

비결핵성 마이코박테리아 폐질환의 치료

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과

고원중, 권오정

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases

Won-Jung Koh, M.D., O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine Seoul, Korea

서 론

비결핵성 마이코박테리아(nontuberculous mycobacteria, NTM)는 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)과 나병균(*M. leprae*)를 제외한 마이코박테리아를 말한다. NTM 감염증은 폐질환, 림프절염, 피부질환, 파종성 질환 등 네 가지 특징적인 임상 증후군으로 분류된다. 이 중 폐질환은 NTM 감염증의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이다^{1,2}.

결핵균과 달리 NTM은 자연수와 토양 등 자연 환경에 정상적으로 존재하고 있다. 이 때문에 과거에는 임상 검체에서 NTM이 분리되어도 대부분 오염균(contaminants) 또는 집락균(colonizers) 등 비병원성균으로 여겨 왔다. 최근 들어 NTM을 과거와 달리 중요한 병원균으로 인식하게 된 몇 가지 계기가 있었다. 첫째, NTM이 후천면역결핍증

후군 환자에서 발생하는 기회감염증의 중요한 원인균의 하나라는 것이 밝혀졌다. 둘째, 폐결핵과 유사하게 상엽의 공동을 동반한 폐질환 이외에도 다양한 형태의 폐질환을 일으킨다는 사실이 알려졌다. 셋째, NTM 배양과 동정을 이전보다 빠르고 정확하게 할 수 있는 여러 진단법이 개발되었다. 이러한 과정을 통해 최근 십여 년간 NTM은 만성 폐질환의 중요한 원인균으로 새롭게 많은 관심을 받고 있다. 본 글에서는 사람면역결핍바이러스 감염증 등 면역저하가 없는 성인에서 발생하는 NTM 폐질환의 치료에 대해 살펴보고자 한다.

치료를 결정하기까지 확인해야 할 몇 가지 중요 사항

각 원인균에 따른 NTM 폐질환의 구체적인 치료에 대해 알아보기 전에 NTM 폐질환의 일반적인

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

진단과 치료 측면에서 먼저 확인해야 할 몇 가지 중요한 사항이 있다.

첫째, 객담 항산균 도말검사에서 양성을 보이더라도 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야 한다.

항산균 도말 검사에서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. 항산균 도말 양성 객담에서 NTM의 분리비율은 국가와 지역 그리고 연구된 시기에 따라 다르다. 아시아와 아프리카 등 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 객담 항산균 도말 양성은 대부분 폐결핵을 의미하였지만³, 미국 등 상대적으로 NTM 폐질환의 빈도가 높은 국가에서는 항산균 도말 양성 객담의 30-50%까지 NTM이 분리되고 있다⁴⁵. 최근 연구

에서는 국내에서도 항산균 도말 양성 객담의 5-10%에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리되어 객담 항산균 도말 양성 환자에서 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야 한다고 하였다⁶.

둘째, 배양된 마이코박테리아 균주를 결핵균과 NTM으로 정확히 구별해야 한다.

결핵균과 NTM의 구별은 전통적으로 육안적 분류 또는 생화학적 방법을 사용하지만, 이는 완벽하지 않고 시간과 노력이 많이 소요되기 때문에, 최근에는 핵산증폭검사 등 신속 동정법의 사용이 권장되고 있다⁷. 하지만 현재까지 국내의 많은 결핵균 검사실에서는 배양된 마이코박테리아에 대해 결핵균과 NTM을 구별하지 않고 있는 실정이다⁸⁹. 따라서 실제로는 NTM이 배양되었음에도 결핵균

Table 1. Diagnostic criteria of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease of American Thoracic Society (1997) ¹

Clinical criteria
1. Compatible symptoms and signs
2. Reasonable exclusion of other disease
Radiographic criteria
1. Plain chest radiography
Infiltrates with or without nodules (persistent ≥ 2 months, or progression)
Cavitation
Nodules alone (multiple)
2. High-resolution computed tomography (HRCT)
Multiple small nodules
Multifocal bronchiectasis with or without small lung nodules
Microbiological criteria
1. If three sputum/bronchial wash results are available from the previous 12 months:
(1) Three positive cultures with negative acid-fast bacilli smear results, or
(2) Two positive cultures and one positive acid-fast bacilli smear
2. If only one bronchial wash is available:
(1) Positive culture with a 2+, 3+, or 4+ acid-fast bacilli smear, or
(2) 2+, 3+, or 4+ growth on solid media
3. If sputum/bronchial wash evaluations are nondiagnostic or another disease cannot be excluded:
(1) Transbronchial or lung biopsy yielding nontuberculous mycobacteria, or
(2) Biopsy showing mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or acid-fast bacilli smear) and one or more sputa or bronchial washing procedures positive for nontuberculous mycobacterium, even in low numbers

배양양성이라고 잘못 판단할 수 있는 가능성이 있다. 국내에서 많은 NTM 폐질환 환자가 진단 전 폐결핵으로 여러 차례 항결핵치료를 받고 있는 실정^{10,11}은 이와 관련되었을 수 있다.

셋째, 호흡기 검체에서 NTM이 분리된 사실 자체가 NTM 폐질환이 있다는 뜻은 아니다.

자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 하천 등 자연환경에 정상적으로 분포하고 있다. 따라서 객담 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수는 없다. 오염균 또는 집락균과 병원균(pathogen)과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 진단기준이 필요하다¹². 현재까지 미국흉부학회(American Thoracic Society)¹와 영국흉부학회(British Thoracic Society)의 진단기준²이 발표되었으며, 이 중 미국흉부학회의 진단기준이 널리 사용되고 있다(Table 1). 임상 검체에서 NTM이 분리되었을 때 이 환자가 임상적 의의가 있는 감염증을 가지고 있는 비율에 대해 미국과 캐나다, 서유럽에서는 대략 40-50%의 환자가 NTM 질환을 가진 것으로 보고되고 있다¹²⁻¹⁵. 이와 달리 홍콩과 대만의 연구에서는 객담에서 NTM이 분리된 환자 중 10-17%가 NTM 폐질환을 가지고 있다고 한다^{16,17}. 최근 국내 연구에서는 호흡기 검체에서 NTM이 분리된 환자의 26%가 임상적 의의가 있는 폐질환을 가지고 있다고 하여, 서구보다는 낮으며, 아시아 지역과 비교하여 다소 높은 비율을 보고하였다¹⁸.

이러한 결과를 종합하면 호흡기 검체에서 NTM이 분리된 환자 중 실제 NTM 폐질환을 가지고 있는 환자는 50% 미만이라는 사실을 알 수 있다. 따라서 객담에서 NTM이 분리되었을 때, 임상적으로 합당한 증상이 있고 다른 질환이 배제되었는지, 방사선학적으로 공동 또는 기관지확장증에 동반된 다발성 결절이 동반되었는지, 미생물학적으로 객담에서 반복적으로 동일한 균이 분리되는 지, 기관지

세척액에서 다량의 균이 배양되는지 아니면 폐조직 검체에서 균이 배양되었는지 등을 세심히 검토하여야 한다¹.

넷째, NTM이 분리된 사실보다 분리된 NTM의 정확한 균 동정이 더욱 중요하다.

NTM은 균종에 따라 발병력(virulence, pathogenic potential) 즉, 임상검체에서 NTM이 분리된 환자 중 실제 폐질환을 가지고 있는 환자의 비율이 차이가 있다. 미국에서의 전국조사에 의하면 *M. kansasii*가 발병력이 75%로 가장 크며, *M. avium* complex (MAC)와 *M. chelonae/abscessus*가 각각 47%, 38%로 중등도의 발병력을 가지고 있다¹³. *M. fortuitum* complex는 상대적으로 발병력이 낮아 임상검체에서 균이 분리된 환자의 18%만이 질환을 가지고 있다¹³. 국내에서의 연구결과도 이와 비슷하여 MAC 또는 *M. abscessus*가 분리된 환자는 50% 가량 폐질환을 가지고 있었으나, *M. fortuitum* complex가 분리된 환자는 10% 미만에서만 폐질환을 가지고 있었다¹⁸. *M. gordonae*와 *M. terrae* complex 등은 발병력이 매우 낮아 폐질환을 일으키지 않는 균이다.

이러한 연구결과는 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, NTM이 분리되었다는 사실 자체보다는 임상적 의의를 평가하기 위해서는 정확한 균 동정이 매우 중요하다는 것을 뜻한다. 분리된 NTM이 *M. kansasii*, MAC 또는 *M. abscessus*인 경우에는 NTM 폐질환일 가능성이 50% 이상이지만, *M. fortuitum* complex, *M. gordonae*, *M. terrae* complex인 경우에는 NTM 폐질환일 가능성은 매우 낮다. 미국흉부학회도 1997년 발표한 NTM 폐질환 진단기준이 *M. kansasii*, MAC 그리고 *M. abscessus*에는 잘 적용될 수 있지만, 그 외 발병력이 낮은 균에 대해서는 연구된 바가 거의 없어 신중을 기해야 한다고 하였다¹.

다섯째, 일부 환자에서는 두 가지 이상의 NTM이 분리되어, 원인균을 잘못 판단할 수 있다.

NTM 폐질환 환자의 일부에서는 경과 도중 두 가지 이상의 균이 분리될 수 있으며, 이는 MAC와 *M. abscessus* 폐질환에서 잘 알려져 있다. 기관지 확장증에 다발성 결절이 동반된 MAC 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus*가 분리되며¹⁹, *M. abscessus* 폐질환 환자의 15%는 과거 MAC 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 MAC가 동시에 분리된다²⁰. 따라서 객담 등에서 여러 차례 NTM이 분리되었을 때, 1회의 균 동정만으로 원인균을 판단하는 것은 오류를 가져올 수 있다. 반복적으로 계속해서 분리되는 균이 무엇인지, 객담이 아닌 폐조직 배양에서 분리된 균이 무엇인지 등을 세심히 검토하여 NTM 폐질환의 원인균이 무엇인지를 분명히 해야 한다.

여섯째, NTM 폐질환의 진단이 NTM 폐질환에 대한 치료를 바로 시작하여야 된다는 뜻은 아니다.

폐결핵과 달리 NTM 폐질환은 타인에 대한 전염력이 없으며, 일부 환자에서는 질병의 진행이 매우 느려 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해 수년 이상의 추적관찰이 필요하다. 원인균에 따라서는 내과적 치료에 잘 반응하지 않고 치료에 따른 부작용이 동반될 수 있다. 따라서 임상 의사는 NTM 폐질환을 진단한 후 바로 치료를 시작해야 하는 환자와 증상이 경미하여 치료를 서두르지 않아도 되는 환자를 구별해야 한다¹. 증상과 방사선학적 병변이 경미하거나 또는 다른 질환으로 인해 치료를 하지 않고 관찰을하기로 결정한 환자는 정기적인 객담검사와 흉부방사선촬영 등을 시행하면서 장기간의 추적관찰을 통해 치료시작 여부를 결정해야 한다¹.

일곱째, 결핵균의 약제감수성을 결정하는 검사를 NTM에 적용해서는 안된다.

치료를 시작하기로 결정하여 원인균에 따른 치료약제를 선택할 때, 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 NTM에서는 시행할 필요가 없다. 이는 시험관내 약제감수성검사 결과와 실제 치료

효율과의 관련성이 낮기 때문이다. MAC는 결핵균의 약제감수성을 결정하는 농도에서는 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등의 항결핵제에 거의 대부분 내성을 보이기 때문에 약제감수성검사는 시행할 필요가 없다^{1,2}. *M. abscessus*는 일반적인 항결핵제에 모두 시험관내 내성을 보이고 치료효과도 없다. *M. kansasii* 또한 결핵균의 약제감수성을 결정하는 농도에서는 isoniazid, ethambutol, streptomycin 등의 항결핵제에 일반적으로 내성을 보이지만 약제를 투여한 후 도달하는 혈중 치료농도에서는 쉽게 성장이 억제된다. 따라서 rifampin을 제외한 다른 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 시행할 필요가 없으며, rifampin에 대한 감수성 검사도 과거 치료력이 없는 환자에서는 추천되지 않는다^{1,2}. Pyrazinamide는 약제감수성검사 결과에 상관없이 MAC, *M. abscessus*, *M. kansasii* 폐질환의 치료에 효과가 없다.

결국 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 *M. kansasii*의 rifampin에 대한 감수성검사를 제외하고는 임상적으로 도움이 되지 않으며, 시험관내 내성을 실제 치료효과가 없는 것으로 임상 의사가 잘못 해석할 수 있기 때문에 검사의 시행과 해석에 세심한 주의가 필요하다.

NTM 폐질환의 진단기준을 만족하고, 원인균이 분명해지면 원인균에 따라 치료를 달리해야 한다. NTM 폐질환의 원인균은 나라와 지역에 따라 많은 차이를 보인다^{1,2}. 본 글은 우리나라에서 흔한 MAC, *M. abscessus* 그리고 최근 진단이 증가하고 있는 *M. kansasii* 폐질환의 치료에 대해 살펴 보고자 한다.

Mycobacterium avium complex 폐질환의 치료

*M. avium*과 *M. intracellulare* 두 가지 균종으로 이루어진 MAC는 전세계적으로 NTM 폐질환의

가장 흔한 원인균이다. 미국과 일본에서 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균은 MAC로 60-80%를 차지하며^{13,21}, 우리나라에서도 NTM 폐질환 원인균의 50-60%를 차지하고 있다^{18,22-25}.

MAC 감염증에서 구체적인 원인균은 환자의 기저질환에 따라 다르다. 후천면역결핍증후군 환자에서는 MAC 감염증이 주로 파종성 질환으로 발생하며 원인균으로 *M. avium*이 90% 이상을 차지하지만¹, 면역저하가 없는 환자에서 MAC 감염증은 주로 폐질환으로 발생하며 70% 이상이 *M. intracellulare*에 의해 발생한다¹⁹. 하지만 이 두 균종은 치료나 예후의 측면에서 차이가 없기 때문에 MAC로 통칭하고 있다.

MAC 폐질환의 증상과 징후는 비특이적인 경우가 많고 질환의 자연경과를 예측하기 힘들다¹. 일부 환자는 상대적으로 병의 진행경과가 빠르고, 일부 환자는 수년 동안의 경과관찰기간 동안 비교적 안정적인 상태를 유지하기도 한다. 이러한 임상적 차이는 MAC 폐질환의 임상상이 두 가지 서로 다른 형태로 나타나기 때문이다. 미국흉부학회에서는 최근 NTM 폐질환에 대한 새로운 진료지침을 발표하면서 MAC 폐질환이 upper lobe cavitory form과 nodular bronchiectatic form이라는 두 가지 임상상을 갖는다고 하였다¹.

Upper lobe cavitory form은 과거부터 가장 잘 알려져 왔던 형태로 주로 중년 이상의 남성에서 호발하고, 흡연, 알코올 중독, 만성폐쇄성폐질환, 기존의 폐결핵 등 기저질환을 대부분 갖는다. 단순흉부방사선촬영에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다²⁶⁻²⁹. 공동은 흔히 폐첨부의 흉막비후와 동반되며, 공동의 크기가 작고 벽이 얇다^{27,30,31}. 기관지를 통해 질병이 진행하여 결절성 병변이 동반되기도 한다. 림프절 비대와 흉수는 드물다^{26,28,29}. 이러한 형태의 MAC 폐질환은 치료를 하지 않으면 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행된다¹.

MAC 폐질환의 두번째 형태는 nodular bronchiectatic form으로 최근에서야 알려진 질병이다^{32,33}. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 단순흉부방사선촬영에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)을 침범하며 폐 양측에 결절과 침윤을 보인다^{32,33}. 과거에는 이를 MAC 폐질환이라고 생각하지 않았고, 기관지확장증이 있는 환자에서 MAC가 집락균으로 존재한다고 이해하였다¹. 최근 고해상도 전산화단층촬영을 이용한 연구에서 이 질환의 특징적인 방사선학적 소견이 발견되었는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 중심소엽성 결절(centrilobular nodule)이다^{31,34-36}. 이러한 방사선학적 병변은 경기관지 폐생검 조직을 이용한 연구와 수술로 절제된 폐조직을 이용한 연구에서 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 확인하여 단순한 집락균이 아니라 MAC가 폐조직을 침범하였다는 것을 증명하였다³⁶⁻⁴⁰. Nodular bronchiectatic form은 upper lobe cavitory form에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 단순흉부방사선촬영상 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다¹. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5-10년 정도의 장기간의 추적관찰이 필요하기도 하다.

이러한 새로운 형태의 nodular bronchiectatic form은 보고된 초기에는 전체 MAC 폐질환의 25%를 차지한다고 하였으나³², 최근 미국과 일본의 보고에서는 50%를 차지하여 upper lobe cavitory form과 발생률이 같다고 하고^{19,41}, 최근 국내에서 진단되는 MAC 폐질환에서도 40% 이상이 nodular bronchiectatic form이라고 보고되었다¹⁰. 이는 nodular bronchiectatic form에 대한 지식과 임상적 경험이 늘어나면서 진단되는 예가 증가하기 때문일 것이다. 이런 환자에서 “집락(colonization)”이라는 개념은 잘못된 것이며, 임상 의사가 구별해야 하

는 것은 집락상태와 질병이 아니라, 빨리 치료를 시작해야 하는 환자와 증상이 경미하여 치료를 서두르지 않아도 되는 환자라고 할 수 있다¹. 증상과 방사선학적 병변이 경미하거나 또는 다른 질환으로 인해 치료를 하지 않고 관찰을 하기로 결정한 환자는 정기적인 객담검사와 흉부방사선촬영, 전산화단층촬영 등을 시행하면서 장기간의 추적관찰을 통해 치료시작 여부를 결정해야 한다. 어느 시기에서는 폐질환이 진행하여 증상과 방사선학적 소견이 악화될 수 있기 때문이다¹.

MAC 폐질환의 내과적 치료성적은 1990년 clarithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 치료에 사용되기 이전까지는 실망스러웠다¹. Isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, p-aminosalicylic acid 등 여러 항결핵제를 사용하였을 때 초기 균음전율은 60-80%에 이르지만, 10-20%의 환자가 재발하여 전체적인 균음전율은 50-60% 미만에 불과하고 사망률도 높았다^{42,43}. 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^{44,45}. Dautzenberg 등⁴⁴은 45명의 *M. avium* 폐질환 환자를 대상으로 3개월 균음전율을 92%, 12개월 균음전율을 82%로 보고하였고, Wallace 등⁴⁵은 50명의 환자를 대상으로 하여 92%의 환자에서 5개월 이상 장기 균음전을 보였다고 보고하였다.

이러한 연구결과를 토대로 하여 1997년 미국흉부학회는 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. 체중이 적거나 70세 이상의 고령인 환자는 clarithromycin 250 mg을 1일 2

회 투여하거나 azithromycin 250 mg을 1주일에 3회 투여하는 것이 부작용이 적고 환자가 보다 잘 견딜 수 있다. 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^{44,45}. 치료기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다¹.

하지만 최근 연구에서는 균음전율이 낮게 보고되고 있다. Tanaka 등⁴⁶은 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. 균음전율은 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 낮았다⁴⁶. 또한 Huang 등⁴⁷은 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. 국내에서 소수의 환자들을 대상으로 하여 6개월 균음전율을 살펴본 연구에서도 균음전율은 50% 미만이었다⁴⁸. 이런 낮은 치료성적은 MAC 폐질환이 기관지확장증을 가진 중년 이상 고령의 여성에서 주로 발생하고, 이 환자들이 충분한 용량의 약물 병합치료를 장기간 잘 견디지 못하기 때문이거나 clarithromycin 내성 때문일 수 있다. 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 것이다⁴⁷. 미국흉부학회가 추천한 clarithromycin, ri-

fampin, ethambutol을 이용한 병합치료의 효과에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

MAC 폐질환의 치료에서는 시험관내 약제감수성검사 결과와 실제 치료효율과의 관련성이 낮기 때문에 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등 일반적인 항결핵제에 대한 약제감수성검사는 시행할 필요가 없지만^{1,2}, 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}.

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, cycloserin, ethionamide, amikacin 등 여러 약제가 사용되고 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 고려해야 한다¹². 내과적 치료에 실패한 후 폐절제술을 시행한 환자에서 균음전율은 90% 이

상으로 높게 보고되고 있으며^{49,50}, 국내에서도 성공적인 치료 예가 보고되었다⁵¹.

***Mycobacterium abscessus* 폐질환의 치료**

마이코박테리아는 배지에서의 성장속도에 따라 두 군으로 분류된다. Slowly growing mycobacteria는 육안적으로 균주가 보이기 위해서 7일 이상이 소요되는데 반하여, Rapidly growing mycobacteria (RGM)은 7일 이내에 균주를 형성한다⁵². 폐질환을 일으키는 RGM은 크게 *M. chelonae/abscessus* group과 *M. fortuitum* group으로 나뉘어진다^{52,53}. RGM의 명명법은 미생물학의 발전에 따라 계속 변하고 있으며, 이것이 때로는 임상 의사에게 혼란을 일으키기도 한다⁵³. 예를 들어 *M. abscessus*는 과거에는 *M. chelonae* subspecies *abscessus*, *M. chelonae* subspecies *abscessus* 등으로 명명되어지다 1992년 *M. abscessus*로 분리되었다^{52,53}. 미국과 일본에서 RGM은 전체 NTM 폐질환의 5% 미만을 차지하는 드문 원인균이다^{13,21}. RGM에 의한 폐질환은 *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 세 균종에 의해 이루어지며, 이중 *M. abscessus*가 원인균의 80% 이상, *M. fortuitum*이 15%를 차지한다²⁰. 우리나라에서는 *M. kansasii* 폐질환이 드물어 상대적으로 *M. abscessus* 폐질환이 차지하는 비율이 미국과 일본에 비해 높아 30% 가까이에 이른다^{18,25}.

M. abscessus 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다^{11,20}. 폐결핵과 NTM 폐질환을 포함하여 이전의 마이코박테리아 감염, 낭포성 유화증(cystic fibrosis), 만성적인 구토를 동반한 위식도 질환 등이 동반될 수 있다. 기저질환을 동반하지 않은 *M. abscessus* 폐질환은 병의 진행이 매우 느려, 증상 발생부터 진단까지 평균 2년 이상이 소요된다.

단순흉부방사선촬영에서 흔히 관찰되는 소견은

양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다^{11,20,54}. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 MAC 폐질환의 nodular bronchiectatic form과 유사한 소견을 보인다^{11,20,54}.

*M. abscessus*는 모든 항결핵제에 내성을 보이고, 시험관내 약제감수성검사에서 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에만 감수성을 보인다. 정주용 항생제를 사용하지 않고 macrolide 계열의 경구용 항생제만 사용하여서는 균 음전을 이룰 수 없다¹. Amikacin와 cefoxitin을 수 주일 함께 정주하면 임상적, 미생물학적 호전을 가져오지만 비용과 부작용 때문에 수개월간 장기적으로 사용하기는 힘들다. 이렇게 시험관내 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어려워, 병변이 국한된 경우는 폐절제술을 고려해야 한다^{1,20}. Griffith 등은 120명의 *M. abscessus* 폐질환 환자 중 치료에 성공한 경우는 10명에 불과하였고, 이 중 7명은 내과적 치료에 이어 폐절제술을 시행하였다고 하였다²⁰.

이렇게 내과적 치료성공률이 낮은 점과 많은 환자에서 질병이 서서히 진행되는 점을 고려하여, 일부 환자에서는 치료를 유보하기도 한다. 예를 들어 증상이 심하지 않고 공동이 없는 고령의 환자에서는 진단 후 바로 치료를 시작하는 것보다 폐질환의 진행이 심해지는 시점까지 환자를 치료없이 관찰하는 것이 더 권장되기도 한다⁵³. 그런데 최근 소수의 환자를 대상으로 한 국내 연구^{55,56}에서는 *M. abscessus* 폐질환에 대한 내과적 치료 후 50% 이상의 환자에서 균음전에 성공하였다고 보고하고 있어 향후 추가적인 연구가 필요할 것이다.

Mycobacterium kansasii 폐질환의 치료

다른 NTM과 달리 *M. kansasii*는 토양이나 하천 등 자연환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템 내에서 발견되며, *M. kansasii* 폐질환은 주로 도시 거주민에서 발생한다¹. *M. kansasii*는 미국과 일본에서는 MAC에 이어 두 번째로 흔한 NTM 폐질환의 원인균이다^{1,13,21}. 일본에서는 이전에는 드물게 보고되던 *M. kansasii* 폐질환의 발생이 1970년대 후반 이후 빠르게 증가하고 있다²¹. 하지만 일본을 제외한 홍콩 등 다른 아시아 국가에서는 아직까지 *M. kansasii*가 임상검체에서 분리되는 비율도 낮고 폐질환 원인균으로서의 비율도 매우 낮다¹⁶. 우리나라에서도 아직까지는 *M. kansasii*가 호흡기 임상검체에서 분리되는 비율이 낮으며^{18,22-25}, 현재까지 확인된 폐질환 증례도 매우 소수이다^{57,58}. 우리나라에서 *M. kansasii* 폐질환이 드문 이유가 도시산업화의 정도가 미국이나 일본에 비해 낮기 때문인지, 아니면 기후 등 자연조건이 다르기 때문인지 아니면 *M. kansasii* 폐질환이 폐결핵으로 진단되고 치료되고 있기 때문인지는 확실하지 않으며 앞으로 많은 연구가 필요하다.

모든 NTM 폐질환 중에서 *M. kansasii* 폐질환은 임상상과 방사선학적 소견이 폐결핵과 가장 유사하다고 알려져 왔다¹². *M. kansasii* 폐질환은 중년 이상의 남성에서 주로 발생하며, 과다한 흡연력과 음주력, 만성폐쇄성폐질환, 폐결핵 등 이전 마이코박테리아 폐질환, 악성종양 등이 흔한 위험인자로 알려져 있다¹². 최근 보고에서는 40%의 환자에서는 기저질환이 없는 정상 성인에서 *M. kansasii* 폐질환이 진단된다고 한다⁵⁹.

방사선학적 소견은 성인에서 발생하는 폐결핵과 매우 유사하여 상엽의 공동이 흔히 관찰된다¹. 공동의 벽이 폐결핵에 비해 얇고, 주위 폐실질의 침윤이 덜하다고 하지만 이러한 소견을 개별 환자에

서 감별진단에 사용할 수는 없다. 특별한 기저질환이 없는 여성에서 발생하는 공동이 없이 기관지확장증에 다발성 결절이 동반된 형태의 NTM 폐질환은 MAC 폐질환에서 최근 새롭게 인식된 형태이다¹. *M. kansasii* 폐질환에서는 상엽에 공동이 동반된 형태가 과거부터 잘 알려져 왔고, 아직까지 기관지확장증에 다발성 결절이 동반된 형태가 어느 정도의 비율로 발생하는지에 대해서는 확실히 알려지지 않았지만, 최근에는 *M. kansasii* 폐질환의 한 형태로 분명히 인식되고 있다⁶⁰.

과거 치료력이 없는 환자에서 분리된 *M. kansasii*는 isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin 등 약제를 투여한 후 도달하는 혈중 치료농도에서 성장이 억제된다¹². *M. kansasii* 일부 균주는 결핵균의 약제감수성을 결정하는 농도에서는 isoniazid와 streptomycin 등에 내성을 보인다. 하지만 조금 더 높은 농도에서는 감수성을 보인다. 따라서 rifampin을 제외한 isoniazid, ethambutol, streptomycin 등 다른 항결핵제에 대해서는 감수성검사를 시행할 필요가 없다. Rifampin에 감수성을 보이는 경우에 isoniazid와 ethambutol 등을 함께 투여하면 이들 약제의 시험관내 감수성검사결과와 상관없이 치료효과를 나타내기 때문이다¹². *M. kansasii*는 치료 도중 rifampin에 대한 내성을 획득할 수 있다. 과거치료력을 정확히 알 수 없는 경우에는, 검체에서 분리된 *M. kansasii*에 대해서 rifampin에 대한 감수성검사를 시행하도록 권장되고 있다. 또한 치료 중 객담 균음전에 실패하거나 재발한 환자에서도 rifampin에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다. Isoniazid, ethambutol 등 다른 항결핵제에 대해서는 감수성검사를 시행할 필요가 없다¹².

미국흉부학회는 *M. kansasii* 폐질환의 치료에 isoniazid(300 mg), rifampin(600 mg), ethambutol(초기 2개월은 25 mg/kg, 이후 15 mg/kg)을 매일 투여하고, 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양

음전기간을 포함하여 18개월을 치료하도록 권장하고 있다¹.

Rifampin이 치료에 사용되기 이전에 *M. kansasii* 폐질환의 치료성적은 낮았다. 여러 항결핵제를 사용하여도 균음전율은 60-80%에 불과하였으며, 재발률도 10%에 달하였다. 하지만 rifampin이 치료에 사용된 이후에는 균음전율이 100%에 달하며, 재발률도 1% 이하로 매우 낮아졌다^{1,2,60}. 최근에는 clarithromycin을 rifampin, ethambutol과 함께 일주일에 3회 투여하여 높은 치료성적을 이루었다는 보고도 있다⁶¹. Rifampin에 내성을 보이는 *M. kansasii* 폐질환에 대해서는 높은 용량의 isoniazid(900 mg)와 ethambutol(25 mg/kg), sulfamethoxazole(1g 일일 3회 복용), clarithromycin, quinolone 등 경구용 항생제와 streptomycin, amikacin 등의 정주용 항생제가 시도되고 있다¹.

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-S25.
2. British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax 2000;55:210-8.
3. Levy H, Feldman C, Sacho H, van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1989;95:1193-7.
4. Stone BL, Burman WJ, Hildred MV, Jarboe EA, Reves RR, Wilson ML. The diagnostic yield of acid-fast-bacillus smear-positive sputum specimens. J Clin Microbiol 1997;35:

- 1030-1.
5. Wright PW, Wallace RJ Jr., Wright NW, Brown BA, Griffith DE. Sensitivity of fluoro-chrome microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* versus nontuberculous mycobacteria. J Clin Microbiol 1998;36:1046-9.
6. 고원중, 권오정, 유창민, 전경만, 서지영, 정만표 등. 항산균 도말양성 객담에서 비결핵성 마이코박테리아의 분리 비율. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:22-32.
7. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
8. 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학병원에서의 결핵균 검사 실태조사. 대한임상병리학회지 1999;19:86-91.
9. 장철훈, 박태성, 김미나, 이남용, 이회주, 서진태. 국내 결핵균 검사 기관의 결핵균 검사 실태의 변화. 대한임상미생물학회지 2001;4:108-14.
10. 고원중, 권오정, 강은혜, 전익수, 편유장, 함형석 등. *Mycobacterium avium* complex 폐질환 환자의 임상적 특징. 결핵 및 호흡기질환 2003; 54:33-44.
11. 고원중, 권오정, 강은혜, 전익수, 편유장, 함형석 등. *Mycobacterium abscessus* 폐질환 환자 12 명의 임상적, 방사선학적 특징. 결핵 및 호흡기 질환 2003;54:45-56.
12. Choudhri S, Manfreda J, Wolfe J, Parker S, Long R. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolates in a Canadian tertiary care center. Clin Infect Dis 1995; 21:128-33.
13. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a notional survey. Am Rev Respir Dis 1987;135:1007-14.
14. Yates MD, Pozniak A, Uttley AHC, Clarke R, Grange JM. Isolation of environmental mycobacteria from clinical specimens in South-East England: 1973-1993. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:75-80.
15. Thomsen VO, Andersen AB, Miorner H. Incidence and clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens during a 2-y nationwide survey. Scand J Infect Dis 2002;34:648-53.
16. 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.
17. Shih JY, Hsueh PR, Lee LN, Wang HC, Yang PC, Kuo SH, et al. Nontuberculous mycobacteria isolates: clinical significance and disease spectrum. J Formos Med Assoc 1997;96:621-7.
18. 고원중, 권오정, 함형석, 서지영, 정만표, 김호중 등. 호흡기 검체에서 분리된 비결핵성 마이코박테리아의 임상적 의의. 대한내과학회지 2003; 65:10-21.
19. Wallace RJ Jr., Zhang Y, Brown BA, Dawson D, Murphy DT, Wilson R, et al. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1235-44.
20. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993; 147:1271-8.

21. Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1280-4.
22. 류우진, 안동일, 윤영자, 조정섭, 권동원, 김상재 등. 비결핵마이코박테리움증의 임상 경험. 결핵 및 호흡기질환 1992;39:425-32.
23. 배길한, 박관숙, 김상재. 1980년부터 1990년까지 우리나라의 결핵균외 마이코박테리아 균종별 감염 양상. 대한미생물학회지 1993;28:1-5.
24. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:277-94.
25. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2002;3:145-57.
26. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J, et al. Pulmonary manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. *AJR* 1979;133:59-66.
27. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J, et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M kansasii*, and *M intracellulare* infections. *Chest* 1981;80:132-6.
28. Miller WT Jr. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Radiology* 1994;191:343-50.
29. Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, Patz EF Jr. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: radiologic manifestations. *Radiographics* 1999;19:1487-505.
30. Lynch DA, Simone PM, Fox MA, Bucher BL, Heinig MJ. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:353-60.
31. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: a comparison of CT findings. *Radiology* 1995;194:413-7.
32. 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.
33. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. *Chest* 1992;101:1605-9.
34. Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. *Radiology* 1993;187:23-6.
35. Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE. Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. *Chest* 1994;105:49-52.
36. Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2041-6.
37. Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, Shigeto E, Yamadori I, Obayashi Y, et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Eur Respir J* 1999;13:535-40.

38. Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, Suemitsu I, Yamadori I, Bandoh S, et al. Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Respir Med* 2003;97:933-8.
39. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent hosts: Thin-section CT findings and histopathologic comparisons. *Radiology* (in press)
40. 전경만, 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중, 김태성, 이경수, 한정호. 비결핵성 마이코박테리아 폐질환의 진단에서 기관지내시경술의 유용성. 결핵 및 호흡기질환 2003;55(Suppl 2): 108 (Abstract)
41. Sakatani M. Nontuberculous mycobacteriosis: the present status of epidemiology and clinical studies. *Kekkaku* 1999;74:377-84.
42. Rosenzweig DY. Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. *Chest* 1979; 75:115-9.
43. Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardized treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:628-34.
44. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995;107:1035-40.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중, 이남용 등. *Mycobacterium avium* complex 폐질환의 치료성적. 결핵 및 호흡기질환 2003;55(Suppl 2):130 (Abstract)
49. 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.
50. 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.
51. 고원중, 권오정, 강은해, 서지영, 정만표, 김호중 등. 내과적 치료와 함께 폐절제술을 시행하여 균음전에 성공한 *Mycobacterium avium* 폐질환 1례. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:621-7.
52. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002;15: 716-46.

53. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:623-32.
54. Han D, Lee KS, Koh WJ, Yi CA, Kim TS, Kwon OJ. Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by *Mycobacterium abscessus*. AJR 2003;181:513-7.
55. 김은경, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성 등. 신속발육 비결핵항산균에 의한 폐감염의 임상상. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:283-94.
56. 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중, 이남용 등. *Mycobacterium abscessus* 폐질환의 치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 2003;55(Suppl 2): 107 (Abstract)
57. 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중, 이남용 등. *Mycobacterium kansasii*에 의한 비결핵성 마이코박테리아 폐질환 3예. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:459-66.
58. 임재준, 한성구, 류우진, 배길한, 심영수. 결핵 유병률 감소와 동반된 한국인 *Mycobacterium kansasii* 폐질환자의 증가. 결핵 및 호흡기질환 2003;55(Suppl 2):106 (Abstract)
59. Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ, Hahn JA, Gerberding JL, Ostroff SM, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. Ann Intern Med 1998;129:698-704.
60. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. Clin Chest Med 2002;23:613-21.
61. Griffith DE, Brown-Elliott A, Wallace RJ Jr., Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. Clin Infect Dis 2003;37:1178-82.