

## 부산지역 한 3차 병원으로 내원한 폐결핵 환자에서 약제 내성률과 예측인자간의 연관성

동아대학교 의과대학<sup>1</sup>, 영도병원<sup>2</sup>, 부산삼선병원<sup>3</sup>, 내과학교실

손춘희<sup>1</sup>, 양두경<sup>1</sup>, 노미숙<sup>1</sup>, 정진숙<sup>1</sup>, 이 혁<sup>1</sup>  
이기남<sup>1</sup>, 최필조<sup>1</sup>, 이수걸<sup>1</sup>, 장광열<sup>2</sup>, 최익수<sup>3</sup>

= Abstract =

### Prevalence of Drug-resistances in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Its Association with Clinical Characteristics at One Tertiary Referral Hospital in Pusan, Korea

Choon Hee Son, M.D.<sup>1</sup>, Doo Kyung Yang M.D.<sup>1</sup>, Mee Sook Rho, M.D.<sup>1</sup>,  
Jin Sook Jeong, M.D.<sup>1</sup>, Hyuck Lee, M.D.<sup>1</sup>, Ki Nam Lee, M.D.<sup>1</sup>, Pil Jo Choi, M.D.<sup>1</sup>,  
Soo Keol Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kwang Yul Chang, M.D.<sup>2</sup>, Ik Soo Choi, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dong-A University College of Medicine, Department of Internal Medicine,  
Dong-A University, Hospital, <sup>2</sup>Young-Do Hospital, <sup>3</sup>Sam-Seon Hospital

**Background :** The incidence of drug-resistant tuberculosis has recently decreased in Korea. However, it is still one of the major obstacles in treating pulmonary tuberculosis. This study was performed to determine the prevalence and clinical characteristics associated with drug-resistance in pulmonary tuberculosis at the tertiary referral hospital in Pusan, Korea.

**Methods :** The medical records of 138 patients, who had been diagnosed as active pulmonary tuberculosis were retrospectively reviewed, and results of drug susceptibility from May 1997 to June 2000. The relationships among those with a history of previous tuberculosis treatment, the extent of lung involvement, the presence of

---

<sup>1</sup>본 연구는 1997년 동아대학교 연구기초자료비 지원에 의해 이루어짐.

Address for correspondence :

Choon Hee Son, M.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University, Hospital  
3-1, Tongdaeshin-dong, Se-gu, Pusan, 602-103, Korea

Phone : 051-240-2874 Fax : 051-240-2963 E-mail : chshon@daunet.donga.ac.kr

cavities on the initial chest X-ray films and patterns of drug resistance were analyzed.

**Results :** The total number of patients who had drug resistance to at least one drug was 55(39.9%). Among them 34(24.6%) had resistance to isoniazid(INH) and rifampin(RFP). There was drug resistance in 20(22%) of 91 patients without previous tuberculosis therapy, and among them 9(9.9%) were multi-drug resistant. Thirty-two(74.5%) out of 47 patients with previous therapy were drug-resistant and 25(53.2%) were multi-drug resistant. For all 138 patients, resistance to INH was the most common(34.1%), followed by RFP(26.1%) and ethambutol(EMB)(14.5%). Drug resistance to INH, RFP, PZA and streptomycin(SM) were independently associated with a history of previous treatment(odds ratio ; 9.43, 9.09, 8.93 and 21.6 respectively,  $p < 0.01$ ). The extent of lung involvement on the chest films was significantly associated with the drug resistance to INH and RFP(odds ratio ; 2.12 and 2.40 respectively,  $p < 0.01$ ). The prevalence of drug resistance to RFP, INH and RFP was significantly more common in patients with a cavitory lesion on the chest films by multivariate analysis(odds ratio ; 4.17 and 4.81 respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** This study revealed that patients with a prior treatment history for pulmonary tuberculosis, and the presence of a cavitory lesion on chest films had a higher prevalence of anti-tuberculosis drug resistance. A very careful clinical and microbiological examination is needed for patients with such characteristics. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001, 51 : 416-426)

**Key words :** Drug-resistant, Tuberculosis.

## 서 론

결핵치료에 실패하는 여러 가지 요인 중에서 결핵약제의 불규칙 복용, 조기 치료중단, 처방이 부적절한 경우, 약제내성균에 감염된 경우 등이 흔한 예들이다<sup>1</sup>. 특히 약제 내성균에 의한 치료의 실패는, 최근 다시 결핵의 발생률이 증가되고 있는 선진국뿐만 아니라 국내에서도 임상적인 중요성이 대두되고 있다<sup>2-4</sup>. 국내에서는 1980년을 기준으로 하여 폐결핵균의 약제내성률은 감소하기 시작하였으나 1995년도 국내 결핵 실태 조사에서<sup>5</sup> 한가지 이상의 약제에 대한 내성은 9.9%며 INH와 RFP를 포함한 두 가지 이상의 약제 내성률은 5.3%라고 보고하고 있어서 약제내성 결핵이 아직도 심각한 문제임을 알 수 있다.

다제내성 결핵에 효과적인 약제가 따로 없을 뿐만 아니라 있다고 하더라도 고 위험군 환자의 경우는 효과적인 약이 약효를 발휘하기 전에 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 약제내성 결핵 전파의 예방에 고 위험 환자군 및 지역에 따른 유병률의 차이를 염두에

두는 것이 중요하다. 따라서 결핵 약제를 선택하기 전에 약제내성률을 예측하는 것이 치료에 도움이 될 것으로 생각되나 약제내성률은 조사지역, 대상 및 그 시기에 따라 다른 것으로 보고되었다<sup>6-10</sup>. 그래서 결핵 치료는 이러한 지역 및 대상에 따른 약제내성률에 따라 약제 및 환자관리 방법의 차별적 관리 및 주의가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 최근 내성균의 조기 발견을 위하여 약제내성에 대한 분자유전학적인 연구가 활발히 이루어지고 있지만, 이러한 방법을 이용하는 것이 쉽지가 않고 임상적으로 배양된 검체물을 이용하여 고식적인 방법을 주로 이용하고 있으나 치료의 성패를 좌우할 수 있는 치료초기 시기에는 결과를 얻을 수가 없는 문제가 있다.

이에 저자들은 김 등<sup>11</sup>의 80년대 후반부와 90년대 초반의 부산지역 3차 진료기관에 의뢰된 폐결핵 환자들의 약제내성률 보고에 이어서, 90년대 후반에 같은 지역의 3차 진료기관에 의뢰된 폐결핵 환자들의 병력 및 흉부 방사선 소견에 따른 치료전 약제내성률을 조사함으로써, 내성률의 시간 경과에 따른 차이를 알아

**Table 1.** Demographic characteristics of study subjects

Number	
Men/Women	77/61
Median age	
Men	42 (19-78)
Women	41 (17-80)

보고 향후 3차 진료 기관을 방문하는 환자들에게 감수성 결과가 나오기 전에 우선 투약할 수 있는 결핵약제 선택에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대 상

1997년 5월부터 2000년 6월까지 동아대학교 병원 호흡기 내과에서 객담 결핵균 배양검사 양성인 폐결핵으로 진단되어 약제 감수성 검사 결과를 확인할 수 있었던 138명(초치료 91명, 재치료 47명)을 대상으로 하였다.

#### 2. 방 법

객담 결핵균 배양 검사는 폐결핵 치료전 검체를 이용하였으며, 본원 미생물 검사실에서 Ogawa 배지를 이용하여 배양하였다. 배양 양성 보고를 받으면 수송배

지에 옮겨 대한결핵협회 결핵연구원에 감수성 검사를 의뢰하였다<sup>6</sup>.

다제내성 균은 Isoniazid(INH)와 Rifampin(RFP)에 동시 내성을 나타내는 경우로 정의하였다.

방사선상의 폐 침범 정도는 객담 배양검사를 의뢰할 당시의 것을 판독하여 NTA에 따른 단순 흉부 사진상의 분류로 경증, 중등도 및 중증으로 판정하여 분석하였고<sup>12</sup>, 공동의 존재 유무는 단순 흉부 방사선 사진만으로 판독하였다.

이전의 결핵 치료력, 흉부 방사선상의 폐 침범정도 및 공동성 병변 유무와 약제내성률과의 관계를 후향적으로 분석하였다.

통계처리는 SAS for windows 6.11로 이전 치료력 유무, 폐 침범 정도 및 공동 유무에 따른 약제내성률의 단변량은  $\chi^2$  검증으로, 이 세 변수에 의한 다변량 분석은 multiple logistic regression 방법으로 분석하였다. 통계학적 유의성 판단 기준은  $p < 0.05$ 인 경우로 하였다.

### 결 과

#### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자 138명중 남자가 77명, 여자가 61명이었으며, 이들의 평균 연령은 남자는 42세(19~78세), 여자는 41세(17~80세)였다(Table 1).

초치료 군 91명 및 재치료 군 47명에서 결핵의 중

**Table 2.** The severity\* of study subjects according to the previous therapy

	Previous therapy		Total
	No	Yes	
Minimal	11	4	15
Moderate	55 (19)	21 (9)	76 (28)
Far advanced	25(12)	22 (18)	47 (30)
Total	91 (65.9%)	47 (34.0%)	138 (100%)

The number in parenthesis represents the number of patients with cavitory lesion on plain chest film \*;by National Tuberculosis Association.

**Table 3.** Overall and multi-drug resistance rate

Previous therapy	Prevalence rate (%)	Rate of MDR* (%)
No	22.0	9.9
Yes	74.5	53.2
Total	39.9	24.6

\*; Multi-drug resistance

**Table 4.** Resistance to first-line drugs according to the previous therapy

Drug	Previous therapy		Total
	No	Yes	
INH	15(16.5)	32(68.1)*	47(34.1)
RFP	10(11.0)	26(55.3)*	36(26.1)
EMB	4(4.4)	16(34.0)*	20(14.5)
PZA	5(5.5)	18(38.3)*	23(16.7)
SM	8(8.8)	9(19.1)	17(12.3)
KM	3(3.3)	8(17.0)*	11( 8.0)
INH+RFP	9(9.9)	25(53.2)*	34(24.6)

\*; <0.01

The number in parentheses are percentages.

INH; Isoniazid, RFP; Rifampin, EmB; Ethambutol, PZA; Pyrazinamide, SM; Streptomycin, KM; Kanamycin

증도에 따른 빈도는 경증, 중등증, 중증이 각각 11, 55, 25 및 4, 21, 22명이었다(Table 2).

공동은 초치료 군에서 중등도 19명, 중증 12명으로 31명이었으며, 재치료 군에서 중등도 9명, 중증 18명으로 27명이었다(Table 2).

## 2. 치료력에 따른 약제내성률

전체 138명중에서 39.9%(55명)에서 한 가지 이상의 항결핵약제에 내성이 있었으며, 치료력 별로 보면 (Table 3) 초치료 및 재치료에서 각각 91명 중 20명(22%), 47명중 35명(74.5%)에서 약제내성을 보였다. 약제별 내성률은 INH가 34.1%로 가장 높았으며 RFP 26.1%, ethambutol(EMB) 14.5%, pyrazinamide(PZA) 16.7%, streptomycin(SM) 12.3%, p-aminosalicylic acid(PAS)는 8.7%, kanamycin

(KM)은 5%, prothionamide(PTA)는 6.5%, ofloxacin(OFX)는 5.8% 및 cycloserin(CS) 1.4% 순이었다.

일차약제에 대한 약제내성률(Table 4)은 초치료 군에서 INH가 16.5%, RFP 11.0%, SM 8.8%, PZA 5.5%, EMB 4.4%이었다. INH와 RFP 동시 내성인 다제내성의 경우는 91명중 9.9%(9예)이었고, 이중 6예에서는 3가지 이상의 약제에 내성이, 1예는 4가지 약제에 동시 내성이 있었다. 재 치료 군에서의 약제내성률은 INH 68.1%, RFP 55.3%, EMB 34.0%, PZA 38.3%, SM 19.1%였고 다제내성은 47예 중 53.2%(25예)이었고 이들 중 3가지 이상의 약제에 내성이 있는 경우는 15예로 치료 병력이 있는 환자의 32%를 차지하였고 4가지 이상의 약제에 내성이 있는 경우도 6예가 있었다. 다제내성은 전체 환자에서 24.6%(34명)이었다. 그리고 일차 약제에 대

**Table 5.** Multi-drug resistance to first-line drugs according to the previous therapy.

Drug	Previous therapy		Total
	No	Yes	
to INH	6(6.6)	5(10.6)	11( 8.0)
to RFP	1(1.1)	0	1( 0.7)
to INH+RFP	9(9.9)	25(53.2)	34(24.6)
EMB±others	4(4.4)	12(25.5)	16(11.6)
PZA±others	2(2.2)	15(32.0)	17(12.3)
SM±others	6(6.6)	6(12.8)	12( 8.7)
to EMB+PZA	1(1.1)	6(12.8)	7( 5.1)
to EMB+PZA+SM	1(1.1)	4( 8.5)	5( 3.6)

The number in parentheses are percentages

INH;Isoniazid, RFP;Rifampin, EMB;Ethambutol, PZA:Pyrazinamide, SM;Streptomycin, KM;Kanamycin

**Table 6.** Resistance to second-line drugs according to the previous therapy.

Drug	Previous therapy		Total
	No	Yes	
PAS	3(3.3)	9(19.1)*	12(8.7)
PTA	4(4.4)	5(10.6)	9(6.5)
KM	3(3.3)	8(17.0)*	11(8.0)
OFX	2(2.2)	6(12.8)*	8(5.8)
CS	1(1.1)	1( 1.1)	2(1.4)

\*;p<0.01

PAS;Para-aminosalicylate, PTA;Prothionamide, Km;Kanamycin, OFX;Ofloxacin, CS; Cycloserine

The number in parentheses are percentages

해서는 SM을 제외하고 모든 경우에서 재치료 군에서 내성률이 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 4). 이차 약제 중에서는 PAS, KM과 OFX에 대한 내성이 재 치료 군에서 높았다(p<0.01)(Table 6). RFP에 내 성을 보였던 36예 중에 94.4%(34예)에서 다제내성 이 있었고 나머지 2예 중에 1예도 다른 약제들에 내 성을 보였다. 초 치료 군 1예를 제외한 RFP 약제내 성균은 전 예에서 다제내성균이었다(Table 5).

### 3. 흉부 방사선 침범정도에 따른 약제내성률

흉부 방사선 침범정도에 따른 중등도 결핵에서 INH

내성률이 25.0%이고 중증 결핵에서는 46.8%으로 유의한 차이가 있었고(p<0.05), RFP 내성률은 중 등도에서 15%, 중증에서 42.6%로 유의한 차이가 있었으나(p<0.01), 그외의 다른 일차약제들은 질병 이 심한 정도와 내성률 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 7).

### 4. 흉부 방사선상 공동 유무에 따른 약제내성률

공동이 있는 경우의 약제 내성률은 INH 43.1%, RFP 38.0%로 공동이 없는 경우의 각각 27.5%, 17.5 % 보다 유의하게 내성률이 높았다(p<0.05)(Table

**Table 7.** Resistance to first-line drugs according to the severity of disease

Drug	Minimal	Moderately advanced	Far advanced
INH	6(40.0)	19(25.0)**	22(46.8)
RFP	4(26.7)	12(15.8)*	20(42.6)
EMB	2(13.3)	10(13.2)	8(17.0)
PZA	3(20.0)	11(14.5)	9(19.1)
SM	2(13.3)	8(10.5)	7(14.9)
Total	15	76	47

\*, <0.01, \*\*, <0.05

The number in parentheses are percentages

INH; Isoniazid, RFP; Rifampin, EMB; Ethambutol, PZA; Pyrazinamide, SM; Streptomycin

**Table 8.** Resistance to first-line drugs according to the presence of cavity

Drug	Cavity(-)	Cavity(+)
INH	22(27.5)	25(43.1)**
RFP	14(17.5)	22(38.0)**
EMB	9(11.3)	11(19.0)
PZA	11(13.8)	12(20.7)
SM	8(10.0)	9(15.5)
Total	80	58

\*\*, <0.05

The number in parentheses are percentages

INH; Isoniazid, RFP; Rifampin, EMB; Ethambutol, PZA; Pyrazinamide, SM; Streptomycin

8).

### 5. 임상적 약제내성 예측인자들과의 상관성

다변량 로짓 회귀분석시 INH, RFP, EMB 및 PZA에 대한 내성률은 과거 치료병력이 있는 경우에서 odds ratio가 각각 8.85, 7.81, 8.20 및 8.4로 내성균의 빈도가 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ). 공동 유무에 따른 내성률에서는 RFP 및 INH와 RFP에서 odds ratio가 각각 3.08 및 3.42로 공동이 있는 경우 약제내성률이 유의하게 높았다( $p < 0.05$ )(Table 9). 그러나 결핵의 방사선 중증도에 따른 다변량 분석에서는 약제내성률에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

최근 세계보건기구의 발표에 의하면, 전 세계 인구의 약 1/3인 17억 정도가 결핵균에 감염되어 있는 것으로 알려졌고, 사망률 역시 화학요법이 결핵치료에 도입된 이후 그 이전에 비하여 급격하게 줄어들었으나, 아직도 전 세계적으로는 매년 290만 명에 가까운 환자가 사망하는 것으로 보고되었다<sup>13</sup>. 국내의 경우도<sup>6</sup> 유행을 및 사망률은 계속 감소하고 있으나, 아직도 많은 수의 환자들이 사망하고 있다는 사실은 문제가 되며, 예방과 치료가 가능한 질환이기에 더욱 큰 의미를 가진다고 하겠다.

폐결핵에서의 화학요법의 실패요인으로서 부적절한 화학요법, 불완전한 또는 불규칙한 투약, 화학요법의

Table 9. Predictors of resistance to the first-line drugs by logistic regression analysis

Drug	Previous therapy	Severity of disease	Cavity
INH	8.85*(9.43)*	1.06(1.50)	1.39(1.95)**
RFP	7.81*(9.09)*	1.21(2.12)**	3.08**(4.17)*
EMB	8.20*(9.01)*	1.12(1.88)	1.39(2.02)
PZA	8.40*(8.93)*	1.13(1.40)	1.58(2.18)
SM	1.93(2.16)	1.64(1.29)	1.00(1.88)
One or more	8.26*(8.85)*	1.00(1.43)	1.43(2.01)**
INH+RFP	8.93*(10.53)*	1.34(2.40)**	3.42**(4.81)*

\*;p<0.01, \*\*;p<0.05

The number are odds ratios.

조기중단, 화학요법의 부작용, 약제내성 등이 있다. 특히 약제내성에 의해 결핵치료가 실패한 경우에는 완치율이 떨어지며 이러한 약제내성 결핵균은 다른 사람에게 전염됨으로써 공중보건상에도 큰 문제가 되고 임상가가 항결핵 화학요법을 시행함에 있어서 약제선택 및 치료기간의 결정에 어려움을 겪고 있는 중요한 문제이다. 지역, 연도 및 대상 환자군의 차이 등으로 약제내성률은 보고자에 따라 차이가 있다<sup>6-10</sup>. 국내의 최근, 1995년 전국 표본 조사 결과에 의하면<sup>5</sup>, 한 가지 약제 이상에 내성을 보인 경우가 초치료 및 재치료 환자에서 각각 5.8%, 25%이었으며 전체환자에서는 9.9%이었다. INH와 RFP에 내성인 다제내성(multidrug resistance)률은 초치료 및 재치료 환자에서 각각 1.9%, 17.9%였으며 전체 환자에서는 5.3%로 보고되었다. 1994년 3개월 간 실시된 보건소 조사의 경우는 다제내성률이 초치료 및 재치료 환자에서 각각 1.6%, 27.6%, 전체환자에서 3.4%로 보고되었다. 본 연구에서는 초치료 및 재치료 환자에서 약제내성률이 각각 22%, 74.5%였고, 다제내성률은 각각 9.9%, 53.2%였으며 INH 내성률은 각각 16.5%, 68.1%이었다. RFP에 대한 내성률은 각각 11.0%, 55.3%로 전국평균 내성률인 INH 9.2%, RFP 5.3%보다 훨씬 높았다. 전체 환자에서 약제 내성률은 39.9%, 다제내성률은 24.6%, INH는 34.1%로 전체 평균보다 훨씬 높았다. 김 등<sup>11</sup>에 의한 3차 병원에서의 보고

는 본 연구와 비슷한 내성률을 보였다. 이처럼 환자들의 약제내성률이 보고자마다 다른 이유는 대상환자, 지역 및 연도 등의 차이에 의한 것으로 생각되며 특히 본 연구에서와 같은 3차 진료기관에서 약제내성률이 높은 이유는 3차 진료기관의 특성상 약제내성 환자의 전원예 의한 환자군 형성과 방문하거나 전원된 결핵환자들이 대개 병이 진행된 경우가 많기 때문인 것으로 추정된다. 본 연구에서도 대상환자들이 경도 15명, 중등도 76명 및 중증 47명으로 중등도 및 중증 환자의 숫자가 많았다.

동일한 지역의 3차 진료기관에서 95년 김 등<sup>11</sup>이 보고한 약제내성률과 본 연구 결과를 비교해 보면, 전체내성률 또는 다제내성률에 있어서 특이한 차이는 찾을 수 없었다. 또한 각각의 항결핵약제에 대한 내성률에서도 의미있는 차이는 없었으나, 재치료군에서 2차 약제에 대한 내성률에서 이전의 보고와는 다르게 KM뿐만 아니라, PAS와 OFX에도 의미있게 높은 내성률을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구에서처럼 초치료 군에서도 INH와 RFP에 동시 내성률이 9.9%나 되는 경우에는 미국 흉부학회에서 권장하는 4제 요법을<sup>14</sup> 하더라도 이들 9.9%는 치료가 잘 되지 않으므로 치료 성공률도 낮을 것으로 추정되며, 또한 감수성이 있는 다른 약제에 대해서도 내성이 생길 가능성이 높아지게 될 것이다. 따라서 치료성공률을 높이기 위해서는 감수성 검사가 결과가 나

오기 전까지는 약제 선택을 충분히 많이 해야 할 것으로 생각되지만 추후 연구를 필요로 한다. 그러나 본 연구에서 초치료 환자에서도 약제내성률이 높게 나타난 것이 내원 이전에 과거 치료력이 있었음에도 기록이 되지 않았거나 처음 문진 당시 과거 치료력 조사가 철저히 이루어지지 않아서 신환자로 간주된 경우도 포함되었을 가능성을 완전히 배제하지 못하므로 향후 추적조사가 필요할 것으로 사료된다<sup>15</sup>.

최근 선진국에서는 감소하던 결핵의 유병률이 다시 증가하는 경향을 보이고 있으며, 주된 원인이 약제 내성균주의 출현으로 설명되고 있다<sup>16</sup>. 특히 INH와 RFP에 동시 내성이 있는 다제내성의 경우, 필요한 약제의 수가 평균 5.7개, 투여 기간은 균 음전 후 24개월 동안 치료해도 성공률은 56%에 불과한 것으로 보고되었다<sup>17</sup>. 그러므로 약제내성률이 높은 재치료 군에서는 환자의 과거 치료 여부를 정확하게 아는 것이 매우 중요하다. 그러나 실지 임상에서는 기록의 미비나 환자들의 인식부족으로 정확하게 알기 어려운 경우도 있다. 본 연구에서는 재치료 군에서의 INH와 RFP의 동시 약제내성은 53.2%였고 3가지 이상의 일차 약제에 내성은 32%, 4가지 이상의 약제에 내성은 13%이었다. 그리고 초치료나 재치료에 관계없이 RFP에 내성이 생긴 경우는 초치료 군의 1예를 제외한 전 예에서 다제내성 결핵균이었다. 이것은 RFP에 내성이 생긴 경우는 단기요법이 어렵다는 것을 재확인해주는 사실로 재 치료 환자의 약제 선택시 유의해야 할 점으로 생각된다.

고 등<sup>18</sup>이 보고한 바와 같이 폐결핵환자에서 약제내성의 예측인자로 추천되는 것은 과거 치료력, 흉부 방사선상 병변의 범위, 흉부 방사선상 공동 유무, 객담 검사에서 결핵균이 배양된 경우들로 알려져 있다. 본 연구에서도 초치료 환자에 비해서 재치료 환자에서 약제내성률이 의미있게 높음을 확인할 수 있었다. 그러나 흉부 방사선의 침범범위는 약제내성을 유의하게 예측하지는 못하였다. 이 결과는 홍 등<sup>19</sup>의 보고와 일치하는 것이지만, 부산 지역 3차 진료기관의 이전보고<sup>11</sup>와 고 등<sup>18</sup>의 보고와는 상이한 결과로, 흉부 방사선 사진의 판독에 변동도가 있으므로, 지표의 신뢰도가 낮

을 수도 있겠으나 좀 더 광범위한 환자를 대상으로한 추가 연구를 필요로 한다. 허 등<sup>20</sup>은 공동의 유무와 화학요법성적 및 예후와는 뚜렷한 상관관계가 없다고 보고하였으나, 본 연구는 공동성 결핵의 경우 약제내성률과 유의한 관계를 가지는 것으로 확인할 수 있었다. 이 결과는 고 등<sup>18</sup>의 보고와 일치하는 결과로, 일반적으로 공동성 결핵의 경우 비공동성 결핵에 비해서 균주의 수가 많고, 균주의 수가 많을수록 돌연변이에 의한 약제내성발생률이 높아지게 되므로 공동성 결핵의 경우 약제내성결핵의 가능성을 대비하는 것이 적절할 것으로 생각된다.

본 연구의 결과 지역 3차 진료기관인 본원에서의 초치료 또는 재치료 결핵환자들의 약제내성률은 전국 평균치보다 훨씬 높았고, 다제내성의 빈도도 높았다. 동일 지역의 이전 보고에 비해서 약제내성률에 있어서 의미있는 차이는 확인할 수 없었다. 그리고 약제내성을 예측하는 지표로서 과거 치료병력 뿐 아니라 흉부 방사선 사진상의 공동의 유무도 유용한 것으로 생각되지만, 흉부 방사선 사진상의 폐 침범 정도의 약제내성 예측능에 대해서는 좀 더 광범위한 환자를 대상으로 하는 추가 연구가 필요하겠다.

## 요 약

### 연구배경 :

지역 3차 진료기관으로 의뢰된 폐결핵환자의 약제내성률을 과거의 치료력, 흉부 방사선 소견의 차이에 따라서 조사하고, 향후 치료에 도움이 되는 지표를 알아 보고자 하였다.

### 방 법 :

1997년 5월부터 2000년 6월까지 객담 배양검사 양성으로 폐결핵으로 진단받은 138명의 환자를 대상으로 결핵약제 내성검사를 후향적으로 조사하여 결핵 약제내성률과 과거 치료 병력, 흉부 방사선 사진상 폐 침범 정도와 공동 유무 등의 관계를 조사하였다.

### 결 과 :

총 138명의 환자 중 39.9%(55명)가 1가지 이상 약제 내성을 보였으며 24.6%(34명)가 INH와 RFP



에 동시내성을 보였다. 과거 결핵치료를 받지 않았던 초치료 환자가 91명이었으며, 이 중 한가지 이상 약제에 대한 내성률이 22%(20명)이었으며, 다제내성률은 9.9%(9명)였다. 재치료 환자는 47명이었으며 그중 74.5%(32명)가 약제내성 이었으며 다제내성률은 53.2%(25명)이었다. INH에 대한 약제내성은 34.1%로 가장 높았고 RFP 26.1%, PZA 16.7%, EMB 14.5%, SM 12.3%, 및 PAS 8.7% 순이었다. 일차 약제인 INH, RFP, EMB 및 PZA에 대한 약제내성률은 과거 치료 병력이 있는 경우에 의미있게 높았다( $p < 0.05$ ). 이차약제인 PAS, KM, OFX도 내성률이 재치료군에서 의미 있게 높았다( $p < 0.01$ ). 흉부방사선에 의한 중증도 분류에서 중증에서 공동이 있는 환자군에서 INH 및 RFP의 동시 내성률이 의미 있게 높은 결과를 보였다( $p < 0.05$ ). 다변량 분석에서 INH, RFP, PZA 및 INH와 RFP의 내성은 재치료군에서 odds ratio가 각각 9.43, 9.09, 8.93 및 10.53으로 내성률이 의미 있게 높았다( $p < 0.01$ ). 공동이 있을 경우 odds ratio는 단변량분석시는 INH, RFP 및 INH와 RFP에 내성률이 의미 있게 높았으나 다변량분석시는 RFP, INH와 RFP만 의미있게 높은 결과를 보였다. 결핵의 방사선 침범정도에 따른 odds ratio는 RFP, INH와 RFP이 의미 있게 높은 결과를 보였으나, 다변량분석시는 의미있는 차이가 없었다.

#### 결 론 :

초치료 또는 재치료 결핵환자들의 약제내성률은 전국 평균치보다 훨씬 높았다. 다제내성의 빈도도 높았다. 약제내성을 예측하는 지표로서 과거치료병력 뿐 아니라 흉부 방사선 사진상의 공동의 유무도 유용한 것으로 생각되지만, 흉부 방사선 사진상의 폐 침범 정도의 약제내성 예측능에 대해서는 좀 더 광범위한 환자를 대상으로 하는 추후 연구를 필요로 한다.

#### 참 고 문 헌

1. Fox W. General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for

pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1972;47:51-71

2. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Reider HL, Bustreo F et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Eng J Med 1998;338:1641-9

3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/IUATLD. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:72-89

4. Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:302-8

5. 류우진. 다제내성 결핵의 역학-제7차 전국 결핵 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1999;47(S2):167-73

6. 김상재, 홍영표, 한용철, 김성진. 한국인 결핵환자로부터 분리된 인형결핵균의 약제내성. 결핵 및 호흡기질환 1991;38:99-107

7. 이찬세, 김의운. 초치료 폐결핵환자에 관한 미래지향적 연구. 결핵 및 호흡기질환. 1988;35:13-30

8. Snider DE, Cauthen GM, Farer LS, Kelly GC, Kilburn JO, Good RC et al. Drug-resistant tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1991;144:732

9. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. N Engl J Med 1993;328:521-6

10. Grandes G, Lopez-De-Munain J, Diaz T, Rullan JV. Drug-resistant tuberculosis in Puerto Rico, 1987-1990. Am Rev Respir Dis 1993;148:6-9

11. 김지호, 김지홍, 장태원, 정만홍. 부산지역의 한 3차 진료기관을 방문한 폐결핵 환자의 약제내성률. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:831-7

12. 한성구, 한용철. 폐결핵. 한용철. 임상호흡기학. 1판. 서울: 일조각; 1990. p. 165-91.

13. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991;72:1-6

14. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Diseases Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care med* 1994;149:1359-74
15. 류우진, 이은규, 권동원, 김상재, 홍영표, 김정배. 국가결핵관리 체계내의 난치성 결핵환자(만성 배균자)의 운명. *결핵 및 호흡기질환* 1995;42:11-8
16. 안철민. 다제 내성 결핵의 치료. *결핵 및 호흡기질환* 1999;46:757-66
17. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isonizid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32
18. 고행기, 강윤정, 임성룡, 신종욱, 최재선, 유지훈 등. 폐결핵환자에서 약제내성의 예측인자. *결핵 및 호흡기질환*. 1999;46:311-6
19. 홍영표, 김상재. *결핵*, 제 4판, 서울: 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회; 1993. p. 85-95.
20. 허진도. 초치료 폐결핵환자에 있어서 결핵성 공동의 임상적 및 방사선적 고찰. *대한방사선의학회지* 1986;22:206-10