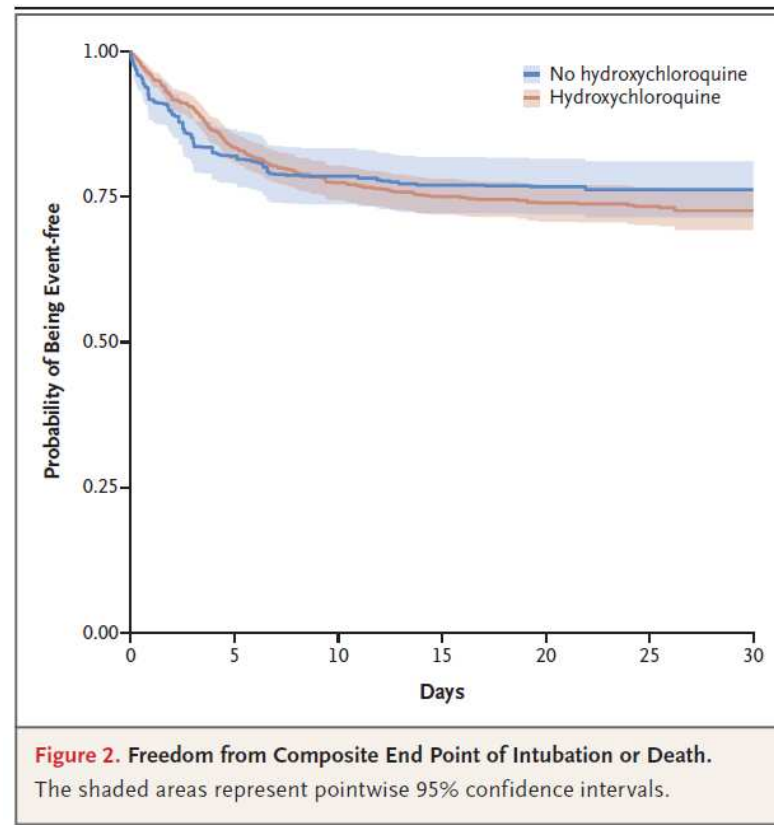


[N Engl J Med.](#) 2020 May 7;382(19):1787-1799.

ORIGINAL ARTICLE

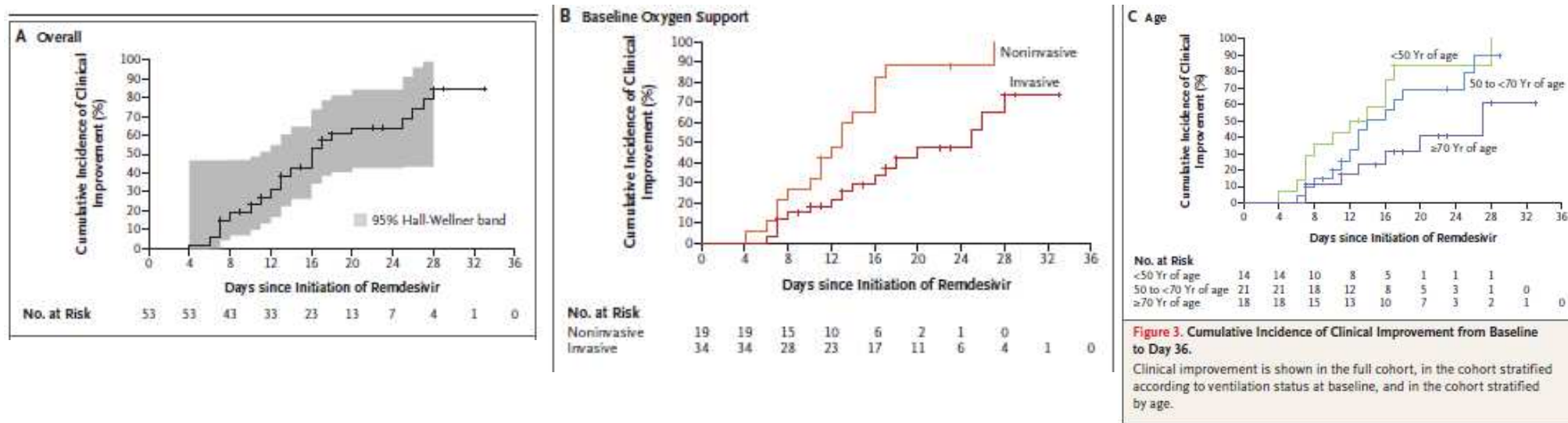
Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angelena Labella, M.D., Daniel Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D.



N Engl J Med. 2020 May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19



N Engl J Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

Yeming Wang*, Dingyu Zhang*, Guanhua Du*, Ronghui Du*, Jianping Zhao*, Yang Jin*, Shouzhi Fu*, Ling Gao*, Zhenshun Cheng*, Qiaofa Lu*, Yi Hu*, Guangwei Luo*, Ke Wang, Yang Lu, Huadong Li, Shuzhen Wang, Shunan Ruan, Chengqing Yang, Chunlin Mei, Yi Wang, Dan Ding, Feng Wu, Xin Tang, Xianzhi Ye, Yingchun Ye, Bing Liu, Jie Yang, Wen Yin, Aili Wang, Guohui Fan, Fei Zhou, Zhibo Liu, Xiaoying Gu, Jiuyang Xu, Lianhan Shang, Yi Zhang, Lianjun Cao, Tingting Guo, Yan Wan, Hong Qin, Yushen Jiang, Thomas Jaki, Frederick G Hayden, Peter W Horby, Bin Cao, Chen Wang

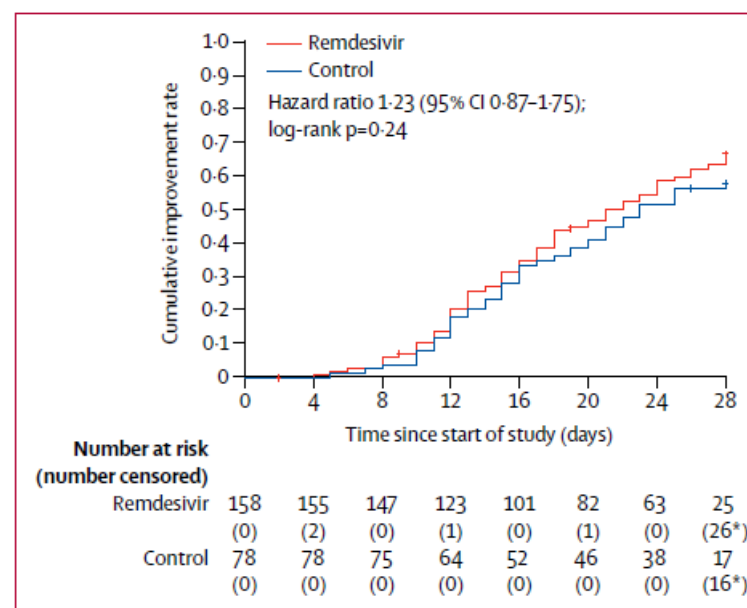


Figure 2: Time to clinical improvement in the intention-to-treat population
Adjusted hazard ratio for randomisation stratification was 1.25 (95% CI 0.88-1.78). *Including deaths before day 28 as right censored at day 28, the number of patients without clinical improvement was still included in the number at risk.

www.thelancet.com Published online April 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

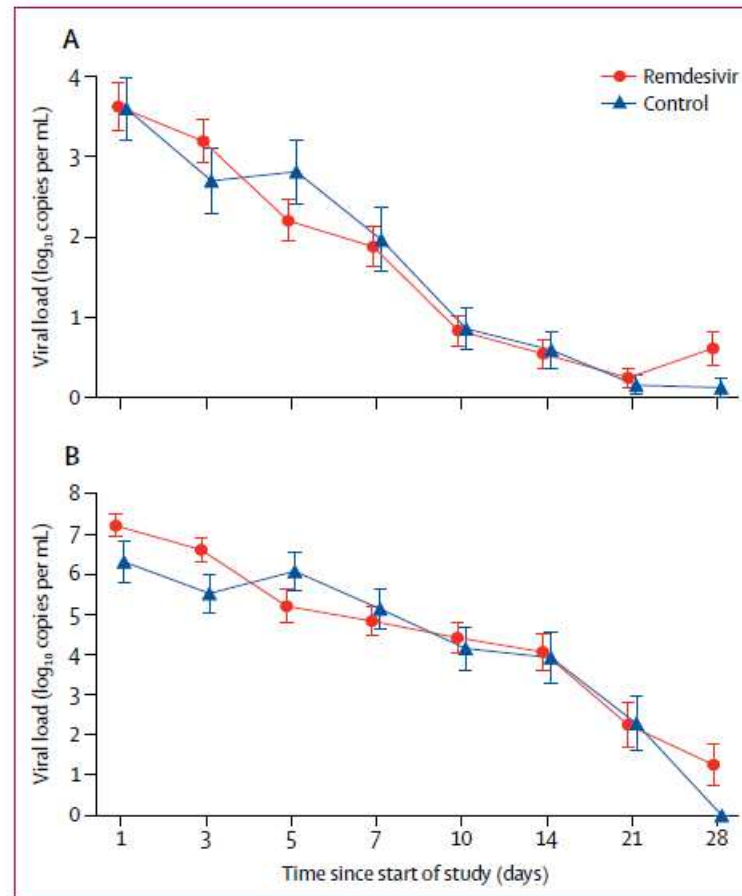
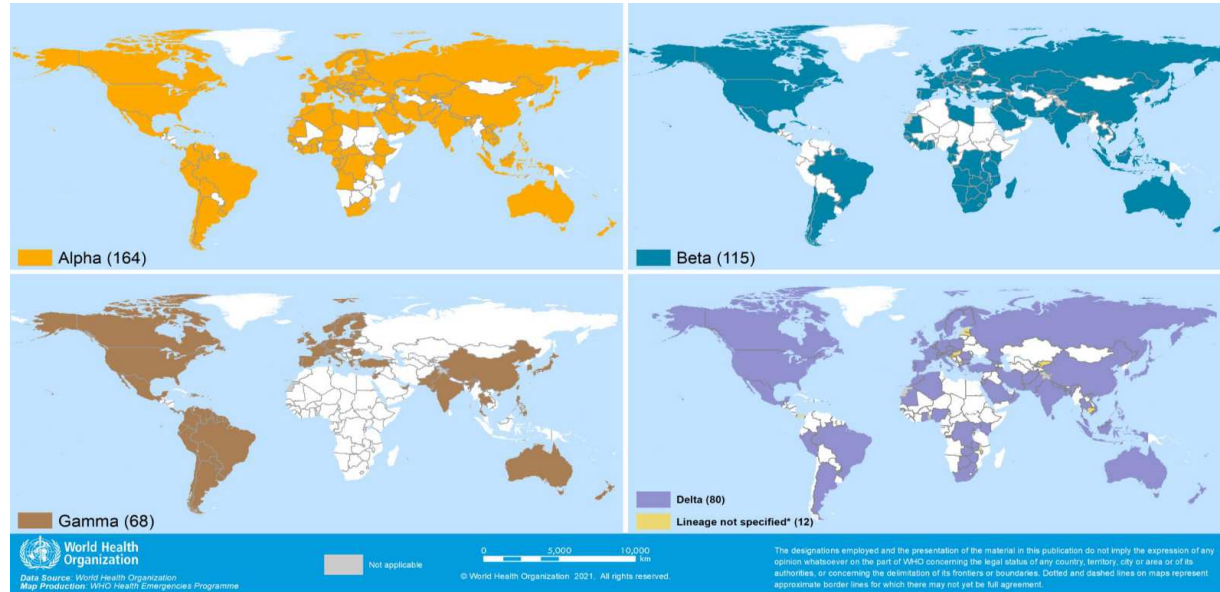


Figure 3: Viral load by quantitative PCR on the upper respiratory tract specimens (A) and lower respiratory tract specimens (B)
Data are mean (SE). Results less than the lower limit of quantification of the PCR assay and greater than the limit of qualitative detection are imputed with half of actual value; results of patients with viral-negative RNA are imputed with 0 $\log_{10}$ copies per mL.

주요 **변이** 바이러스

- 정의

- 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)는 RNA 바이러스로 증식이 일어나고 전파가 이루어지는 과정에서 자연스럽게 새로운 변이가 지속적으로 발생
- 대부분의 변이는 바이러스의 생존에 불리하거나 특성에 영향을 주지 않는 부위에 나타나기 때문에 금방 사라지거나 큰 변화를 나타내지 않지만, 어떤 변이는 증식을 위한 **전파력 증가에 기여하거나 병원성이 바뀌는 등 바이러스의 특성이 변하는 상황**을 일으키기도 함



구 분	알파형 (영국 유래, 20.9월~)	베타형 (남아공 유래, 20.5월~)	감마형 (브라질 유래, 20.11월~)	델타형 (인도 유래, 20.10월~)
변이 특징	스파이크 단백질의 변이 (H67N70결실, N501Y 등)	스파이크 단백질의 변이 (K417N, E484K, N501Y 등)	스파이크 단백질의 변이 (N501Y, E484K 등)	스파이크 단백질의 변이 (L452R, T478K 등)
전파력	전파력 1.5배 증가	전파력 1.5배 증가	전파력 약 2배 증가	알파형 변이 대비 1.6배 높은 전파력
중증도	입원중증도·사망위험도 증가 가능성 있음	사망위험도 증가 가능성 있음	입원 가능성 증가	입원 가능성 증가
백신·치료제 효능	항체 중화능 및 백신효과 유지	항체 중화능 및 백신효과 감소	항체 중화능 및 백신효과 감소 가능성	항체 중화능 및 백신효과 일부 감소 가능성

* WHO COVID-19 주간역학보고서(6.8) 참조

(기타 변이종류) 엡실론형, 이오타형, 에타형, 쉼타형, 제타형, 카파형, 람다형



결핵

과거의 질병이 아니라 현재의 질병입니다

한해 우리나라 결핵 신환자 35,000여명 사망자 2,300여명
이순간, 당신도 예외일 수 없습니다

**결핵은 6개월 이상 꾸준한 치료와 관리로
완치될 수 있습니다!**

- 결핵은 호흡기 감염성 질환으로 가족과 친구를 위해 마스크 착용은 필수!
- 2~3주 이상 기침, 발열, 체중감소, 수면 중 식은땀 등의 증상은 결핵감사 필수!
- 결핵 환자와 접촉한 경우 증상여부와 상관없이 빠른 시간내에 감사는 필수!



2주 이상 기침 시 결핵감사



6개월 이상 꾸준한 치료



결핵환자 마스크 착용

결핵상담 콜 센터 1544-5035



보건복지부



질병관리본부

아직도 우리나라에 결핵환자
들이 많나요 ???



주요 OECD 국가와 북한의 결핵 발생률·사망률

단위:명, 10만 명당 발생률, ()안은 사망률



※각국서 보고된 통계를 WTO의 계산 방식에 의해 추정한 수치로 국내 자료와 차이가 있을 수 있음

줄지 않는 결핵 신규환자

단위:명,
()안은 10만 명당 환자 수



결핵으로 사망하는 사람

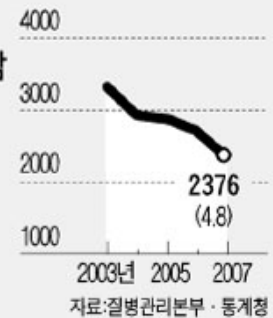
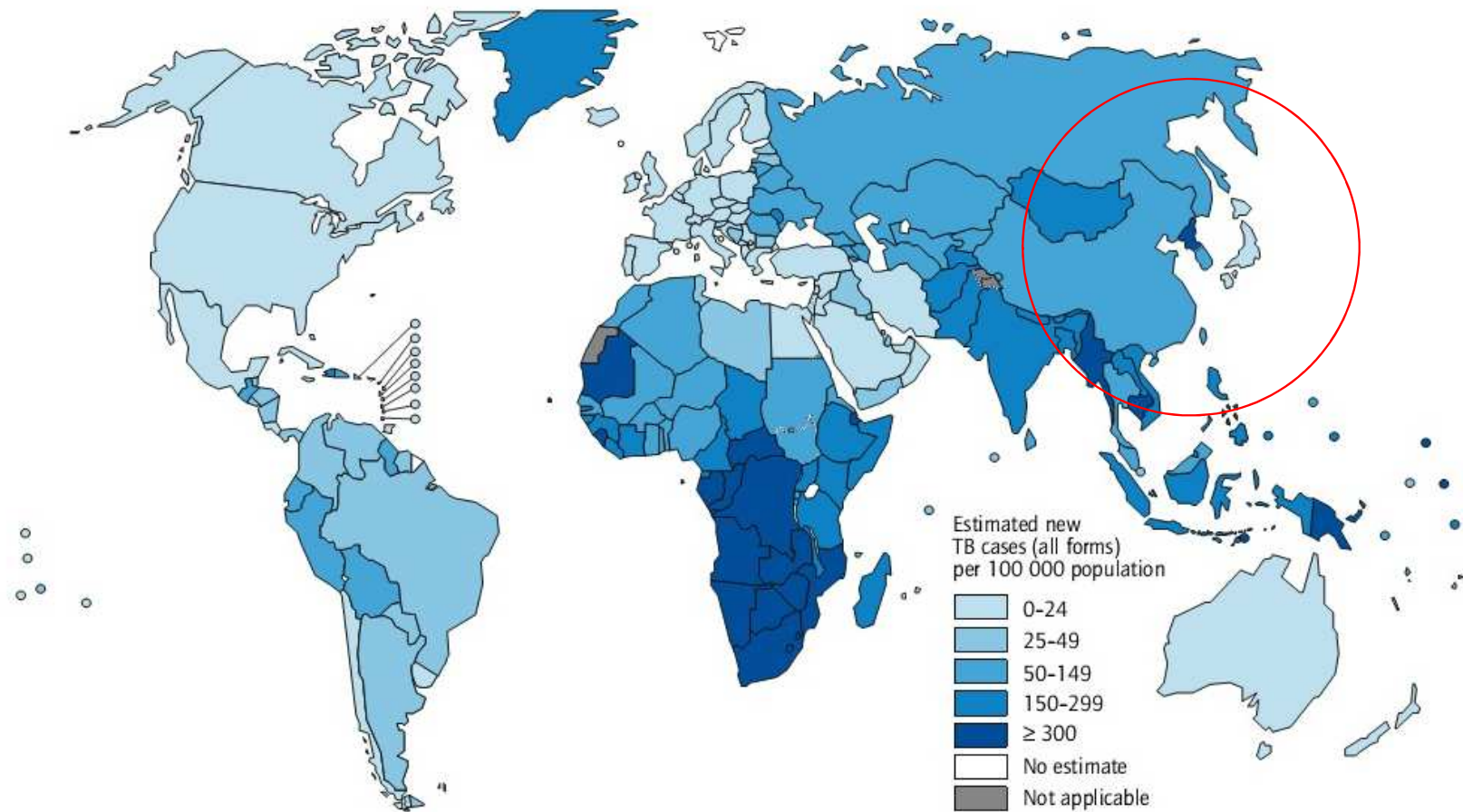


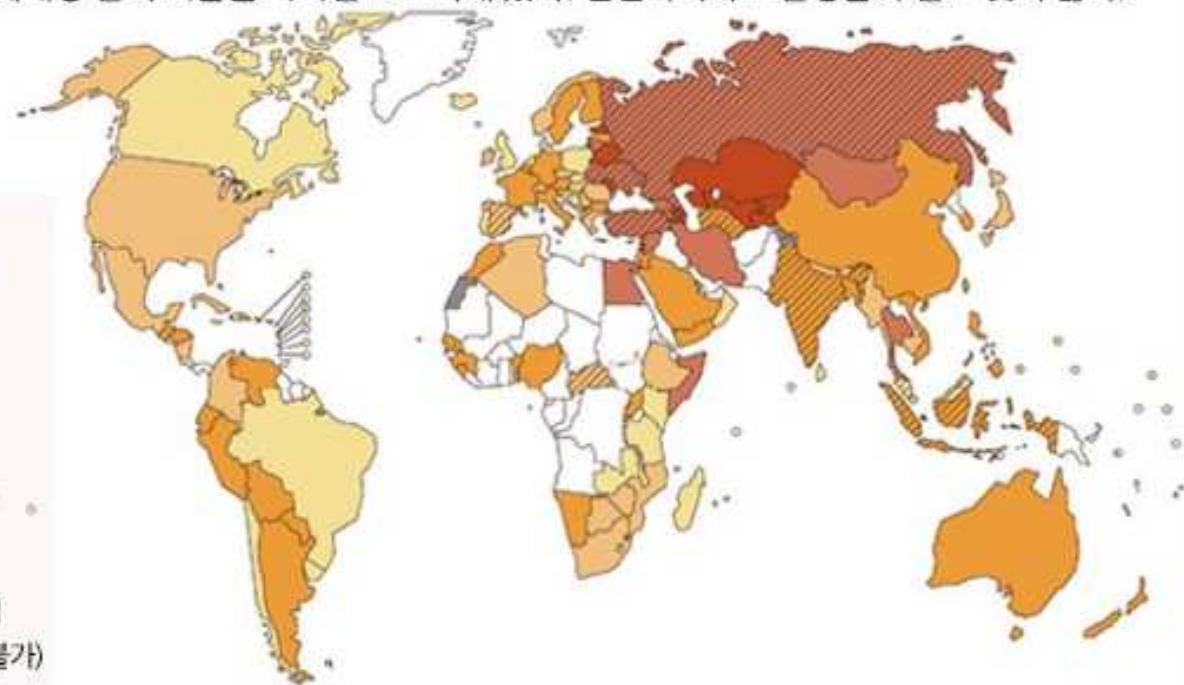
FIGURE 2.5 Estimated TB incidence rates, 2011



다제내성 결핵, 한국도 예외는 아냐

결핵 재발 환자 중 다제내성 결핵 비율을 나라별로 표시해 봤다. 선진국이라고 발생률이 결코 낮지 않다.

전체 재발 환자 중 다제내성 결핵 비율



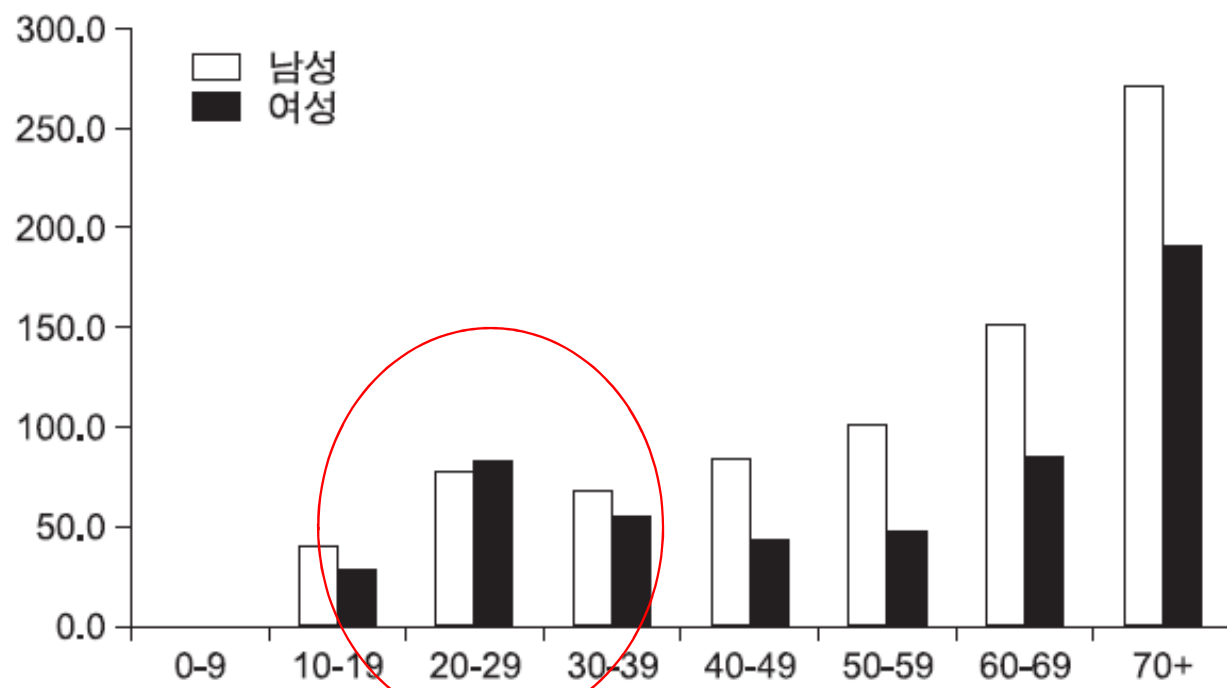


그림 1. 2009년도 성별 연령별 신환자 신고율(/100,000).

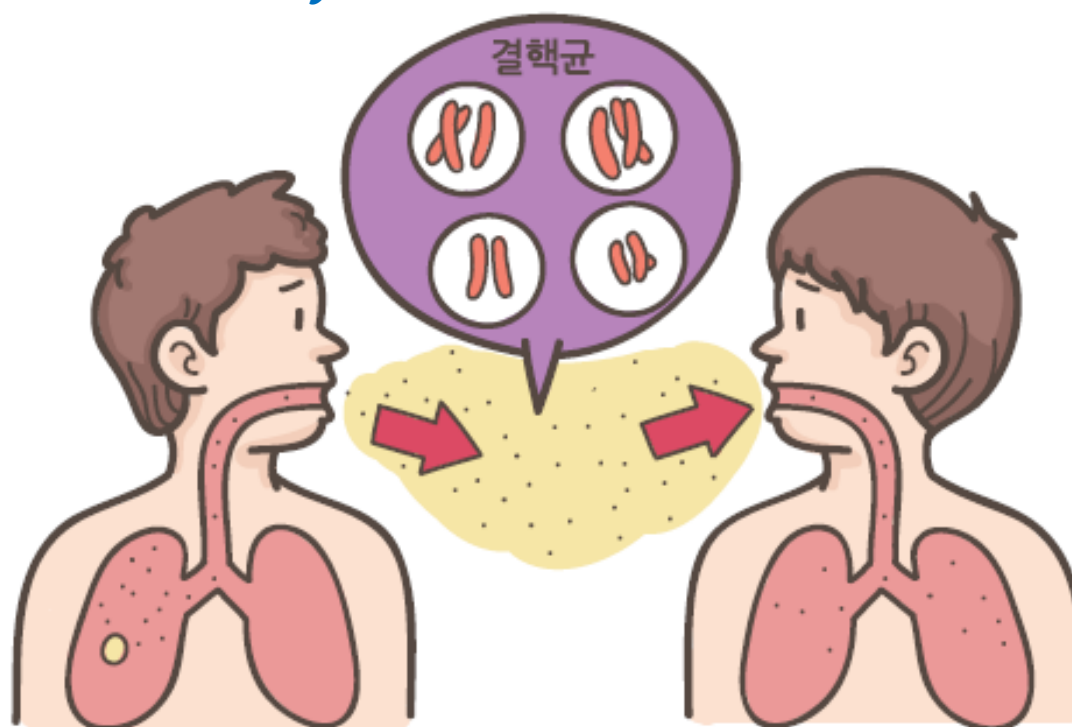
시군구	신고결핵환자현황		Ⅰ-4 도말양성결핵환자가족검진율 (A/B)*(C/D)*100					Ⅰ-5 도말양성결핵신환자치료성공률 A/B*100			Ⅰ-6 결핵환자관리율 A/B*100			Ⅰ-7 입원명령 시행건수	Ⅱ-2 민간공공협의회의 개최실적		Ⅱ-4 전염성결핵환자 복약확인율		Ⅱ-5 역학조사실시건수	
	전체환자	신환자	A	B	C	D		A	B		A	B			A	B	A	B	A	B
전국 계	22,875	17,989	6,268	6,706	3,062	3,435	83.3	7,489	10,854	69.0	27,285	28,087	97.1	306	40	58	5,419	85.2	682	208

시군구	신고결핵환자현황		Ⅰ-4 도말양성결핵환자가족검진율 (A/B)*(C/D)*100					Ⅰ-5 도말양성결핵신환자치료성공률 A/B*100			Ⅰ-6 결핵환자관리율 A/B*100			Ⅰ-7 입원명령 시행건수	Ⅱ-2 민간공공협의회의 개회실적		Ⅱ-4 전염성결핵환자 복약확인율		Ⅱ-5 역학조사실시건수	
	전체환자	신환자	A	B	C	D		A	B		A	B			A	B	A	B	A	B
전북 계	836	650	187	192	85	99	83.6	218	308	70.8	895	917	97.6	9	1	4	162	96.1	16	7
고창군	27	20	0	0	0	0	-	2	4	50.0	1	1	100.0	0	1	0	1	0.0	0	1
군산시	80	64	17	17	9	10	90.0	29	32	90.6	65	65	100.0	1	1	0	14	99.3	2	1
김제시	54	38	14	14	6	6	100.0	6	11	54.5	24	24	100.0	2	1	0	7	98.6	1	1
남원시	33	29	4	4	2	2	100.0	9	10	90.0	17	18	94.4	0	1	0	6	91.7	0	0
무주군	23	19	2	2	2	2	0.0	1	1	100.0	8	8	100.0	0	1	0	2	100.0	0	0
부안군	41	33	1	1	1	1	0.0	7	10	70.0	23	23	100.0	0	1	0	7	100.0	0	0
순창군	16	16	0	0	0	0	-	0	0	-	4	4	100.0	0	1	0	0	-	0	0
완주군	29	24	2	2	2	2	100.0	3	5	60.0	12	12	100.0	0	1	1	2	100.0	0	0
익산시	153	121	31	32	15	16	90.8	47	66	71.2	206	207	99.5	5	1	0	29	93.1	2	1
임실군	16	14	0	0	0	0	-	2	2	100.0	3	3	100.0	0	1	1	0	-	0	0
장수군	16	12	0	0	0	0	-	0	0	-	3	3	100.0	0	1	0	0	-	0	0
전주시	271	208	102	105	43	54	77.4	106	157	67.5	490	494	99.2	1	1	0	92	97.2	8	2
정읍시	57	34	14	15	5	6	77.8	5	9	55.6	34	50	68.0	0	1	1	1	100.0	3	1
진안군	20	18	0	0	0	0	-	1	1	100.0	5	5	100.0	0	1	1	1	100.0	0	0

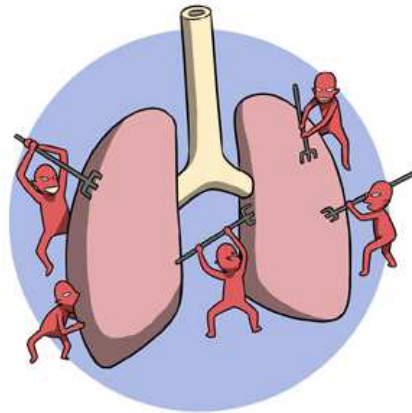
1. 결핵

결핵이란?

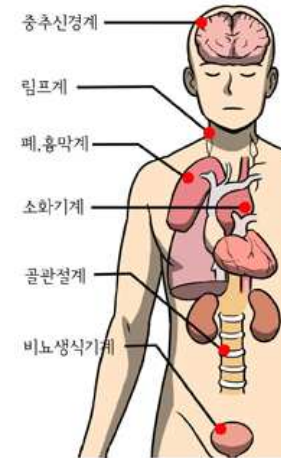
Mycobacterium Tuberculosis



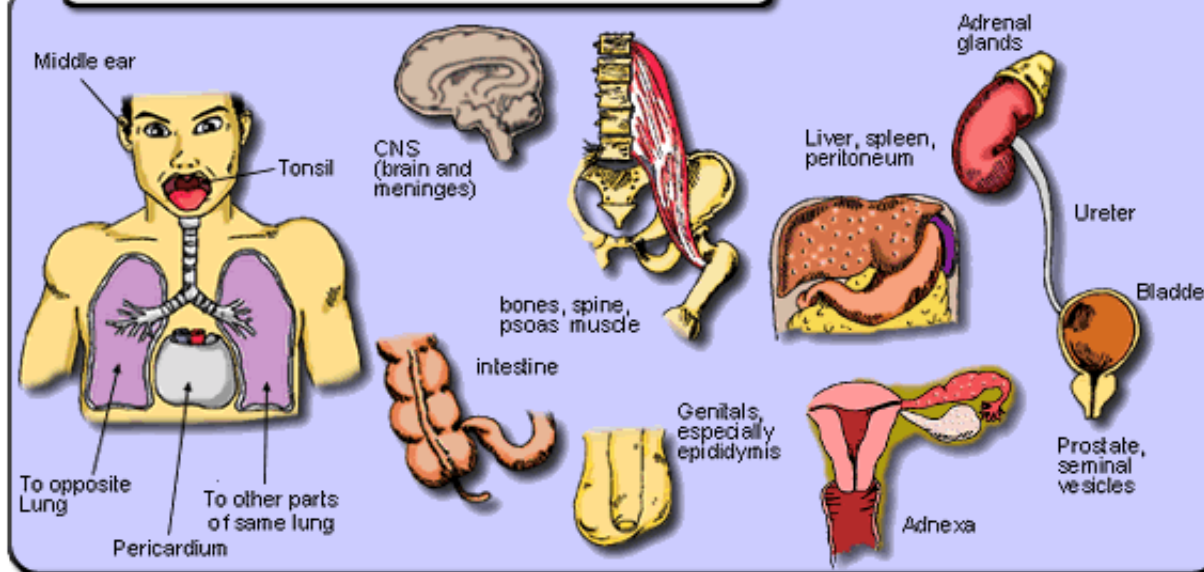
85% 폐결핵



15% 폐외결핵



Tuberculosis Affects Many Parts of the Body





결핵의 증상

결핵의 증상



기침/가래



체중감소



피로/식욕부진



미열

- 폐결핵에서 흔한 증상들

- 기침이며, 그 외 체중감소, 야간발한(night sweat), 발열, 객혈 등

- 하지만...

- 증상으로만 폐결핵을 진단할 수는 없다.

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).



결핵의 진단



감기가 오래가면 CXR 찍어보죠 ?

결핵검진

흉부 엑스선(X-Ray) 검사

정상



폐결핵



비활동성 결핵



흉부 X선 검사

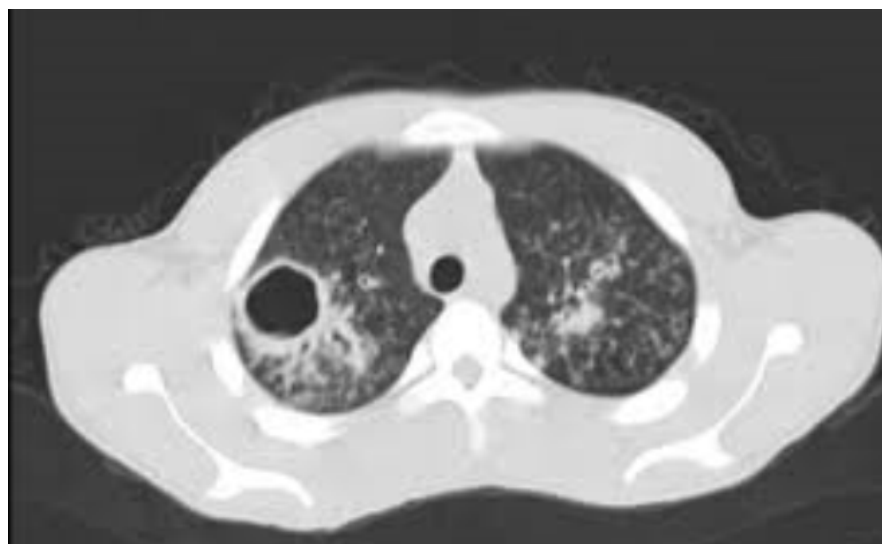
- 흉부 X선 사진만으로 결핵을 진단하는 데는 주의를 요한다.
 - inter-observer inconsistency : 약 25% 정도
 - intra-observer inconsistency : 약 20% 정도

권고요약

- 흉부 X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만(IA), 흉부 X선 사진 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(ID).
 - 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 사진과 비교하여 보아야 한다(IIA).
 - 흉부 X선 사진에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(IIIA).



그럼 chest CT를 찍으면 결핵
이라고 진단할 수 있나요 ?



흉부 전산화 단층촬영

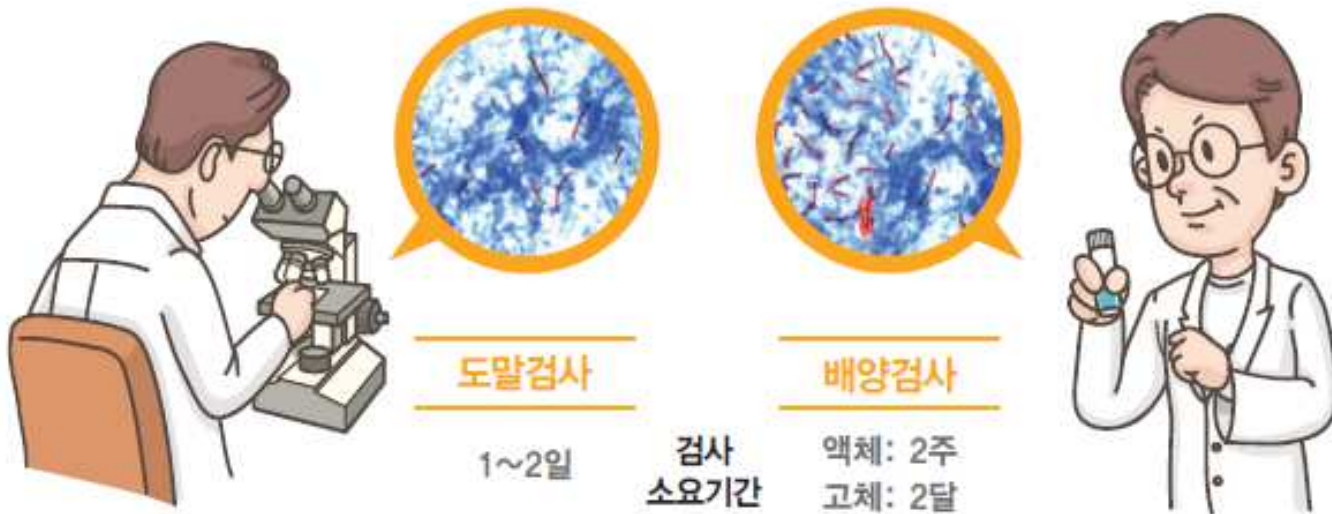
- 흉부 X선사진에서 흔히 놓치는 결핵 병변들을 발견 할수 있다.
 - 폐문 및 종격동 림프절 비대, 경한 폐침윤, 반흔에 둘러싸여 있어 비활동성 병변으로 오인되는 활동성 상엽 병변, 속립성 결핵 등
- 폐암 등 다른 폐질환들과 폐결핵을 감별할 때도 유용하다
- ➔ 흉부 CT에서 활동성 폐결핵 소견이 있을 때에도 결핵균 검사 등으로 이를 확인하려는 노력이 동반되어야 한다.

결핵을 의심해 볼 수 있으나, 확진은 불가능

결핵의 확진 방법은 ???

결핵검진

객담 검사 (도말/배양)



결핵균 배양검사(culture)

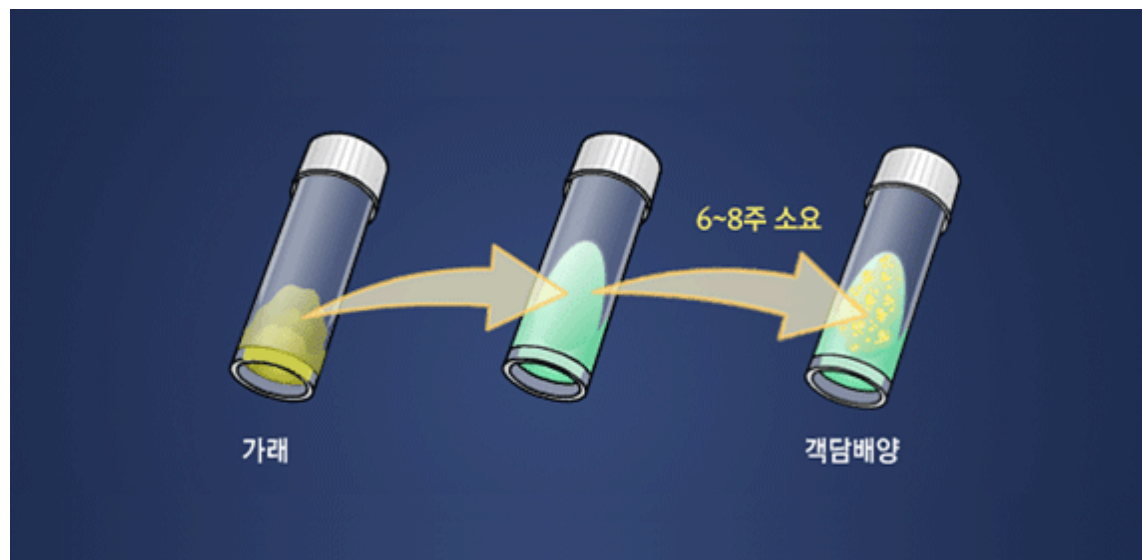
- 결핵을 확진하기 위한 **가장 중요한 검사**
- 장점
 - 1) **결핵을 확진**
 - 2) 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 시행
 - 3) 역학적 연구에 도움
- 단점
 - **시간이 오래 걸리고(2달 가량), 검사과정이 복잡**

흉부 X선 검사

- 흉부 X선 사진만으로 결핵을 진단하는 데는 주의를 요한다.
 - inter-observer inconsistency : 약 25% 정도
 - intra-observer inconsistency : 약 20% 정도

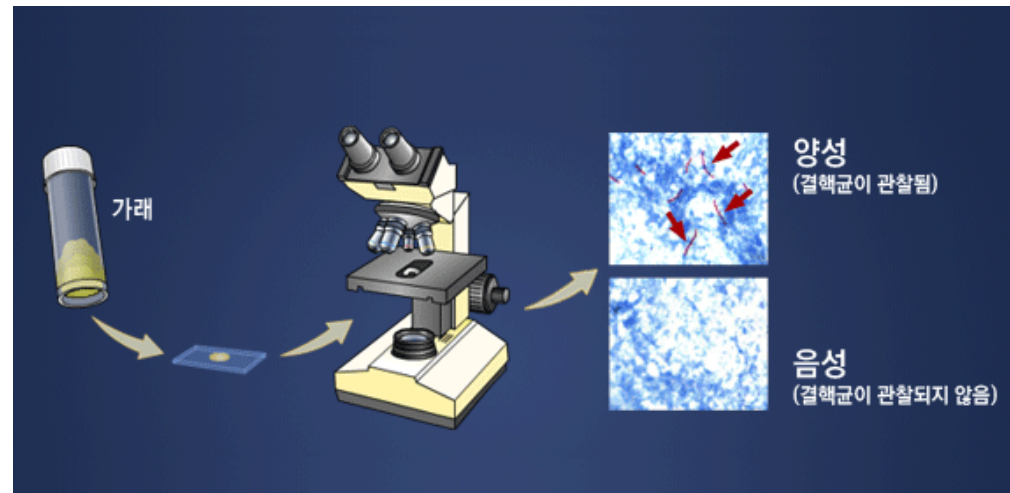
권고요약

- 흉부 X선 검사는 결핵의 유용한 진단방법이지만(IA), 흉부 X선 사진 단독으로 결핵을 진단하지 않는다(ID).
 - 흉부 X선 소견상 결핵이 의심되는 병변이 있으면 가능한 한 과거에 시행한 흉부 X선 사진과 비교하여 보아야 한다(IIA).
 - 흉부 X선 사진에서 결핵이 의심되면 객담 결핵균 검사를 실시하여 결핵을 확진하도록 노력하여야 한다(IIIA).



그럼 배양검사가 나올때까지
기다려야 ???

AFB(Acid Fast Bacilli) ;항산균 도말검사



- Sputum, pleural fluid, tissue(수술이나 조직검사), lymph node, urine, 등 여러가지 검체에서 시행할 수 있음.
- Ziehl-Neelsen (ZN) 염색과 형광염색

도말검사(AFB)

: 결핵균뿐만 아니라 비결핵항산균(NTM)도 양성으로 나올 수 있다.

왜 가래도 안나오는데 3개를 ?

- 항산균 도말검사의 민감도는 배양과 비교시 25-80% 정도로 낮은 편이나 역학적으로 중요한 전염력이 높은 환자를 신속하게 검출할 수 있는 장점이 있다.
 - 첫 객담이 83-87%를 검출하고
 - 두 번째 객담이 10-12%를 더 검출하며
 - 세번째 객담에서 추가로 3-5%를 검출한다.
- 가능한 빨리 검사실로.
- 집에서 보관 시에는 냉장보관하며, 햇빛에 노출이 되지 않도록 한다.

AFB 1+, 2+ ???

표 1. 항산균 도말검사의 해석 기준 (WHO)

관찰되는 균주의 수 (No. of bacilli observed)				보고
Carbolfuchsin stains (1,000x)	Fluorochrome stain			
	250x	450x	630x	
0 / 100F	0	0	0	No AFB seen (No AFB per 100 fields)
1-9 / 100F				Report exact count

도말검사(AFB)

: 결핵균뿐만 아니라 비결핵항산균(NTM)도 양성으로 나올 수 있다.

도말 양성이지만 방사선학적으로 비결핵항산균 폐질환이 의심될 경우에는 배양검사 결과를 기다리기 전에 도말 양성 검체에 대해 결핵균 핵산증폭검사(TB-PCR)를 시행하여 조기에 결핵균과 비결핵항산균을 감별하여야 한다.

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

결핵균 핵산증폭검사(TB-PCR)

- 결핵균에만 특이하게 존재하는 핵산(DNA)을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 증폭하여 확인하는 분자생물학적 검사
- AFB와 마찬가지로 여러가지 검체(sputum, pleural fluid 등)에서 시행할 수 있다.
- **유용한 보조검사**
 - 장점 :
 - 특이도가 매우 높고, 결과를 얻기까지의 시간이 짧으며, 도말검사보다 높은 민감도를 보이는 등의 장점.
 - 단점 :
 - 비용이 많이 들고 제품마다 민감도와 특이도가 다양
 - 배양검사와 달리 약제 감수성검사 등을 시행할 수 없음.

결핵균 핵산증폭검사(TB-PCR)

- AFB(-), 임상적으로 폐결핵이 의심될 때
 - 신속하게 결핵 여부를 확인
- AFB(+), but 임상양상은 결핵이 의심되는 상황이 아닐때
 - NTM ?

➔ 즉 AFB결과와 TB-PCR결과를 동시에 확인해 봐야 한다.

➔ Contamination되지 않도록 주의...

권고요약

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

AFB(+/-), TB-PCR(+)
결핵치료는 효과가 있을까 ?

약제 감수성 검사

- 약제내성은 결핵관리에서 가장 중요한 이슈 중 하나이다.
- 대부분의 약제내성 결핵은 부적절한 결핵 관리로 인하여 발생하며, 내성결핵은 치료가 힘들고 다른 사람에게 내성결핵균을 전파시킬 수 있기 때문이다.
- 결핵균 배양부터 1개월 이상 소요되는 단점이 있다

권고요약

- 모든 결핵환자의 첫 배양분리균주에 대해 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 실시하여야 한다 (IA).
- 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료실패가 의심되는 경우에 약제 감수성검사를 다시 시행하여야 한다(IA).

신속내성검사

- 약제 내성결핵균 감염에 의한 결핵의 가능성이 높을 때 주로 시행한다.
- 아직 모든 항결핵제에 적용할 수는 없고 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속내성검사가 주로 이용되고 있다.
 - RFP : rpoB유전자(95% 이상)
 - INH : katG (50-95%), inhA (20-35%), ahpC (10-15%)

권고요약

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

Xpert MTB/RIF



결핵 치료는 ?

초치료의 중요성



일반 결핵

6~9개월

20~110만원*

* Cost of treatment for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea, Respiriology(호흡기, 2006)



표 1. 항결핵제의 분류*

군(group)	항결핵제
1군 (경구용 일차 항결핵제) 효과가 좋고 부작용이 적어서 초치료 시 선택되는 경구용 약제	이소니아지드(Isoniazid, H) 리팜핀(Rifampin, Rifampicin, R) 에탐부톨(Ethambutol, E) 피라진아미드(Pyrazinamide, Z) 리파부틴(Rifabutin, Rfb [†])
2군 (주사제) 효과가 좋으나 사용하기 불편하므로 약제내성이나 부작용으로 일차 항결핵제를 사용할 수 없을 때 선택되는 약제	카나마이신(Kanamycin, Km) 아미카신(Amikacin, Amk) 카프레오마이신(Capreomycin, Cm) 스트렙토마이신(Streptomycin, S)
3군 (퀴놀론계 약) 항결핵 효과가 좋으므로 결핵균이 감수성을 보일 때 이차 항결핵제로 선택되는 약제	레보플록사신(Levofloxacin, Lfx) 모시플록사신(Moxifloxacin, Mfx) 오픈록사신(Ofloxacin, Ofx)
4군 (경구용 이차 항결핵제) 일차 항결핵제에 비해 항결핵 효과가 적고 부작용이 많아 서 약제내성 결핵에서 이차 항결핵제로 선택되는 약제	프로치온아미드(Prothionamide, Pto) 시클로세린(Cycloserine, Cs) 파스(p-aminosalicylic acid, PAS)
5군 약효가 입증되지 않아 표준 요법으로 선택되지 않고 광범위 약제내성 등 난치성 결핵 시 제한적으로 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	클로파지민(Clofazimine, Cfm) 리네졸리드(Linezolid, Lzd) Amoxicillin/Clavulanate 클래리스로마이신(Clarithromycin) 고용량 이소니아지드 이미페넴(Imipenem)

*modified from reference 1, Table 7.1

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

표 2. 항결핵제의 용량과 부작용(매일 요법)²

항결핵제	용량 (최대 용량)	투여 방법	부작용
이소니아지드	5 mg/kg (400 mg)	하루 한번, 식후 300 mg	간독성, 말초신경염, 피부과민반응
리팜핀	10 mg/kg (600 mg)	하루 한번, 공복시 450 mg (<50 kg) 600 mg (>50 kg)	간독성, 독감양 증후군(flu-like syndrome), 피부과민반응, 혈소판 감소증
리팜핀과 리파부틴은 고지방식이에 의해 흡수가 억제될 수 있으므로 식사 30분 전 또는 식사 2 시간 후와 같은 공복시에 복용하는 것이 바람직하지만 위장 장애가 있을 경우 식후 또는 취침 전에 복용할 수 있다.			
에타나비드	25 mg/kg (1,500 mg)	하루 한번, 식후 2,000 mg (>70kg)	간독성, 신독성, 입주위 저린 증상
카나마이신	50세 미만: 15 mg/kg (1,000 mg)	근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
아미카신	50세 이상: 15 mg/kg (1,000 mg)		
스트렙토마이신	50세 이상: 10 mg/kg (750 mg)		
레보플록사신		하루 한번 식후 500-1,000 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
목시플록사신		하루 한번 식후 400 mg	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
시클로세린	10-15 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번 식후 250-500 mg bid	우울증, 정신장애
프로치온아미드	15-20 mg/kg (1,000 mg)	하루 두번 식후 250-500 mg bid	위장 장애, 간독성
피사	150 mg/kg (12 g)	하루 세번 식후	시야변화, 오시 그트

피리독신은 언제 추가해 주나요?

- Isoniazid 복용

- 피리독신(pyridoxine: vitamin B6) 부족을 초래하여 말초신경증을 일으켜서 손과 발이 저린 느낌(tingling sensation)이 발생할 수 있다.
- 말초신경증의 위험성이 큰 환자에서는 예방을 위해서 피리독신(10-25 mg/day)을 같이 처방한다.
 - 임신, 영양실조, 알코올 중독, 노인, 간질의 기왕력(history of seizure disorder), 만성신부전, 당뇨병

주요 약 부작용

간독성(이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드)



피로



붓기



황달

결핵약 부작용



이소니아지드
피부 가려움증
손발 저림



리팜핀
붉은색
소변과 눈물



결핵약 부작용



피라진아미드
관절통



에탐부롤
시력저하



결핵약 부작용

01 | 이소니아지드(INH)

손발이 저린 증상 더운 찜질로 증상을 완화할 수 있으며, 더 심해질 경우 주치의의 처방을 받아 비타민 B6인 피리독신을 복용할 수 있습니다.

피부 가려움증 샤워 후 보습제를 발라주고 과도한 피부자극을 피하며, 증상이 심해질 경우 주치의의 처방에 따라 약을 복용할 수 있습니다.

02 | 리팜핀(RIF)

붉은 색의 체액 소변, 땀, 눈물 등이 붉은색으로 변할 수 있으나, 약복용을 중단하면 바로 회복되는 정상적인 반응이므로 약은 계속 복용하십시오.
*이 때 렌즈 착용 시 렌즈의 색이 변할 수 있음을 주의하셔야 합니다.

영이 잘 들 부딪히지 않았음에도 영이 들거나 출혈이 있는 경우에는 반드시 병원으로 내원하여 주치의와 상담하시기 바랍니다.

피임법(여성) 경구피임약의 경우 피임에 실패할 위험이 크므로 다른 피임법을 추천합니다.

결핵약 부작용

03 | 피라진아미드(PZA)

관절통 혈액에 요산이 축적되어 나타날 수 있는 증상으로 물을 많이 드시고, 반드시 병원으로 내원하셔서 주치의와 상담하시기 바랍니다.

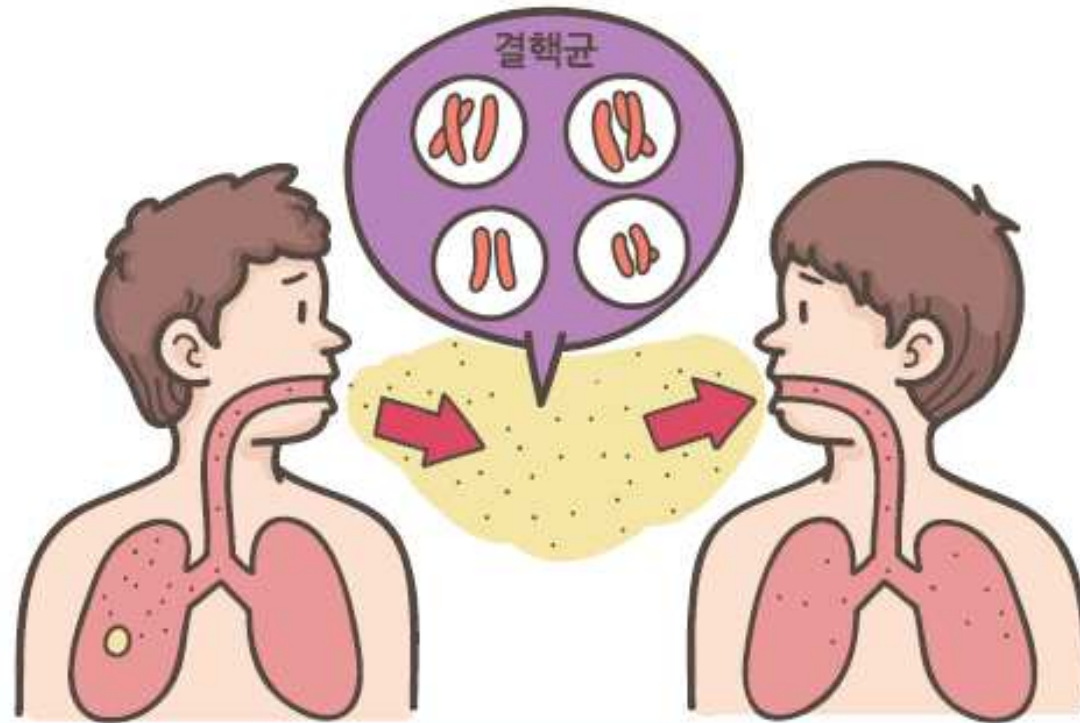
위장장애 식욕부진, 오심/구토, 복통, 설사등의 증상이 나타날수 있으며, 반드시 내원하여 주치의와 상담하시기 바랍니다.

04 | 에탐부톨(EMB)

시력저하 눈이 잘 안보이거나 적색과 녹색의 구분이 잘 안 되는 경우, 약을 중단하시고 반드시 병원으로 내원하여 주치의와 상담하시기 바랍니다.
*간편이나 TV화면을 볼 때 스스로 체크하는 습관을 가질 것

전염 안되나요 ?

호흡기 분비물로 전염





“전염되지 않아요!”



II. 결핵

마스크 착용



마스크 착용

폐결핵의 경우 **호흡기 전염병**이므로
주위사람들에게 결핵균을 전염시킬 수 있습니다.

따라서 **치료 시작 전 증상을 보이는 경우와 치료 시작 후
재검 결핵균 검사에서 음성이 될 때까지** 마스크를 착용하여
주위 사람들을 보호하는 것이 좋습니다.

가정에서도 반드시 마스크를 착용하고
창문을 열어 **자주 환기**를 시키도록 합니다.

또한 이 기간에는 공공 장소로의 외출을 자제해야 합니다.

• 기침 예절



- 지역사회 호흡기 감염이 계절적으로 유행할 경우 병원 직원들을 대상으로 감염 전파 예방을 위한 교육 시행
- 호흡기 증상이 있는 환자가 방문할 때
 - 기침 예절 포스터 부착
 - 휴지 공급, 손으로 만지지 않는 형태의 수거 용기를 제공
 - 손위생 관련 물품을 비치
 - 수술용 마스크 제공
 - 대기 공간을 따로 제공하거나 다른 환자들과 적어도 3피트 이상 떨어지도록 함

COUGHING AND SNEEZING ETIQUETTE



Avoid the use of open hands or closed fist to cover your cough. It spreads germs through the air and makes it easy to transfer the germs to other surfaces through touching.



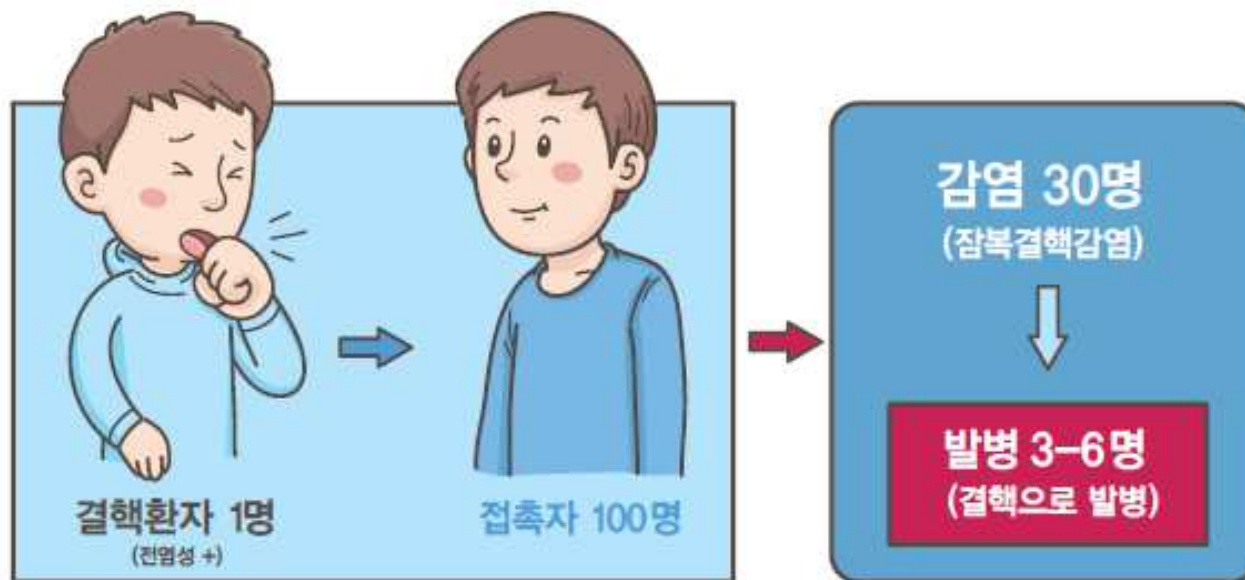
Cough or sneeze into the fold of your arm, trapping germs within the easily washable fabric of your clothes.

REMEMBER

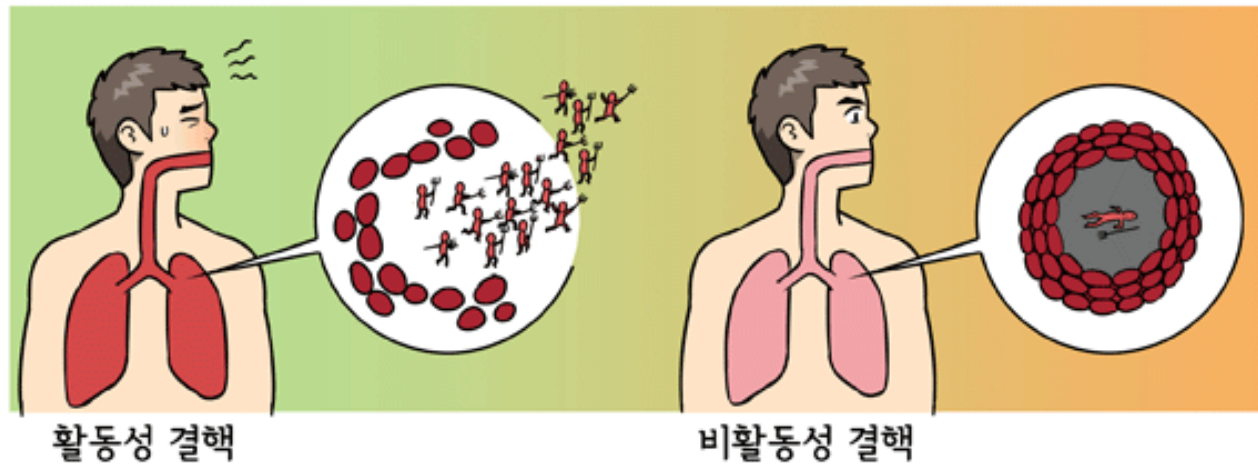
Proper coughing and sneezing etiquette prevents the spread of germs!

2. 잠복성 결핵

잠복결핵감염이란?



감염(infection) or 질병(disease) ???



- 결핵균에 감염(infection)
 - PPD skin test
 - Interferon-gamma releasing assay(IGRA)
 - Quantiferon-TB-GOLD test
- 결핵이 발병(disease)
 - 임상증상, 영상의학적 검사, Sputum AFB, TB-PCR, culture 등을 종합하여 판단.

Prevalence of latent TB

연령별 잠복결핵감염(TST) 양성률 (10 mm 기준)

	나이	양성률(%)
전체		36.8
연령별	10대 (10-19)	6.2
	20대 (20-29)	9.4
	30대 (30-39)	46.6
	40대 (40-49)	49.1
	50대 (50-59)	52.8
	60대 (60-69)	46.5
	70대 (70-79)	36.5

(자료원 : 2015년 국민건강영양조사를 기반으로 한 결핵감염률 조사 최종결과보고서.
대한결핵협회 결핵연구원, 질병관리본부. 2015. 12.)

접촉자(감염자)에게는 어떤 검사를 ???

잠복결핵감염 진단법

▶ Gold-standard (confirmatory) diagnostic tool : NONE



투베르쿨린 검사



인터페론감마 분비검사

투베르쿨린 검사



투베르쿨린 검사

- 결핵균의 배양액으로부터 정제한 purified protein derivatives (PPD)라는 물질을 **피내에 주사**하여 이전에 **결핵균에 감염된 T 림프구에 의한 지연과민반응**이 일어나는지를 확인하여 결핵감염 여부를 진단하는 검사법이다

단점 : BCG접종 or NTM infection일때도 양성을 보일 수 있다.

검사결과 확인을 위해 48-72시간후에 병원에 방문해야 한다.

PPD
TB b
into



induration	induration	induration
HIV (poor CMI) High suspicion (close contact, fibrotic CXR)	High prevalence ↓ reactivity (steroids, malnutrition)	All others (low probability)

ADAM.

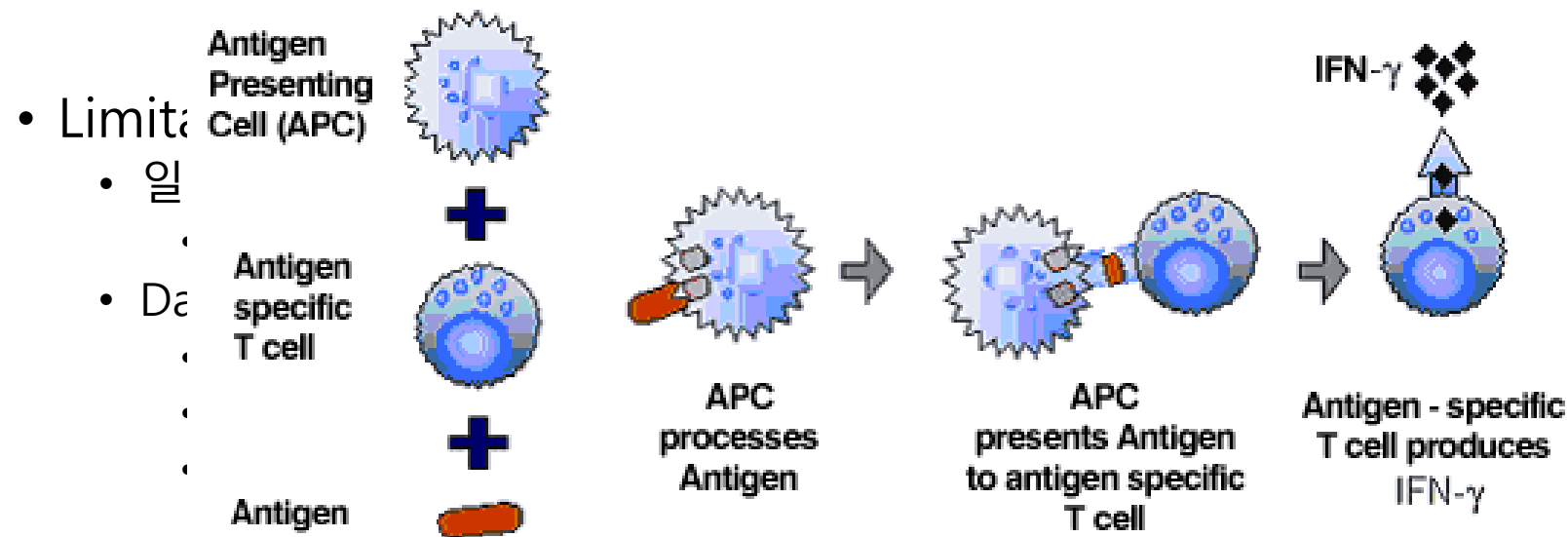
(c) 2004, Susan Hadley, M.D.

인터페론감마 분비검사



인터페론감마 분비검사

- Quantiferon-TB Gold In-Tube® (Cellestis)
- T-SPOT.TB® (oxford immunotec)

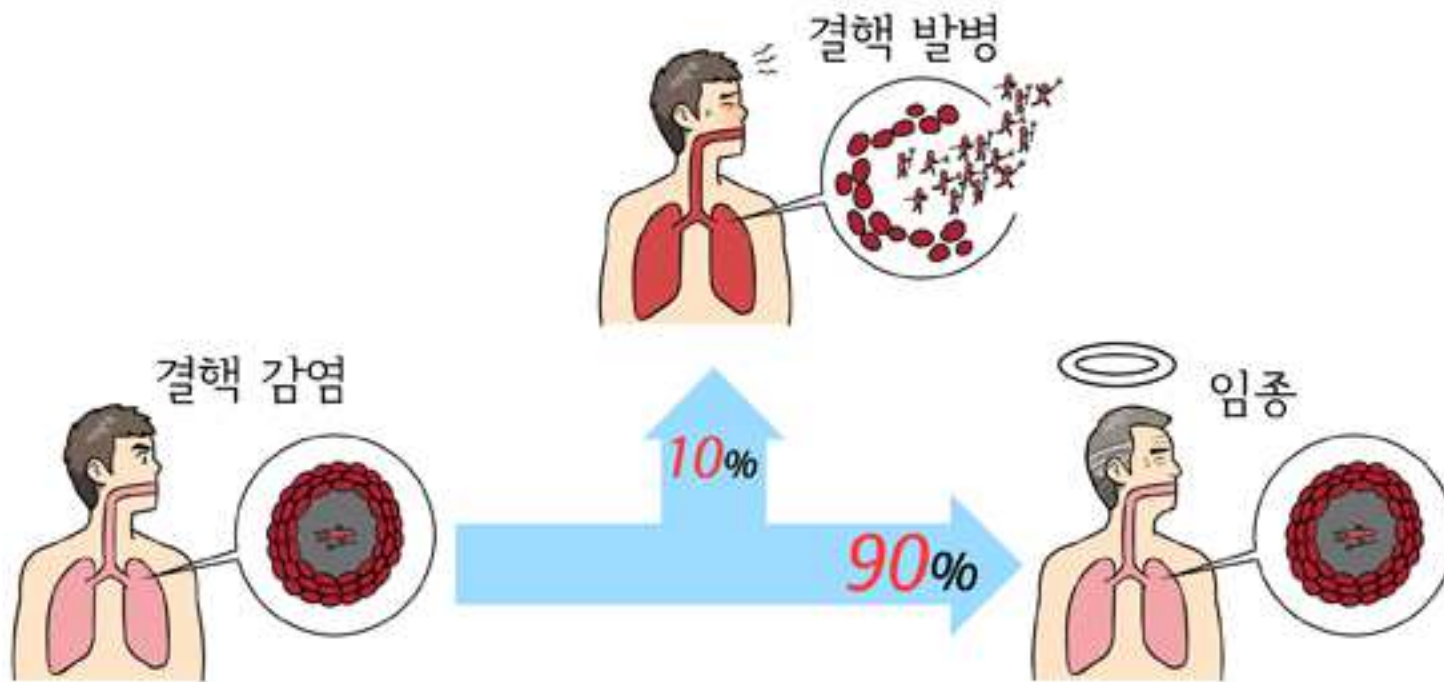


Interpretation(QFT-GIT)

Nil [IU/mL]	TB Antigen minus Nil [IU/mL]	Mitogen minus Nil [IU/mL]	QuantiFERON [®] -TB [IU/mL]
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	음성(Negative)
	≥ 0.35 and < 25% of Nil value	≥ 0.5	
	≥ 0.35 and ≥ 25% of Nil value	Any	양성(positive)
	< 0.35	< 0.5	판독불명 (Indeterminate)
	≥ 0.35 and < 25% of Nil value	< 0.5	
> 8.0	Any	Any	

날짜정렬	○ 정배열(→)			HC
	● 역배열(←)			2016-11-09
검 사 명	단위	하한	상한	16:28
TB Ag-Nil(Quar				9.70
TB Specific Ant IU/ml				Positive

- Nil control tube
 - Preexisting immune response
 - Ref : 8 IU/mL 이하
- Mitogen control tube
 - Non-specific stimulator of T-cell
 - To assure healthy immune status
 - Ref : Mitogen-Nil 0.5 이상



결핵균에 감염된 사람의 약 10%에서만 활동성 결핵으로 진행하므로
결핵감염 진단만으로 활동성 결핵을 진단할 수 없다.

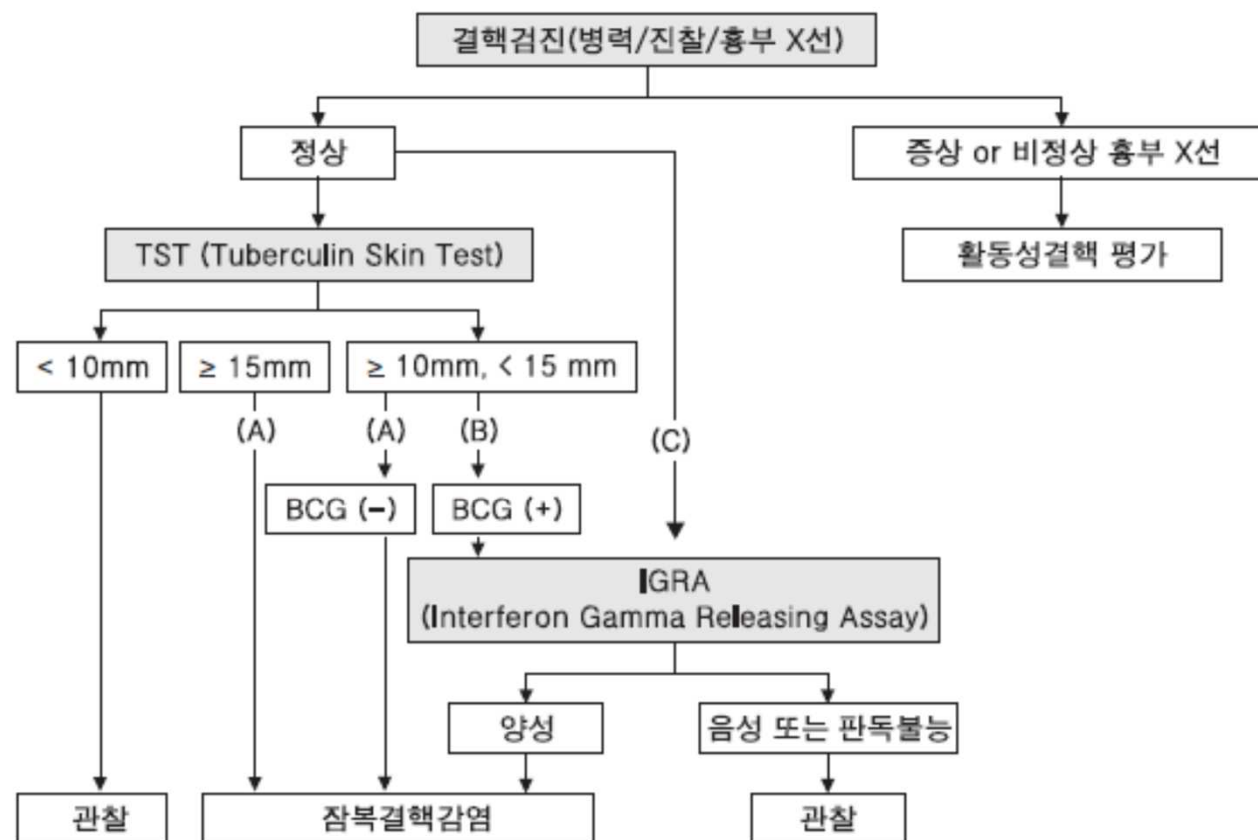


그림 1. 정상면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단. TST 단독(A), TST/IGRA 2단계 검사(B), IGRA 단독 검사(C) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

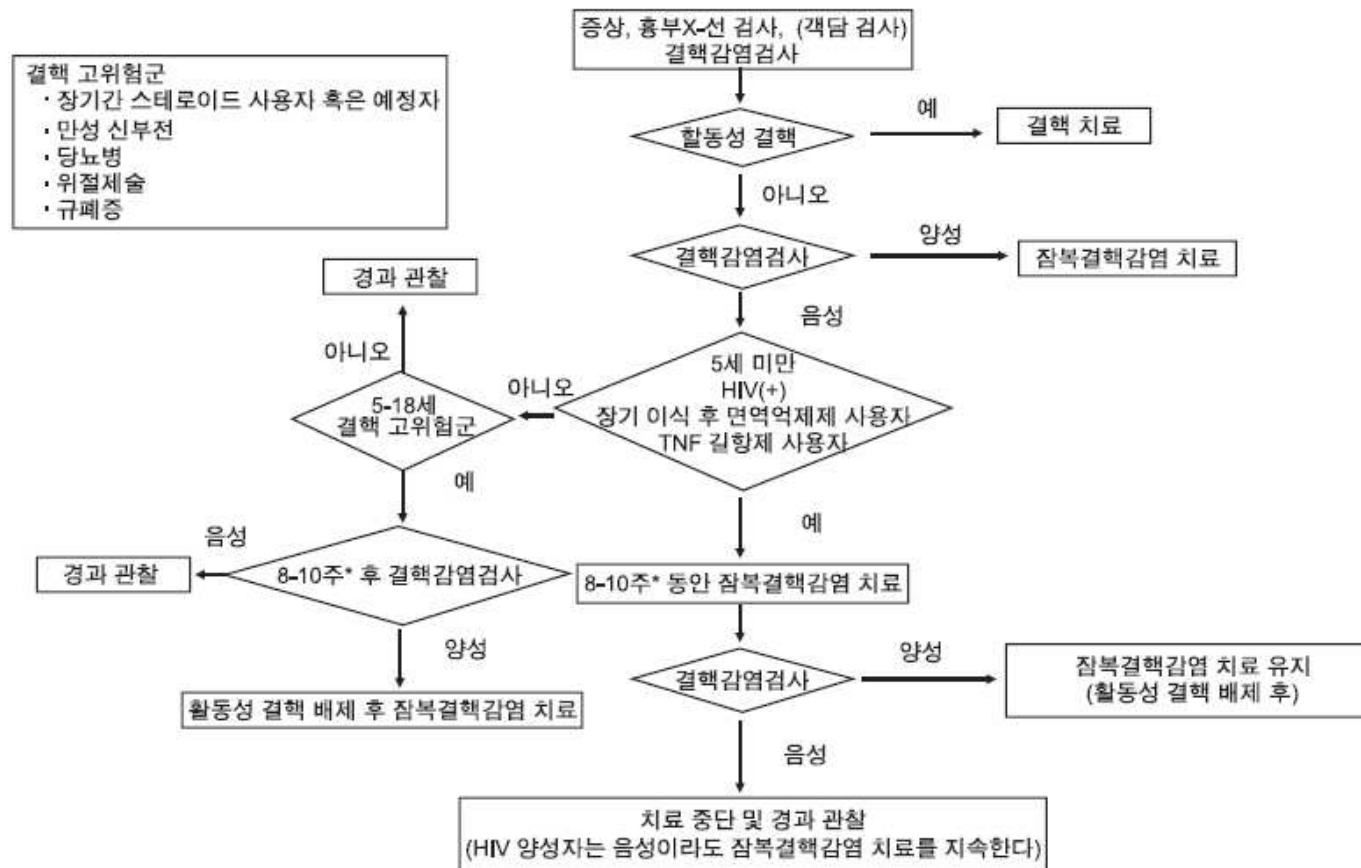


그림 1. 전염성 결핵환자와 접촉한 사람의 접촉자 검진. *전염성 결핵환자와 마지막 접촉 후 8-10주.

- 결핵감염검사인 **투베르쿨린 검사와 인터페론감마 분비검사는** 활동성 결핵과 결핵감염을 감별할 수 없으므로 **활동성 결핵의 진단을 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다.**
- 결핵균 검사가 음성이고 폐외 결핵과 같이 임상적으로 결핵이 의심되지만 진단이 어려운 경우 결핵감염검사가 활동성 결핵의 진단을 위해 보조적으로 사용될 수 있다.

그럼 어떤 사람을 잠복결핵 치료하나요 ?

1. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자가 아닌 경우

권고요약

- LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다(결핵발병 고위험군).
 - HIV 감염인(IA)
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIb)
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
 - 후보 X선상 과거 결핵치료를 얻지 않아 치유된 결핵변병이 있는 경우(7리 3)

2. 전염성 결핵환자의 접촉자 검진 대상자인 경우

권고요약

- LTBI 검사 결과와 무관하게 (접촉 상황을 고려하여) LTBI 치료를 시행한다.
 - HIV 감염인(IIA).
- 첫 TST가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료 지속 여부를 결정한다.
 - 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
 - TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자
- LTBI로 판명되면 치료를 시행한다.
 - 65세 이하(3H₁P₁ 치료하는 경우에는 나이 제한 없이 치료 가능)
 - 학교, 군대, 요양시설, 교정 시설 등 집단 생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIb)
 - 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자(15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우) (IIb)
 - 투석 중인 만성신부전(IIb)
 - 당뇨병(IIb)
 - 두경부암 및 혈액암
 - 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자(IIb)
 - 규폐증(IIb)

Treatment of latent TB

표 2. 흉부 X선, 간독성 위험인자, 치료제에 따른 LTBI 양성 치료 나이 상한 제안

위험인자		간독성 위험인자	9H/3HR/4R	3H ₁ P ₁
고위험군		있음	65세 이하	나이 상한 없음
		없음	나이 상한 없음	
결핵접촉자(고위험군 제외)	정상 흉부 X선	있음	35세 이하	65세 이하
	중등도위험군	없음	65세 이하	나이 상한 없음
의료기관 종사자	이상 흉부 X선*	있음	35세 이하	나이 상한 없음
		없음	65세 이하	

* 이상 흉부 X선: 과거 결핵치료력 없이 흉부 X선상 비활동성 결핵 소견이 보이는 경우.

- (1) Isoniazid + Rifampin : 3 months (3HR)
- (2) Rifampin : 4 months (4R)
- (3) Isoniazid : 9 months (9H)
- (4) Isoniazid + Rifapentine : 3 months, weekly (3HP)

잠복결핵감염 치료



또는



잠복결핵감염 치료제

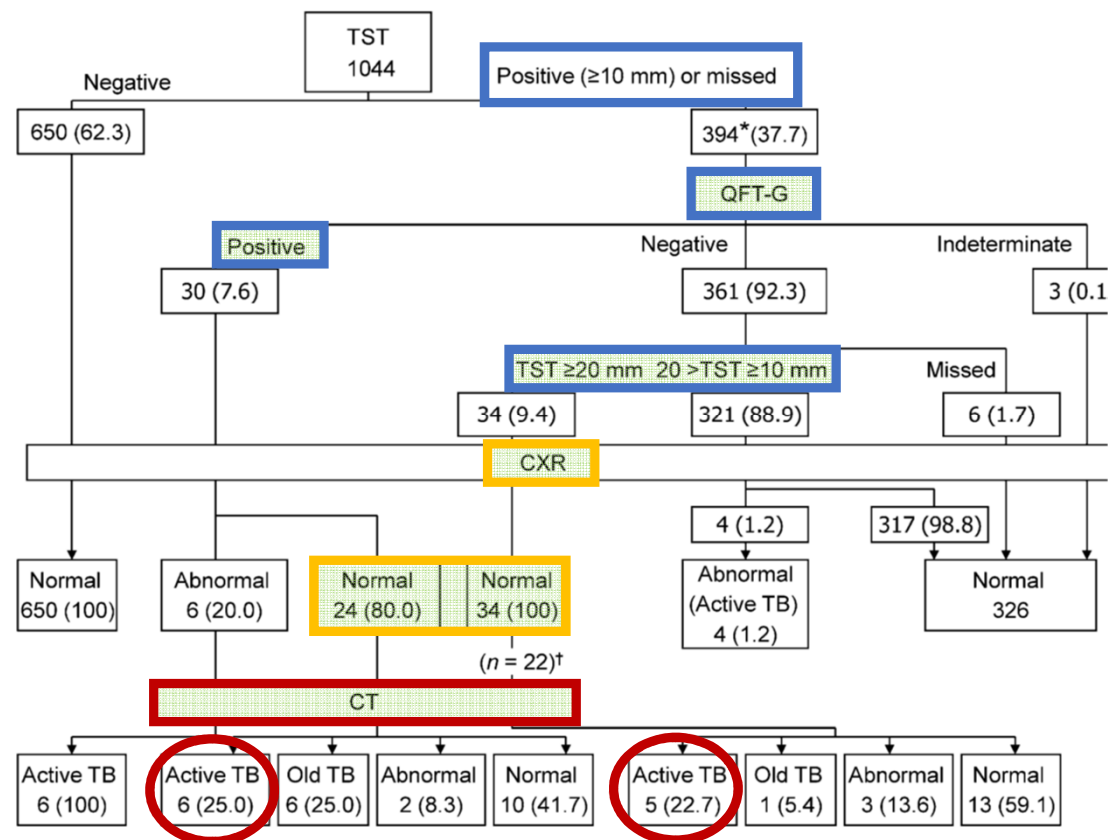


결핵 치료제



다제내성 결핵 치료제

Preexam before Tx



격리해야 하나요???

그럼 무조건 결핵환자는 입원 ???

• 호흡기 결핵환자의 전염성에 관여하는 요소

- 공동성(cavitary) 결핵 or 도말양성(ACB(+)) 결핵
 - 기침할때 결핵균의 분출이 많다.
- 기침과 같은 호흡기 증상이 많은 경우
- 결핵환자라고 하더라도 항결핵제를 복용하면 전염력이 급격히 감소한다.
 - 초치료 폐결핵 환자의 경우 표준요법으로 2-3주간 치료하면 전염력이 1/100 정도로 감소하는 것으로 알려져 있다.

- 결핵균은 호흡기를 통하여 전염되므로 폐결핵, 후두결핵, 또는 기관지 결핵과 같은 호흡기 결핵환자가 결핵균의 전염원이다.
- 비호흡기 결핵(폐외 결핵)은 결핵균을 전염시키지 않으므로 폐외 결핵환자와 접촉한 사람들에게 대해서는 접촉자 검진이 필요 없다.
- 또한 비결핵성 항산균(NTM)은 사람간의 전파가 보고된 바가 없으므로, AFB(+)이라고 하더라도 NTM이 의심되는 상황이라면 추가적인 검사결과를 고려해 봐야 한다.

언제 격리를 해제할 수 있나요 ?

격리 해제

- 전염성 결핵환자로 진단되어 격리치료 받고 있는 환자가 격리를 해제
 - (1) 도말 양성 환자의 경우 최소 2 주간의 결핵 치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 하고, 추구 객담 도말검사에서 항산균이 검출되지 않아야 한다(negative conversion).
 - (2) 도말음성 환자의 경우 최소 1 주간의 결핵치료를 시행하여야 하고, 임상적으로 호전을 보여야 한다.

전염성 환자의 퇴원고려

- 격리치료를 받고 있는 전염성 결핵 환자라 할지라도 임상 소견이 호전되어 퇴원이 가능할 경우 객담 항산균 도말검사에서 음전되지 않아도 다음 조건을 만족하면 퇴원하여 집에서 균이 음전될 때까지 격리치료할 수 있다(IIIB).
 - (1) 결핵 관리간호사와 연계되어 외래에서 적절하게 결핵 치료가 가능해야 한다.
 - (2) 환자의 집에 6세 미만의 소아 또는 에이즈와 같은 면역억제 환자가 없어야 한다.
 - (3) 환기가 잘 되는 독립된 공간이 있어야 한다.

결핵 - 공기주의(air precaution)

- 환자배치

- 음압병실, 1인실, 병실 문 닫기(매일-음압기능확인)

- 출입제한 : 감수성 직원

- 개인보호구 착용 : N95 마스크(fitting test)

- 환자이동 : 이동제한

- 부득이한 이동시 일반마스크 착용, 호흡기에티켓 교육



- 격리 병실료

- CXR(CT포함)상 활동성 결핵이 의심되는 약물 치료경험이 없는 초치료 환자로 균이 증명되기 전이라도 격리가 필요한 경우
- 격리기간 :
 - 초치료 및 재치료 환자 중 1차 약제 투여환자 : 최소 2주간
 - 다제내성 결핵환자 및 재치료 환자 중 2차 약제 투여환자 : AFB상 통상 3회 연속 균음전 시까지 인정

How to wear an N95 Mask:

1 Choose a small or medium-sized face-piece that fits the face. Pull the head bands loose. The metallic strip should be uppermost. Pass the hand through the head bands.



2 Put on the mask. The head bands should be around the head and neck.



3 Press the metallic strip on both sides with the forefingers and middle fingers of both hands.



4 Seal Check:

Positive pressure checking – cover the mask lightly with both hands. Breathe with deliberation. Air should not leak out from the side of the mask.



Negative pressure checking – cover the mask lightly with both hands. Suck in air with deliberation. The mask should depress slightly inward.

경청해 주셔서 감사드립니다.