



ORIGINAL ARTICLE

Distribution and Antimicrobial Resistance of Non-Tuberculous *Mycobacteria* during 2015~2020: A Single-Center Study in Incheon, South Korea

Jiwoo Kim¹, Hyo-Jin Ju², Jehyun Koo¹, Hyeyoung Lee¹, Hyeonhwan Park³, Kyungcheol Song¹, Jayoung Kim¹¹Department of Laboratory Medicine, International St. Mary's Hospital, College of Medicine, Catholic Kwandong University, Incheon, Korea²Department of Medical Humanities, College of Medicine, Catholic Kwandong University, Incheon, Korea³Catholic Kwandong University Graduate School of Healthcare Convergence, Incheon, Korea

2015~2020년 동안 인천 지역 단일기관에서의 비결핵항산균 분포 및 항균제 내성률

김지우¹, 주효진², 구제현¹, 이혜영¹, 박현환³, 송경철¹, 김자영¹¹가톨릭관동대학교 국제성모병원 진단검사의학과, ²가톨릭관동대학교 의과대학 인문학교실, ³가톨릭관동대학교 보건의료융합연구소

ARTICLE INFO

Received August 27, 2021
Revised September 14, 2021
Accepted September 15, 2021

Key words

Co-infection
Drug-resistant
Incheon
Non-tuberculous *mycobacteria*

ABSTRACT

This study sought to investigate the distribution, antimicrobial resistance rate, and bacterial co-infection frequency of non-tuberculous *mycobacteria* (NTM) in a single center in Incheon, South Korea. A total of 8,258 specimens submitted for tuberculosis (TB)/NTM real-time PCR tests during the years 2015 to 2020 were retrospectively reviewed. In total, 296 specimens (3.6%) were NTM positive, and the positivity increased from 2.5% (30/1,209) in 2015 to 3.8% (66/1,740) in 2020. Of 296 NTM specimens, 54.7% (162/296) were identified as the *Mycobacterium avium* complex (MAC) followed by the *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) 20.9% (62/296), *M. fortuitum* 6.4% (19/296) and *M. flavescens* 3.4% (10/296). Of the NTM-positive specimens, 76.7% (227/296) were tested for drug resistance. The results showed multidrug-resistant NTM in 40.1% (91/227) and extensively drug-resistant NTM in 59.9% (136/227) of these specimens. Of the 145 isolates taken for bacterial culture, bacteria/fungi co-infection with NTM accounted for 43.4% (63/145), in which the most common bacterial species was *Klebsiella pneumoniae* (23.8%, 15/63). This study is the first report on the distribution and antimicrobial resistance of NTM in Incheon. As the proportion of NTM infections increases, active treatment and thorough infection control are required for effective management.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

항산균은 감염성이 매우 높은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)이 주된 병원성 균으로 알려져 있다. 비결핵 항산균(Non-tuberculous *mycobacteria*, NTM)은 결핵균과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 항산균을 의미하며, 주로 토양이나 물 등 자연환경에 정상적으로 존재한다.

Corresponding author: Jayoung Kim

Department of Laboratory Medicine, International St. Mary's Hospital, College of Medicine, Catholic Kwandong University, 25 Simgok-ro, 100 beon-gil, Seo-gu, Incheon 22711, Korea

E-mail: lmkjy7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-1813>

NTM은 수돗물 등 주변 환경에 흔하게 분포하고 있기 때문에 검체에서 균이 분리되었다고 해서 질환을 일으킬 수 있다고 단정할 수 없지만, 면역력이 저하된 환자군뿐만 아니라 정상인에서 폐질환을 일으킬 수 있다[1]. 또한, NTM은 결핵과 달리 사람과 사람 사이의 전파가 되지 않아 격리가 필요 없다고 알려져 있지만[2-4], 최근 Sharma 등은 사람간 전파 가능성이 있다고 주장하였다[5]. 현재 미국, 유럽 등 전 세계적으로 NTM 감염이 흔하게 보고되고 있으며, 국내에서도 경제적 여건이 개선됨에 따라 MTB에 의한 폐결핵이 줄고, NTM에 의한 폐질환이 증가하고 있다[6].

NTM은 폐질환, 피부질환, 림프절염, 파종성 질환 등을 유발할 수 있으며, 이 가운데 폐 질환이 90% 이상을 차지한다[7]. 객담에서 분리되더라도 비말핵을 통해 다른 사람에게 감염시키지는 않으며, 치료를 요하는 NTM 폐질환은 일부에 지나지 않는다. 과거에는 객담도말검사서 항산균이 관찰되면 폐결핵으로 잠정 진단하여 치료를 시작하였으나 최근에는 NTM의 분리 빈도가 증가하면서 객담도말검사 양성이라도 반드시 배양검사 결과까지 확인하여 치료의 방향을 설정해야 한다. 비결핵 항산균 폐질환의 치료에는 주로 macrolide 계통의 항균제를 중심으로 aminoglycoside 계통의 amikacin 등이 주로 사용되지만 균종에 따라 사용하는 약제와 치료 기간이 다르므로 NTM 균종을 파악하는 것이 치료방향을 설정하는 데 매우 중요하다[8]. 유럽의 비결핵항산균 연구단(NTM-NET collaborative study)에서는 30여 개 국가, 2만여 명의 NTM 검체를 분석하였는데, 모든 지역에서 *M. avium* complex (MAC)이 가장 많이 동정되고, 그 외의 균종인 경우 나라와 지역에 따라 차이를 보인다고 보고하였다[9]. 국내의 경우에 MAC이 가장 흔하며 외국에서 상대적으로 드문 *M. abscessus* complex (MABC)가 두 번째를 차지하고 있다고 보고되어 있지만[10], 주로 지역 구분 없이 국내 전체 유행률을 보고하거나 서울, 대구 등 일부 지역을 대상으로 한 조사만 있는 실정이다[7, 11, 12].

이에 본 연구에서는 인천지역에 위치한 한 대학병원에서 TB/NTM real-time PCR 검사가 의뢰된 임상 검체를 대상으로 2015년부터 2020년까지 분리된 NTM 균종 분포 및 각 균종별 항균제 내성 현황을 알아보고 더불어 동반 분리되는 세균 및 진균의 균종 분포를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상 및 기간

2015년 1월부터 2020년 12월까지 6년 동안 인천광역시 소

재 한 단일기관 진단검사의학과에 TB/NTM real-time PCR 검사가 의뢰된 8,258건의 검체를 대상으로 하였다. MTB와 NTM이 동시에 분리된 경우는 통계에서 제외하였으며 NTM이 분리된 환자 중 동일 환자에서 여러 번 PCR 검사 및 균 배양검사가 시행된 경우에는 첫 번째 검체만 대상에 포함하였다. TB/NTM real-time PCR 검사에서 NTM이 동정된 환자들의 성별, 연령, 검체 종류, 균종 동정 결과, 항산균 배양검사 양성 여부, 항균제 감수성 결과, 동일검체에서 세균 및 진균의 분리 유무를 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 가톨릭관동대학교 국제성모병원 생명윤리위원회의 승인을 얻어 실시하였다(IS20RISI0083).

2. NTM 균종 동정검사

MTB와 NTM은 *Mycobacteria*에 공통으로 존재하는 inter transcriptional spacer (ITS) region을 특이적으로 증폭하고 PCR에 의해 반응 산물이 형성되는 동시에 각 유전자에 특이적인 Taqman probe가 분해됨으로써 형광이 형성되며, 형성된 형광을 real-time PCR system으로 측정하는 AdvanSure TB/NTM real time PCR kit (LG Chem, Seoul, Korea)를 이용하여 구분하였다. NTM 균종 동정은 추출된 핵산을 산화환원 반응을 통해 교잡 반응이 일어난 프로브 위치에 4-nitro blue tetrazolium chloride (NBT)와 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate (BCIP)를 포함하는 발색용액을 스트립에 첨가하여 생성된 푸른색 침전물의 밴드의 패턴을 구분하는 AdvanSure Mycobacteria GenoBlot Assay (LG Chem, Seoul, Korea)를 이용하였다. 균종 동정이 불확실한 경우 추가적으로 16S rRNA와 RpoB를 대상으로 염기서열분석을 진행하였고, 결과 분석은 NCBI Genbank BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)를 이용하였다. 항산균 배양검사는 고체배지의 경우엔 3% Ogawa 배지(Eiken, Tokyo, Japan)를 이용하여 37°C에서 8주간 배양하였고, 액체배지의 경우에는 mycobacteria growth indicator tube 7 mL (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 이용하여 37°C에서 6주간 배양하였다.

3. NTM의 약제내성검사

NTM 약제내성검사는 미국 국제진단검사표준 및 임상검사실 품질협회(CLSI)에서 권장하는 amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, moxifloxacin, rifampin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tobramycin, ethambutol, linezolid 12종의 약제가 적절한 농도로 단계 희석된 플레이트(대한결핵협회 결핵연구원, 청주,

한국)에 액체 배지를 기초 배지로 사용하여 일정한 농도 값(0.5 McFarland)을 갖는 균액을 접종·배양한 후 균의 성장을 시각적으로 확인하여 MIC (Minimum inhibitory concentration)를 측정하는 액체배지 미량 희석법을 통해 이루어졌다. 약제 내성 판정은 미국 CLSI 가이드라인을 참고하였다[13].

4. 동반 분리된 세균 및 진균 균종 분포 조사

TB/NTM real-time PCR 검사가 의뢰된 검체 중 일반세균 배양 검사가 동시에 의뢰된 검체를 대상으로 하여 조사하였다.

5. 정의

Rifampin과 isoniazid를 포함하는 2개 이상의 항결핵 약제에 내성이 있는 것을 다제내성으로 정의하며, rifampin과 isoniazid에 내성이고 한 가지 이상의 퀴놀론계 약제와 3가지 주사제(capreomycin, kanamycin, amikacin) 중 한 가지 이상의 약제에 내성이 있는 것을 광범위 약제내성으로 정의하였다 [14].

결 과

1. 연도별 TB/NTM real-time PCR 양성률 및 NTM 분리율

2015년 1월에서 2020년 12월까지 TB/NTM real-time PCR 검사가 의뢰된 총 8,258검체 중 MTB 양성률은 5.7% (472/8,258)였고, NTM 양성률은 3.6% (296/8,258)였다. MTB 양성률은 2015년 8.2% (99/1,209)에서 2020년 3.8% (66/1,740)로 감소한 반면, NTM 양성률은 2015년 2.5% (30/1,209)에서 2020년 3.8% (66/1,740)로 증가하였는데 2019년이 4.4% (62/1,420)로 가장 높았다.

TB/NTM real-time PCR 양성인 전체 768 검체 중 MTB 분리율은 61.5% (472/768)였고, NTM 분리율은 38.5% (296/768)였다. MTB 분리율은 2015년 76.7% (99/129)에서 2020년 50.0% (66/132)로 감소한 반면, NTM 분리율은 동기간 동안 23.3% (30/129)에서 50.0% (66/132)로 증가하였다 (Figure 1).

검체는 주로 객담, 기관지세포액, 기관지폐포흡인액과 같은 호흡기 검체(97.0%, 287/296)였으며, 이 외에는 림프절, 복수액, 흉수액, 창상(3.0%, 9/296)에서 분리되었다. 연도와 상관 없이 성별 분포는 남자 2.9% (133/4,607) 및 여자 4.5% (163/3,651)로 여자가 더 높은 비율을 보였고 환자들의 평균 연령은 70.9세(남자 71.0세, 여자 70.8세)로 성별 차이는 없었다.

2. NTM 균종별 분포

분자동정검사 결과 NTM으로 동정된 검체 중 배양 검사에서도 양성인 검체는 50.7% (150/296)였다. NTM이 분리된 검체 중 54.7% (162/296)가 MAC이었는데, 그 중 54.9% (89/162)는 *M. intracellulare*였고, 45.1% (73/162)는 *M. avium*이었다. 그 다음으로, MABC 20.9% (62/296), *M. fortuitum* 6.4% (19/296) 및 *M. flavescens* 3.4% (10/296) 순이었고 균종을 구별할 수 없는 other type은 12.5% (37/296)였다. 연도별로는 MAC, MABC, *M. fortuitum* 각각 2015년 50.0%, 20.0%, 6.7%, 2016년 46.2%, 17.9%, 7.7%, 2017년 65.9%, 11.3%, 2.3%, 2018년 60.0%, 30.9%, 1.8%, 2019년 54.8%, 22.6%, 9.7%, 2020년 50.0%, 19.7%, 9.1%였다(Table 1).

검체별로 보면 호흡기 검체에서는 *M. intracellulare* 30.3% (87/287), *M. avium* 24.4% (70/287), MABC 21.3% (61/287), *M. fortuitum* 6.6% (19/287) 및 *M. flavescens* 3.5% (10/

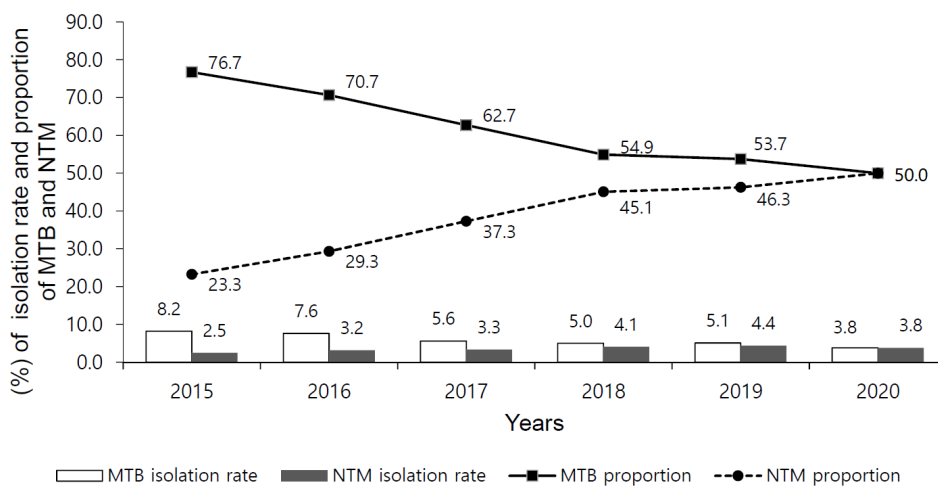


Figure 1. The isolation rate of NTM in TB/NTM real-time PCR systems increased from 2.5% (30/1,209) in 2015 to 3.8% (66/1,740) in 2020, while the isolation rate of MTB decreased from 8.2% (99/1,209) to 3.8% (66/1,740) during the studied period. Among the 768 positive samples in TB/NTM real-time PCR results, the proportion of MTB and NTM was 61.5% (472/768), and 38.5% (296/768), respectively. The proportion of MTB decreased from 76.7% (99/129) in 2015 to 50.0% (66/132) in 2020, while the proportion of NTM increased from 23.3% (30/129) to 50.0% (66/132) during the same period.

Table 1. Distribution of NTM species in a single center in Incheon

Identified species	No. (%) of PCR positive results per year						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
MAC	15 (50.0)	18 (46.2)	29 (65.9)	33 (60.0)	34 (54.8)	33 (50.0)	162 (54.78)
<i>M. intracellulare</i>	6 (20.0)	8 (20.6)	18 (40.9)	22 (40.0)	19 (30.6)	16 (24.2)	89 (30.1)
<i>M. avium</i>	9 (30.0)	10 (25.6)	11 (25.0)	11 (20.0)	15 (24.2)	17 (25.8)	73 (24.7)
MABC	6 (20.0)	7 (17.9)	5 (11.34)	17 (30.9)	14 (22.6)	13 (19.7)	62 (20.9)
<i>M. fortuitum</i>	2 (6.7)	3 (7.7)	1 (2.3)	1 (1.8)	6 (9.7)	6 (9.1)	19 (6.4)
<i>M. flavescens</i>	2 (6.7)	1 (2.6)	1 (2.3)	3 (5.5)	2 (3.2)	1 (1.5)	10 (3.4)
<i>M. kansasii</i>	0	0	2 (4.5)	0	0	1 (1.5)	3 (1.0)
<i>M. gordonae</i>	0	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (0.7)
<i>M. chelonae</i>	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.3)
Other*	5 (16.7)	10 (25.6)	3 (6.8)	1 (1.8)	6 (9.7)	12 (18.2)	37 (12.5)
Total	30 (100.0)	39 (100.0)	44 (100.0)	55 (100.0)	62 (100.0)	66 (100.0)	296 (100.0)

Abbreviations: NTM, nontuberculous *mycobacteria*; MAC, *M. avium* complex; MABC, *M. abscessus* complex.

**A. niger*, *A. fumigatus*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *H. parainfluenzae*.

Table 2. Antimicrobial resistant rates of NTM (N=227)

Species (number of isolates)	Resistant rates, %											
	AMK	FOX	CIP	CLR	DOX	IPM	MXF	RIF	TMP/SMX	TOB	ETB	LZD
MABC (N=58)	1.7	25.9	81.0	39.7	70.7	25.9	65.5	58.6	72.4	51.7	67.2	15.5
<i>M. avium</i> (N=66)	0.0	56.1	56.1	50.0	83.3	62.1	36.4	45.5	22.7	3.0	34.8	65.2
<i>M. intracellulare</i> (N=83)	0.0	55.4	63.9	25.3	80.7	78.3	39.8	51.8	31.3	8.4	20.5	61.4
<i>M. kansasii</i> (N=2)	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0	50.0	0.0	50.0	0.0	0.0	50.0	50.0
<i>M. flavescens</i> (N=2)	0.0	50.0	0.0	50.0	100.0	50.0	0.0	50.0	100.0	50.0	0.0	50.0
Other* (N=16)	0.0	25.0	56.3	6.3	75.0	18.8	62.5	56.3	50.0	37.5	43.8	25.0

Abbreviations: NTM, nontuberculous *mycobacteria*; MABC, *M. abscessus* complex; AMK, amikacin; FOX, cefoxitin; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; DOX, doxycycline; IPM, imipenem; MXF, moxifloxacin; RIF, rifampin; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; TOB, tobramycin; ETB, ethambutol; LZD, linezolid.

*See Table 1.

287) 순이었으며 균종을 구별할 수 없는 other type은 11.8% (34/287)였다. 호흡기 이외의 검체에서는 *M. avium*이 33.3% (3/9)로 가장 많았고 *M. intracellulare* 22.2% (2/9), MABC 11.1% (1/9) 순이었으며, other type은 33.3% (3/9)였다. *M. fortuitum*과 *M. flavescens*는 호흡기 검체에서만 분리되었다.

3. NTM의 약제내성검사 결과

해당 기간 동안 TB/NTM real-time PCR 검사에서 NTM이 동정된 296건 중 약제내성검사가 의뢰되어 자란 검체는 76.7% (227/296)였다. 모든 검체가 1종 이상의 항균제에 내성을 보였는데, 그 중 2가지 이상의 약제에 내성을 보이는 다제내성 NTM은 40.1% (91/227)였고, 3가지 계통의 항균제에 내성을 보이는 광범위 내성 NTM은 59.9% (136/227)였다.

분리된 NTM 중 doxycycline의 내성률이 78.0% (177/227)로 가장 높았으며 ciprofloxacin 64.3% (146/227), imipenem

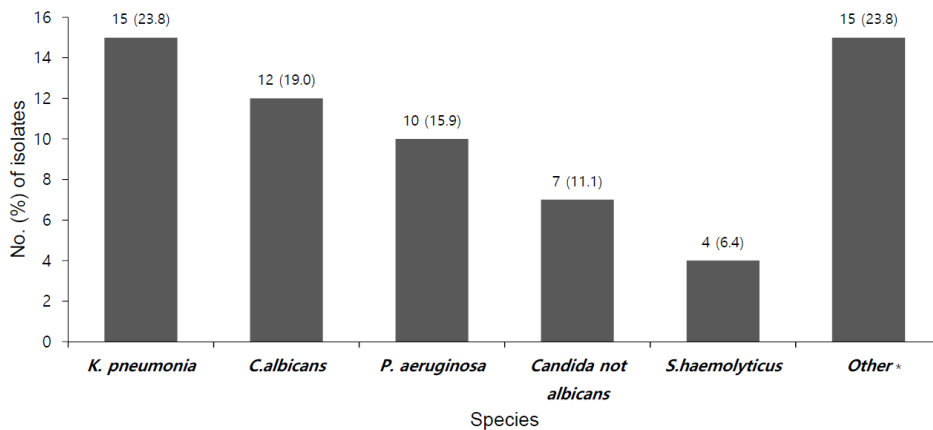
55.5% (126/227), rifampin 52.0% (118/227) 순이었다.

각 균종별 주요 항균제 내성률을 보면 *M. avium*에서 clarithromycin, amikacin, moxifloxacin 및 linezolid 내성률은 각각 50.0%, 0.0%, 36.4%, 및 65.2%이었던 반면 *M. intracellulare*에서는 각각 25.3%, 0.0%, 39.8%, 및 61.4%였다.

MABC에서 clarithromycin, linezolid, imipenem, cefoxitin 내성률이 각각 39.7%, 15.5%, 25.9%, 25.9%였는데, NTM 중 유일하게 amikacin 내성인 한 균주가 검출되었다 (Table 2).

4. 세균 및 진균의 동반 분리 빈도

NTM으로 동정된 296건의 검체 중 145건이 일반세균 동정 검사가 동시에 의뢰되었다. 그 중 세균 혹은 진균과 동반 분리된 검체는 43.4% (63/145)였다. 이 중 대부분의 검체 91.7% (133/145)는 객담과 기관지세척액이었다. 대부분 94.5% (137/



* *A. niger*, *A. fumigatus*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *H. parainfluenzae*

Figure 2. Among the 66 samples (66/145, 45.5%) of bacteria/fungi co-infection with NTM, the most common bacterial species was *Klebsiella pneumoniae* accounted for 23.8% (15/63), followed by *Candida albicans* 19.0% (12/63), *Pseudomonas aeruginosa* 15.9% (10/63), non-*Candida albicans* 11.1% (7/63) and *Staphylococcus haemolyticus* 6.3% (4/63).

145)은 1종의 세균 혹은 진균과 동반 분리되었지만 5.5% (8/145)에서는 2종 이상의 세균이 같이 분리되었다.

동반 분리된 63검체 중 *Klebsiella pneumoniae*가 23.8% (15/63)로 가장 많았고, 그 다음으로 *Candida albicans* 19.0% (12/63), *Pseudomonas aeruginosa* 15.9% (10/63), *Candida not albicans* 11.1% (7/63), *Staphylococcus haemolyticus* 6.3% (4/63)의 순이었다(Figure 2).

세균 혹은 진균이 동반분리된 환자 63명 중 85.7% (54/63)가 천식 혹은 만성폐쇄성폐질환과 같은 호흡기 계통의 만성질환을 가지고 있었으며, 그 외 자가면역질환, 대사성 질환, 내분비계(갑상선계) 질환이 있었다.

고찰

국내 결핵 유병률이 낮아지면서 상대적으로 NTM의 비율이 지속적으로 증가하고 있는데, 실제 전국 단위의 건강보험공단 데이터를 이용한 연구에 따르면 2003년에 인구 10만 명당 1.2명에 불과하며 NTM 유병률이 2016년에는 3.3명으로 급격하게 증가하였다[11]. 이에 따라 NTM 분리율도 증가하였는데, Baek 등은 광주지역의 전체 항산균 염색 양성 검체 중 NTM 분리율이 2010년 38.0%에서 2016년 57.6%, 2019년 72.4%로 증가하였고, 실제 후천성 면역결핍증 환자가 점점 증가하고 있기 때문에 NTM 감염 빈도가 더욱 높아질 것이라고 보고하였다[12]. 본 연구에서도 전체 TB/NTM real-time PCR 의뢰 검체 중 NTM 양성률이 2015년 2.5%에서 2019년 4.4%로 증가하였고, TB/NTM real-time PCR 양성 중 NTM 분리율이 동기간 동안 23.3%에서 50.0%로 증가하여 기존 국내 보고들과 일치하였다. 다만, 2019년에 비해 2020년도에는 MTB와 NTM 모두

2019년에 비해 동정률이 감소하였는데, 수두, 볼거리, 침습성 폐렴구균 감염증, 성홍열, 백일해 등과 같은 다른 호흡기 질환 관련 병원체도 예전과 비교하여 2020년에는 감소하였다[15]. 따라서, 이러한 2020년의 NTM 양성률 감소는 코로나-19로 인한 마스크 착용, 손 씻기와 같은 생활 방역이 강조되면서 일시적으로 발생이 억제된 것으로 생각된다.

한편, 세계보건기구의 건강보고서와 Henkle 등의 연구에 따르면, 남성보다 여성이 NTM 폐질환의 유병률이 높고, 연령이 높을수록 유병률이 증가하는 사실을 보고하였는데[6, 16], 본 연구에서도 60대 이상의 고령 환자와 여성에서 높은 비율을 보인다. 이는 남성에 비해 여성이 평균 수명이 더 길고 국내에서도 고령화가 진행되는 것을 반영하고 있는 것이다. 따라서 국내 실정을 고려하여 NTM에 의한 폐질환의 중요성이 더욱 커질 것으로 생각된다.

전세계적으로 MAC이 가장 흔하게 분리되는 NTM이며 그 외의 균종은 국가 및 지역에 따라 차이가 있다[9, 17, 18]. 유럽에서는 모든 지역에서 MAC이 가장 많이 동정 되었지만, 국내에서는 드문 *M. xenopi*가 흔하며, 그 외의 균종은 국가 및 지역에 따라 다르다[9]. 미국과 일본은 MAC 다음으로 *M. kansasii*의 분리 빈도가 높다[17, 18]. 국내의 경우 MAC이 가장 많이 분리되나, 외국에는 상대적으로 드문 MABC가 두 번째로 높다[7, 8]. 본 연구에서도 MAC, MABC, *M. fortuitum* 순으로 분리되었는데, 연도별 차이는 관찰되지 않았다. 다만, Kim 등[19]이 2009년부터 2015년 사이에 부산지역의 3차 병원에서 분리된 NTM을 대상으로 한 보고에서는 비호흡기 검체에서는 50% 이상에서 MAC이 분리되나 *M. kansasii*도 20.9%로 2번째를 차지한 반면, 본 연구에서는 비호흡기 검체에서 한 건도 분리되지 않았으며, 호흡기 검체에서도 1.0% (3/296)에 불과하였다. 한

편, 크로아티아 42.9%, 네덜란드 20%, 그리스 14%를 차지하는 *M. gordonae*의 분리 빈도가 본 연구에서는 0.7%에 불과하였는데, 서울 및 대구지역의 조사에 따르면 각각 1.4%, 4.7%가 분리된 것으로 보고하는 등 국내의 경우 유럽에 비해 상대적으로 낮은 비율을 차지하는 것으로 나타났다[7, 8, 20-22]. 한편, 배양검사 결과를 보면 TB/NTM real-time PCR 검사 결과 NTM으로 분리 동정되었음에도 배양되지 않은 검체가 약 25.6%로 NTM 배양검사의 통상 회수율이 69%인 기존의 연구 결과와 유사했다. 결핵과는 다르게 NTM 감염에서는 약제내성검사가 아직까지 제한적으로 활용되고 있다. 현재 미국 CLSI 가이드라인에서는 NTM 감염이 의심되는 경우 호흡기 검체에서 최소 두 번 이상 양성이거나 무균 검체에서 조직 염색상 혹은 배양검사 양성이면 약제내성검사를 시행하도록 권고하였고, amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, moxifloxacin, rifampin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tobramycin, ethambutol, linezolid에 대해 약제내성검사를 시행할 수 있다고 제시하였다[23]. 그중 신속발육균 중 MAC와 *M. kansasii*에만 약제내성검사법 및 내성 기준 농도를 제시하였는데, macrolide 내성 여부가 치료 반응 예측에 가장 중요하다. *M. kansasii*는 치료 실패와 연관성이 있는 rifampin 결과가 가장 중요하다. 한편, 신속발육균인 *M. abscessus*는 clarithromycin과 함께 amikacin, imipenem, cefoxitin을 사용하나 1차 약제뿐만 아니라 대부분의 항균제에 내성을 나타내기 때문에 치료 항균제의 선택이 매우 제한적이다 [8]. 2002년부터 2008년까지 서울지역 한 대학병원의 보고에 의하면 주요 NTM의 항균제 내성률은 *M. avium*과 *M. intracellulare*에서는 clarithromycin 내성률이 각각 52.1%, 12.7%였다. 또한 2009년부터 2010년까지 대한결핵협회의 의뢰된 413예의 MABC의 조사에서는 clarithromycin, amikacin, ciprofloxacin, moxifloxacin에 대해 각각 23.8%, 12.4%, 91.1%, 82.7%의 내성률을 보였다[8, 24]. 본 연구에서는 *M. avium*과 *M. intracellulare*에서는 clarithromycin 내성률이 각각 50.0%, 25.3%로 기존 보고[8]와 유사하였다. 그러나, MABC에서는 clarithromycin의 내성률이 39.7%로 기존[24]보다 증가하였지만, 그 외의 항균제 내성률은 감소한 양상을 보였다. MAC 감염에서 macrolide 내성 여부는 치료 반응과 연관되어 있고 특히 clarithromycin 내성이 있으면 치료 실패가 증가한다[25]. 이에 향후 인천지역의 clarithromycin 내성 균주에서의 치료 효율에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이라고 생각된다. 한편, 항균제 감수성 검사를 시행한 191예 모두 다제내성을 보여 기존 국내 보고와 일치하였다

[8]. 따라서 높은 다제내성 NTM 빈도를 고려하여 NTM 폐질환의 치료 방향을 설정하기 위해 NTM의 동정과 항균제 내성검사를 모두 시행하는 것이 도움이 될 것이다. NTM과 세균, 바이러스, 및 진균의 동반 감염이 있는 경우에는 대부분 6개월 이상 증상이 지속되는 호흡기 계통의 만성질환자이다[26]. 특히 면역이 저하된 환자는 NTM과 *Aspergillus* spp.가 동시에 감염되면 사망률이 높아지는데[27], 본 연구에서도 세균 혹은 진균과 같이 분리된 NTM 환자의 대부분이 천식 혹은 만성폐쇄성폐질환을 가지고 있었다. 세균과 바이러스가 같이 동반하는 지역사회 획득 폐렴(community-acquired pneumonia, CAP)은 이전의 NTM 감염과 관련이 있으므로[28], 호흡기 계통의 만성질환을 가지고 있을 경우 NTM 동정 시 동반 감염된 세균이나 진균의 유무를 파악하는 것도 치료에 중요한 지표가 될 수 있을 것이다. 본 연구 기간 동안 각 검사 방법의 변경 및 특이사항은 없었다. 본 연구의 한계점으로는 인천지역 단일 기관의 연구로 분자진단검 사상 NTM 양성이었던 환자 중 76.7%만이 약제내성검사가 의뢰되어 실제 임상에서의 판단에 따라 약제내성검사 처방 여부가 달라질 수 있음을 고려할 때 정확한 빈도를 파악하는 데 제한적일 수 있다.

결론적으로 인천지역에서도 점차적으로 NTM의 분리가 증가하여 결핵보다 더 높은 분리율을 보였다. *M. intracellulare*, *M. avium*, MABC 순으로 많이 분리되었고, *M. avium*과 *M. intracellulare*의 macrolide 내성은 기존 보고와 유사한 반면, MABC에서는 기존 서울이나 대한결핵협회의 조사[8, 24]보다 더 높았다. 본 연구는 인천지역에서 NTM 감염의 원인균에 대한 역학적 및 미생물학적 특성에 대한 최초 보고로 단일 지역에서의 최근의 NTM 감염 원인균의 경향을 확인하고 배양된 NTM의 약제 내성 및 동반 분리되는 세균 및 진균 분포를 확인하였는데 의의가 있다. NTM의 정확한 진단 및 치료를 위해 지역적 특성을 같이 고려하여 진료방향을 설정해야 하며, 사람 간의 전파 가능성도 있으므로 철저한 감염관리가 필요할 것이다.

요 약

본 연구는 인천지역에 위치한 단일기관의 비결핵항산균의 분포 및 항균제 내성률과 동반 세균 빈도를 조사한 것으로, 2015년부터 2020년까지 TB/NTM real-time PCR 검사가 의뢰된 8,258건의 환자 데이터를 후향적으로 검토하였다. 총 296건의 검체가 NTM 양성이고, 발생률은 2015년 2.5% (30/1,209)에서 2020년 3.8% (66/1,740)로 증가하였다. NTM으로 확인된 296건 중, 54.7% (162/296)는 *M. avium* complex (MAC)

에 속하는 균종으로 확인되었고, 그다음으로 *M. abscessus* complex (MABC) 20.9% (62/296), *M. fortuitum* 6.4% (19/296) 및 *M. flavescens* 3.4% (10/296) 순이었다. NTM 양성 검체 중, 약제내성검사가 의뢰된 검체는 76.7% (227/296) 였다. 다제내성 NTM은 40.1% (91/227)였고, 광범위 내성 NTM은 59.9% (136/227)였다. NTM과 동시 감염은 43.4% (63/145)이었고 가장 흔한 균종은 *Klebsiella pneumonia* (23.8%, 15/63)였다. 본 연구는 인천지역의 NTM 분포 및 항균제 내성률과 동반 세균 빈도에 관한 최초 보고이다. NTM 감염의 비율은 점차적으로 증가하는 추세이며 효과적인 관리를 위해 적극적인 진료와 철저한 감염관리가 필요할 것이다.

Acknowledgements: This article is a revision of the first author's master's thesis from University.

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Kim Jiwoo¹, M.T.; Ju HJ², Professor; Koo J¹, M.T.; Lee H¹, M.D.; Park H³, Adjunct professor; Song K¹, M.T.; Kim Jayoung¹, M.D.

REFERENCES

- Park YM, Kim CY, Park MS, Kim YS, Chang J, Kang YA. Age- and sex-related characteristics of the increasing trend of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease in a tertiary hospital in South Korea from 2006 to 2016. *Korean J Intern Med*. 2020;35:1424-1431. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.395>
- Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 828-834. <https://doi.org/10.1164/rccm.200207-678OC>
- Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*. 2002;23:529-551. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(02\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(02)00014-x)
- Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with non-tuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2002;23:553-567. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(02)00019-9)
- Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res*. 2020;152:185-226. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_902_20
- WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
- Hong KS, Ahn KH, Choi EY, Jin HJ, Shin KC, Chung JH, et al. Microbiologic distribution and clinical features of non-tuberculous mycobacteria in the tertiary hospital in Daegu. *Yeungnam Univ J Med*. 2015;32:71-79. <https://doi.org/10.12701/yujm.2015.32.2.71>
- Hong SK, Hur SH, Seog HK. Distribution and antibiotic susceptibility patterns of genus mycobacterium at a private hospital, Korea. *J Exp Biomed Sci*. 2013;19:132-141.
- Hoefsloot W, Ingen Jv, Andrejak C, Ngeby KA, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. *Eur Respir J*. 2013;42: 1604-1613. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149212>
- Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:98-106. https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.98_106.2004
- Park SC, Kang MJ, Han CH, Lee SM, Kim CJ, Lee JM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19:140-148. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0901-z>
- Baek HG. Study on the prevalence of lung disease of non-tuberculosis mycobacterium isolated from respiratory specimens in Gwangju Second Hospital over the last 10 years. *Korean J Clin Lab Sci*. 2020;52:349-355. <https://doi.org/10.154324/kjcls.20.52.4.349>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard-3rd ed, M24-M62. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis. 4th ed. 2020.
- Huh KM, Jung JH, Hong JW, Kim MY, Ahn JG, Kim JH, et al. Impact of nonpharmaceutical interventions on the incidence of respiratory infections during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Korea: a nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:184-191. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1682>
- Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:642-647. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-559OC>
- Daley CL, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2002;23:553-567. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(02)00019-9)
- Sakatani M. The non-tuberculous mycobacteriosis. *Kekkaku*. 2005;80:25-30.
- Kim NH, Yi JY, Chang CL. Recovery rates of non-tuberculous mycobacteria from clinical specimens are increasing in Korean tertiary-care hospitals. *J Korean Med Sci*. 2017;32:1263-1267. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1263>
- Jankovic M, Samarziha M, Sabol I, Jakopic M, Jankovic K, Zmak L, et al. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:836-841. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0843>
- Van lugen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, Van sooling D. The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14: 1176-1180. PMID: 20819265
- Panagiotou M, Papaioannou AI, Kostikas K, Paraskeua M, Velentza E, Kanellopoulou M, et al. The epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria: data from a general hospital in Athens, Greece, 2007-2013. *Pulm Med*. 2014;2014:894976. <https://doi.org/10.1155/2014/894976>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard-3rd ed, M24. Wayne, PA: Clinical and Labora-

- tory Standards Institute; 2018.
24. Lee SH, Yoo HK, Kim SH, Koh WJ, Kim CK, Park YK, et al. The drug resistance profile of *Mycobacterium abscessus* group strains from Korea. *Ann Lab Med.* 2014;34:31-37. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.1.31>
 25. Jeon KM, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:896-902. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0704OC>
 26. Gorsich EE, Etienne RS, Medlock J, Beechler BR, Spaan M, Spaan RS, et al. Opposite outcomes of coinfection at individual and population scales. *PNAS.* 2018;115:7545-7550. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801095115>
 27. Geurts K, Zweijpenning SMH, Pennings LJ, Schildkraut JA, Boeree MJ, MagisEscurra C, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and *Aspergillus* co-infection: bonnie and clyde?. *Eur Respir J.* 2019;54:1900117. <https://doi.org/10.1183/13993003.00117-2019>
 28. Lim YK, Kweon OH, Kim HR, Kim TH, Lee MK. Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94:50-54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.014>