

2003~2005년도 민간 병의원 신환자에서 분리된 결핵균의 항결핵약제 내성률

¹대한결핵협회 결핵연구원, ²부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실, ³한양대학교 의과대학 내과학교실
박영길¹, 박윤성¹, 배정임¹, 김희진¹, 류우진¹, 장철훈^{1,2}, 이희경³

Drug Resistance Rate of New Pulmonary Tuberculosis Patients Treated from the Private Sector in 2003 ~ 2005

Young Kil Park, Ph.D.¹, Yoon Sung Park, MPh¹, Jeong Ym Bai, MPh¹, Hee Jin Kim, M.D.¹, Woo Jin Lew, M.D.¹, Chul Hun Chang, M.D.^{1,2}, Hee Kyung Lee, M.D.³

¹Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Seoul, ²Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, ³Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Surveillance of TB drug resistance (DR) is essential for providing information on the magnitude and trends in resistance, for developing treatment guidelines and for monitoring the effect of interventions. Up to now national surveys of drug resistance of *M. tuberculosis* have been conducted four times since 1994 among patients registered at health centers. The purpose of this study is to estimate the prevalence of primary drug resistance among new cases identified in private sector, and to compare it with the previous national drug resistance surveys.

Methods: The study collected results of drug susceptibility testing (DST) performed at the Korean Institute of Tuberculosis by the request of private sector from January 2003 to December 2005, and then finally selected new cases for the analysis from the database of Korean TB Surveillance (KTBS) by matching patients' name and social identification numbers.

Results: Of the 5,132 new patients included in the study, 689 (13.4%) patients were found to have drug resistance at least one drug, 530 patients (10.3%) were isoniazid resistant, 195 patients (3.8%) were multi-drug resistant (MDR), and 21 patients (0.4%) were extensively drug resistant (XDR). The rate of drug resistance tended to decrease annually but it was not statistically significant. When compared with previous national DR surveys in 2003 and in 2004 respectively, they were not significantly different.

Conclusion: The prevalence of DR among new cases managed in the private sector did not show significant difference from that of new patients registered in the public sector in the same year. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:87-94)

Key Words: New pulmonary tuberculosis patients, Drug resistance rate, Private sector

서론

항결핵 약제 내성률 크거나 그 추세의 관찰은 한 국가의 결핵관리사업의 성과를 평가하는데, 특히 환자 치료 사업의 효과를 평가하는데 있어서 가장 중요한 역학적 지표

중의 하나이다. 그동안 우리나라는 1965년부터 1995년까지 5년 간격으로 전국실태조사를 실시하였으며, 이 중 배양 양성인 검체에 대하여 약제감수성 검사를 실시하였다. 그 결과를 보면, 과거 치료력이 없는 환자에서의 약제 내성률은 1965년 26.2%, 1970년 26.4%, 1975년 27.3%, 1980년 23.8%, 1985년 19.0%, 1990년 15.4%, 1995년 5.8%이었다¹. 이후 세계보건기구(WHO)/세계항결핵 및 호흡기질환 연맹(IUATLD)의 약제 내성률 조사의 표준 지침서에 따라 보건소 등록 환자를 대상으로 1994년, 1999년, 2003년 그리고 2004년 약제 내성률 조사를 실시하였다². 이 당시 과거 치료력이 없는 신환자의 약제 내성률을 보면, 1994년 11.3%, 1999년 10.9%, 2003년 12.8%, 2004년 12.8%이었다.

이 논문은 국제결핵연구센터(ITRC-core-2006-001) 및 질병관리본부 학술연구용역사업(과제번호: 2007-E00128-00)으로 수행함.

Address for correspondence: Woo Jin Lew, M.D.

Korean Institute of Tuberculosis, 14, Wumyeon-dong, Seocho-gu, Seoul 137-900, Korea

Phone: 82-2-572-0709, Fax: 82-2-573-1914

E-mail: wjlew@hanmail.net

Received: Jan. 14, 2008

Accepted: Jan. 31, 2008

한편, 1995년도 전국결핵실태 조사 당시 결핵 환자들의 치료 장소를 보면 보건소와 민간병원이 50 : 50으로 환자를 양분하고 있었다. 그러나 2000년부터 시행된 결핵감시체계를 통하여 신고되는 신환자의 비율을 보면, 2001년도에는 54%였으나 2006년도에는 약 75% 정도로 민간병원에서 진료받는 결핵환자의 비중이 점점 더 커지는 추세를 보이고 있다³. 이처럼 변화하는 상황에서 보건소 등 록 환자만을 대상으로 한 결핵약제 내성률 조사의 대표성에 대한 논란이 있어서 민간병원 결핵환자에 대한 약제 내성률 조사의 필요성이 제기되어 왔다. 현재까지 일부 대학 병원급 병원의 환자를 대상으로 약제내성률 결과를 발표한 자료는 있지만^{4,8}, 민간의료부문 전체의 대표성 있는 환자를 대상으로 약제 내성률을 조사한 자료는 없었다. 결핵연구원은 민간의료부문에서 실시하고 있는 전체 약제내성 검사의 약 70% 정도를 담당하고 있어 자료의 대표성이 있으며, 또한 국내 검사기관 중 유일하게 1994년부터 세계보건기구로부터 국제표준검사소(SupraNational Reference Laboratory)로 지정받았고⁹ 매년 국제기관을 통하여 외부의 정도관리를 받고 있어 약제감수성 검사 결과에 대하여 국제적인 신뢰성도 유지하고 있다. 이에 본 연구는 결핵연구원에 의뢰된 민간병원 환자의 결핵균 감수성검사 결과와 결핵감시체계에 신고된 민간의료부문의 결핵환자의 정보를 연계하여 민간병원에 등록된 신환자의 결핵 내성률에 대한 조사를 실시하게 되었다.

대상 및 방법

본 연구의 대상 기간인 2003년부터 2005년 사이에는 결핵연구원에서 총 11가지 항결핵약제(이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 스트렙토마이신, 에탐부톨, 카나마이신, 카프레오마이신, 시클로세린, 파스, 오프록사신, 프로치온아미드)에 대한 감수성 검사를 시행하였기 때문에 이들 약제에 대한 내성 유무를 확인하였으며, 검사 의뢰서에 환자의 성명과 주민등록번호가 기재된 환자들만을 일차적으로 선정하였다. 한편, 약제 감수성 검사 의뢰시 환자의 과거 치료력 유무에 대한 정보를 전혀 알 수가 없기 때문에, 이들의 과거 치료력에 대한 정보를 얻기 위하여 결핵정보감시체계에 신고된 환자들 중에서, 일차적으로 선정된 환자의 이름과 주민등록번호가 동일하게 일치하면서 동시에 신환자로 신고된 환자를 본 연구의 최종적인 대상으로 선정하였다.

약제 감수성 검사가 2회 이상 여러 차례 의뢰된 경우는

치료 도중에 의뢰된 검체를 배제하기 위하여, 의뢰 날짜를 검토하여 가장 빠른 날짜의 감수성검사 결과만을 사용하였다. 그리고 본 조사 기간 내에 결핵정보감시체계에 신환자로 보고되었다 하더라도 해당 연도 이전에 이미 신고가 되어 있는 환자는 과거 치료력이 있다고 간주하여, 역시 대상자에서 제외하여 신환자에 대한 통계 신뢰도를 높이려 하였다.

약제감수성 검사는 Lowenstein-Jenson 배지를 사용하여 절대농도법으로 판정하였으며 각 약제의 판정기준 농도는 이소니아지드 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 리팜핀 40.0 $\mu\text{g/ml}$, 스트렙토마이신 10.0 $\mu\text{g/ml}$, 에탐부톨 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 카나마이신 40.0 $\mu\text{g/ml}$, 카프레오마이신 40.0 $\mu\text{g/ml}$, 시클로세린 30.0 $\mu\text{g/ml}$, 파스 1.0 $\mu\text{g/ml}$, 오프록사신 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 프로치온아미드 40.0 $\mu\text{g/ml}$ 를 사용하였고, 피라진아미드는 효소법을 사용하였다.

다제 내성(multi-drug resistance, MDR)은 최소 이소니아지드와 리팜핀 두가지 약제에 동시 내성인 경우이며, 광역 내성(extensively drug resistance, XDR)은 다제 내성에 오프록사신 내성이면서 카나마이신 또는 카프레오마이신 내성인 경우로 정의하였다. 신환자(new case)는 과거 치료력이 전혀 없거나, 항생제 치료기간이 1개월 미만인 경우를 의미하며, 일차 내성률(prevalence of primary drug resistance)은 이러한 신환자에서의 약제 내성률로 정의하며 백분율(%)로 표시하였다.

본 연구는 결핵연구원의 윤리심의위원회를 통과하였으며, 환자의 이름과 주민등록번호는 결핵감시체계의 데이터베이스에서 본 조사의 대상 환자를 선정하기 위하여만 이용하였다. 또한 본 조사는 환자의 검체를 사용한 것이 아니며, 검사의 결과 자료 기록만을 가지고 분석하였으며, 개인의 신상 자료를 문서로 만들지도 않았으며, 자료가 유출된 경우도 없었다.

자료가 통계적으로 유의한지 알아보기 위하여, SAS 9.1를 이용하여 Pearson chi-squared test 및 Cochran-armitage trend test를 실시하였고 유의수준은 5%로 하였다.

결 과

조사 대상자는 2003년도에 1,216명이었으며, 이 중에서 한 가지 이상 약제 내성인 경우는 182명으로 15.0%이었고, 다제 내성 환자는 53명으로 4.4%였다. 2004년도에는 1,579명이 조사대상이었고 그 중에서 208명(13.2%)이 내성으로 나타났으며, 다제 내성은 58명으로 3.7%이었

Table 1. Anti-tuberculosis drug resistance by year

Year	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	p value	Total (%)
Cases	1,216	1,579	2,337		5,132
Any resistance	182 (15.0)	208 (13.2)	299 (12.8)	0.1850	689 (13.4)
MDR-TB	53 (4.4)	58 (3.7)	84 (3.6)	0.5022	195 (3.8)
XDR-TB	6 (0.5)	8 (0.5)	7 (0.3)	0.5301	21 (0.4)
Pan-susceptible	1,034 (85.0)	1,371 (86.8)	2,038 (87.2)	0.1850	4,443 (86.6)

MDR-TB: multi-drug resistant tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

Table 2. Resistance rate of each anti-tuberculosis drug by year

Year	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	p value	Total (%)
Cases	1,216	1,579	2,337		5,132
INH+	141 (11.6)	159 (10.1)	230 (9.8)	0.1321	530 (10.3)
RMP+	66 (5.4)	71 (4.5)	94 (4.0)	0.1375	231 (4.5)
EMB+	52 (4.3)	54 (3.4)	73 (3.1)	0.1866	179 (3.5)
PZA+	46 (3.8)	44 (2.8)	56 (2.4)	0.0583	146 (2.8)
SM+	28 (2.3)	63 (4.0)	59 (2.5)	0.0126	150 (2.9)
KM+	12 (1.0)	12 (0.8)	17 (0.7)	0.6941	41 (0.8)
CPM+	10 (0.8)	6 (0.4)	15 (0.6)	0.3130	31 (0.6)
PTH+	9 (0.7)	7 (0.4)	14 (0.6)	0.5912	30 (0.6)
PAS+	14 (1.2)	20 (1.3)	39 (1.7)	0.4029	73 (1.4)
CS+	5 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.1)	0.1102	9 (0.2)
OFX+	20 (1.6)	25 (1.6)	28 (1.2)	0.4541	73 (1.4)

INH: isoniazid; RMP: rifampin; EMB: ethambutol; PZA: pyrazinamide; SM: streptomycin; KM: kanamycin; CPM: capromycin; PTH: prothionamide; CS: cycloserine; OFX: ofloxacin.

다. 2005년도에는 2,337명이 조사 대상이었으며, 그 중 299명(12.8%)이 약제 내성이었으며, 84명(3.6%)은 다제 내성이었다. 각 년도별 약제 내성률은 2003년의 15.0%에서 2005년에는 12.8%로 감소하는 모습을 보여주었으나 Cochran-amitge trend test 분석결과 감소하는 경향이 있다고 할 수 없었다. 다제 내성률도 2003년도 4.4%에서 2005년도 3.6%로 감소경향이 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.5022$, Table 1). 광역 내성환자는 3년간 총 21명(0.4%)이었다. 광역 내성률 역시 2003년도 0.5%, 2004년도 0.5%, 2005년도 0.3%로 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다($p=0.5301$, Table 1).

2003년부터 2005년간 조사대상자 5,132명 중에서 약제별 내성률은 이소니아지드가 10.3%로서 가장 높게 나타났으며, 리팜핀이 4.5%로 나타났다. 에탐부톨은 3.5%이었고, 피라진아미드와 스트렙토마이신이 각각 2.8%, 2.9%이었으며, 오프록사신, 프로치온아미드, 파스가 각각 1.4%를 나타냈다. 카나마이신과 카프레오마이신은 0.6%를 나타냈다. 시클로세린은 0.2%로서 가장 낮은 내성률을 보였

다(Table 2).

조사 대상 결핵환자 5,132명중 남녀 성비로는 남성이 3,081명으로 60.0%이었고, 여성은 2,051명 40.0%로서 남녀 성별 결핵환자 수는 남성이 여성보다 높았으나, 성별 내성률에서는 남성 환자의 13.9%가 내성균을 가지고 있었고, 여성 환자의 12.7%가 내성균을 가지고 있어서 남녀별 내성률 차이는 없었다($p>0.05$).

연령별로 내성률을 비교해 보았을 때 10대 환자 내성률이 9.6%로 가장 낮았으며, 20대에서는 12.6%, 30대에서 60대까지 14~16%의 내성률을 보여 증가하는 추세를 보이고 있으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. 70대 이상에서는 감소하여 11.4%의 내성률을 보이고 있었다(Table 3).

다제 내성률을 연령별로 보면, 10대에서 3.4%, 20대에서 4.3%, 30대에서 5.3%로 가장 높았고, 40대에서는 3.9%, 50대에서는 3.5%, 60대에서는 4.3%, 70대에서는 1.4%로 가장 낮았다(Table 4). 특히 70대에서 다제내성률이 낮게 나타났는데, 이소니아지드 내성률에서는 70대가

Table 3. Any drug resistance rate by age

Year	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	p value	Total (%)
≤19	2/36 (5.6)	3/43 (7.0)	9/67 (13.4)	0.4166	14/146 (9.6)
20~29	36/246 (14.6)	37/307 (12.1)	54/454 (11.9)	0.5455	127/1007 (12.6)
30~39	35/233 (15.0)	42/309 (13.6)	60/434 (13.8)	0.8807	137/976 (14.0)
40~49	37/217 (17.1)	39/265 (14.7)	44/401 (11.0)	0.0890	120/883 (13.6)
50~59	30/153 (19.6)	25/188 (13.3)	44/287 (15.3)	0.2720	99/628 (15.8)
60~69	24/144 (16.7)	30/205 (14.6)	39/276 (14.1)	0.7807	93/625 (14.9)
≥70	18/187 (9.6)	32/262 (12.2)	49/418 (11.7)	0.6716	99/867 (11.4)

Table 4. Multi-drug resistance rate by age

Year	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	p value	Total (%)
≤19	0/36 (0)	2/43 (4.7)	3/67 (4.5)	0.6008	5/146 (3.4)
20~29	12/246 (4.9)	12/307 (3.9)	19/454 (4.2)	0.8485	43/1007 (4.3)
30~39	11/233 (4.7)	16/309 (5.2)	25/434 (5.8)	0.8416	52/976 (5.3)
40~49	13/217 (6.0)	10/265 (3.8)	11/401 (2.7)	0.1342	34/883 (3.9)
50~59	8/153 (5.2)	5/188 (2.7)	9/287 (3.1)	0.3767	22/628 (3.5)
60~69	8/144 (5.6)	8/205 (3.9)	11/276 (4.0)	0.7071	27/625 (4.3)
≥70	1/187 (0.5)	5/262 (1.9)	6/418 (1.4)	0.4667	12/867 (1.4)

Table 5. The distribution of new TB patients by public and private sector

Year	2003				2004			
	Public*		Private/KIT		Public*		Private/KIT	
Age group	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
All ages	1,348		1,216		2,636		1,579	
≤19	87 (6.5)	5.2~7.8	36 (3.0)	2.0~4.0	190 (7.2)	6.2~8.2	43 (2.7)	1.9~3.5
20~29	298 (22.1)	19.9~24.3	246 (20.2)	17.9~22.5	602 (22.8)	21.2~24.4	307 (19.4)	17.4~21.4
30~39	238 (17.7)	15.7~19.7	233 (19.2)	17.0~21.4	540 (20.5)	19.0~22.0	309 (19.6)	17.6~21.6
40~49	272 (20.2)	18.1~22.3	217 (17.8)	15.7~19.9	463 (17.6)	16.1~19.1	265 (16.8)	15.0~18.6
50~59	136 (10.1)	8.5~11.7	153 (12.6)	10.7~14.4	300 (11.4)	10.2~12.6	188 (11.9)	10.3~13.5
60~69	159 (11.8)	10.1~13.5	144 (11.8)	10.0~13.6	263 (10.0)	8.9~11.1	205 (13.0)	11.3~14.7
≥70	158 (11.7)	10.0~13.4	187 (15.4)	13.4~17.4	278 (10.5)	9.3~11.7	262 (16.6)	14.8~18.4

*data from reference 2.

다른 연령대와 별 차이가 없었지만 리팜핀 내성률에서는 70대에서 다른 연령대와 차이가 현저하게 낮아 결국 다제 내성률이 낮아진 것으로 나타났다.

보건소 등록 환자를 대상으로 한 기존의 약제내성률을, 2003년, 2004년도의 발표된 자료를 사용하여 서로 비교 분석하여 민간병의원 환자의 내성률과 통계적 차이가 있는지를 검증하였다. 그러나 연구 대상으로 선정된 환자의 연령 구성비나 전체 약제내성률, 그리고 다제 내성률도 두 군 간에 통계적으로 의미있을 정도의 차이는 보이지

않았다(Table 5-7).

고 찰

전국 결핵실태조사는 기본적으로 결핵환자의 약제 내성률이 아니라 결핵 유병률을 파악하기 위한 표본 조사로 설계되었기 때문에, 실태조사에서 발견된 결핵 환자의 검체를 사용한 약제 내성률 결과는 그 표본의 크기가 작아서 통계적으로 적합하지 않은 면이 있었다. 예를 들면 1995

Table 6. The distribution of any drug resistance by public and private sector

Year	2003				2004			
Sector	Public*		Private/ KIT		Public*		Private/ KIT	
Age group	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
All ages	172 (12.8)	11.0~15.0	182 (15.0)	13.0~17.0	338 (12.8)	11.5~14.1	208 (13.2)	11.5~14.8
≤19	9 (10.3)	3.9~16.7	2 (5.6)	0.0~13.0	17 (8.9)	4.9~13.0	3 (7.0)	0.0~14.6
20~29	47 (15.8)	11.6~19.9	36 (14.6)	10.2~19.1	86 (14.3)	11.5~17.1	37 (12.1)	8.4~15.7
30~39	33 (13.9)	9.5~18.3	35 (15.0)	10.4~19.6	65 (12.0)	9.3~14.8	42 (13.6)	9.7~17.4
40~49	35 (12.9)	8.9~16.8	37 (17.1)	12.4~22.1	56 (12.1)	9.1~15.1	39 (14.7)	10.5~19.0
50~59	16 (11.8)	6.3~17.2	30 (19.6)	13.3~25.9	49 (16.3)	12.2~20.5	25 (13.3)	8.4~18.2
60~69	20 (12.6)	7.4~17.7	24 (16.7)	10.6~22.8	28 (10.6)	6.9~14.4	30 (14.6)	9.8~19.5
≥70	12 (7.6)	3.5~11.7	18 (9.6)	5.4~13.9	37 (13.3)	9.3~17.3	32 (12.2)	8.2~16.2

*data from reference 2.

Table 7. The distribution of multi-drug resistance by public and private sector

Year	2003				2004			
Sector	Public*		Private/ KIT		Public*		Private/ KIT	
Age group	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
All ages	32 (2.4)	1.6~3.2	53 (4.4)	3.2~5.5	71 (2.7)	2.1~3.3	58 (3.7)	2.7~4.6
≤19	2 (2.3)	0.0~5.4	0 (0.0)	—	4 (2.1)	0.1~4.1	2 (4.7)	0.0~10.9
20~29	9 (3.0)	1.1~5.0	12 (4.9)	2.2~7.6	30 (5.0)	3.2~6.7	12 (3.9)	1.7~6.1
30~39	6 (2.5)	0.5~4.5	11 (4.7)	2.0~7.4	15 (2.8)	1.4~4.2	16 (5.2)	2.7~7.6
40~49	6 (2.2)	0.5~4.0	13 (6.0)	2.8~9.1	7 (1.5)	0.4~2.6	10 (3.8)	1.5~6.1
50~59	2 (1.5)	0.0~3.5	8 (5.2)	1.7~8.8	10 (3.3)	1.3~5.4	5 (2.7)	0.4~5.0
60~69	4 (2.5)	0.1~4.9	8 (5.6)	1.8~9.3	2 (0.8)	0.0~1.8	8 (3.9)	1.3~6.6
≥70	3 (1.9)	0.0~4.0	1 (0.5)	0.0~1.6	3 (1.1)	0.0~2.3	5 (1.9)	0.3~3.6

*data from reference 2.

년 실태조사에서 약제내성률을 조사하기 위한 환자의 검체는 103개에 불과하였다¹. 이에 반하여 보건소 등록 환자를 대상으로 조사한 약제 내성률 조사는 환자 검체의 수가 1,200~2,300여개 정도이고 또한 조사 방법이 국제적인 지침에 맞추어 시행되었기 때문에 통계적인 정확성과 그 신뢰성을 높일 수 있었다¹⁰. 또한 보건소 등록 환자는 잘 훈련되고 경험 많은 보건요원에 의해서 치료 전에 과거 치료력을 상세하게 조사할 수 있어서 상대적으로 일차내성률을 정확하게 파악할 수 있는 장점이 있었다.

한편, 현재까지 일부 민간 병원에서 조사한 약제 내성률 결과를 우리나라의 대표성 있는 내성률 자료로 간주하기에는 다음과 같은 문제점들이 내포되어 있을 수 있다. 첫째, 환자의 과거 치료력이 정확하게 조사되지 않을 수가 있다. 일부 민간 병의원에서는 과거 치료력의 유무와는 상관없이 그 병의원에 처음으로 등록번호를 부여받은 환

자를 신환자로 잘못 분류(misclassification)하는 경우들이 있으며, 특히 후향적으로 의무 기록에만 의존해서 조사한 연구들은 과거 치료력을 환자로부터 정확히 다시 확인할 수가 없기 때문에 일차내성률이 상대적으로 과대평가되어 높게 나타날 가능성이 있다. 둘째, 보건소에서 신환자로 치료하는 도중에 약제 내성이 있음을 확인한 후에는 (특히 리팜핀 내성) 결핵 전문병의원이나 대학병원으로 치료 장소를 옮기도록 권하고 있다. 따라서 이러한 환자를 '전입(tranfer-in)'으로 제외시키지 않고 '신환자(new case)'로 분류하여 내성률 조사의 대상자에 포함시킬 경우 그 병원에서 발표한 일차 약제 내성률(primary DR)은 상대적으로 높을 수 밖에 없다. 실제로 일부 병원에서 발표한 자료에 의하면 이소니아지드 일차 내성률이 24%, 일차 다제 내성률이 7% 정도로까지 매우 높은 수치를 보이고 있다⁴⁷. 그러나 이러한 병원에서도 외부에서 전입된 내

성 환자를 제외하고 그 병원에서 처음으로 진단된 신환자들만을 대상으로 약제 내성률 조사를 한다면, 보건소 등록 신환자를 대상으로 조사한 일차 내성률과는 이론적으로 통계적 차이가 없을 것이다. 왜냐하면 환자는 결핵으로 처음 진단 받는 시점에 본인의 약제내성 유무를 알 수가 없으며, 그렇게 모르는 상태에서 약제 내성이 있는 환자들이 상대적으로 보건소보다 민간병원을 선호한다고 볼 수가 없기 때문이다.

민간병원의 환자를 무작위로 대표성 있게 표본을 선정하여 그 환자들의 약제내성률을 조사하기 보다는, 약제 내성 유무는 결국 검사실에서 알 수가 있으므로 모든 검사실 자료를 이용할 수만 있다면 보다 간편하게 효율적으로 내성률을 조사할 수가 있을 것이다. 그러나 현재 우리나라에는 결핵연구원을 포함하여 7개 기관(3개의 상업적 검사소 포함)에서만 약제감수성 검사를 시행하고 있지만 결핵연구원 검사실만 국제기관으로부터 정도 관리를 받고 있어서 나머지 기관들의 검사 결과를 연구 조사에 이용할 수가 없는 문제점이 있다. 한편, 결핵연구원이 민간의료부문의 약제감수성 검사를 70% 정도 의뢰받고 있어서 자료의 대표성은 충분하다고 본다. 그럼에도 본 조사는 검사실 자료를 이용한 첫 번째 약제내성률 조사이지만 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 우선적으로 환자의 과거 치료력 유무를 직접적으로 환자와의 면담을 통하여 확인할 수가 없었으며, 환자의 성명과 주민등록번호가 동시에 기재된 검체만이 대상자로 선정하는 제한점이 있었다. 그 이유는 결핵감시체계의 데이터베이스로부터 환자의 성명과 주민등록번호를 이용하여 과거 치료력 유무를 확인하기 위해서였다. 두 번째로 약제 내성률 조사는 일반적으로 항생제로 치료를 시작하기 직전에 약제감수성 검사를 실시하는 것이 원칙인데, 검사실에서는 의뢰하는 병원에서 사전에 미리 정보를 주지 않는 한, 의뢰된 환자의 검체가 치료 직전의 것인지 혹은 치료 도중의 것인지 알 수가 없는 어려움을 가지고 있다. 실제 임상에서는 치료 도중에 균음전이 되지 않을 때 약제 내성의 발현으로 인한 치료 실패를 확인하기 위하여 약제 내성 검사를 의뢰하는 경우가 있으며 이러한 경우의 약제 내성까지 조사 결과에 포함되는 경우는 실제 약제 내성률보다 과장되어 나타나게 된다. 따라서 본 연구에서는 약제 내성률 조사의 신뢰도를 높이기 위하여 동일한 환자가 반복적으로 약제 감수성 검사를 의뢰한 경우는 날짜 상으로 첫 검사 결과만을 이용하였고, 과거 치료력은 결핵정보감시체계의 데이터베이스를 확인하여 조사 기간 이전에 보고된 적이 있는

환자는 신환자에서 제외하여 가능한 정확한 자료에 근거하고자 하였다.

기존에 발표된 보건소 등록환자의 2003년, 2004년 내성률 자료²와 본 조사의 결과와 비교하여 보면 최소 한가지 약제의 내성률이 각각 12.8%, 12.8%, 다제 내성률이 각각 2.4%, 2.7%로 보건소 등록환자를 대상으로 조사한 결과보다 다소 높지만 통계적인 의미는 없었다(Table 6, 7). 민간 병의원 등록 환자의 약제 내성률이 보건소 환자에서의 내성률 보다 다소 높을 수 있는 이유로는 여러 가지 원인이 있을 수 있다. 현재 결핵관리 지침 상에 신환자가 특히 리팜핀에 내성인 경우는 치료 도중이라도 가능한 전문치료기관으로 의뢰토록 권고하고 있다¹¹. 즉 리팜핀 내성인 환자는 대부분 다제 내성일 가능성이 높고¹² 이들이 민간의료부문의 전문치료기관으로 이전되면, 치료 기관에서는 결핵정보감시체계에 신고할 때 ‘전입자’로 신고하지 않고 ‘신환자’로 신고하는 경우들이 있다. 또한 등록 당시 환자의 과거 치료력을 자세히 확인하지 않는 경우도 있고, 신환자가 아닌데도 신환자로 잘못 신고하는 예들이 매년 3% 정도가 된다. 실제로 이러한 경우들이 있음을 본 조사과정에서도 확인할 수 있었다. 처음 결핵감시체계에서 신환자이며 과거력이 없다고 신고된 환자를 선택하였을 때, 2003년도 1,255명, 2004년도 1,651명, 2005년도 2,466명 등 총 5,372명이었다. 그러나 조사의 정확도를 높이기 위하여 결핵감시체계에 해당 연도 이전에 신고되었던 환자를 재조사하여 제외하였더니 2003년도 1,216명, 2004년도 1,579명, 2005년도 2,337명 등 총 5,132명으로서 240명이 줄었다. 연도별로 보면 2003년도 39명, 2004년도 72명, 2005년도 129명이 줄었다. 내성률에서도 감소한 비율을 보면 2003년도 0.9%, 2004년도 1.0%, 2005년도 1.3%이었으며, 다제 내성률은 2003년도 0.5%, 2004년도 0.8%, 2005년도 1.1%로 각각 감소하였다. 이와 같은 현상은 환자가 의도적으로 과거 치료력을 숨기거나 불성실하게 정확한 정보를 주지 않는 경우도 있지만 의료인의 무관심 혹은 진료 시간의 부족으로 인한 부정확한 과거 치료력 조사, 또는 환자 분류의 잘못 등에도 기인한다. 본 조사는 검사실에서 환자의 과거 치료력을 알 수가 없기 때문에 치료력에 대한 정보를 결핵감시체계와 연계하여 알아냈지만, 검사 의뢰시 과거 치료력에 대한 정보, 치료 전 혹은 치료 도중의 가검물인지에 대한 정확한 정보, 그리고 약제 감수성 검사를 시행하는 검사실에 대하여 국제표준에 합당한 정도관리 체계 구축 등 이러한 세가지 조건이 만족스럽게 제공된다면, 검사실 자료만을 이용하여 약제내성률

의 정도와 그 추세를 보다 간편하면서도 정확하게 관찰할 수가 있을 것이다.

본 조사에서 나타난 광역 내성환자는 병의원 결핵 신환자 중에서 3년간 5,132명중에서 21명으로 0.4%로 나타났다. 퀴놀론계 항생제 중 오프록사신 약제에 대한 내성이 가장 높기 때문에 광역 내성률은 이 보다 더 높지 않을 것으로 추정한다. 한편, 우리나라 광역 내성률이 1.7%로 발표되어 있으나¹³, 이것은 신환자와 과거 치료력이 있는 환자를 포함한 전 결핵 환자의 결과이며, 또한 동일한 환자가 서로 다른 시점에 의뢰한 검사 결과들도 중복되어 포함된 자료에 근거하고 있어서 실제보다는 과장되어 있다고 본다. 최근에 발표된 Choi 등⁸의 전향적 연구 자료에서는, 신환자에서 약제내성률이 11.7%, 다제 내성률이 3.9%, 광역 내성률이 0.8%로 나타났는데, 본 조사의 결과 약제내성률 13.4%, 다제 내성률 3.8%, 광역 내성률 0.4%와 결과는 비슷하였다.

연령대별 약제 내성률에서는 통계적으로 의미는 없지만 연령이 낮을수록 내성률이 낮아지는 이유는 전반적으로 연간결핵감염위험률이 줄어들면서 젊은 연령층에서의 새로운 감염(new infection)이 따라서 감소하기 때문일 것으로 추정된다. 다제 내성률에서는 70대가 현저하게 낮았는데, 그 이유로는 70대 환자에서 리팜핀 내성률이 다른 연령대보다 낮게 나타났기 때문이었다. 리팜핀은 우리나라에서 1970년대 중반이후로 사용되어 왔으므로 이들이 젊었을 시절에는 리팜핀 내성균에 의한 감염이 거의 없었을 것이고, 따라서 이들에서의 재활성화에 의한 결핵의 발생에서는 리팜핀 내성률이 낮을 수 밖에 없을 것이다.

본 조사에서 나타난 일반병의원에 등록된 환자의 항결핵 약제내성률은 처음으로 시도된 자료로서, 그동안 보건소 등록환자 대상으로만 실시하였던 내성률 조사와 큰 차이가 없음을 발견하였으며, 향후에 검사실을 통한 우리나라의 약제 내성률을 파악하고 관찰할 수 있는 체계를 갖추어야 할 것이다.

요 약

연구배경: 항결핵 약제내성률은 국가결핵관리 사업을 평가하는 중요한 지표 중 하나이다. 최근 보건소보다 민간 병의원에서 신고되는 결핵 신환자가 증가하는 추세에서, 이들을 대상으로 초회(일차) 내성률을 조사하고자 하였다.

방 법: 2003년에서 2005년까지 민간병의원에서 결핵연 구원에 약제감수성 검사를 의뢰한 환자와 결핵감시체계

에 신고된 환자 중에서 성명과 주민등록번호가 일치하는 결핵 신환자를 선정하여 그 약제감수성 검사 결과를 조사 하였다.

결 과: 3년간 조사 대상자는 5,132명이었고 이 중 내성 환자는 689명으로 13.4%이었고, 다제 내성환자는 195명으로 3.8%이었으며, 광역 내성환자는 21명으로 0.4%이었다. 항결핵 약제 내성률이나 다제내성률에 있어서 3년간 통계적으로 유의할만한 내성률의 증감현상은 없었다. 약제별 내성에서는 이소니아지드 내성은 10.3%, 리팜핀 내성은 4.5%이었다. 결핵환자의 남녀 성비에 따른 차이는 남자가 60%, 여성은 40%로 있었지만, 성비에 따른 내성률의 차이는 없었다. 연령대 별로는 20대에서 19.6%로 가장 높았으며, 연령별 내성률은 50대에서 15.8%로 가장 높았고, 10대에서 9.6%로 가장 낮았다. 다제 내성률은 30대에서 5.3%로 가장 높았으며, 70대에서 1.4%로 가장 낮았다.

결 론: 본 조사는 민간병의원 환자를 대상으로 검사실 자료를 이용한 최초의 항결핵 약제내성률 조사이며, 보건소 환자를 대상으로 실시한 약제내성률 조사 결과와 통계학적인 유의성을 보이지는 않았다.

참 고 문 헌

1. Ministry of Health & Welfare, Korean National Tuberculosis Association, Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. Seoul: Korean Institute of Tuberculosis; 1996.
2. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-6.
3. Korea Center for Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea (Based on Korean Tuberculosis Surveillance System), 2006. Seoul: Korean Institute of Tuberculosis; 2007.
4. Kim JH, Kim JH, Jang TW, Jung MH. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in Kosin Medical Center. *Tuber Respir Dis* 1995;42:831-7.
5. Kim SY, Jeong SS, Kim KW, Shin KS, Park SG, Kim AK, et al. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a tertiary referral hospital in Korea. *Korean J Intern Med* 1999;14:27-31.
6. Lee JH, Chang JH. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a tertiary referral teaching hospital of Korea. *Korean J Intern Med* 2001;16:173-9.
7. Kim DK, Kim MO, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, et al. The prevalence and risk factors of drug re-

- sistance pulmonary tuberculosis investigated at one university hospital in Seoul. *Tuber Respir Dis* 2005; 58:243-7.
8. Choi JC, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim HJ, Kwon OJ, et al. Drug resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* at a private referral center in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:677-81.
 9. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.3: The WHO/ IUATLD global project on Anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999-2002. Geneva: World Health Organization; 2004.
 10. WHO Geneva/ IUATLD Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:72-89.
 11. Korea Center for Disease Control & Prevention. Tuberculosis. Seoul: Korea Center for Disease Control & Prevention; 2007.
 12. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
 13. Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380-7.
-