

Mycobacterium avium Complex (MAC) 폐질환의 치료성적

¹성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, ²방사선과, ³진단검사의학과, ⁴대한결핵협회 결핵연구원
고원중¹, 권오정¹, 강은혜¹, 서지영¹, 정만표¹, 김호중¹, 정명진², 김태성², 이경수², 이남용³, 박영길⁴, 배길한⁴

Treatment of *Mycobacterium avium* Complex (MAC) Pulmonary Disease

Won-Jung Koh, M.D.¹, O Jung Kwon, M.D.¹, Eun Hae Kang, M.D.¹, Gee Young Suh, M.D.¹,
Man Pyo Chung, M.D.¹, Hojoong Kim, M.D.¹, Myung Jin Chung, M.D.², Tae Sung Kim, M.D.²,
Kyung Soo Lee, M.D.², Nam Yong Lee, M.D.³, Young Kil Park, Ph.D.⁴, Gill Han Bai, Ph.D.⁴

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, ²Radiology, and ³Laboratory Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, ⁴Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Seoul, Korea

Background : There has been a gradual increase in the number of newly diagnosed cases of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease. However, the optimal therapeutic regimen for the disease has not yet established and there is no report about the treatment outcome of MAC pulmonary disease in Korea. This study examined the effect of clarithromycin-based regimen in patients with pulmonary MAC disease without a HIV infection.

Materials and Methods : Fifty-six patients with pulmonary MAC disease were diagnosed according to the American Thoracic Society criteria from January 2000 to December 2003 at this hospital. Of these patients, 15 were treated with clarithromycin, rifampin, and ethambutol for more than 6 months, together with streptomycin initially (first 6 months) in 8 patients.

Results : Six months after the treatment, the sputum cultures converted from positive to negative in 8 patients (53%) and the radiological findings improved in 10 (67%). At 12 months 4 patients (44%) achieved sputum negative conversion and 6 patients out of 9 patients (67%) who were treated for more than 12 months showed radiological improvement. Overall, the sputum findings converted to negative in nine patients (60%) who underwent medical treatment. A pulmonary resection was successfully performed in one patient. Only one patient discontinued the treatment due to side effects such as gastrointestinal intolerance and optic neuritis.

Conclusion : A combined regimen containing clarithromycin is relatively safe and tolerable even in the elderly outpatients. However, the results of this combined chemotherapy were unsatisfactory and new companion drugs for MAC pulmonary disease are needed. A resection may be considered for localized disease. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:234-241)

Key words : Atypical mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, Lung diseases, Treatment, Korea.

서 론

*Mycobacterium avium*과 *M. intracellulare* 두 가지
균종으로 이루어진 *M. avium* complex(MAC)는 우리

나라를 포함하여 전세계적으로 비결핵 항산균(non-tuberculous mycobacteria, NTM) 폐질환의 가장 흔한 원인균이다¹⁻⁵.

MAC 폐질환의 치료는 과거부터 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등의 병합치료가 시도되었지만 치료효율이 낮고 재발률도 높았다¹. 1990년대 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 치료에 사용되기 시작하면서 초기 연구들은 객담 균 음전율을 80-90%까지 보고할 정도로 내과적 치료성적이 높아졌다^{6,7}. 이를 바탕으로 미국흉부학회(American Thoracic Society)는 1997년 MAC 폐질환의 치료에 clarithromycin 또는 azithromycin, rifampin 또는 rifabutin 그리고 ethambutol 등 최소한 세 가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하고, 진행

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (00-PJ1-PG1-CH03-0001)

Address for correspondence : **O Jung Kwon, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Republic
of Korea.

Phone : (822) 3410-3429 Fax : (822) 3410-3849

E-mail : ojkwon@smc.samsung.co.kr

Received : Apr. 21. 2004.

Accepted : Jul. 7. 2004.

된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월간 streptomycin 근주를 고려해야 한다고 하였다¹. 하지만 최근 발표된 연구에서는 새로운 macrolide를 중심으로 한 치료를 시행하여도 균 음전율이 50-70%로 낮게 보고되고 있다⁸⁻¹⁰. 만약 내과적 치료에도 불구하고 균음전에 실패하거나, 약제 부작용 등으로 투약을 계속할 수 없으면서 폐병변이 국한되어 있는 일부 환자들에서는 폐절제술을 보조적으로 사용할 수 있다¹².

국내에서는 현재까지 MAC 폐질환의 임상적 특징에 대한 일부 보고¹¹가 있을 뿐, 아직까지 MAC 폐질환에 대한 치료경험이 충분치 않으며 그 치료성적에 대해서는 아직까지 보고가 없었다. 본 연구는 6개월 이상 clarithromycin이 포함된 병합 항생제 치료를 받은 MAC 폐질환 환자를 대상으로 하여 단기치료성적을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2003년 12월까지 삼성서울병원 호흡기내과에서 진단된 MAC 폐질환 환자는 모두 56명이었고, 이 환자들은 1997년 미국흉부학회의 임상적, 방사선학적, 미생물학적 진단기준¹을 모두 만족하였다. 이 중 clarithromycin이 포함된 병합 항생제 치료를 시행한 환자는 22명으로 이 중 6개월 이상 치료를 받았고, 8개월 이상 추적관찰이 이루어져 치료 6개월 후 객담 배양 결과를 확인할 수 있었던 환자 15명을 대상으로 하여 후향적으로 의무기록과 방사선학적 소견을 분석하였다. MAC 폐질환으로 진단한 후 항생제 치료를 받지 않은 환자들은 증상이 경미하여 외래에서 객담 검사와 방사선촬영을 정기적으로 시행하며 추적관찰하고 있거나, 폐암 등 악성종양이 동반되어 MAC 폐질환에 대한 치료를 시행하지 않기로 결정한 환자들이었다.

2. 항산균 도말 및 배양, 균 동정 검사

항산균 도말검사는 carbol-fuchsin을 이용한 Ziehl-

Neelsen 염색법을 이용하여 정량적으로 판정하였다¹². 300 시야에서 AFB가 관찰되지 않으면 음성, 300 시야에서 AFB가 1-2개 관찰되면 trace, 100 시야에서 AFB가 1-9개 관찰되면 1+, 10 시야에서 AFB가 1-9개 관찰되면 2+, 한 시야에서 AFB가 1-9개 관찰되면 3+, 그리고 한 시야에서 AFB가 10개 이상 관찰되면 4+로 판정하였고, 1+ 이상을 도말 양성으로 정의하였다¹².

검체에서 오염균 제거를 위한 전처치는 N-acetyl-L-cystein 2% NaOH 처리법을 사용하였다. 배양검사를 위한 고체배지는 3% Ogawa 배지(대한결핵협회 결핵연구원, 서울, 대한민국)를 이용하였고, 1주일에 한번씩 배지를 관찰하여 균주의 성장여부를 확인하였고 최종적으로 8주까지 배양한 후 결과를 판정하였다.

배양된 항산균은 Mycobacterium tuberculosis Direct Test (Gen-Probe Inc, San Diego, California, USA)를 사용하여 결핵균과 NTM을 구별하였고¹², NTM 균 동정은 *rpoB* 유전자를 목표로 한 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) 방법¹³을 사용하여 대한결핵협회 결핵연구원에서 시행하였다.

3. MAC 폐질환의 치료

삼성서울병원 호흡기내과에서는 MAC 폐질환으로 진단 후 항생제 치료를 시행하기로 결정한 환자는 1997년 미국흉부학회의 치료지침¹에 따라 clarithromycin (1000 mg/d), rifampin (50 kg 미만은 450 mg/d, 50 kg 이상은 600 mg/d) 그리고 ethambutol (50 kg 미만은 800 mg/d, 50 kg 이상은 초기 2개월은 1200 mg/d 이후 800 mg/d) 등 세 가지 약제를 매일 병합 투여하고, 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 병변이 진행되었다고 판단한 환자는 초기 수개월간 streptomycin 근주를 사용하는 것을 원칙으로 하였다¹. 치료를 시작한 환자는 치료 시작 6개월까지는 1개월 간격으로 외래를 방문하여 객담 항산균 도말과 배양검사, 단순 흉부방사선촬영 그리고 일반혈액검사와 간기능 검사를 시행하였고, 치료 시작 6개월 이후에는 2개월 간격으로 외래를 방문하여 같은 검사를 시행하였다. 치료 후 6개월 간격으로 흉부전산화단층촬영을 시행하는

것을 원칙으로 하였다.

4. 의무기록과 방사선학적 소견의 평가

의무기록을 통하여 진단 시 연령과 성별, 증상, 흡연력, 과거 폐결핵 치료력, 당뇨, 악성종양, 면역저하질환, 만성폐쇄성폐질환 등의 기저질환 유무, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 항체 유무, 객담 항산균 도말과 배양검사 결과 등을 조사하였다.

단순흉부방사선촬영소견을 기준으로 하여 upper lobe cavitory form과 nodular bronchiectatic form을 구별하였다¹. 공동, 경화, 용적감소 그리고 늑막비후가 상엽에 주로 존재하는 경우는 망상결절성 음영의 존재와 상관없이 upper lobe cavitory form으로 그리고 결절성 또는 망상결절성 변화가 양측성으로 폐의 중간 이하 부분에 주된 경우는 nodular bronchiectatic form으로 분류하였다.

4. 치료성적의 평가

6개월과 12개월 내과적 치료 시점에서의 성적을 미생물학적 반응과 방사선학적 반응으로 평가하였다. 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의하였다^{7,8}. 객담 균음전은 1개월 또는 2개월 간격으로 시행한 객담 항산균 배양이 최소한 3회 이상 연속적으로 모두 음성일 때로 하였고, 균음전 시기는 균음전이 이루어진 환자에서 처음으로 객담 배양이 음성인 때로 정의하였다.

방사선학적 반응은 치료를 받기 전과 치료를 받은 후의 단순흉부방사선촬영과 흉부전산화단층촬영을 2인의 방사선과 전문의가 미생물학적 반응에 대해 알지 못하는 상태에서 합의하여 호전과 변화없음 그리고 악화로 분류하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자는 남자가 6명(40%), 여자가 9명(60%)이었

Table 1. Demographic characteristics of the 15 patients with *M. avium* complex pulmonary disease

Characteristics		Number
Sex	Male	6 (40%)
	Female	9 (60%)
Age, years	Median (range)	67 (53-87)
Smoking	Nonsmoker	10 (67%)
	Ex-smoker	3 (20%)
	Current smoker	2 (13%)
Etiology	<i>M. intracellulare</i>	12 (80%)
	<i>M. avium</i>	3 (20%)
Type	Upper lobe cavitory form	5 (27%)
	Nodular bronchiectatic form	10 (67%)

고, 연령의 중앙값은 67세(범위 53-87세)였다. 환자의 증상은 기침(15/15, 100%), 객담(14/15, 93%), 객혈(9/15, 60%), 호흡곤란(5/15, 33%) 등이었다. 흡연력은 비흡연자가 10명(67%), 과거 흡연자가 3명(20%) 그리고 진단 당시 흡연자가 2명(13%)이었다. 기저질환으로 만성폐쇄성폐질환이 2명(13%)에서 동반되어 있었고, 1명의 환자는 류마티스 관절염으로 경구용 스테로이드를 사용 중이었다. 당뇨나 악성종양 그 외 면역저하를 일으킬 질환을 가진 환자는 없었으며, 사람면역결핍바이러스 항체는 모든 환자에서 음성이었다 (Table 1).

원인균으로는 *M. intracellulare*가 12명(80%), *M. avium*이 3명(20%)이었다. 객담 도말 양성 환자가 13명(87%)이었으며, 단순흉부방사선촬영을 기준으로 하였을 때 5명(27%)의 환자는 upper lobe cavitory form, 그리고 10명(67%)은 nodular bronchiectatic form이었다 (Table 1).

7명(47%)은 MAC 폐질환으로 진단 후 치료약제를 clarithromycin 등으로 변경하기 이전 폐결핵 진단 아래 isoniazid, rifampin, ethambutol 등 항결핵치료를 중앙값 5개월(범위 3-9개월)동안 사용하였다. 이들은 치료약제 변경 전 모두 객담 균 양성이었다.

8명(53%)의 환자는 clarithromycin을 포함한 경구용 약제에 streptomycin 근육을 초기 수개월간 함께 사용하였다. 병원에 내원할 때 객담 도말 양성을 보이거나 공동을 동반하였던 환자 13명 중 clarithromycin이 포함된 약제로 치료를 변경하기 이전 isoniazid, rifampin, ethambutol 등 항결핵제를 수개월 사용하면

Table 2. Treatment response after medical treatment with the clarithromycin-based regimens

	Treatment response	Number
After 6 mo (n=15)	Microbiologic response	
	Sputum negative conversion	8/15 (53%)
	Persistent positive sputum	7/15 (47%)
	Radiographic response at chest radiography	
	Improvement	10/15 (67%)
	No change	5/10 (33%)
After 12 mo (n=9)	Aggravation	0
	Microbiologic response	
	Sputum negative conversion	4/9 (44%)
	Persistent positive sputum	5/9 (56%)
	Radiographic response at chest radiography	
	Improvement	6/9 (67%)
	No change	3/3 (33%)
	Aggravation	0

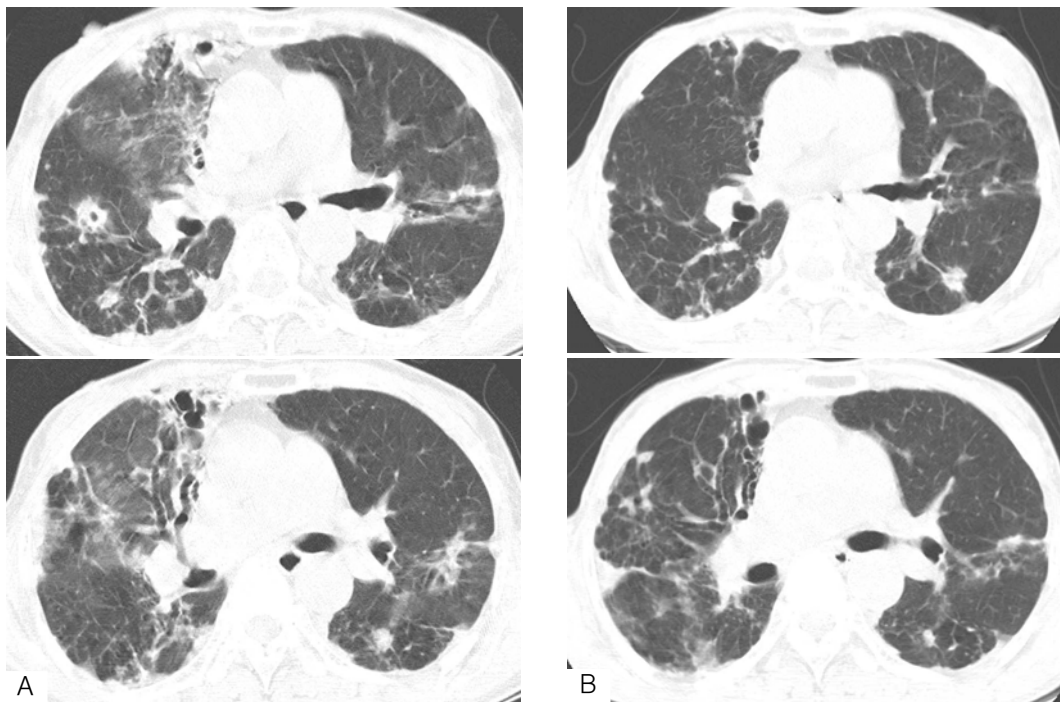


Figure 1. A 70-year-old woman with *M. intracellulare* pulmonary disease. **A.** Chest CT scans show bilateral bronchiectasis and multiple pulmonary nodules. Multiple lobular consolidation and ground-glass opacities were also noted. **B.** The chest CT scan obtained after the 12 month-treatment of clarithromycin, rifampin, and ethambutol combined with streptomycin for 6 months shows an improvement of the multiple pulmonary nodules, lobular consolidation and ground-glass opacities.

서 객담 도말이 음전되거나 방사선학적 호전을 보였던 환자 3명 그리고 거주지 인근 의료기관에서 streptomycin을 근주하기 힘들다고 호소하거나 환자 본인이 주사제 사용을 거부하였던 환자 2명 등에서는 담당 의사의 판단에 따라 streptomycin을 사용하지 않았다. 치료기간은 중앙값 17개월(범위 8-22개월)이었으

며, 15명의 환자는 현재 모두 치료 중이다.

2. 6개월 치료 후 성적

6개월 치료 후 성적은 미생물학적으로 15명의 환자 중 8명(53%)이 균음전에 성공하였고, 방사선학적으로

단순흉부방사선촬영에서 10명(67%)이 호전을 보였으며, 흉부전산화단층촬영을 시행한 13명 중 8명(62%)이 호전을 보였다. 다른 환자들은 방사선학적으로 변화가 없었으며 악화를 보인 환자는 없었다(Table 2). 1명의 *M. avium* 폐질환 환자는 6개월의 내과적 치료 후 균음전에 실패한 상황에서 폐절제술을 시행하였다¹⁴.

3. 12개월 치료 후 성적

치료기간이 12개월 미만이었던 환자 5명과 내과적 치료에 실패하여 폐절제술을 시행한 환자 1명을 제외하고, 12개월 이상 내과적 치료를 시행한 환자 9명을 대상으로 하여 분석한 12개월 후 치료성적은 미생물학적으로 4명(44%)이 균음전에 성공하였다. 3명은 6개월 치료 당시 이미 균음전이 되었던 환자이며, 나머지 1명은 치료 5개월까지 객담 배양 양성을 보이다가 6개월 치료 이후에 배양 음성을 보인 환자였다. 치료 12개월 후 9명의 환자 모두 단순흉부방사선촬영과 흉부전산화단층촬영을 시행하였고 6명(67%)에서 치료 시작 전과 비교하여 호전을 보였으며, 3명(33%)은 변화가 없었다(Table 2) (Fig. 1).

4. 균 음전 시기

전체적으로 15명의 환자 중 내과적 치료로 균 음전에 성공한 환자는 모두 9명(60%)으로 균 음전시기는 중앙값 1개월(범위 1-6개월)로 6명의 환자가 치료 1개월 이후부터, 2명의 환자는 치료 2개월 이후부터 그리고 1명의 환자가 치료 6개월 이후부터 객담 배양 음성을 유지하였다. 균 음전이 된 후 다시 객담에서 균이 양성을 보인 환자는 없었다.

5. 객담 도말 검사와 방사선학적 소견에 따른 치료 성적

객담 도말 양성 환자는 13명 중 7명(54%) 그리고 도말 음성 환자는 2명이 모두 균음전에 성공하였다. 또한 upper lobe cavitory form 환자는 5명 중 3명(60%) 그리고 nodular bronchiectatic form 환자는 10

명 중 6명(60%)이 균음전에 성공하였다.

6. 부작용

1명의 *M. intracellulare* 폐질환 환자는 14개월 치료 이후 위장관 장애와 시신경염으로 치료를 중단하였다. 그 외 다른 환자에서는 약제 용량을 줄이거나 또는 치료를 중단할만한 부작용은 발견되지 않았다.

고 찰

MAC 폐질환의 내과적 치료성적은 1990년 clarithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 치료에 사용되기 이전까지는 실망스러웠다¹. Isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등 여러 항결핵제를 사용하였을 때 초기 균음전율은 60-80%에 이르지만, 10-20%의 환자가 재발하여 전체적인 균음전율은 50-60% 미만에 불과하고 사망률도 높았다¹⁵⁻¹⁷.

1990년 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 MAC 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 초기 연구들은 균음전율을 80-90%까지 보고할 정도로 내과적 치료성적이 매우 높아졌다^{6,7}. Dautzenberg 등⁶은 45명의 *M. avium* 폐질환 환자를 대상으로 3개월 균음전율을 92%, 12개월 균음전율을 82%로 보고하였고, Wallace 등⁷은 50명의 환자를 대상으로 하여 92%의 환자에서 5개월 이상 장기 균음전을 보였다고 보고하였다.

이러한 연구결과를 토대로 하여 1997년 미국흉부학회 MAC 폐질환의 치료에 clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg 1일 1회 또는 500 mg 1주 3회), rifabutin (300 mg 1일 1회) 또는 rifampin (600 mg 1일 1회) 그리고 ethambutol (초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg) 등 최소한 세가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하고 있다¹. 그리고 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 streptomycin 근주를 적극적으로 고려해야 한다고 하였다¹. 치료를 시작한 후 대부분 3-6개월 이내에 임상적 호전을 보이며¹, 대부분 6개월 이내에 객담 배양이 음전된다^{6,7}.

치료기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다¹. 하지만 clarithromycin이 포함된 치료를 하였을 때 MAC 폐질환 환자의 80-90%에서 균음전을 보인다는 초기 보고^{6,7}와는 달리 최근 연구에서는 균음전율이 낮게 보고되고 있다. Tanaka 등⁸은 46명의 MAC 폐질환 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 7명(15%)의 환자가 초기 6개월 이내에 탈락하였으며, 6개월 이상 치료를 받은 39명의 환자 중 28명(72%)에서 균음전을 보였다고 하였다. 또한 Huang 등⁹은 31명의 환자에 대한 후향적 조사를 통해 58%의 환자에서 처방약제의 변경, 약제 수의 감소, 치료 중단 등이 발생하였고, 12개월 이상 치료를 시행한 환자 14명 중 50%의 환자가 균음전에 실패하였다고 하였다. Kobashi 등¹⁰이 시행한 101명의 환자에 대한 후향적 조사에서도 균음전율은 56%에 불과하였다.

본 연구에서 6개월 이상 내과적 치료를 시행한 환자 15명 중 8명(53%) 그리고 12개월 이상 내과적 치료를 시행한 환자 9명 중 4명(44%)에서 균음전에 성공하여, 전체적으로 내과적 치료만으로 균음전에 성공한 환자가 9명(60%)인 것은 이러한 최근의 외국에서의 보고와 비슷한 치료성적이다. 본 연구에서는 미생물학적 호전과 비교하여 방사선학적으로는 6개월 치료 이후 67%의 환자가 호전을 보여 조금 높은 수치를 보였다. 이렇게 초기보고와 비교하여 실제로 낮은 치료 성적은 MAC 폐질환이 기관지확장증을 가진 중년 이상 고령의 여성에서 주로 발생하고, 이 환자들이 충분한 용량의 약물 병합치료를 장기간 잘 견디지 못하기 때문이거나 clarithromycin 내성 때문으로 여겨지고 있다⁹. 다른 이유로는 아직까지 잘 알려지지 않은 면역기능의 장애 등으로 인해 MAC 감염이 쉽게 치료되지 않거나 아니면 한 번 치료된 후 다시 새로운 감염이 발생할 가능성 등이 있을 것이다⁹.

본 연구에서는 호흡기 증상의 호전을 분석하지 않았다. 이는 의무기록을 후향적으로 분석한 본 연구의 한계로 6개월과 12개월 치료 후 증상의 호전 여부를 정확히 파악하기 힘들었기 때문이다.

MAC 폐질환의 치료에서는 시험관내 약제감수성검사 결과와 실제 치료효율과의 관련성이 낮기 때문에

isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 시행할 필요가 없다^{1,2}. 하지만 clarithromycin에 대한 시험관내 감수성 검사결과와 실제 치료효율과의 관련성은 높다. 또한 과거 치료력 유무와 관련성이 높아 이전에 clarithromycin 치료를 받지 않은 환자에서 분리된 MAC 균주는 모두 clarithromycin에 대해 시험관내 감수성을 보이고, clarithromycin 치료 이후 재발한 환자에서 분리된 MAC 균주는 대부분 시험관내 내성을 보인다. 따라서 이전에 macrolide를 포함한 치료를 받은 병력이 있거나 균음전 후 재발한 환자에서는 clarithromycin에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다고 한다^{1,2}. 본 연구에 포함된 환자는 이전에 MAC 폐질환으로 clarithromycin을 포함한 치료를 받은 병력이 없는 환자였다.

본 연구의 모든 대상환자는 macrolide 항생제 중 azithromycin이 아닌 clarithromycin을 사용하였다. 현재까지 MAC 폐질환의 치료에 azithromycin과 clarithromycin을 매일 투여한 후 치료효과를 직접 비교한 연구는 없다. 다만 clarithromycin을 매일 투여한 환자에서의 6개월 균음전율 83%⁷ 그리고 clarithromycin을 일주일에 3회 투여한 환자에서의 6개월 균음전율 78%¹⁸와 비교하여, azithromycin을 일주일에 3회 투여한 환자에서의 6개월 균음전율이 62%¹⁹로 다소 낮은 점을 고려하여 본 연구자들은 clarithromycin을 치료약제로 선택하였다.

본 연구에서는 대상환자수의 제한으로 균음전 성공과 관련된 인자에 대한 통계적 분석을 시행하지는 못하였다. 아직까지 MAC 폐질환의 내과적 치료 성공과 관련된 인자에 대한 보고는 많지 않으며 Tanaka 등⁸은 균음전율이 치료시작 시 도말 음성(100%), 초치료 환자(89%), clarithromycin 감수성인 경우(84%)에 높았고, 치료시작 시 도말 양성(61%), 이전에 6개월 이상 치료 받은 병력(55%), clarithromycin 내성인 경우(25%)에 낮았다고 하였다⁸. Upper lobe cavity form과 nodular bronchiectatic form 사이에 균음전은 차이가 없다고 한다⁸. 본 연구의 대상환자수가 매우 제한적이어서 통계적 유의성을 평가하기는 힘들지만 도말 양성 환자는 13명 중 7명(54%) 그리고 도말 음성 환

자는 2명이 모두 균음전에 성공하였다. 또한 upper lobe cavitory form 환자는 5명 중 3명(60%) 그리고 nodular bronchiectatic form 환자는 10명 중 6명(60%)이 균음전에 성공하여 차이를 보이지 않았다.

MAC 폐질환은 치료를 시작한 후 3-6개월 이내에 임상적 호전을 보이며, 12개월 이내에 객담 배양이 음전된다¹. 만약 이 기간 동안 호전이 보이지 않으면 환자의 낮은 순응도 때문인지 아니면 macrolide에 대한 내성 때문인지 알아보아야 한다. Macrolide에 대해 내성을 보이는 MAC 폐질환에 대한 치료는 clofazimine, ciprofloxacin, ofloxacin, cycloserine, ethionamide, amikacin 등 여러 약제가 시도되고 있지만 치료성적이 좋지 않다¹.

Clarithromycin이 MAC 폐질환의 치료에 도입된 최근에도 이렇게 내과적 치료에 실패한 환자, 약제 부작용 등으로 충분한 약제를 장기간 투여할 수 없는 환자 또는 분리된 MAC 균주가 macrolide에 내성을 보이는 경우에는, 만약 병변이 한쪽 폐에 국한되어 있고 환자가 폐절제술을 견딜 수 있다면 수술을 고려할 수 있다^{1,2,14,20,21}. 내과적 치료에 실패한 후 폐절제술을 시행한 환자에서 균음전율은 90% 이상으로 높게 보고되고 있으며^{20,21}, 본 연구에서도 1명의 환자에서 폐절제술을 시행하여 균음전에 성공하였다¹⁴. 본 연구에서 내과적 치료 후 균음전에 성공한 환자 9명 중 8명은 치료 1-2개월 후부터 객담 배양 검사에서 음성이 계속 유지되었다. 따라서 초기 수개월간의 내과적 치료 후 균음전에 실패한 환자에서는 폐절제술의 적응증이 되는지를 고려해야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

MAC는 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. Clarithromycin과 같은 새로운 항생제의 사용에도 불구하고, 아직까지 MAC 폐질환의 내과적 치료성적은 만족스럽지 못한 실정이다. 본 연구는 MAC 폐질환 환자를 대상으로 clarithromycin이 포함된 내과적 치료의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

2000년 1월부터 2003년 12월까지 삼성서울병원 호흡기내과에서 진단된 MAC 폐질환 환자 56명 중 clarithromycin이 포함된 병합 항생제 치료를 6개월 이상 시행한 환자 15명을 대상으로 하여 후향적 조사를 시행하였다.

결 과 :

남자가 6명(40%) 여자가 9명(60%)이었고, 연령의 중앙값은 67세(범위 53-87세)였다. 원인균은 *M. intracellulare*가 12명(80%), *M. avium*이 3명(20%)이었고, 객담 도말 양성환자가 13명(87%)이었다. 5명(27%)의 환자는 upper lobe cavitory form, 그리고 10명(67%)은 nodular bronchiectatic form이었다. 모든 환자에서 clarithromycin, rifampin, ethambutol을 투여하였고, 8명(53%)의 환자는 streptomycin을 함께 사용하였다. 치료기간은 중앙값 17개월(범위 8-22개월)이었다. 6개월 이상 치료한 15명 중 8명(53%)에서 균음전에 성공하였다. 6개월 치료 후 단순흉부방사선촬영에서 10명(67%)이 호전되었고 5명(33%)은 변화가 없었다. 균음전에 실패한 1명은 폐절제술을 시행하였다. 폐절제술을 시행한 환자를 제외하고 12개월 이상 내과적 치료를 시행한 9명 중 4명(44%)이 균음전에 성공하였다. 12개월 치료 후 단순흉부방사선촬영에서 6명(67%)이 호전을 보였다. 전체적으로 내과적 치료 후 균음전에 성공한 환자는 9명(60%)으로, 이 중 5명의 환자는 치료 시작 1-2개월 후부터 배양 음성이 유지되었다. 1명의 환자에서 위장관 장애와 시신경염으로 치료를 중단하였다.

결 론 :

MAC 폐질환에서 clarithromycin을 포함한 내과적 치료 후 균음전에 성공한 환자는 60%에 불과하였다. 보다 효과적인 치료약제의 개발이 필요하며, 내과적 치료에 반응하지 않는 환자에서는 폐절제술을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.

2. British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. *Thorax* 2000;55:210-8.
3. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2002;3:145-57.
4. 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.
5. 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.
6. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Clarithromycin Study Group of France. *Chest* 1995;107:1035-40.
7. Wallace RJ Jr., Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1766-72.
8. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:866-72.
9. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999;115:1033-40.
10. Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines. *J Infect Chemother* 2004;10:25-30.
11. Koh WJ, Kwon OJ, Kang EH, Jeon IS, Pyun YJ, Ham HS, et al. Clinical characteristics of the patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:33-44.
12. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
13. Lee H, Park HJ, Cho SN, Bai GH, Kim SJ. Species identification of mycobacteria by PCR-restriction fragment length polymorphism of the *rpoB* gene. *J Clin Microbiol* 2000;38:2966-71.
14. Koh WJ, Kwon OJ, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Successful pulmonary resection combined with chemotherapy for the treatment of *Mycobacterium avium* pulmonary disease: a case report. *Tuberc Respir Dis*. 2003;54:621-7.
15. Dutt AK, Stead WW. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. *Am J Med* 1979;67:449-53.
16. Rosenzweig DY. Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. *Chest* 1979;75:115-9.
17. Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Treatment of pulmonary infections caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Thorax* 1981;36:326-9.
18. Griffith DE, Brown BA, Cegielski P, Murphy DT, Wallace RJ, Jr. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 2000;30:288-92.
19. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ, Jr. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998;178:121-6.
20. Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ, Jr. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:325-30.
21. Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, Hanaoka T, Katsuragi N, Konno H. Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:314-8.