Analysis of Treatment Failure for the Pulmonary and Neck Tuberculosis

Chang-Ho Jeon, Sang-Chae Lee¹, Dae-Sung Hyun¹, Jung-Yoon Choe¹, Im-Hee Shin², Jin-Ho Sohn³

Department of Clinical Pathology, Department of Internal Medicine¹, Department of Bio-statistics³,
School of Medicine, Catholic University of Daegu, Department of Otolaryngology³,
School of Medicine, Kyungpook University

Background : There are only a few studies regarding the causes of treatment failure for tuberculosis. Therefore, this study aimed to determine the causes of intractable tuberculosis.

Methods : M. tuberculosis, differentiated MOTT (Mycobacterium Other Than Tuberculosis) were isolated, and the RFLP (Restriction fragments length polymorphisms) pattern was analyzed from 204 patients with pulmonary tuberculosis and 53 suffering from neck tuberculosis. The IL-1β, IL-12, *1 IFNγ and *2 TNFα blood levels were measured. All patients were regularly followed for 18 months after treatment.

Results : There was no correlation between the RFLP patterns of M. tuberculosis treatment failure. From the 204 cases, 31.9% were intractable. The characteristics of patients with intractable tuberculosis were old age, being male and recurrent cases. The causes of treatment failure were identified as follows ; a decrease in the IL-12(59.4%) concentration, drug resistant strain(54.7%), irregular medication(15.4%), MOTT(6.2%) and a heavy infection(4.6%). The causes of all cases of intractable tuberculosis could be investigated. The IL-12 con-

¹이 논문은 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

Address for correspondence :
Chang-Ho Jeon
Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Catholic University of Daegu
3056-6, Daemyung 4 dong, Namku, Daegu, 705-718
Phone : 053-650-4144  Fwx : 053-653-8672  E-mail : chjeon@cuth.cataegu.ac.kr
 cerr: A decrease in the blood IL-12 concentration and drug-resistant strains were identified as the most significant causes of treatment failure for tuberculosis. In Korea, infection by clusters was prevalent, but no difference in the clinical course between clusters and non-clusters could be found. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50: 473-483)

Key words: M. tuberculosis, RFLP; Treatment failure, Intractable tuberculosis, IL-12.

서 론

폐결핵은 적절한 치료를 시행하면 대부분 완치될 수 있는 질환이나. 우리나라에서는 1980년까지 치료실패 환자가 누적되었고, 1980년 다단계성어린이 전체내성 47.5%, 최대내성이 74.5%에 달하는 등 치료실패율이 극에 달하였다. 그러나 1980년 rifampicin이 추가됨으로서 이론상으로는 치료에 실패하는 경우가 없게 되었으나, 불규칙 약물복용 및 조기 중단 등으로 인하여 치료에 실패하는 경우가 발생하였다. 1995년 보건복지부 및 결핵협회의 조사에 의하면 전체내성 5.3%이고 확대내성은 17.9%로 치료효율은 80%로 나타났다.4,5

그러나 만성 결핵군 배균자들의 치명율이 34.6%에 달하였고, 또한 다양한성어린이에 의한 약물 구 치료실패율이 15.4-31.4%에 이르고 있다. 항결핵제 외의 치료실패의 원인은 약제내성, 환자의 규칙적인 약제 복용, 간질 결핵군 중의 자이, 환자의 면역 상태 등 다각적인 요소가 복합적인 원인으로 작용하고 있다. 따라서 약물치료의 실패원인을 규명하기가 쉽지 않으며, 국내에서도 약제내성에 관한 연구, 내생결핵의 치료 등에 관하여 연구가 시행되었으나 치료가 되지 못한 환자들에 대한 종합적인 원인분석에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자들은 홍부 및 정구결핵환자들을 대상으로 항결핵제에 의한 치료실패 원인을 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 10월부터 1999년 8월까지 대구가톨릭 의료원을 방문한 204명의 결핵환자와 53명의 정구결핵환자를 대상으로 하였다. 환자로부터 추출한 허담은 NACL-NaOH로 처리한 후 Löwenstein Jensen 배지에서 배양하였다. 정부인프라산들은 천막에 밴 먼저 서독산과에 넣어 임상병리학적으로 이동하여, 작은 조각으로 자른 다음, 자가 제조한 Middlebrook 7H9에 넣어 배양하였다. 성장한 결핵균주를 대상으로 서울 임상병리 검사센터에 의뢰하여 항결핵균검과 비인명결핵균의 감별하였고 항결핵제의 감수성 검사를 시행하였다. 또한 항결핵제 치료전 환자들의 혈액을 채취하여 Colur EPICS 유세포 분석기( Beckman Coulter, Inc. California, USA)를 이용하여 T4 및 T8 임파구 측정하였고 BioSource사 (BioSource International, Inc. California, USA)의 효소연역 측정시험 을 사용하여 항결핵제 치료 전의 IL-1β, IL-6(이며 검출한 계; 1 pg/mL), IL-12(0.8 pg/mL), IFNγ(4 pg/mL) 및 TNFα(0.115 pg/mL) 등의 혈중 농도를 측정하였다. 항결핵제 치료 후, 1, 3, 9, 12 및 18개월에 따라 임의적인 경과관찰을 시행하면서 항결핵제의 규칙적인 복용여부를 점검하고 안전성주를 판정하였다.

환자들의 임상소견 및 검사성적을 참고하여 1) isoniazid(이하 INH) 및 1개 이상의 항결핵제 내성임 보이는 다단계 내성군에 의한 감염, 2) 중증매감염, 습립성 결핵 및 결핵성 뇌막염 동반 등의 증강임,
3) 18개월 이상 결핵치료를 하였지만 임상증상이 호전되지 않거나, 방사선 소견 및 세균 검사에서 양성소견을 보일 때 4) 기족력, 재발, 불규칙 치료력 및 약제내성균 중 2가지 이상 양성일 때 난치성 결핵으로 분류하였다.

결핵균의 restriction fragments length polymorphism(이하 RFLP)의 분석은 건질학에서 중분량의 균을 체취하여 1배 TE 환경액(pH 8.0)에 부유시킨 다음 DNA를 추출하였고, DNA fluorometer(Hoefer Scientific Instruments, San Francisco, USA)로 측정하여, 50μg/ml 정도의 DNA농도가 되도록 DNA를 용해하였다. DNA 1μg를 취하여 Pvu 효소로 절단한 뒤 0.8% agarose에서 전기영동을 실시하였다. 전기영동이 끝난 gel은 모세관법에 의하여 양전하 nylon망으로 DNA를 이동하였다. Southern blot은 Digoxigenin을 부착시킨 IS6110 탐색자를 이용하여 실시하였다. 결핵균의 세균효소 절단량은 0.1로 도식화한 뒤, NTYS-pc 1.80 (Kewill Logistics, USA)으로 분석하여 결핵균의 상동성과 특정 균의 유형여부를 판정하였다.

각 검사항목들의 유의성 검정은 SAS 6.12판을 사용하였고 IL-12농도의 ROC curve 분석은 S plus 4.5판을 사용하였다.

결 과

1. 결핵균의 RFLP 양상에 의한 난치성 여부

환자에서 배양된 94주의 결핵균을 대상으로 RFLP 양상을 관찰한 다음 dendrogram을 작성하여 주요 균주군을 표기하였으며(Fig. 1), 가장 빈번히 나타난 제1형 균주군의 RFLP 양상을 나타내었다(Fig. 2). 94주의 결핵균 중 60주(63.8%)가 균주군에, 34주 (36.2%)는 비균주군에 속하였으나(표 1), 균주군 및 비균주군에 따른 주요 항결핵제에 대한 내성을(표 1).
Table 1. Classification of M. tuberculosis RFLP patterns and resistance to the major antimycobacterial agents

<table>
<thead>
<tr>
<th>Classification</th>
<th>Number(%)</th>
<th>INH</th>
<th>RFP</th>
<th>EMD</th>
<th>KM</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Cluster</td>
<td>60(63.8)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>I</td>
<td>11(11.7)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>9(9.6)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>8(8.5)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>6(6.3)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>V</td>
<td>6(6.3)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VI</td>
<td>4(4.3)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Minor I-VIII</td>
<td>16(17.0)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Non cluster</td>
<td>34(36.2)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>94</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Table 2. Comparison of risk factors between clustered and non-clustered group

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Clustered</th>
<th>Non-clustered</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Number</td>
<td>60(63.8%)</td>
<td>34(36.2%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Average age</td>
<td>47±19</td>
<td>43±20</td>
</tr>
<tr>
<td>Male (N=39)</td>
<td>25(54.7%)</td>
<td>14(45.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Female (N=33)</td>
<td>21(63.6%)</td>
<td>12(36.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Residence</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Urban (N=46)</td>
<td>32(69.6%)</td>
<td>14(30.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Country (N=19)</td>
<td>11(57.9%)</td>
<td>8(42.1%)</td>
</tr>
<tr>
<td>TB infection</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Initial (N=45)</td>
<td>29(64.4%)</td>
<td>16(35.6%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Reactivated (N=19)</td>
<td>13(68.4%)</td>
<td>6(31.6%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

인구동학적적 특성 및 재발여(표 2) 등에 대하여 관찰하였으나 임상적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

2. 완치된 환자들과 난치성 환자들의 특성비교

총 204례의 환자들 중 139례(68.1%)는 완치되었으나 65례(31.9%)는 임상적으로 호전되지 않거나 18 개월 이상의 치료기간이 요구되었다. 난치성에 속한 군은 평균연령이 비교적 높고, 남자들이 많은 특성을 보였다. 완치군과 비교하여 재발 예(69%)가 많았으며, 약제내성균(62%)에 의한 감염이 빈번하였고, 혈중 IL-12의 농도가 낮게 측정되었으며, 비인형 결핵균에 의한 감염과 불규칙한 항결핵제 복용습관 등이 관찰되었다(표 3).

3. 난치 원인 분석

난치성으로 분류된 65례의 난치환자들을 분석하였다(표 4). 난치의 원인으로 재발이 가장 많은 예(69%)를 차지하였는데, 재발예 중 64.4%가 내성균에 의한 감염 및 혈중 IL-12 농도 감소로 나타났다. 따라서 혈중 IL-12의 농도저하(59.4%), 다제내성균에 의한 감염(54.7%) 등이 주요한 난치 원인으로 간주되었으며, 불규칙한 항결핵제 복용(15.4%), 비인형 결핵균에 의한 감염(6.2%), 중감염(4.6%) 등의 원인을 관찰할 수 있었다. 따라서 65례의 환자들의 난치환자들을 모두 추정할 수 있었다.
- Analysis of treatment failure for the pulmonary and neck tuberculosis -

<table>
<thead>
<tr>
<th>Table 3. Comparison of risk factors between cured and intractable tuberculosis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Number</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Age</td>
</tr>
<tr>
<td>M:F ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>Reactivation (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lung lesion (MA or FA) (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Resistance to INH (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Resistance to RFP (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Presence of family history (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Cases of irregular medication</td>
</tr>
<tr>
<td>Cases of MOTT infectin</td>
</tr>
<tr>
<td>T4/T8 ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>IL-12 (pg/mL)</td>
</tr>
<tr>
<td>IL-1β (pg/mL)</td>
</tr>
<tr>
<td>IFNγ (pg/mL)</td>
</tr>
<tr>
<td>TNFα (pg/mL)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Table 4. Analysis of causative factors for the 65 intractable tuberculosis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Reactivation</td>
</tr>
<tr>
<td>with resistance</td>
</tr>
<tr>
<td>with resistance and heavy infection</td>
</tr>
<tr>
<td>with resistance and decrease of IL-12</td>
</tr>
<tr>
<td>with decrease of IL-12</td>
</tr>
<tr>
<td>with decrease of IL-12 and heavy infection</td>
</tr>
<tr>
<td>with heavy infection</td>
</tr>
<tr>
<td>with irregular medication</td>
</tr>
<tr>
<td>with MOTT infection</td>
</tr>
<tr>
<td>only</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Decrease of blood IL-12 (<165pg/mL) | 59.4%
Multi drug Resistance | 54.7%
Irregular medication | 15.4%
MOTT infection | 6.2%
Heavy infection | 4.6%
Unknown | 0.0%
결핵환자들의 면역상태를 측정하기 위하여 T4 및 T8
임파, IL-1β, IL-12, IFNγ 및 TNFα 등의 검사
결과, IL-12만이 두 군간에 의미 있는 차이를 보였
다. 혈중 IL-12 농도가 400 pg/mL 이상인 환자들
을 제외한 다음 관찰한 두 군의 평균은 완치군 227.6
±78.2 pg/mL, 낫치군 148.9±79.7 pg/mL로서, 농도
에 T 검정 결과 완치군이 더 작으나 낫치군이 유의
(p<0.01)하게 낮았다(Fig. 3). IL-12의 전단적
의의 파악하기 위하여 S plus를 이용하여 ROC(Re-
ceiver operating characteristics) 곡선을 구하였으
며 165 pg/mL에서 최대민감도 64.7% 및 최대 특
이도 75.4%를 각각 얻었다(Fig. 4).

5. 낫치성 환자들의 임상경과

65명의 낫치성 환자들 중 13명은 임상적으로 호전되
지 못하였고 5명이 결과로 사망하여 총 204명의
환자 중 18명 (8.8%)의 치료실패율을 관찰하였다.

9례는 완치관정을 받았으며, 9례에서 약 9주 치료
중에 있다. 나머지 27례는 정기적인 경과관찰을 더
이상 자세할 수 없었다.

6. 임파성 결핵환자들의 임상경과

총 53명의 환자들을 대상으로 치료 후 경과 관찰을
시행하여 51명이 완치되었고 2례에서 재발되었다.
재발된 예 중 1례는 경구로 INH 및 Rifampicin어
내성을 보였으며, 1례는 특이소견을 관찰할
수 없었다. 53명중 27명을 대상으로 Middle Brook
7H9을 이용한 결핵균 배양을 시행하여, 13주의 결핵
균이 배양되었으며 모두 인양결핵균으로 동정되었다
(표 5).

고 참

결핵의 치료실패 및 재발이 원인으로 환자들의 비슷한
이 가중 주요한 원인으로 알려져 있다. 치료에 실패한 환자들은 65.4% 정도가 사망하거나 환자기 중도 포기하게 된다. 따라서 비슷한 환자의 치료를 위해서 뇌에서 발생하는 환자의 항결핵체 부족을 직접 확인하면 시 치료하는 방법을 도입하여 신속한 발병 및 약제 내성골 발생을 각각 21% 및 39%나 감소시켰다고 하였다. 본 연구에서도 초기 진단을 받고 약 30-40%의 환자들이 내원하지 않았는데, 첫화문의를 통해 확인해 본 결과 이들 중 90%는 보건소를 이용하여 정기적 복용을 시행하였다. 하지만 이 경우 본관에서 실시한 약제 내성골 검사결과가 내원으로 나타나도 그 결과가 제대로 전달되지 못하여, 환자는 내성이 발견된 약을 복용하는 경우가 발견되었다. 또한 각 병원에 서 항결핵체 감수성 검사를 실시하지 않는 경우가 많았다. 약제 감수성 검사가 생활 내에서의 약물효과를 반영하지 못하도록 잘못된 결과를 보고할 수 있으나, 모든 환자를 대상으로 결핵균 배양을 실시하고 항결핵제 감수성 검사를 시행하는 것이 바람직한 것이다. 또한 보건소에서 치료를 계속하는 경우가 많으므로, 감수성 결과가 현재 환자를 치료하고 있는 주치의 및 환자에게 알려질 수 있는 보고 체계를 수립해야 할 것이다. 내성이 발견된 약제를 사용하는 경우 중상 및 병변이 호전될 수 있지만, 결핵균은 완전히 사멸되지 않고 잠복상태로 있다가 다시 재발할 수 있으며, 이때에는 결핵균이 잘 배양되지 않고 또한 약제에 내성을 나타내어 난치화 및 사망으로 이어질 수 있다.

하지만 약제감수성인 결핵균에 감염되었고, 항결핵체를 정기적으로 투약하고 있는 환자에서도 항결핵체에 의한 치료실패가 발생하므로, 치료실패의 원인을 다각적으로 파악하고자 본 연구를 실시하였다.

먼저 결핵균 자체에 의한 치료실패의 원인을 분석하기 위하여, 결핵균의 RFLP 양상을 분석하였고 이에 따른 난치성 여부를 판단하였다. 94주의 결핵균을 대상으로 RFLP 양상을 분석한 결과 63.8%가 균주균에, 36.2%는 비균주균에 속하여 한국에는 균주균이 우세하게 나타났으나, 균주균 및 비균주균에 따른 주요 항결핵제 내성률, 인구동태학적인 특성 및 재발율 등은 유의한 차이를 보이지 않아 특별한 내성균에 전파는 관찰할 수 없었다. 따라서 모든 결핵균을 대상으로 RFLP 검사를 시행할 필요는 없으며, 약제내성균이 발견된 경우 RFLP 검사를 시행하여 약제내성균의 진단경로를 확인해야 할 것이다. 실제 난치군에서 가족력이 있는 환자들이 21.3%를 차지하였는데 이를

| Table 5. Bacteriologic and clinical characteristics of patients with lymph node tuberculosis |
|----------------------------------|----------------|
| Number                           | 53 |
| Age                              | 35.1 ± 21.1 |
| M : F ratio                      | 0.44 : 1 |
| Number of cured cases            | 51 (96.2%) |
| Number of intractable cases      | 2 (3.8%) |
| Number of cultured cases         | 13 |
| Number of M. tuberculosis        | 13 |
| Resistance to INH and RFP        | 7.7% |
| T4/T8 ratio                      | 1.96 ± 0.79 |
| IL-12                            | 266.7 ± 139.4 pg/mL |
| IL-1β                            | 1.43 ± 1.26 pg/mL |
| IFNγ                             | 2.31 ± 0.80.6 pg/mL |
| TNFa                             | 1.07 ± 0.76 pg/mL |
중 60%가 억제 seri군으로 나타나, 억제 seri군에 의한 기존 간 감염이 난치를 유발하는 중요한 문제점으
로 사료되었다.

난치성에 속한 환자들의 특성은 평균연령이 비교적
높고, 난자들이 많이 관찰되었는데, 류 등도6 난치
성 환자의 80%가 남자라고 하였다. 1996년 일본에
서 연구된 논문으로 연구한 결과는 과정, 자세한
자료는 신문을 IL-10의 과다
생산으로 보고하였다. 저자들의 연구에서는 재발, 
환자 IL-12의 농도 저하, 억제 seri군, 감염, 의미
형질환율 및 부합적적, 항생제, 부유 등의 여러 
요인의 관찰되었다. 이 중 난치 seri군의 혈중
IL-12 감소는 억제 seri군과 함께 재발의 주요 원인으
로 나타났다.

지급까지 국내에서 알려진 난치 seri군의 원인으로 환자
의 중도 탈락이 가장 많은 원인을 차지하였지만, 본
연구에서는 환자의 비순응 보다는 혈중 IL-12 농도 
및 억제 seri군이 난치의 주요 원인으로 보였다. 그
리고 65명의 환자에서 난치 seri군을 모두 추정할 수 있
었는데, 저자들의 연구와 국내외의 문헌고찰이13-16에 의
하면 혈중 IL-12 농도 차이는 이유 없이 치료가 되지
않았던 환자들에 대한 해답을 제시할 수 있을 것으로
사료되었다.

혈중 IL-12 농도측정이 난치 seri군과 환자 seri군의 구
분할 수 있는 가능성을 평가하기 위하여 ROC 곡선을
구하였고 혈중 방출 165 pg/mL에서 민감도 64.7%
및 특이도 75.4%를 나타내었다. Biosource에서 제공한 혈중
IL-12의 정상범위는 65-154 pg/mL로
나타났으며, 국내 결핵환자들의 측정량의 비교적 
혈중 농도는 194.5 pg/mL로 본 연구와 비슷한 수치
를 나타내었다.

IL-12는 결핵감염에 대한 세포성 면역의 중추적 역
할을 담당하는 cytokine으로 알려져 있다13-15. 결핵
균이 감염되면 대식세포는 결핵균의 항원을 인식하여
IL-12를 분비함으로서 T 임파구를 활성화 시킨다.
IL-12는 주로 TH 1 형의 cytokine 반응을 유발하
여 IL-3, GM-CSF 및 IFNγ 등의 cytokine을 분비
하여 대식세포를 활성화시켜 대식세포내 세균을 죽이
게 된다14,15. 또한 활성화된 대식세포는 TNFα 및 IL-
-1β를 분비18,19 하여 자가중식 반응을 일으켜 상파협
세포로 분화하기도 하고 결국 다핵 거대세포로 변환한
다. Law 등은18 결핵 환자의 기관지 세척액에서 IL-1β 및 
TNFα가 정상인에 비하여 5-20배 정도
증가하였음을 보고하였고, 이들은 결핵의 초감염시 간
에 대한 방어작용에 중요한 역할을 담당하며, 결핵에
이관 육아증 형성과 전산중상을 일으키는데 주로 관여
한다19. Actor 등19의 연구에서 결핵균 감염시 혈에서 육아증을 형성한 균에서는 혈중 IL-12가 증가되었고, 
형성하지 못한 균에서는 IL-12가 증가되지 않았다. 
또한 Cooper 등은19 IL-12가 결핵균 수용는데 결핵감염
시 선천성 및 후천성 IFNγ 분비가 일어나지 않으며, 
지연성 과민반응 및 병소부 임파구 청중이 크게 감소
한다고 하였다. 이와 같이 IL-12는 결핵에 대한 세포성 
면역의 중추적 역할을 담당하는 cytokine으로 알려져
있다. IFNγ는 IL-12에 의하여 활성화된 CD4 임파구
에 의하여 주로 분비된다20. IFNγ가 결핵균을 죽이는데 
대상으로 연구한 결과 육아증 형성보다는 대식세포의 활
성화에 주로 관여하며, TNFα와 함께 세포성 면역군
의 성장을 억제하거나 사멸시킨다21,22. IFNγ는 활동
성 결핵의 경우 혈중에서 증가하고 특히 발열, 식욕부
진 및 권태 등의 증상이 있는 사람에서 IL-6와 함께
증가하며, 치료 중 혹은 치료 후에는 감소한다22.

본 연구에서 일어난 IL-1β, TNFα 및 IFNγ는 난치 seri군
와 완치 seri군의 차이가 큰 것으로 측정되었는데, 실제 IL-1β 및 TNFα가 증가한 증례가 관찰되었으
나, 평균 혈증도가 너무 낮아 결핵 seri군에 대한 세포성
면역반응을 평가하기에는 적합하지 않았다. 따라서 보
다 많은 결핵환자를 대상으로 혈중 IL-12 농도를 측
정하여 입상경과와 비교한다면 난치 seri군에 대한 
검사가 될 것이다.

임파구 결핵환자들은 대부분 완치되어 난치 seri군의
유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 일반적으로 임파성 결핵은 여자에 호발하며, 성인에서는 M. tuberculosis가 가장 많은 원인군으로 작용한다고 하여 24-26 본 연구와 일치하는 소견을 보였다. 박 등의 27 연구에 의하면 373례의 결핵성 틱프표현 환자에서 2.8%만이 제발하였으며, 환자의 불규칙한 투약이 재발의 가장 많은 원인을 차지한다고 하였다. 따라서 성인에서는 임파성 결핵은 비인성 결핵균 및 악제내성균 등에 의한 감염이 아니면 황결핵균의 복용만 규칙적으로 실시하면 완치될 것으로 사료되었다.

저자의 연구를 요약하면 결핵의 난치환원 분석에서 혈중 IL-12 농도 저하 및 악제 내성군에 의한 감염이 가장 주요한 원인으로 간주되었고, 그 외 불규칙한 약복용, 비인성 결핵균에 의한 감염 및 중감염 등의 순으로 나타났다. 한편 국내에서는 균주군에 의한 감염이 빈번하였으나 균주군 및 비균주군에 의한 악제 내성을 치료는 관찰할 수 없었다. 임파성 결핵은 주로 인형결핵균에 의하여 감염되었으며 대부분 완치되었다.

요 약

연구배경:
황결핵균에 의한 치료실패의 원인으로 악제내성균, 환자의 규칙적인 약복용, 감염 결핵균 종의 차이, 환자의 면역상태 등이 복합적으로 작용한다. 이에 저자들은 홍부 및 정상결핵환자들은 대상으로 황결핵균에 의한 다가적인 치료실패 원인을 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법:
패혈환자 204명과 정부결핵환자 53명을 대상으로, 임상적, 경부홍부 및 혈액을 체취하여 결핵균을 배양하고 면역상태를 측정하였다. 인형결핵균과 비인성 결핵균의 감염, RFLP 양상 분석 및 항결핵제 감수성검사 등을 시행하였고, IL-1α, IL-12, IFNγ 및 TNFα 등의 혈중 농도도를 측정하였다. 항결핵제 치료 후 18 개월까지 정기적인 경과관찰을 시행하여 완치 유무를 결정하였다.

결 과:
결핵균의 RFLP에 따른 결핵의 난치성 여부는 관찰할 수 없었다. 총 204례의 환자들 중 31.9% (65례)가 난치성으로 관찰되었으며 난치균은 평균연령이 비교적 높고, 남자가 재발 예가 많았다. 65례의 난치균은 모두 체크할 수 있었으며, 혈중 IL-12 농도저하 (59.4%), 다체내성균 (54.7%), 불규칙한 항결핵제 복용 (15.4%), 비인성 결핵균 (6.2%) 및 중감염 (4.6%) 등의 원인을 관찰할 수 있었다. 환자군과 난치균의 혈중 IL-12의 평균 농도는 227.6±78.2 및 148.9±79.7 pg/mL로서 난치균이 유의 (p<0.01)하게 낮았다. IL-12는 165.0 pg/mL에서 최대값 64.7% 및 최대값 75.4%를 나타내었다. 53명의 임파성 결핵환자들은 대부분 완치되어 난치환원을 분석할 수 없었다.

결 론:
결핵의 난치환원 분석에서 혈중 IL-12 농도 저하 및 악제 내성균에 의한 감염이 가장 주요한 원인으로 간주되었고, 그 외 불규칙한 약복용, 비인성 결핵균에 의한 감염 및 중감염 등의 순으로 나타났다. 한편 국내에서는 균주군에 의한 감염이 빈번하였으나 균주군 및 비균주군에 의한 악제 내성을 치료는 관찰할 수 없었다.

참 고 문헌

5. 유우선. 한국의 결핵 실태. 결핵 및 호흡기질환
25. 조동일. 결핵성 정부 염증. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:957-63