

면역적격자에서 비결핵마이코박테리아의 폐감염

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과, 내과¹ 대한결핵연구원²

이효원, 김미나, 심태선¹, 배길한², 배직현

=Abstract=

Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in Immunocompetent Patients

Hyo Won Lee, M.D., Mi-Na Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D.¹,
Gill Han Bai, Ph.D.², and Chik Hyun Pai, M.D.

Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine¹ University of Ulsan College of Medicine
and Asan Medical Center and Korean Institute of Tuberculosis², Seoul, Korea

Background : Nontuberculous mycobacteria (NTM) have usually been considered to be contaminants or colonizers when isolated from respiratory specimens in Korea, where there is a high prevalence of tuberculosis and a low rate of HIV infections. Therefore, there has been few studies on the clinical significance of NTM in a pulmonary infection. In this study, the prevalence of pulmonary NTM and the clinical significance of NTM species in immunocompetent patients were investigated.

Method : Thirty-five NTM isolates, for which species identification was requested by the treating physicians during 1999 at the Asan Medical Center, were retrospectively analyzed. They were identified to the species level by mycolic acid analysis using high-performance liquid chromatography. The medical records of the patients with the NTM isolates were reviewed to identify those patients who met the American Thoracic Society (ATS)'s criteria for mycobacterial pulmonary infection. Their antimicrobial susceptibility data were compared with the clinical outcomes.

Results : The NTM were identified as *M. intracellulare* (6 isolates), *M. avium* (5), *M. abscessus* (5),

*본 연구는 아산생명과학연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Mi-Na Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea

Phone : 02-3010-4511 Fax : 02-478-0884 Email : mnkim@amc.seoul.kr

[†]Present address : Kangnam Korea Hospital, 36-83 Bongcheon-6-dong, Kwanak-gu, Seoul, 151-056, Korea

M. gordonae (5), *M. terrae* complex (4), *M. szulgai* (2), *M. kansasii* (2), *M. fortuitum* (2), *M. peregrinum* (1), *M. mucogenicum* (1), *M. celatum* (1), and *M. chelonae* (1). All 35 patients showed clinical symptoms and signs of chronic lung disease, but none had a HIV infections; 16 (45.7%) patients were found to be compatible with a NTM pulmonary infection according to the ATS criteria, 5 and 4 cases were affected with *M. intracellulare* and *M. abscessus*, respectively; 8 patients had a history of pulmonary tuberculosis. 13 patients received antimycobacterial therapy for an average of 21 months and 9 patients were treated with second-line drugs. Only 4 patients had improved radiologically.

Conclusion : A NTM should be considered a potential pathogen of pulmonary infections in immunocompetent patients with chronic pulmonary diseases. Most NTM infections were left untreated for a prolonged period and showed a poor outcome as a result. *M. intracellulare* and *M. abscessus* were the two most frequent causes of NTM pulmonary infections in this study. Species identification and antimycobacterial susceptibility tests based on the species are needed for the optimum management of a NTM pulmonary infection in patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 53:173-182)

Key words : Nontuberculous mycobacteria, Immunocompetent patients.

서 론

최근 10년 동안 서구에서는 비결핵마이코박테리아 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 에 의한 감염이 HIV 감염자의 증가에 따라 급증하기는 했지만, HIV 비감염자에서도 증가하였고¹⁻⁴, 장기이식 수여자⁵, 고령 환자⁶, cystic fibrosis 환자^{7,8}, 외상환자 등에서 감염이 더욱 빈번하게 보고되고 있다⁹. 그러나 국내에서는 결핵의 이환율이 높고, HIV 감염자가 상대적으로 드물기 때문에 아직까지도 항산균에 대한 중동증이 제대로 이루어지지 않고 있다¹⁰. 따라서 NTM 은 종종 결핵으로 치료되거나, 오염균으로 간주되어 NTM 폐감염에 대한 연구가 드문 실정이다. 하지만, 1981년부터 1994년까지 결핵협회에 의뢰된 검체 중 NTM 으로 중동증이 된 158 예 중 84.2%가 90년 이후에 분리되었고, 특히 94년에만 96예로서 NTM의 검출이 늘어나는 추세를 보였으며¹¹, 1999년 서울아산병원의 객담검체에서 배양된 항산균 중 22.7%가 비결핵균으로서 국내의 호흡기검체에서 분리되는 항산균 중 상당수

가 NTM일 것으로 추정된다.

Kanathur 등¹²은 면역적격자에서 분리된 NTM 의 25%가 감염이었다고 보고하였고, Hartman 등¹³은 흉부 방사선 검사에서 미미한 변화를 보이면서 NTM이 검출되는 무증상 환자들을 고해상도컴퓨터단층촬영으로 추적한 결과 상당수에서 다발성 기관지확장과 결절성 실질병변 등 병리적인 병변이 있음을 발견하여¹⁴, 면역적격자의 경우에도 NTM 감염은 드물지 않다고 보고하였다. 선진국의 3차 병원에서도 객담에서 분리되는 NTM 을 대부분 오염균이나 정착한 균으로 무시함으로써, NTM 감염을 늦게 진단하거나 놓치는 것이 문제로 지적되고 있다¹⁵. 후천성면역결핍증 환자가 적은 국내 실정에서는 면역적격자에서 발생하는 NTM 폐감염에 대한 연구가 필요하다.

NTM 폐감염의 주요 원인균은 *M. kansasii*, *M. avium*, *M. intracellulare* 로 알려져 있지만, 지역에 따라 분포가 다르다. NTM 감염은 치료가 쉽지 않아 정확한 동정이 가장 중요시된다. 왜냐하면 NTM은 균종에 따라 각종 항균제에 대해 높은 내

성을 가지고 있어 결핵에 비해 더 많은 약제로 오래 치료해도 환자에게는 효과적이지 못하면서 부작용이 증가하기 때문이다^{1,16}.

이에 저자들은 본원에서 항결핵약제 감수성이 의뢰된 만성 폐질환 환자에서 NTM 를 종수준까지 동정하여 특정 균종들의 임상적 의의를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년도 한 해 동안 서울아산병원 진단검사의학과에 의뢰된 호흡기검체의 항산균배양에서 NTM 이 분리된 환자 중 항결핵제 감수성검사를 실시한 환자 35 명을 대상으로 하였다.

2. NTM 종동정 및 감수성 검사

임상검체에서 배양된 항산균은 통상적으로 AccuProbe Mycobacteria Tuberculosis Complex (Gen-Probe Co., San Diego, USA) 제품을 사용하여 결핵과 비결핵으로 동정하였다. 연구의 대상이 된 35 균주의 NTM 은 HPLC 로 mycolic acid를 분석하는 방법으로 종수준까지 동정하였다. Ogawa 배지에서 자란 3-5개의 집락을 Standardized Method for HPLC Identification of Mycobacteria(Centers for Disease Control and Prevention, 1996)에서 권고하는 saponification, mycolic acid 추출, mycolic acid의 derivatization 순으로 전처리하고 reverse phase HPLC 인 HP 1090 liquid chromatography (Hewlett Packard, USA)를 이용하여 mycolic acid를 자외선 검출기(260nm)로 측정하고 peak 양상을 분석하였다. 정도관리물질로 내부 고분자량 및 저분자량 표준물질인 synthetic mycolic esters R-60, R-50 (Corixa Co., Montana,

USA)을 사용하였고 mycolic acid peak의 수, 위치, 상대적 높이를 기준으로 하는 peak-height ratio flow chart를 이용하여 각 균종을 감별하였다¹⁷. 항결핵제 감수성검사는 결핵연구원에서 Lowenstein-Jensen 배지를 기초로 proportion 법으로 실시하였고¹⁸, Isoniazid, PAS, ethambutol, rifampin, streptomycin, kanamycin, pyrazinamide, cycloserine, prothionamide 등에 대해 결핵균검사와 동일한 약제별 시험농도를 사용하였고, 동일한 기준으로 내성 여부를 판정하였다.

3. 검사장부 및 의무기록 검토

35명의 환자들의 의무기록을 통해 환자의 기본정보, 임상적 진단, 과거력, 방사선학적 소견, 항산균배양검사 결과, 치료약제 등에 대해 후향적으로 검토하였다. 균종에 따라 NTM에 의한 만성 폐질환과의 연관성과 항결핵제 사용 유무와 종류, 임상경과 등을 비교하였다.

4. NTM 폐감염 진단기준

American thoracic society (ATS)에서 제시하는 1997년도 diagnostic criteria of nontuberculous mycobacteria lung disease 에 따라서 환자와 균종을 분류하였으며, ATS의 NTM질환 폐감염의 진단기준은 다음과 같다¹⁶. 환자가 임상증상이 있고 폐침윤, 결정상 또는 공동성 병변이 있거나, 고해상 컴퓨터단층촬영에서 다소성 기관지확장증 또는 다발성 소결절들이 보이는 등 흉부 방사선학적 검사의 이상이 있다는 전제하에 다음 3가지 검사결과 중 하나가 있을 때로 정의하였다. 첫째, 객담 또는 기관지세척액 검사에서 일년내 3개의 AFB 배양검사상 양성인 경우, 2개의 AFB 배양검사가 양성이고 1개의 AFB 도말검사가 양성인 경우, 둘째, 1개의 기관지세척액 검체만 있을 때 AFB 배

Table 1. Species distribution of the nontuberculous mycobacterial

Species	Total	No. of Patients compatible with ATS criteria*
<i>M. intracellulare</i>	6	5
<i>M. abscessus</i>	5	4
<i>M. avium</i>	5	2
<i>M. gordonae</i>	5	1
<i>M. terrae</i> complex	4	0
<i>M. fortuitum</i>	2	2
<i>M. kansasii</i>	2	0
<i>M. szulgai</i>	2	0
<i>M. chelonae</i>	1	1
<i>M. celatum</i>	1	1
<i>M. peregrinum</i>	1	0
<i>M. mucogenicum</i>	1	0
Total	35	16

*ATS; American Thoracic Society

양결과가 양성이면서 AFB 도말검사 2+ 이상인 경우 혹은 배양결과가 2+ 이상인 경우, 셋째, 위의 기준을 만족하지 않을 때는 폐생검에서 NTM 이 배양되었을 경우나 생검 소견상 마이코박테리아 감염에 의한 병리적 소견 또는 AFB 염색이 양성인 경우 한 번 이상 객담 또는 기관지세척액에서 적은 수라도 NTM 이 배양되었을 경우 등이다.

결 과

1. 균종 동정

1999년 1년 동안 21,500건의 항산균배양이 의뢰되어 총 2,228 균주가 분리되었고, 이중 866명의 환자에서 1,739균주 (78.1%)의 결핵균이 분리되었고, 425명의 환자에서 분리된 489균주 (21.9%)가 NTM 이었다. 56명의 환자에서 분리된 NTM 이 중 동정 검사가 의뢰되었고, 이중 호흡기검체에서 균이 분리된 환자가 35명이었다. 이들 NTM 을 HPLC로 분석하여 *M. intracellulare* (6 균주),

M. avium (5), *M. abscessus* (5), *M. gordonae* (5), *M. terrae* complex (4), *M. szulgai* (2), *M. kansasii* (2), *M. fortuitum* (2), *M. peregrinum* (1), *M. mucogenicum* (1), *M. celatum* (1), *M. chelonae* (1) 등으로 동정하였다 (Table 1).

2. NTM 폐감염

35명의 환자 중 ATS 의 NTM 폐감염 진단기준에 적합한 환자는 16명 (45.7%)이었다 (Table 1). 이 중에서 *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. avium* 균종이 모두 11균주로 NTM 폐감염 환자의 68.8%를 차지하여 NTM 폐감염의 주요 원인균이었다. *M. abscessus* 가 분리되었던 나머지 1 예는 초기에는 폐에 기관지확장, 낭포성 병변이 있으면서 AFB 도말이 양성이라서 결핵약을 4개월 복용하다가 NTM로 동정되자 치료를 중단하였는데 이후 3년간 균이 1년에 한번씩 분리되어 ATS 기준에는 맞지 않지만, 만성 폐쇄성 폐질환은 호전되지 않고 있어서 임상적으로 감염을 완전히 배제할 수는 없었다.

Table 2. Antimycobacterial susceptibility of the nontuberculous mycobacteria

Species	No. of isolates	No. of isolates susceptible to										
		INH	RFP	SM	ETB	KM	EVM	PTA	CS	PAS	OFX	PZA
<i>M. intracellulare</i>	6	0	1	1	2	3	1	2	4	1	1	2
<i>M. avium</i>	5	0	1	0	0	5	1	4	2	0	2	2
<i>M. abscessus</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>M. goodii</i>	5	0	3	3	4	4	4	4	5	1	4	5
<i>M. terrae</i>	4	0	2	1	3	1	1	2	4	0	1	4
<i>M. fortuitum</i>	2	0	0	0	0	2	0	2	0	0	2	1
<i>M. kansasii</i>	2	0	2	0	2	2	2	1	2	0	2	1
<i>M. szulgai</i>	2	1	1	1	2	2	2	2	2	0	2	1
<i>M. mucogenicum</i>	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
<i>M. peregrinum</i>	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1
<i>M. chelonae</i>	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
<i>M. celatum</i>	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1
Total (%)	35 (100)	1 (3)	12 (34)	8 (23)	16 (46)	22 (66)	14 (40)	21 (60)	21 (60)	2 (6)	17 (49)	22 (63)

Abbreviation: INH; isoniazid, RFP; rifampin, SM; streptomycin, ETB; ethambutol, KM; kanamycin, EVM; enviomycin, PTA; prothionamide, CS; cycloserine, OFX; ofloxacin, PZA; pyrazinamide

3. NTM가 분리된 환자의 인구학적, 임상적 특징

35명 중 남:여 비율은 1.9:1 이었고 평균 연령은 61 세였으며, NTM 폐감염인 16명 중 남:여 비율은 2:1 이었고 평균 연령은 59세였다. 결핵의 과거력은 전체환자 중 16명 (45.7%)에서 있었으며, NTM 폐감염이었던 16명 중 8명 (50%)이 폐결핵의 과거력이 있었다. 35명의 환자에서 NTM이 분리되기 전에 모두 폐에 기저질환을 가지고 있었는데, 이중 기관지확장증, 폐기종, 천식 등이 27명이었고, NTM 폐감염환자 16명은 모두 여기에 속했다. 그의 활동성 폐결핵 4명, 폐암 2명, 특발성 폐섬유화 1 명, 폐결핵에 의한 폐절제 1명 등이 있었다. *M. terrae* complex가 분리된 환자는 4명 모두 여성이었고 농장, 분재, 화원 등 흙을 다루는 직업을 갖고 있었다.

4. 항결핵제 감수성 양상

Isoniazid, PAS 에 감수성인 경우는 각각 1 균주

(3%)와 2균주 (6%)에 불과하고, ethambutol, rifampin, streptomycin에 감수성인 균주는 각각 46%, 34%, 46%로 결핵의 일차 약제에는 내성률이 매우 높았다 (Table 2). 특히 *M. abscessus* 는 이들 약제에는 전혀 감수성이 없었고, *M. avium* complex 도 거의 감수성이 없었다. *M. kansasii*, *M. goodii* 만이 rifampin, ethambutol 에 50% 이상 감수성이었다. Kanamycin, pyrazinamide, cycloserine, prothionamide 에 대한 감수성이 60-66%로 가장 높았다 (Table 2).

5. 항결핵제 치료 및 임상경과

항결핵 치료를 기준으로 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 등을 1차 약제로 분류하였고, rifabutin, PAS, clarithromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, cycloserine, kanamycin, amikacin, prothionamide, doxycycline, roxithromycin, clofazimine 등이 2차 약제로 분류하였다. 35명의 환자 중 22명 (62.9%)이 항마이코박테리아제로 치료받

았으며, 이중 1차 약제만을 복용한 환자는 7명 (31.8%)이었고, 2차 약제를 사용한 경우는 15명 (68.2%)이었다. 1차 항결핵약제를 사용하다가 2차 약제로 바꾼 경우는 9명 (40.9%)이었고, 모두 ATS 의 NTM 감염의 진단기준에 합당한 환자였다. 3명의 *M. abscessus* 가 분리된 환자는 처음부터 2차 약을 사용하였고, *M. intracellulare* 감염으로 진단되었던 환자 1명은 처음부터 2차약 치료를 권유하였으나 거부해서 더 이상 외래추적이 안되었다.

ATS 진단에 적합한 환자 16명 중 15명이 항마이코박테리아제를 사용하였으며 이중 12명이 2차 약제까지 사용하였다. NTM 이 분리되기 전에 항결핵제를 사용했던 경우가 *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. avium* 균종이 분리된 환자 16명 중 14명으로 그 외의 균종이 분리된 환자 19명 중 8명인데 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ($P<0.01$).

NTM 감염 환자 중 치료받았던 15명의 환자들에서 투약기간은 5개월에서 34개월로서 평균 21개월이었으며, 이중 9명은 15개월 이상 치료를 받았다. 치료받은 환자 중 방사선학적으로 호전된 환자가 4명이었고, 나머지 중간에 외래추적이 안된 1명을 제외하고 8명은 호전되지 않았다. NTM 균종에 통상 효과적인 항균제로 치료받은 환자는 11명이었고, 항균제감수성검사에서 감수성인 약제를 포함한 경우는 9명이었다. 하지만, 6명은 균종이 동정되기 전에 통상적인 결핵에 준해서 1차 약제만을 사용했고, 이때 사용된 1차 약제는 감수성검사에서도 내성이었다. 이들 환자들에서 약제를 바꿀 때까지는 평균 4 개월이 소요되었다. NTM을 치료하기 위해 사용된 항균제는 clarithromycin 이 10명으로 가장 많았고, ciprofloxacin 또는 ofloxacin 8명, amikacin, kanamycin, streptomycin 등이 각 7명, prothionamide 과 cycloserine 각 7명, doxycycline 4명, PAS와 roxythromycin 등이 각 2명, rifabutin 1명 순이었다.

고 찰

본원에서 분리되는 NTM 중 13.2%가 임상의로 인해 동정검사가 의뢰되었고, 이중 62.5%는 호흡기 검체에서 분리된 NTM 이었고, 이중 45.7%는 NTM 폐감염이었다. 감수성검사를 의뢰하지 않은 환자 중에도 감염자가 있을 수 있음을 감안할 때 임상검체에서 분리된 NTM 중 최소한 3.7%가 호흡기 감염의 원인이었다. Hong Kong에서는 1990년대 결핵유병율은 떨어지면서 호흡기검체에서 NTM 분리가 급격히 늘자 4개 병원에서 NTM이 분리된 전체 환자를 대상으로 ATS 진단기준에 따라 조사한 결과 16.7%가 폐감염이었는데, 이중 AIDS 환자는 한 명도 없었고, 70%가 과거 폐결핵 등 폐에 기저질환이 있던 환자였다고 보고하여¹⁹ 본 연구에서 NTM 폐감염 환자들과 기저질환이 유사한데, NTM이 분리된 경우 중 감염을 일으켰던 비율은 훨씬 높았다. 연구대상의 지역적 차이를 고려하더라도, 이는 한국에서 NTM 폐감염 환자가 제대로 진단되지 못하고 있을 가능성을 시사한다. 최근 면역적격자에서 NTM 에 대한 미생물학적, 병리학적 이해의 증가, NTM 감염을 진단하기 위한 기준의 정립과 함께 효과적인 치료법이 새롭게 대두되면서 진단에 관심이 늘고있고, NTM 감염 보고도 점점 증가하고 있는 실정이다.^{1,16,20} 국내에서도 NTM 감염의 역학을 파악하고, 환자를 적절히 치료하기 위해서는 NTM 감염에 대한 임상의로 인식을 높이고, 임상미생물 검사실에서는 NTM 을 검사할 수 있는 능력을 갖출 필요가 있다.

본 연구에서 폐감염을 일으킨 NTM은 *M. intracellurae* (31.3%), *M. abscessus* (25.0%), *M. avium* (12.5%), *M. fortuitum* (12.5%) 순으로서 *M. abscessus* 가 국내에서 *M. avium* complex 다음으로 NTM 폐감염을 유발하는 주요 균종임을 처음으로 규명하였다. *M. fortuitum* complex는 신

속발육균으로 *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. mucogeneicum* 등이 여기에 속하고, 토양이나 수돗물 등 환경에 널리 분포하는 기회감염균들인데 임상상이 상당히 다르다²¹. *M. abscessus*는 *M. chelonae* 와 매우 밀접하게 연관되어 있어서 과거 *M. chelonae* subsp. *abscessus* 로 불렀는데, 신속발육 NTM가 유발하는 만성폐감염 환자의 90%를 차지할 정도로 병원성이 높으며, 어떠한 항결핵제에도 반응하지 않아 폐절제수술까지도 필요한 고질적인 폐질환의 주요원인균이기도 한다^{21,22}. 반면에 *M. chelonae*는 폐감염보다는 주로 면역억제제나 장기 스테로이드 투여 환자에서 파종성 피부결절을 유발하고, 감수성 양상이 달라서 두 종을 정확히 감별할 필요가 있다^{9,20}. *M. abscessus* 가 분리된 환자 5명 중 4명이 감염이었으며, 이들 모두 2차 약까지 사용했지만 호전되지 않았다. 이는 5 균주 모두 결핵연구원에서 검사하는 대부분의 항균제에 내성이었고, 1차 및 2차 항결핵제로 치료할 수 없었기 때문일 것이다. ATS 기준에 맞지 않았던 한 환자도 임상적으로 감염을 배제할 수 없었기 때문에, 호흡기검체에서 *M. abscessus* 를 정확히 동정해주는 것이 중요하다.

NTM는 현재까지 자연계에 80종 이상이 존재하는 것으로 밝혀졌으나, 자연계에 널리 분포하고, 병원성이 약한 기회감염성균이기 때문에 임상검체에서 분리될 때 오염균이나 단순한 정착균으로 간주되는 경향이 있고¹, 이런 경향은 한국처럼 결핵 유병률이 높은 나라일수록 높다. 미국과 유럽에서 폐에 병변을 일으키는 NTM 균종은 *M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. malmoense* 순으로¹⁶, *M. avium* complex, *M. abscessus*, *M. kansasii* 등은 임상검체에서 배양되었을 때 오염균이 아닌 병원성 균일 가능성을 고려해야 하고²⁰, 특히 *M. avium* complex 는 AIDS 환자 등 면역결핍성 환자에서 기회감염을 일으킬 때 파종성 질환으로 발전하기 때문에 1980년대 이

후 미주지역에서 가장 중요한 NTM이다^{6,20}. 한국에서는 1981년부터 1994년까지 결핵연구원에 검사 의뢰된 검체로부터 동정된 NTM를 균종별로 보면, *M. avium* complex (66.4%), *M. fortuitum* (12.7%), *M. chelonae* complex (9.5%), *M. gordonae* (4.4%), *M. kansasii* (1.3%) 순이었으나, 1980년부터 1990년까지 분리 배양된 NTM 균종 중 임상적 유의성이 인정되는 경우는 *M. avium* complex의 49.2%, *M. fortuitum*의 20.3%, *M. chelonae*의 16.9% 등으로¹¹, 과거에는 *M. abscessus*가 *M. chelonae*로 동정되었을 것을 고려하면 본 연구에서 감염을 일으킨 주요 균종과 일치하고 있다. *M. kansasii* 가 결핵과 감별하기 어려운 공동성 병변을 만들고 면역적격자에서 결핵 다음으로 병원성이 높아서 임상적으로 중요한 NTM 이지만²¹, 이 연구를 비롯하여 국내에서 *M. kansasii* 에 의한 감염빈도는 매우 낮다. 미국이나 영국에서 *M. kansasii* 감염률이 시기에 따라 큰 차이를 보였다는 보고가 있고, 지리적으로 가까운 일본에서 1984년 NTM 감염은 대부분 *M. avium* complex 에 의한 것이었고, 호주 또한 *M. kansasii* 감염은 매우 드물다¹. 따라서 시대나 지역에 따라 *M. kansasii* 감염의 역학은 큰 차이가 있다. *M. avium* complex 중 *M. intracellulerae* 가 *M. avium* 보다 분리빈도가 더 높았는데 이 연구에서 감염자가 모두 면역적격자였기 때문일 것이다.

ATS의 NTM 진단기준에 적합한 16명중 5명은 AFB 도말검사가 음성이었었는데, *M. intracellulerae*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. terrae* complex, *M. celatum* 이 포함되었다. 특히 객담에서 자주 분리되는 균종 중 *M. gordonae*와 *M. terrae* complex는 병원성이 낮아서 오염 또는 정착된 상태일 가능성이 높다. 본 연구에서 분리된 *M. gordonae*는 1예를 제외하고 모든 도말검사가 음성이어서 오염균이었을 가능성이 크다. *M. terrae* complex가 분리된 환자 4명중 3명이 도말검사 음

성이었는데 이 균이 분리된 환자의 직업특성으로 미루어 검사실에서의 오염이거보다는 주로 흡을 통해 흡입되어 정착하였을 것이다.

본 연구에서 NTM 폐감염으로 확인한 환자들의 평균 항균제 치료기간은 21개월이었고, 추적관찰하는 기간 중에 임상적인 호전을 보인 경우는 4례에 불과해서 치료성공률이 낮았다. 이는 대부분의 환자들이 초기에 결핵 초치료에 준하는 치료를 받았고, 이후에도 적절한 감수성검사가 이루어지지 않은 상태에서 여러 가지 약을 복합적으로 또는 바꾸어 가면서 사용한 데서 기인할 것이다. 통상적으로 NTM는 기존의 결핵 초치료 약제에는 대개 효과를 기대할 수 없고, 균종에 따라 효과가 입증된 약제가 다르다. *M. avium* complex 에는 clarithromycin, azithromycin, rifabutine¹⁵, *M. kansasii* 는 rifampin과 ethambutol, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum* 등에는 amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline 등이 효과가 입증된 약제인데¹⁶ 현재 결핵연구원에서 실시하는 감수성검사는 이중 rifampin만을 포함하고 있다. NTM 균종을 정확히 동정하고 균종에 따라 적절한 항균제 감수성검사를 해주는 것이 NTM 감염의 치료를 개선시키기 위해서 필수적이다¹⁷.

우리나라는 과거부터 결핵균의 유병률이 높아서 항산균 배양에서 항산균이 분리되었을 때 일반적으로 결핵인지 여부에만 관심을 갖거나, 대부분의 항산균은 결핵균이라는 전제하에 일반 검사실에서는 균의 항산성 여부만 검사하고 더 이상 동정하지 않는 경우가 많다. 1996년도 임상병리검사실 조사에서 결핵배양을 실시하는 기관의 42.1%가 동정을 위해 항산성 염색 외에는 더 이상의 검사를 하지 않았고, 2001년도 3차병원과 결핵전문병원, 수탁검사기관 등 67개 기관을 대상으로 조사했을 때도 배양을 실시한 55개 기관 중 16기관(29%)이 더 이상의 동정을 하지 않았다^{4,23}. 전통적인 생화학적

반응 검사는 NTM를 동정하는데 수주가 소요되고, 다양한 종을 동정하려면 많은 검사를 실시해야 한다는 점에서 현실적으로 유용성이 떨어진다¹¹. 더욱이 일부 균종 특히 임상적으로 감별할 필요가 있는 *M. chelonae*와 *M. abscessus*는 생화학적 방법으로는 동정하기 어렵다²¹. 따라서 NTM 동정을 위해서는 신속하고 신뢰도가 높은 분자생물학적 방법이나, HPLC 에 의한 mycolic acid 검사법 도입할 필요가 있다^{17,24-27}.

결론적으로 국내에서 면역적격자에서의 NTM 폐감염이 드물지 않았으며, 진단이 적절히 이루어지지 않거나 지연되고 있을 가능성이 높음을 알 수 있었다. 따라서 대부분의 환자들이 부적절한 치료로 통상적인 결핵치료보다도 오랜 기간 항균제 치료를 받았고 치료에 잘 반응하지 않았다. 향후 임상적으로 NTM 감염이 의심될 때 신속한 종동정과 균종에 적합한 항마이코박테리아 약제 감수성 검사가 필요하다고 사료된다.

요 약

배 경 :

한국은 여전히 HIV 감염률이 낮고, 결핵의 유병률이 높기 때문에 호흡기검체에서 분리되는 NTM는 흔히 오염균이나 군집상태로 간주되어 더 이상의 동정을 하지 않는 경우가 대부분이다. 이로 인해 국내에서 NTM의 임상적 의의에 대한 자료는 매우 부족하다. 이 연구는 NTM에 의한 폐감염을 평가하고, NTM 균종을 동정하여 균종 별 임상적 의의를 조사하였다.

방 법 :

1999년 한해동안 서울아산병원에서 항산균 배양을 의뢰한 호흡기검체로부터 분리된 NTM 균주 중 임상가가 항결핵제 감수성검사를 의뢰한 35명을 대상으로 하였다. 고속액체크로마토그래피로 mycolic acid를 분석하여 균종을 동정하였다. 환자의 의무

기록을 검토하여 미국흉부학회의 기준에 따른 NTM 폐감염 여부를 확인하고, 항결핵제 감수성과 임상경과를 비교하였다.

결 과 :

35개의 균주들은 *M. intracellulare* 6예, *M. avium* 5예, *M. abscessus* 5예, *M. goodii* 5예, *M. terrae* complex 4예, *M. szulgai* 2예, *M. kansasii* 2예, *M. fortuitum* 2예, *M. peregrinum* 1예, *M. mucogenicum* 1예, *M. celatum* 1예, *M. chelonae* 1예 등으로 동정되었다. 35명의 환자 모두 폐에 만성적인 기저질환이 있었고, AIDS 환자는 없었다. 이중 16명 (45%)이 미국흉부학회의 NTM 폐질환 기준에 적합하였고, *M. intracellulare*, *M. abscessus* 가 각기 5예, 4예 등으로 가장 중요한 원인균이었다. 8명은 폐결핵의 기왕력이 있었다. 13명의 환자가 평균 21개월 동안 항균제 치료를 받았고, 9명의 환자들은 2차 항결핵제를 사용하였다. 이중 4명만이 방사선학적으로 호전되었다.

결 론 :

NTM 은 만성폐질환을 가진 면역적격자에게 폐감염을 일으켰고, 오랜 기간의 치료에도 호전되는 경우가 드물었다. *M. intracellulare*와 *M. abscessus* 가 가장 흔한 원인균이었다. NTM 폐감염의 적절한 치료를 위해서는 정확한 균종 동정과 균종에 효과적인 항마이코박테리아제에 대한 감수성검사가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Falkinham JO, III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996;177-215.
2. Tenholder MF, Moser RJ, III, Tellis CJ. Mycobacteria other than tuberculosis; pulmonary involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1988;148:953-5.
3. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, von Graevenitz A. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. Clin Infect Dis 1992;15:330-45.
4. Montessori V, Phillips P, Montaner J, Haley L, Craib K, Bessuille E, Black W. Species distribution in human immunodeficiency virus-related mycobacterial infections: implications for selection of initial treatment. Clin Infect Dis 1996;22:989-92.
5. Patel R, Paya CV. Infections in solid-Organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;86-124.
6. Wallace RJ, Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 1983;5:657-79.
7. Torrens Jk, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Thorax 1998;53:182-5.
8. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, Highsmiths WE, Jr, Edwards JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 1992;102:70-5.
9. Wallace RJ, Jr, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. J Infect Dis 1992;166:405-12.
10. 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학병원에서의 결핵균 검사 실태조사. 대한임상병리학회지 1999;19:86-91.

11. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:16551-67.
12. Kanthur N, Shantaveerapa HN, Byrd R. Nontubercular mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent men. Southern Med J 2001;94:719-23.
13. Hartman TE, Swensen SJ, Willians DE. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. radiology 1993;187:23-6.
14. Moore EH. Atypical mycobacterial infection in the lung : CT appearance. Radiology 187: 777-82.
15. Choudhri S, Manfreda J, Wolfe J, Parker S. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolates in a Canadian tertiary care center. Clin Infect Dis. 1995;21:128-33.
16. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.
17. 이효원, 조병원, 강문수, 이종욱, 남정현, 최종원, 김진주, 배수환. High-performance liquid chromatography의 Mycolic Acid 분석에 의한 *Mycobacterium* spp. 동정. 대한임상병리학회지 1998;18:77-84
18. Clark BI, Salfinger M. Chapter 124. Antimycobacterial agents and susceptibility tests. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington : ASM press:1999. p. 1601-23.
19. Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chang SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. Respir Med 1995;89:3-8.
20. Griffith DE. Mycobacteria as pathogens of respiratory infection. Infect Dis Clin North Am 1998;12:593-612.
21. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ, Jr. Chapter 25. *Mycobacterium*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: ASM press ; 1999. p. 399-437.
22. 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.
23. 장철훈, 박태성, 김미나, 이남용, 이희주, 서진태. 국내 결핵균 검사 기관의 결핵균 검사 실태의 변화. 대한미생물학회지 2001;4:108-14.
24. Butler WR, Jost KC, Jr, Kilburn JO. Identification of Mycobacteria by high-performance liquid chromatography. J Clin Microbiol 1992;30:2698-704.
25. Guthertz LS, Lim YJ, Duffey PS. Curvilinear-gradient high-performance liquid chromatography for identification of mycobacteria. J Clin Microbiol 1993;31:1876-81.
26. Lee HY, Park HJ, Cho SN, Bai GH. Species identification of mycobacteria by PCR-restriction fragment length polymorphism of the *rpoB* gene. J Clin Microbiol 2000;38:2966-71.
27. Park H, Jang H, Kim C, Chung B, Chang CL, Park SK et al. Detection and identification of mycobacteria by amplification of the internal transcribed spacer regions with genus and species-specific PCR primers. J Clin Microbiol 2000;38:4080-5.