

## 소아 결핵 환자에서의 항결핵제 내성 II

을지대학교 의과대학 소아과학교실, 대한결핵협회 결핵연구원\*

이수진 · 안영민 · 김희진\*

= Abstract =

### Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in children

Soo Jin Lee, M.D., Young Min Ahn, M.D. and Hee Jin Kim, M.D.\*

Departments of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University, Daejeon  
Department of Epidemiology, The Korean Institute of Tuberculosis, Seoul, Korea

**Purpose :** The rate of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) in children is an indicator of the effectiveness of TB control programs in the community. This study aimed to assess the prevalence of DR-TB in children and evaluate TB management.

**Methods :** Between January 1999 and July 2007, drug susceptibility tests for anti-TB drugs were employed for patients aged less than 19 years with culture-positive TB.

**Results :** A total of 607 cases (16.6%) were resistant to at least one anti-TB drug as follows: isoniazid (INH: 13.8%), rifampin (8.9%), pyrazinamide (4.2%), streptomycin (3.7%), ethambutol (EMB: 5.9%), and para-aminosalicylic acid (PAS: 1.9%). Multi-drug-resistant (MDR) TB was found in 276 cases (7.6%); extensive drug resistant (XDR) TB, in 5 cases (0.2%). The rate of resistance to at least one anti-TB drug in children aged >15 years (16.1%) was significantly lower than that in children aged <15 years (20.5%) ( $P=0.016$ ). The rate of resistance to at least one anti-TB drug and multidrug-resistance in this survey decreased significantly ( $P<0.001$ ) as compared to the previous survey (1987-1995). The rate of resistance to INH, EMB, and PAS also significantly decreased ( $P<0.05$ ).

**Conclusion :** The rate of DR-TB in children in Korea has decreased over time; however, it remains higher than that in other countries. MDR-TB and XDR-TB are the emerging problems in Korean children. Therefore, the selection of effective drugs through drug susceptibility tests and evaluating risk factors of resistant TB is essential to successful therapy and a decreased incidence of DR-TB. (*Korean J Pediatr* 2009 52:61-67)

**Key Words :** Tuberculosis, Drug-resistant, Multidrug-resistant tuberculosis, Children

### 서 론

우리나라는 결핵 유병률이 10만명당 73명 정도이고 1980년도 이후 단기화학요법이 결핵 치료 표준요법으로 널리 사용되면서 우리나라의 결핵 내성률은 감소 추세를 보이지만 아직도 isoniazid (INH) 내성은 9%에 이른다<sup>1,2)</sup>. 최근 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 약제내성결핵을 극복하지 않고서는 결핵을 퇴치할 수 없다는 인식하에 약제내성결핵의 실태 파악과 치료를 국가결핵관리 체계에 포함시킬 것을 권고하고 있다

<sup>3)</sup> 이처럼 약제내성결핵의 실태와 추이를 파악하는 것은 올바른 국가 결핵 관리 프로그램을 수립하는데 중요한 출발점이며 또한 그 효과 평가에 필수적이다.

소아에서의 내성균에 의한 결핵의 유병률은 같은 지역 성인 결핵의 내성률과 비슷한 경향을 나타내며 내성이 생긴 성인 결핵 환자로부터의 감염을 나타내기 때문에 지역 사회에서의 결핵 관리의 효율성을 파악하는 척도가 되며 결핵에 감염될 위험이 높고, 사회 경제적 여건상 결핵이 지속되는 지역에서는 이것이 더욱 중요한 의미를 가지게 된다<sup>4)</sup>. 최근 대한결핵협회의 결핵 감염 실태 조사를 보면 우리나라는 선진국의 연령 분포와는 달리 청소년의 결핵 발생률이 높다. 더욱이 2007년 3월 이후 소아과가 소아청소년과로 명칭이 바뀌고 진료 범위도 확대되면서 청소년 결핵에 대한 관심이 높아지고 있다.

이에 비해 소아청소년 결핵에서의 항결핵제 내성률에 대한 국내외의 보고가 많지 않다. 이에 저자들은 소아청소년 결핵에서의 약제 내성률을 조사하고 그 실태를 파악하여 약제 내성의 경향을

Received : 16 June 2008, Revised : 25 August 2008,

Accepted : 16 October 2008

Address for correspondence : Young Min Ahn, MD.

Departments of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University,

281-1, Hage-1 dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Tel : +82.2-970-8221, Fax : +82.2-976-5441

Email : aym3216@eulji.ac.kr

Bumsuk Academic Research Fund, 2007년 10월-2008년 9월, 07-049-4111

알아보고 결핵 치료 및 예방적 화학요법 처방 선정에 도움을 얻고자 하며, 정확한 항결핵제의 선택으로 다약제 내성균에 감염된 소아 청소년 환자의 치료를 보다 효율적으로 하고자 한다. 또한 1997년 발표된 항결핵제 내성 분석<sup>5)</sup>에 이은 연속적인 연구 조사로 약제 내성의 변화 경향을 알아보하고자 한다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

1999년 1월부터 2007년 7월까지 대한결핵협회 결핵연구원 미생물부(세계보건기구 지정 국제자문검사소)에 배양 및 감수성 검사가 의뢰되어 *Mycobacterium tuberculosis*가 분리되어 항결핵제에 대한 감수성 검사가 실시된 예 중 19세 이하를 대상으로 하였다.

**2. 방법**

1) 통상적인 결핵균 배양 방법에 따라 4% NaOH로 처리한 검체를 3% Ogawa 배지에 접종한 후 35℃에서 배양하여 *M. tuberculosis*가 분리될 경우 항결핵제에 대한 감수성 검사를 Ganetti 등<sup>6)</sup>이 기술한 절대 농도법에 따라 실시하였고 Lowenstein-Jensen 배지에서 검사하였다.

2) 검사에 사용 될 항결핵제의 종류와 판정 기준 농도는 INH 0.2 µg/mL, rifampin (RFP) 40 µg/mL, streptomycin (SM) 10 µg/mL, ethambutol (EMB) 1.5 µg/mL, kanamycin (KM) 40 µg/mL, enviomycin (EVM) 20 µg/mL, cycloserine (CS) 30 µg/mL, para-aminosalicylic acid (PAS) 2.0 µg/mL, ofloxacin (OFLX) 2.5 µg/mL, prothionamide 40 µg/mL이었으며, pyrazinamide (PZA)는 효소법(pyrazinamidase법<sup>7)</sup>)을 사용하였다.

3) 다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)은 최소 INH와 RFP에 동시 내성인 결핵으로 정의하였다. 광범위약제내성결핵(extensive drug resistant tuberculosis, XDR-TB)은 INH와 RFP에 추가하여 fluoroquinolones 중 최소 1가지와 3가지 주사제(capreomycin, amikacin, kanamycin) 중 최소 1가지에 동시 내성인 결핵으로 정의하였다<sup>8)</sup>.

**3. 통계학적 분석**

수집된 자료는 SPSS for windows 11.0을 이용하여 통계처리하였고, 연령군에 따른 비교와 1997년 연구 조사와의 비교는 chi-square test를 이용하여 분석하였고, 연도별 약제 내성률의 추이 변화는 chi-square test for trend를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

**결 과**

**1. 대상 환자의 특성**

총 대상 환자는 3,653명이었고 1,569명(43.0%)이 남자였으며 평균 나이는 17.2세(0-19세)였다. 연령 분포는 1세 이하가 10례(0.3%)였고, 대부분이 13세 이후 사춘기 연령이었다(Fig. 1).

**2. 항결핵제에 대한 내성률**

총 3,653균주 중 한 가지 이상의 약제에 대해 내성을 보인 균주는 607균주(16.6%)였다. 각각의 약제에 대한 내성률은 INH에 대해 내성을 보인 균주는 503균주(13.8%)였으며, RFP에 대해서는 326균주(8.9%), PZA에 대해서는 155균주(4.2%), SM에 대해서는 134균주(3.7%), EMB에 대해서는 215균주(5.9%), PAS에 대해서는 70균주(1.9%)였다. 다제내성결핵균은 276균주(7.6%)였고 광범위약제내성결핵균은 5균주(0.2%)였다(Table 1).

**3. 청소년 결핵**

총 대상 환자 중 16세 이상에서 19세 이하까지의 청소년은 3,195명이었다. 15세 이하의 소아 환자의 결핵균과 비교해 볼 때, 한 가지 이상의 결핵 약제에 내성을 보이는 경우는 청소년은 16.1%로 소아 20.5%에 비해 유의하게 낮았다( $P=0.016$ ). 각각의 약제에 대한 내성을 비교해 보았을 때 INH, RFP, PZA, EMB에 대해서는 낮았고, SM, PAS에 대해서는 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P>0.05$ ). 다제내성결핵이 차지하는 비율은 청소년은 7.4%로 소아 8.7%에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P>0.05$ ). 광범위약제내성결핵은 청소년에서만 있었다(Table 1).

**4. 연도별 약제 내성률과 추이, 1999-2007년**

1999년 항결핵제 내성률을 높은 순서대로 보면 INH, RFP, SM, EMB, PZA, PAS (PZA와 같음) 순이었고, 2000년에서 2004

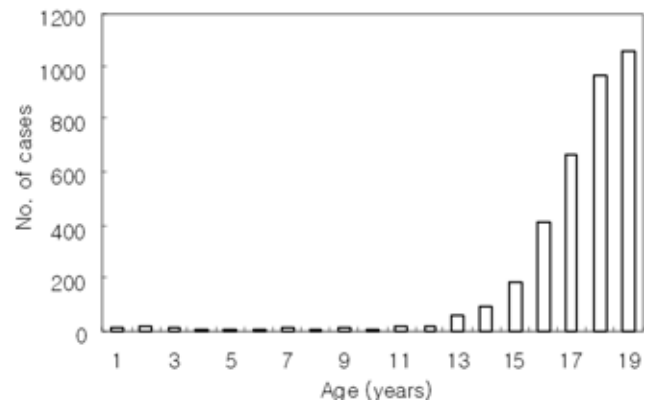


Fig. 1. Age distribution.

**Table 1.** Anti-tuberculosis Drug Susceptibility of *M. tuberculosis*

Age	1-15 yr	16-19 yr	Total	P value
	n (%)	n (%)	n (%)	
Total tested	458 (100)	3,195 (100)	3,653 (100)	
All susceptible	364 (79.5)	2,682 (83.9)	3,046 (83.4)	0.016
Any resistance	94 (20.5)	513 (16.1)	607 (16.6)	0.016
Resistance to				
INH	75 (16.4)	428 (13.4)	503 (13.8)	0.175
RFP	44 ( 9.6)	282 ( 8.8)	326 ( 8.9)	0.663
PZA	28 ( 6.1)	127 ( 4.0)	155 ( 4.2)	0.120
SM	15 ( 3.3)	119 ( 3.7)	134 ( 3.7)	0.446
EMB	31 ( 6.8)	189 ( 5.9)	215 ( 5.9)	0.834
PAS	6 ( 1.3)	61 ( 1.9)	70 ( 1.9)	0.858
MDR	40 ( 8.7)	236 ( 7.4)	276 ( 7.6)	0.229

Abbreviations :INH, isoniazid; RFP, rifampin; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; PAS, para-aminosalicylic acid; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis

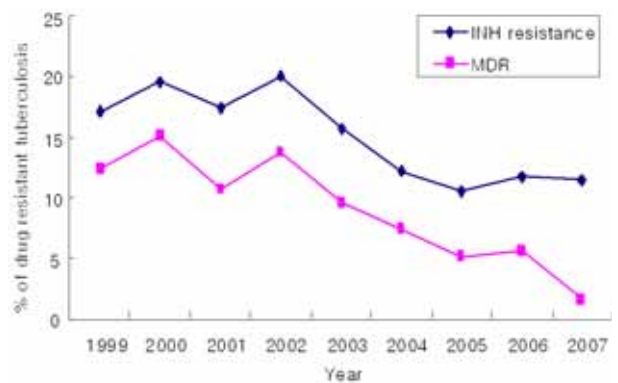
**Table 2.** Trend of Anti-tuberculosis Drug Susceptibility of *M. tuberculosis*, 1999-2007

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	P value for trend
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Total tested	227 (100)	322 (100)	317 (100)	260 (100)	375 (100)	502 (100)	723 (100)	619 (100)	308 (100)	
All susceptible	174 (76.7)	245 (76.1)	254 (80.1)	201 (77.3)	306 (81.6)	434 (86.4)	624 (86.3)	531 (85.8)	277 (89.9)	<0.001
Any resistance	53 (23.3)	77 (23.9)	63 (19.9)	59 (22.7)	69 (18.4)	68 (13.5)	99 (13.7)	88 (14.2)	31 (10.1)	<0.001
Resistance to										
INH	46 (20.3)	65 (20.2)	55 (17.4)	54 (20.8)	63 (16.8)	63 (12.5)	76 (10.5)	74 (12.0)	25 ( 8.1)	<0.001
RFP	32 (14.1)	59 (18.3)	37 (11.7)	41 (15.8)	41 (10.9)	40 ( 8.0)	37 ( 5.1)	37 ( 6.0)	7 ( 2.3)	<0.001
PZA	5 ( 2.2)	19 ( 5.9)	15 ( 4.7)	18 ( 6.9)	26 ( 6.9)	24 ( 4.8)	24 ( 3.3)	24 ( 3.9)	7 ( 2.3)	0.069
SM	16 ( 7.0)	18 ( 5.6)	3 ( 0.9)	14 ( 5.4)	12 ( 3.2)	11 ( 2.2)	31 ( 4.3)	21 ( 3.4)	6 ( 1.9)	0.025
EMB	15 ( 6.6)	28 ( 8.7)	27 ( 8.5)	23 ( 8.8)	30 ( 8.0)	27 ( 5.4)	32 ( 4.4)	32 ( 5.2)	6 ( 1.9)	<0.001
PAS	5 ( 2.2)	12 ( 3.7)	3 ( 0.9)	2 ( 0.8)	6 ( 1.6)	8 ( 1.6)	17 ( 2.4)	7 ( 1.1)	6 ( 1.9)	0.348
MDR	28 (12.3)	49 (15.2)	34 (10.7)	36 (13.8)	36 ( 9.6)	37 ( 7.4)	37 ( 5.4)	34 ( 5.5)	5 ( 1.6)	<0.001
XDR	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)	3 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0.062

Abbreviations :INH, isoniazid; RFP, rifampin; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; PAS, para-aminosalicylic acid; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis

년 사이와 2006년에는 INH, RFP, EMB, PZA SM, PAS (2001년에는 SM과 같음) 순이었고, 2005년에는 INH, RFP, EMB, SM, PZA, PAS 순이었으며, 2007년에는 INH에 대한 내성이 가장 높았고, RFP과 PZA가 같이 다음 순이었고, SM, EMB, PAS가 같이 가장 낮았다.

한 가지 이상의 항결핵제에 내성을 보이는 경우는 1999년 23.3%에서 2007년 10.1%로 유의하게 감소하는 경향을 보였다 ( $P<0.001$ ). 각각의 약제에 대한 내성 추이를 살펴보면 INH, RFP, SM, EMB에 대한 내성은 유의하게 감소하는 경향을 보였으나( $P<0.05$ ) PZA, PAS에 대한 내성은 큰 변화가 없었다. 다제 내성결핵이 차지하는 비율도 1999년 12.3%에서 2007년 1.6%로 유의하게 감소하는 경향을 보였다( $P<0.001$ ). 광범위약제내성결핵은 2005년과 2006년에만 각각 0.3%, 0.5%로 나타났다(Table 2, Fig. 2).



**Fig. 2.** Trends of drug resistant tuberculosis, 1999-2007. Abbreviations : INH, isoniazid; MDR, multidrug-resistant.

**Table 3.** Comparison of Two Surveys of Anti-tuberculosis Drug Resistance Patterns in Age Group of 1-15 years: 1987-1995 vs. 1999-2007

	Previous survey (1987-1995)	Recent survey (1999-2007)	P value for trend
	n (%)	n (%)	
Total tested	48 (100)	458 (100)	
Resistance to			
INH	14 (29.2)	75 (16.4)	0.027
RFP	8 (16.7)	44 (9.6)	0.126
PZA	4 (8.3)	28 (6.1)	0.548
SM	4 (8.3)	15 (3.3)	0.080
EMB	9 (18.7)	31 (6.8)	0.003
PAS	7 (14.6)	6 (1.3)	<0.001
INH+RFP	7 (14.6)	40 (8.7)	0.185
≥1 drug	18 (37.5)	94 (20.5)	0.007
≥2 drug	13 (27.1)	48 (10.5)	0.001
≥3 drug	10 (20.8)	32 (7.0)	0.001
≥4 drug	7 (14.6)	20 (4.4)	0.003
≥5 drug	4 (8.3)	10 (2.2)	0.014

Abbreviations : INH, isoniazid; RFP, rifampin; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; PAS, para-aminosalicylic acid

**5. 1997년 연구 조사와의 비교**

1997년 발표된 1987년부터 1995년 사이의 소아 항결핵제 내성률 조사와 이번 1999년부터 2007년 사이의 조사를 비교해 보면, 한 가지 이상의 항결핵제에 내성을 보이는 경우는 37.5%에서 20.5%로 유의하게 감소하는 경향을 보였다( $P=0.007$ ). 각각의 약제에 대한 내성 추이를 살펴보았을 때 INH, RFP, PZA, SM, EMB, PAS에 대한 각각의 내성률이 감소하였고 이 중 INH, EMB, PAS에 대한 내성률의 감소는 통계적으로 유의하였다 ( $P<0.05$ ), 다제내성결핵이 차지하는 비율도 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P>0.05$ ) (Table 3).

**고 찰**

결핵은 아직까지 국내에서만 아니라 전세계적으로 단일 감염 질환에 의한 주요 사망 원인이며 약물 치료 정책의 진보에도 불구하고 지역적으로 발생률이 증가하고 있는 중요한 보건사회적 문제이다<sup>9)</sup>. 우리나라에서도 결핵은 공중 보건을 위협하는 중요한 원인이 되고 있으며 경제적으로도 큰 부담이 되고 있다.

소아청소년기의 결핵은 감염성 폐결핵 성인 환자로부터의 최근 감염의 결과를 나타내는 질병으로 소아에서의 결핵의 역학을 이해하는 것은 전체적인 결핵 관리와 궁극적인 결핵 퇴치에 중요하다. 소아 결핵의 특징은 비특이적 증상과 징후를 보이고, 균주 수가 적거나 거의 검출되지 않아 미생물 검사에서 양성 반응을 얻기 힘들어 진단하기 어렵고<sup>10)</sup>, 특히 영아의 경우 잠복 감염이 활동성 결핵 감염으로 진행할 위험이 높고, 중추신경계 감염과

같은 중증 질환으로 이환되기도 한다<sup>11)</sup>. 소아 결핵은 전세계적으로 많은 지역에서 점점 증가하는 추세를 보이고 있다. 특히 선진국에 비해 저소득 국가에서 소아 결핵이 차지하는 비율이 높고 환자 연령이 낮아지는 경향을 보이고 있다<sup>12)</sup>. 세계보건기구는 2004년에 보고된 결핵 환자의 0.6-3.9% 가량이 14세 이하라고 하였으며<sup>9)</sup>, 다른 보고에서는 2000년에 보고된 결핵 환자의 10.7%가 15세 이하라고 높게 보고했다<sup>13)</sup>. 국내 대한결핵협회 발표에 의하면 2005년에 19세 이하에서 2,460명의 신환자를 보고하였는데, 이는 같은 해 전체 신환자의 7%에 해당하며 소아 결핵 진단의 제한점을 고려해 볼 때 더 많을 것으로 예상된다.

약제내성결핵은 현재 우리나라를 포함한 전세계가 직면하고 있는 결핵 관리의 핵심적 문제 중의 하나이다. 항결핵제 내성률 크기나 그 추이의 관찰은 한 국가의 결핵 관리 사업의 성과를 평가하는데 있어서 가장 중요한 역학적 지표중의 하나이며 효과적인 치료 프로그램의 발전을 위한 유용한 정보를 제공 해 준다. 최근 구미 선진국을 중심으로 초치료 결핵 환자의 초회 약제 내성의 심각성이 대두됨에 따라 초치료 환자에서도 일률적으로 약제 감수성 검사를 시행하도록 권고하고 있다<sup>14)</sup>. 불규칙한 치료 병력, 약제내성결핵 환자와의 접촉, 유행 지역에서의 거주, 적절한 치료에도 불구하고 객담 검사에서 양성으로 나오거나 임상적 호전을 보이지 않는 경우 등은 약제 내성에 대한 위험을 증가시킨다<sup>3, 5)</sup>. 따라서 이러한 경우는 배양 검사에서 증명되지 않았더라도 약제 내성균을 염두에 두어야한다. 또한 소아의 경우 전염원인 성인의 약제 내성 경향을 알아내는 것이 치료에 필수적이다. 우리나라의 경우도 약제내성결핵은 심각한 문제가 되고 있다. 과거 치료 성공률이 낮았을 때와 비교하면 1980년 이후 치료 효과의 개선과 더불어 내성률도 감소하여 왔으나, 초기 치료에 INH와 RFP을 같이 사용하는 투약법이 광범위하게 실시되면서 다제내성결핵이 증가했다<sup>2)</sup>. 본 조사에서 한 가지 이상의 약제에 대한 내성률은 15세 이하에서는 20.5%, 19세 이하로 연장하면 16.6%였다. 이는 1990년 전국 결핵 실태 조사에서 나타난 25.3%<sup>15)</sup>, 1994년 보고된 38.1%보다 낮았으며<sup>16)</sup>, 1997년 대한결핵협회의 퇴원 검사에서의 37.5%보다 낮았다<sup>5)</sup>. 따라서 1999년 이후 소아에서의 한 가지 이상의 약제에 대한 내성률은 감소하고 있음을 나타냈다. 그러나 비슷한 시기에 전 연령을 대상으로 한 보고와 비교하면 1994년 11.3%, 1999년 10.9%, 2003년 12.8%, 2004년 12.8%보다 높아<sup>17)</sup> 성인에 비해 내성균이 차지하는 비율이 높음을 나타냈다.

INH는 치료제 중 가장 유용한 약이기 때문에, INH에 대한 내성을 아는 것은 결핵의 치료뿐만 아니라 예방적인 면에서도 매우 중요하다. 게다가 INH에 대한 초회 내성률이 낮다면, 소아의 결핵 감염의 경우 소아 환자가 약제 내성을 보이는 성인 결핵 환자와 밀접하게 접촉하지 않았다면 INH 단독 화학요법으로 충분하리라 사료된다. 본 조사에서는 INH에 대한 내성률은 15세 이하와 19세 이하로 연장하였을 때 각각 16.4%와 13.8%였으며, 일차 약 중에서 가장 높은 내성률을 보였는데 국내 다른 연구들과 다

른 나라의 경우도 같은 결과를 보였다<sup>5, 15-18</sup>). 이는 1990년 전국 결핵 실태 조사에서의 22.2%<sup>15</sup>), 1994년 조사에서의 33.3%보다 낮았다<sup>16</sup>). 또한 1997년 조사에서의 29.2%보다 낮아<sup>5</sup>) INH에 대한 내성률이 감소하고 있음을 나타냈다. 그러나 비슷한 시기의 다른 나라와 비교해 보면, 미국은 7.3%로 우리나라보다 낮았고<sup>19</sup>), 남아프리카도 12.8%로 낮았으나 6.9%에서 증가하는 양상이었다<sup>20</sup>). 비슷한 시기에 전연령을 대상으로 한 조사와 비교해 보면 1999년 8.6%와 2003년 9.9%보다 높았다<sup>17</sup>). 이상에서처럼 우리나라 소아 결핵 환자에서 INH에 대한 내성률은 아직은 심각한 문제를 알 수 있었고 예방적 화학요법으로 INH와 RFP의 병합치료가 필요하다고 추론되며, 이때 시기는 3개월만으로도 효과적이라는 보고가 있다<sup>21, 22</sup>).

세계적으로 문제가 되고 있는 다제내성결핵은 24개월 이상의 오랜 치료 기간, 완치의 어려움, 부작용과 비용의 증가 등 심각한 문제를 안고 있으며, 완치율 또한 약 40-80%에 머물러 있어 이들 환자의 치료율을 높이고 타인에의 전파를 막는 것이 최근 결핵 관리의 핵심 과제로 제기되고 있다<sup>23, 24</sup>). 다제내성결핵은 이미 약 90개 국가에서 발생이 보고되었고, 2000년 272,906명에서 2004년 424,203명으로 발생이 증가된 것으로 추산되었는데 이는 모든 결핵의 4.3%에 해당되며<sup>25, 26</sup>). 개발 도상 국가에서의 다제내성결핵 환자의 비율은 이를 넘는 것으로 보고되었다<sup>27</sup>). 1998년 우리나라의 약제 내성률은 초회 약제 내성률이 10.6%였으며 초회 다제 내성률이 2.2%로 같은 시기 다른 나라들보다 높았고<sup>28</sup>), 시간에 따른 변화를 보았을 때 다제 내성률은 1994년에는 1.6%, 2003년에는 2.4%로 증가하였다<sup>29</sup>). 항결핵제의 약제 내성률이나 다제 내성률에 있어서 3년간(2003-2005년) 매년 감소 추세를 보였다는 보고도 있으나<sup>30</sup>), 전반적으로는 우리나라 결핵에 있어서 약제 내성 특히 다제 내성이 다른 나라들에 비해 심각함을 알 수 있으며 2005년에 개정된 결핵 및 호흡기학회 지침서에서 초치료 결핵에서도 약제 감수성 검사를 일률적으로 시행하도록 권고하기에 이르렀다<sup>31</sup>). 소아에서의 다제내성결핵의 유병률의 추이는 잘 알려져 있지 않다. 소아에서의 결핵은 균주수가 적어 약제 내성을 유발하는 위험이 적고, 성인에 비해 이전에 치료받은 병력이 적으며, 감염 후 12개월 내에 질병으로 발전하는 최근 감염을 의미하므로 소아청소년층에서의 약제 내성률은 지역사회에서 약제 내성균주의 전염성을 나타내며 따라서 우리나라의 약제 내성 실태를 반영하는 하나의 지표라고 할 수 있어 그 의미가 크므로 이에 대한 조사 연구가 시급하다<sup>32</sup>). 본 조사에서의 다제내성결핵은 15세 이하와 19세 이하로 연장하였을 때 각각 8.7%와 7.6%였다. 국내 이전 발표와 비교해 보면 1990년에는 INH와 RFP에 대해서 동시에 초회 내성을 보이는 균주는 없었고<sup>15</sup>), 1994년에는 INH에 내성을 보인 7균주중 6균주가 RFP에 동시 내성을 보였고<sup>16</sup>), 1997년 조사에서는 14.6%에서 다제 내성을 보이는 등<sup>5</sup>) 우리나라 소아에서의 다제내성결핵은 감소하는 양상을 나타냈다. 특히 본 조사 기간인 1999년에서 2007년 사이는 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 1993년에서 2001년 사이 미국 소아 결핵 환자에

있어서의 다제내성결핵의 유병률은 1.6%로 비슷한 시기 우리나라보다 낮았다<sup>19</sup>). 남아프리카의 케이프 지방에서는 2003년에서 2005년에 소아 다제내성결핵이 5.4%로 낮았으나 1994년에서 1998년까지의 2.3%보다 증가하는 양상이었다<sup>20</sup>). 비슷한 시기에 전 연령 대상에서의 2.4%보다 높아<sup>17</sup>) 소아에서의 다제내성결핵이 차지하는 비율이 높았으나 성인에서 보이는 증가 추세와는 달랐다.

1990년대 다제내성결핵이 중대 문제로 등장하지 오래지 않아, 2006년부터 더욱 치명적인 광범위약제내성결핵이 인류를 위협하는 문제로 새롭게 제기되고 있다. 광범위약제내성결핵은 내성이 보다 심각해진 다제내성결핵의 변종으로 이미 41개국에서 발생이 보고되었고<sup>33</sup>), 광범위약제내성결핵은 그 정의상 현존하는 결핵 약제로 완치를 기대할 수 없다는데 심각성이 있으며 광범위약제내성결핵의 출현은 현재 결핵관리 프로그램이 총체적으로 실패하고 있음을 보여주고 있는 지표라고 할 수 있다<sup>34</sup>). 2006년 발표된 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 세계보건기구의 공동 조사에 의하면 14곳의 국제표준 결핵균 검사 기관을 통해 수집된 2000-2004년간 49개국의 17,690 결핵균 중 약 20%가 다제내성결핵이었고, 약 2% (다제내성결핵의 약 10%)가 광범위약제내성결핵이었으며 세계적으로 증가하고 있었다<sup>35</sup>). 우리나라의 경우 전세계적으로 광범위약제내성결핵의 발생이 높은 지역으로 인식되고 있는데, 2002-2004년 국내 다제내성결핵의 16.7%가 광범위약제내성결핵인 것으로 보고되었다<sup>36</sup>). 아직 소아에서의 보고는 찾아볼 수 없었으며, 본 조사에서는 2005년과 2006년에 각각 0.3%, 0.5%로 나타나 아직은 미미하지만 조금씩 늘어나고 있는 것으로 사료된다.

청소년기는 결핵 고위험군으로 최근 유병률이 다시 증가하고 있으며, 이 시기의 결핵은 성인이나 어린 소아와는 다른 임상적 특징을 가지고 있어 진단에 어려움이 많고, 병의 경과가 위중하고 잠행성으로 치료 성공률이 높지 않다<sup>37</sup>). 그러나 이에 대한 보고는 많지 않은데, Nelson 등<sup>19</sup>)은 청소년기 결핵은 점점 증가하고 있으며, 약제 내성률은 성인과 소아와 비슷하다고 했다. 본 조사에서는 청소년기 약제 내성률이 소아보다는 낮게 나타났는데, 1997년 보고에서는 15세까지에서 보다 19세까지로 연장했을 때 내성률이 높았다고 나와 그 결과가 상반되었다<sup>5</sup>). 이는 소아 약제 내성률이 전반적으로 감소하고 있는 양상을 보이는 데는 청소년기 결핵의 내성률 감소의 역할이 크며 청소년기 결핵에 대한 관심이 커지면서 효과적인 관리가 이루어지고 있음을 의미한다고 생각된다.

이전 국내 연구들의 가장 큰 문제점은 증례수가 적다는 것이다. 소아 결핵은 타 질환에 비해 유병률이 높지 않고, 또한 배양 검사에서 양성이 나오는 경우가 많지 않기 때문에 어떤 한 병원에서 의 증례수가 적을 수 밖에 없는 현재의 실정에서 초회 내성률을 조사하기 위해서는 다기관 연구가 시행돼야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 소아청소년 결핵에서의 약제 내성률은 과거에 비

해 점차로 감소하는 양상을 보이고 있으나, 아직은 다른 나라보다 높고 다제내성결핵과 광범위약제내성결핵이 새로운 문제로 대두되고 있다. 따라서 초치료 결핵에서도 약제 감수성 검사를 일률적으로 시행하도록 하고 자제한 병력 청취를 통한 내성균 감염 위험 요인을 알아보아야 하며, 이를 통한 가장 효율적이면서도 최소한의 치료 약제를 선정하여 치료 성공률을 높이면서 항결핵제 내성균의 증가를 막아야 할 것으로 사료된다.

**요 약**

**목적** : 소아에서의 항결핵제 내성률은 지역 사회에서의 결핵 관리의 효율성을 파악하는 척도가 되나 국내외의 보고가 많지 않다. 이에 저자들은 소아청소년 결핵에서의 약제 내성률과 변화 경향을 조사하여 결핵 치료 및 예방적 화학요법 처방 선정에 도움을 얻고자 하였다.

**방법** : 1999년 1월부터 2007년 7월까지 대한결핵협회 결핵 연구원 미생물부(세계보건기구 지정 국제자문검사소)에 배양 및 감수성 검사가 의뢰되어 *M. tuberculosis*가 분리되어 항결핵제에 대한 감수성 검사가 실시된 예 중 19세 이하를 대상으로 항결핵제에 대한 감수성 검사를 실시하였다.

**결과** : 소아청소년에서 한 가지 이상의 약제에 대해 내성을 보인 균주는 607균주(16.6%)였고, IHN에 대해 내성을 보인 균주는 503균주(13.8%), RFP에 대해서는 326균주(8.9%), PZA에 대해서는 155균주(4.2%), SM에 대해서는 134균주(3.7%), EMB에 대해서는 215균주(5.9%), PAS에 대해서는 70균주(1.9%)였다. 다제내성결핵균은 276균주(7.6%)였고 광범위약제내성결핵균은 5균주(0.2%)였다. 15세 이하에서보다(20.5%) 15세 이상에서의 한 가지 이상의 약제에 대한 내성률(16.1%)이 유의하게 낮았고 ( $P=0.016$ ), 다제내성결핵이 차지하는 비율도 낮았으나(각각 8.7%, 7.4%) 통계적으로 유의하지는 않았다. 본 조사 기간 동안 한 가지 이상의 결핵 약제에 대한 내성률과 다제내성결핵이 차지하는 비율은 유의하게 감소하였다( $P<0.001$ ). 이전 1987년부터 1995년까지의 조사와 비교해 보면, 한 가지 이상의 결핵 약제에 대한 내성률은 37.5%에서 20.5%로 유의하게 감소하였고( $P=0.007$ ), INH, EMB, PAS에 대한 내성률의 감소는 통계적으로 유의하였으며( $P<0.05$ ), 다제내성결핵이 차지하는 비율도 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

**결론** : 소아청소년 결핵에서의 약제 내성률은 과거에 비해 점차로 감소하는 양상을 보이고 있으나, 아직은 다른 나라보다 높고 다제내성결핵과 광범위약제내성결핵이 새로운 문제로 대두되고 있어 약제 감수성 검사와 내성균 감염 위험 요인 파악을 통한 효율적인 치료 약제 선정으로 치료 성공률을 높이면서 항결핵제 내성균의 증가를 막아야 할 것으로 사료된다.

**References**

- 1) British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: first report: results during chemotherapy. Br J Dis Chest 1981;75:141-53.
- 2) Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Korea. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:302-8.
- 3) World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
- 4) Steiner M, Cosio A. Primary tuberculosis in children : I. Incidence of primary drug resistant disease in 332 children observed between the years 1961 and 1964 at the Kings Country Medical Center of Brooklyn. N Engl J Med 1966; 274:755-9.
- 5) Jang SH, Cha YH, Ahn YM, Kim SJ. Drug-resistant tuberculosis in children. J Korean Pediatr Soc 1997;40:818-24.
- 6) Ganetti G, Fox W, Khmenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, Rist N, Smelev NA. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bull Wld Hlth Org 1969;41:21-43.
- 7) Wane LG. Simple pyrazinamidase and urease tests for routine identification of mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1974; 109:147-51.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. MMWR 2006;55:1176.
- 9) World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB 2006. 362. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
- 10) Hesseling A, Schaaf H, Gie R, Starke J, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1038-45.
- 11) Starke J. Tuberculosis in children. Prim Care 1996;23:861-81.
- 12) Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:636-47.
- 13) Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-21.
- 14) American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
- 15) Kim SJ, Hong YP, Han YC, Kim SJ. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Korea. Tuberculosis Respir Dis 1991;38:99-107
- 16) Kwon KB, Park JY, Yoon BY, Kim MR, Lee HJ, Kim EJ, et al. The significance of bacteriologic examination in the childhood tuberculosis. J Korean Pediatr Soc 1994;37:221-9.
- 17) Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:571-6.

- 18) Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
- 19) Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the united states, 1993-2001: The need for continued vigilance. *Pediatrics* 2004;114:333-41.
- 20) Schaaf HS, Marias BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa. *Acta Paediatrica* 2006;95:523-8.
- 21) Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998;78:169-71.
- 22) Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6.
- 23) Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
- 24) Torun T, Gungor G, Ozmen I, Bolukbasi Y, Maden E, Bicakci B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1373-7.
- 25) Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:479-85.
- 26) Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance (the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368:2142-54.
- 27) World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: 3rd Report: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999-2002. Geneva, Switzerland: WHO; 2004.
- 28) Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.
- 29) Bai GH. Anti-tuberculosis drug resistance in Korea. *CDMR* 2005;16:101-7.
- 30) Park YK, Park YS, Bai JY, Kim HJ, Lew WJ, Chang CH, et al. Primary drug resistance rate of the private sector in 2003-2005. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:87-94.
- 31) Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guideline for the management of pulmonary tuberculosis. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
- 32) Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765-71.
- 33) World Health Organization. Global map and information on XDR-TB [internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2007 [cited 2007 Dec 31]. Available from: [http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdrmap\\_oct07\\_en.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdrmap_oct07_en.pdf).
- 34) Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis implications for global public health. *N Engl J Med* 2007;356:656-9.
- 35) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drug-worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
- 36) 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.
- 37) de Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, Maury-Tisseron B, Lachassinne E, Cruaud P, et al. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:930-2.