

□ 원      저 □

## 다제 내성 폐결핵 환자의 임상상 및 치료에 대한 고찰

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵연구소

이재철 · 이승준 · 김계수 · 유철규 · 정희순\* · 김영환 · 한성구 · 심영수

= Abstract =

### Clinical Features and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis

Jae Cheol Lee, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Hee Soon Cheong, M.D., Young Whan Kim, M.D.,  
Sung Koo Han, M.D. and Young Soo Shim, M.D.

*Department of Internal Medicine and Tuberculosis Institute,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Objectives:** Although outbreak of MDR Tb has been a recent problem in western countries, it has been a longstanding problem in Korea. The poor outcome of MDR Tb is mainly due to poor compliance, high rate of side reaction of secondary drugs, and limitation in number of available drugs. Thus, to improve the outcome of MDR Tb, it is crucial to make individualized adequate prescription based on the knowledge of the patterns of resistance to each drugs in the community as well as the natural history. The purpose of present study is to evaluate the clinical features of Korean MDR Tb patients including patterns of drug resistance and success rate of treatment which was prescribed according to the sensitivity tests.

**Methods:** Retrospective analysis of 71 Korean patients with MDR Tb was made. All strains isolated from patients showed resistance to at least two first line drugs. Patients profile, previous treatment history, patterns of drug resistance, outcome of treatment was analysed. Initial treatment regimen was selected according to the previous treatment history and was modified according to the sensitivity reports. The regimen was composed to include at least 4 sensitive drugs when possible.

**Results:** The patients showed resistance to 4.1 drugs on average. 90% of them were resistant to INH and RFP. Among 71 patients, 35 patients(49%) had cavitory lesions in CXR. Treatment outcome was analysed in 55 patients. 35 patients(67%) were improved after treatment and 18 patients(33%) showed treatment failure. 5 patients showed primary resistance. Treatment outcome could be evaluated in 4 of them and all showed improvement after treatment. 14 patients(20%)

본 연구는 1994년도 서울대학교 병원 임상 연구비의 보조로 이루어 졌음

\*서울시립 보라매병원 내과 현재근무

had to change their regimens due to drug side effects. The most frequent side effect was elevation of liver enzymes(6 patients). Others included dizziness, hyperuricemia, tinnitus, skin rash, GI troubles. More than 50% of side effects developed within 3 months. In repeated drug sensitivity test, the concordance rate of resistance to INH was 100% and RFP 98%. EMB,PZA showed 80% concordance rate. But in the other drugs, the concordances were less than 50%. Operation was done in 5 patients - 1 patients as a adjunctive means of chemotherapy -. In that case, negative conversion of sputum AFB was done.

**Conclusion:** 2/3 patients of multidrug-resistant tuberculosis were improved by appropriate prescription and regular medication suggesting that more aggressive management and monitoring is indicated in multidrug-resistant tuberculosis.

**Key Words:** Multidrug-resistant tuberculosis, Primary resistance

## 서 론

결핵은 1950년대 Streptomycin(SM), Isoniazid (INH), *p*-aminosalicylic acid(PAS) 등을 사용한 다제 병합 요법의 도입 이후 성공적으로 치료가 되어 환자 수가 꾸준히 감소해 왔지만 아직도 세계적으로 해마다 8백만명의 환자가 새로 생기며 2백 90만명의 사망을 초래하는 질환이다<sup>1,2)</sup>. 우리나라의 결핵은 1960년대부터 시행된 국가 결핵 관리 사업과 경제 성장에 힘입어 1965년 X-선상 유병률 5.1%, 균 양성률 0.94%, 추정 결핵 환자수 124만에서 꾸준히 감소하여 1990년에는 X선상 유병률 1.8%, 균 양성률 0.24%, 추정 결핵 환자수 72만 정도로 조사 되었다<sup>3)</sup>.

하지만 항 결핵 화학 요법의 성공으로 결핵이 더 이상 위협적인 질환이 되지 못하게된 1960년대 이후 치료가 외래 중심으로 전환되면서 비교적 긴 치료 기간 동안의 불규칙한 약물 투여와 부적절한 처방 등으로 내성균이 증가하게 되었고 이들 내성균에 의한 일차 감염이 늘어나게 되었다<sup>4,5)</sup>. 약제 내성 결핵은 효과적인 약제의 제한과 이차 약제의 높은 부작용 등으로 치료율이 현저히 낮고 이에 따라 내성균의 전염에 대한 우려가 높은 실정이다. 우리나라의 약제 내성 결핵은 1965년 내성 결핵이 38%, 그중 일차 내성이 26.2%로 조사 되었지만 1980년에는 내성 결핵 48%, 일차 내성 30.6%

로 증가하였다. 1970년대 후반 이후 Rifampin(RFP)이 도입되어 INH, RFP을 축으로 한 치료가 이루어짐에 따라 치료 효율이 70%이상으로 현저히 상승함으로써 내성 결핵이 감소하는 추세이지만 1990년 조사에 따르면 내성 결핵이 25.3%로 아직 서구에 비해 상당히 높은 편이고 일차 내성도 15%여서 내성균 전염에 대한 우려가 높은데<sup>2)</sup>, 국내에서 약제 내성 결핵의 치료에 대한 보고는 많지 않은 실정이다. 이에 저자들은 두 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 환자들을 대상으로 임상적 특성과 약제별 내성률, 치료에 영향을 미치는 인자, 이차 약제로 인한 부작용, 치료 내용, 치료 성적 등을 분석하였다.

## 대상 및 방법

서울대학교병원에서 다제 내성 폐결핵으로 진단 받은 환자, 즉 약제 감수성 검사상 두가지 이상의 일차 약제에 동시 내성을 보이는 환자를 대상으로 후향성 연구를 시행하였다. 치료 결과의 판정에는 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 환자만을 대상으로 호전군과 치료 실패군으로 나누었고 호전군에는 1개월 이상의 간격으로 시행한 가래 검사상 3회 이상 음성이고 방사선 소견이 호전되거나 6개월 이상 변화가 없는 경우, 치료 실패군에는 6개월간의 치료에도 불구하고 균 음전화가 되지 않거나 방사선 소견상 악화되는 경우로 정의하였

Table 1. Initial Treatment Regimens

	Initial regimen	No. of patients
· Uncertain treatment history	1st-line 4 drugs	9
· Referred during medication	continue current medication	14
· Referred with sensitivity test result	Sensitive drugs	8
· History of successful treatment	Previously used drugs	4
· Suspicious drug resistance due to irregular medication	New drugs not used before	31
· Primary resistance		5

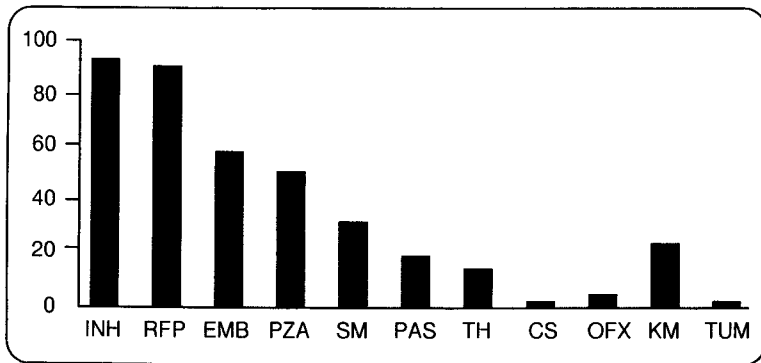


Fig. 1. Drug resistance rate.

다. 대상 환자는 총 71명으로 다음과 같이 분류하여 치료를 시작하였는데 과거 치료 내용이 확실하지 않은 경우는 일차약 4제로, 타 병원에서 약 복용중 의뢰된 경우는 복용중인 약제를 그대로 사용하도록 하였다. 감수성 검사 결과와 함께 의뢰된 경우는 감수성 약제를 투여하였으며 과거에 완치 판정을 받았으나 재발한 경우는 과거 사용 약제를 복용하도록 하였다. 그리고 불규칙한 치료로 약제 내성이 처음부터 의심되는 경우는 과거에 사용하지 않은 약제를 4제 이상 투여하였다. 각각의 경우에서 약제 감수성 검사 결과가 얻어진 후에는 감수성 약제로 바꾸어 4제 이상 투여하였다(Table 1).

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 71명으로 남자 43명, 여자 28명이었고 18세에서 72세의 연령 분포를 보였으며 중앙치가 37세였다. 이들은 과거에 평균 5개의 약물을 사용하여 치료받은 병력이 있었고 약제 감수성 검사상 평균 4.1개의 약

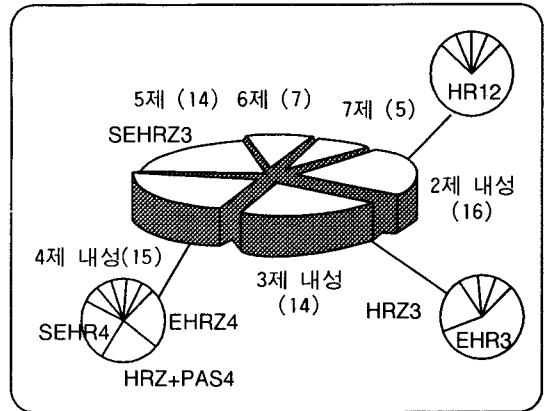


Fig. 2. Resistant patterns according to the No. of the resistant drugs.

물에 내성을 보였다. 방사선상 공동이 35명에게 발견되었고 49%를 차지하였다.

환자들은 평균 1.2회, 21일간의 입원 치료를 요하였고 평균 5.2개의 약물을 사용하여 치료를 받았다.

## 2. 약제 내성률

각 약제에 따른 약제 내성률을 보면 INH 95%, RFP 94% 로 가장 높았고 INH, RFP 동시 내성도 90%를 차지하였다. Ethambutol(EMB) 62%, Pyrazinamide (PZA) 54% 였으며 나머지 약물의 경우는 50% 미만이었다(Fig. 1). 2가지 약물에 내성을 보인 경우는 12예, 3가지 약물에 내성인 경우는 14예, 4가지는 15예, 5가지 14예 등의 분포를 보였고 90%에서 INH, RFP 동시 내성을 보였다(Fig. 2).

Table 2. Clinical Characteristics

	Success group	Failure group
No. of patients	37	18
Male : Female	23 : 14	9 : 9
Age( median )	20~66(37)	18~72(43)
Cavity in Chest X-ray	21(57%)	10(56%)
Admission frequency	1.2	1.2
Admission duration(days)	21.7	20.8
No. of used drugs	4.6	5.9
No. of resistant drugs	3.8	4.5

Table 3. Change of the Drug Regimens According to the Drug Sensitivity Test

	Success	Failure
· No need to change drug regimens	9	5
· Need to change drug regimens (No. of drugs)		
1	6	5
2	10	1
3	4	2
4	2	0

Table 4. Treatment Outcome According to Initial Treatment Regimens

	Initial regimen	Success group	Failure group
· Uncertain treatment history	1st-line 4 drugs	8	1
· Referred during medication	Current medication	4	3
· Referred with sensitivity test result	Sensitive drugs	2	5
· History of successful treatment	Used drugs	3	0
· Suspicious drug resistance due to irregular medication	New drugs not used before	16	9

## 3. 치료 성적

대상 환자중 16예는 진단하여 투약 시작후 6개월 미만인 경우나 불규칙하게 외래를 방문하여 compliance 가 안 좋은 것으로 판단되는 경우로 치료 결과를 판정 하는데 제외하였다. 치료후 결과 판정이 가능하였던 55 예중 치료로 호전된 환자는 37예로 67%를 차지하였고 20~66세의 연령 분포를 보였으며 평균 4.6개의 약물을 사용하여 치료받은 병력이 있었고 약제 감수성 검사 상 평균 3.8개의 약물에 내성을 보였다. 치료 실패한 환자는 18예로 33%를 차지하였고 18~72세의 연령 분포였으며 평균 과거 사용 약제 수, 평균 내성 약제 수가 각각 5.9개, 4.5개로 호전군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 과거에 치료 병력이 없이 약제 내성을 보여 일차 내성으로 판단되었던 경우가 5예이었고 이중 치료 평가가 가능하였던 4예는 모두 치료후 호전되었다. 약제 감수성 검사후 초기 투여 약제의 변경이 필요 없었던 경우는 14예, 1~2개의 약제 변경이 필요했던 경우는 22예이였으며 3개 이상의 약제를 바꿔야 했던 경우는 8예, 18%로 나타났다(Table 3). 초기 치료 내용에 따른 치료 성적을 호전군과 치료 실패군에서 비교하였을때 양군간의 유의한 통계적 차이를 발견할 수 없었다(Table 4).

## 4. 약제 부작용

약제 부작용은 14예(20%)에서 관찰되었고 간기능 약화가 6예로 가장 많았으며 어지러움증과 고요산혈증, 이명, 피부 발진, 위장관 장애등의 부작용이 있었다. 투약후 3개월 이내에 발생한 경우가 50% 이상을 차지 하였다(Fig. 3).

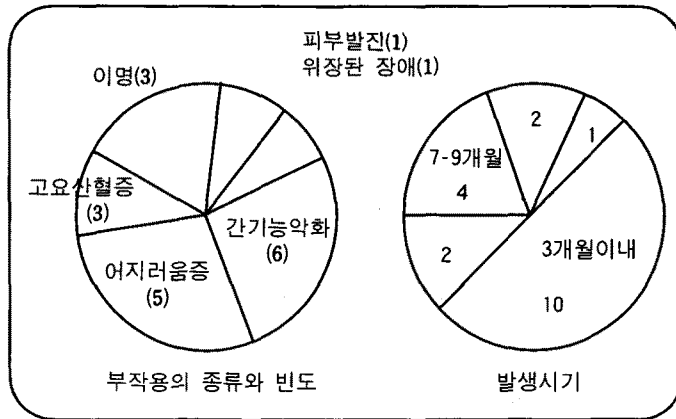


Fig. 3. Side effects of the drugs.

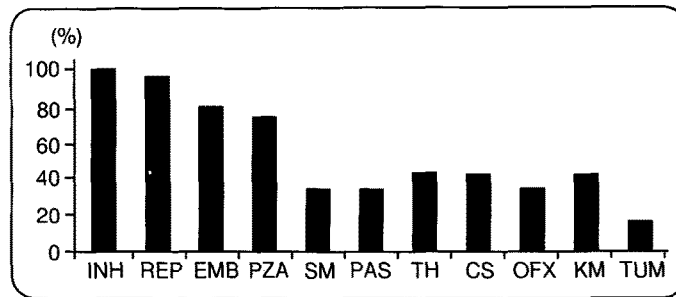


Fig. 4. Concordance rate of the drug sensitivity test.

### 5. 약제 감수성 검사 일치율

약제 감수성 검사상 내성으로 보고된 약물이 검사를 반복 의뢰했을 때 같은 결과가 나왔는지 조사해 본 결과 INH, RFP의 경우는 거의 100%로 일치하는 결과를 보였고 EMB, PZA가 80% 정도 일치했으나 나머지 약물은 일치율이 50% 미만이었다(Fig. 4).

### 6. 수 술

5예의 환자가 수술을 시행받았는데 객혈로 인한 경우가 3예, 진단적 목적이 1예, 항결핵 화학 요법의 보조 치료로서 시행한 경우가 1예이었다.

보조 치료로서 수술을 받은 환자는 수술후 균 음전화에 성공하였다.

### 고 찰

결핵은 다제 병합 요법과 결핵 관리 사업 등을 통하여 해마다 환자 수가 꾸준히 감소하고 있지만, 1980년대 후반에 들어 감소하는 추세가 점차 둔화되고 있고 약제 내성 결핵의 증가로 내성 결핵의 적절한 치료가 임상적으로 중요한 문제가 되고 있다. 약제 내성 결핵은 random mutation에 의해 생기지만 mutation rate는 낮아 INH의 경우  $1:10^8 \sim 1:10^9$ , RFP은  $1:10^8$ , EMB  $1:10^6$ , SM  $1:10^5$  등으로 알려져 있다<sup>6~8)</sup>. 따라서 두가지 이상의 약물에 동시 내성을 보이는 율은 아주 희박하여 적절한 병합 요법으로 충분한 기간 동안 규칙적인 복용을 하면 치료에 실패하는 경우는 그리 많지 않다고 할 수 있다. 하지만 그렇지 못한 경우에 내성균의 선택적 성장으로 결국 치료가 힘들어 지게 되며, 이들 내성

균의 전염에 의해 일차 내성 결핵 환자가 생기고 다시 내성균이 전염되는 악순환이 반복되는 문제가 발생하게 되는 것이다<sup>9)</sup>. 내성 결핵의 경우 효과적인 일차 약제가 제한되어 있고 높은 부작용으로 환자들이 규칙적으로 약을 복용하기 힘들어 치료 실패율이 높고 특히 Human immunodeficiency virus(HIV) infection이나 면역 억제제를 사용하는 경우에 사망률이 현저히 높아 내성 결핵의 효과적인 치료와 전염의 예방 등에 대해 관심이 모아지고 있다<sup>10)</sup>.

내성 결핵이 의심되는 상황은 우선 과거에 결핵을 치료 받은 병력이 있는 경우, 결핵 환자가 많은 지역에 거주하는 경우, 내성 결핵 환자와 접촉한 경우, M. tuberculosis 이외의 mycobacteria에 감염된 경우 등을 들 수 있고<sup>11)</sup>, 이런 경우는 약제 감수성 검사 결과가 얻어질 때까지 최소 4제 이상의 병합 요법으로 치료를 시작하여야 하며 INH, RFP 동시 내성이 포함된 경우 최소 18개월 이상 투여하여야 한다<sup>12~18)</sup>. 또한 환자의 순응도가 좋지 않은 경우 의료진이 보는 앞에서 직접 약을 복용하도록 하는 방법(DOT: directly observed treatment)까지 고려해야 한다<sup>9)</sup>.

INH, RFP 동시 내성을 지닌 환자 134예를 대상으로 치료한 한 성적에 따르면 87예(65%)이 치료에 반응하였고 47예(35%)는 실패하였으며 과거에 사용한 약제가 많을 수록, 성별이 남자인 경우 실패율이 높았다<sup>23)</sup>. 몇몇 다른 연구에서도 치료 실패율은 40%~70% 정도로 보고되고 있다<sup>19~22)</sup>. 55예를 대상으로한 본 연구에서는 호전된 환자가 37예로 67%였고 치료 실패가 18예로 33%여서 위의 보고와 큰 차이가 없었으나 대상 환자의 성별, 과거 사용한 약제의 수, 내성 약제의 수등에서 치료 성적에 따른 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 과거에 치료한 병력이 없음에도 약제 감수성 검사상 내성균을 지닌 것으로 판명되어 일차 내성으로 진단되었던 경우는 모두 5예로 7%를 차지하였으며, 이들 중 치료 평가가 가능하였던 4예에서는 모두 치료에 성공하였다. 환자의 과거 병력을 중심으로 초기 치료 처방을 결정하여 약제 감수성 검사의 결과와 비교하였을 때 결국 3가지 이상의 약제를 바꾸어야 했던 경우는 18%였다. 이 결과는 환자의 병력을 주의깊게 청취하여 적절한 초기 치료 처방을 결정한다면 2/3 이상의 환자

에서는 나중에 약제 감수성 검사에 따라 1~2가지의 약제를 바꾸게 되더라도 초기에 적절한 처방을 내릴 수 있음을 나타낸다고 할 수 있다.

약제 부작용은 절반 이상이 투여후 3개월 이내 발생하였음을 감안할 때 초기에 적절한 경과 관찰을 통해 부작용을 조기에 발견하고 대처한다면 부작용으로 인한 불규칙한 복용이 생기는 것을 어느 정도 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

약제 감수성 검사 일치율은 검사를 반복 의뢰했을 때 같은 결과가 나왔는지를 평가해 본 것이지만 반복 의뢰한 시점이 환자에 따라 다르고 그 기간 동안 균의 집락이 바뀌었을 가능성을 배제할 수 없기 때문에 정확하게 검사 일치율을 반영하는 것으로 볼 수 없지만 INH, RFP의 경우 100%에 가까운 일치율을 보이지만 나머지 약물은 80% 이하인 결과를 보면 나머지 약물의 약제 감수성 검사에 대한 재평가가 필요할 것으로 판단된다.

항결핵 화학 요법의 보조적 치료로서의 수술은 약제 내성으로 치료 실패에 이르는 환자의 outcome을 생각할 때 적극적으로 고려해야 할 치료의 수단이라 하겠다. 실제로 많은 보고에서 보면 수술후 균 음전화에 성공한 예가 많고<sup>23,24)</sup>, 본 연구에서도 수술을 시행한 환자 1예는 수술후 균 음전화가 되었다.

약제 내성 결핵의 경우에도 충분한 병력 청취를 통해 초기 치료를 적절히 하고 약제 감수성 검사를 토대로 병합 요법을 시행하면서 적극적인 환자 monitoring을 통해 약제 부작용을 조기에 발견하여 약물 복용이 불규칙해지는 경우를 예방한다면 70%에 가까운 치료 성공을 거둘 수 있다고 하겠다.

## 요 약

**연구배경:** 다제 내성 폐결핵 환자의 임상적 특성과 약제별 내성률, 치료에 영향을 미치는 인자, 이차 약제로 인한 부작용, 치료 내용 및 치료 성적 등을 살펴 보고자 하였다.

**대상:** 약제 감수성 검사상 두가지 이상의 일차 약제에 동시 내성을 보이는 환자를 대상으로 후향성 연구를 시행하였다. 치료 결과의 판정은 정기적으로 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 환자만을 대상으로 치료후 호

전을 1개월 이상의 간격으로 시행한 가래 검사상 3회 이상 음성이고 방사선 소견이 호전되거나 6개월 이상 변화가 없는 경우로, 치료 실패를 6개월간의 치료에도 균 음전화가 되지 않거나 방사선 소견상 악화를 보이는 경우로 정의하였다. 대상 환자들은 감수성 검사 결과에 따라 감수성 약제를 4제 이상 투여하여 치료받았다.

**결과:**

1) 총 71예의 환자를 대상으로 조사한 결과 35예 (49%)에서 방사선상 공동을 관찰할 수 있었고 평균 4.1개의 약물에 내성을 지니고 있었는데 90%가 INH, RFP 동시 내성을 보였다.

2) 치료 결과의 판정이 가능하였던 55예중 35예(67%)의 환자가 치료후 호전을 보였으며 치료 실패는 18예 (33%)이었다. 일차 내성 환자가 5예이었는데 치료 결과 판정이 가능하였던 4예는 모두 치료에 성공하였다.

3) 약제 부작용은 14예(20%)에서 나타났는데 간기능 악화가 6예로 가장 많았고 어지러움증 5예, 고요산혈증을 동반한 관절통이 3예, 이명 3예 등의 순이었다. 이들 부작용의 절반 이상이 투약후 3개월 이내에 발생하였다.

4) 약제 감수성 검사를 반복했을 때 INH, RFP의 경우 100% 가까운 일치율을 보였고 EMB, PZA 80% 정도 나머지 약물은 50% 미만이었다.

5) 5예의 환자가 수술을 받았고 이 중 1예는 항결핵 화학 요법의 보조적 치료로 수술을 했는데 균 음전화에 성공하였다.

**결론:** 다제 내성 폐결핵 환자에서도 규칙적인 약물 복용과 적절한 처방으로 약 2/3 정도에서 호전이 관찰되어 적극적인 항결핵 화학 요법을 시행해야 할 것으로 생각되지만 치료와 예후 판정에 도움이 되는 인자를 찾지는 못하였다.

**참 고 문 헌**

1) Peter FB, Susan AB: Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 119:400, 1993  
 2) Arachi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the world health organization. *Tubercle* 72:1, 1991

3) 김상재, 홍영표: Drug resistance of Mycobacterium Tuberculosis in Korea. *결핵 및 호흡기 질환* 38:99, 1991  
 4) Alastair JW: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *NEJM* 329:784, 1993  
 5) Joseph HB, William WS: The History of Tuberculosis as a Global Epidemic. *Med Clin of North America* 77:1205, 1993  
 6) Richard FJ: Mutiple-drug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 19:1, 1994  
 7) David HL: Drug-resistance in M. tuberculosis and other mycobacteria. *Clin Chest Med* 1:227, 1980  
 8) Mitchison: Drug resistance in mycobacteria. *Brit Med Bull* 40:84, 1984  
 9) Edward AN: Beyond four drugs, public health policy and the treatment of the individual patient with tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 148:2, 1993  
 10) Peter FB, Hahn Q, Paul TD: Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med Clin of North America* 77:1369, 1993  
 11) Paul TD: Drug resistance and the selection of therapy for tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 148:255, 1993  
 12) Samuel WD, William RJ, William JM: Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 117:257, 1992  
 13) Esther S: When Tuberculosis Treatment fails. *Am Rev Resp Dis* 147:1311, 1993  
 14) Laura MB, John BB: The Treatment of Tuberculosis. *Med Clin of North America* 77:1277, 1993  
 15) Gonzalo G, Josefina L, Theresa D, John VR: Drug-resistant tuberculosis in Puerto Rico, 1987-1990. *Am Rev Resp Dis* 148:6, 1993  
 16) Joseph HK: The epidemiology of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States. *Med Clin of North America* 77:1391, 1993  
 17) Donald EK, James OK, Jeffrey LG: A continuing

- survey of Tuberculosis primary drug resistance in the United States. *Am Rev Resp Dis* **118**:835, 1978
- 18) Lee BR: Multiple-resistant Tuberculosis, Meeting the challenge. *Hosp Practice* 85, 1984
- 19) Iseman MD, Madsen LA: Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* **10**:314, 1989
- 20) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **136**:1339, 1987
- 21) Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **133**:423, 1986
- 22) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council Controlled trial of 2,4, and 6 months of PZA in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of INH, RFP, PZA. *Am Rev Resp Dis* **143**:700, 1991
- 23) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to INH and RFP. *NEJM* **328**:527, 1993
- 24) Mahmoudi A, Iseman MD: Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **145**(Suppl)A816(Abst), 1992