

Rifampicin 단독내성 폐결핵

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

심태선, 이기만, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동

= Abstract =

Mono-Rifampicin-Resistant Pulmonary Tuberculosis

**Tae Sun Shim, M.D., Ki Man Lee, M.D., Chae-Man Lim, M.D.,
Sang Do Lee, M.D., Yونسuck Koh M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Rifampicin (RFP) is a key component of the antituberculous short-course chemotherapy. Usually the RFP resistant *M. tuberculosis* is also resistant to isoniazid (INH), so the RFP resistance is the marker of multi-drug resistant (MDR) tuberculosis. But unusual cases of mono-RFP-resistant tuberculosis have been recently reported with increasing frequency, especially associated with HIV infection in western countries. Therefore, we conducted a retrospective study to investigate the frequency, causes, and the clinical characteristics of mono-RFP-resistant tuberculosis in Korea.

Methods : Of the bacteriologically confirmed and susceptibility-proven 699 pulmonary tuberculosis patients (921 isolates) who visited Asan Medical Center from January 1990 to August 1997, eighteen patients with INH-susceptible and RFP-resistant tuberculosis were evaluated. Previous history of tuberculosis, antituberculous drug compliances, associated systemic illness, drug susceptibility patterns, and clinical outcomes were analysed. And *rpoB* gene sequencing was done in 6 clinical isolates of *M. tuberculosis*.

Results : The mean age of 18 patients was 43 ± 14 years, and the sex ratio is 12:6 (M : F). Sixteen (89%) patients had previous history of tuberculosis. None had diagnosed gastrointestinal disorders, and 2 HIV tests that were performed came out negative. Susceptibility tests were done repeatedly in eleven patients, and six (55%) were mono-RFP resistant repeatedly while five (45%) evolved to MDR tuberculosis. Eight (44%) patients were cured, six (33%) failed, three (17%) were lost to follow-up, and the other one is now on treatment. *rpoB* gene sequencing showed 5 mutations, codon 531 TCG to TTG mutation in 4 isolates and 526 CAC to TAC in 1 isolate.

Conclusion : The clinical characteristics of mono-RFP resistant tuberculosis were similar to that of MDR tuberculosis in Korea where the HIV infection rate is lower than western countries. But some patients with mono-RFP-resistant tuberculosis could be cured by primary drug regimens including RFP, suggesting that mono-RFP-resistant tuberculosis is a different entity from MDR tuberculosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 618-627)

Key words : Rifampicin mono-resistance, Tuberculosis, *rpoB* gene.

서 론

국내의 단순홍부방사선 검사상 활동성폐결핵 유병율은 5.1%(1965년)에서 1.0%(1995년)로 꾸준히 감소하여 왔지만, 아직도 전국에 약 40만명 이상의 결핵환자가 있을 것으로 추정되고 있다. 1980년대 중반 이후 세계적으로는 후천성면역결핍증후군(AIDS)의 증가와 함께 다제약제내성 결핵의 증가가 항결핵치료에 중요한 문제점으로 제기되고 있다. 아직 국내에서 AIDS 유병율은 높지 않지만 isoniazid (INH) 내성 9.2%(1995년), INH와 rifampicin (RFP) 동시내성인 다제내성 5.3% (1995년)로 높은 약제내성율을 보여주고 있다.

약제내성의 주요 원인은 불규칙한 약제복용이다. 결핵균의 자연적인 약제내성 발생율은 INH가 $1/10^6$ 이고, RFP은 $1/10^8$ 정도이다. 즉 RFP 내성의 발생 확률이 훨씬 적으므로 RFP내성결핵균은 대부분 INH에도 내성을 보이게 된다. 국내의 RFP 내성율이 5.3%인데(1995) 비하여 INH와 RFP 동시내성율이 5.3%임을 감안하면 RFP내성균주는 대부분 INH에도 내성임을 알 수 있다. 따라서 RFP내성은 다제약제내성의 지표이며, 최근 RFP내성에 관여하는 결핵균 *rpoB* 유전자의 돌연변이를 찾아내어 다제약제내성을 신속하게 진단하려는 많은 연구가 있었다¹⁻⁴⁾.

최근 서구에서 주로 HIV감염과 관련하여 RFP 단독내성 결핵에 대한 여러 보고가 있었다. 그러나 지금까지의 RFP 단독내성에 대한 보고들은 모두 위험인자들에 대한 연구가 대부분이었고 환자들의 임상경과 및 반복된 약제감수성의 추이등에 대하여는 연구

된 바가 없다. 따라서 본 연구자는 서구와는 달리 HIV감염율이 낮은 국내에서 RFP 단독내성결핵의 빈도, 가능한 원인, 및 그 임상양상을 파악하고, 또한 *rpoB* 유전자의 돌연변이 양상이 다제약제내성 결핵균의 *rpoB* 유전자 돌연변이와 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월 부터 1997년 8월 사이에 서울중앙병원에서 시행한 결핵균배양 및 Gen-Probe (San Diego, CA, USA) 검사에서 *M. tuberculosis* complex임을 확인한 후, 대한결핵협회에 감수성검사를 의뢰하여 결과를 통보받은 921검체(699명)중 INH감수성, RFP내성으로 판명된 31검체(18명)를 대상으로 하였다. 다른 약제내성여부와 상관없이 INH감수성, RFP내성인 경우를 'RFP단독내성'으로 정의하였다. 과거 결핵치료력, 기저질환 유무, 위장관질환 유무, HIV 감염여부, 반복된 감수성결과의 추이, 그리고 임상경과등을 고찰하였다. 군주가 보관된 6검체를 대상으로 *rpoB* 유전자의 염기서열결정법을 시행하여 돌연변이 양상을 관찰하였다.

2. 결핵균 DNA 추출

1.5 ml microcentrifuge tube에 결핵균 검체 $200 \mu\text{l}$ 를 넣은 후, 0.1 mm Zirconium Bead $200 \mu\text{l}$,

TEN 용액 100 μl , phenol/chloroform/isoamyl alcohol 용액 200 μl 를 혼합한 후 mini-Bead beater 에서 3분간 처리하여 세포를 파괴함과 동시에 단백질을 변형시켰다. 검체를 3,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후, 상층액 200 μl 를 다른 microcentrifuge tube에 옮기고 chloroform/isoamyl alcohol 용액 200 μl 를 넣고 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 상층액을 다른 microcentrifuge tube 에 옮겼다. 상층액 100 μl 을 취하여 3M sodium acetate 10 μl 와 100% 냉동 ethanol 220 μl 를 넣고, -70℃ 냉동고에 15분 방치한 후 10,000 rpm으로 10분간 원심분리한 다음, 진공흡인을 이용하여 상층액을 제거하고, 공기중에서 완전히 건조시켰다. 추출된 DNA는 멸균 3차 증류수 100 μl 에 용해시켜서 -20℃에 보관하였다.

3. 중합효소연쇄반응

먼저 IS6110분절에 대한 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행하여 결핵균 특이 밴드가 나오는 것을 확인하였다. 조건은 95℃에서 5분간 반응시킨 후, 95℃에서 30초, 68℃에서 30초, 72℃에서 45초씩 35 cycle 을 시행한 다음 72℃에서 5분간 반응 시킨뒤 종료하였다. *rpoB* 유전자 PCR은 TR-8과 TR-9 primer 를 이용하였으며, 95℃에서 5분간 반응시킨 후 95℃에서 30초, 61℃에서 30초, 72℃에서 45초씩 35 cycle을 시행하였다. 다음 72℃에서 5분간 반응 시킨뒤 종료하였다.

4. 직접염기서열 결정법

gel을 만들기 위하여 유리판을 수평으로 놓고 그 위에 glass coat를 1 ml 뿌린 후 polyglove를 끼고 유리판 전체를 골고루 닦아 주었다. 5분 정도 경과후 70% 에탄올을 휴지에 묻혀서 3회 닦아 주었다. 작은 유리판에는 glass bind를 1 ml 뿌린후 골고루 닦고 5분후 70% 에탄올을 휴지에 묻혀서 유리판을 잘 닦

아 주었다. 두 유리판 사이에 spacer를 끼운 후 gel을 만들었다.

sequencing반응을 위하여 적당량의 template DNA와 primer를 0.5 ml microcentrifuge에 넣고 2차 증류수를 이용하여 42 μl 로 맞추었다. 위 혼합물 10 μl 를 각각의 G, A, T, 그리고 C tube에 넣고 잘 흔든 뒤 spin down후 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 반응이 끝난 PCR산물에 4 μl 의 sequencing stop solution을 넣고 centrifuge하여 반응을 끝냈다. polyacrylamide gel에 loading하기 전에 약 2분간 80℃로 가열한 후 gel에 loading하였다.

55W에서 90분 정도 전기영동을 시행한 후 gel에 붙어있는 작은 유리판이 위로 오게 수평으로 놓고 70% 에탄올로 잘 닦아준 후 유리판을 조심스럽게 떼어 내었다. 10% acetic acid 용액에 dye가 빠질 때까지 20-30분 담가서 고정시켰다. deionized 증류수를 이용한 washing을 3회 반복하였다. staining 용액에 30분간 담가 놓은 후 deionized 증류수를 이용하여 5초간 washing하고 developing 용액에 gel판을 넣고 DNA band가 보일 때까지 흔들어주었다. Band가 보이면 stop 용액 (10% acetic acid)을 가해 2분간 처리 후 꺼냈다. deionized 증류수에 gel 판을 잘 씻은 후 실온에서 gel을 건조시켜 현상하였다.

5. Primers

사용한 primer는 Korea Biotech. Inc.에 의뢰하여 제조하였다.

IS6110-S :

5'-CCT GCG AGC GTA GGC GTC GG-3'
(20 mer)

IS6110AS :

5'-CTC GTC CAG CGC CGC TTC GG-3'
(20 mer)

TR-8 : 5'-TGCACGTCGCGGACCTCCA-3'

TR-9 : 5'-TCGCCGCGATCAAGGAGT-3'

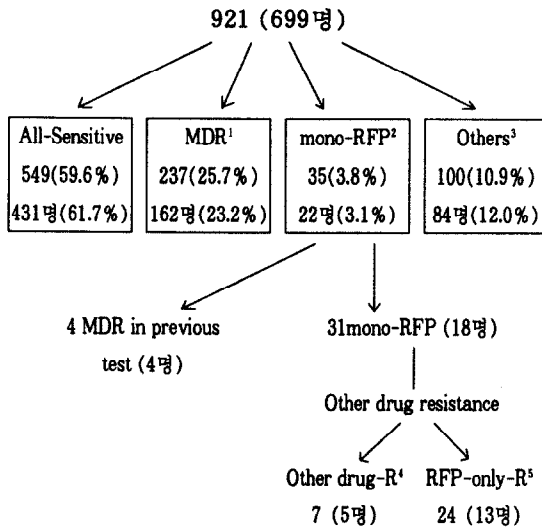


Fig. 1. The susceptibility patterns of 921 clinical isolates in 699 tuberculosis patients.

Of 22 INH-sensitive and RFP-resistant tuberculosis, 4 were excluded because they were definitely MDR tuberculosis based on previously performed susceptibility results and clinical history, and only 18 patients (31 cases) were included in this study. ¹MDR : multi-drug resistant tuberculosis. ²mono-RFP : INH-sensitive and RFP-resistant tuberculosis. ³Others : Other susceptibility patterns of tuberculosis. ⁴Other drug-R : INH : susceptible, RFP-resistant, and resistant to any other antituberculous drug (s). ⁵RFP-only-R : susceptible to all antituberculous drugs except RFP.

결 과

921검체(699명)중 549검체(431명)는 모든 약제 감수성이고, 237검체(162명)는 다제약제내성이었으며, 35검체(22명)은 INH감수성, RFP내성, 그리고 나머지 100검체(84명)는 그 외의 다른 내성양상을 보였다(Fig. 1). INH내성, RFP감수성 22명중 4명은 과거의 감수성검사에서 여러번 다제약제내성이었고, 임상적으로도 수년간의 약물치료에 실패한 다제내

성결핵이므로 이들을 제외한 18명을 대상으로 하였다. 18명중 13명은 감수성검사를 시행한 11가지 약물중 RFP에만 내성이었고, 다른 5명은 INH, RFP을 제외한 다른 9가지 약물중의 일부에도 내성이었으나 양 그룹간에 특별한 차이는 발견할 수 없었다(Table 1).

18명의 평균연령은 43 ± 14 세, 남녀비는 12 : 6이었다. 16명(89%)에서 과거 결핵치료력이 있었고, 치료시 약제복용에 대한 기록이 있는 12명중 11명은 불규칙하게 약제를 복용하였다. HIV검사를 시행한 2명 모두 음성이었으며 HIV검사를 시행하지 않은 다른 환자들도 외래추적검사상 HIV 감염을 의심할 만한 다른 병력은 없었다. 기록이 불충분하였지만 모든 환자에서 과거력상 확진된 위장관질환은 없었다. 기저 질환으로는 당뇨병이 4예 있었다. 추적검사에서 치료종료 8명(44%), 치료실패 6명(33%), 추적소실 3명(17%), 그리고 1명에서는 아직 치료효과를 판정하기 어려운 상태였다(Table 1). BACTEC법으로 약제감수성검사를 동시에 시행한 5예중 4예는 BACTEC검사에서 다제내성으로 판명되었으며, 1예에서만 기존의 고형배지를 이용한 약제감수성결과와 일치하였다(Table 2). 5예중 4예는 후에 고형배지를 이용한 약제감수성검사에서 다제약제내성으로 전환되었다. 반복된 감수성검사에서 RFP단독내성을 유지한 군과 다제약제내성으로 변화된 군의 데이터는 Table 3과 같다. *rpoB* 유전자의 염기서열결정법을 시행한 6예중 4예는 531 codon TCG가 TTG로, 1예는 526 codon CAC가 TAC로 돌연변이가 관찰되었고, 나머지 1예에서는 돌연변이가 관찰되지 않았다(Fig 2).

고 찰

Rifampicin (RFP)은 1963년 *Streptomyces mediterranei*에서 처음 발견되어 1965년부터 항결핵 약제로 사용되고 있으며, 현재 항결핵 단기요법의 근간을 이루고 있다. 최근에는 결핵균의 RNA polymerase β -subunit을 encoding하는 *rpoB* 유전자의

Table 1. The Comparison between 'RFP-only-R' and 'Other drug-R' group

	RFP-only-R ¹	Other drug-R ²	Total
No. of patients	13	5	18
Age (years)	41.4 ± 14.3	49.2 ± 15.5	43 ± 14
Sex (M : F)	9 : 4	3 : 2	12 : 6
Duration of F/U (Mo)	27 ± 25	13.6 ± 6.1	23.3 ± 5.2
Clinical outcome			
Cure	6(46%)	2(40%)	8(44%)
Treatment failure	5(38%)	1(20%)	6(33%)
Now on treatment	1(8%)	0(0%)	1(6%)
Drop out	1(8%)	2(40%)	3(17%)

¹RFP-only-R : all drug susceptible except RFP.

²Other drug-R : INH-sensitive, RFP-resistant, and resistant to another anti-tuberculous drug(s).

Table 2. The comparison of the results of susceptibility test between Ogawa media and BACTEC method

No.	Initial susceptibility test			F/U susceptibility test		Clinical Outcomes
	Ogawa	BACTEC		Ogawa	BACTEC	
1	Mono-RFP	- ¹	->	mono-RFP	MDR	Failure
2	Mono-RFP	MDR	->	MDR	-	Cure
3	Mono-RFP	MDR	->	MDR	-	Failure
4	Mono-RFP	MDR	->	MDR	-	Failure
5	Mono-RFP	mono-RFP	->	MDR	-	Failure

¹ - : not checked

81 bp범위에 있는 돌연변이가 결핵균 RFP내성의 97% 정도에서 원인이 됨이 밝혀져서 이를 이용하여 약제내성을 신속하게 진단하려는 많은 연구가 진행중이다.

1980년대 후반부터 서구에서 AIDS의 증가와 함께 결핵, 특히 다제약제내성결핵이 많이 증가하였으며, 국내에서는 아직 HIV감염율은 높지 않지만 이와 무관하게 아직도 높은 약제내성율을 보여주고 있다. RFP내성은 다제약제내성의 지표로 사용되고 있는데, 1995년 국내 전국실태조사 결과 RFP 내성율이 5.3%인데 비하여 INH와 RFP 동시내성이 5.3%로 RFP내성균주 모두가 INH에도 내성임을 알 수 있다.

그러나 최근 서구에서 INH감수성, RFP내성 결핵에 대한 보고가 증가되었으며, 특히 HIV감염과의 관련성을 시사하였다. 가능한 기전으로 약제복용의 noncompliance, rifabutin 단독 예방치료, HIV감염과 연관되어 발생하는 위장관 흡수장애, 약제간의 상호작용, HIV와 결핵균의 동시감염에 의한 유전자 변화등이 그 기전으로 제시되었지만, 아직 자세한 연구는 없는 실정이다. British Medical Research Council에서 8212명의 결핵 환자를 대상으로 조사하였을 때 RFP단독내성은 단지 2명(0.02%)이었다³⁾. 1993년 CDC (Center for Disease Control and Prevention) 발표에서는 INH내성은 AIDS군과 비

Table 3. The comparison between 'Remained in mono-RFP-Resistance' and 'Evolution to MDR' groups during follow-up

	Remained in mono-RFP ¹	Evolution to MDR ²
No. of patients	6	5
Age(years)	32.3 ± 6.5	43.4 ± 16.0
Duration (months)		
Remained in mono-RFP	22.3 ± 34.7	-
Evolution to MDR	-	9.3 ± 5.4
Clinical F/U	31 ± 33	28 ± 18
Clinical outcome		
Responded ³	2	1
Treatment failure	3	3
Follow-up loss	1	1

¹mono-RFP : mono-RFP resistance.

²MDR : multi-drug resistance.

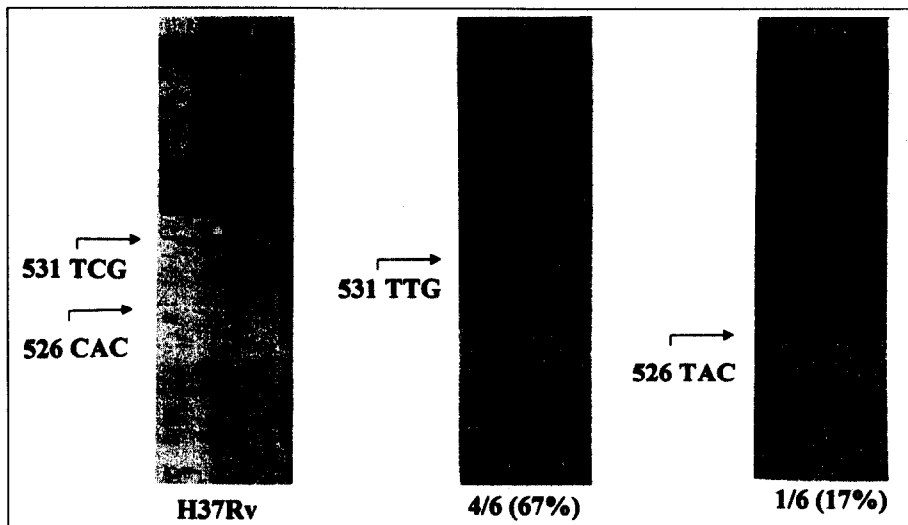


Fig. 2. The results of sequencing analysis of *rpoB* gene in 6 mono-RFP resistant clinical isolates of *M. tuberculosis*. 4 isolates showed 531 codon TCG → TTG mutation (one of the most frequent *rpoB* gene mutation in MDR tuberculosis), 1 isolate 526 codon CAC → TAC, and the other one showed no mutation in *rpoB* gene.

AIDS군에서 7.8%와 10%로 통계적 차이가 없었으나, RFP단독내성은 20/583(3.4%)와 19/3813(0.5%)로 의미있는 차이를 보여 주었다⁶⁾. 또한 Nolan

등은⁷⁾ 모든 약제 감수성인 497명의 결핵환자를 대상으로 분석하였는데 HIV음성인 457명중 약제내성이 발생한 10명 모두 INH내성 발생후에 RFP내성이 발

생한 반면, HIV양성인 40명에서는 약제내성이 발생한 3명 모두 RFP단독내성이어서 HIV와 결핵균의 동시감염(co-infection)이 RFP단독내성의 원인이 아닐까 추측하였다. 이 외에도 HIV감염과 RFP 단독내성결핵의 발생에 대한 여러 보고가 있었다⁸⁻¹⁰⁾.

본 연구에서 RFP단독내성은 총 921검체중 35 (3.80%), 총 699명중 22 (3.15%)였고, 과거 검사에서 다제내성이었다가 일시적으로 RFP단독내성을 보였던 4검체(4명)를 제외하면 31검체(3.37%), 18명(2.58%)이었다. 이 수치는 앞의 결핵환자 전체를 대상으로 한 외국 보고들 보다 높은 수치이나 HIV양성인 그룹과는 비슷한 결과를 보여준다. HIV음성인 환자를 대상으로 하였는데도 RFP단독내성율이 높게 나온 것으로 보아 RFP단독내성이 HIV감염과 관련있다고 생각하기 보다는 그 집단의 약제내성율을 반영한다고도 볼 수 있다. 미국의 경우 전체 약제내성결핵 비율이 국내와 비교하여 낮지만, HIV양성인 그룹은 높은 약제내성율을 보인다. 즉 RFP단독내성의 빈도는 그 집단의 약제내성결핵의 유행율에 따라서 결정될 수 있겠다.

다른 연구결과들과 마찬가지로 HIV음성환자에서 RFP단독내성의 가장 중요한 위험인자는 과거 결핵치료력과 RFP치료력이었다⁹⁾. Ridzon등은 64명의 RFP단독내성환자와 126명의 정상대조군을 대상으로 한 연구에서, 양군간에 성별, 나이, 인종, 미국외에서 출생여부, 무주택자, 투옥의 병력등에서 차이가 없었고, 환자군에서 유의하게 과거결핵의 병력이 더 많음을 보고하였다. 그러나 HIV양성인 38명의 환자와 74명의 정상대조군을 비교하면 결핵의 병력을 포함한 상기 인자들에 차이가 없었고, 다만 환자군에서 설사, rifabutin사용, 또는 항진균제 치료의 병력이 더 많았다.

Peloquin등은 결핵과 AIDS가 병합된 20명의 환자를 대상으로 RFP혈중농도를 측정된 결과 19명에서 정상치보다 낮게 나와서 RFP의 흡수장애가 RFP단독내성의 원인일 가능성을 제시하였다¹¹⁾. Patel등도 임상적으로는 흡수장애의 증거가 없는 HIV양성

결핵환자에서 치료도중 RFP단독내성결핵이 발생하였고, 혈중약물농도를 측정된 결과 낮게 측정됨을 보고하였다¹²⁾. 그러나 Perlman등은 RFP이 선택적으로 흡수장애가 일어나면 오히려 INH단독내성이 발생하지 않겠느냐고 주장하면서 noncompliance가 RFP단독내성의 주요 원인일 것으로 주장하였다¹³⁾.

Bishai등은 AIDS환자에서 결핵치료 종료후 rifabutin 예방치료중 발생한 RFP단독내성을 보고하면서 AIDS환자의 MAC (*Mycobacterium avium intracellulare*)감염 예방을 위하여 rifabutin대신 azithromycin이나 clathromycin을 사용하면 RFP단독내성결핵균의 출현을 막을 수 있다고 하였다¹⁴⁾. 그러나 Nolan등의 연구에서는 RFP단독내성 발생환자 모두 rifabutin예방치료를 하지 않았고, 따라서 HIV감염자체가 RFP단독내성과 연관있을 것으로 추정하였다¹⁵⁾.

Nolan등의¹⁵⁾ 연구에서 보듯이 RFP단독내성은 HIV감염과 밀접한 관계가 있어서 HIV와 결핵균의 중복감염이 *rpoB* 유전자의 어떤 특정한 돌연변이를 유도하지 않는지 추측할 수 있다. 그렇다면 이 때 발생하는 *rpoB* 유전자의 돌연변이양상도 다른 다제약제내성 결핵균에서 발생하는 돌연변이 양상과 차이가 있을 가능성이 있겠다. 그러나 본 연구결과 일반적인 다제내성 결핵균에서 제일 많이 발생하는 돌연변이가 관찰되었으며 이는 다른 연구결과들과도 일치한다^{7,9)}.

이 연구의 문제점으로는 첫째, 감수성검사의 정확도에 대한 문제이다. INH감수성, RFP내성인 35검체중 4검체는 과거에 시행한 감수성검사에서는 다제내성이었고 임상적으로도 내성결핵이 명백했다. 또한 BACTEC법을 이용한 감수성검사를 동시에 시행한 5예중 4검체는 BACTEC검사에서도 다제내성으로 판명되었다. 이러한 결과는 고형배지를 이용한 내성검사 자체의 불완전성을 시사해 주는 소견이다. 따라서 고형배지를 이용한 감수성검사 결과가 임상상과 불일치할 때는 BACTEC등 액체배지를 이용한 감수성검사를 병행하면 도움이 될 수 있으며, RFP단독내성인 경우에는 반드시 반복하여 감수성검사를 시행하여야

하겠다. 미국흉부학회에서도 감수성검사시 고형배지와 액체배지 모두를 사용할 것을 권고하고 있다¹⁵⁾. 그러나 몇 예에서 보듯이 반복한 검사에서도 계속 RFP 단독내성인 균주가 있으므로 이는 다른 균주의 오염이나 검사의 잘못으로 보기는 어렵다.

둘째, 이 결과를 국내 결핵환자들의 일반적인 데이터로 보기는 어렵다는 점이다. 본 연구대상은 모두 3차 병원에 내원한 환자들로 내성결핵환자가 많이 집중된다는 특성이 있다. 또한 임상적으로 1차약제 치료에 좋은 반응을 보이는 경우 약제감수성검사를 시행하지 않는 경우가 많으므로 실제로 RFP단독내성의 비율은 훨씬 더 낮을 것으로 추정된다.

셋째, 후향적연구의 제한성 때문에 다른 연구에서 가능한 기전으로 제시되는 흡수장애, 다른 위장관질환의 병력, HIV검사결과등이 자세히 제시되지 못했다는 점이다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 기존의 연구들과는 다르게 위험인자외에도 반복된 내성양상의 추이 및 임상경과를 같이 분석했다는 점에서 그 의미가 있다. 반복하여 감수성검사를 시행한 11명중 6명은 그대로 RFP단독내성을 유지하였으며, 이중 1명은 98개월동안 반복된 감수성검사에서도 RFP 단독내성을 유지하였다. 그러나 이 환자는 계속 RFP단독내성임에도 불구하고 초치료 4제요법에 실패하였다. 나머지 3가지 약제에 계속 감수성이면서도 치료에 실패한 원인은 잘 설명할 수 없지만 우선 약제의 혈중농도저하 또는 면역장애가능성등을 생각해 볼 수 있겠다.

환자들의 임상경과를 보면 과거 결핵치료력이 없는 2명중 1명은 그대로 1차약으로 완치되었으며, 다른 1명은 1차약제 치료중 감수성검사결과 확인 후 RFP을 끊고 2차약을 추가하였으며 이후 균음전진 상태에서 추적검사상 소실되었다. 과거 결핵치료시 규칙적으로 복용하였던 1명은 1차약제 치료에 실패하여 2차약으로 바꾼 후 완치되었다.

RFP단독내성결과 확인후 의료진의 반응을 보면 1차약제를 사용해 오던 10명중 8명은 RFP만을 끊었으며, 2명은 기존의 약제를 그대로 사용하였다. 그대

로 사용한 2명 모두 임상적으로 호전을 보이던 중이었으며 결국 모두 완치되었다. 따라서 약제의 선택시에 전적으로 감수성검사에만 의존하지 말고 임상적 반응을 판단하는 것도 중요함을 다시 알 수 있다. RFP을 끊은 8명중 4명은 완치되었고, 3명은 치료에 실패하였으며, 나머지 1명은 임상적 호전중 도중탈락하였다. 2차약을 사용하던 8명중 5명은 INH를 추가하였으며 이중 3명은 치료실패하였고, 1명은 추적소실되었으며, 나머지 1명은 치료에 반응있는 상태로 추적검사중이다. 약제를 변경하지 않은 3명중 2명은 완치되었으며, 다른 1명은 임상적으로 호전되던 중 추적소실되었다.

이상의 임상경과를 보면 결핵치료중 RFP단독내성으로 확인되었을 때 어떻게 치료약제를 선택할 것인지 확실하지 않다. 일부 환자는 RFP을 포함하는 1차약제로 치료중 뚜렷한 호전을 보이고 있었으므로 지속적으로 같은 약제의 조합을 사용하여 완치된 예가 있고, 일부는 다제내성으로 판단하고 2차약제로 변경한 예도 있다. 아직 확실한 기준은 없지만 감수성검사 결과뿐만 아니라 그때까지의 임상경과를 판단하고 다시 감수성검사를 반복시행하여 종합적으로 결정하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로, 아직 HIV감염율이 높지 않은 국내에서 RFP단독내성은 대부분 기존의 결핵치료력이 있으면서 불규칙한 치료를 한 환자에서 발생하였고 임상경과도 다제내성결핵과 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었으며, 그 원인인자를 발견할 수는 없었지만 결핵균의 유전자적 차이 또는 HIV감염율의 차이라기 보다는 그 집단의 약제내성율을 반영한다고 볼 수도 있겠다. 그러나 이 연구가 다제내성결핵 환자가 주로 모이는 3차병원을 대상으로 한 연구이기 때문에 전체 인구를 대상으로 한 대규모 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경:

Rifampicin (RFP)은 결핵단기요법의 근간이 되는

중요한 약제이다. RFP내성 결핵균은 대부분 isoniazid (INH)에도 내성이며, 따라서 RFP내성은 다제약제내성의 지표이다. 그러나 최근 서구에서는 드문 것으로 알려진 RFP단독내성결핵이, 특히 HIV감염과 연관되어 많은 빈도로 보고되었다. 따라서 서구와는 다른 환경을 가진 국내에서 RFP단독내성결핵의 빈도, 가능한 원인들, 및 임상상을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

1990년 1월부터 1997년 8월까지 서울중앙병원에서 대한결핵협회에 의뢰하여 결핵균 감수성검사 결과가 확인된 699명(921검체)중 INH감수성, RFP내성결과를 보인 총 18명(31검체)을 대상으로 의무기록을 검토하였다. 과거결핵의 병력, 약제복용력, 동반된 전신질환 유무, HIV검사 여부, 위장질환 여부, 감수성결과의 변화 양상, 그리고 RFP단독내성 확인후 약제의 변경등 임상 경과를 고찰하였다. 또한 보관된 6 균주는 염기서열결정법으로 rpoB유전자의 돌연변이 양상을 확인하였다.

결 과 :

18명의 평균나이는 43 ± 14 세 였고 남녀비는 12 : 6 이었다. 18명중 16명(89%)에서 과거 결핵을 앓은 병력이 있었고, 이 중 약제복용력이 확인된 12명중 11명은 불규칙하게 약제를 복용하였다. 특기할 만한 위장질환을 진단받은 병력은 없었으며, RFP을 단독으로 복용한 병력도 없었다. 기저질환으로 당뇨병이 4예에서 있었다. HIV검사가 시행된 2명 모두 음성이었다. 11명에서 감수성검사가 2회 이상 반복 시행되었는데, 6명에서는 RFP단독내성을 유지하였고 5명에서는 다제내성으로 바뀌었다. 8명(44%)은 완치되었으며, 6명(33%)은 치료실패하였고 3명(17%)은 추적검사에서 소실되었으며, 1명은 아직 치료중이다. rpoB 유전자 염기서열결정법을 시행한 6균주중 5예에서 rpoB유전자 돌연변이가 발견되었으나 새로운 형태의 돌연변이는 없었다.

결 론 :

HIV감염율이 서구에 비하여 낮은 국내에서 RFP단독내성 폐결핵의 임상상은 다제내성결핵과 유사하였다.

그러나 일부 RFP단독내성결핵은 RFP을 포함한 1차약제만으로도 완치가 가능하였고, 이는 RFP단독내성이 다제내성결핵과는 다른 부류일 가능성도 시사하였다.

참 고 문 헌

1. De Beenhouwer, H., Z. Lhiang, G. Jannes, W. Mijs, L. Machtelinckx, R. Rossau, H. Traore, and F. Portaels. Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. *Tubercle & Lung Disease*. 76(5) : 425, 1995
2. Telenti, A., P. Imboden, F. Marchesi, T. Schmidheini, and T. Bodmer. Direct, automated detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 37 (10) : 2054, 1993
3. Rossau, R., H. Traore, H. De Beenhouwer, W. Mijs, G. Jannes, P. De Rijk, and F. Portaels. Evaluation of the INNO-LiPA Rif. TB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and its resistance to rifampin. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 41(10) : 2093, 1997.
4. Cooksey, R.C., G.P. Morlock, S. Glickman, and J. T. Crawford. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from New York City. *Journal of Clinical Microbiology*. 35(5) : 1281, 1997
5. Mitchison, D.A. and A.J. Nunn. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis.

- American Review of Respiratory Disease. 133(3) : 423, 1986
6. Burwen, D.R., J.L. Jones, and T.H.S. Group. Persons with Tuberculosis and AIDS : A Multistate Analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 (suppl) : A144, 1995
 7. Nolan, C.M., D.L. Williams, M.D. Cave, K.D. Eisenach, H. el-Hajj, T.M. Hooton, R.L. Thompson, and S.V. Goldberg. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 152(3) : 1067, 1995
 8. Bradford, W.Z., J.N. Martin, A.L. Reingold, G.F. Schechter, P.C. Hopewell, and P.M. Small. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet.* 348 (9032) : 928, 1996
 9. Ridzon, R., C.G. Whitney, M.T. McKenna, J.P. Taylor, S.H. Ashkar, A.T. Nitta, S.M. Harvey, S. Valway, C. Woodley, R. Cooksey, and I.M. Onorato. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 157 : 1881, 1998
 10. Dylewski, J. and L. Thibert. Failure of tuberculosis chemotherapy in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Journal of Infectious Diseases.* 162(3) : 778, 1990
 11. Peloquin, C.A., A.A. MacPhee, and S.E. Berning. Malabsorption of antimycobacterial medications. *New England Journal of Medicine.* 329(15) : 1122, 1993
 12. Patel, K.B., R. Belmonte, and H.M. Crowe. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine.* 332(5) : 336, 1995
 13. Perlman, D.C. and N. Salomon. Selective malabsorption and the origin of mono-rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 154 : 1213, 1996
 14. Bishai, W.R., N.M. Graham, S. Harrington, C. Page, K. Moore-Rice, N. Hooper, and R.E. Chaisson. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *New England Journal of Medicine.* 334(24) : 1573, 1996
 15. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease.* 142(3) : 725, 1990