

국내 민간병원에서 치료한 다제내성결핵 환자의 치료 결과 및 예후 인자

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실, ²대한결핵 및 호흡기학회 결핵연구회, ³이화여자대학교 의학전문대학원 호흡기내과학교실

박진경¹, 고원중², 김덕겸², 김은경², 김유일², 김희진², 김태형², 김재열², 박무석², 박이내², 박재석², 이기만², 송숙희², 이진화^{2,3}, 이승현², 이혁표², 임재준², 임재민², 제갈양진², 정기환², 허진원², 최재철², 심태선^{1,2}

Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Korean Private Hospitals

Jin Kyeong Park, M.D.¹, Won-Jung Koh, M.D.², Deog Kyeom Kim, M.D.², Eun Kyung Kim, M.D.², Yu Il Kim, M.D.², Hee Jin Kim, M.D.², Tae-Hyung Kim, M.D.², Jae Yeol Kim, M.D.², Moo Suk Park, M.D.², I-Nae Park, M.D.², Jae Seuk Park, M.D.², Ki Man Lee, M.D.², Sook Hee Song, M.D.², Jin Hwa Lee, M.D.^{2,3}, Seung Heon Lee, M.D.², Hyuk Pyo Lee, M.D.², Jae-Joon Yim, M.D.², Jaemin Lim, M.D.², Yang Jin Jegal, M.D.², Ki Hwan Jung, M.D.², Jin Won Huh, M.D.², Jae Chol Choi, M.D.², Tae Sun Shim, M.D.^{1,2}

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ²Korean TB Study Group, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: The increasing rate of drug-resistant tuberculosis (TB) is a threat to the public health and TB control. In Korea, about 75~80% of TB patients are treated in private hospitals and the rate has been continuously increasing since 2000.

Methods: On a retrospective basis, we enrolled 170 newly diagnosed with or retreated for multidrug-resistant TB (MDR-TB) in 2004 from 21 private hospitals. We extracted the following demographics and treatment history from patient medical records: initial treatment outcomes, cumulative survival rates, treatment outcomes, and prognostic factors.

Results: Of the 170 patients, the majority were male (64.1%), the mean age was 44.5 years old, and mean body-mass-index was 20.2 kg/m². None of the patients tested positive for HIV. Eleven (6.5%) were confirmed to have extensively drug-resistant TB (XDR-TB) at treatment initiation. Treatment success rates were not different between XDR-TB (36.4%, 4/11) and non-XDR MDR-TB (51.6%, 82/159). Default rate was high, 21.8% (37/170). Far advanced disease on X-ray was a significant negative predictor of treatment success; advanced disease and low BMI were risk factors for all-cause mortality.

Conclusion: In private hospitals in Korea, the proportion of XDR-TB in MDR-TB was comparable to previous data. The treatment success rate of MDR-/XDR-TB remains poor and the failure rate was quite high. Adequate TB control policies should be strengthened to prevent the further development and spread of MDR-/XDR-TB in Korea.

Key Words: Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Korea; Hospitals, Private

서론

다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)을 비롯한 약제내성결핵의 증가는 국내¹에서만이 아니라 전 세계적으로 공중보건과 결핵 관리에 있어 커다란 위협이 되고 있다. 최근에는 광범위내성결핵(extensively drug-resistant TB, XDR-TB)의 높은 사망률이 보고되었으

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

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3892, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: shimts@amc.seoul.kr

Received: Jun, 8, 2010

Accepted: Jun, 29, 2010

며, 또한 전 세계적으로 분포하고 있음이 알려졌다. 그러나 아직 MDR/XDR-TB는 세계적으로 표준화된 치료법이 없으며 그 지역의 내성 양상, 사용 가능한 약제의 종류, 경제적 여건 등 다양한 요소에 따라서 다양한 치료를 시행하고 있다^{2,3}. 국내에서도 최근 XDR-TB 관련한 다양한 연구결과가 보고된 바 있다.

국내에서 결핵의 치료체계는 크게 공공의료기관과 민간의료기관으로 양분되어 있다. 과거에는 보건소를 중심으로 한 공공의료기관에서의 진료 비율이 훨씬 높았으나 최근에는 오히려 민간의료기관에서 치료받는 결핵환자의 비중이 증가하여 현재는 약 75~80%의 환자가 민간의료기관에서 진료받는 것으로 보고되고 있다^{4,5}. MDR/XDR-TB의 경우에도 일반 결핵환자와 마찬가지로 국립결핵병원을 기반으로 한 공공의료기관과 대학병원을 포함하는 2·3차 민간의료기관에서 대부분의 진료가 이루어진다. 지금까지 MDR/XDR-TB 관련한 국내 연구 대부분이 일개 민간 혹은 공공병원에서의 환자를 대상으로 하였으며, 2000~2002년도⁶에 발생한 MDR/XDR-TB 환자를 대상으로 한 연구의 경우 공공 및 민간의료기관의 환자들을 대상으로 하였으나 국립병원 및 대한결핵협회 산하 공공의료기관의 환자가 훨씬 더 많이 포함되었다. 이에 본 연구자들은 민간의료기관에서의 MDR/XDR-TB 환자의 치료 실태를 파악하고자 21개의 민간병원을 대상으로 연구를 시행하였다. 또한 더 최근의 국내 현황을 파악하기 위하여 2004년에 진단받고 치료를 시작한 환자들을 대상으로 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1년간 대한결핵 및 호흡기학회 소속 결핵연구회 참여 21개 민간병원에서 새로 MDR-TB로 진단받거나 치료를 시작한 170명의 환자를 대상으로 하였다. 증례 양식지에 의무기록과 방사선학적 소견을 후향적으로 검토한 후 해당 항목의 내용을 기입하였다. 모든 환자들은 과거 결핵 치료력과 약제감수성검사 결과에 따라 개별화된 치료를 시행하였다. 대상 환자의 생존 여부는 의무기록 검토 및 2007년 12월 31일까지의 통계청의 사망통계를 조회하여 조사하였고, 결핵정보감시체계에서 재신고 여부를 조회하였다.

균 배양은 모두 Ogawa 고행배지를 사용하였으며 약제감수성검사는 3곳의 검사실(결핵연구원, 서울의과학연구

소, 녹십자의료재단)에서 시행되었다. 약제감수성검사법은 서울의과학연구소는 비율법을, 그리고 결핵연구원과 녹십자의료재단에서는 절대농도법을 사용하였다. 본 연구는 서울아산병원 및 기타 소속 병원의 임상시험 심사위원회의 승인을 받은 후 시행되었다.

2. 용어의 정의

Isoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB)을 1차 약제로 정의하였고, MDR-TB는 최소 INH와 RMP에 동시 내성인 결핵, XDR-TB는 MDR-TB에 더하여 퀴놀론계 항결핵제 중 최소 한 가지와 3가지 2차 주사 항결핵제(capreomycin, amikacin, kanamycin) 중 최소 한 가지에 동시에 내성을 보이는 결핵으로 정의하였다⁷.

치료 결과 판정은 세계보건기구의 지침에 나열된 6가지 결과에 '단기 치료종료(short-term treatment completion)'를 더하여 7가지로 정의하였다: 1) 완치(cure): 적절한 치료기간을 마치고 치료를 종료했으며 종료시점에서 1년 이내에 5회 이상 연속 균 배양 음성이 확인된 경우, 2) 치료 완료(treatment completion): 적절한 치료기간을 마치고 치료를 종료하였으나 균 배양 음성 기준이 완치에 이르지 못한 경우, 3) 단기치료종료: 적절한 치료기간을 충족하지 못하였으나 치료기간이 6개월 이상이고, 의사에 의하여 치료 종료 목적으로 치료를 종료하였으며, 치료종료 시점에서 1년 이내 3회 이상 연속 균 배양 음성이 확인된 경우, 4) 치료 실패(treatment failure): 최근 1년 이내에 5회의 배양 중 2회 이상 균 양성이거나 마지막 3회의 배양 중 1회 이상 양성인 경우 혹은 치료에 반응이 없거나 부작용으로 의사가 치료를 중단한 경우, 5) 전원(transfer): 어떤 이유로든 치료 중 타 의료기관으로 전원되고 이후 결과를 알 수 없는 경우, 6) 사망(death): 어떤 이유로든 치료중 사망한 경우, 7) 치료중단(default): 어떤 이유로든 환자 본인이 치료를 중단한 경우. 완치, 치료완료, 단기치료종료를 치료성공으로 정의하였고, 치료실패, 치료 중 사망, 치료중단을 불량한 결과(poor outcome)로 정의하였다^{6,8}. 치료성적과 연관된 예측인자를 분석하기 위하여 치료성공군과 불량한 결과군의 두 군으로 나누어 각각의 변수들을 비교 분석하였다.

3. 통계

수집된 자료는 SPSS version 14.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 분석하였다. XDR-TB

와 기타 MDR-TB의 두 군으로 나누어 비교하였으며, 범주형 변수는 chi-square 혹은 Fisher's exact test를, 연속형 변수는 Student's t-test 혹은 Mann-Whitney U test를 사용하였다. Logistic regression analysis를 사용하여 예후인자를 분석하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 분석하였고 각 군간 생존율 비교는 log-rank test를 이용하였다. 사망과 관련된 예후인자를 알아보기 위해서 Cox proportional hazard model을 사용하여 다변량 분석을 시행하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

병원당 참여 환자수의 중앙값은 12명(범위, 1~23)이었다. 170명 중 11명(6.5%)이 XDR-TB였다(Table 1). 20~30대가 45.3%였고, 환자의 58.8%가 서울, 인천, 경기 지역 거주자였다. 당뇨병(19.4%)이 가장 흔한 동반질환이었고 면역억제제 사용자는 5명(2.9%)이었고, 모두 후천성면역결핍바이러스 검사 음성이었다. 폐외결핵은 2명(1.2%)이

었다. 치료 시작 시 객담 항산균 도말 양성률은 96.4%(163명)이었다. XDR-TB 및 Non-XDR MDR-TB군의 비교에서 XDR-TB군이 평균 연령이 높고(55.6 ± 16.6 vs. 43.8 ± 16.1 , $p < 0.05$), 체질량지수(body mass index, BMI)가 낮은 점(17.8 ± 2.4 vs. 20.3 ± 3.1 , $p = 0.016$)을 제외하고는 기본 특성에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

XDR-TB군에서 PZA를 제외한 모든 약제에 대하여 약제내성률이 유의하게 더 높았다(Table 2).

XDR-TB 환자에서 이번 치료에 사용된 약제감수성을 보이는 약제의 수가 유의하게 적었고 감수성을 잘 모르는 보이는 약제의 사용이 유의하게 많았다($p < 0.001$) (Table 3). 평균 치료 기간도 XDR-TB군과 Non-XDR MDR-TB군에서 차이가 없었다(15.5 vs. 19.5). 치료시작 시 증상은 138명(81.2%)에서 있었고 81명(47.6%)에서 치료시작 시 입원하였다. 약제감수성을 알 수 없었던 약제는 clarithromycin, amoxicillin/clavulanate, ciprofloxacin, roxithromycin, linezolid이었다. 약제 부작용으로 약을 변경하게 한 약제는 p-aminosalicylic acid, PZA, amoxicillin/clavulanate, cycloserine, streptomycin, prothionamide, EMB,

Table 1. Baseline clinical characteristics of 170 patients with MDR-TB

Characteristics	XDR-TB (n=11)	Non-XDR MDR-TB (n=159)	Total (n=170)
Age, yr*	55.6±16.6	43.8±16.1	44.5±16.4
Male sex	6 (54.5)	103 (64.8)	109 (64.1)
BMI*	17.8±2.4	20.3±3.1	20.2±3.1
Previous history of TB treatment			
No history of previous TB treatment	3 (27.3)	59 (37.1)	62 (36.5)
TB treatment with 1st-line drugs only	5 (45.5)	71 (44.7)	76 (44.7)
TB treatment with 2nd-line drugs	3 (27.3)	29 (18.2)	32 (18.8)
≥2 previous TB treatment	3/8 (37.5)	34/100 (34.0)	37/108 (34.3)
Underlying disease			
Diabetes mellitus	1 (9.1)	32 (20.1)	33 (19.4)
Chronic liver disease	0 (0.0)	12 (7.5)	12 (7.1)
Malignancy	2 (18.2)	11 (6.9)	13 (7.6)
Extrapulmonary TB	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
Radiologic severity			
Minimal	1 (9.1)	37 (23.3)	38 (22.4)
Moderately advanced	7 (63.6)	80 (50.3)	87 (51.2)
Far advanced	2 (18.2)	32 (20.1)	34 (20.0)
Unknown	1 (9.1)	10 (6.3)	11 (6.5)
Cavitary disease (n=163)	5/11 (45.5)	75/152 (49.3)	80/163 (49.1)
Bilateral disease (n=161)	4/11 (36.4)	67/150 (44.7)	71/161 (44.1)
No. of resistant drugs at treatment initiation*	8.2±1.7	3.7±1.5	4.0±1.8

Values are presented as number (%) or mean±SD and (range).

AFB: acid-fast bacilli; BMI: body mass index; MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant.

* $p < 0.05$ between XDR-TB and non-XDR MDR-TB group.

Table 2. Drug resistance rate at treatment initiation

TB drugs	XDR-TB (n=11)	Non-XDR MDR-TB (n=159)	Total (n=170)
Isoniazid	11 (100)	159 (100)	170 (100)
Rifampicin	11 (100)	159 (100)	170 (100)
Ethambutol*	11 (100)	91 (57.2)	102 (60.0)
Pyrazinamide	5 (45.5)	42 (26.4)	47 (27.6)
Streptomycin*	8 (72.7)	48 (30.2)	56 (32.9)
Kanamycin*	8 (72.7)	19 (11.9)	27 (15.9)
Ofloxacin*	11 (100)	19 (11.9)	30 (17.6)
Cycloserine*	3 (27.3)	6 (3.8)	9 (5.3)
p-aminosalicylic acid*	9 (81.8)	24 (15.1)	33 (19.4)
Prothionamide*	4 (36.4)	10 (6.3)	14 (8.2)
Capreomycin*	6 (54.5)	12 (7.5)	18 (10.6)

Values are presented as number (%).
MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant.
*p<0.05 between XDR-TB and non-XDR MDR-TB group.

clarithromycin, ofloxacin, moxifloxacin이었으며, 위장장애, 관절통 및 피부발진의 부작용 순으로 많았다. 수술적 절제술은 완치목적 7명과 합병증치료 3명을 포함한 총 10명에서 시행되었으나, 수술 여부에 따른 치료성공률에 유의한 차이는 없었다. 과거 치료력에 따른 환자의 기본적인 특성 및 치료결과 역시 유의한 차이는 없었다(Table 4).

전체 170명의 환자 중 86명(50.6%)에서 치료 성공하였다. 37명(21.8%)에서 치료 중단되었고, 12명(7.1%)에서 치료 중 사망하였다. 치료성공률을 포함하여 XDR-TB군과 Non-XDR MDR-TB군 사이에 치료결과의 유의한 차이는 없었다(Table 5). 수술 여부에 따른 균음전율(70% vs. 72.3%) 및 치료성공률에 유의한 차이는 없었다. 치료 성공의 예측인자는 방사선학적으로 진행된 병변을 보인 환자에서 유의하게 낮았다(p<0.05) (Table 6). 2007년 12월 31일까지 확인된 사망자 수는 치료 결과 사망자 12명과 치료결과 결정 이후 추가 사망자 17명을 합하여 모두 29명(17.1%)이었다. XDR-TB군과 Non-XDR MDR-TB군 간에 누적 생존율에 유의한 차이는 없었다(Figure 1). 전체 사망률에 있어서는 방사선학적으로 진행된 병변 및 낮은 BMI는 사망률을 높이는 예측인자임을 보여 주었다 (Table 7).

Table 3. Treatment modalities

Treatment modalities	XDR-TB (n=11)	Non-XDR MDR-TB (n=159)	Total (n=170)
No. of previously used TB drugs	4.0 (4~9)	4.0 (3~11)	4.0 (3~11)
TB drugs at current treatment initiation			
No. of total TB drugs	4 (4~10)	5 (2~10)	5 (2~10)
No. of sensitive drugs*	2 (0~4)	4 (0~6)	4 (0~6)
Previously unused and sensitive drugs	3 (2~4)	4 (1~6)	4 (1~6)
Drugs with unknown activity* [†]	2 (1~3)	1 (1~3)	1 (1~3)
Potentially effective drugs [†]	4.5 (4~6)	5 (2~7)	5 (2~7)
Surgical resection (n=163)	1 (9.1)	9 (5.7)	10 (5.9)

Values are presented as median (range) or number (%).
MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant.
*p<0.05 between XDR-TB and Non-XDR MDR-TB, [†]Drugs with unknown activity include drugs with unclear TB efficacy (clofazimine and amoxicillin/clavulanate) and TB drugs with unknown DST results (amikacin, moxifloxacin, and rifabutin), [†]Potentially effective drugs include either “previously unused and sensitive drugs” or “previously unused and activity-unknown drugs.”

고찰

본 연구에서 2004년 국내 민간병원에서 MDR-TB로 치료한 170명 중 치료성공률은 50.6% (86명)로 낮았고 치료 중단율도 21.8%로 높아 과거의 국내자료에 비하여 향상된 결과를 보여주지 못했다. MDR-TB 중 XDR-TB의 비율은 6.5%로 기존의 연구와 비슷한 결과를 보였다.

본 연구에서 전체 MDR-TB 환자의 치료 성공률은 50.6%로 2000~2002년에 발표된 결과(45.3%)와 유사하였으나⁶ 2008년 11월까지 메타 분석한 세계 전반적인 치료성공률(64%)보다 훨씬 낮았다⁹. 일반적으로 MDR-TB 환자에서 수술적 절제술은 치료 성공의 예측인자^{10,11}로 알려져 있는데, 본 연구에서는 수술적 절제술이 대상 환자의 5.9%에서만 시행되었다는 점이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. Kim 등⁶의 2002년도 논문과 비교해서 치료 종료율이 증가하고(6.6% vs. 21.2%) 치료중단율(32.2% vs. 21.8%)이 감소했음에도 불구하고 치료성공률이 낮은 이유 중 하나는 전원 환자의 비율(7.7% vs. 16.5%)이 증가한 것들을 들 수 있다.

Table 4. Baseline characteristics and treatment outcomes according to previous treatment history

Characteristics	Initial Tx (n=62)	1st-line Tx (n=76)	2nd-line Tx (n=32)	Total (n=170)
Age, yr	44.6±1.4	44.4±1.8	45.2±2.1	44.5±16.4
Male sex	35 (56.5)	49 (64.5)	25 (78.1)	109 (64.1)
BMI	19.9±0.3	20.3±0.4	19.0±0.6	20.2±3.1
Underlying disease				
Diabetes mellitus	10 (16.1)	16 (21.1)	7 (21.9)	33 (19.4)
Chronic liver disease	2 (3.2)	6 (7.9)	4 (12.5)	12 (7.1)
Malignancy*	8 (12.9)	4 (5.3)	1 (3.1)	13 (7.6)
Extrapulmonary TB	1 (1.6)	1 (1.3)	0	2 (1.2)
Radiologic severity				
Minimal	18 (29.0)	19 (25)	1 (3.1)	38 (22.4)
Moderately advanced	35 (56.5)	40 (52.6)	12 (37.5)	87 (51.2)
Far advanced	7 (11.3)	12 (15.8)	15 (46.9)	34 (20.0)
Unknown	2 (3.2)	5 (6.6)	4 (12.5)	11 (6.5)
XDR-TB	3 (4.8)	5 (6.6)	3 (9.4)	11 (6.5)
Cavitary disease (n=163)	25/59 (42.4)	31/73 (42.5)	24/31 (77.4)	80/163 (49.1)
Bilateral disease (n=161)*	38/59 (64.4)	31/72 (43.1)	2/30 (6.7)	71/161 (44.1)
Cure	15 (24.2)	24 (31.6)	2 (6.3)	41 (24.1)
Treatment completion	16 (25.8)	10 (13.2)	10 (31.3)	36 (21.2)
Short-term treatment completion	4 (6.5)	4 (5.3)	1 (3.1)	9 (5.3)
Failure	2 (3.2)	3 (3.9)	2 (6.3)	7 (4.1)
Transfer out*	15 (24.2)	8 (10.5)	5 (15.6)	28 (16.5)
Default	10 (16.1)	22 (28.9)	5 (15.6)	37 (21.8)
Death*	0	5 (6.6)	7 (21.9)	12 (7.1)
Treatment success	35 (56.5)	38 (50)	13 (40.6)	86 (50.6)

Tx: treatment; BMI: body mass index; MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant; Treatment success: cure+treatment completion+short-term treatment completion.

Values are number (%) or mean±SD.

*p<0.05 between groups according to previous treatment history.

Table 5. Treatment outcomes

	XDR-TB (n=11)	Non-XDR MDR-TB (n=159)	Total (n=170)
Cure	2 (18.2)	39 (24.5)	41 (24.1)
Treatment completion	2 (18.2)	34 (21.4)	36 (21.2)
Short-term treatment completion	0	9 (5.7)	9 (5.3)
Failure	1 (9.1)	6 (3.8)	7 (4.1)
Transfer out	3 (27.3)	25 (15.7)	28 (16.5)
Default	1 (9.1)	36 (22.6)	37 (21.8)
Death	2 (18.2)	10 (6.3)	12 (7.1)
Treatment success	4 (36.4)	82 (51.6)	86 (50.6)

Values are presented as number (%).

p>0.05 between XDR-TB and Non-XDR MDR-TB.

MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant; Treatment success: cure+treatment completion+short-term treatment completion.

국내에서도 XDR-TB 환자의 비율은 MDR-TB 환자의 5.3% (2002년), 6% (2005년) 수준이다. 서울대병원(1996~2005년)에서는 MDR-TB 환자 중 XDR-TB의 비율이 20.4%였고¹², 삼성서울병원(1995~2004년)에서는 17%를 차지하였다¹³. 본 연구의 결과는 6.5%로 기존의 연구결과들의 범위 내에 포함되었다.

본 연구에서 방사선학적으로 진행된 병변(far advanced disease) 및 낮은 BMI (<18.5 kg/m²)는 타 연구들에서의 결과와 일치하여 MDR-TB의 치료성공의 음의 예측인자였고, 총 사망률의 유의한 예측인자였다. 그러나 최근의 여러 연구결과 XDR-TB는 HIV 음성 결핵 환자에서도 치료 결과 및 생존율에 있어 가장 중요한 독립적인 예후인자로 보고되고 있으나⁶ 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 못했다. 11명이라는 적은 XDR-TB 환자수가 원인으로 추정되며, 따라서 더 많은 수의 XDR-TB 환자가 포함된 연구

Table 6. Predictors of treatment success

Variables			Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Treatment success (n=86)	Others (n=84)	OR* (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age>40	42 (48,8)	52 (61,9)	0,587 (0,319~1,082)	0,088		
Male sex	52 (60,5)	57 (67,9)	0,724 (0,386~1,360)	0,316		
BMI<18,5 kg/m ² †	16 (22,9)	26 (38,8)	0,467 (0,222~0,983)	0,045	0,506 (0,237~1,080)	0,078
Previous 2nd-line drugs treatment	13 (25,5)	19 (33,3)	0,684 (0,296~1,579)	0,374		
≥2 previous TB treatments	15 (29,4)	23 (42,6)	0,562 (0,250~1,261)	0,167		
Far advanced disease [†]	11 (12,8)	23 (27,4)	0,389 (0,176~0,861)	0,020	0,404 (0,166~0,985)	0,046
Cavitory disease	36 (42,9)	44 (55,7)	0,597 (0,321~1,108)	0,102		
Surgical treatment	6 (7,2)	4 (5,0)	1,481 (0,402~5,456)	0,555		
No. of TB drugs used before	4,7 (1,8)	4,9 (1,8)	0,947 (0,747~1,202)	0,656		
No. of potentially effective TB drugs	4,9 (1,2)	4,5 (1,0)	1,459 (0,976~2,181)	0,066		
Ofloxacin resistance	11 (12,8)	19 (22,6)	0,502 (0,222~1,132)	0,097		
XDR-TB	4 (4,7)	7 (8,3)	0,537 (0,151~1,905)	0,336		

Values are presented as number (%) or mean±SD.

BMI: body mass index; CI: confidence interval; OR: odds ratio; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant; Treatment success: cure+treatment completion+short-term treatment completion.

*OR was for treatment success, †p<0,05 between treatment success and others.

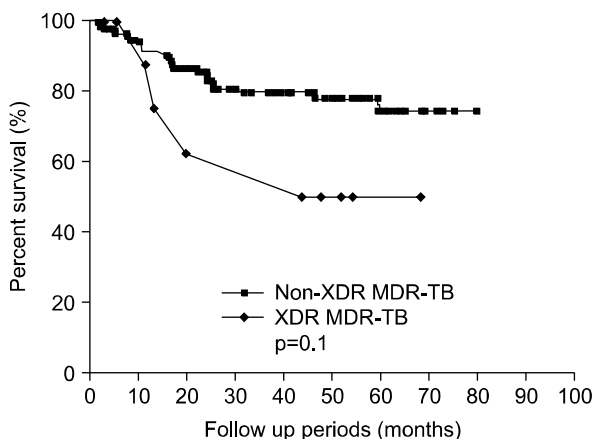


Figure 1. Survival curve in XDR-TB and Non-XDR MDR-TB. There was no survival difference between XDR-TB and Non-XDR MDR-TB groups (p=0,1). XDR: extensively drug-resistant; TB: tuberculosis; MDR: multidrug-resistant.

가 필요하다. 그러나 국내 다른 연구에서도 Non-XDR MDR-TB와 XDR-TB군 간에 치료성공률의 차이를 보이지 못함을 보고한 바 있다¹².

최근 MDR-TB의 치료에 대한 새로운 약제¹⁴의 개발이 강조되고 있다. Diarylquinolone (TMC-207)¹⁵, nitroimi-

dazoles (OPC-67683) 등의 새로운 기전의 약제들이 개발되어 임상시험단계에 있으며, 기존에 항생제 중 항결핵효과가 우수함이 알려져 임상시험이 진행되고 있는 linezolid¹⁶와 같은 약제도 있다. 본 연구에서는 2명의 환자가 linezolid를 포함한 약제로 치료받았는데, 1명은 난치성 MDR-TB로 치료초기부터 linezolid 포함한 약제로 치료하여 성공적으로 치료종료하였고, 다른 한 명은 과거 치료중 단자로 재치료 시작 시 linezolid를 포함하여 치료 중이다. 최근 국내에서도 난치성 MDR-TB/XDR-TB 환자에서 linezolid를 사용하여 좋은 치료결과를 보고한 바 있다^{16,17}. Linezolid가 국내에서 사용된 것은 2004년경부터이고 최근 사용이 증가 추세이므로 linezolid 사용 후의 치료결과는 더 양호할 가능성이 있으므로 향후 이에 대한 추후 연구가 필요하다.

본 연구는 후향적 연구로 몇 가지 제한점이 있다. 첫째 2004년 당시 XDR-TB를 정의하는 약제에 대한 감수성검사는 ofloxacin과 kanamycin에 대해서만 시행되었고 capreomycin은 일부 기관에서만 시행되었으며, amikacin에 대해서는 전혀 시행되지 않아 XDR-TB의 비율이 저평가되었을 가능성이 있다. 둘째, 민간병원 중에서도 3차 의료기관만을 대상으로 하였으므로 이에 의한 선택편견이 개입되었을 가능성이 있다. 특히 사회경제적인 측면 등을

Table 7. Predictors of all-cause mortality

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Patients (n=29)	HR* (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age >40	25 (86.2)	3.558 (1,234 ~ 10,260)	0.019		
Male sex	25 (86.2)	3.571 (1,237 ~ 10,307)	0.019	10.521 (1,134 ~ 97,604)	0.038
BMI <18.5 kg/m ²	15/26 (57.7)	3.575 (1,604 ~ 7,967)	0.002	4.064 (0,967 ~ 17,087)	0.056
TB treatment history with 2nd-line drugs	10/16 (62.5)	4.564 (1,818 ~ 11,461)	0.001		
≥2 previous TB treatments	11/19 (57.9)	2.948 (1,142 ~ 7,614)	0.025		
Far advanced disease	12 (41.4)	3.286 (1,553 ~ 6,952)	0.002	9.743 (1,918 ~ 49,496)	0.006
No. of previous used TB drug	5.7±1.9	1.175 (0,962 ~ 1,435)	0.113		
No. of potentially effective TB drugs	2.7±1.4	0.574 (0,349 ~ 0.943)	0.028		
Ofloxacin resistance	12 (41.4)	2.827 (1,324 ~ 6,037)	0.007		
Cycloserine resistance	4 (13.8)	2.452 (0,850 ~ 7,072)	0.097		
XDR-TB	4 (13.8)	2.340 (0,811 ~ 6,751)	0.116		

Values are presented as number (%) or mean±SD.

AFB: acid-fast bacilli; BMI: body mass index; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant.

*HR for all-cause mortality.

고려했을 때 개인위생과 치료에 대한 의지력에 의해 순응도에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없겠다. 세 번째, XDR-TB 환자수와 수술적 절제술 시행자 수가 예상보다 적어서 정규분포를 가정할 수 없어 분석에 제한점이 있었다. 네 번째, 치료 중 전원 환자들이 많아 치료실패로 전원된 것인지 혹은 균 음전되어 잘 치료중이나 타 요인으로 전원한 것인지 알 수 없으므로 정확한 환자의 치료결과를 분석하는 데 장애요인으로 작용하였다.

본 연구는 위의 여러 제한점에도 불구하고, 국내에서 결핵환자 치료의 약 75%를 담당하는 민간의료기관에서의 MDR-TB 환자의 다기관 공동연구로서 처음 시행되었다는 점에서 의미가 있다. 그러나 보고된 문헌 중 가장 최근의 자료이고 대부분이 3차 의료기관인 대학병원이었다는 점을 고려한다면 50.6%의 치료성공률은 의외로 낮은 결과였다. 최근 시작된 public-private-mix cooperation (PPM) 사업, linezolid 같은 새로운 약제의 사용, MDR-TB가 희귀 난치성질환으로 선정되어 진료비 감면 혜택이 주어지는 등의 정부의 강력한 결핵억제정책 등이 향후 국내에서 MDR-TB의 치료성적을 향상시킬 것으로 기대한다.

감사의 글

This study was supported by the International Tuber-

culosis Research Center (2008-002).

참고 문헌

1. Jeon D, Shin D, Kang H, Sung N, Kweon K, Shin E, et al. Trend of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital, 2001 ~ 2005. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:187-93.
2. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2008.
3. Caminero JA; World Health Organization; American Thoracic Society; British Thoracic Society. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:829-37.
4. Korea Center for Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea. Seoul: Korea Center for Disease Control and Prevention; 2005.
5. Koh WJ, Kwon OJ, Kim CH, Ahn YM, Lim SY, Yun JW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with pulmonary tuberculosis at a private general hospital. *Tuberc Respir Dis* 2003;55:154-64.
6. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am*

- J Respir Crit Care Med 2008;178:1075-82.
7. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-2.
 8. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:640-5.
 9. Migliori GB, Sotgiu G, D'Arcy Richardson M, Centis R, Facchini A, Guenther G, et al. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes. *Eur Respir J* 2009;34:778-9.
 10. Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:143-9.
 11. Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:523-8.
 12. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-5.
 13. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
 14. Rivers EC, Mancera RL. New anti-tuberculosis drugs with novel mechanisms of action. *Curr Med Chem* 2008;15:1956-67.
 15. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustonmjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC 207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-405.
 16. Koh WJ, Kwon OJ, Gwak H, Chung JW, Cho SN, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:388-91.
 17. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701-4.