

국립의료원에 내원한 광역내성 폐결핵 환자와 다제내성 폐결핵 환자의 임상적 특성 비교

국립의료원 흉부내과

김종경, 송하도, 조동일, 유남수

Comparison of Clinical Characteristics between Pulmonary Tuberculosis Patients with Extensively Drug-resistance and Multi-drug Resistance at National Medical Center in Korea

Chong Kyung Kim, M.D., Ha Do Song, M.D., Dong Il Cho, M.D., Nam Soo Yoo, M.D.

Department of Chest Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Background: Recently, in addition to multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has become rapidly growing public health threat. This study examined the clinical differences between pulmonary TB patients with extensively drug resistance (XDR) and multi-drug resistance (MDR) at the National Medical Center in Korea in order to determine the clinical characteristics associated more with XDR-TB than MDR-TB.

Methods: Patients who received a diagnosis of culture-confirmed pulmonary TB and a drug sensitivity test (DST) for anti-TB drugs at the National Medical Center between January 2000 and August 2007 were enrolled in this study. The patients were identified into the XDR-TB or MDR-TB group according to the DST results. The clinical characteristics were reviewed retrospectively from the medical records. Statistical analysis for the comparisons was performed using a χ^2 -test, independent samples t-test or binary logistic regression where appropriate.

Results: A total 314 patients with culture-confirmed pulmonary TB were included. Among them, 18 patients (5.7%) had XDR-TB and 69 patients (22%) had MDR-TB excluding XDR-TB. A comparison of the clinical characteristics, revealed the XDR-TB group to have a higher frequency of a prior pulmonary resection for the treatment of TB (odds ratio [OR], 3.974; 95% confidence interval [CI], 1.052~15.011; P value 0.032) and longer average previous treatment duration with anti-TB drugs, including a treatment interruption period prior to the diagnosis of XDR, than the MDR-TB group (XDR-TB group, 72.67 months; MDR-TB group, 13.09 months; average treatment duration difference between two groups, 59.582 months; 95% CI, 31.743~87.420; P value, 0.000). In addition, a longer previous treatment duration with anti-TB drugs was significantly associated with XDR-TB (OR, 1.076; 95% CI, 1.038~1.117; P value, 0.000). A comparison of the other clinical characteristics revealed the XDR-TB group to have a higher frequency of male gender, diabetes mellitus (DM), age under 45, treatment interruption history, cavitations on simple chest radiograph and positive result of sputum AFB staining at the time of diagnosis of XDR. However, the association was not statistically significant.

Conclusion: Pulmonary TB patients with XDR have a higher frequency of a prior pulmonary resection and longer previous treatment duration with anti-TB drugs than those with MDR. In addition, a longer previous treatment duration with anti-TB drugs is significantly associated with XDR-TB. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:414-421)

Key Words: Extensively drug-resistant tuberculosis, Multi-drug resistant tuberculosis, Drug susceptibility test

서론

광역내성 결핵이란 다제내성 결핵에 더하여 2차 항결핵 약제들 중 퀴놀론제들 중 1개 이상과 아미카신, 카나마이신, 카프레오마이신 등 주사 가능한 3가지 제제들 중 1개 이상에 내성을 보이는 경우를 말하는 것으로¹, 최근 이에

Address for correspondence: Chong Kyung Kim, M.D.
Department of Chest Medicine, National Medical Center,
18-79, 6-ga, Ulchiro, Choong-gu, Seoul 110-799, Korea
Phone: 82-2-2260-7283, Fax: 82-2-2264-1482
E-mail: ps24k@hanmail.net

Received: May. 9, 2008

Accepted: May. 27, 2008

대해 세계적인 관심과 염려가 증가되고 있다^{2,5}. 남아프리카에서 발표된 한 연구에 따르면, 광역내성 결핵은 HIV에 동시 감염된 환자에서 98%에 이르는 높은 사망률을 보이는 원인인자였으며⁵, 또한 HIV에 감염되지 않은 다제내성 결핵 환자에서 치료실패의 독립적인 위험인자로서 보고되었다⁶. 다제내성 결핵은 덜 효과적이고 더 독성이 강한 이차약제의 사용과 더 오랜 치료기간으로 인한 경제적 부담과 높은 사망률로 인해 과생되는 문제가 크다고 할 수 있다^{7,9}. 이차 약제들 중 가장 효과적인 퀴놀론제와 주사제에 내성인 광역내성 결핵은 공공의료에서 매우 큰 위험이 되겠다. 2000년에서 2004년까지 세계적으로 실시한 조사에서, 전체 17,690 결핵 균주 중 다제내성은 20%, 광역내성은 2%였고, 광역내성 결핵이 다제내성 결핵에서 차지하는 비율은 10% (우리나라의 경우는 15%)였다. 우리나라를 제외한 통계에서 광역내성이 다제내성에서 차지하는 비율은 2000년에 5%에서 2004년에 7%로 증가하였다³. 다제내성 결핵 치료를 위해 이차약제 사용이 증가하면서 광역내성이 출현, 증가하였고, 이로 인해 과생될 여러 문제들이 국제적인 관심이 되고 있으며 이를 제어할 수 있는 계획들이 필요하다. 그러나 이 요구에 부응하려면 많은 연구조사와 임상적인 결과들이 뒷받침되어야 할 것이다. 이에 본 저자들은 국립의료원에 내원한 폐결핵 환자들 중 광역내성 폐결핵 환자들과 다제내성 폐결핵 환자들의 임상적 특성 비교를 통해 광역내성 결핵에 대한 관심을 더욱 증가시키고 광역내성 결핵 관리에 도움이 되고자 연구를 수행하고 이를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2007년 8월까지 국립의료원에 내원한 폐결핵 환자들 중, 객담 결핵균 배양양성으로 폐결핵이 진단되고 약제감수성검사가 실시된 환자를 대상으로 하였다. 임상적 특성을 조사하기 위해 입원 및 외래의무기록을 토대로 성별, 연령, 당뇨병 유무, 2개월 이상 항결핵 약제 복용을 중단한 경력의 유무, 다제내성 또는 광역내성 폐결핵으로 진단될 당시 단순 흉부 방사선사진에서 공동 유무와 객담 항산성균 도말검사 양성 여부, 다제내성 또는 광역내성 폐결핵으로 진단되기 전에 항결핵약제를 복용한 총 누적 기간(복용중단기간을 포함), 폐결핵 치료를 위해 받은 과거 폐절제 수술의 유무와 HIV 항체 양성 유무를 조사하였다. Ziehl-Neelson법으로 객담 결핵균 도말 검사를 하였으며, 결핵균 배양은 통상적인 균 분리배양에

가장 많이 쓰이는 Ogawa 배지에 접종 후 8주간 배양하면서 균 집락 여부를 관찰하였다. 약제감수성검사는 결핵연구원에 의뢰하여 Lowenstein-Jensen 배지를 사용하여 WHO 권고에 따라 최소억제 농도법으로 실시하였고, 피라진아미드에 대한 감수성은 pyrazinamidase 효소법으로 검사하였다. 약제 감수성 검사 결과에 따라 광역내성 폐결핵균과 다제내성 폐결핵균으로 나누되 다제내성 폐결핵균에 광역내성 폐결핵을 포함시키지 않았다. 광역내성은 기존의 다제내성에 더하여 퀴놀론제들 중 1가지 이상과 아미카신, 카나마이신, 카프레오마이신 등 주사가능한 3가지 제제 중 1가지 이상에 내성을 보이는 경우로 정의하였다. 광역내성 폐결핵균과 다제내성 폐결핵균 간에 앞서 언급한 임상적 특성의 빈도차 및 평균을 비교하기 위해 χ^2 -test 또는 independent samples t-test를 하였고, 다제내성 또는 광역내성으로 진단되기 전에 항결핵약제를 복용한 총 누적 기간이 두 군 간에 어떤 인과관계가 있는지 보기위해 binary logistic regression을 실시하였다. 통계적 계산은 SPSS version 12.0을 사용하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

2000년 1월부터 2007년 8월까지 객담결핵균배양 양성 및 약제감수성검사가 실시된 환자는 총 314명이었고, 남자는 203명(64.6%), 여자는 111명(35.4%)으로 남녀비는 약 1.83 : 1이었다. 314명 중 감수성검사에서 모든 항결핵 약제에 감수성을 보였던 군(Group 1)은 189명(60.2%), 다제내성도 광역내성도 아닌 내성군(Group 2)은 24명(7.6%), 광역내성을 포함하지 않은 다제내성군(Group 3)은 69명(22%), 광역내성군(Group 4)은 18명(5.7%), 비정형 결핵균감염(Group 5)은 14명(4.5%)였다(Table 1). 광역내성군 및 다제내성군에서 평균연령은 각각 42.42세, 40.61세였고 두 군 간 평균연령은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p value, 0.603). 연령대는 광역내성은 25~34세에서 27.8%, 다제내성은 25~34세, 35~44세 두 연령대에서 동일하게 24.6%로 가장 높았다. 두 군에서 남녀의 평균연령은 남자 44.33세, 여자 38.81세였고 남녀간 유의한 차이는 없었다(p value, 0.942). 가장 많은 연령대는 남자 35~44세군(27.5%), 여자 25~35세군(30.6%)이었다. 두 군의 전체평균연령은 42.05세였고 25~34세군에서 25.3%로 가장 많이 분포하였다(Table 2).

Table 1. Grouping of patients according to drug sensitivity test

	No. of patients (%)	No. of men and women (%/%)	Mean age (standard deviation [SD])	Median age
Group 1	189 (60.2%)	126/63 (66.7%/33.3%)	42.34 (17.398)	40
Group 2	24 (7.6%)	17/7 (70.8%/29.2%)	45.92 (18.563)	44
Group 3	69 (22%)	38/31 (55.1%/44.9%)	42.42 (15.300)	40
Group 4	18 (5.7%)	13/5 (72.2%/27.8%)	40.61 (14.279)	37
Group 5	14 (4.5%)	9/5 (64.3%/35.7%)	47.43 (17.185)	47
Total	314 (100%)	203/111 (64.6%/35.4%)	42.76 (16.836)	40

Group 1: group having susceptibility to all anti-TB drugs tested; Group 2: group having resistance to more than one anti-TB drug except MDR and XDR; Group 3: group having MDR-TB; Group 4: group having XDR-TB; Group 5: group having non-tuberculous mycobacterial infection.

Table 2. Age and sex distribution in XDR and MDR pulmonary TB patients

Age (years)	Sex		Resistance		All (n=87)
	Men (n=51)	Women (n=36)	MDR (n=69)	XDR (n=18)	
~24	3 (5.9%)	6 (16.7%)	7 (10.1%)	2 (11.1%)	9 (10.3%)
25~34	11 (21.6%)	11 (30.6%)	17 (24.6%)	5 (27.8%)	22 (25.3%)
35~44	14 (27.5%)	7 (19.4%)	17 (24.6%)	4 (22.2%)	21 (24.1%)
45~54	10 (19.6%)	7 (19.4%)	13 (18.8%)	4 (22.2%)	17 (19.5%)
55~64	8 (15.7%)	2 (5.6%)	9 (13.0%)	1 (5.6%)	11 (11.5%)
65~	5 (9.8%)	3 (8.3%)	6 (8.7%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)
Mean age (SD)	44.33 (14.950)	38.81 (14.747)	42.42 (15.300)	40.61 (14.279)	42.05 (15.032)
p value	0.942		0.693		

Table 3. Comparison of clinical characteristics between MDR and XDR

Clinical characteristics	MDR (n=69)		XDR (n=18)		p value	OR (95% CI)
	No. of patients with characteristics/total No. of patients (%)	No. of patients with characteristics/total No. of patients (%)	No. of patients with characteristics/total No. of patients (%)	No. of patients with characteristics/total No. of patients (%)		
Sex						
Men	38/69 (55.1%)	13/18 (72.2%)	0.188	0.471 (0.152~1.467)		
Women	31/69 (44.9%)	5/18 (27.8%)				
DM	9/69 (13.0%)	3/18 (16.7%)	0.691	1.333 (0.321~5.538)		
Age <45	41/69 (59.4%)	11/18 (61.1%)	0.896	1.073 (0.371~3.105)		
Cavitation on simple chest radiograph	58/69 (84.1%)	17/18 (94.4%)	0.255	3.224 (0.338~26.788)		
Sputum AFB staining (+)	44/62 (71.0%)	16/18 (88.9%)	0.122	3.273 (0.682~15.174)		
History of treatment interruption	38/60 (63.3%)	11/16 (68.8%)	0.688	1.274 (0.391~4.146)		
History of pulmonary resection	6/68 (8.8%)	5/18 (27.8%)	0.032	3.974 (1.052~15.011)		
Antibody to HIV	0/69 (0%)	1/18 (5.6%)	0.049	-		

2. 다제내성 폐결핵 환자군과 광역내성 폐결핵 환자군의 임상적 특성 비교

전체적으로 광역내성 폐결핵 환자군에서 남자의 비율이 높았으며, 당뇨병 환자가 더 많았고, 45세 미만 연령군 비율과 2개월 이상 항결핵약제 복용을 중단한 경력이 있는

환자의 비율이 높았다. 또한 광역내성 폐결핵이라고 진단 될 당시의 단순 흉부 방사선사진에서 공동을 가지고 있었던 환자의 비율과 객담 항산성균 도말 양성 결과를 가졌던 환자의 비율도 높았지만 이 특성들은 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. HIV항체 양성자는 광역내성 폐결핵군에 1명 있었다. 광역내성 폐결핵 또는 다제내성 폐결핵이

Table 4. Previous treatment duration before diagnosis of MDR-TB or XDR-TB

A. Distribution of previous treatment duration with anti-TB drugs including treatment interruption period

Months	MDR (n=47)	XDR (n=18)	Total
~12	29	1	30
13~24	11	2	13
25~36	3	1	4
37~48	1	4	5
49~60	3	2	5
61~	0	8	8
Total	47	18	65

B. Difference of average previous treatment duration including treatment interruption period between XDR-TB and MDR-TB

	Mean duration (months) (SD)	Independent samples t-test			Binary logistic regression		
		Difference of mean duration	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
XDR	72.67 (55.408)	59,582 months	31,743~87,420	0,000	1,076	1,038~1,117	0,000
MDR	13.09 (15.386)						

라고 진단받기 전에 결핵치료를 위해 받았던 폐결핵의 과거력은 광역내성 폐결핵균은 18명 중 5명(27.8%), 다제내성 폐결핵균은 68명 중 6명(8.8%)으로 통계적으로 유의하게 광역내성 폐결핵균에서 높았다(OR, 3.974; 95% CI, 1.052~15.011; p value, 0.032)(Table 3). 광역내성 폐결핵 또는 다제내성 폐결핵이라고 진단받기 전, 항결핵약제를 사용했던 기간은 다제내성 폐결핵균에서는 12개월 이하가 47명 중 29명으로 가장 많았고, 광역내성 폐결핵균은 61개월 이상이 18명 중 8명으로 가장 많았다(Table 4A). 항결핵약제를 복용한 평균기간은 광역내성 폐결핵 환자에서는 72.67개월, 다제내성 폐결핵 환자에서는 13.09개월로 통계적으로 유의하게 광역내성 폐결핵 환자에서 길었으며(평균복용기간의 차, 59,582개월; 95% CI, 31,743~87,420; p value, 0.000), 항결핵약제 복용기간이 1개월 증가할수록 다제내성에 대해 광역내성이 될 비율이 1.076배 증가하였다(95% CI, 1,038~1,117; p value, 0.000)(Table 4B).

3. 주사제와 퀴놀론제에 대한 내성률

주사제 대한 내성률은 광역내성 폐결핵균에서는 카나마이신(94.4%)이 높았고, 다제내성 폐결핵균에서는 스트렙토마이신(30.4%)이 가장 높았다. 퀴놀론제에서는 둘 다 오픈로사신이 가장 높았고, 광역내성 폐결핵균의 경우 오

Table 5. Resistance rates of quinolones and aminoglycosides in MDR-TB and XDR-TB

	MDR (n=69) No. of patients with resistance /total No. of patients (%)	XDR (n=18) No. of patients with resistance /total No. of patients (%)	Total (n=87) No. of patients with resistance /total No. of patients (%)
Streptomycin	21/69 (30.4%)	12/18 (66.7%)	33/87 (37.9%)
Kanamycin	9/69 (13.0%)	17/18 (94.4%)	26/87 (29.9%)
Capreomycin	5/67 (7.5%)	15/16 (93.8%)	20/83 (24.1%)
Ofloxacin	17/69 (24.6%)	18/18 (100%)	35/87 (40.2%)
Moxifloxacin	3/19 (15.8%)	4/7 (57.1%)	7/26 (26.9%)

플로사신 내성률은 100%였다(Table 5).

고 찰

본 연구는 국립의료원에 내원한 폐결핵 환자들 중 광역내성 폐결핵 환자와 다제내성 폐결핵 환자의 임상적 특성을 비교한 것으로 객담 결핵균 배양 양성 및 약제감수성검

사가 행해진 314명을 대상으로 하였다. 광역내성 폐결핵 환자는 18명, 광역내성을 포함하지 않은 다제내성 폐결핵 환자는 69명이었다. 광역내성을 다제내성에 포함시킬 경우 다제내성 폐결핵 환자는 총 87명이고 이 중에서 광역내성 폐결핵이 차지하는 비율은 20.69%가 된다. 이는 최근 국내 한 병원에서 Choi 등¹⁰이 발표한 연구에서 보인 16.7%보다 높은 비율이며, 광역내성이 현재의 정의 즉 다제내성에 더하여 퀴놀론제들 중 1가지 이상, 카나마이신, 카프레오마이신, 아미카신 등 3가지 주사제들 중 1가지 이상에 내성을 보이는 경우로 확립되기 전, 6가지 2차약제(아미노글리코사이드제, 폴리펩타이드제, 퀴놀론제, 티오아미드제, 사이클로세린, 파라아미노살리실산) 중 3가지 이상에 내성을 보이는 경우로 정의되었을 때를 기준으로 한 15%³보다 높은 비율이다.

광역내성 폐결핵 환자와 다제내성 폐결핵 환자 간에 어떤 임상적 특성의 차이가 있는지 보기 위해 남녀의 비율, 당뇨병 여부, 45세 미만의 연령 비율, HIV항체 양성 유무, 광역내성 폐결핵 또는 다제내성 폐결핵으로 진단될 당시 단순 흉부 방사선 사진에서 공동의 존재 여부와 객담 항산성균 도말 양성 결과의 비율은 어떠했는지, 또 광역내성 폐결핵이나 다제내성 폐결핵이라고 진단이 되기 전에 항결핵약제복용을 중단한 경력의 비율, 결핵 치료를 위해 시행 받은 폐절제술의 과거력의 비율, 항결핵약제를 복용한 총 누적 기간을 살펴보았다. 단순 흉부 방사선 사진에서 공동의 존재와 45세 미만의 연령은 다제내성 폐결핵이 발생하는데 중요한 위험인자로 보고되어왔다¹⁰⁻¹⁷. 이들 인자들이 광역내성폐결핵의 경우에도 중요한 인자가 되는지 보려고 다제내성 폐결핵 환자와 비교했는데 전체적으로 광역내성 폐결핵 환자에서 더 많은 빈도로 보이긴 했으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

국내에서 Choi 등¹⁰이 행한 전향적 연구에서는 4주 이상 항결핵약제를 복용한 경력이 45세 미만의 연령이나 흉부 방사선 사진에서 공동이 존재하는 것보다 더 중요한 다제내성 폐결핵 발생의 위험인자였다. 이에 광역내성 폐결핵환자와 다제내성 폐결핵 환자간에는 어떤 차이가 있는지 보았다. 결과에 명시하지는 않았으나 광역내성 폐결핵 또는 다제내성 폐결핵이라고 진단되기 전 항결핵약제를 4주 이상 복용했던 경력은 광역내성 폐결핵환자 18명 모두에서, 다제내성 폐결핵환자는 68명 중 61명에서 보여 두 군에서 모두 높게 나타났다. 이를 좀 더 자세히 하여 광역내성 또는 다제내성이라고 진단 받기 전, 항결핵약제 복용 중단 기간을 포함하여 항결핵약제를 복용한 총 누적

기간은 어떠했는지 다시 살펴보았다. 평균 복용기간은 광역내성 폐결핵 환자와 다제내성 폐결핵 환자에서 각각 72.67개월, 13.09개월로 통계적으로 유의하게 광역내성 폐결핵환자에서 길었으며(평균기간의 차, 59.582개월; 95% CI, 31.743~87.420; p value, 0.000), 진단 전 평균 복용기간이 1개월 증가할수록 다제내성에 대해 광역내성이 될 비율이 1.076배 증가하였다(95% CI, 1.038~1.117; p value, 0.000)(Table 4B). 이는 최근 발표된 한국 내 광역내성에 대한 전향적 코호트 연구 결과¹⁸ 즉, 이차 항결핵약제로 치료한 누적 기간이 광역내성발생에 중요한 인자라는 것과 유사하였다. 그러나 본 연구에서는 환자의 진술에 의한 의무기록을 토대로 자료가 모아져, 이차 항결핵약제의 복용여부와 항결핵약제 복용을 중단한 기간이나 횟수가 어느 정도 되는지를 제대로 알 수 없어 이들 항목과 상관없이 항결핵약제를 복용한 누적기간을 대상으로 분석하였으며 이는 한계가 되는 것 같다. 다제내성 폐결핵 또는 광역내성 폐결핵이라고 진단될 당시, 이전에 폐결핵 치료를 위해 시행 받았던 폐절제 수술의 기왕력도 광역내성 폐결핵군에서 더 높은 비율로 나타났다. 이는 결핵의 수술적 치료가 과거와 달리 국한된 병변을 가진 다제내성 폐결핵이나, 순응도가 나쁜 경우에 일선에서 많이 시행되는 경향이 있는바, 광역내성 폐결핵 환자에서 더 나쁜 순응도를 보였음을 추측할 수 있고 이에 더하여 다제내성에서 광역내성이 비롯되었다는 사실과 관련이 있는 것으로 생각된다.

2006년에 남아프리카에서 행해진 연구결과에 의하면, HIV감염자로 확인된 44명(CD4 중앙값 63개/μl)을 포함한 53명의 광역내성 결핵환자 중 52명이 사망하였고, 검사물 채취 후 중앙생존기간이 16일이었던다는 자료가 발표된 후 광역내성 결핵에 대한 국제적인 관심이 집중되었다. 더구나 이 환자들의 절반이상(55%)이 과거에 결핵치료를 받은 적이 전혀 없으며, 성공적이지 못한 결핵 치료의 결과로 광역내성이 발현된 것이 아니라 주변에서의 전염, 특히 병원내 전염이었을 가능성이 높아, HIV 항체 양성환자들의 결핵치료뿐 아니라 항결핵약제에 내성인 결핵환자를 격리시켜 다른 환자들에게 전염시키지 않도록 하는데 대한 관심을 유발시켰다⁵. HIV 유병률이 높지 않은 우리나라의 경우는 직접적인 전파보다는 부적절한 치료 및 오랜 치료 기간이 광역내성 결핵의 발생과 강한 관련이 있을 것으로 보고되었고, 이는 내성의 진행에 대한 좀 더 상세한 연구와 분자생물학적 수준의 분석이 필요하다는 주장이 제기되었다¹⁸. 그러나 이에 덧붙여 우리나라는 다

제내성 폐결핵 환자 및 광역내성 폐결핵 환자와 결핵에 감염되지 않은 일반인의 접촉을 막을 수 있는 제도적 장치나 관심이 적어, 이차적인 내성의 획득이 아닌 일차적인 전염에 의한 다제내성 폐결핵 및 광역내성 폐결핵의 획득도 무시할 수 없음을 염두에 두어야겠다. 적절한 치료뿐만 아니라 직접 전파에 의한 획득을 차단할 수 있는 심도 깊은 국가적 관심과 노력이 필요하다 하겠다.

결핵연구원에서 시행하는 약제감수성검사는 목시플로삭신에 대한 검사 항목을 2005년 11월에 포함시켰고, 아미카신과 가티플로삭신에 대한 것은 2007년 10월에 포함시켰다. 따라서 그 이전에 실시된 검사결과도 포함하고 있는 본 연구에서 실제 광역내성의 비율은 저평가되었을 가능성이 있다.

폐결핵 환자들을 치료할 때 광역내성이 예후에 나쁜 영향을 미치는 인자로서 최근에 소개되었는데^{3,6}, 그 이전부터 이미 다제내성 결핵 치료에서 오픈로삭신에 대한 내성은 예후에 나쁜 영향을 미치며^{19,21}, 스트렙토마이신, 카나마이신, 카프레오마이신, 아미카신 등의 주사제 또한 매우 중요하다고 소개되어 왔다²²⁻²⁴. 이에 더하여 최근 다제내성 폐결핵 치료에서, 치료 6개월째에 객담 결핵균 배양 음전화는 오픈로삭신이나 스트렙토마이신에 대한 감수성보다 카나마이신에 대한 감수성이 더 깊은 연관이 있다고 보고되었다¹⁸. 본 연구에서 다제내성 환자들의 경우 카나마이신 내성률(13.0%)이 스트렙토마이신 내성률(30.4%)보다 낮지만, 광역내성 환자들의 경우는 카나마이신 내성률(94.4%)이 스트렙토마이신 내성률(66.7%)보다 더 높게 나타났다. 이에 대해서는, 확인된 비는 아니나 진료 일선에서 다제내성 결핵으로 진단될 경우에 스트렙토마이신보다 카나마이신을 쓰는 경향과 관련이 있을 것으로 생각된다. 카나마이신은 스트렙토마이신에 대하여 교차내성이 있으므로 감수성이 있다면 스트렙토마이신을 사용하여야 할 것으로 생각하며, 아울러 진료 일선에서 카나마이신 사용빈도와 스트렙토마이신 사용빈도에 대한 조사가 필요하리라 생각한다. 본 연구에서 오픈로삭신에 대한 내성은 광역내성 폐결핵 환자에서 100%였고 이러한 높은 내성 비율은 광역내성 폐결핵 환자에서 당연한 결과일 수도 있지만, 최근 우리나라의 한 병원에서 결핵환자를 대상으로 행해진 연구에서 퀴놀론제에 대한 내성률이 비정상적으로 높으며 이것이 잘못된 항생제의 사용과 연관되어 있음이 보고되었다¹⁸. 더구나 한번도 결핵치료를 퀴놀론제를 사용한 적이 없는 경우에도 오픈로삭신 내성률이 54%였다. 이 보고에서 오픈로삭신에 대한 내성은 과거 우

리나라에서 의약분업이 실시되기 전 항생제 오남용과 연관되어 있음이 주장되었다. 이런 보고에 더불어 일반적으로 퀴놀론제간에 교차내성이 있다고 알려져 있으므로 항생제의 사용에 주의를 기울여야겠으며, 특히 감염성 폐병변이 의심되는 환자에서 결핵여부가 확인되기 전 퀴놀론제를 사용하는 것에 더욱 주의를 기울여야 되겠다. 퀴놀론제와 주사제에 대한 내성은 당연히 광역내성 결핵 환자들의 치료에 나쁜 영향이 될 것이다. 주의 깊은 항생제의 사용이 필요하며 결핵치료를 대해 환자들의 협조적인 태도가 요구되는 부분이다.

본 연구에서는 치료 결과에 대해서는 다루지 않았으며 향후 다제내성 폐결핵 환자와 광역내성 폐결핵 환자의 치료에 대해서도 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 최근 광역내성 결핵은 공공보건에 중대한 문제가 되고 있다. 본 연구의 목적은 국립의료원에 내원한 폐결핵 환자들 중 광역내성 폐결핵 환자와 다제내성 폐결핵 환자의 임상적 특성을 비교 연구 하여 광역내성 및 다제내성 폐결핵에 대한 관심을 높이고 폐결핵 퇴치에 이바지하고자 하였다.

방 법: 2000년 1월부터 2007년 8월까지 객담 결핵균배양양성 및 항결핵 약제에 대한 감수성검사가 행해진 환자를 대상으로 하였다. 감수성결과에 따라 광역내성군과 다제내성군으로 나눈 뒤, 의무기록을 토대로하여 임상적 특성을 후향적으로 비교분석 하였다.

결 과: 총 314명의 환자들 중 18명(5.7%)이 광역내성, 69명(22%)이 다제내성이었고 광역내성을 다제내성에 포함시켰을 때 광역내성이 다제내성에서 차지하는 비율은 20.69%였다. 연구된 임상적 특성들 중, 광역내성 또는 다제내성이 진단될 당시 결핵치료를 위한 폐절제술의 과거력이 광역내성군에서 더 많았으며(OR, 3.974; 95% CI, 1.052~15.011; p value, 0.032), 광역내성이나 다제내성으로 진단되기 전 복용중단기간을 포함한 이전 항결핵약제 복용기간의 평균도 광역내성군에서 더 길었다(광역내성군: 72.67개월, 다제내성군: 13.09개월, 평균복용기간의 차이, 59.582개월; 95% CI, 31.743~87.420; p value, 0.000). 또한 복용기간이 길수록 광역내성 발생과 유의한 관계가 있었다(OR, 1.076; 95% CI, 1.038~1.117; p value, 0.000). 그 외 남성의 비율, 당뇨병의 빈도, 45세 미만의 연령, 2개월 이상 항결핵약제 복용을 중단한 경력, 다제내

성이나 광역내성으로 진단될 당시 흉부방사선사진에서 공동의 존재 빈도와 내성 진단 당시 객담 항산성균 도말 양성 검사 비율은 전체적으로 광역내성군에서 더 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

결 론: 광역내성 폐결핵 환자들에서 광역내성으로 진단될 당시 결핵치료를 위한 폐결핵약제 복용기간은 더 높았으며, 내성 진단 전 더 긴 항결핵약제 복용기간을 보여주었다. 또한 긴 복용기간은 유의하게 광역내성의 발생과 관련되어 있었다.

참 고 문 헌

- Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1176.
- Dukes Hamilton C, Sterling TR, Blumberg HM, Leonard M, McAuley J, Schlossberg D, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: are we learning from history or repeating it? *Clin Infect Dis* 2007;45:338-42.
- Centers for disease control and prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000~2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
- Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1185-7.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
- Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-5.
- Kang YA, Choi YJ, Cho YJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Cost of treatment for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Respirology* 2006;11:793-8.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
- Colebunders R, Apers L, Shamputa IC. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:1240.
- Choi JC, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim HJ, Kwon OJ, et al. Drug resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* at a private referral center in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:677-81.
- Arevalo M, Solera J, Cebrian D, Bartolome J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-la-Mancha (Spain). *Eur Respir J* 1996;9:274-8.
- Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005;60:130-5.
- Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61:158-63.
- Djuretic T, Herbert J, Drobniewski F, Yates M, Smith EG, Magee JG, et al. Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom: 1993~1999. *Thorax* 2002;57:477-82.
- Kordy FN, Al-Thawadi S, Alrajhi AA. Drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1007-11.
- Harrow EM, Rangel JM, Arriega JM, Cohen I, Regil Ruiz MI, DeRiemer K, et al. Epidemiology and clinical consequences of drug-resistant tuberculosis in a Guatemalan hospital. *Chest* 1998;113:1452-8.
- Sharma SK, Turaga KK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Jain NK, et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet Evol* 2003;3:183-8.
- Jeon CY, Hwang SH, Min JH, Prevots DR, Goldfeder IC, Lee H, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis* 2008;46:42-9.
- Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, Lee SM, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576-80.
- Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365:318-26.
- Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117:744-51.
- World Health Organization. Guidelines for the pro-

- grammatic management of drug-resistant pulmonary tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2006.
23. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25:928-36.
24. Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, Joseph JK, Virú FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363: 474-81.
-