

다제약제내성 결핵의 유병율

김길수, 전익수, 신성훈, 김민대, 강승수, 권성일, 옥철호, 조현명, 장태원, 정만홍

고신대학교 의학부 내과학교실

Prevalence of Multidrug Resistant Tuberculosis

Kil Su Kim, Seong Hoon Shin, Min Dae Kim, Ik Soo Jeon, Seung Su Kang, Sung Il Kwon,
Chul Ho Oak, Hyun Myung Cho, Tae Won Jang, Maan Hong Jung,

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Background Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) is defined as the reduction in susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Isoniazid and Rifampicin with or without resistance to additional drugs. The development of MDRTB is a big problem not only to the patients but also to the society given with its lower cure rate. The purpose of this study is to investigate the prevalence and the clinical features of MDRTB at a university hospital and to establish the proper therapeutic plan.

Method The incidence of MDRTB among 161 patients diagnosed as pulmonary tuberculosis by the AFB culture between January 1997 and June 2000, and the relationship of MDRTB with the history of previous therapy, associated diseases, bronchial involvement, and the consequence of treatment were studied retrospectively.

Results Forty-eight (29.8%) patients were resistant to at least one drug and 27 (16.8%) patients suffered from MDRTB. Among the MDRTB patients, 22 had the previous history of therapy. More than 30 percent of all the patients had associated diseases, such as diabetes mellitus, malignancy, chronic liver disease, systemic erythematous lupus or psychosis. Endobronchial lesions suggesting bronchial involvement of tuberculosis were found in 37 (35%) patients. Out of the 16 patients eligible for the efficacy of treatment among 27 MDRTB patients, nine (56.3%) patients were treated successfully but seven (43.8%) were failed.

Conclusion Prevalence of MDRTB was high especially in patients with previous therapy history and the result of treatment was modest in this study. It is imperative to prevent the emergence of drug resistance by the proper delivery of chemotherapy and the development of new drugs.

Key Words: Multidrug-resistant tuberculosis. Prevalence.

서론

효율적인 결핵관리에 있어서 약제내성균의 발현은 가장 큰 문제인데 주로 결핵약제의 불규칙적인 복용이나 조기중단에 의해서 생긴다. 결핵치료약 중에서 가장 효과적인 isoniazid (INH)와 rifampin (RMP)을 포함한 두 가지 이상의 약제에 내성이 있는 경우를 통상 다제약제내성 결핵(multidrug-resistant tuberculosis,

MDRTB)이라고 부른다.¹⁾ 1967년 RMP이 개발된 이후 효과적인 새로운 결핵약이 나오지 않은 상황에서 MDRTB의 발현은 환자 개인의 문제일 뿐만 아니라 약제 내성결핵균의 전파는 사회적인 문제가 되고있다.²⁾ 따라서 MDRTB의 빈도는 국가별 결핵관리의 효율성을 반영하는 지표가 되기도 하는데 그 정도는 각 나라, 지역, 조사대상 및 조사시기에 따라 다르다.³⁾ 국내의 경우 1995년 국가 표본 역학조사⁴⁾에서 131명을 대상으로 한 조사에서 MDRTB의 빈도는 5.3%로 선진국들에 비해서 여전히 높은 편인데 3차 기관을 방문한 환자들을 대상으로 한 연구에서는 이보다 훨씬 높은

교신저자 : 정 만 홍
TEL. 051-240-6210 · FAX 051-245-0145
E-mail : jungmh@ns.kosinmed.or.kr

10 - 25% 정도로 보고되고 있다.⁵⁻⁷⁾ 따라서 결핵의 효율적인 치료를 위해서는 각 기관별로 나름대로의 자료 분석이 필요할 것으로 생각된다.

최근 3년 동안 고신의대 부속 복음병원에서 다제약제내성 결핵으로 진단된 환자들을 후향적으로 조사하여 향후 결핵의 효율적인 치료 방향을 정하는데 유용한 정보를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2000년 6월까지 고신의대 부속 복음병원에서 객담이나 기관지경을 통해서 얻은 가검물의 결핵균 배양 검사에서 양성의 폐결핵으로 진단된 환자 161명(초치료 125명, 재치료 36명)을 대상으로 폐결핵의 과거력, 동반질환 및 치료 결과를 후향적으로 분석하였다. 여기서 재 치료는 과거에 한달 이상 결핵약제를 복용한 병력이 있는 경우로 하였다.

결핵이 의심되는 경우 객담 및 기관지 내시경검사를 통해서 얻은 가검물을 본원 미생물 검사실에서 Ogawa 배지를 이용하여 배양하였다. 배양 양성 보고를 받으면 배양 검체를 대한 결핵 협회 연구원에 감수성 검사를 의뢰하였다 중복 검사를 시행하였거나, 치료 도중 약제 내성이 의심되어 재검사를 시행한 경우라도, 새로운 약제로 치료 시작하기 전에 채취한 객담을 이용한 감수성 결과만을 조사 대상에 포함시켰다. 입원조사를 받은 환자 105명에서는 기관지내시경 검사를 실시하여 기관지내의 병변 여부도 같이 조사하였다. 본 연구에서 초 치료의 경우 일차 치료는 INH, RMP, ethambutol (EMB) 및 pyrazinamide (PZA) 4제요법으로 시작한 후 약제 감수성검사에 따라 약제를 조정하였다. 약제감수성이 있는 경우는 9개월, MDRTB가 아닌 약제 내성결핵의 경우는 감수성이 있는 4가지 이상의 약제로 18개월, 그리고 MDRTB인 경우는 선택 가능한 4가지 이상의 약제로 균 음전후 18개월 이상 치료하는 것을 원칙으로 하였다.^{6,8)} 치료실패는 치료 시작 후 6개월이 지나서도 결핵균이 계속 검출되는 경우로 하였고, 치료 성공은 환자의 자각증상 및 흉부 X-선 사진상 병변의 호전 및 객담검사에서 균이 3개월 이상 음전되는 경우로 하였다.

Table 1. Resistance to drug by the history of previous antituberculosis therapy

	Drug sensitive	Drug resistant		Total
		MDRTB	non-MDRTB	
No previous therapy	103 (91.2%)	5 (18.5%)	17 (81.0%)	125 (77.6%)
Previous therapy	10 (8.8%)	22 (81.5%)	4 (19.0%)	36 (22.4%)
	113	27	21	161

* MDRTB : multidrug-resistant tuberculosis

Table 2. Resistance to drug by associated diseases

	Drug sensitive (n=113)	Drug resistant (n=48)
Malignancy	12 (10.6%)	2 (4.2%)
Diabetes Mellitus	9 (8%)	7 (14.6%)
Liver disease	4 (3.5%)	1 (2.1%)
SLE*	2 (1.8%)	-
Psychosis	-	1 (2.1%)

* SLE : systemic erythematosus lupus

Table 3. The incidence of endobronchial lesions found by bronchoscopy

Drug sensitive (n=73)	Drug resistant (n=32)	Total (n=105)
26 (35.6%)	11 (34.4%)	37 (35%)

Table 4. Consequence of antituberculosis therapy

	Drug sensitive		Drug resistant			
			MDRTB		non-MDRTB	
Previous therapy history	+	-	+	-	+	-
Cure	8	87	8	1	12	
Fail	-	-	7	-	-	
Follow up						
Loss	2	-	4	-	3	
Death	-	1	-	-	-	
Ongoing therapy	-	15	3	4	6	
Total	10	103	22	5	4	17

* MDRTB : multidrug-resistant tuberculosis

결과

대상 환자 161명중에서 모든 약제에 감수성이 있는 경우는 113명(남자 68명, 여자 45명)이었으며 이들 중 병력 상 과거에 1개월 이상 결핵치료를 받은 경우는 10

명(8.8%)이었다. 한가지 약제 이상에 내성이 있는 경우는 48명(남자 26명, 여자 22명) 이었고, 이중 과거에 치료를 받은 경우는 26명(54%)이었다. 전체 환자 중 과거에 치료받은 병력이 있는 36명중에서 26명(72.2%)에서 한가지 이상의 약제에 내성이 있었다. MDRTB는 27명으로 전체 조사된 환자 161명 중 16.8%를 차지하였다. 이들 27명의 환자 중에서 22명이 과거에 치료를 받은 적이 있었고 5명은 전혀 치료를 받은 적이 없는 경우였다. 전체 대상 환자들 중에서 치료받은 과거력이 있는 36명중 22명(61%)에서, 과거 치료병력이 없는 125명중 5명(4.3%)에서 MDRTB였다(Table 1).

폐결핵과 동반된 질환으로는 약제 감수성이 있는 환자 113명중에서 악성 종양이 12명(10.6%), 당뇨병이 9명(8%), 간장질환이 4명(3.5%), 전신성 홍반성 루푸스(Systemic erythematous lupus, SLE) 2명 등이 있었다. 약제 내성이 있는 48명 중 당뇨병이 7명(14.6%), 악성 종양이 2명(4.2%), 간장질환, 정신질환이 각각 1명씩 있었다(Table 2).

입원해서 조사를 받은 환자들은 초진 당시에 특별한 금기사항이 없는 경우 기관지 내시경 검사를 실시하였는데, 약제 감수성이 있는 113명 중 73명에서, 그리고 약제 내성이 있었던 환자 48명 중 32명에서 기관지 내시경 검사를 시행하였고, 이들 중 각각 26명(35.6%) 및 11명(34.4%)에서 기관지 결핵에 일치하는 기관지의 이상소견이 동반되어 있었다(Table 3).

치료후의 경과를 약제감수성이 있는 환자들 중 과거 치료 병력이 있는 10명 중 2명은 추적이 되지 않았고 8명은 성공적으로 치료되었다. 치료 병력이 없는 103명 중 SLE의 악화로 사망한 한명과 현재 치료중인 15명을 제외한 전례에서 완치되었다. MDRTB의 경우 치료 병력이 있는 22명 중 경과관찰이 되지 않은 환자가 4명, 현재 치료 중인 환자가 3명이었다. 치료병력이 없는 경우 5명 중 4명은 현재 치료중이며 한 명은 치료완료 되었다. 전체 MDRTB 환자 중 치료 반응을 평가할 수 있었던 16명중에서 9명(56.3%)은 성공적으로 치료를 마쳤으나 7명(43.8%)은 치료실패로 판정하였다. MDRTB가 아닌 내성균주에 의한 결핵환자 21명은 추적관찰이 되지 않는 3명, 치료중인 6명을 제외한 12명이 과거 치료 병력에 관계없이 모두 완치되었다(Table 4).

결핵치료에 있어서 지난 수 십년동안 새로운 약제의 개발이 거의 없었기 때문에 약제 내성균의 발현은 치료 실패의 가장 중요한 원인이 된다.¹⁾ 특히 가장 효율적인 항 결핵약제인 INH 및 RMP에 동시에 내성이 있는 MDRTB의 경우는 효과적인 약제선택에 있어서 많은 제한으로 치료 반응율이 특히 낮아진다.⁶⁾ 1994년 WHO와 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)가 공동으로 조사한 Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance에서 우리나라를 포함한 35개국을 대상으로 한 조사에서 약제 내성은 전 세계적인 문제임이 다시 한번 입증되었다.³⁾ 이 조사에 의하면 과거에 치료한 적이 없는 경우에도 9.9%(2 - 41%)에서 한가지 이상의 약제에 내성이 있었다. 한달 이상 결핵약제를 사용한 경우 36%(5.3 - 100%)에서 한가지 이상의 약제에 내성이 있었고, MDRTB는 13%(0 - 54.4%)를 차지하였다.

국내에서 5년마다 국가적으로 시행하는 전국결핵실태조사 결과나 3차 진료기관을 포함한 여러 병원에서 MDRTB의 빈도 및 치료 성적에 대한 보고들이 나와있으나 대상 환자들에 따라서 그 성적은 차이가 있다.^{5-7,9)} 전 국민을 대상으로 하는 전국결핵실태조사의 보고에 의하면 1990년 113명의 배양양성 환자를 대상으로 한 조사에서 MDRTB는 7.1%, 131명을 대상으로 한 1995년의 조사에서는 5.3%로 보고하고 있다.⁴⁾ 그러나 3차 의료기관을 방문하는 환자를 대상으로 한 조사에서는 그 빈도가 11% - 21%로 상대적으로 높고, 본 연구에서는 그 빈도가 16.8%였다.⁵⁻⁷⁾ 이것은 3차 기관을 방문하는 환자들끼리 다른 질환을 동반하거나, 일차기관에서 치료에 실패하여 전원되거나, 과거 치료한 병력이 있는 환자들끼리 상대적으로 많았기 때문일 것으로 추정된다.

복합치료를 원칙으로 하는 결핵에서 자연적으로 발생하는 내성균보다는 치료약제를 충분한 기간 동안 사용하지 않았거나 불규칙적으로 사용하여서 발생하는 인위적인 약제내성이 더 문제가 된다.^{5,6)} 따라서 과거에 치료를 한 병력이 있는 경우에 상대적으로 MDRTB의 빈도가 높다. 본 연구에서는 과거에 치료를 받은 적이 있는 환자의 72%에서 한가지 이상의 약제에 내성으로 나왔으며 내성이 있는 환자의 85%는 MDRTB이었다. 그리고 치료를 받은 병력이 없는 환자의 4.3%에서 MDRTB였다. 이것은 병력기록지를 근거로 한 후향적 조사에 의한 과오를 감안한다고 하더라도 상당히

고찰

높은 것으로 본원을 방문하는 환자들의 특성에 기인할 것으로 추정된다. 이것은 조사대상 중에서 MDRTB의 빈도가 특히 높은 것으로 알려진 AIDS를 의심할만한 환자들은 한 명도 없었지만 16명(9.9%)에서 당뇨병, 14명(8.7%)에서 각종 악성종양, 5명(3.1%)에서 간장질환. 그리고 SLE가 2명으로 전체의 20% 이상의 환자들이 다른 질환을 동반하고 있었기 때문으로 생각된다.

폐결핵이 임상적으로 의심되지만 객담검사에서 균을 증명되지 않는 경우나 기관지 결핵에서 세균학적 혹은 조직학적 진단을 위해서 기관지경검사가 많이 이용된다.^{10,11)} 본 연구에서는 105명에서 기관지 내시경검사를 실시하여 객담 배양검사에서 양성으로 진단된 결핵환자의 약 35%인 37명에서 기관지 결핵이 동반되어 있는 것을 알 수 있었다. 그러나 기관지 결핵의 약제내성의 유무나 과거 결핵치료 병력과는 연관이 없었다.

MDRTB의 치료는 선택할 수 있는 효과적인 약제의 수가 제한되어 있으며, 상대적으로 효과는 적으면서 부작용이 많고 또 고가인 이차약제를 사용해야하기 때문에 치료가 더 어렵게 된다.⁵⁾ 염호기 등⁶⁾은 MDRTB 104명을 대상으로 한 조사에서 초 치료의 경우 치료 실패율이 6.5%, 재 치료의 경우 19.2%라고 보고하였으며 치료횟수가 많을수록, 내성약제의 수가 많아질수록 치료실패율이 증가한다고 하였다. 박승규 등³⁾은 3개월 이상 연속적으로 실시한 결핵균 객담배양검사에서 음성인 경우를 치료 성공으로 판정할 경우 MDRTB 63명 중 52명(82.5%)에서 치료 성공하였으나 약제감수성검사 결과 6가지 이상의 약제에 내성이 있는 9명 전례에서는 치료 실패하였다고 하였다. 이에 비해 Flament-Saillour 등¹²⁾은 AIDS 환자가 포함된 51명의 환자를 대상으로 한 조사에서 41%에서만 치료 성공하였다고 보고하였다. 본 연구에서의 MDRTB의 치료 성적은 56%로 다른 국내보고보다 낮았는데 이것은 대상환자들의 구성이 서로 다르기 때문으로 생각된다.

아직까지 MDRTB의 진단에는 고식적인 세균배양 및 약제감수성검사가 널리 이용되고 있는데, 증식속도가 느린 결핵균의 특성상 최소한 3 - 6주간의 시간이 소요된다.¹⁾ 따라서 그 동안 부적절하게 치료를 받을 수 있고 병의 전파위험성도 높아질 수 있다. ¹⁴C 표지를 이용한 radiometric method인 BACTEC법을 이용하여 1 - 2주만에 결핵균의 동정이나 약제 감수성 결과를 얻거나,¹³⁾ 내성결핵균의 유전자변이를 PCR법을 이용하여 1 - 2일 만에 그 결과를 알 수 있는 방법이나

결핵약의 존재 하에서 결핵균의 활성화 정도를 쉽게 알아볼 수 있는 여러 검사법들이 보편화되면 MDRTB의 진단 및 치료가 조금 더 용이해 질 것으로 생각한다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 아울러 결핵균의 유전자구조가 새롭게 밝혀지면서 새로운 작용기전을 가진 약제들이 개발된다면 MDRTB를 보다 쉽게 치료할 수 있게 될 것이다.¹⁸⁾

이상의 결과를 요약하면 본원을 방문하는 결핵환자들 중 과거에 치료를 받은 병력이 있으면서 결핵균이 배양된 환자들에서 MDRTB의 빈도는 아주 높았고 치료 병력이 없는 경우에서도 상대적으로 높았다. 이것은 일차 및 2차 의료기관에서 치료하기 어려운 환자들이 3차 의료기관을 주로 방문하는 것과 대상환자의 20% 이상에서 다른 질환을 동반하고 있는 것과 상관이 있을 것으로 생각된다. 따라서 본원에서의 결핵치료에 있어서는 고식적인 표준치료법을 그대로 적용시키기보다는 환자 개개인의 병력, 상태 및 치료 반응에 따라 보다 적극적으로 치료 해야할 것으로 생각한다.

결론

앞으로 MDRTB로 진행되지 않도록 초치료에 철저하게 치료를 해야 할 것이며 MDRTB가 의심될 경우 보다 신속하고 정확하면서도 경제적으로 MDRTB를 진단할 수 있는 검사와, 부작용이 적으면서도 강력한 새로운 항 결핵약제의 개발이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Willcox PA: Drug-resistant tuberculosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 6: 198-202, 2000
2. Maggi N, Pasqualucci CR, Ballota R, Sensi P: Rifampicin: a new orally active rifamycin. Chemotherapy 11: 285-292, 1966
3. Pablos-Mendes A, Ravighione MC, Laszlo A, Binkin N, Reider HL, Bustreo F, Cohn DL, Weezenbeek L, Kim SJ, Chaulet P, Nunn L: Global surveillance for antituberculosis - drug resistance. 1994-1997. N Engl J Med 338: 1641-1649, 1998
4. 보건복지부, 대한결핵협회: 제7차 전국 결핵 실태조사 결과. 1995
5. 박승규, 권은수, 하현철, 황수희: 다제내성 폐결핵의 화학치료. 결핵 및 호흡기질환 46: 25-35, 1999
6. 염호기, 송영수, 최수전, 이봉춘, 김동순: 다제내성 결핵

- 의 치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 43: 862-870, 1996
7. 김지호, 김지홍, 장태원, 정만홍: 부산지역의 한 3차 진료 기관을 방문한 폐결핵 환자의 약제내성률. 결핵 및 호흡기질환 42: 831-837, 1995
8. 김선영: 결핵의 화학요법. 결핵 및 호흡기질환 46: 611-617, 1999
9. 홍영표: 우리나라 결핵 - 어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기 질환 44: 1-10, 1997
10. Chung HS, Lee JH: Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. Chest 117: 385-392, 2000
11. Gracia J, Curull V, Vidal R, Riva A, Oriols R, Martin N, Morell F: Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. Chest 93: 329-332, 1988
12. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J: Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France : a nation wide case-control study. Am J Respir Crit Care Med 160: 587-593, 1999
13. Jacobs RF: Multiple drug resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 19: 1-8, 1994
14. 심태선, 유철규, 한성구, 심영수, 김영환: 결핵균의 rpoB 유전자 PCR-SSCP법에 의한 rifampicin 내성의 신속 진단. 결핵 및 호흡기질환 43: 842-851, 1996
15. 이민기, 김윤성, 이효진, 전두수, 윤상명, 박삼석, 김철민, 박순규: 염기서열결정과 Line Probe 분석법에 의한 rifampin내성 결핵균의 rpoB 유전자 분석. 결핵 및 호흡기질환 44: 251-263, 1997
16. 심태선, 이기만, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동: Rifampicin단독내성 폐결핵. 결핵 및 호흡기질환 46: 618-627 1999
17. Cingolani A, Antinoria A, Samguinetti M, Gillini L, de Luca A, Posteraro B, Ardito F, Fadda G, Ortona L: Application of molecular methods for detection and transmission analysis of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in patients attending a reference hospital in Italy. J Infect Dis 179: 1025-1029, 1999
18. Schraufnagel DE: Tuberculosis-treatment for the beginning of the next century. Int J Tuberc Lung Dis 3: 651-662, 1999