

다제내성결핵의 임상적 특성과 비결핵항산균증의 빈도

충남대학교보건의대학원* 및 국립마산결핵병원

배미희*, 김화중*, 권은수, 김철민, 김천태, 송선대

= Abstract =

Clinical Finding of MDR Tuberculosis and Frequency of MOTT

Mi Hee Bae*, Hwa Jung Kim, M.D.*, Eun Soo Kwon, M.D., Cheol Min Kim, M.D.,
Cheon Tae Kim, M.D., Ph.D., Sun Dae Song, M.D., Ph.D.

Graduate School of Public Health, Chungnam National University*
and National Masan Tuberculosis Hospital, Masan, Korea

Background : The frequency of MOTT has risen as the prevalence of tuberculosis has been declining. Our country has been also. The most of MOTT was resistant to the major anti-tuberculous drugs.

Method : To compare clinical characteristics and frequencies of MDR tuberculosis with MOTT, the author studied 65 patients showing AFB culture positive with sputum. The data were collected from 176 patients who had been admitted at the National Masan Tuberculosis Hospital from May to June, 1997 to April, 1998.

Result : The frequency of MDR tuberculosis was 43.1% and that of MOTT was 9.2%. Among 65 isolated mycobacteria, 3 cases were *M. intracellulare*, 2 cases were *M. fortuitum*, and 1 case was unidentified MOTT. The most frequent age group in 65 culture positive patients was 4th decade and the mean age was 44. The mean age was 61 in MOTT and 42 in M. tuberculosis and had significant difference ($p < 0.01$). The numbers with past history of treatment were 2.3 in MDR tuberculosis and 1.7 in non-MDR tuberculosis and had significant difference ($p < 0.05$). At the time of admission, the most frequent regimen for the treatment of MDR tuberculosis was 24 months regimen (85.7%) with the 2nd line anti-tuberculosis drugs. For non-MDR tuberculosis, 9 or 12 months regimen (72.9%) with the 1st line anti-tuberculosis drugs and had significant difference ($p < 0.01$). At the time of admission, the symptom of weight loss was shown in 84.7% of M. tuberculosis and 50.0% in MOTT and there was significant difference ($p < 0.05$) between them. All of the MOTT were identified to be resistant against INH and PAS. Drug resistance rates to INH, OFX ($p < 0.01$) and PAS ($p < 0.05$) in MOTT were higher than in MDR. All of three *M. intracellulare* strains were resistant to INH, RFP, PAS and OFX. All of two *M. fortuitum* strains were resistant to most anti-tuberculosis drugs. And the other MOTT was resistant to INH, EMB and PAS.

Conclusion : MOTT was more common in elderly patients than *M. tuberculosis*. MOTT cases should be considered to be the probability of multiple drug resistance and treatment failure during the 1st treatment because they showed more resistance to anti-tuberculosis drugs than *M. tuberculosis* cases. Therefore, there should be more careful investigations for clinical characteristics, natural history of disease, and efficient management for MOTT. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1123-1142)

Key words : MDR, MOTT, Clinical finding, Frequency.

서 론

비결핵항산균증(*Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis*, MOTT)은 결핵이외의 다른 항산균에 의하여 발생한 질병을 말하는데 결핵이 많은 지역에서는 비결핵항산균증이 희귀하여 분리배양되는 전체 *Mycobacteria*의 0.1-0.3%에 불과하지만 결핵이 적고 감소하고 있는 지역에서는 비결핵항산균증이 증가하여 영국의 경우 2-3%까지 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 우리 나라의 경우도 폐결핵의 감소 추세와는 달리 그 동안 잘 알려져 있지 않던 비결핵항산균의 감염 예가 최근 자주 관찰되고 있으며, 이와 함께 다제내성결핵균의 증가는 결핵 문제를 더욱 심각하게 하고 있다⁶⁻⁸⁾. 1995년 실시된 제7차 전국 결핵실태조사에서 배양 양성인 군주 131건의 내성 검사를 12가지 항결핵제 즉 isoniazid (이하, INH), para-aminosalicylic acid (이하, PAS), streptomycin (이하, S-M), ethambutol (이하, EMB), rifampicin (이하, RFP), pyrazinamide (이하, PZA), cycloserine (이하, CS), prothionamide (이하, PTA), kanamycin (이하, K-M), capreomycin (이하, CPM), enniomycin (이하, TUM), ofloxacin (이하, OFX)에 대하여 실시한 결과 한 가지 이상 약제에 대한 내성률은 9.9%이었고 INH와 RFP에 내성이 있는 다제내성결핵은 5.3%이었다¹⁾. 이러한 난치성 다제내성결핵은 결핵병리학적인 병인이나 발생 기전이 다양하지만 모든 다제내성결핵의 발생 원인 중 가장 흔한 것은 화학 치료 처방의 종류, 약제 공급의 관리, 환자관리, 환자에게 약제를 지급하는 과정 등과

관련된 일련의 실수로 생기는 것이다. 화학 치료 처방과 관련하여 가장 흔한 경우는 여러 가지 다양한 균종에 감염되어 생긴 폐결핵환자의 초기 치료기(initial phase)에 부족한 수의 약제를 투여하는 경우와 치료를 실패한 환자에 대하여 다른 한 가지 약제를 추가하는 경우이다. 그리고 약제 공급의 관리와 관련하여 가장 흔한 경우는 경제적으로 어려워 모든 약제를 구하지 못하거나 관리 소홀로 약제를 자주 중단하거나 오랫동안 중단하는 경우와 효능이 증명되지 않은 약제나 약제의 조합을 사용하는 경우 등이 있다⁹⁾. 이와 같이 내성 결핵이 의심되는 경우는 과거에 치료받은 경력이 있는 경우, 결핵환자가 많은 지역에 거주하는 경우, 내성 결핵환자와 접촉한 경우, 비결핵항산균에 감염된 경우 등을 들 수 있다¹⁰⁾. 최근 다제내성결핵균으로 인한 난치성 결핵환자의 증가는 감염균 자체의 특성 변화와 비결핵항산균에 의한 감염을 의심하게 하고 있다.

1998년 세계보건기구의 홍보자료에 의하면 다제내성결핵은 평균 치료기간이 6년으로 장기간의 치료를 요하기 때문에 치료 후 사회로의 복귀가 어렵고, 다제내성결핵환자의 치료비는 일반 결핵환자의 평균 치료비보다 월등히 높아 경제적 부담이 심각하며, 다제내성결핵환자에게서 전염된 건강인의 경우 10-20%에서 결핵환자로 발병되는데 불행하게도 과거에 결핵치료를 받은 과거력이 없음에도 불구하고 처음부터 다제내성결핵으로 장기간의 치료를 필요로 할뿐만 아니라 치료결과를 확인할 수 없는 환자가 될 가능성이 높다¹⁰⁾. 또한 비결핵항산균증은 임상적인 소견이나 일반적인 병리소견이 결핵과 유사하지만, 생활환경에 널리

분포하고 있어 임상 가검물로 분리되어도 병원성 여부를 판단하기 어려워 진단을 내리는 것은 쉽지 않다. 또한 대부분 각종 항결핵제에 약제내성의 빈도가 높고, 필요한 치료기간이 불확실하여 치료가 어려우며, 재발률도 높은 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

그러나 이러한 심각성에도 불구하고 우리 나라에서 이들에 대한 연구는 매우 미흡한 실정으로 이에 대한 연구 및 관리 방안의 모색이 절실히 요구된다. 따라서 본 연구에서는 다제내성결핵과 비결핵항산균증의 임상적 특성과 빈도를 조사하고 이들을 비교 분석하여 이들에 대한 적극적 관리 대책의 수립에 기초자료로 활용하고자 한다.

조사대상 및 방법

1. 조사대상 및 기간

1997년 5월부터 6월까지 2개월간 국립마산결핵병원에 입원한 전체 환자 176명 중 입원시 배양검사에서 양성인 환자 65명을 연구 대상으로 하였고, 자료의 조사 및 실험기간은 1997년 5월초부터 1998년 4월 말까지 1년간이었다.

2. 조사내용 및 방법

환자들의 인구사회학적 변수 및 환자와 관련된 내용은 입퇴원시 조사 기록된 의무기록지와 외래 의무기록지를 이용하여 조사하였으며, 환자의 치료력은 면담을 통하여 현재 또는 과거의 결핵치료 유무를 조사하였고 진단서와 진료 의뢰서를 통하여 확인하고 보완하였으며, 결핵의 진단기준과 분류는 미국의 제12판(1969년)의 병변의 범위에 의한 구분을 사용하여 경증(minimal), 중등증(modelately advanced), 중증(far advanced)으로 분류하였다.

1) 배양 및 약제감수성검사

객담 도말검사 및 배양검사, 내성 약제검사는 오차를

줄이기 위하여 입원시에 2회 실시하고 이후 매월 1회 균 도말검사 및 배양검사가 실시되었다. 도말검사는 Ziehl-Neelson법으로 염색 검경되었고, 통상적인 균 분리배양에 가장 많이 쓰이는 Ogawa 배지를 사용하여 접종 후 부란실에서 8주간 배양하면서 균집락 여부를 관찰하였다. 약제감수성검사는 L wenstein-Jensen 배지를 사용하였고 WHO의 권고에 따라 최소억제농도법으로 실시하였다. 약제내성의 판정은 농도에 관계없이 검사에 사용한 약제에서 성장하는 균집락을 보인 경우에 내성이 있는 것으로 하였다.

2) Gene probe를 이용한 결핵균 동정

Mycobacterium tuberculosis 검출용 AccuProbe™ (Gene-Probe, Inc., San Diego, Calif.) Kit를 이용하여 다음과 같은 방법으로 시행하였다. Kit내에 포함되어 있는 lysing reagent tube(glass beads and buffer)에 reagent 1(specimen diluent : buffered solution containing 0.04% sodium azide)과 reagent 2 (probe diluent : bufferd solution)를 각각 100 μ L씩 넣은 후 Ogawa 배지에서 자란 1-2 집락(1 μ L 정도)을 루프를 이용하여 lysing reagent tube로 옮겨 혼합하여 균질화시켰다. Lysing reagent tube를 초음파 발생장치에서 15분간 반응시킨 후 95℃로 맞추어진 수조에서 다시 10분간 반응시켰다. 그리고 100 μ L의 균액을 probe reagent(*M. tuberculosis complex*) tube로 옮긴 후 60℃에서 15분간 반응시켰다. 여기에 300 μ L의 reagent 3(selection reagent)을 넣은 후 균일하게 혼합하였다. 다시 60℃에서 반응시킨 후 실온에서 5분간 더 반응시킨 후 1시간 이내에 발광정도를 luminometer로 판독하여 30,000 RLU(relative light units)이상인 경우 *M. tuberculosis complex*로 판정하였고, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii* 등에 특이적인 추적자(probe)를 사용하여 각각 30,000 RLU 이상인 경우 해당 균주인 것으로 판정하였다.

AccuProbe로 균종을 동정하지 못한 *M. fortui*-

*tum*의 동정을 위하여 16S rRNA의 유전자를 cloning하여 염기서열을 분석하였으며, AccuProbe로 균 종이 동정된 경우는 AccuProbe의 신뢰성을 확보하기 위하여 16S rRNA의 유전자를 cloning하여 염기서열을 분석하였다.

3) 16S rRNA 유전자 cloning

16S rRNA 유전자의 증폭에 이용된 primer쌍은 1994년 Moyer에 의해 고안된 것을 사용하였고 이들 primer쌍은 eubacteria의 16S rRNA 유전자의 염기들로서 *Escherichia coli* 16S rRNA의 49-68, 1510-1492 위치에 해당되는 degenerate primer들로 만들어졌다. 추가로 forward primer의 5'에는 제한효소 *EcoRI*의 인식부위를 첨가하였고, reverse primer의 5'에는 *BamHI*의 인식부위를 첨가하였다.

Forward primer :

5' AGAATTCINANACATGCAAGTCGAICG 3' (27-mer)

Reverse primer :

5' GTGGATCCGGYTACCTTGTTACGACTT 3' (27-mer)

N : degenerate including 4 nucleotides

Y : degenerate including pyrimidines

PCR 반응물의 조성은 1X 반응 완충용액(100 mM Tris-HCl, pH 9.0 at 25°C, 500 mM KCl, 1.0% Triton X-100), 1.5 μ M $MgCl_2$, 200 μ M dNTPs, 10 pmol primer들로서 적당량의 주형 DNA와 2.5 U의 Taq DNA polymerase를 첨가하여 도합 50 μ L의 반응혼합물을 만들어 잘 혼합하고 20~50 μ L의 mineral oil을 얹은 다음 반응을 진행시켰다. PCR 반응은 94°C에서 3분간 DNA를 변성시킨 후, 94°C에서 1분, 54°C에서 1분, 72°C에서 2분씩 35회 수행하여 DNA를 증폭시키고, 마지막으로 72°C에서 7분간 연장한 후 PCR 반응을 종결시켰다. PCR 반응물에 동일한 양의 chloroform을 첨가하여 mineral oil을 제거하고 1% agarose gel에 전기영동하여 DNA를 확인하였다.

PCR 반응이 끝난 후 모든 sample은 PCR purification kit(QIAGEN)를 이용하여 정제한 후 사용하였다. 정제된 16S rDNA의 PCR 반응물을 pGEM-T vector(Promega)에 삽입하였다. 16S rDNA와 vector DNA를 3대 1의 비율로 넣고, 1 μ L의 10X ligase buffer(300 mM Tris-HCl, pH 7.8, 100 mM $MgCl_2$, 100 mM DTT, 10 mM ATP), 그리고 2 U의 T4 DNA ligase를 첨가한 도합 10 μ L의 반응물로 만들어 15°C에서 12시간 반응시켰다. LB agar 배지에 키운 *E. coli* XL-1 blue 단일균집을 2mL의 LB 액체배지에 접종하여 37°C에서 하룻밤 진탕 배양하고, 50mL의 Falcon 튜브에 들어 있는 20mL의 LB 액체배지에 20 μ L를 재 접종하여 600nm에서 흡광도가 0.3~0.4가 될 때까지 37°C에서 진탕 배양하였다. 배양된 균을 2000rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 버리고 침전된 세포들을 4°C로 냉각된 10mL의 0.1 M $CaCl_2$ 용액에 부유시켜 얼음 위에서 5분간 방치하였다. 2000rpm에서 다시 한번 원심분리하여 상등액을 버리고 침전된 세포들을 0.8mL의 0.1 M $CaCl_2$ 용액에 부유시켜 사용하였다. 5 μ L의 ligation 반응물을 미리 준비한 100 μ L의 XL-1 blue competent cell과 혼합하여 얼음에 30분간 방치한 후, 42°C에서 90초, 다시 얼음에 2분간 유지하였다. 여기에 0.8mL의 LB 배지를 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 진탕 배양시킨 후 배양된 형질전환체들을 준비한 X-gal/IPTG/Amp+/LB agar 배지에 도말하여 37°C 배양기에 16~18시간 배양하였다. 배양 후 white colony만을 골라내어 LB(amp+) 액체배지에 키워 plasmid를 mini-prep하였다. Plasmid DNA는 alkaline lysis mini-prep방법(Sambrook, 1989)으로 분리하고 제한효소로 잘라 삽입된 DNA 절편을 확인하였다. 확인된 plasmid는 RNase를 처리하고 phenol:chloroform 정제과정을 거쳐 OD₂₆₀에서 농도를 측정한 다음 염기서열 분석에 사용하였다.

4) 16S rRNA 유전자 염기서열분석

16S rDNA의 염기서열 분석은 fmol DNA sequenc-

ing kit(Promega)를 사용하여 실시하였으며 방법은 다음과 같다. 4개의 0.5mL 튜브를 준비하여 각각의 d/ddNTP mix (G, A, T, C)를 2 μ L 씩 분주하여 얼음 위에 방치하였다. 다른 튜브에 1 μ G의 template DNA(plasmid DNA), 3 pmol의 T3 혹은 T7 primer, [α - 32 P]ATP(>1,000Ci/mmol, 10uCi/ μ L), 그리고 5 μ L의 *fmol*TM sequencing 5X buffer (250 mM Tris-HCl, pH 9.0 at 25°C, 10mM MgCl₂)를 넣고 도합 16 μ L가 되도록 멸균수를 첨가하였다. 여기에 1 μ L의 sequencing grade Taq DNA polymerase(5U/ μ L)를 첨가하여 잘 혼합한 후 각각의 d/ddNTP mix가 들어 있는 튜브에 4 μ L 씩 넣어 혼합하였다. 그리고 약 20 μ L의 mineral oil을 올리고, 95°C로 미리 맞추어 놓은 DNA thermal cycler에서 반응을 진행하였다. PCR 반응은 95°C에서 30초, 42°C에서 30초, 70°C에서 1분씩을 30회 운행하였다. 반응이 끝난 후 3 μ L의 stop solution (10 mM NaOH, 95% formamide, 0.05% bromophenol blue, 0.05% xylene cyanole)을 넣어 혼합하였다. 6% acrylamide의 Sequencing gel에 전기영동하기 전에 시료를 75°C 이상에서 2분간 열처리 후 2 μ L씩을 전개시켰다. 전개한 gel은 80°C에서 진공 건조한 후 X-ray film을 덮어 -70°C에서 12시간 감광시켰다.

본 연구의 과정은 Fig. 1과 같다.

3. 용어 정의

본 연구의 대상 환자는 세계보건기구(WHO)에서 결핵과 관련하여 정의된 내용에 준하였다^{11, 12)}.

1) 신환자(New case)

결핵을 치료한 적이 없거나 항결핵제를 4주 이상 사용한 적이 없는 환자를 말한다.

2) 재발환자(Relapse case)

과거에 항결핵 치료를 완료하여 완치된 것으로 판정을

받은 후 다시 객담 도말검사에서 균양성으로 나오는 환자를 말한다.

3) 치료중단 후 치료(Treatment after interruption, TIA)

2개월 이상 치료를 중단한 후 균양성인 상태로 다시 치료를 위해 내원한 환자를 말하며, 임상적, 방사선적 판정에서 아직 활동성 결핵이지만 균음성인 환자도 포함한다.

4) 치료실패(Treatment failure)

초치로시 치료실패는 규칙적인 치료에도 불구하고 치료 시작 5개월 이후에 다시 균양성으로 되거나 치료기간 내내 균양성인 환자와 치료를 시작하기 전에는 균음성이었다가 치료 시작 2개월 이후에 균양성으로 나오는 환자를 말한다.

재치로시 치료실패는 규칙적인 치료에도 불구하고 재치료 시작 5개월 이후 또는 8개월 재치료 처방을 완료한 이후에도 결핵균을 배출하는 환자를 말한다.

5) 만성환자(Chronic case)

정부에서 권장하는 표준 재치료 처방을 규칙적으로 복용했음에도 불구하고 치료를 실패한(치료를 완료한 이후에 다시 균양성으로 나오거나 계속 균양성인 상태) 환자를 말한다.

6) 약제내성 결핵(Drug-resistant tuberculosis)

하나 또는 그 이상의 항결핵제에 내성을 가진 결핵균을 배출하는 환자를 말한다. 과거에 항결핵제를 사용한 적이 없는 환자에서 생긴 내성을 일차 또는 원발내성(primary resistance)이라 하고, 이전에 치료받은 과거력이 불명확한 경우는 초회내성(initial resistance)이라 한다. 초회내성은 일차내성과 과거력이 불명확한 획득내성(acquired resistance)을 포함하는 말이다. 그리고 전에 치료받은 과거력이 확실한 경우는 획득내성이라 한다.

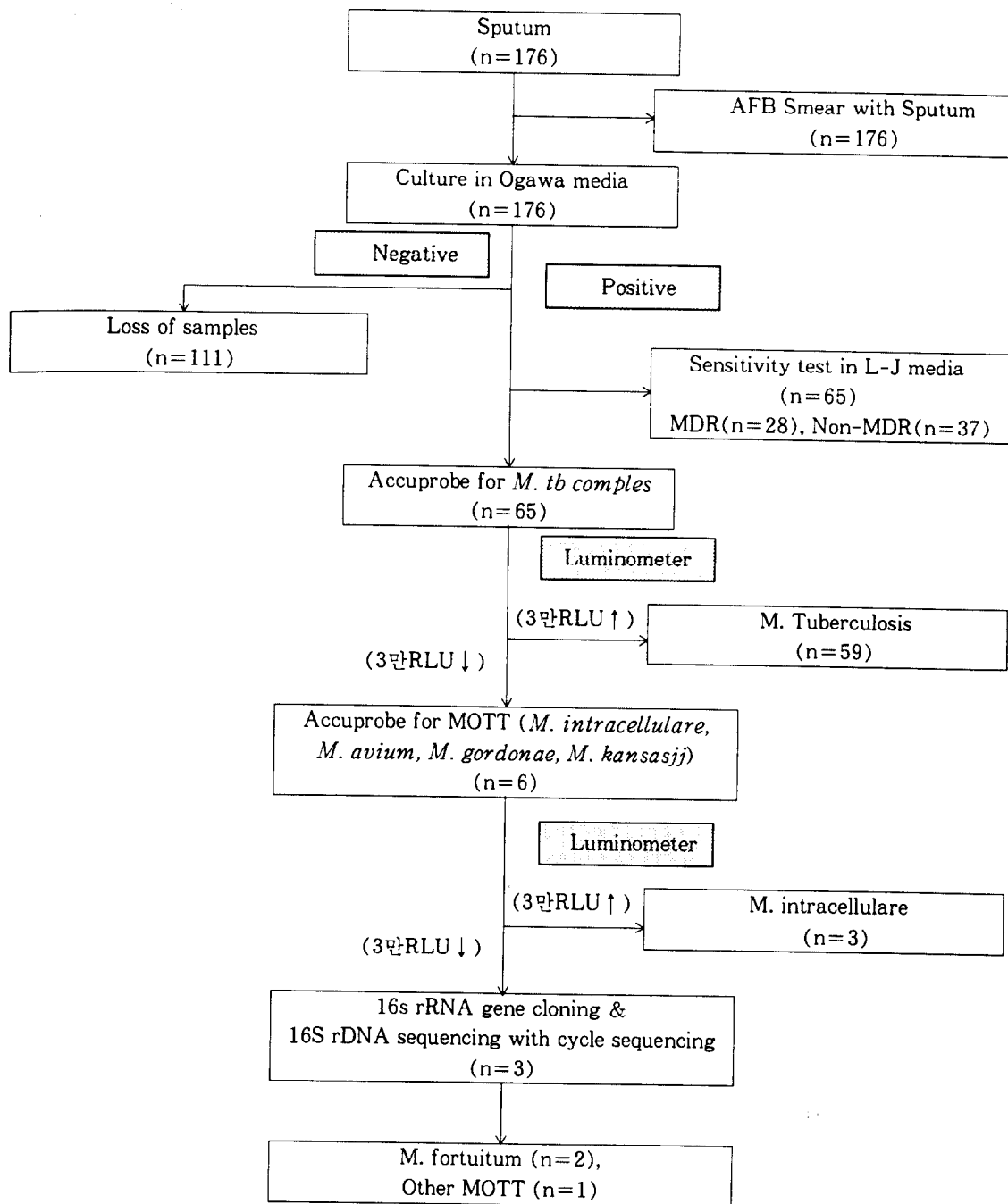


Fig. 1. The overall genotyping procedure of study.

Table 1. Classifications of studied subjects

(%)

Types of mycobacteria	Subjects	MDR ¹⁾	Non-MDR
<i>M. tbc</i> ²⁾	59(90.8)	23(82.2)	36(97.3)
MOTT ³⁾	6(9.2)	5(17.8)	1(2.7)
<i>M. intracellulare</i>	3(4.6)	3(10.7)	-
<i>M. fortuitum</i>	2(3.1)	2(7.1)	-
Other MOTT ⁴⁾	1(1.5)	-	1(2.7)
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)

1) MDR : Multi-Drug Resistance

2) *M. tbc* : *Mycobacterium tuberculosis*

3) MOTT : Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*

4) Other MOTT : except to *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*

7) 다제내성결핵(Multi-drug resistant tuberculosis, MDR tuberculosis)

다제내성결핵은 넓은 의미로는 두 가지 이상의 항결핵제에 내성을 보이는 결핵을 말하지만 최근에는 “최소한 항결핵제 중 주된 약제인 INH와 RFP에 동시에 내성을 나타내는 경우”로 국한시켜 말하는 것이 보통이다. 그 이유는 현재 폐결핵 치료방법 중 단기 요법의 가장 중요한 이론적 근거가 되는 약제가 바로 이 두 가지 약제이며, 이 두 가지 약제에 동시 내성을 갖는 경우와 이들 이외의 다른 약제 두 가지 또는 이들 중 한 가지와 다른 약제에 내성을 갖는 경우와는 그 예후나 치료 면에서 크게 차이가 나기 때문이다. 1997년 WHO에서 출판한 다제내성결핵의 관리 지침¹⁰⁾을 보면 MDR tuberculosis를 다음과 같이 정의하고 있다. “MDR tuberculosis are resistant to at least isoniazid and rifampicin, the main anti-tuberculosis drugs, MDR is the most severe form of bacterial resistance today.” 본 연구에서는 적어도 INH와 RFP에 동시 내성을 갖는 결핵을 다제내성결핵으로 조작적인 정의(operational definition)를 하였다.

4. 분석 방법

수집된 자료는 SPSS for windows를 이용하여 데이터 입력 후 결핵환자와 다제내성결핵환자의 임상적 특성과 치료 경과를 비교 분석하기 위하여 χ^2 -

test를 하였고, 연령, 내성 약제의 수, 도말 음전 개월 수, 배양 음전 개월 수의 차이를 비교하기 위하여 *t-test*를 실시하여 *p-value*를 구하였다. 다제내성결핵환자 중 비결핵항산균증 환자의 비율, 비결핵항산균증 환자의 치료 경과를 알아보고 결핵관리시 난치성 다제내성결핵의 관리 지침을 제시하고자 한다.

결 과

1. 다제내성결핵과 비결핵항산균증의 빈도

전체 65명 중 다제내성결핵은 43.1%이었고, 비결핵항산균증은 9.2%이었다. 6명의 비결핵항산균증 중 5명이 다제내성결핵이었고 1명은 다제내성결핵이 아니었다(Table 1).

따라서 본 연구에서는 다제내성 여부에 따라 다제내성결핵(MDR)과 다제내성결핵이 아닌 경우(Non-MDR)로, 군중 동정 결과에 따라 결핵환자(*M. tbc*)와 비결핵항산균증(MOTT)으로 분류하여 각각의 특성을 비교 분석하였다.

2. 각 분류별 임상적 특성

가. 조사대상자의 일반적 특성

연령은 전체적으로 30대가 40.0%로 가장 많았으

Table 2. General characteristics of studied subjects (%)

Characteristics	Subjects	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
Age(years)					
≤29	10(15.4)	5(17.9)	5(13.5)	10(16.9)	-
30-39	26(40.0)	12(42.8)	14(37.8)	25(42.4)	1(16.7)
40-49	13(20.0)	3(10.7)	10(27.0)	12(20.3)	1(16.7)
50-59	6(6.2)	3(10.7)	3(8.1)	5(8.5)	1(16.7)
≥ 60	10(15.4)	5(17.9)	5(13.5)	7(11.9)	3(50.0)
Mean age±S.D.	43.9±13.9	44.1±16.6	43.7±11.7	42.2±12.3	61.0±18.1
<i>p-value</i>		0.905		0.001	
Sex					
Male	58(89.2)	23(82.1)	35(94.6)	53(89.8)	5(83.3)
Female	7(10.8)	5(17.9)	2(5.4)	6(10.2)	1(16.7)
Primary diagnosis					
<1990	19(29.2)	12(42.9)*	7(18.9)	19(32.2)	-
≥1990	46(70.8)	16(57.1)	30(81.1)	40(67.8)	6(100.0)
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)	59(100.0)	6(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)	(90.8)	(9.2)

1-3) Refer to table 1, * : $p < 0.05$

며 평균 연령은 44세이었다. 전체 환자의 43.1%는 다제내성결핵균을 보유하고 있었고, 각 연령군에 따라 50% 정도가 다제내성결핵균을 보유하였으나 40대는 13명의 환자 중 3명(23.1%)에서만 다제내성결핵균을 보유하고 있었다. 다제내성결핵인 경우와 다제내성결핵이 아닌 경우의 평균 연령은 44세로 비슷하였다. 결핵환자와 비결핵항산균증에 따른 분류를 보면, 결핵환자는 30대가 42.4%로 가장 많았고, 비결핵항산균증은 60세 이상이 50.0%로 높은 연령층에 많았다. 평균 연령은 비결핵항산균증이 61세로 결핵환자 42세보다 유의하게($p < 0.01$) 많았다.

성별은 전체적으로 남자가 89.2%로 여성의 10.8%보다 많았으며, 다제내성결핵인 경우와 다제내성결핵이 아닌 경우에서도 남자가 여자보다 많았으나

그룹간에 차이는 없었다. 결핵환자와 비결핵항산균증에서도 남자가 여자보다 많았으나 그룹간에 차이는 없었다.

최초 진단 시기는 90년 이후가 70.8%로 많았는데 다제내성결핵인 경우는 90년 이전에 진단된 경우가 42.9%로 다제내성결핵이 아닌 경우 18.9%보다 많아 그룹간에 유의한 차이($p < 0.05$)를 보여 장기간 치료를 받은 그룹에서 높은 다제내성을 나타내는 것을 알 수 있었다. 그러나 비결핵항산균증은 모두 90년 이후에 진단되어 결핵환자보다 질병이환기간이 짧았으나 그룹간에 차이는 볼 수 없었다(Table 2).

나. 과거력

과거에 결핵 치료를 한 횟수는 전체적으로 1회 이

하인 경우는 40%였고 2회 이상인 경우가 60%로 많았으며, 평균 결핵 치료횟수는 2.0회였다. 특히 다제내성결핵인 경우는 2회 이상이 75.0%로 다제내성결핵이 아닌 경우의 48.6%보다 많아 그룹간에 유의한 차이($p<0.05$)를 나타내었다. 평균 결핵 치료횟수도 다제내성결핵인 경우가 2.3회로 다제내성결핵이 아닌 경우 1.7회 보다 유의하게($p<0.05$) 많아 치료횟수가 많아질수록 다제내성결핵의 출현 빈도가 높아짐을 확인할 수 있었다. 결핵환자와 비결핵항산균증에 따른 분류를 보면, 결핵환자는 2회 이상이 62.7%로 많았고 비결핵항산균증은 1회 이하가 66.7%로 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다. 평균 치료횟수는 결핵환자가 2.1회로 비결핵항산균증 1.2회 보다 많았으나 유의한 차이는 없었다.

전체적으로 규칙적인 약물치료에 대하여 순응을 안한 경우가 50.8%로 한 경우의 49.2%와 비슷하였다. 다제내성결핵인 경우는 순응을 안한 경우가 53.6%, 다제내성결핵이 아닌 경우에는 48.6%였으나 그룹간에 차이는 볼 수 없었다. 결핵환자와 비결핵항산균증의 분류에서도 순응에 따른 유의한 차이는 볼 수 없었다.

전체의 30.8%가 가족력이 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다.

전체 환자의 64.6%가 음주 경력을 갖고 있었다. 다제내성결핵이 아닌 경우는 70.3%로 다제내성결핵인 경우의 57.1%보다 많은 음주 경력을 갖고 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다. 결핵환자인 경우는 67.8%, 비결핵항산균증인 경우는 33.3%에서 음주 경력이 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다.

흡연 경력은 전체 환자의 66.2%에서 갖고 있었다. 다제내성결핵이 아닌 경우가 78.4%로 다제내성결핵인 경우 50.0%보다 유의하게($p<0.05$) 많은 흡연 경력을 갖고 있었다. 결핵환자인 경우는 67.8%로 비결핵항산균증인 경우 50.0%보다 흡연 경력이 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다.

전체 환자의 81.5%가 직업이 있었다. 다제내성결핵인 경우는 21.4%, 다제내성결핵이 아닌 경우는 16.2%에서 직업을 갖고 있지 않았으나 그룹간에 유의한 차이는 아니었다. 비결핵항산균증인 경우가 33.3%로 결핵환자인 경우 16.9%보다 직업을 갖고 있지 않은 경우가 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다.

전체 환자의 43.1%가 동반질환을 갖고 있었다. 다제내성결핵인 경우는 46.4%로 다제내성결핵이 아닌 경우 40.5%보다 많은 환자가 동반질환을 갖고 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다. 결핵환자인 경우는 44.1%로 비결핵항산균증인 경우 33.4%보다 많은 환자에서 동반질환을 갖고 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다(Table 3).

다. 흉부 X-선 사진 소견

흉부 X-선 사진상 병변의 범위에 따른 분류에서는 중증이 49.3%로 가장 많았으며, 중등증 41.5%, 경증 9.2%의 순이었다. 다제내성결핵인 경우는 중등증 이상이 96.4%로 다제내성결핵이 아닌 경우 86.5%보다 많아 다제내성결핵인 경우에 결핵이 좀 더 진행된 소견을 볼 수 있었으나 그룹간에 유의한 차이는 아니었다. 결핵환자인 경우는 중등증 이상이 91.5%로 비결핵항산균증인 경우 83.3%보다 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다. 그리고 다제내성결핵과는 달리 침범의 정도가 심하지 않음을 관찰할 수 있었다.

전체 환자의 61.5%가 흉부 X-선 사진상 공동을 갖고 있었는데 다제내성결핵 여부와 결핵 또는 비결핵항산균증에 따른 그룹간의 차이는 볼 수 없었다.

흉부 X-선 사진상 전체 환자의 9.2%가 흉막염이 있었고 다른 대부분의 환자는 없었다. 다제내성결핵인 경우가 10.7%, 다제내성결핵이 아닌 경우 8.1%로 흉막염으로 인한 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다. 비결핵항산균증인 경우가 16.7%로 결핵환자인 경우 8.5%보다 흉막염으로 인한 병변

Table 3. Histories related to disease of studied subjects (%)

Characteristics	Subjects	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
Number of past treatment					
≤ 1	26(40.0)	7(25.0)*	19(51.4)	22(37.3)	4(66.7)
≥ 2	39(60.0)	21(75.0)	18(48.6)	37(62.7)	2(33.3)
Mean No. ± S.D.	2.0 ± 1.1	2.3 ± 1.1	1.7 ± 1.1	2.1 ± 1.1	1.2 ± 0.8
<i>p-value</i>		0.046		0.064	
Compliance					
Yes	32(49.2)	13(46.4)	19(51.4)	30(50.8)	2(33.3)
No	33(50.8)	15(53.6)	18(48.6)	29(49.2)	4(66.7)
Family history					
Yes	20(30.8)	7(25.0)	13(35.1)	19(32.2)	1(16.7)
No	45(69.2)	21(75.0)	24(64.9)	40(67.8)	5(83.3)
Drinking					
Yes	42(64.6)	16(57.1)	26(70.3)	40(67.8)	2(33.3)
No	23(35.4)	12(42.9)	11(29.7)	19(32.2)	4(66.7)
Smoking					
Yes	43(66.2)	14(50.0)*	29(78.4)	40(67.8)	3(50.0)
No	22(33.8)	14(50.0)	8(21.6)	10(32.2)	3(50.0)
Occupation					
Yes	53(81.5)	22(78.6)	31(83.8)	49(83.1)	4(66.7)
No	12(18.5)	6(21.4)	6(16.2)	10(16.9)	2(33.3)
Combined disease					
Yes	28(43.1)	13(46.4)	15(40.5)	26(44.1)	2(33.4)
No	37(56.9)	15(53.6)	22(59.5)	33(55.9)	4(66.7)
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)	59(100.0)	6(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)	(90.8)	(9.2)

1-3) Refer to table 1; * : p<0.05

이 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다 (Table 4).

라. 평균 결핵 이환기간

다제내성결핵인 경우 평균 결핵 이환기간은 8.2년

으로 다제내성결핵이 아닌 경우 5.0년보다 길었으며, 결핵환자의 평균 결핵 이환기간은 7.0년으로 비결핵항산균중 2.7년보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다(Table 5).

Table 4. Chest X-ray findings of studied subjects (%)

X-ray findings	Subjects	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
Severity					
Minimal	6(9.2)	1(3.6)	5(13.5)	5(8.5)	1(16.7)
Moderately adv. ⁴⁾	27(41.5)	14(50.0)	13(35.1)	24(40.7)	3(50.0)
Far advanced	32(49.3)	13(46.4)	19(51.4)	30(50.8)	2(33.3)
Cavity					
Yes	40(61.5)	17(60.7)	23(62.2)	36(61.0)	4(66.7)
No	25(38.5)	11(39.3)	14(37.8)	23(39.0)	2(33.3)
Pleural effusion					
Yes	6(9.2)	3(10.7)	3(8.1)	5(8.5)	1(16.7)
No	59(90.8)	25(89.3)	34(91.9)	54(91.5)	5(83.3)
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)	59(100.0)	6(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)	(90.8)	(9.2)

1-3) Refer to table 1, 4) Advanced

Table 5. Mean duration of disease of studied subjects (Unit : years)

Classifications	Number	Mean ± S.D.	p-value
MDR and Non-MDR			0.070
MDR ¹⁾	28	8.2 ± 6.5	
Non-MDR	37	5.0 ± 6.1	
M.tbc and MOTT			0.121
M.tbc ²⁾	59	7.0 ± 6.6	
MOTT ³⁾	6	2.7 ± 1.6	

1-3) Refer to table 1

마. 입원시 결핵 치료 처방

입원시 결핵 치료 처방은 2차 약제에 의한 24개월 처방(6ZTPOK/ 6ZTPO/12ZTO)을 받은 환자가 49.3%로 가장 많았다. 다제내성결핵인 경우 입원시 처방은 2차 약제에 의한 24개월 처방이 85.7%, 다제내성결핵이 아닌 경우는 1차 약제에 의한 12개월 처방과 9개월 처방이 72.9%로 많아 그룹 간에 유의한 차이(p<0.01)를 볼 수 있었다. 결핵환자의 입원시 처방은 2차 약제에 의한 24개월 처방

이 49.2%, 비결핵항산균중 환자는 2차 약제에 의한 24개월 처방이 50.0%로 많았으나 그룹간에 유의한 차이는 볼 수 없었다(Table 6).

바. 입원시 임상 증상

입원시 환자가 호소하는 임상 증상은 기침(93.8%), 객담(87.7%), 체중감소(81.5%), 호흡곤란(80.0%) 등이 많았다. 다제내성결핵인 경우는 객담(96.4%), 기침(92.9%), 호흡곤란(71.4%), 체

Table 6. Treatment regimens of studied subjects (%)

Regimens	Subjects	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
9months(1st.) ⁴⁾	11(16.9)	1(3.6)*	10(27.0)	10(16.9)	1(16.7)
12months(1st.) ⁵⁾	19(29.2)	2(7.1)*	17(45.9)	17(28.8)	2(33.3)
24months(2nd.) ⁶⁾	32(49.3)	24(85.7)*	8(21.6)	29(49.2)	3(50.0)
Other	3(4.6)	1(3.6)	2(5.4)	3(5.1)	-
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)	59(100.0)	6(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)	(90.8)	(9.2)

1-3) Refer to table 1

4) 2EHRZ/7EHR or 9EHRZ

5) 2EHRZ/10EHR or 12EHRZ

6) 6ZTPOK(U)/6ZTPO/12ZTP

* : p<0.01

Table 7. Clinical symptoms of studied subjects (%)

Symptoms	Subjects (n=65)	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾ (n=28)	Non-MDR n=37	M. tbc ²⁾ (n=59)	MOTT ³⁾ n=6
Cough	61(93.8)	26(92.9)	35(94.6)	55(93.2)	6(100.0)
Sputum	57(87.7)	27(96.4)	30(81.1)	51(86.4)	6(100.0)
Weight loss	53(81.5)	20(71.4)	33(89.2)	50(84.7)*	3(50.0)
Dyspnea	52(80.0)	20(71.4)	32(86.5)	48(81.4)	4(66.7)
Chest pain	21(32.3)	11(39.3)	10(27.0)	19(32.2)	2(33.3)
Abd. ⁴⁾ discomfort	18(27.7)	9(32.1)	9(24.3)	16(27.1)	2(33.3)
Night sweating	18(27.7)	7(25.0)	11(29.7)	18(47.5)	-
Bloody sputum	15(23.1)	7(25.0)	8(21.6)	15(25.4)	-
Hemoptysis	9(13.8)	5(17.9)	4(10.8)	8(13.6)	1(16.7)
Fatigue	6(9.2)	3(10.7)	3(8.1)	6(10.2)	-

1-3) Refer to table 1, 4) Abdominal, * : p<0.05

증감소(71.4%) 등의 증상을 호소하였고 다제내성 결핵이 아닌 경우는 기침(94.6%), 체중감소(89.2%), 호흡곤란(86.5%), 객담(81.1%) 등의 증상을 호소하였으나 그룹간에 차이는 볼 수 없었다. 비결핵항산균증인 경우 기침(100.0%), 객담(100.0%),

호흡곤란(66.7%), 체중감소(50.0%) 등의 증상은 호소하였고 결핵인 경우는 기침(93.2%), 객담(86.4%), 체중감소(84.7%), 호흡곤란(81.4%) 등의 증상을 호소하였으나 그룹간의 차이는 볼 수 없었고 체중감소만이 결핵환자에서 비결핵항산균증에

Table 8. Negative conversion of studied subjects by lab. findings (%)

Lab. findings	Subjects	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
AFB smear(Admission/Discharge)					
Negative→Negative	4(6.1)	2(7.2)	2(5.4)	2(3.4)*	2(33.3)
Positive→Negative	43(66.2)	20(71.4)	23(62.2)	40(67.8)	3(50.0)
Positive→Positive	18(27.7)	6(21.4)	12(32.4)	17(28.8)*	1(16.7)
Mean ± S.D.(month)	4.4 ± 3.3	4.1 ± 3.3	4.6 ± 3.4	4.6 ± 3.2	2.0 ± 3.5
<i>p-value</i>		0.553		0.067	
Culture(Admission/Discharge)					
Positive→Negative	51(78.5)	22(78.6)	29(78.4)	46(78.0)	5(83.3)
Positive→Positive	14(21.5)	6(21.4)	8(21.6)	13(22.0)	1(16.7)
Mean ± S.D.(month)	3.7 ± 3.1	3.9 ± 3.1	3.6 ± 3.2	3.9 ± 3.1	2.5 ± 3.2
<i>p-value</i>		0.705		0.315	
Total	65(100.0)	28(100.0)	37(100.0)	59(100.0)	6(100.0)
	(100.0)	(43.1)	(56.9)	(90.8)	(9.2)

1-3) Refer to table 1, * : $p < 0.05$

비해 유의하게($p < 0.05$) 많은 것으로 나타났다 (Table 7).

사. 객담 도말검사 및 배양검사

입원시 배양검사서 양성인 65명의 대상 환자에서 객담 도말검사상 음성은 6.1%이었고 입원시 객담 도말검사는 다제내성결핵 여부에 따른 차이가 없었다. 객담 도말검사상 균음전화는 다제내성결핵인 경우가 71.4%로 다제내성결핵이 아닌 경우 62.2%보다 높았고, 객담 도말검사상 퇴원시까지 계속적으로 균양성인 환자도 다제내성결핵이 아닌 경우가 32.4%로 다제내성결핵인 경우 21.4%보다 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 평균 균음전화기간도 다제내성결핵이 아닌 경우가 4.6개월로 다제내성결핵인 경우의 4.1개월보다 길었으나 유의한 차이는 아니었다. 입원시 객담 도말검사서 음성인 경우는 비결핵항산균증은 33.3%로 결핵환자 3.4%보다 유

의하게($p < 0.05$) 많았으나, 균음전화는 결핵환자인 경우가 67.8%로 비결핵항산균증인 경우 50.0%보다 많았고 객담 도말검사상 퇴원시까지 계속적으로 균양성인 환자도 결핵환자인 경우가 28.8%로 비결핵항산균증인 경우의 16.7%보다 유의하게($p < 0.05$) 많았다. 균음전화기간은 결핵환자인 경우가 4.6개월로 비결핵항산균증인 경우의 2개월보다 길었으나 유의한 차이는 아니었다.

배양검사상 균음전화는 다제내성결핵 여부에 따라 차이가 없었고 평균 균음전화기간도 다제내성결핵인 경우가 3.9개월로 다제내성결핵이 아닌 경우 3.6개월보다 길었으나 유의한 차이는 아니었다. 비결핵항산균증인 경우 균음전화율이 83.3%로 결핵환자인 경우 78.0%보다 많았으나 그룹간에 차이는 볼 수 없었고, 균음전화기간도 결핵환자인 경우가 3.9개월로 비결핵항산균증인 경우 2.5개월보다 길었으나 유의한 차이는 아니었다(Table 8).

Table 9-1. Result of drug sensitivity test (%)

Drug resistance	Subjects (n=65)	Classification by MDR		Classification by MOTT	
		MDR ¹⁾	Non-MDR	M. tbc ²⁾	MOTT ³⁾
		(n=28)	n=37	(n=59)	n=6
INH	32(49.2)	28(100.0)**	4(10.8)	26(44.1)**	6(100.0)
RFP	36(55.4)	28(100.0)**	8(21.6)	31(52.5)	5(83.3)
EMB	24(36.9)	15(53.6)*	9(24.3)	20(33.9)	4(66.7)
PZA	9(13.8)	7(25.0)*	2(5.4)	7(11.9)	2(33.3)
S-M	12(18.5)	9(32.1)*	3(8.1)	10(16.9)	2(33.3)
PTA	12(18.5)	9(32.1)*	3(8.1)	10(16.9)	2(33.3)
CS	22(33.8)	8(28.6)	14(37.8)	19(32.2)	3(50.0)
PAS	34(52.3)	18(64.3)	16(43.2)	28(47.5)*	6(100.0)
OFX	20(30.8)	13(46.4)*	7(18.9)	15(25.4)**	5(83.3)
K-M	16(24.6)	12(42.9)**	4(10.8)	14(23.7)	2(33.3)
TUM	14(21.5)	8(28.6)	6(16.2)	12(20.3)	2(33.3)

1-3) Refer to table 1, * : p<0.05, ** : p<0.01

Table 9-2. Pattern of drug resistance (%)

Drug resistance	Subjects (N=65)	MDR1) (N=28)	Non-MDR (N=37)	M.tbc2) (N=59)	MOTT3) (N=6)
All sensitive	9(13.8)	-	9(24.3)	9(15.3)	-
INH only	1(1.5)	-	1(2.7)	1(1.7)	-
INH+over 1 ⁴⁾	3(4.6)	-	3(8.1)	2(3.4)	1(16.7)
RFP only	-	-	-	-	-
RFP+over 1 ⁵⁾	8(12.4)	-	8(21.7)	8(13.5)	-
INH+RFP	4(6.2)	4(14.3)	-	4(6.8)	-
INH+RFP+over 1	24(36.9)	24(85.7)	-	19(32.2)	5(83.3)
Other	16(24.6)	-	16(43.2)	16(27.1)	-

1-3) Refer to table, 4) Except to RFP, 5) Except to INH

3. 약제감수성검사에 따른 특성

가. 약제내성 경향

약제감수성검사 결과 전체적으로 RFP에 내성이 있는 경우가 55.7%로 가장 많았다. 모든 다제내성결핵인 경우는 INH와 RFP에 내성을 갖고 있었고,

PAS, EMB, OFX, K-M, S-M과 PTA, CS와 TUM, PZA의 순이었으나, 다제내성결핵이 아닌 경우는 PAS가 43.2%로 가장 많았고 CS, EMB, RFP, OFX, TUM, INH와 K-M, S-M과 PTA, PZA의 순이었다. 이들 약제 중 INH, RFP, K-M(p<0.01)와 S-M, EMB, PTA, PZA, OFX(p<0.05)은

그룹간에 유의한 차이가 있었다. 결핵환자는 RFP에 내성이 있는 경우가 52.5%로 가장 많았고 PAS, INH, EMB, CS, OFX, K-M, TUM, S-M과 PTA, PZA의 순이었고, 비결핵항산균중은 모두 INH와 PAS에 내성이 있었고 RFP과 OFX, EMB, CS 그리고 PZA와 S-M, PTA, K-M, TUM의 순이었다. 이들 약제 중 INH와 OFX($p<0.01$), PAS($p<0.05$)는 그룹간에 유의한 차이가 있었다(Table 9-1).

모든 약제에 감수성인 경우는 비결핵항산균중에는 없었고, 결핵환자인 경우에만 15.3%가 있었다. 다제 내성결핵인 경우 14.3%에서 INH와 RFP에 내성이 있었고 나머지 85.7%는 INH와 RFP을 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이 있었으나 다제내성결핵이 아닌 경우는 INH에만 내성이 있는 경우가 2.7%, INH를 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이 있는 8.1%, RFP을 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이

있는 경우가 21.7%로 INH 보다는 RFP에 내성이 많음을 나타내었다. 비결핵항산균중인 경우는 83.3%가 다제내성결핵이었고 16.7%는 INH를 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이 있었으며, 결핵환자인 경우는 39.0%가 다제내성결핵이었고 INH에만 내성이 있는 경우가 1.7%, INH를 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이 있는 경우가 3.4%, RFP를 포함한 한 가지 이상의 약제에 내성이 있는 경우가 13.5%였으며 기타가 27.1%이었다.(Table 9-2).

나. 비결핵항산균의 약제내성 경향

비결핵항산균 중 *M. intracellulare*는 3종 모두 INH, RFP, PAS, OFX에 내성을 가지고 있었고, *M. fortuitum*은 모든 약제에 내성을 가지고 있었으며, 기타 비결핵항산균은 INH, EMB, PAS에 내성을 가지고 있었다(Table 10).

Table 10. Drug sensitivity test result of MOTT

MOTT ¹⁾	INH	RFP	EMB	PZA	S-M	PTA	CS	PAS	OFX	K-M	TUM
<i>M. intracellulare</i>	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
<i>M. intracellulare</i>	R	R	S	R	S	S	S	R	R	S	S
<i>M. intracellulare</i>	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
<i>M. fortuitum</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>M. fortuitum</i>	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R
Other MOTT ²⁾	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S

1) Refer to table 1

2) Except to *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*

R : resistant, S : sensitive

Table 11. Mean numbers of resistant drug of studied subjects

Classifications	Number	Mean \pm S.D.	p-value
MDR and Non-MDR			0.000
MDR ¹⁾	28	5.5 \pm 2.8	
Non-MDR	37	2.1 \pm 1.9	
M.tbc and MOTT			0.008
M. tbc ²⁾	59	3.3 \pm 2.7	
MOTT ³⁾	6	6.5 \pm 3.3	

1-3) Refer to table 1

다. 평균 내성 약제수

다제내성결핵인 경우의 평균 내성 약제수는 5.5가지로 다제내성결핵이 아닌 경우 2.1가지 보다 유의하게 ($p < 0.01$) 많았다. 비결핵항산균증의 평균 내성 약제수는 6.5가지로 결핵환자 3.3가지 보다 유의하게 ($p < 0.01$) 많았다(Table 11).

고 찰

결핵은 비용 대 치료 효과가 가장 높은 질병으로, 효과적인 치료법이 개발되어 이론적으로 환자의 95%가 완치될 수 있는 질병임에도 불구하고 단일 병원에 의한 성인 사망의 가장 흔한 원인이면서 후천성면역결핍증(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)와 관련된 기회 감염성 질환 중 가장 흔한 질병으로 약제내성 결핵으로 인한 우려가 높아지고 있다¹³⁾. 약제내성 결핵은 대부분 환자관리나 투약과 관련된 인간의 실수에 의하여 발생되지만 비결핵항산균증과 같이 인간의 실수와 상관없이 일차내성에 의한 경우도 있다¹⁴⁾.

우리 나라는 폐결핵 유행률의 감소와 더불어 약제내성률이 감소하였고^{16, 17)} 신환자에서의 다제내성률은 커다란 차이가 없었으나 과거 치료를 받았던 환자에서는 17.9%로 높게 나타났다는 보고¹⁸⁾가 있으며, 한¹⁵⁾은 1995년 전국결핵실태조사에서 전체 약제내성 중 INH와 RFP의 동시 내성이 차지하는 비율이 1990년에는 전체 약제내성의 약 1/4를 차지하다가 1995년에는 약 54%를 차지하게 되었을 뿐만 아니라 INH, RFP, PZA의 3제 동시 내성도 1995년에는 전체 약제내성의 20% 이상으로 급격히 늘어 약제내성결핵 중 다제내성폐결핵이 차지하는 상대적 비중이 급격히 늘고 있다고 설명하고 있다.

다제내성결핵은 환자의 치료 효율이 낮아 결핵관리에 어려움을 줄 뿐 아니라 치료 비용도 일반 결핵환자의 100배 이상이 필요하고 유병기간이 길기 때문에 다른 건강인에 대한 감염 위험 또한 크다고 알려져 있다¹¹⁾.

비결핵항산균증은 atypical, anonymous mycobacteria, unclassified mycobacteria, paratubercle bacilli, pseudotubercle bacilli 그리고 mycobacteria other than tuberculosis(MOTT) 등으로 혼용되어 왔다. 그리고 *M. tuberculosis*와 *M. bovis* 이외의 항산균이 인체에서 검출된다는 사실이 밝혀진 것은 1885년이었으나 단지 오염(contamination)이나 집락형성(colonization)으로 간주되다가 1950년대에 와서야 인간에게 질병을 일으킬 수 있다는 사실이 알려졌다¹⁴⁾, 1980년 이후 많은 후천성면역결핍증 환자에서 *M. avium complex*가 전신 질환을 일으킨다는 것이 알려지면서 비결핵항산균에 관한 관심이 높아지고 있고¹⁹⁾, 면역기능 저하가 없는 환자에서도 질병을 일으킬 수 있다²⁰⁾.

우리 나라에서는 *M. avium-intracellulare*와 *M. fortuitum*, *M. chelonae* 그리고 *M. szulgai*에 의한 호흡기 질환의 증례 보고가 있으나 아직 임상적으로 크게 관심을 끌고 있지는 못해 왔고, 결핵 유행률의 감소와 후천성 면역결핍증 환자가 증가 추세에 있기 때문에 상대적으로 다제내성결핵의 증가와 비결핵항산균에 의한 감염의 빈도가 더욱 높아질 가능성이 높다. 대한 결핵 및 호흡기학회의 보고⁶⁾에 의하면 지금까지 보고된 비결핵항산균증 중 1990년 이후에 확인된 것이 전체의 84.2%를 차지할 정도로 최근에 현저한 증가 경향을 보인다고 하였다. 본 연구 결과 다제내성결핵은 전체 65명 중 43.1%이었고, 비결핵항산균증은 9.2%로 다제내성결핵과 비결핵항산균증의 비율이 높았으나 과거 치료력이 있는 환자의 다제내성결핵의 빈도와는 비슷하였는데 이는 대상 환자들이 대부분 보건소 등에서 초치료와 재치료를 실패한 환자들이 많았기 때문으로 생각된다.

배 등⁷⁾은 우리 나라에서 비결핵항산균증 환자 중 가장 많이 감염된 균종은 *M. avium-intracellulare*이었고, *M. fortuitum*, *M. chelonae*의 순으로 검출된다고 보고하였고, 1995년 대한결핵 및 호흡기학회의 보고⁶⁾에서 동정된 비결핵항산균도 *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*, *M.*

*chelonae*가 많았다고 보고하였는데 이러한 결과들은 본 연구 결과와 동일하다. 그러나 외국의 경우 Good와 Snider 등²¹⁾은 *M. avium complex*에 의한 감염이 가장 많고, *M. kansasii*와 *M. scrotochromogens*이 그 다음으로 많은 감염균이라고 보고하였다. 비결핵항산균의 종류는 *M. intracellulare* 3명, *M. fortuitum* 2명, 기타 1명이었고 기타를 제외한 5명의 비결핵항산균증 모두 다제내성결핵으로 나타나 치료결과를 확신할 수 없으며, 치료 후 재발에 대한 추후 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

비결핵항산균에 의한 감염은 숙주 방어 기전의 약화에 의해 발병되는 것으로 고령자에 많이 발생한다¹⁴⁾. 본 연구 결과에서도 비결핵항산균증은 60세 이상이 50.0%로 많았고, 평균 연령은 비결핵항산균증이 61세로 결핵환자 42세 보다 유의하게($p < 0.01$) 많았는데 이는 위의 보고에서 숙주 방어 기전의 약화와 일치하는 결과로 생각된다.

본 연구 결과 다제내성결핵인 경우 평균 결핵 이환기간이 다제내성결핵이 아닌 경우 보다 길고, 평균 치료횟수는 다제내성결핵인 경우가 다제내성결핵이 아닌 경우 보다 많아 결핵의 이환기간과 치료횟수가 다제내성결핵의 발병과 관련되어 있음을 알 수 있었다. 그러나 비결핵항산균증은 결핵의 이환기간이 일반 결핵에 비하여 짧고 치료횟수도 적었으나 다제내성결핵인 경우가 많아 보다 적극적인 관심과 관리가 필요함을 보여주었다. 이는 류 등⁸⁾의 보고와 유사한 결과를 보여주고 있으나 과거에 치료받은 경력이 본 연구에서는 1회 이하가 많은 반면 류 등⁸⁾의 연구에서는 모든 경우에 과거 치료력을 가지고 있었다.

본 연구 결과 직업이 없는 경우는 다제내성결핵인 경우가 다제내성결핵이 아닌 경우보다 많아 장기간 투병 생활을 한 다제내성결핵인 경우에 직업을 갖고 있지 않은 경우가 많아짐을 관찰할 수 있었으나, 과거 치료횟수와 투병기간이 상대적으로 짧은 비결핵항산균증이 결핵환자 보다 직업을 갖고 있지 않은 경우가 많은 특이점을 관찰할 수 있었다. 이는 비결핵항산균증의 대부분이 고령자로 일을 그만둔 사람이 많기 때

문으로 생각된다.

비결핵항산균증은 방사선학적으로 폐결핵과 유사한 소견을 보이거나 약간의 차이점을 보이는 것으로 알려져 있다. 첫째, 주변부 폐실질의 침윤이 비교적 적은 얇은 벽을 가진 공동을 형성하고, 둘째, 기관지성 전파 보다는 인접부위로 전파를 하며, 셋째, 주로 폐첨부와 폐상엽의 전분절을 침범하고, 넷째, 침범된 폐실질 부위를 덮고 있는 흉막을 잘 침범하는 경향이 있다²²⁾. 류 등⁸⁾의 보고에서는 경증이 없이 모든 경우에서 중등증 이상이라고 보고하였고, 1995년 대한결핵 및 호흡기학회⁶⁾의 보고에서는 72.2%가 중등증 이상이라고 보고하였는데 본 연구에서도 흉부 X-선상 폐실질 병변은 중등증 이상이 83.3%로 유사한 결과를 보여주었으며, 흉부 X-선 사진상 다제내성결핵인 경우 병변이 좀 더 진행된 소견을 보였으나 비결핵항산균증에서는 침범의 정도가 심하지 않아 질병의 이환기간이나 치료횟수와 무관하지 않음을 알 수 있었다.

비결핵항산균에 의한 호흡기 감염은 폐결핵과 유사한 만성적인 폐질환 소견을 보이거나 일반적으로 폐결핵과 비교하여 증상은 경미한 편이며, 비특이적인 소견이 흔하다. 임상증상은 객담을 동반한 기침, 호흡곤란, 피로 및 권태감, 그리고 객혈이 비교적 빈번하게 발생한다. 또한 발열과 체중감소는 비교적 덜 흔하게 발생한다. 일부에서 흉막염이 발생하나 폐결핵처럼 폐실질 병변이 없으면서 흉막염만 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다^{22, 23)}. 1995년 대한결핵 및 호흡기학회의 연구⁶⁾에서는 주된 임상 소견은 기침과 객담으로 본 연구 결과와 일치하였으며 다만 체중감소만이 결핵환자에서 비결핵항산균증에 비해 유의하게($p < 0.05$) 많은 것으로 나타났다.

비결핵항산균증은 약제내성의 빈도가 높고, 재발률이 높으며 필요한 치료기간이 명확하지 않기 때문에 치료시 많은 문제점을 가지고 있다¹⁴⁾. 1995년 대한결핵 및 호흡기학회의 보고⁶⁾에 의하면 비결핵항산균증 치료 후 경과 27.9%에서 호전되었으며, 50.4%에서는 변화 없었고, 악화와 사망한 경우가 각각 4예에서 있었다. 본 연구에서는 비결핵항산균증의 균유전화

올로 본 치료 경과가 좋았는데 이는 대상자들의 특성이 결핵 이환기간이 짧고 평균 치료횟수도 적으며 흉부 X-선상 중등증 이하가 많았다는 요인들이 결과에 영향을 주었을 것이라고 생각되며, 다제내성결핵인 경우도 다제내성결핵이 아닌 경우보다 치료가 잘 되었는데 이 결과는 일반적으로 약제내성이 있으면 치료가 잘되지 않을 것이라는 통념과 상반되는 것인데 이것은 입원시 처방이 다제내성결핵인 경우는 전에 사용한 적이 없는 2 세대의 항결핵약제로 치료하였으나 다제내성결핵이 아닌 경우는 과거에 사용하였지만 약제감수성검사 결과 감수성으로 나온 1세대의 항결핵제로 치료하였기 때문인 것으로 생각된다.

우리 나라의 비결핵항산균 중 *M. intracellulare*는 INH, RFP, EMB, OFX 등에 높은 내성률을 보이고 *M. fortuitum*은 INH, RFP, EMB, PZA, S-M, K-M, TUM, CS, PTA, PAS 등에 광범위하게 내성을 보였고⁶⁾, Siddique 등²⁴⁾의 연구에서도 INH와 RFP에 대하여 내성을 갖고 있는 경우가 많다고 보고하였는데 본 연구 결과에서도 비결핵항산균 중 *M. intracellulare*는 3종 모두 INH, RFP, PAS, OFX에 내성을 가지고 있으며, *M. fortuitum*은 2종 모두 PZA를 제외한 모든 약제에 내성을 가지고 있어 이전의 보고와 유사한 양상을 보여 주고 있어 이들에 대한 대책이 필요함을 시사하고 있었다.

본 실험연구의 결과에서 경험한 바와 같이 비결핵항산균증의 임상적인 소견이나 일반적인 병리소견이 결핵과 유사하고 비결핵항산균동정 결과 균에 따른 항결핵제 내성 특성 등에 균주별로 특징적인 소견들이 있어서 균동정이 임상 의사에게 귀중한 자료를 제공할 수 있는 항목임에도 불구하고 이들의 분리동정은 비용이 비싸고 실제 감염균을 찾아내는 과정이 쉽지 않기 때문에 일반적인 결핵검사실에서는 하지 못하는 실정이다. 그러나 우선 다제내성 경향이 있다고 이미 보고되어지고 있는 *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum* 등 3종의 비결핵항산균을 신속히 진단할 수 있는 진단 kit가 개발되어 임상에서 활용되어진다면 특히 다제내성으로 인한 난치성 결핵환자관리를 하

는 임상 의사의 판단에 크게 도움이 될 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로 대상 환자의 수를 한 국립결핵병원에 입원 치료를 받은 환자 중 97년 5월부터 6월까지 2개월 동안에 입원한 환자만을 대상으로 하였기 때문에 비결핵항산균증 환자의 전체를 대변하기는 무리가 있는 것으로 생각되며, 발견된 비결핵항산균증의 환자수가 적어 일부 편향된 임상 자료만을 나타낼 수 있으며 이들을 대상으로 한 통계처리를 무조건 믿는 것은 무리가 있을 것으로 생각된다.

결 론

다제내성결핵과 비결핵항산균증의 임상적 특성과 빈도를 조사하고 분석하고자 1997년 5월부터 6월까지 2개월간 국립마산결핵병원에 입원한 전체 환자 176명 중 입원시 배양검사서 양성인 환자 65명을 대상으로 하였다. 연구 기간은 1997년 5월초부터 1998년 4월말까지 1년간이었으며 연구 결과는 다음과 같다.

전체 65명의 조사대상자 중 다제내성결핵의 빈도는 43.1%, 비결핵항산균증의 빈도는 9.2%이었고, 비결핵항산균의 종류는 *M. intracellulare* 3명, *M. fortuitum* 2명, 기타 1명이었다.

배양 양성인 환자의 연령은 30대가 가장 많았고, 평균 연령은 44세였다. 비결핵항산균증의 평균 연령은 61세로 결핵환자 42세보다 유의하게($p<0.01$) 많았다.

다제내성결핵의 평균 치료횟수는 2.3회로 다제내성결핵이 아닌 경우 1.7회보다 유의하게($p<0.05$) 많았다.

입원시 결핵 치료 처방은 다제내성결핵인 경우 2세대의 항결핵제에 의한 24개월 처방(85.7%)과 다제내성결핵이 아닌 경우는 1 세대의 항결핵제에 의한 9개월 또는 12개월 처방(72.9%)이 유의하게($p<0.01$) 많았다.

체중감소를 동반한 경우는 결핵인 경우가 84.7%로 비결핵항산균증인 경우 50.0%보다 유의하게($p<0.01$)

05) 많았다.

비결핵항산균증은 모두 INH와 PAS에 내성이 있었고, INH와 OFX($p < 0.01$), PAS($p < 0.05$)에 내성을 가진 경우가 유의하게 많았다.

비결핵항산균의 약제내성 경향을 보면 *M. intracellulare*은 3종 모두 INH, RFP, PAS, OFX에 내성을 가지고 있었고, *M. fortuitum*은 2명은 거의 모든 약제에 내성을 가지고 있으며, 기타 비결핵항산균은 INH, EMB, PAS에 내성을 가지고 있었다.

결론적으로 비결핵항산균증은 결핵에 비하여 고연령층에 잘 생기고, 평균 이환기간이 짧은데도 불구하고 많은 항결핵제에 내성 양상을 보이고 있어 치료에 실패할 가능성을 내포하고 있다. 따라서 비결핵항산균증의 임상적 특성, 자연사 연구, 그리고 효율적인 관리방안에 대한 모색이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 보건사회부, 대한결핵협회 : 제6차 전국결핵실태조사 결과보고. 보건사회부, 대한결핵협회, 1995
2. Scadding JG, Cumming G, Thurbeck WM : Scientific foundations of respiratory medicine. The Mycobacteria, p371, William Heinemann Medical Books LTD, London, 1987
3. David HL : Drug-resistant in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. Clin Chest Med, 1 : 227, 1980
4. Robakiewicz M, Grzybowski S : Epidemiologic aspects of nontuberculous mycobacterial disease and tuberculosis in British Columbia. Am Rev Resp Dis, 109 : 613, 1974
5. O'Brien RJ, Geiter LJ, Sinder DE : The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States : Results from a national survey. Am Rev Resp Dis, 135 : 1007,

1987

6. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회 : 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환, 42(3) : 277, 1995
7. 배길한, 박관숙, 이상재 : 1980년부터 1990년까지 우리나라의 결핵균의 마이코박 테리아 균종별 감염 양상. 대한미생물학회지, 28 : 1, 1993
8. 류우진, 안동일, 윤영자, 조정섭, 권동원, 김상재, 홍영표 : 비결핵마이코박테리움증의 임상경험. 결핵 및 호흡기질환, 39(5) : 425, 1992
9. Sir John C, Pierre C, Dermot M : Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. p8, WHO, Geneva, 1997
10. Paul TD : Drug resistance and the selection of therapy for tuberculosis. Am Rev Resp Dis, 148 : 255, 1993
11. Becky O, Kraig K : TB advocacy : A practical guide. p6, WHO, Geneva, 1998
12. Dermot M, Pierre C, Sergio S, Anthony H : Treatment of tuberculosis : Guidelines for national programmes. 2nd ed. p19, WHO, Geneva, 1997
13. World Health Organization : TB : A global emergency. Geneva, p11, 1994
14. 심영수 : 비결핵 마이코박테리움증. 결핵 4th ed., p337, 대한결핵협회 · 대한결핵 및 호흡기학회, 서울, 1993
15. 한성구 : 다제내성 폐결핵에서 수술. p1, 제3회 호흡기내과 연수교육, 서울, 1997
16. Kim SJ, Hong YP : Drug resistance of mycobacterium tuberculosis in Korea, 1994. Int J Tuberc Lung Dis, 1(4) : 302, 1997
17. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee SH, Lee EK : Cohort analysis of the treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients under programme conditions in Korea, 1983-1994. Int J

- Tuberc Lung Dis, 2(5) : 1, 1998
18. 홍영표 : 난치성 다제내성 결핵. 대한의사협회지, 41(5) : 529, 1998
 19. Zakiowski P, Fligel S, Berlin GW : Disseminated Mycobacterium avium infections in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. JAMA, 248 : 1980, 1982
 20. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM : Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med, 321 : 863, 1989
 21. Good RC, Snider DE Jr : Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States. J Infect Dis, 146 : 829, 1983
 22. American Thoracic Society : Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. Am Rev Resp Dis, 123 : 343, 1981
 23. American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Resp Dis, 142 : 940, 1990
 24. Siddique MA, Rahman KM, Muazzam N, Hossain T, Islam KM, Rahman MA, Chowdhury FA, Ali CM : Study on mycobacterium tuberculosis : the primary drug resistance pattern. J Ky Med Assoc, 93(2) : 53, 1995
-