

서울지역 한 대학병원에서 조사된 폐결핵 약제 내성률 및 위험인자

한양대학교 및 제주대학교² 의과대학 내과학교실 및 국립의료원¹
김도균¹, 김미옥², 김태형, 손장원, 윤호주, 신동호, 박성수

The Prevalence and Risk Factors of Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Investigated at One University Hospital in Seoul

Do Kyun Kim, MD.¹, Mi Ok Kim, MD.², Tae-Hyung Kim, M.D., Jang Won Sohn, M.D., Ho Joo Yoon, M.D., Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D.

Departments of Internal Medicine, Hanyang University Medical School, JeJu Medical School² and National Medical Center¹, Seoul, Korea

Background : The prevalence of tuberculosis is slowly decreasing in Korea. However, the drug-resistance of pulmonary tuberculosis is a major risk factor of treatment failure. Moreover, the National Surveillance System has recently been discontinued. Therefore, a continuous survey is necessary for the exact detection of the rate of drug resistance. We studied the recent 4-year drug resistance rate of tuberculosis at a single University hospital in Seoul.

Materials and Methods : The study included 239 pulmonary tuberculosis patients performed with a tuberculosis culture and a drug-sensitivity test at Hanyang University Medical Center from March 1999 to March 2003.

Results : Of the 239 patients included in the study during the 4-year period, 52 patients showed resistance to one or more anti-tuberculosis drug (21.8%). The rate of multi-drug resistance was 12.6%. The resistance rates to isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin and pyrazinamide were 18.4%, 13.8%, 11.7%, 6.7% and 8.4%, respectively. Ninety patients had a history of previous anti-tuberculosis treatment, and the rates of the overall drug resistance and multi-drug resistance of these patients were 36.7% and 25.6%, respectively. The patients with drug-resistance showed a higher rate of a previous tuberculosis treatment history (63.5%) than the drug-sensitive group patients (30.5%).

Conclusion : The rate of drug resistant tuberculosis is 21.8%, and multi-drug resistant tuberculosis is 12.6%. The rate of drug resistance is higher in those previously treated for tuberculosis. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58:243-247)

Key words : Pulmonary tuberculosis treatment, Drug resistance, Risk factor, Korea

서 론

우리나라에서 결핵은 과거에 비해 발생률이 지속적으로 감소하고있다. 1960년대부터 결핵환자의 조기발견과 등록사업, BCG 예방접종 등 국가결핵 관리사업이 체계적으로 시행되어, 30세 미만 연령층에서의 결핵 감염율이 1965년 44.5%에서 1995년 15.5%로, 객담항산균 양성환자의 유병률은 1965년 0.69%에서 1995년 0.09%로 감소하였다¹⁻⁴. 그러나 결핵은 아직까지

완전히 해결되지 못하여 2002년도 결핵 감시 정보시스템을 통해 신고된 결핵 환자수는 인구 10만명 당 78.7명이었으며 도말 양성자 수도 11,805명이었다⁵. 결핵 약제에 대한 내성은 결핵 치료의 실패와 밀접한 관계가 있다. 특히, 아이나(isoniazid)와 리팜핀(rifampin)을 포함한 다제 내성결핵(multi-drug resistant tuberculosis)은 초치료 실패의 중요한 원인으로 세계적인 관심사가 되고 있다. 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 1995년에 9.9%로 보고되었으나, 1995년 이후 표본인구를 대상으로 실시해온 결핵 실태조사가 중단되고 의료 기관의 신고에 의한 감시로 바뀐에 따라 일선 의료기관의 적극적인 신고 및 검사가 더욱 필요하게 되었다⁶.

이에 저자 등은 서울에 소재하고 있는 한 대학병원에서 최근 4년 간 동정된 결핵균에서 약제 내성률 및 이와 연관된 위험인자에 대한 조사를 하였다.

본 연구는 제54차 대한내과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였습.

Address for correspondence : **Sung Soo Park, M.D., Ph.D.**
Department of Internal Medicine Hanyang University,
College of Medicine, 17 Haengdang-dong, Sungdong-ku, Seoul, 133-792, Korea
Phone : 822-2290-8347 Fax : 822-2298-9183
E-mail : parks@hanyang.ac.kr
Received : Oct. 28. 2004
Accepted : Jan. 25. 2005

대상 및 방법

1999년 3월부터 2003년 3월까지 한양대학교 의료원 호흡기 내과에서 치료 받은 폐결핵 환자 중 약제 감수성 검사를 실시한 환자 239명을 대상으로 후향적 의무 기록조사를 시행하였다. 약제 감수성 검사가 의뢰된 환자는 2개월 투약 후에도 균 음전이 되지 않거나, 초 치료 실패 또는 과거 치료력이 있는 재발 환자들이었다. 동일 환자에서 복수로 검사가 의뢰된 경우는 마지막 검사결과를 채택하였다. 각 항결핵제의 내성률과 위험인자로 예상되는 조건을 조사하였으며, 약제 감수성 검사는 국립결핵연구소로 의뢰하여 절대농도법으로 시행하였다. 내성의 기준 농도는 다음과 같다⁷ : isoniazid(INH) 0.2µg/mL; rifampin(RFP) 40 µg/mL; ethambutol(EMB) 2 µg/mL; streptomycin(SM) 10 µg/mL; kanamycin(KM) 40 µg/mL; capreomycin(CPM) 40 µg /mL; prothionamide (PTH) 20 µg/mL; cycloserine (CS) 30 µg/mL; para-aminosalicylic acid(PAS) 1 µg/mL; ofloxacin (OFLX) 2 µg/mL. Pyrazinamide(PZA) 는 pyrazinamidase test로 내성 여부를 검사하였다.

과거 한달 이상의 항결핵제로 치료 받은 병력이 있는 경우를 이전 치료력이 있었던 경우로 분류하였으며, 흉부 사진 상 공동성 병변이나 양측 폐엽이 침범된 경우를 중증결핵(far advanced tuberculosis)으로 분류하였다. 약제 감수성균과 내성균 간의 나이, 성별, 과거 치료력, 병변의 정도, 동반 질환을 비교하였다. 두 군 간의 통계적 비교는 Chi-square test로 시행하

였으며, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

결핵균 배양 및 약제 감수성 검사를 시행 한 환자 239명의 평균 나이는 47.9세(17 - 83세)였고 남자가 166명(69.5%)였다. 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 52명으로 21.8%였다. INH와 RFP에 모두 내성을 보인 다제 내성은 30명으로 12.6%로 나타났다. 결핵 약제중 INH의 내성률이 18.4%로 가장 높았으며 다른 약제의 내성률은 RFP이 13.8%, EMB이 11.7%, SM이 6.7%, PZA가 8.4%, KM이 3.3%, capreomycin (CPM)이 2.9%, CS이 2.5%, PAS가 6.7%, PTH가 3.8%, OFLX이 8.4% 의 내성률을 보였다. 2가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 40명이었다 (2가지 약제 내성은 8예, 3가지는 6예, 4가지 6예, 5가지 이상 20 예). 2가지 약제에 내성을 보인 경우는 INH + RFP이 3예, INH + EMB 3예, INH + SM 2예로 모두 INH에 내성이 있었다. 3가지 약제 내성을 보인 6예 중 INH + RFP + EMB 내성은4예, INH + RFP + PAS 1예, INH + RFP + SM 1예로 모두 INH와 RFP에 동시 내성을 가지고 있었다. 4가지 약제에 내성을 보인 6명 중 3명이 INH와 RFP 동시 내성을 보이고 있고, 5가지 이상의 약제에 내성을 보인 20예 중 18예에서 INH와 RFP 동시 내성을 보여주었다. 239명중 90명에서 과거 결핵 치료력이 있었다. 이전 치료력이 없는 149명중

Table 1. Resistance rate of the anti-tuberculosis drugs in all patients, no treatment group and previous treatment group.

Drug resistance	All patients (n=239)	No treatment (n=149)	Previous treatment (n=90)
Overall resistance	52 (21.8%)	19 (12.8%)	33 (36.7%)*
Multi-drug resistance	30 (12.6%)	7 (4.7%)	23 (25.6%)*
Isoniazid	44 (18.4%)	14 (9.4%)	30 (33.3%)*
Rifampin	33 (13.8%)	7 (4.7%)	26 (28.9%)*
Ethambutol	28 (11.7%)	6 (4.0%)	22 (24.4%)*
Streptomycin	16 (6.7%)	8 (5.4%)	8 (8.9%)
Kanamycin	8 (3.3%)	1 (0.7%)	7 (7.8%)*
Capreomycin	6 (2.5%)	2 (1.3%)	4 (4.4%)*
Pyrazinamide	20 (8.4%)	7 (4.7%)	13 (14.4%)*
Cycloserine	5 (2.1%)	0 (0.0%)	5 (5.6%)*
Para-aminosalicylic acid	16 (6.7%)	5 (3.4%)	11 (12.2%)*
Prothionamide	9 (3.8%)	1 (0.7%)	8 (8.9%)*
Ofloxacin	20 (8.4%)	6 (4.0%)	14 (15.6%)*

* : p<0.05 compared to no treatment group

Table 2. Clinical characteristics of the 239 patients.

	Drug sensitive group (n=187)	Drug resistant group (n=52)	Multi-drug resistant group (n=30)
Age (year)	47.6	49.0	46.0
Male sex	128 (68.4%)	38 (73.1%)	21 (70.0%)
Previous Tb treatment	57 (30.5%)	33 (63.5%) *	23 (76.7%) *
Far advanced Tb	109 (58.3%)	33 (63.5%)	20 (66.7%)
Associated illness			
Diabetes	33 (17.6%)	12 (23.1%)	8 (26.7%)
Malignancy	6 (3.2%)	5 (9.6%)	2 (6.7%)
Liver disease	15 (8.0%)	8 (15.4%)	4 (13.3%)
Gastrectomy	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
Immune suppression	13 (7.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)

* : p < 0.05 compared to drug-sensitive group

하나 이상 약제에 내성을 보이는 경우는 19명(12.8%) 이었고 다제 약제 내성은 7명(4.7%), 단일 약제의 내성률은 각각 INH 9.4%, RFP 4.7%, EMB 4.0%였다. 과거 치료력이 있는 경우에 하나 이상의 약제에 내성률을 보인 경우는 90명 중 33명(36.7%), 다제 약제 내성률이 23명(25.6%), INH내성은 33.3%, RFP 은 28.9%, EMB는 24.4%로 과거 결핵 치료력의 유무를 비교해 볼 때 상당히 의미 있는 통계적 유의성을 보였다(p<0.001). 또한SM을 제외한 나머지 약 모두도 유의한 통계적 차이를 보였다(p<0.01)(표 1).

결핵약제 내성균과 감수성균을 구분하여 각각 나이, 성별, 과거 결핵 치료력, 흉부사진상 진행성 정도, 동반된 질환(당뇨, 악성종양, 간질환, 이전 위절제력), 면역 억제제 복용 등으로 비교한 결과 과거 치료력(30.5% vs 63.5%)이 약제 내성균에서 유의하게 높았다(표 2).

고 찰

결핵은 우리나라 뿐만 아니라 전 세계적으로 관심을 끄는 전염성 질환이다. 세계 보건기구(WHO)는 전 세계적으로 17-20억의 인류가 결핵균에 감염되어 있으며, 이중 5000만 명 정도가 약제내성 결핵균에 감염되어 있는 것으로 추정하고 있다⁸. 1994년 WHO와 세계 항결핵 및 폐질환 연맹(IUATLD)이 주도하여 전세계를 연결하는 항결핵 약제내성 감시 체계망을 구축하기 시작하였다. 이에 따라 약제의 내성 정의, 검사 방법, 정도관리 등에 관한 국제적인 합의가 이루어 지

면서 각 나라의 신뢰성 있는 약제내성 정보가 가능해지기 시작하였다. WHO는 우선적으로 isoniazid(INH), rifampin(RFP), ethambutol(EMB), streptomycin(SM) 등 4가지 결핵약에 대하여 1994 - 97년 사이에 내성률 조사가 가능하였던 35개국의 약제 내성에 관한 보고서를 만들었다⁹. 35개국 전체의 일차 및 획득내성을 합친 전내성률(combined resistance rate)의 중위값이 INH 9.2% (2.3 - 39.0%), SM이 7.5% (0.9 - 35.1%)로 가장 흔하게 내성을 나타내는 약제이며, RFP은 2.7% (0.0 - 23.0%), EMB는 1.5% (0.0 - 9.4%) 정도의 내성률을 나타내고 있었다. 다제 내성률은 2.2% (0.0 - 22.1%) 정도였다. 일차내성(primary resistance)률의 중위값은 INH가 7.3%, SM 6.5%, RFP 1.8%, EMB 1.0% 순이었고, 일차 다제 내성률의 중위값은 1.4%였다. 과거 치료력이 1개월이상 있는 환자에서의 획득내성(acquired resistance)률의 중위값은 INH가 29.7%, RFP 17.4%, SM 15.0%, 그리고 EMB 6.1% 였다. 획득 다제 내성률의 중위값은 13.0%였다.

우리나라의 INH 일차 내성률은 1965년 16.7%에서 1995년 4.9%로 감소하였으며, 획득 내성률은 1965년 37.9%에서 1995년 25%로 감소하였다. 다제 내성률은 신환자의 경우 1985년 2.5%에서 1995년에 1.9%로, 치료력이 있는 환자에서는 19.8%에서 17.9%로 변화하였다¹⁰. 또한 전세계 약제 내성 감시체계에 참여하면서 1994년과 1998년 2차례에 걸쳐 약제 내성률 조사를 실시하였다¹¹. 1998년의 결과를 보면 일차 내성률의 경우에 INH 8.6%, RFP 3.0%, 일차 다제 내성률 2.2%였고, 전체적인 일차내성률은 10.6%였다. 획득 내성률

은 INH 17.3%, RFP 10.2%, 획득 다제내성률은 7.1%였다. 이번 한양대학교 폐결핵 환자 중 과거치료자의 내성률이 치료력이 없는 환자의 내성률에 비해 3배에 이르는 비율로 높았음을 감안할 때 전체 표본 조사와 비슷한 경향을 보여주고 있다. 본 연구에서의 특이한 결과는 초 치료군에서도 오픈룩사신에 대한 저항률이 높아 다른 감염에 의한 퀴놀론 항생제의 사용이 증가함에 따라 결핵균에 대해서도 저항성이 높아지고 있다고 생각된다¹². 본 연구에서 나타난 결핵 내성률은 일반 인구의 표본 집단을 대상으로 한 것이 아니므로 현재 우리나라의 결핵 내성 현황을 대표한다고 할 수 없으며, 한양대병원이 3차병원임을 감안할 때 과거치료자의 비율증가와 이에 따른 약제내성률의 변화가 관찰되었다. 그러나, 이러한 조사가 지속적으로 여러 의료기관에서 시행된다면 결핵의 내성률 변화를 간접적으로 파악할 수 있는 자료가 되며, 국가적인 결핵 대책 수립에도 도움을 줄 것으로 기대된다. 본 연구에서 각 약제에 대한 내성률이 이전의 보고에 비해 높은 것은 모든 결핵 환자를 대상으로 하지 않았고 치료 경과가 양호하지 않거나 치료 실패의 위험이 크다고 판단되는 환자를 대상으로 감수성 검사를 주로 실시한 것이 원인으로 생각된다. 따라서 본 연구의 단편적인 결과 해석보다는 앞으로의 지속적인 추가 조사를 통한 변화 추세를 판단하는 것이 더욱 의미가 있을 것으로 생각된다.

약제내성과 관련되는 인자로는 이전의 치료력과 흉부사진상 공동성 결핵이거나 침범 된 폐엽수가 많을 수록, 당뇨병이 같이 있는 경우 등이 보고 되어 왔다¹³. 일차 항결핵제 4 가지(INH + RFP + EMB + PZA) 모두에 내성이 있는 경우는 52명중 4명이었으며 초치료군에서는 1명이 있었고 이는 이전에 출혈성 위궤양으로 위절제술을 시행하였던 자로 치료 시작시점에 간 약제 감수성 검사에서는 모든 검사 약제에서 감수성을 보였으며 4제요법 4개월 시점에서의 약제 감수성 검사에서는 4제 모두 내성을 보인 경우 1예가 있어 위절제에 따른 항결핵약제의 흡수에 문제가 있다는 이전의 보고와 상응되는 결과를 보여주어 위절제를 시행한 환자를 치료 시에 허용범위의 최대용량으로 치료를 시행하고 반복된 흉부사진과 결핵균 검사로

추적 관찰되어야 한다¹⁴. 이외 4제 모두에 내성을 보인 경우는 과거 치료력이 있는 군에 국한 되었다.

본 연구에서는 감수성이 있는 군과 없는 군에서는 이전의 결과와 같이 과거 치료력 이외 다른 위험요인은 관련이 없었으며 당뇨병이 있는 군들간의 당뇨 조절 정도가 약제감수성에 영향을 미치지 않았다.

결핵 치료에서 가장 중요한 목적은 부적절한 치료로 인한 약제 내성의 획득을 방지하면서 환자를 완치시키는 것이다. 따라서 약제내성 혹은 다제내성 환자에 대한 대책은 이들에 대한 치료에 우선 순위를 주기 보다는 이러한 내성환자가 발생하지 않도록 예방하는 것이 우선 순위이다.

결론적으로 다제 내성균에 대한 대책은 처음 발견된 신환자에 대하여 1차 약제로 구성된 단기 화학요법으로 주어진 기간동안 약을 꾸준히 복용할 수 있도록 환자관리를 철저히 함으로서, 환자를 완치시켜 다제내성 환자의 발생 자체를 차단시키는 것이라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

한국에서 결핵환자의 유병률은 지속적으로 감소하고 있으나 약제에 대한 내성은 치료 실패의 중요한 요인이다. 국가적인 조사가 시행되지 않는 현 시점에서 지속적인 내성률 조사가 더욱 필요하다.

이에 저자들은 최근 4년간 서울 소재 한 대학병원에서 조사된 결핵균의 내성률 및 관련된 위험인자를 조사하였다.

대상 및 방법 :

1999년 3월부터 2003년 3월까지 한양대학교 의료원에서 치료 받은 결핵환자 중 결핵 배양 및 감수성 검사를 시행한 239명을 대상으로 하였다.

결 과 :

239명 중 한가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 25명(21.8%)였고, 다제 내성 결핵은 30명(12.6%)이었다. INH, RFP, EMB, SM, PZA의 내성률은 각각 18.4%, 13.8%, 11.7%, 6.7%, 8.4%였다. 과거 결핵 치료력이 있는 환자는 90명이었으며 이들 중 약제 내성률

은 36.7%, 다제 내성률은 25.6%였다. 약제 내성을 보인 환자의 63.5%는 과거 치료력이 있었으며 약제 감수성균의 과거 치료력은 30.5%였다.

결 론 :

서울에 소재한 한 대학병원에서 조사된 결핵 내성률은 21.8%, 다제 내성 결핵의 비율은 12.6%였다. 과거 결핵 치료력이 있는 경우에 약제 내성률이 높았다.

참 고 문 헌

1. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea. Ministry of health and welfare, Korean national tuberculosis association. P.1-180, 1996.
2. Hong YP. Tuberculosis in Korea-yesterday, today and tomorrow. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1-10.
3. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EK, Han YC. The 7th nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:27-36.
4. Lew WJ. Tuberculosis situation in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:301-10.
5. The annual report 2003, Korean tuberculosis surveillance system. Korea center for disease control and prevention, The Korean national tuberculosis association.
6. Lew WJ. Tuberculosis surveillance system in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2000;48:298-307.
7. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969;41:21-43.
8. Lew WJ. Several problems of multi-drug resistant tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2000;48(S1):33-38.
9. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for anti-tuberculosis drug resistance, 1994-97, WHO-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338(23):1641-9.
10. Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(4):302-8.
11. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185(8):1197-202.
12. Kim SI, Park JM, Wie SH, Kim YR, Kang MW. The trend of antibiotics usage in Korea during 1981-1998. *Korean J Infect Dis* 2000;32(6):436-447.
13. Lee JH, Chang JH. Drug resistant tuberculosis in a tertiary referral teaching hospital of Korea. *The Korean J Int Med* 2001;16(3):173-179.
14. Welsh CH. Drug resistant tuberculosis after gastrectomy. Double jeopardy? *Chest* 1991;99(1):245-7.