

폐외결핵 환자에서의 항결핵제 내성

조오현¹ · 박기호¹ · 박성연¹ · 문송미¹ · 정용필¹ · 김미나² · 이상오¹ · 최상호¹ · 우준희¹ · 김양수¹ · 김성한¹
울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과¹, 진단검사의학과²

Drug-Resistant Extrapulmonary Tuberculosis

The prevalence and pattern of drug-resistant extrapulmonary tuberculosis (TB) is not well characterized in Korea. Therefore, we assessed the incidence of drug resistance for extrapulmonary TB in adult patients at a tertiary hospital. We retrospectively reviewed the medical records and results of drug susceptibility test in all culture-confirmed extapulmonary TB patients during an 18-month period. Out of a total of 168 cases in which the drug susceptibility test was performed, resistance to at least one anti-TB drug was found in 15 cases (8.9%), and multidrug resistance, in which TB was resistant to at least isoniazid and rifampin, was found in 3 cases (1.8%).

Key Words: Extrapulmonary, Tuberculosis, Resistance

Oh-Hyun Cho¹, Ki-Ho Park¹, Seong Yeon Park¹, Song Mi Moon¹, Yong Pil Chong¹, Mi-Na Kim², Sang-Oh Lee¹, Sang-Ho Choi¹, Jun Hee Woo¹, Yang Soo Kim¹, and Sung-Han Kim¹

Departments of ¹Infectious Diseases and ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

2010년 우리나라의 결핵 발생률은 36,305명(연간 74.3/100,000명)이었으며, 그 중 폐외결핵 환자는 8,129명(연간 16.6/100,000명)으로 보고하고 있다. 전체 결핵 중 폐외결핵이 차지하는 비율은 11% (3,556/31,503, 2004년)에서 22% (8,129/36,305, 2010년)로 증가하고 있다[1]. 이러한 증가 추세는 고령화, 사람 면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자 및 면역억제제 사용 환자의 증가와 연관 있는 것으로 보고하고 있다[2].

미국의 경우는 1993년부터 2006년까지 14년의 연구 기간 동안 253,299건의 전체 결핵 중 폐외결핵이 19%를 차지하고 있었고, 부위별로는 림프절(40%), 흉막(12%), 골관절(11%), 비뇨기계(7%), 신경계(5%), 복막(5%) 결핵 순서였다[2]. 우리나라를 비롯한 여러 나라에서 폐결핵의 약제내성률에 대한 보고는 비교적 잘 기술되어 있지만, 폐외결핵의 내성률에 대한 보고는 드물다[3]. 그 이유는 폐결핵은 객담검사 등의 비교적 간단한 방법으로 진단되는 반면, 폐외결핵은 임상양상이 비전형적인 경우가 많고, 검체를 얻기 위해서는 침습적인 검사가 필요한 경우가 많으며, 검체의 항산균 도말 검사와 배양 검사의 민감도가 낮기 때문이다[4]. 따라서, 약제감수성 여부를 모르고 경험적으로 항결핵제를 사용하는 경우가 많아 임상경과가 악화되는 경우 치료에 어려움을 겪게 된다. 특히 폐외결핵에서는 치료 도중 모순반응(paradoxical reaction)이 생기는 경우가 있어 치료 도중 임상적으로 악화되는 경우 약제내성 결핵과의 감별이 중요하다[5]. 이에 저자들은 일개 대학병원에서 폐외결핵을 진단받은 환자들을 대상으로 약제내성률을 조사하였다.

본 연구는 2008년 1월 1일부터 2010년 6월 30일까지 서울아산병원에서 폐외결핵을 진단받은 16세 이상의 환자 중 결핵균이 분리되어 약제감수성 검사를 시행한 환자

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: February 10, 2011

Revised: April 8, 2011

Accepted: April 11, 2011

Correspondence to Sung-Han Kim, MD.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro, 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970

E-mail: kimsunghanmd@hotmail.com

www.icjournal.org

를 대상으로 임상양상과 약제감수성 검사 결과를 후향적으로 조사하였다. 약제감수성 검사는 결핵연구원에 의뢰하여 Lowenstein-Jensen 배지를 사용하여 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 권고에 따라 최소억제 농도법으로 실시하였고, 피라진아미드에 대한 감수성은 pyrazinamidase 검사법으로 검사하였다. 통계처리는 SPSS for windows 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며 약제내성의 위험요소의 단변량 분석은 카이제곱 검정과 Fisher exact test로 시행하였고 통계적 유의성 판단 기준은 $P < 0.05$ 인 경우로 하였다.

연구 기간 동안 결핵균 배양검사서 결핵균이 검출되어 약제감수성 검사를 시행한 환자는 168명이었으며 이들의 평균연령은 46세, 남자 68명, 여자 100명(성비 1:1.47)이었다. 침범 부위별로는 림프절 결핵 75건(45%), 복부 결핵 48건(29%), 근골격계 결핵 36건(21%), 속립성 결핵 24건(14%), 중추신경계 결핵 13건(8%) 순서였다. 진단적 검사에서 항산균 도말 검사는 46건(27%), 핵산증폭검사(polymerase chain reaction)은 71건(54%)에서 양성하였고, 건락성 육아종은 90건(73%)

에서 관찰되었다. 폐외결핵 환자의 임상적 특징 및 진단적 검사의 결과는 Table 1과 같다.

약제감수성 검사에서 모든 약제에 감수성을 보인 환자는 153명(91%)이었다. 약제내성 환자 중에서 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 15명(8.9%)이었고, 2가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 8명(4.8%)이었으며, 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성을 보이는 다제내성 결핵환자는 3명(1.8%)이었다(Table 2). 약제별로는 이소니아지드에 내성을 보인 환자는 11명(6.5%)이었고, 스트렙토마이신에 내성을 보인 환자는 5명(3.0%)이었으며, 리팜핀에 내성인 환자는 3명(1.8%)이었다(Table 3).

약제내성의 위험요인을 알아보기 위해 모든 약제에 감수성을 보인 약제감수성군과 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 약제내성군간에 임상소견에 차이가 있는지 알아보았다. 면역저하 상태, 과거 결핵치료력, 흉부 X-선 촬영상 결핵의 흔적이 보이는 경우 등 두 군간의 유의한 차이를 보이는 위험요인은 없었다(Table 1).

결핵의 유병률이 높은 나라에서는 유행차단의 목적으로 폐결핵의 예

Table 1. Clinical Characteristics of 168 Patients with Drug Sensitive and Resistant Extrapulmonary Tuberculosis

Characteristics	Total (n=168)	Sensitive (n=153)	Resistant (n=15)	P value
Age (mean±SD, years)	46.4±15.7	46.4±15.9	46.4±14.8	0.99
Male Sex	68 (40)	62 (41)	6 (40)	0.97
Suspected infection sites ^a				
Lymph node	75 (45)	70 (46)	5 (33)	0.42
Intraabdominal	48 (29)	44 (29)	4 (27)	0.99
Musculoskeletal	36 (21)	35 (23)	1 (7)	0.20
Miliary nodules in lung	24 (14)	21 (14)	3 (20)	0.45
Central nervous system	13 (8)	10 (7)	3 (20)	0.10
Pleural	11 (7)	10 (7)	1 (7)	0.99
Genitourinary	6 (4)	4 (3)	2 (13)	0.09
Pericardial	4 (2)	4 (3)	0	0.99
Extent of disease				
Combined pulmonary TB	52 (31)	47 (31)	5 (33)	0.78
Disseminated disease ^b	43 (26)	39 (25)	4 (27)	0.99
Underlying condition or illness				
Human immunodeficiency virus infection	4 (2)	3 (2)	1 (7)	0.33
Transplantation	10 (6)	10 (7)	0	0.60
Hematologic malignancy	6 (4)	5 (3)	1 (7)	0.44
Diabetes mellitus	10 (6)	9 (6)	1 (7)	0.99
Renal insufficiency	6 (4)	5 (3)	1 (7)	0.44
Rheumatologic disease	8 (5)	8 (5)	0	0.63
Liver cirrhosis	2 (1)	2 (1)	0	0.99
No underlying illness	137 (82)	124 (81)	13 (87)	0.74
Prior TB treatment	14 (8)	11 (7)	3 (20)	0.12
Old TB lesion on Chest X-ray	11 (7)	9 (6)	2 (13)	0.26
Results of diagnostic tests for tuberculosis				
Granuloma from biopsy or aspiration	90/124 (73)	86/115 (75)	4/9 (44)	0.11
Sample				
Positive AFB stain from biopsy or aspiration sample	46/168 (27)	42/153 (27)	4/15 (27)	0.99
Positive <i>M. tuberculosis</i> PCR from biopsy or aspiration sample	71/132 (54)	64/118 (54)	7/14 (50)	0.78

Data presented as number (%) or numbers positive/number tested (%) unless otherwise indicated. TB, tuberculosis; AFB, acid-fast bacilli; PCR, polymerase chain reaction.

^aPatients may have ≥ 1 suspected sites of infection.

^bIncluded cases with isolation of *M. tuberculosis*, positive *M. tuberculosis* polymerase chain reaction, or histologic demonstration of caseating granulomatous inflammation from the bone marrow, at least 2 noncontiguous organs, or miliary lung lesions.

방, 조기 색출, 치료 등의 관리체계가 대부분 확립되어 있기 때문에 폐결핵의 유병률, 신환 발생률, 치료 실패율 그리고 약제내성 발현율 등에 대한 보고는 많이 되어 있으나, 상대적으로 전염의 가능성이 낮다고 간주되는 폐외결핵의 관리 및 보고에 대한 조사는 거의 없는 실정이다[3]. 미국의 경우, 1993년부터 2006년까지 결핵의 발생률은 서서히 감소하였는데, 폐결핵에 비해 폐외결핵의 감소율이 낮아서, 전체 결핵 중 폐외결핵이 차지하는 비중은 1993년의 16%에서 2006년의 21%로 오히려 상승하였음을 보고하였다[2]. 폐외결핵 발생의 위험요인에 대해서는 연구에 따라 차이가 많아서, 면역저하 환자나[6], 사람면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자에서 높다는 보고가 있고[7], 여성이나 이민자에서 발생이 많다는 연구 결과도 있다[2, 7]. 국내에서도 2008년 기준 19%의 폐외결핵 환자가 발생하였는데[1] 폐결핵 및 폐외결핵이 같이 동반된 경우에는 폐결핵으로 분류되고, 폐외결핵의 진단이 어려운 점을 감안하면 실제 폐외결핵의 빈도는 이보다 높을 것으로 생각한다[8].

효과적인 결핵치료를 시작한 이후에 임상적 또는 방사선학적으로 일시적으로 악화되는 모순반응은 HIV 음성 환자에서는 6-30%와 양성 환자에서 11-36%로 발생하는 것으로 알려져 있다[9, 10]. 모순반응은 폐외결핵인 림프절 결핵, 흉막 결핵, 중추신경계 결핵에서 좀더 빈번하게 관찰된다[11]. 결핵치료 중 이러한 현상이 있을 때 약제치료 실패 등 다른 요인들을 배제해야 하므로 약제내성률을 파악하는 것이 중요하다. 2004년 국내 전체 결핵환자를 대상으로 한 연구에서 결핵 신환자의 한 개 이상 약제내성률은 12.8%, 다제내성은 2.7%로 보고하고 있으며, 약제별로는 이소니아지드 내성 9.9%, 리팜핀 내성 3.7%, 스트렙토마이신 내성 2.7%였다[12]. 그러나 폐외결핵에서도 이러한 수준으로 높

은지 또는 폐결핵보다 내성률이 낮은지에 대해서는 체계적인 연구가 부족하다. 폐외결핵 환자는 배양으로 확진되는 환자가 적고 치료 도중 병변이 커지는 경우가 드물지 않아서 2차 약제로 변경하는 경우가 간혹 있으므로 폐외결핵에서 내성률이 폐결핵과 차이가 없거나 더 많을 것이라는 추측이 있다[2]. 이와 반대로 폐외결핵은 폐로 들어온 결핵균이 폐외로 나가야 하는데 내성을 획득한 결핵균은 병독성이 떨어져서 폐외로 나가기 어려울 것이라는 가설과 폐외결핵의 경우 과거에 감염되어 잠복결핵 상태로 수년 또는 수십년간 있다가 재활성화되는 경우가 많기 때문에 내성 패턴이 과거의 내성패턴과 유사할 것이므로 폐외결핵의 내성률은 폐결핵보다 낮을 것이라는 주장도 있다. 그러나, 국내에서는 전체 결핵환자 중에서 폐외결핵 환자의 내성률에 대한 자료는 제한적으로 보고되고 있고, 최근 일개 3차 의료기관에서 3년간 폐결핵과 폐외결핵의 임상상을 비교한 연구에 따르면, 감수성 결핵의 비율은 폐결핵 69% (192/280), 폐외결핵 73% (29/40, $P=0.62$), 다제내성이 아닌 내성결핵의 내성률은 폐결핵 9% (25/280), 폐외결핵 13% (5/40, $P=0.03$), 다제내성 결핵의 내성률은 폐결핵 23% (63/280), 폐외결핵 15% (6/40, $P<0.001$)으로 보고하였다[13].

본 연구에서는 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 8.9%이었고, 다제내성 결핵환자는 1.8%로 나타났다. 약제별로는 이소니아지드, 스트렙토마이신 순으로 약제내성을 보여 국내 결핵 내성현황과 비슷하였다[12, 14]. 폐외결핵의 약제내성률은 국가별로 차이가 있어, 캐나다에서 시행한 연구에서는 한 개 이상 약제내성률이 15.1%로 폐결핵의 내성률인 16.7%와 비슷하였으나[15], 미국의 경우는 폐외결핵의 다제내성률은 0.9%로 폐결핵의 1.6%보다 통계적으로 유의하게 낮음을 보고하여 서로 상반된 결과를 보고하였다[2]. 따라서, 향후 폐결핵과 비교하여 폐외결핵의 약제내성률에 차이가 있는지에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결핵환자의 약제내성 여부를 예측할 수 있는 요인을 위한 연구들에 따르면 환자들의 연령, 과거 치료력, 흉부 방사선상 병변의 범위, 공동 유무, 객담 검사에서 결핵균 도말 양성 여부, 진단 당시의 면역저하 질환의 동반 유무 등이 약제내성 결핵의 예측인자로 거론되고 있다[14]. 본 연구에서는 약제내성군과 약제감수성군 사이에서 내성발생의 유의한 위험요인을 발견할 수 없었으나 대상환자수가 적어 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점은 첫째, 대상환자의 숫자가 적고, 일개 3차병원의 환자들을 대상으로 하였으며, 감수성 검사를 의뢰한 환자만을 대상으로 후향적으로 조사하였기 때문에 우리나라 폐외결핵의 약제내성률을 대표하는데 한계가 있다. 둘째, 본 연구에서는 폐결핵이 동반된 경우도 포함하였기 때문에 실제 폐외결핵의 내성률을 반영하지 못할 수 있다. 폐외결핵의 임상양상이 복잡하고 배양 양성이 나오는 경우가 많지 않기 때문에 일개 대학병원에서 내성률을 조사하는데는 한계가 있을 수

Table 2. Drug Resistance Pattern of Extrapulmonary Tuberculosis

Drugs resistance pattern	Cases (%) N=168	Infection sites
Any resistance	15 (8.9)	
INH	4 (2.4)	Colon (n=2), Skeletal (n=1), Peritoneal (n=1)
SM	2 (1.2)	Lymph node(n=1) , Miliary with CNS (n=1)
OFX	1 (0.6)	Genitourinary
INH+SM	1 (0.6)	Miliary with CNS
EMB+PAS	1 (0.6)	Peritoneal
INH+PZA+PTH	1 (0.6)	Lymph node
INH+EMB+SM	1 (0.6)	Pleural
INH+PTH+SM	1 (0.6)	Lymph node
INH+RMP+EMB	1 (0.6)	Lymph node
INH+RMP+EMB+PZA	1 (0.6)	Genitourinary with pulmonary
INH+RMP+EMB+PZA+PTH+KM	1 (0.6)	Miliary

Data are presented as number (%).

INH, isoniazid; RMP, rifampin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; KM, kanamycin; PTH, prothionamide; OFX, ofloxacin; CNS, central Nervous System.

Table 3. Resistance Proportions of Each Anti-Tuberculosis Drug

Anti-tuberculosis drug	INH	RMP	EMB	PZA	SM	OFX	PTH	PAS	KM	Total
No. (%)	11 (6.5)	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	15 (8.9)

INH, isoniazid; RMP, rifampin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; KM, kanamycin; PTH, prothionamide; OFX, ofloxacin.

밖에 없는 실정이므로 대기관 연구나 정부 주도의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 2009년 5월 대한화학요법학회 학술연구비를 지원받아서 시행한 연구입니다.

References

1. Korean National Tuberculosis Association. Anti-tuberculous drug resistance surveillance in Korea. Available from: <http://www.knta.or.kr/>. Accessed 1 February 2011.
2. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1350-7.
3. Park WI, Kang BS, Park JS, Nam JY, Kim CS, Kim JU, Kim DY, Kim TM, Yoon SJ, Huh AJ, Yeom JS, Chang KH, Song YG, Kim JM. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Korean J Infect Dis* 2002;34:47-54.
4. Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med* 2007;167:2255-9.
5. Cho OH, Park KH, Kim T, Song EH, Jang EY, Lee EJ, Chong YP, Choi SH, Lee SO, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.
6. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SS, Tsai SS, Huang CK, Chung HC, Liang SH, Lin HH. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:620-5.
7. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, Cave MD, Bates JH. Identification of risk factors for extra-pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199-205.
8. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2006.362. Geneva: WHO; 2006.
9. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, Cheung WC, Yuen KY. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:597-602.
10. Song EJ, Baek DH, Jung JY, Lee SR, Lee MH, Lee SH, Lee JH, Lee KD, Lee BH, Kim SH. Paradoxical response developed during the antituberculous treatment in tuberculous pleurisy. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:427-32.
11. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
12. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, Lee JK, Kim SJ. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-6.
13. Kim MJ, Kim HR, Hwang SS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Prevalence and its predictors of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2009;24:237-41.
14. Kong JH, Lee SS, Kang HY, Park JS. The prevalence of initial drug resistance among pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:95-101.
15. Yang H, Field SK, Fisher DA, Cowie RL. Tuberculosis in Calgary, Canada, 1995-2002: site of disease and drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:288-93.