

□ 원 저 □

## 다제내성 폐결핵 치료실패의 위험인자 분석

국립목포결핵병원, 한림대학교 의과대학 흉부외과학교실\*

김형수, 최광민\*

= Abstract =

### The Analysis of Risk Factors of Treatment Failure in MDR-TB

Hyoung Soo Kim, M.D., Kwang Min Choi, M.D.\*

*National Mokpo Tuberculosis Hospital, Mokpo, Korea*

*\*Department of thoracic & cardiovascular surgery, Hallym University, College of Medicine, Korea*

**Background :** Outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB) are caused by the low rate of treatment response due to limitation in number of available drugs and high rates of adverse drug side-effects. This study analysed the risk factors for MDR-TB patients, who did not respond to treatment, with an aim to improve the rate of treatment response.

**Methods :** Retrospective study of 111 MDR-TB patients at National Mokpo Tuberculosis Hospital from Jan. 1996 to Dec. 1998 was made. The patients were separated into two groups ; group I comprised of patients who were treated successfully and group II comprised of those were not treated successfully. In order to analyze the risk factors for treatment failure, differences between the two groups were compared and the confidence limit regarding the results were tested using an independent t-test, chi-square test and a Fisher's exact test.

**Results :** The treatment failure rate of MDR-TB patients was 32% (36 patients), and treatment success rate 68% (75 patients). This study found no significant difference between two groups in terms of age, sex, family history, extent of the disease on the chest X-ray, the number of sensitive drugs in the treatment regimen, and the number of sensitive bactericidal drugs in the treatment regimen ( $p>0.05$ ). However, a past history of pulmonary tuberculosis, cavitory lesions on the chest X-ray, the number of treatments, the number of resistant

---

Address for correspondence :

Hyoung Soo Kim, M.D.

National Mokpo Tuberculosis Hospital

45 Seokhyun Dong, Mokpo, 530-828 Korea

Phone : 061-280-1201 Fax : 061-283-2578 E-mail : cskhs99@hanmail.net

drugs and the number of drugs used showed a significant difference( $p<0.05$ ).

**Conclusion :** The rate of treatment failure in MDR-TB was increased by a past history of pulmonary tuberculosis, cavitory lesions on the chest X-ray, the number of treatments, the number of resistant drugs and the number of drugs used. For improving the treatment response of MDR-TB, every effort should be made to reduce the drug resistance caused by failure of the first treatment. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 686-692)

**Key words :** Multidrug-resistant tuberculosis.

## 서 론

현재 초치료 폐결핵의 경우는 isoniazid(INH)와 rifampin(RFP)을 포함한 표준처방에 의하여 적절히 투여만 된다면 98-99% 정도 치료가 가능하다. 또한 효과적인 국가결핵 관리사업의 결과로 X-선상 폐결핵 유병율이 1965년 5.1%에서 1995년 1.03%로, 균양성 폐결핵 유병율이 1965년 0.94%에서 1995년 0.22%로 감소하였다<sup>1-3</sup>. 그러나 이전에 폐결핵에 감염이 되지 않았던 환자들 중 일부분에서 다제내성 폐결핵으로 진단이 되는 경우가 있고, 또한 폐결핵 치료를 받았던 환자들 중 상당수의 환자들은 약물복용을 임의로 조기 중단하거나 불규칙적인 복용을 함으로써 치료에 실패하여 INH와 RFP에 내성이 생긴 다제내성 폐결핵으로 이환 되는 경우가 흔히 발생한다. 이들의 경우 치료약제를 선택하는데 있어서 어려움이 있고, 또한 치료 효과도 60%이하로 불량하고 치료와 관련된 부작용이 흔히 동반되어 장기적인 치료를 받는 경우가 있다<sup>4-6</sup>. 국내의 경우 다제내성 균주는 1985년 10.6%, 1990년 7.1%, 1995년 5.3%로 감소하고 있는 추세이지만, 본원에 내원하여 항결핵제에 대한 내성검사를 시행하였던 환자들 중 다제내성 균주의 발현율은 1990년 10%, 1995년 29%, 2000년 41%로 증가추세를 보이고 있다<sup>3,7</sup>.

다제내성 폐결핵의 치료는 대부분 재치료 처방을 하게 되는데 이러한 경우 18-24개월 간의 장기적인 치료를 필요로 하게된다. 따라서 환자들 이 장기적으로 항결핵제를 복용하는데 어려움이 많이 생기고 치료의 연속성이 떨어져 난치성 폐결핵으로 이환 되는 경우가

많아지게 되고 이러한 환자들을 사회로부터 격리하는 것이 불가능하여 내성균 전염에 대한 우려가 높다. 또한 초치료 환자 중 다제내성 폐결핵으로 진단된 경우 항결핵제를 선택하는데 있어 임상적으로 어려움이 많다. 본원의 특수성으로 인하여 대부분의 환자에서 입원치료가 가능하여 다제내성균에 감염된 폐결핵 환자들 이 적절하게 처방된 항결핵제를 규칙적으로 복용한 상태에서 치료에 성공한 환자군과 실패한 환자군으로 나누어 치료 실패의 원인이 되는 여러 인자들을 비교 분석하여 다제내성 폐결핵 환자의 치료 성공율의 향상과 관리에 유용한 자료가 되고자 하였다.

## 대상 및 방법

1996년 1월부터 1998년 12월까지 3년 동안 국립목포결핵병원에 입원하여 항결핵제에 대한 내성검사 결과 INH와 RFP에 동시에 내성이 있는 환자들 중 치료를 중단한 환자를 제외한 111명의 환자를 대상으로 하였다.

다제내성 폐결핵 치료의 실패에 관계되는 인자들을 분석하기 위하여 성별, 연령, 가족력, 과거의 치료 경력과 내성약제수, 치료약제수, 치료약제중 감수성이 있는 약제수, 치료약제중 살균제수와 흉부방사선상 National Tuberculosis Association(NTA) 분류를 이용한 병변의 정도 및 폐실질의 공동 유무를 조사하여 치료에 성공한 군(I군,  $n=75$ )과 치료에 실패한 군(II군,  $n=36$ )으로 나누어 각 인자들을 비교 분석하였다. 이 중 치료에 실패한 환자군은 적절하게 처방된 항결핵제를 규칙적으로 복용한 상태에서 1년 이상

Table 1. The patients profiles

		Group I	Group II	p-value
Age		47.3 ± 17.7	44.2 ± 11.7	NS
Sex	male	55	26	NS
	female	20	10	
Family Hx	yes	20	15	<0.05
	no	55	21	
Past Hx of TB	yes	50	36	<0.05
	no	25		
No. of prev. treatment		1.09 ± 0.98	3.08 ± 1.22	<0.05
Time of negative conversion(Mo)		2.8 ± 1.5		
Median follow up(Mo)		11.5 ± 8.4		

The data are shown as mean ± SD.

Hx. : history, No. : number, prv. : previous, Mo. : month

NS : not significant

결핵균이 배출된 경우로 하였다. 항결핵제의 약제 감수성은 Isoniazid(INH), Rifampicin(RFP), Ethambutol(EMB), Pyrazinamide(PZA), Streptomycin(SM), Para-aminosalicylic acid(PAS), Cycloserine(CS), Prothionamide(PTA), Ofloxacin(OFX), Kanamycin(KM)등 10개에 대하여 실시하였다.

각각의 자료처리는 SPSS(ver. 7.5) 프로그램을 이용하였고, 통계분석은 연속성 변수에 대해서는 독립표본 T-검정으로 비연속성 변수는  $\chi^2$ -검정 그리고 Fisher의 정확확률 검정으로 하였고, p값이 0.05미만일 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성

다제내성 폐결핵 치료에 성공한 환자군(I군)의 평균 나이는 47.3 ± 17.7세였고, 실패한 환자군(II군)은 44.2 ± 11.7세였다. 각 군의 남녀 비는 I군 2.8 : 1, II군 2.6 : 1이었고, 폐결핵 가족력이 있었던 경우는 I군 20(27%), II군 15(41%)명이었다. 각 군의 과거력상 치료받은 횟수는 I군 1.09 ± 0.98, II군 3.08

± 1.22회였고, 과거에 폐결핵에 감염이 되지 않았던 경우는 I군에서 25명이었다(Table 1).

흉부 방사선 검사상 병변의 크기는 NTA분류상 I군에서 경증 7명, 중등증 36명, 중증 32명, II군에서 중등증 11명, 중증 25명이었다. 공동이 관찰된 경우는 I군 34(45%), II군 27(75%)명이었다(Table 2).

객담 검사에서 결핵균이 음전화된 기간은 I군에서 2.8 ± 1.5개월이었다. 치료에 성공한 환자들의 평균 치료기간은 16.0 ± 4.7개월이었고, 총 31명의 환자에서 평균 11.5 ± 8.4개월간 외래 추적관찰을 시행하였는데 이들 중 1(3.2%)명에서 재발을 발견할 수 있었다(Table 1).

### 2. 항결핵제의 감수성 결과 및 치료약제

치료약제는 감수성이 있는 약제 중 이전에 한번도 투여 받지 않았던 약제를 선택하려고 노력하였고, 이런 약제를 선택할 수 없었던 환자들은 부분적으로 감수성이 있는 약제나 이전에 짧은 기간동안 투여되었던 약제를 4제 이상 선택하여 투여하였으며, 초기의 초치료 처방으로 결핵균이 음전되고, 흉부방사선 검사와 임상적으로 환자의 상태가 호전된 경우에는 초치료 처

Table 2. The extent of disease and cavitory lesion

		Group I	Group II	p-value
NTA classification	minimal	7		NS
	moderate	36	11	
	far advance	32	25	
Cavitory lesion	yes	34	27	<0.05
	no	41	9	

NTA : National tuberculosis association

NS : not significant

방을 그대로 유지하였다. 항결핵제의 감수성 결과 중 내성약제의 개수는 I군  $7.06 \pm 2.08$ , II군  $8.33 \pm 1.51$ 개였고, 치료 약제의 개수는 I군  $3.85 \pm 0.52$ , II군  $4.63 \pm 0.83$ 개였다. 치료약제중 감수성이 있는 약제의 개수는 I군  $1.19 \pm 1.28$ , II군  $0.81 \pm 0.95$ 개였고, 치료약제중 살균제의 개수는 I군  $0.55 \pm 0.70$ , II군  $0.37 \pm 0.59$ 개였다(Table 3).

### 3. 통계적 분석

다제내성 폐결핵의 치료에 있어서 치료에 성공한 군과 실패한 군에서 성별, 연령, 가족력, 치료약제중 감수성이 있는 약제수, 치료약제중 살균제수와 흉부방사선상 National Tuberculosis Association(NTA) 분류를 이용한 병변의 정도에서는 통계적 유의성을 관찰할 수 없었으나( $p > 0.05$ ), 과거의 치료 횟수, 폐결핵 과거력의 유무, 흉부방사선 검사상 공동이 있는 경우, 내성 약제의 개수, 그리고 치료약제의 개수에서 통계적 유의성을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ).

## 고 찰

폐결핵 치료의 실패요인으로써 부적절한 화학요법, 불완전한 또는 불규칙한 투약, 항결핵제의 조기중단, 항결핵제의 부작용, 약제내성 등이 있고, 특히 약제내성에 의해 결핵치료가 실패한 경우에는 완치율이 떨어진다는 점에서 임상적으로 중요한 문제이다<sup>8</sup>. 본원의 특수성으로 인하여 연구대상 환자들의 대부분은 입원치

료를 하여 폐결핵 치료실패의 가장 큰 원인인 항결핵제의 불규칙적인 복용에 대해서는 배제를 할 수가 있었다.

다제내성 폐결핵의 치료 성공군(I군)과 실패군(II군)에서 연령이나 남녀 비에서는 통계적 유의성을 관찰할 수 없었다. 그러나 폐결핵의 과거력과 가족력, 그리고 이전의 치료 횟수에서는 I군과 II군 사이에서 각각 통계적인 유의성을 관찰할 수 있었다. Friedman등<sup>9</sup>은 항결핵제에 내성이 있는 군주에 감염된 폐결핵의 예측 인자로써 과거 항결핵 치료력이라고 보고하였는데, I군중 25명이 폐결핵의 과거력이 없었던 일차내성 환자들인 것으로 보아 과거 유행기간이 치료의 성공과 치료기간에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 또한 다제내성 폐결핵 환자 중 23%(25/111)가 일차내성으로 관찰되었으나 이들 모두가 I군 환자들로서 일차내성의 경우 치료 효과는 좋은 것으로 생각된다.

흉부방사선 검사상 NTA분류에 따른 병변의 정도에서는 I군과 II군에서 통계적 유의성은 발견할 수 없었으나 공동의 경우 I군과 II군에서 통계적 유의성을 관찰할 수 있었다. 항결핵제의 약제감수성 결과 내성약제의 개수와 치료에 사용한 약제의 개수에서 I군과 II군에서 통계적 유의성을 관찰할 수 있었다. 고등<sup>10</sup>은 공동성 결핵의 경우 약제 내성율이 높다고 보고하였는데, 본 연구에서도 흉부방사선 검사상 2군이 I군에 비하여 공동성 병변이 많아 약제내성이 발생하기 쉬워 내성약제의 개수가 더 많고 이것으로 인하여 치료 자체도 어려워 항결핵제의 사용개수가 많아진 것

**Table 3.** Profiles of anti-tuberculosis drugs

	Group I	Group II	p-value
No. of resistant drugs	7.06 ± 2.08	8.33 ± 1.51	<0.05
No. of used drugs	3.85 ± 0.52	4.63 ± 0.83	<0.05
No. of sensitive drugs in Tx. regimen	1.19 ± 1.28	0.81 ± 0.95	NS
No. of sensitive bactericidal drugs in Tx. regimen	0.55 ± 0.70	0.37 ± 0.59	NS

The data are shown as mean ± SD

No. : number, Tx. : treatment

NS : not significant

으로 생각된다. I군의 경우 객담에서 균음전화가 된 기간은 평균 2.8개월이었고, 이것은 박 등<sup>11</sup>의 평균 2개월과 비슷하였다. 국내에서 재치료 환자에서 다제내성 폐결핵이 상당 부분 포함되어 있는데 이들의 경우 균음전화는 75-92%가 3-4개월 내에 이루어지며 6개월 이후에 균음전이 이루어지는 경우는 매우 적다. 따라서 균음전화가 되지 않아 약물 치료가 실패할 가능성이 높은 환자들의 경우 적극적으로 수술을 고려하여야 할 것으로 생각된다<sup>12</sup>. 국내의 경우에도 치료의 보조적인 방법으로 폐절제술을 시행한 환자들의 경우 균음전화율이 권 등<sup>13</sup>은 90.9%, 고 등<sup>12</sup>은 92.9%로 보고하였다.

다제내성 폐결핵의 치료는 최소 4제 이상의 병합요법으로 18개월 이상 항결핵제를 투여해야 한다<sup>4-6,14-16</sup>. 폐결핵 치료실패의 요인 중 약제부작용 때문에 치료중인 환자의 20%가 치료를 중단했다는 보고가 있지만<sup>17</sup>, 장기적인 항결핵제의 복용으로 인하여 자의적으로 치료를 중단하는 경우가 많이 있어 치료기간동안 항결핵제를 복용할 수 있도록 환자에게 결핵의 치료과정이나 약물부작용 등에 관한 설명을 충분히 한다면 치료의 순응도를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 본원의 경우 치료 성공률은 68%였고, 총 31명의 환자에서 평균 11.5개월간 외래 추적관찰을 하였는데 이중 1(3.2%)명에서 재발을 발견할 수 있었다. Goble 등<sup>5</sup>은 INH와 RFP에 동시 내성을 보인 171명의 환자를 치료한 결과 자료가 충분하였던 134명의 환자들 중 87(65%)명의 환자가 초기에 균음전화에 성공하였고

47(35%)명의 환자는 치료에 실패하였다. 재발을 포함하여 전체적인 치료성공률은 56%였고, 결핵으로 사망률은 22%였다고 보고하였다. 국내의 경우 다제내성 폐결핵 환자의 67-85%에서 치료에 성공하였다고 보고되고 있다<sup>11,17,18</sup>.

다제내성 폐결핵의 치료에 있어서 폐결핵 치료력이 있고, 흉부방사선 검사상 공동이 있고, 내성약제의 개수가 많고, 치료약제의 개수가 많았던 경우 치료에 실패하는 것을 알 수 있었다. 또한 치료 성공률이 68%였지만 치료를 중단한 환자들은 제외되었기 때문에 실제적으로는 완치율이 이보다 낮을 것이다. 또한 이러한 환자들이 내성약제의 개수가 많아 치료약제의 선택에 어려움이 많고 치료의 실패율이 높은 것이 사실이다. 따라서 새로운 항결핵제 즉 amikacin, quinolones, rifamycin derivatives, clofazimine, augmentin, macrolide계등의 임상연구와<sup>15,19</sup> 더불어 수술적 요법을 보다 적극적으로 적용하여 치료 성공률을 향상시켜 난치성 폐결핵 환자의 발생을 감소시켜야 할 것으로 생각된다. 또한 초치료 폐결핵 관리를 보다 철저히 하여 항결핵제에 대한 약제 내성 발생을 억제하는데 노력을 하여야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배 경 :

다제내성 폐결핵의 발생은 약제선택의 제한성과 장기간의 항결핵제의 복용으로 인한 부작용 등으로 인하여

치료 성공율을 감소시킨다. 본 연구는 치료 실패인자들을 알아내어 다제내성 폐결핵의 치료 성공율을 향상시키는데 기초자료로 삼고자 하였다.

#### 대상 및 방법 :

1996년 1월부터 1998년 12월까지 입원치료를 시행한 다제내성 폐결핵 환자 111명을 대상으로 하였다. 다제내성 폐결핵 치료의 실패에 관계되는 인자들을 분석하기 위하여 치료에 성공한 군(I군)과 실패한 군(II군)으로 나누어 각 인자들을 독립표본 T-검정,  $\chi^2$ -검정 그리고 Fisher의 정확확률 검정으로 비교 분석하였다.

#### 결 과 :

I군과 II군을 비교한 결과, 폐결핵 과거력의 유무, 흉부방사선 검사상 공동이 있는 경우와 과거의 치료 횟수, 내성 약제의 개수 그리고 치료약제의 개수에서 통계적 유의성을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ).

#### 결 론 :

다제내성 폐결핵 치료 실패의 위험인자는 과거의 치료력, 흉부방사선상 공동이 있는 경우, 내성약제의 개수가 많은 것임을 알 수 있었다. 따라서 다제내성 폐결핵의 치료 효과를 향상시키기 위하여 초치료 폐결핵 관리를 보다 철저히 하여 항결핵제에 대한 약제 내성 발생을 억제하는데 노력을 하여야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 대한결핵협회 결핵연구원. 제6차 전국결핵실태조사보고. 결핵연구원 연구논문집. 제4집, 서울: 대한결핵협회; 1997.p.745-80.
2. 홍영표. 우리나라 결핵-어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1-10.
3. 대한결핵협회 결핵연구원. 제7차 전국결핵실태조사보고. 결핵연구원 연구논문집. 제4집, 서울: 대한결핵협회; 1997.p.781-816.
4. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993;329:784-91.
5. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:527-32.
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
7. 함경돈, 공석준, 신 진. 결핵균 약제내성의 변화 추이에 대한 연구. 국립목포결핵병원 논문집. 제18회, 목포: 국립목포결핵병원; 2000.p.27-38.
8. Fox W. General consideration in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 1972;47:49-67.
9. Friedman TR, Sterling T, Pablos-Mendez, Kilburn JO, Canthen GM, Dooley SW. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York city. N Engl J Med 1993;328:521-6.
10. 고형기, 강윤정, 임성룡, 신종욱, 최재선, 유지훈 등. 폐결핵 환자에서 약제내성의 예측인자. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:311-6.
11. 박승규, 권은수, 하현철, 황수희. 다제내성 폐결핵의 화학치료. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:25-35.
12. 고원중, 이재호, 유철규, 김영환, 정희순, 성숙환 등. 다제내성 폐결핵의 치료에서 폐절제술의 보조적인 역할. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:975-91.
13. 권은수, 하현철, 황수희, 이흥렬, 박승규, 송선대. 다제내성 폐결핵환자의 폐절제술에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1998;44:975-91.
14. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. Clin Chest Med 1989;10:341-53.
15. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommenda-

- tions 1998. Thorax 1998;53:536-48.
16. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. N Engl J Med 1995;333:907-11.
17. 이재철, 이승준, 김계수, 유철규, 정희순, 김영환 등. 다제내성 폐결핵환자의 임상상 및 치료에 대한 고찰. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:14-21.
18. 염호기, 송영수, 최수진, 이봉춘, 김동순. 다제내성 결핵의 치료성적. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:862-70.
19. 김원동. 폐결핵의 재치료. 결핵 및 호흡기질환 1998;45:255-8.
-