

□ 원 저 □

항산균 도말양성 객담에서 비결핵성 마이코박테리아의 분리 비율

성균관대학교 의과대학 내과학교실
삼성서울병원 호흡기내과, 진단검사의학과*

고원중, 권오정, 유창민, 전경만, 서지영,
정만표, 김호중, 한상원*, 박선영*, 이남용*

=Abstract=

Recovery Rate of Nontuberculous Mycobacteria from Acid-Fast-Bacilli Smear-Positive Sputum Specimens

Won-Jung Koh, M.D., O Jung Kwon, M.D., Chang Min Yu, M.D.,
Kyeongman Jeon, M.D., Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D.,
Hojoong Kim, M.D., Sang Won Han*, Sun Young Park*, Nam Yong Lee, M.D.*

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

Background : Sputum smears for acid-fast bacilli (AFB) examined microscopically is the most important diagnostic test for pulmonary tuberculosis. However, the AFB observed on the smear may represent either *M. tuberculosis* or nontuberculous mycobacteria (NTM). This study examined the recovery rate of NTM from the AFB smear-positive sputum specimens in a tertiary hospital in Korea.

Materials and Methods : This study analyzed the results for the 1,889 AFB smear-positive and culture-positive sputum specimens collected from 844 patients from July, 1997 to December, 2001.

Results : The 1,889 sputum specimens collected from 844 patients tested positive on both microscopy and culture during the 4.5 years. The NTM were recovered from 10.3% (195/1,889) of the smear-positive sputum specimens and 11.0% (93/844) of patients with smear-positive sputum. The NTM were isolated more than two times in 44.1% (41/93) of the patients from whom the NTM was recovered. Trends

† 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 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

phone : (822) 3410-3429 Fax : (822) 3410-3849 E-mail: ojkwon@smc.samsung.co.kr

of the recovery rate of the NTM from the AFB smear-positive sputum specimens were increasing from 6.5%(17/262) in the latter half of 1997 to 17.8%(36/202) in the latter half of 2001 ($p < 0.001$, test for trend).

Conclusions : These results suggest that some patients with AFB smear-positive sputum have NTM pulmonary disease rather than pulmonary tuberculosis in Korea. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:22-32)

Key words : Pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Atypical mycobacteria, Sputum, Microbiology, Korea

서 론

폐결핵은 만성 소모성인 세균성 질환으로, 우리나라뿐만 아니라 아직도 전세계적으로 매우 심각한 보건 문제의 하나로 남아있다. 폐결핵은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 발생하는 질병이므로 폐결핵의 진단은 결핵균에 의한 감염을 증명하는 것으로, 호흡기 검체로부터 세균학적으로 결핵균을 배양하여 검출하는 것이 가장 확실한 방법이다^{1,2}.

하지만 결핵균 배양검사는 오랜 시간이 필요하다는 단점이 있어, 객담 항산균 도말검사가 폐결핵의 진단에서 가장 중요한 검사로 여겨지고 있다^{3,4}. 객담 도말검사는 저렴하고 간편한 검사이며, 검사 결과를 빨리 얻을 수 있어 환자관리에 편리하다. 또한 도말검사로 찾아내는 환자는 배균량이 많은 환자이기 때문에 배양양성 환자보다도 감염 위험이 높아 역학적으로도 매우 중요하다^{1,2}.

하지만 객담 도말검사는 결핵균과 비결핵성 마이코박테리아(nontuberculous mycobacteria, NTM)를 구별할 수 없다는 제한점이 있다¹. NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 미국에서는 객담 항산균 도말검사에서 양성을 보인 경우에는 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test)를 시행하여 이 검사에서 양성을 보일 때는 폐결핵으로 잠정진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정

진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다⁵. 즉, 미국은 객담 결핵균 배양양성을 폐결핵 진단의 기준으로 사용하고 있으나^{1,5}, 현재 우리나라는 객담 항산균 도말양성을 폐결핵 진단의 기준으로 사용하고 있다⁴.

우리나라에서는 아직까지 폐결핵에 비해 NTM 폐질환의 빈도가 외국에 비해 상대적으로 낮을 것으로 추정되고 있지만, 실제로 항산균 도말양성 객담을 연구 대상으로 하여 결핵균과 NTM의 분리 비율을 살펴본 연구는 아직까지 보고되지 않았다. 본 연구는 국내 한 민간의료기관에서 최근 4년 6개월간 항산균 도말양성 객담으로부터 NTM의 분리비율을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 7월 1일부터 2001년 12월 31일까지 4년 6개월간 진단검사의학과 임상미생물검사실로 총 30,660건의 객담 항산균 도말 및 배양검사가 의뢰되었다. 이 중 4,169건(13.6%)의 객담에서 결핵균 또는 NTM이 분리되었다. 결핵균이 분리된 객담은 2,896건(69.5%), NTM이 분리된 객담은 1,273건(30.5%)이었다. 결핵균 또는 NTM이 분리된 객담 중 1,889건(45.3%)은 도말양성, 배양양성 검체였으며, 2,280건(54.7%)은 도말음성, 배양양성 검체였다. 본 연구는 이중 항산균 도말양성이면서 결핵균 또

는 NTM 배양양성인 객담 1,889건을 대상으로 하여 도말과 배양검사결과를 분석하였다.

2001년 8월부터 이전에 사용하던 3% Ogawa 배지(Eiken Co. Japan)에서 대한결핵협회 결핵연구원에서 제조하는 3% Ogawa 배지로 교체배지가 변경된 점을 제외하면, 이 기간동안 검사실에서 검체를 처리하는 과정 그리고 도말검사와 배양검사 방법의 변화는 없었다.

객담 항산균 도말검사는 carbol-fuchsin을 이용한 Ziehl-Neelsen 염색법을 이용하였다. 도말검사 결과는 정량적으로 판정하였다. 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 판정하였다¹⁶.

객담검체에서 오염균 제거를 위한 전처치는 N-acetyl-L-cystein 2% NaOH 처리법을 사용하였다. 배양검사를 위한 교체배지는 3% Ogawa 배지를 이용하였고, 1주일에 한번씩 배지를 관찰하여 균주의 성장여부를 확인하였고 최종적으로 8주까지 배양한 후 결과를 판정하였다.

배양된 균주는 증식속도와 집락의 색, 집락의 형태 등을 이용하여 결핵균과 NTM을 구별하였다. 즉, 우선 육안으로 관찰하여 표면이 거칠고 딱딱한 유백색 혹은 담황색으로 작은 주름이 있고 건조하며 배지표면에서 쉽게 떨어지는 결핵균과 성장속도가 빠르거나 집락의 색이 노란색 또는 오렌지색의 매끄럽고 촉촉한 느낌을 주는 NTM 균주를 구별하였다. 구별이 힘든 경우는 *Mycobacterium tuberculosis* Direct(MTD) test (Gen-Probe Inc, San Diego, California, USA)를 이용하여 구별하였다^{1,7,8}.

배양검사 결과는 정량적으로 판정하였다. 배양된 집락이 50개 미만인 경우는 trace, 50-100개인

경우는 1+, 100-200개인 경우는 2+, 200-500개로 균집락이 거의 융합된 경우는 3+, 그리고 500개 이상으로 균집락이 융합된 경우는 4+로 판정하였다¹⁶.

통계분석은 Windows용 SPSS 프로그램(SPSS Release 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 실시하였다. 도말양성 객담에서 NTM의 분리비율과 도말양성 환자에서 NTM의 분리비율의 차이는 chi-square test로 비교하였다. 시기별로 NTM 분리비율의 차이가 있는가는 test for trend로 분석하였다. 결핵균과 NTM에서 도말검사결과와 배양검사결과와의 일치도는 kappa value를 이용하여 분석하였다⁹. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 항산균 도말양성 객담과 환자에서 NTM의 분리비율

844명의 환자에서 시행된 1,889건(평균 2.2회, 범위 1-21회)의 객담검사가 도말양성, 배양양성을 보였다. 전체 객담 1,889건 중 1,694건(89.7%)에서 결핵균이, 195건(10.3%)에서 NTM이 분리되었다. 2회 이상 도말양성, 배양양성을 보인 환자에서 가장 먼저 검사가 의뢰된 객담 1회만을 분석에 사용하였을 때 751명(89.0%)의 환자에서는 결핵균이, 93명(11.0%)의 환자에서는 NTM이 분리되어 객담에서의 비율과 유의한 차이가 없었다(Table 1) ($p=0.93$, chi-square test).

2. 결핵균과 NTM이 배양된 횟수에 따른 환자의 분류

844명의 환자를 객담에서 균이 배양된 횟수에 따라 분류하였을 때, NTM이 분리된 93명의 환자 중

Table 1. Recovery rate of nontuberculous mycobacteria from the acid-fast-bacilli smear-positive sputum specimens and patients with the acid-fast bacilli smear-positive sputum specimens

		Sputum specimens (n=1,889)		Patients (n=844)	
		<i>M. tuberculosis</i>	NTM	<i>M. tuberculosis</i>	NTM
Sputum smear	Trace	267 (85.0%)	47 (15.0%)	153 (84.5%)	28 (15.5%)
	1+	329 (88.2%)	44 (11.8%)	169 (88.9%)	21 (11.1%)
	2+	294 (86.0%)	48 (14.0%)	131 (87.3%)	19 (12.7%)
	3+	325 (91.8%)	29 (8.2%)	140 (90.9%)	14 (9.1%)
	4+	479 (94.7%)	27 (5.3%)	158 (93.5%)	11 (6.5%)
Total		1694 (89.7%)	195 (10.3%)	751 (89.0%)	93 (11.0%)

Definition of abbreviations : NTM = nontuberculous mycobacteria

NOTE. See text for definition of quantitation scale.

Table 2. Classification of the patients with acid-fast bacilli smear-positive sputum specimens according to the number of positive cultures

No. of positive cultures	No. of patients from whom <i>M. tuberculosis</i> was recovered	No. of patients from whom NTM was recovered
1	330 (43.9%)	52 (55.9%)
2	192 (25.6%)	14 (15.1%)
3	132 (17.6%)	14 (15.1%)
4	39 (5.2%)	5 (5.4%)
≥5	58 (7.7%)	8 (8.6%)
Total	751 (100%)	93 (100%)

Definition of abbreviations : NTM = nontuberculous mycobacteria

41명(44.1%)은 2회 이상 도말양성 객담에서 NTM 이 분리되었다(Table 2).

3. 시기별 변화에 따른 도말양성 객담에서 NTM 분리비율

시기별로 살펴보면 1997년 하반기 6.5%(17/262), 1998년 상반기 6.6%(18/271), 1998년 하반기 6.8%(15/219), 1999년 상반기 9.8%(27/276), 1999년 하반기 15.8%(42/265), 2000년 상반기 6.3%(8/128), 2000년 하반기 13.8%(15/109), 2001년 상반기 10.8%(17/157), 2001년 하반기 17.8%(36/202)로 점차 증가하는 추세를 보였다(Fig. 1) ($p < 0.001$, test for trend).

4. 결핵균과 NTM에서 도말검사 결과와 배양검사 결과의 일치도

Trace와 1+, 2+, 3+, 4+로 분류한 도말검사 결과와 배양검사 결과는 결핵균 ($p < 0.001$, kappa=0.155)과 NTM ($p < 0.001$, kappa=0.170) 모두 유의한 일치도를 보였다(Table 3).

고 찰

효과가 완벽하게 증명된 결핵 예방백신이 없는 현 상황에서, 결핵환자의 조기 발견과 효율적인 치료는 국가결핵관리사업의 핵심이다¹⁰. 전세계적으로 폐결핵의 유병률이 높은 국가에서 폐결핵 환자 발

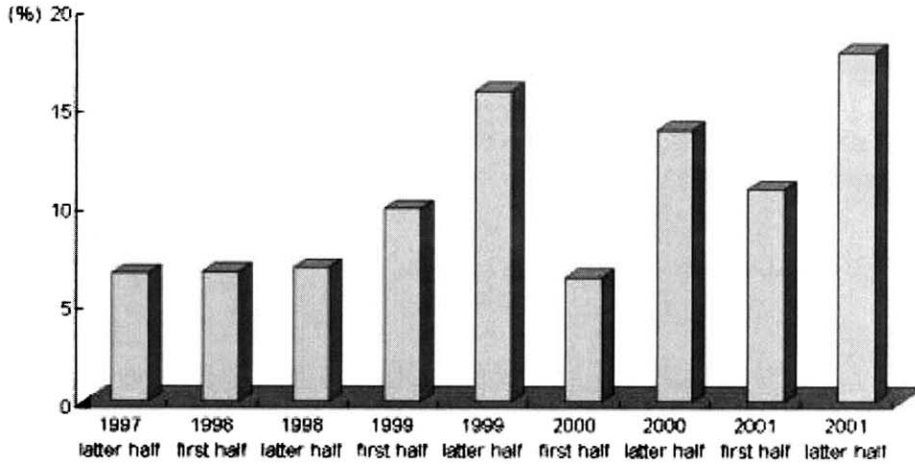


Fig. 1. Trends of recovery rate of nontuberculous mycobacteria from acid-fast-bacilli smear-positive sputum specimens. The trends were increasing from 6.5% in the latter half of 1997 to 17.8% in the latter half of 2001 ($p < 0.001$, test for trend).

Table 3. Correlation between the results of the smears for acid-fast bacilli and those of a mycobacterial culture.

		Results of sputum smear									
		<i>M. tuberculosis</i>					NTM				
		Trace	1+	2+	3+	4+	Trace	1+	2+	3+	4+
Results of sputum culture	Trace	138	80	48	24	31	30	17	11	9	8
	1+	69	109	82	53	74	7	17	13	5	8
	2+	36	71	88	112	121	7	6	11	8	4
	3+	18	58	59	77	126	3	2	9	5	1
	4+	6	11	17	59	127	0	2	4	2	6

Definition of abbreviations : NTM = nontuberculous mycobacteria

NOTE. See text for definition of quantitation scale.

견의 가장 중요한 수단은 객담 항산균 도말검사이다²³. 폐결핵 환자의 진단에서 객담 도말검사의 민감도가 비록 낮은 편이기는 하지만, 객담 도말검사는 간편하고 경제적이며 결과를 신속하게 알 수 있는 검사라는 장점과 함께, 객담 도말검사에서도 균이 검출되는 환자는 배균량이 많은 매우 전염성이 높은 환자이기 때문에 국가결핵관리사업에서 반드시 찾아내어야 할 대상이기도 하다¹².

하지만 객담 도말검사는 결핵균과 NTM을 구별

할 수 없다는 제한점이 있다¹. 마이코박테리아는 8 세포벽의 지방함량이 높아 Gram 염색과 같이 통상적인 aniline계 염색액은 잘 침투되지 않기 때문에, fuchsin이나 auramine같은 arylmethane계 염색액을 사용하며, 이때 염색액의 세포벽으로의 투과력을 높이기 위해 phenol을 함께 쓴다. 투과된 염색액은 세포벽의 mycolic acid와 안정적인 결합을 이루게 되므로, acid-alcohol이나 강한 mineral acid등으로 처리해도 잘 탈색되지 않게 된다. 이렇

Table 4. Recovery of the nontuberculous mycobacteria from the clinical specimens that cultured positive for mycobacteria on the published reports since 1990 in Korea

Reference	Study period	No. of specimens culture positive		
		All mycobacteria	<i>M. tuberculosis</i>	NTM
Park et al. ²¹	1990.12 - 1991.5	726	614 (84.6%)	112 (15.4%)
Nah et al. ²²	1992.2 - 1993.8	NA	87%	13%
	1993.9 - 1995.3	NA	76%	24%
	1995.4 - 1995.8	NA	67%	33%
Lee et al. ²³	1999.1 - 1999.12	2,228	1,739 (78.1%)	489 (21.9%)
	1999.4 - 1999.6	128	106 (82.8%)	22 (17.2%)
This study	1997.7 - 2001.12	4,169	2,896 (69.5%)	1,273 (30.5%)

Definition of abbreviations : NTM = nontuberculous mycobacteria; NA = not available

게 탈색에 저항력을 나타내는 마이코박테리아와 같은 간균을 항산균(acid-fast bacillus)이라고 하며, 결핵균과 NTM 모두 항산성을 나타낸다^{1,8}.

항산균 도말양성 객담에서 NTM의 분리비율은 국가와 지역 그리고 연구된 시기에 따라 다르다. 아시아와 아프리카 등 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 객담 항산균 도말양성은 대부분 폐결핵을 의미한다¹¹. 하지만 미국 등 상대적으로 NTM 폐질환의 빈도가 높은 국가에서는 상황이 같지 않다. 호주에서의 한 보고는 43.2%의 항산균 도말양성 객담에서 NTM이 분리된다고 하였다¹². 미국에서는 지역과 보고된 시기에 따라 항산균 도말양성 객담에서 NTM의 분리비율이 낮게는 1.7%¹³, 3.5%¹⁴, 8.5%¹⁵ 등으로 보고되었지만, 최근 보고에 의하면 Colorado 지역에서는 24.8%¹⁶, Texas 지역에서는 48.5%¹⁷까지 항산균 도말양성 객담에서 NTM이 분리된다고 한다. 2000년 미국 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)은 객담 항산균 도말검사서 양성을 보인 경우에 핵산증폭검사를 시행하여 도말과 핵산증폭검사가 모두 양성이면 폐결핵으로 잠정진단하고, 만일 도말양성, 핵산증폭검사 음성이면 검체 내에 inhibitor가

있는지 검사하여 inhibitor가 없다면 NTM에 감염된 것으로 잠정진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하게 되었다⁵. 이러한 이유 때문에 미국에서는 폐결핵의 진단에 핵산증폭검사가 상대적으로 광범위하게 이용되고 있다¹⁸.

아직까지 우리나라에서는 항산균 도말양성 객담으로부터 NTM이 분리되는 비율에 대해서는 보고된 바가 없으며, 아직 임상검체로부터 분리된 전체 마이코박테리아 중에서 NTM이 차지하는 비율이 어느 정도인지에 대해서도 잘 알려져 있지 않은 실정이다.

1980년대 초까지만 하더라도 국내에서 분리되는 마이코박테리아는 97-98% 이상이 결핵균이었다^{19,20}. 1990년대 이후 몇몇 대학병원에서의 보고에 따르면 NTM이 분리되는 비율이 증가하여, 일부 병원에서는 최근 임상검체에서 분리되는 마이코박테리아 중 NTM이 차지하는 비율이 20-30%까지 이르고 있다²¹⁻²⁴ (Table 4).

또한 1981년부터 1994년까지 대한결핵협회로 의뢰된 검체 중 NTM이 동정된 158예에 대한 대한결핵 및 호흡기학회 조사에서도 동정된 NTM의 84%가 1990년 이후에 분리된 점²⁵ 등을 고려하면,

국내에서 1990년대 이후 임상검체로부터 분리된 마이코박테리아 중 NTM의 비율이 증가하고 있다고 추정할 수 있다.

본 연구는 이전의 국내 연구와 달리 항산균 도말양성 객담만을 분석대상으로 하였다. 그 이유는 국내에서는 객담 항산균 도말양성이 전염력이 강한 폐결핵 환자의 진단기준으로 사용되고 있어 임상적 의의가 높기 때문이다^{4,10}. 현재까지 국내에서 도말양성 객담만을 대상으로 하여 NTM의 분리비율을 보고한 연구는 없다.

우리나라의 국가결핵관리사업에서는 환자발견을 위한 검사로 흉부방사선촬영과 객담검사를 시행하고 있으며, 흉부방사선촬영에서 폐결핵이 의심되는 환자는 2회의 객담을 수집하여 도말검사를 시행하고, 2회의 도말검사결과 모두 음성일 때는 1회 배양검사를 시행하도록 하고 있다¹⁰. 대한결핵 및 호흡기학회에서는 객담도말검사는 2회 또는 3회 실시를 원칙으로 하며, 계속 도말음성인 경우에는 배양검사를 시행하도록 권장하고 있다⁴. 만약 객담도말검사에서 2회 이상 양성이거나, 1회 양성이면서 흉부방사선촬영상 폐결핵에 합당한 이상 소견이 있으면 “도말양성 폐결핵”으로 진단하도록 하였다⁴. 즉, 배양검사를 통해 결핵균을 반드시 확인하지 않더라도 객담 항산균 도말양성인 경우 폐결핵으로 진단하고 있으며 아직까지는 NTM 폐질환의 가능성을 크게 고려하지 않고 있다는 것을 알 수 있다.

이러한 사실에 비추어볼 때, 본 연구의 가장 큰 의의는 도말양성 객담 검체의 10% 그리고 객담도말양성 환자의 11%에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리된다는 것을 확인한 것이다. 물론 한 삼차 민간의료기관에서 시행된 본 연구결과를 국내 현황을 대표하는 자료로 직접 사용하는 것은 곤란할 것이다.

대한결핵협회 결핵연구원의 자료에 의하면 세계보건기구(World Health Organization)와 국제항결

핵연맹(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)의 주도로 시행된 전세계적인 항결핵제 내성조사의 일환으로 1997년 전국 보건소에 등록되는 균양성 초치료 환자들을 대상으로 하여 시행한 조사결과를 보면 1,760명의 도말양성, 배양양성 환자 중 32명(1.8%)에서 NTM이 분리되었다(류우진, 대한결핵협회 결핵연구원, 개인교신). 또 다른 자료로 2000년부터 2001년까지 2년간 대한결핵협회 결핵연구원으로 항산균 도말과 배양검사가 의뢰되어 도말양성, 배양양성을 보인 4,506건의 검체 중에서 7.3%인 330건의 검체에서 NTM이 분리되었다(류우진, 대한결핵협회 결핵연구원, 개인교신). 이상의 대한결핵협회의 보고되지 않은 자료와 본 연구결과를 종합하면 국내에서 항산균 도말양성 객담에서 NTM이 분리되는 비율은 낮게는 2%, 높게는 10% 정도일 것으로 추정된다.

본 연구에서 도말양성이면서 NTM이 분리된 93명의 환자 중 41명(44%)에서는 2회 이상 도말양성 객담에서 NTM이 분리되었다. 1997년 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 NTM 폐질환의 미생물학적 진단기준²⁶에서 기관지내시경을 통한 기관지세척액을 제외하고 객담검사만을 고려할 때, 도말음성인 경우에는 3회 이상 동일한 균주가 배양되어야 하지만, 도말양성인 경우에는 2회 동일한 균주가 배양되면 NTM 폐질환의 진단기준을 만족한다는 사실과 영국흉부학회(British Thoracic Society)의 NTM 폐질환의 미생물학적 진단기준²⁷에서는 도말양성 여부와 상관없이 2회만 동일한 균주가 배양되면 NTM 폐질환의 진단기준을 만족하는 사실을 고려하면, 본 연구결과는 NTM이 분리된 환자의 적어도 40% 이상이 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환을 가지고 있을 가능성을 높이 시사한다고 할 수 있다.

본 연구의 두번째 의의는 도말양성 객담 중 NTM 분리비율이 1997년 하반기 6.5%에서 2001년 상반기 10.8%, 2001년 하반기 17.8% 등으로 최근

4.5년간 지속적으로 증가하고 있음을 단일 의료기관에서의 연속적인 자료를 통해 확인하였다는 것이다. 환자의 구성과 검사방법의 차이가 있을 수 있는 서로 다른 의료기관의 자료를 비교하는 것에 비해, 이는 국내에서 임상검체로부터 NTM이 분리되는 빈도가 최근 계속 증가한다는 직접적인 근거일 수 있을 것이다.

본 연구의 세번째 의의는 분리된 NTM이 단순한 오염균이 아닌 병원균일 가능성을 kappa 값을 이용하여 결핵균의 경우와 비교하여 확인한 것이다. Trace와 1+, 2+, 3+, 4+ 등 정량적으로 분류한 도말검사 결과와 배양검사 결과는 결핵균($p < 0.001$, $\text{kappa} = 0.155$)과 NTM ($p < 0.001$, $\text{kappa} = 0.170$) 모두 유의한 일치도를 보였으며, kappa 값이 비슷하였다. 결핵균에서 정량적으로 표현한 항산균 도말검사결과와 배양검사결과가 관련된다는 연구¹³에 비추어볼 때, 위와 같은 결과는 본 연구에서 도말양성 객담에서 분리된 NTM이 단순한 오염균이 아님을 시사하는 하나의 간접적인 증거가 될 수 있을 것이다.

이러한 의의에도 불구하고 본 연구는 많은 제한점을 가지고 있다.

첫째, 배양된 균주 모두에 대해 핵산증폭검사를 사용하여 결핵균과 NTM 균주를 구별하지 않았다. 육안적 분류 또는 생화학적 검사방법은 결핵균과 NTM을 구별하는데 완벽하지 않으며, 시간과 노력이 많이 드는 검사이다¹⁶. 미국에서는 1980년대 결핵환자 발생률이 증가하면서 결핵관리에 문제가 있음을 인식하고, 결핵균 검사실의 역할과 개선에 관해 CDC에서 1993년 결핵균의 검출, 배양, 동정, 감수성 검사에 관한 새로운 권고안을 발표하였다²⁸. 이 권고안은 결핵균과 NTM의 분리 동정은 전통적인 생화학적 방법 대신 핵산증폭검사, high performance liquid chromatography(HPLC) 등 신속 동정법을 사용하도록 권장하고 있다. 이는 미국 흉부학회에서도 같이 권장하는 내용이다¹. 하지만

현재까지 국내의 많은 결핵균 검사실에서는 분리된 마이코박테리아에 대해 결핵균과 NTM을 정확히 동정하지 않고 있다. 1997년과 2001년 2차례에 걸쳐 시행된 국내 결핵균 검사기관의 결핵균 검사실태 조사결과에 따르면 결핵균을 배양하는 검사실 중 배양된 균집락에 대해 균동정을 하지 않거나 niacin test와 같은 전통적인 방법으로 결핵균을 동정하는 기관의 수가 87%에서 47%로 감소하고, 핵산증폭검사나 HPLC와 같은 신속 동정법으로 결핵균 또는 중 수준의 마이코박테리아를 동정하는 기관의 비율이 13%에서 34%로 증가하기는 하였지만, 아직까지도 많은 결핵균 검사실에서는 배양된 균주에 대해 항산성 염색 외에는 정확한 마이코박테리아의 동정이 이루어지지 않고 있다^{29,30}.

이러한 점을 고려하면 배양된 모든 마이코박테리아에 대해 핵산증폭검사를 통해 결핵균과 NTM을 구별하지 않은 본 연구에서도 NTM이라고 보고된 일부 균주는 실제로는 NTM이 아닌 결핵균이었을 가능성이 있다. 하지만 최근 6개월간 본원 임상미생물검사실에서 NTM이라고 보고된 모든 균주에 대해 핵산증폭검사를 이용하여 균 동정을 시행한 결과 2.1%만이 결핵균이었음을 확인한 점(보고되지 않은 자료)과 연구기간동안 검사실내 검사방법의 변화가 없었다는 점을 고려하면 결핵균을 NTM으로 잘못 구별하였을 가능성은 크지 않을 것으로 사료된다.

둘째, 분리된 NTM에 대해 정확한 균 동정이 모두 이루어지지 않았다. 임상검체에서 분리된 NTM은 병원균과 집락균 그리고 오염균의 가능성이 모두 존재한다^{26,27}. 분리된 NTM의 임상적 의의를 평가하기 위해서는 정확한 균 동정이 중요하지만, 본 연구의 대상기간 동안에는 NTM에 대한 정확한 균동정이 모두 이루어지지 않았다. 따라서 도말양성 객담이라 하더라도 분리된 NTM이 모두 임상적 의의를 갖는 균이라고 판단할 수는 없을 것이다.

셋째, NTM이 분리된 환자의 임상적 소견과 방사선학적 소견을 함께 분석하지 않았다. 객담 도말 양성 환자의 객담에서 NTM이 분리되었다는 것이 이 환자들이 NTM 폐질환을 가지고 있다는 직접적인 의미는 아니다. 자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 수분 등 자연환경에 정상적으로 널리 분포하고 있다. 따라서 객담에서 NTM이 배양되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수는 없다. 오염균 또는 집락균과 폐질환의 원인균과의 구별을 위해서는 첫째, 정확한 균 동정이 이루어져야 하며 둘째, 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다^{26,27}. 본 연구에서 임상적, 방사선학적 소견을 함께 분석하지 못한 이유는 연구기간동안 분리된 모든 NTM에 대해서 정확한 균동정이 되지 않은 상태에서 임상적, 방사선학적 소견을 분석하는 것이 한계가 있었기 때문이다.

이상 본 연구의 한계를 고려하여, 앞으로는 객담 항산균 도말양성 환자에서 NTM이 분리되는 비율과 함께, 정확한 NTM 균 동정 그리고 임상적, 방사선학적 소견에 대한 분석을 통해서 도말양성 환자 중 실제 NTM 폐질환 환자 그리고 각 원인균에 따른 NTM 폐질환 환자의 비율이 어느 정도 되는지 살펴보는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

객담 항산균 도말검사는 폐결핵 진단의 가장 중요한 검사로, 현재까지 우리나라는 객담 도말양성을 폐결핵 진단의 기준으로 사용하고 있다. 하지만 도말검사만으로는 결핵균과 NTM의 구별이 가능하지 못한 제한점이 있다. 본 연구는 국내 한 삼차민간의료기관에서 항산균 도말양성 객담에서 NTM의 분리비율을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

1997년 7월 1일부터 2001년 12월 31일까지 4년 6개월간 진단검사의학과 임상미생물검사실로 항산균 도말 및 배양검사가 의뢰된 객담 중 도말양성, 배양양성 검체 1,889건을 대상으로 하여 도말과 배양검사결과를 분석하였다.

결 과 :

844명의 환자에서 시행된 1,889건(평균 2.2회, 범위 1-21회)의 객담검사가 도말양성, 배양양성을 보였다. 1,889건의 객담 중 195건(10.3%)에서 NTM이 분리되었다. 2회 이상 도말양성, 배양양성을 보인 환자에서 가장 먼저 검사가 의뢰된 객담 1회만을 분석에 사용하였을 때 751명(89.0%)의 환자에서는 결핵균이, 93명(11.0%)의 환자에서는 NTM이 분리되었다. NTM이 분리된 93명의 환자 중 41명(44.1%)은 2회 이상 도말양성 객담에서 NTM이 분리되었다. 시기별로 살펴보았을 때 NTM 분리비율은 1997년 하반기 6.5%(17/262)에서 2001년 하반기 17.8%(36/202)로 점차 증가하는 추세를 보였다($p < 0.001$, test for trend).

결 론 :

위와 같은 결과는 국내에서도 객담 항산균 도말양성 환자의 일부가 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환을 가지고 있다는 것을 시사한다.

감사의 글

아직 보고되지 않은 귀중한 자료를 제공해 주시고, 인용을 허락해 주신 대한결핵협회 결핵연구원 류우진 선생님께 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care

- 에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1970;17:33-42.
20. 최철순, 신성수, 정상인, 양용태, 김상재, 배길한. 폐결핵 또는 유사결핵환자의 객담에서 분리된 Mycobacteria 제 II (암발색균)의 균종 동정. 대한미생물학회지 1985;20:25-34.
 21. 박홍석, 진동일, 정윤섭, 권오현. N-acetyl-L-cysteine 오염제거제 사용의 배지 오염율 및 결핵균과 결핵균 이외의 Mycobacterium 배양율에 대한 영향. 임상병리와 정도관리 1991;13:223-7.
 22. 나 준, 허정원, 이성희, 김봉철, 고윤석, 배직현. Gene Probe 법에 의한 *Mycobacterium tuberculosis* complex의 동정. 대한임상병리학회지 1997;17:71-7.
 23. 이효원, 김미나, 심태선, 배길한, 배직현. 면역적격자에서 비결핵마이코박테리아의 폐감염. 결핵 및 호흡기질환 2002;53:173-82.
 24. 이지연, 김종필, 신종희, 서순필, 양동욱. BACTEC MGIT 960 System을 이용한 결핵균의 검출: BACTEC 460 TB system 및 Ogawa 배지와 비교. 대한임상병리학회지 2000;20:384-91.
 25. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:277-94.
 26. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-S25.
 27. British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax 2000;55:210-8.
 28. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol. 1993;31:767-70.
 29. 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학병원에서의 결핵균 검사 실태조사. 대한임상병리학회지 1999;19:86-91.
 30. 장철훈, 박태성, 김미나, 이남용, 이희주, 서진태. 국내 결핵균 검사 기관의 결핵균 검사 실태의 변화. 대한임상미생물학회지 2001;4:108-14.