

## 한 대학병원에서 비결핵항산균의 분리 및 동정 실태

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 아산생명과학연구소<sup>1</sup>, 연세대학교 원주의과대학 보건과학대학 임상병리학과<sup>2</sup>, (주)엠엔디 연구개발부<sup>3</sup>

이정연, 최희진<sup>1</sup>, 이혜영<sup>2</sup>, 정은영<sup>3</sup>, 허진원, 오연목, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선

### Recovery Rate and Characteristics of Nontuberculous Mycobacterial Isolates in a University Hospital in Korea

Jung Yeon Lee, MD, Hee Jin Choi<sup>1</sup>, Hyeyoung Lee<sup>2</sup>, Eun Young Joung<sup>3</sup>, PhD, Jin Won Huh, MD, Yeon-Mok Oh, MD, Sang Do Lee, MD, Woo Sung Kim, MD, Dong Soon Kim, MD, Won Dong Kim, MD, Tae Sun Shim, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Asan Institute for Life Sciences<sup>1</sup>, Department of Biomedical Laboratory Science, Yonsei University Wonju College of Medicine<sup>2</sup>, Product Planning and Development Dept. M&D Co., LTD<sup>3</sup>.

**Background :** The incidence of nontuberculous mycobacterium (NTM) infections in Korea is increasing. This retrospective study was performed to examine the recovery rate of NTM from respiratory specimens as well as the isolated NTM colony characteristics, and to assess the clinical significance of a NTM isolation.

**Methods :** The results of the respiratory specimens requested for an acid-fast bacilli (AFB) examination during 2002 at Asan Medical Center, along with the patients clinical characteristics were analyzed.

**Results :** A total 26,820 respiratory specimens were requested for the acid-fast bacilli (AFB) smear and culture during the study period. The proportion of *M. tuberculosis* and NTM isolation was 5.7% and 2.2%, respectively. Among the AFB smear and culture positive specimens, 12.2% were found to be NTM. The scotochromogen showing a low colony count < 20, which appeared to be contaminants, were isolated in 31.8% of the 584 NTM isolates. Excluding the low-colony scotochromogens, the *M. avium-intracellulare* complex was the most common NTM isolates (42.1%), and was also the most common causative organism for NTM pulmonary diseases. 8.4% (23/275) and 17.8% (49/275) of patients with NTM isolates met the American and British Thoracic Society diagnostic criteria for NTM pulmonary disease, respectively.

**Conclusion :** In case of a positive AFB-smear or culture result, the possibility of NTM being a causative organism should always be considered, even in Korea, which has an intermediate incidence of tuberculosis. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 385-391)

**Key words :** Acid-fast bacilli, Colony, Nontuberculous mycobacterium, Respiratory specimen

## 서 론

비결핵항산균(Nontuberculous mycobacterium, 이하 NTM)은 1882년 코흐가 결핵균을 발견하고 오래 되지 않아 인간에게도 질병을 일으킬 수 있는 균으로 인식되기 시작하였고<sup>1</sup>, 이후 여러 보고를 통해 병원성이 증명되어 왔으나 폐질환에서의 역할 및 병인에 대해서는 최근 후천성면역결핍증에서 기회감염증의 주

요 원인균으로 인식되기 시작하면서 그 중요성이 강조되기 시작하였다<sup>2</sup>. 이후 면역기능이 정상이며 기저 폐질환이 없는 상태에서도 NTM 폐질환을 일으킬 수 있음이 알려졌다<sup>3</sup>.

NTM의 균종 분포 및 분리 비율은 국가, 지역 및 보고된 시기에 따라서도 차이를 나타낸다. 미국과 일본에서 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균은 *M. avium complex* (MAC) 으로 60-80%를 차지하며 *M. kansasii* 가 15-20%로 두 번째로 흔한 원인 균이다. 캐나다 및 영국에서는 *M. xenopi*, 북유럽에서는 *M. mageritense* 가 가장 흔한 균주이다. 반면 국내에서는 MAC, *M. abscessus* 의 순서이고 *M. kansasii* 는 상대적으로 드문 것으로 보고되어 있다<sup>4</sup>. 실제 NTM 폐질환을 일으키는 비율은 미국, 캐나다 및 서유럽에서는 객담에서 NTM이 분리되는 사람 중 약 40-50%<sup>5,6</sup>, 홍콩, 일본

Address for correspondence : Tae Sun Shim, M.D.

Address: Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-Dong, Songpa-Ku, Seoul, 138-736, South Korea  
Phone : 02-3010-3892 Fax : 02-3010-6968  
E-mail : shimts@amc.seoul.kr

Received : Oct. 27. 2004

Accepted : Feb. 4. 2005

등 아시아 국가에서는 약 10-20%로 보고되고 있다<sup>7,8</sup>.

국내에서는 과거부터 항산균 도말 양성은 결핵으로 간주될 정도로 결핵의 빈도가 높고 NTM증의 빈도가 낮았으나, NTM증 전국 실태조사에 의하면 1990년 이후 NTM의 분리율 및 질병 빈도가 빠른 속도로 증가하고 있음을 알 수 있다<sup>9</sup>. 이러한 수적 증가는 NTM 배양의 절대적 증가 뿐만이 아니라 전체적인 항산균에 대한 NTM 분리비율의 증가를 의미하는 것으로 생각된다<sup>10,11</sup>. 최근의 국내자료에 의하면 항산균 도말 양성 객담에서 NTM의 분리 비율이 약 10%에 해당하며 따라서 이후에도 항산균 도말 양성을 결핵의 확진 수단으로 사용하기는 어려운 것이 국내 현실로 생각된다. 그러나 지금까지의 대부분의 국내 연구<sup>4,9,11,12</sup>는 NTM이 배양된 증례만을 대상으로 하여 균 동정 및 임상상을 비교하였을 뿐 일정 기간동안 시행한 전체적인 항산균 검사 결과를 대상으로 NTM의 분리 비율 및 배양양상 등에 대하여 시행한 연구는 없었다. 따라서 본 연구는 1년간 한 대학병원에서 시행된 호흡기 검체 항산균 도말 및 배양 검사를 분석하여 그 중에서 결핵균 및 NTM의 분리 비율, NTM의 동정 분포 및 배양양상, 미국 및 영국 흉부학회의 진단기준을 만족하는 폐질환의 빈도 등을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 1년간 서울아산병원에서 호흡기검체를 대상으로 항산균 도말 및 배양 검사가 의뢰된 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 항산균 도말 및 배양 검사와 NTM 동정

항산균 도말 검사는 2002년 6월까지 Ziehl-Neelsen 염색법을 이용하였으며, 이후는 형광염색으로 선별 검사한 후 양성인 검체에 한하여 Kinyoun 법으로 재검 하여 최종 보고하였다. 도말 검사 결과의 보고는 미국 질병예방통제국의 기준에 따라 고배율 300시야에서 항산균이 관찰되지 않으면 음성, 300시야에서 항산균이 1-2개 관찰되면 trace, 100시야에서 항산균이

1-9개 관찰되면 1+, 10시야에서 항산균이 1-9개 관찰되면 2+, 한 시야에서 항산균이 1-9개 관찰되면 3+, 그리고 한 시야에서 항산균이 10개 이상 관찰되면 4+로 보고하였고, 이 연구에서는 trace 이상을 도말 양성으로 정의하였다<sup>7,10,13,14</sup>. 배양 검사는 Ogawa 배지(대한결핵연구원, 서울, 대한민국)를 이용하였고, 균 배양 후 AccuProbe 검사(Gen-Probe Inc., San Diego, USA)를 이용하여 결핵균과 NTM을 감별하였다. 그러나 육안적으로 암색소성(scotochromogen)이 명백한 경우에는 AccuProbe 검사를 시행하지 않고 항산균 도말 검사 결과가 양성이면 NTM으로 보고하였고, 암색소성 이면서 집락수가 20개 이하인 경우(암색소성-저집락균)에는 결과는 기록하여 놓았으나 임상 의사에게는 “자라지 않음”으로 보고하였다. 그 이유는 NTM중에서도 암색소성은 대부분 비병원성이고 특히 집락수가 적은 것은 오염의 가능성이 많고 임상적 의미가 없다고 보았기 때문이다. 이러한 보고체계는 타 병원의 보고양식을 그대로 모방한 것이나 문서화된 근거는 없었다. NTM 동정은 대한결핵연구원에 의뢰하거나 본 병원서 *rpoB* 유전자의 PRA (PCR restriction fragment length polymorphism analysis) 방법을 이용하여 시행하였다<sup>13,15</sup>. 또한 *M. fortuitum* complex로 동정된 일부 균주를 대상으로 hsp65 염기서열결정법을 이용하여 다시 균 동정을 시행하였다<sup>16</sup>.

### 3. 결과 분석

암색소성 이면서 집락수가 20개 이하 여서 “자라지 않음”으로 보고된 암색소성-저집락균 균주들은 보관되어 있지 않아 균 동정을 시행할 수 없었다. 따라서 시행된 전체 항산균 검사 중 결핵균 및 NTM의 분리 비율 등의 자료분석은 암색소성-저집락균을 포함하였으나, 균 동정 결과는 기존에 NTM으로 보고된 예만을 대상으로 하였다. NTM을 대상으로 암색소성 여부와 성장속도를 분석하였다. 전통적인 Runyon에 의한 NTM의 구분에서 신속발육이란 고형배지에 계대 배양(subculture)했을 때 1주 이내에 자라는 경우를 의미하지만 실제 임상검체를 직접 배양할 경우 더 오랜 시간이 걸리므로 본 병원에서의 경험상 1달 이내에

배양되는 경우를 “신속발육”, 1달 이상 걸리는 경우를 “지연발육”으로 임의로 구분하고 각 군간의 균종을 비교하였다. 의무기록을 후향적으로 분석하여 임상상을 파악하고 방사선학적 검사 결과와 종합하여 미국 흉부학회<sup>17</sup> 및 영국흉부학회의 진단기준<sup>13</sup>을 만족하는 NTM 폐질환자의 비율을 분석하였다.

#### 4. 통계 분석

통계분석은 Window용 SPSS 프로그램(SPSS 11.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 시행하였다. 검체와 환자에서 NTM균종의 분리비율의 차이가 있는지, 각 군간 차이가 있는지는 교차분석-카이제곱 검정을 이용 하였다. P-value가 0.05이하인 경우를 통계적으로 유의한 경우로 간주하였다.

### 결 과

#### 1. 항산균 검사 결과

연구기간동안 총 9,821명의 환자로부터 26,820개의 호흡기 검체가 의뢰되었으며 항산균 도말 양성은 1,283 검체(4.8%)이었다. 보고된 결과에 의하면 결핵균 배양 1,518검체(5.7%), NTM 배양 403검체(1.5%)이었으나 암색소성-저집락균으로 “자라지 않음”으로 보고된 181검체를 포함하면 NTM 배양 양성은 584건(2.2%)이었다. 결핵균 배양 양성 1,518검체는 총 620명(6.3%)에서 채취되었으며 이 중 도말 양성은 703건(46.3%)이었다. 암색소성-저집락균 NTM 181에는 모두 도말 음성이었으며 이를 포함한 584건(446명)의 NTM중 도말 양성은 98/584건(16.8%)이었다. 암색소성-저집락균 NTM을 포함하면 배양 양성 중 결핵균과 NTM의 배양 양성률은 각각 1,518(72.2%), 584(27.8%)이고, 암색소성-저집락균 NTM을 포함하지 않으면 각각 1,518(79.0%), 403(21.0%)이었다. 도말 양성이면서 배양 양성인 검체를 도말 결과에 따라 결핵균과 NTM의 분리비율을 분석하면 trace의 경우 NTM의 비율이 26.8%나 차지하며 1+, 2+, 3+, 4+는 각각 14%(36/257), 15.6%(28/179), 6.3%(5/79), 3.4%(7

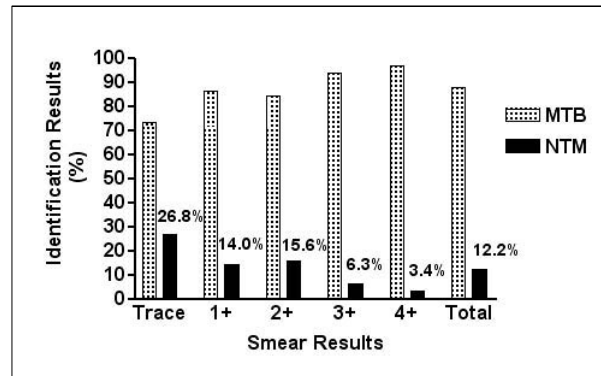


Figure 1. Proportion of NTM and MTB isolates in the smear and culture positive specimens according to the smear results.

/204)로 전체를 종합하면 NTM의 분리비율은 12.2%(98/801)였다(Figure 1).

#### 2. NTM 집락의 성상 및 동정결과

총 584 NTM 균주 중 암색소성은 236균주(40.4%), 비암색소성은 348균주(59.6%)이었다. 보고되었던 403예 중 암색소성은 55예로 이중 저집락균 5균주가 포함(이 5균주는 “자라지 않음”으로 보고되었어야 함)되어 있어서 이를 종합하면 전체 584균주 중 암색소성은 236균주 이었고 암색소성-저집락균은 186균주 이었다. 암색소성 및 비암색소성 NTM의 도말 양성률은 각각 11/236균주(4.7%), 87/348균주(25%)이었다( $p < 0.05$ ). 암색소성과 비암색소성의 집락수를 비교하면 암색소성 중 저집락균은 186/236균주(78.8%), 비암색소성 중 저집락균은 41/348균주(11.8%)로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 배양속도를 비교하면 암색소성 중 신속발육은 15/236 균주(6.4%), 비암색소성에서는 97/348균주(27.9%)로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 암색소성-저집락균 NTM은 모두 도말음성 이었고(0/186, 0%), 1 집락만 배양된 경우가 75.3%(140/186)이었다.

NTM으로 보고된 403검체 중 328검체에서 균 동정이 확인되었으며 *M. intracellulare* 76균주(23.2%), *M. avium* 62균주(18.9%), 즉, *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 이 138균주(42.1%)로 가장 많았고 *M. fortuitum* complex 64균주(19.5%), *M. abscessus* 37

균주(11.3%)의 순이었다(Table 1). 실험실내 대표적인 오염 균으로 간주되는 *M. gordonae*도 33균주(10.1%)로 높은 비율을 차지하였으며 그 중에서 29균주(87.9%)는 암색소성, 26균주(78.8%)는 지연발육균으로 보고되었다. Runyon에 의한 NTM의 구분에서 신속발육균인 *M. abscessus*, *M. fortuitum* complex는 각각 59.5%(22/37), 66.0%(33/50)에서만 1개월 이내에 배양되었다. 지연발육되었던 *M. abscessus* 15균주 중 11균주(73.3%)는 NTM 폐질환 또는 결핵에 대한 치료 중이었고, *M. fortuitum* complex의 경우에도 지연발육 17균주 중 5균주(36%)는 항결핵 치료 중인 환자였다. *M. abscessus*, *M. fortuitum* complex 각각 1균주씩은 암색소성으로 보고되었다. *M. fortuitum* complex로 동정된 64균주 중 41균주는 hsp65 염기서열 결정법을 이용하여 재분석한 결과 15/41균주(36.6%)는

*M. peregrinum*으로 확인되었다.

### 3. 암색소성-저집락균이 아닌 NTM이 동정된 환자의 임상상

NTM이 분리된 446명의 평균나이는 43세(범위17-88세)이었고 남자 283명(63.5%), 여자 163명(36.5%)이었다. 이 중 암색소성-저집락균 186예(171명)를 제외한 275명의 임상상을 분석하였다. 275명의 평균나이는 60세(범위17-87세)였고 남자 166명(60.4%), 여자 109명(39.6%)이었다. 이 중에서 미국 및 영국 흉부학회 기준에 따른 NTM 폐질환자는 각각 23명(8.4%), 49명(17.8%)이었다. 영국 및 미국흉부학회의 기준에 따라 균 동정 결과를 분석해 보았을 때 MAC이 각각 59.2%, 47.8%에서 원인 균이었고 *M. abscessus*가 다

Table 1. Frequency of the isolated NTM species along with their colony characteristics.

	No of isolates (n=328)	Scotochromogen: Non-scotochromogen	Growth rate	
			Rapid:	Slow
MAC	138 (42.1%)	4 : 134	5	133
<i>M. intracellular</i>	76 (23.2%)	3 : 3	2	74
<i>M. avium</i>	62 (18.9%)	1 : 61	3	59
* <i>M. fortuitum</i> complex	64 (15.2%)	1 : 63	40	24
<i>M. abscessus</i>	37 (11.3%)	1 : 36	22	15
<i>M. gordonae</i>	33 (10.1%)	29 : 4	7	26
<i>M. terrae</i> complex	28 ( 8.5%)	1 : 27	5	23
<i>M. kansasii</i>	13 ( 4.0%)	8 : 5	7	6
<i>M. chelonae</i>	7 ( 2.1%)	0 : 7	2	5
<i>M. mucogenicum</i>	3 ( 0.9%)	0 : 3	1	2
<i>M. celatum</i>	2 ( 0.6%)	2 : 0	0	2
<i>M. gastri</i>	1 ( 0.4%)	0 : 1	0	1
<i>M. szulgai</i>	1 ( 0.4%)	0 : 1	0	1
<i>M. violaceofusca</i>	1 ( 0.4%)	0 : 1	0	1

\* Fifteen of forty-one *M. fortuitum* complex were proved to be *M. peregrinum* using hsp65 gene sequencing analysis.

Table 2. Isolated NTM species in the patients with NTM pulmonary disease.

	*ATS (%)	† BTS (%)
MAC	11 (47.8)	29 (59.2)
<i>M. intracellulare</i>	5 (21.7)	17 (34.7)
<i>M. avium</i>	6 (26.1)	12 (24.5)
<i>M. abscessus</i>	7 (30.4)	8 (16.3)
<i>M. fortuitum</i>	4 (17.4)	7 (14.3)
<i>M. kansasii</i>	1 ( 4.3)	1 ( 2.0)
<i>M. gordonae</i>	0	2 ( 4.1)
<i>M. terrae</i>	0	1 ( 2.0)
<i>M. celatum</i>	0	1 ( 2.0)
Total	23 (100)	49 (100)

\*NTM pulmonary disease patients who met the diagnostic criteria of American Thoracic Society.

† NTM pulmonary disease patients who met the diagnostic criteria of British Thoracic Society.

음으로 높았다(Table 2).

#### 4. 암색소성-저집락균 NTM이 동정 된 환자의 임상상

암색소성-저집락균으로 “자라지 않음”으로 보고되었던 181예와 NTM 보고된 403예 중 실제로는 암색소성-저집락균에 속했던 5예를 포함한 186예(171명)을 대상으로 임상상을 분석하였다. 186예 모두 지연발육균이었다. 17명(9.9%)에서는 과거 항 결핵 치료력이 있었다. 171명중 미국 및 영국흉부학회의 진단기준에 맞는 NTM 폐질환자는 각각 1명, 2명으로 원인 균은 암색소성-저집락균 186균주에 포함되었던 균주들이 아닌 비암색소성인 *M. intracellulare*와 *M. kansasii*가 원인균으로 판명되었다.

### 고 찰

본 연구결과 국내에서도 항산균 도말 및 배양 양성 검체 중 NTM의 비율이 높고 그 중 일부는 NTM 폐질환의 원인이 되므로 NTM을 구분하는 것이 중요하며 도말 및 배양 양성만으로 결핵으로 확진 할 수 없음을 재확인할 수 있었다. NTM의 약 40%는 오염 균으로 의심되는 암색소성 이었으나 육안에 의한 집락의 색소침착, PRA 방법 등으로도 계속 증가하고 있는 NTM 종을 명확히 구분하는 데는 한계가 있음을 인식하여 새로이 발견되는 균종들을 동정하기 위한 방법의 개발 및 이 균에 의한 임상상을 파악하기 위한 꾸준한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

현재까지 결핵 진단법의 표준은 균 배양 후 균을 동정하는 것이다. 균 배양 시 미국에서는 액체배지와 고체배지를 모두 사용하도록 권고하고 있으나<sup>18</sup> 국내 대다수 검사실에서는 고체배지인 Ogawa배지를 사용하며 배양시간이 긴 단점이 있다. 과거 결핵의 유병률이 높았던 국내에서는 신속히 확인할 수 있는 도말검사 양성만으로 결핵을 진단하는데 무리가 없었으나 최근에는 비결핵항산균의 분리율 및 NTM 폐질환의 비율이 상대적으로 증가하고 있어 주의가 요구된다. 본 연구에서도 전체 호흡기 검체에서의 결핵균, NTM의 비율이 각각 5.7%, 2.2%로 NTM의 비율이 높음을 알 수

있었다. 또한 도말양성이며 배양 양성인 검체 중에서도 NTM이 12.2%를 차지할 정도로 빈도가 높았다. 이는 국내 한 삼차의료기관에서 발표된 자료<sup>41)</sup>와 비슷한 결과를 보여주어 한 병원만의 특수한 상황이 아니고 국내 전체에서 비슷한 양상을 보일 가능성을 제시해 주었다.

고체배지에서 균이 배양되면 결핵균과 비결핵항산균의 감별이 필요하다. 일반적으로는 niacin, catalase 검사와 같은 전통적인 생화학검사, AccuProbe와 같은 핵산 probe법 또는 *Mycobacterium tuberculosis* Direct test (Gen-probe Inc, San Diego, California, USA)를 사용 한다<sup>11</sup>. 그러나 국내에서 과거에는 결핵의 유병률이 높아 도말양성은 대부분 결핵으로 간주하였으며 따라서 균 배양 후에도 항산균 도말 염색만 시행하는 병원도 많았다. 그러나 어두운 곳에서 배양됨에도 불구하고 노란색을 보이는 암색소성(scotochromogen)인 경우에는 육안으로 쉽게 NTM임을 알 수 있었고, 과거에는 대부분 NTM을 오염에 의한 것으로 보고 임상적 의미를 두지 않았으므로 일부 검사실에서는 암색소성이며 집락수가 적은 경우에는 NTM이 자랐음에도 불구하고 “자라지 않음”으로 보고하였고 본 병원 검사실에서도 이 방법을 따라 보고하여 왔었다. 본 연구에서도 암색소성-저집락균 NTM을 포함하면 호흡기 검체 전체에서의 NTM 분리 비율이 1.5%에서 2.2%로 증가하게 된다. 결핵균 분리비율이 5.7%임을 감안할 때 NTM이 상당히 높은 비율을 차지하고 있음을 알 수 있다. 그러나 암색소성이면서 대부분 실험실 오염 균으로 알려져 있는 *M. gordonae*와 같은 균도 드물게는 질병을 일으킬 수 있고, 육안적으로 암색소성 여부를 판단하는 것이 완벽하지 않으며, NTM 질환이 증가하고 있는 추세이므로 균이 배양되면 모든 균을 대상으로 결핵균과 NTM을 구분하고 이 결과를 그대로 보고하여야 할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 암색소성-저집락 NTM이 분리된 환자 모두 암색소성-저집락 NTM이 NTM 폐질환의 원인인 환자는 없는 것으로 분석되어 암색소성-저집락 균주는 대부분 오염균일 가능성을 제시하였다. 따라서 항산균 검사 결과를 분석하는 임상 의사는 결핵균 및 NTM의 구분만이 아니라 균의 색소여부, 집락 수 및

성장속도 등의 정보를 함께 확인하면 원인 균의 임상적 의미를 판단하는데 추가적인 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 암색소성, 특히 저집락 NTM의 보고가 반복될 경우 항산균 검사실의 정도관리에 문제가 있을 가능성을 염두에 두고 이에 대한 검사 및 대책이 필요할 것으로 생각된다.

과거에 국내에서 NTM의 동정은 생화학적인 방법을 이용하다가 최근 *rpoB* 유전자 부위를 이용한 PRA법을 많이 이용하고 있다. 그러나 PRA법으로도 약 3%에서는 균이 동정 되지 않는다. 또한 지속적으로 새로운 NTM종이 밝혀지고 있으므로 *rpoB* 유전자 PRA법 만으로 모든 균종을 확인할 수는 없을 것이다. 예로 본 연구에서 *M. fortuitum* complex로 동정되었던 균주에서도 *hsp65* 유전자 염기서열결정법을 이용하여 재분석한 결과 41균주 중 26균주(63.4%)는 *M. fortuitum*, 15균주(36.6%)는 *M. peregrinum*으로 확인되었다. Hsp65 염기서열분석법은 *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum* 등의 신속발육균주의 감별에 주로 이용되는 방법으로 특히 16S rRNA 등의 방법으로는 구별이 불가능한 *M. abscessus*, *M. chelonae* 등을 구별하기 용이하다고 알려져 있다<sup>20</sup>. 이 방법으로 *M. fortuitum*이 동정된 예 중에서 미국 및 영국 흉부학회의 기준에 맞는 NTM 폐질환자는 각각 4/36명(11.1%), 7/36명(19.4%)이었던 반면 *M. peregrinum*이 분리된 예에서는 NTM증 진단기준에 맞는 환자가 한 명도 없었다. 즉, NTM을 세분하여 동정함으로써 동정된 균과 질병과의 관계를 더 세밀하게 분석할 수 있을 것으로 생각되나 본 연구에서는 예수가 적어 통계적 차이를 확인할 수는 없었다.

암색소성-저집락균 171명(186예)을 제외하고 NTM이 분리된 환자 275명 중 영국 또는 미국 흉부학회의 진단기준을 만족하는 환자는 각각 49명(17.8%), 23명(8.4%)이었다. 영국흉부학회의 진단기준이 도말양성 여부와 상관없이 2회 동일한 균주가 배양되면 NTM 폐질환의 진단기준을 만족하는 것으로 정의하고 있어서 미국흉부학회의 기준에 비해 진단조건이 단순하고 따라서 증상이 없음에도 불구하고 NTM 폐질환으로 분류되는 경우가 있어 이를 적용하여 실제 치료를 시작하기 위해서는 임상적인 판단이 중요할 것이다. 본

연구에서는 총 24명에서 NTM 폐질환으로 치료한 적이 있거나 치료 중인 상태였다. 이들의 원인균은 *M. abscessus* 2명을 제외하고는 모두 MAC이어서 이는 국내의 다른 보고에서 MAC과 *M. abscessus*가 가장 흔한 원인 균이라는 결과와 일치하였다<sup>4</sup>.

본 연구의 제한점은 모든 NTM 균주를 동정하지 못했다는 점이다. 특히 암색소성-저집락균은 거의 동정결과를 확인할 수 없었다. *M. gordonae*가 암색소성이고 대부분 실험실 오염의 원인균이 되므로 *M. gordonae*가 원인균일 가능성이 있으나 확인되지 못했다. 향후 이를 대상으로 한 균 동정 연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 1년간 국내 한 대학병원에서의 호흡기 검체 항산균 검사 결과를 종합할 때 NTM의 비율이 높고, 특히 도말양성, 배양양성 검체에서도 12.2%의 높은 비율로 NTM이 동정 되었으며, 실제 NTM 폐질환자도 적지 않음을 확인하였다. NTM의 동정을 및 NTM 폐질환자의 비율이 증가하고 새로운 NTM이 계속 밝혀지고 있는 현실에서 지속적으로 NTM에 대한 주의가 필요하겠다.

## 요 약

### 연구배경 :

최근 국내에서도 NTM 분리율 및 감염 빈도가 증가하고 있는 추세이다. 본 연구는 국내 한 삼차의료기관에서 1년 동안 항산균 검사가 의뢰된 호흡기 검체에서 NTM의 배양양상 및 분리비율을 살펴보고 그 임상적 의의에 대해 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

2002년 1년간 서울아산병원에서 미생물검사실로 항산균 검사가 의뢰된 호흡기 검체를 대상으로 도말, 배양 및 동정 결과를 확인하고 그 임상적 의의를 분석하였다.

### 결 과 :

총 9,821명의 환자에서 26,820건의 항산균검사가 시행되었다. 결핵균이 동정된 건수와 환자수의 비율은 각각 5.7%, 6.3%였고, 비결핵항산균은 각각 2.2%, 2.8%이었다. 도말양성, 배양양성 중 결핵균 및 NTM의 비

율은 각각 87.8%, 12.2%이었다. NTM 중 오염의 가능성이 높은 암색소성-저집락균은 31.8%(186/584 균주)에서 분리되었다. 암색소성-저집락균을 제외한 NTM 중 MAC, *M. fortuitum* complex의 분리비율이 42.1%(138/328), 19.5%(64/328)로 가장 높았다. 암색소성-저집락균을 제외한 NTM이 분리된 275명 중 미국 및 영국 흉부학회 진단기준을 만족하는 NTM 폐질환은 각각 8.4%(23명), 17.8%(49명)이었다.

#### 결 론 :

국내 한 대학병원에서의 항산균 검사 결과 NTM의 분리 비율이 높고 일부는 NTM 폐질환의 원인이어서 항산균 도말 및 배양 양성의 경우 국내에서도 반드시 NTM의 가능성을 고려하여야 하겠다.

#### 감사의 글

Hsp65 유전자 염기서열분석을 시행하여 주신 서울대학교 의과대학 미생물학교실 김범준 교수님께 감사드립니다.

#### 참 고 문 헌

- Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:553-67.
- Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998;178:1446-9.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989;321:863-8.
- Koh WJ, Kwon OJ, Ham HS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens. Korean J Med 2003;65:10-21.
- O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. Am Rev Respir Dis 1987;135:1007-14.
- Good RC, Snider DE Jr. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. J Infect Dis 1982;146:829-33.
- Sakatani M. Nontuberculous mycobacteriosis: the present status of epidemiology and clinical studies. Kekkaku 1999;74:377-84.
- Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. Respir Med 1995;89:3-8.
- Scientific Committee in Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. National survey of mycobacterial diseases other than tuberculosis in Korea. Tuberc Respir Dis 1995;42:277-94.
- Lamden K, Watson JM, Knerer G, Ryan MJ, Jenkins PA. Opportunist mycobacteria in England and Wales: 1982 to 1994. Commun Dis Rep CDR Rev 1996;6:R 147-51.
- Koh WJ, Kwon OJ, Yu CM, Jeon KM, Suh GY, Chung MP, et al. Recovery rate of nontuberculous mycobacteria from acid-fast bacilli smear positive sputum specimens. Tuberc Respir Dis 2003;54:22-32.
- Lew WJ, Ahn DI, Yoon YJ, Cho JS, Kwon DW, Kim SJ, et al. Clinical experience on mycobacterial diseases other than tuberculosis. Tuberc Respir Dis 1992;39:425-32.
- British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint tuberculosis committee guidelines 1999. Thorax 2000;55:210-8.
- Falkinham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996;9:177-215.
- Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the hsp65 gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 mycobacterial species. J Clin Microbiol 1997;35:2969-73.
- Patel JB, Leonard DG, Pan X, Musser JM, Berman RE, Nachamkin I. Sequence-based identification of mycobacterium species using the MicroSeq 500 16S rDNA bacterial identification system. J Clin Microbiol 2000;38:246-51.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.
- Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol 1993;31:767-70.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990;142:725-35.
- Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, Varnerot A, Vincent V, Berche P, et al. Hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. J Clin Microbiol 1999;37:852-7.