

폐결핵환자에서 약제내성의 예측인자

중앙대학교 의과대학 내과학교실

고형기, 강윤정, 임성룡, 신종욱, 최재선,
유지훈, 김재열, 박인원, 최병휘, 허성호

= Abstract =

Predictors of Drug-resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Hyung Ki Koh, M.D., Yoon Jung Kang, M.D., Sung Yong Lim, M.D.,
Jong Wook Shin, M.D., Jae Sun Choi, M.D., Ji Hoon Yoo, M.D.,
Jae-Yeol Kim, M.D., In Won Park, M.D., Byoung Whui Choi, M.D.,
Sung Ho Hue, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The drug-resistant tuberculosis has recently decreased in Korea, but it is still one of the major obstacles in the treatment of pulmonary tuberculosis. Unfortunately there are no reliable ways to figure out the drug sensitivity pattern of the *M. tuberculosis* in the starting point of treatment. At least several months which is critical for the success of treatment have to be passed away before getting the report of drug-sensitivity test. The aim of this study was to find out the clinical and radiological parameters that make it possible to predict the drug-resistant pulmonary tuberculosis and to make a correct decision on the antituberculosis drug regimens.

Method : We studied 253 pulmonary TB patients with sputum and/or bronchial washing fluid culture-positive diagnosed at the Chung-Ang University Young-San Hospital in the period of 1989-1994. The differences in the clinical and radiological variables between the drug-sensitive and the drug-resistant tuberculosis patients were evaluated.

Results : In 66 out of 253 patients (26.1%), drug resistant tuberculosis to at least one antituberculosis drug were found. Patients with retreatment showed higher resistance rate than those with initial treatment (30/69, 43.5% vs 36/184, 19.5%, $p < 0.01$). Patients with cavitary TB showed higher resistance rate than those with non-cavitary TB (24/54, 44.4% vs 42/199, 21.1%, $p < 0.05$). Among patients with initial treatment, those with far-advanced TB showed a higher drug resistance rate than those with minimal lesion (9/23, 36.9% vs 10/82, 12.5%, $p < 0.05$). Patients with culture positive only in the bronchial washing fluid showed lower

resistance rate than those with sputum culture positive(7/63, 11.1% vs 59/190, 31.1%, $p < 0.05$).

Conclusion : Prior treatment history for pulmonary tuberculosis, the presence of cavity & far advanced tuberculosis in the radiologic exam, sputum rather than solely bronchial washing culture positivity would be the related factors to the drug resistance. So in the patients with such characteristics, it is needed to try to find out the drug sensitivity pattern of the infecting tuberculosis organism as soon as possible. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 311-316)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Drug resistance, Predictors.

서 론

결핵 치료의 성패는 감수성이 있는 약제들을 충분한 기간동안 충실히 복용하였는지 여부에 달려있다. 결핵 치료에 실패하는 요인에는 여러 가지가 있을 수 있으며 환자가 치료에 불응하거나 비협조적인 경우, 처방이 부적절한 경우, 약제내성균에 감염된 경우 등이 흔한 예들이다. 이 중에서도 약제내성균때문에 치료에 실패한 경우는 완치율이 특히 떨어진다는 점에서 임상적인 중요성이 있다. 우리나라에서는 1980년을 기준으로 하여 폐결핵균의 약제내성률은 감소하기 시작하였으나 1995년도 우리나라 결핵실태조사에서 한 가지 이상의 약제에 대한 내성은 9.9%이며 INH와 RPF를 포함한 두 가지 이상의 약제내성율은 5.3%로 보고하고 있어서 약제내성결핵이 아직도 심각한 문제임을 알 수 있다.

최근 내성균의 조기 발견을 위해 약제내성에 대한 분자유전학적인 연구가 활발히 이루어지고 있다¹⁻⁴⁾. 하지만 이러한 방법을 이용하는 것이 쉽지가 않아서 아직도 임상적으로는 배양된 검체물을 이용하여 고식적인 방법을 주로 이용하고 있으나 치료의 성패를 좌우할 수 있는 치료초기 시기에는 결과를 얻을 수가 없는 것이 큰 문제이다. 이에 저자들은 결핵환자에서 초치료와 재치료, 흉부 X-선상의 중증도, 배양양성 검체의 종류 등이 약제내성률에 미치는 영향을 알아봄으로써 약제내성결핵을 예측하고 치료방침을 세우는데 도움이 되고자 다음과 같이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 1월부터 1994년 1월까지 중앙대학교부속 용산병원 내과에서 객담 또는 기관지세척액으로 얻어진 검체물로 시행한 도말 또는 배양검사상 1회 이상 결핵균 양성으로 판정된 환자 253명을 대상으로 하였다. 암성질환, 심한 당뇨, 간경화, 만성신부전, 심부전 등의 폐결핵 감염 감수성을 증가시키는 질환들이 있는 경우는 분석에서 제외하였다.

2. 방 법

객담검사는 방문 당시 3회의 도말검사와 2회의 배양검사를 실시하였다. 기관지내시경검사는 3회의 객담도말검사에서 항산균이 음성인 환자들에서 실시하여 기관지세척액을 이용한 결핵균의 도말 및 배양검사를 시행하였다. 약제 감수성 결과는 대한 결핵협회에 의뢰하여 참조하였다. 흉부 X-선 사진은 1명의 방사선과 전문의와 1명의 내과전문가가 같이 판독하여 NTA에 따른 단순흉부사진상의 분류로 판정하였다⁵⁾.

자료의 분석은 치료력, NTA분류에 따른 흉부 X-선상의 병변의 정도, 결핵균검사를 위한 검체물의 종류에 따른 약제내성률에 관해서 Chi-square test를 시행하였으며, 통계프로그램은 SPSS를 이용하였다. $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Drug resistance rate by treatment history and radiographic extent(NTA classification)

Treatment history NTA	Initial treatment	Retreatment	Total
Mild	12.5%(10/82)*	37.4%(9/24)	17.9%(19/106)
Moderate	21.5%(17/79)	40.0%(6/15)	24.5%(23/94)
Severe	36.9%(9/23)*	50.0%(15/30)	45.2%(24/53)
Total	19.5%(36/184)**	43.5%(30/69)**	26.1%(66/253)

() : number of patients * : p<0.05 ** : p<0.01

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자는 총 253명 이었으며, 성별은 남자가 153명(60.5%), 여자가 100명(39.5%)이었고 연령분포는 20대가 79명(31.2%)으로 제일 많았으며 다음으로 30대, 40대의 순서였다. 대상환자 253명중에서 약제내성을 보인 환자는 66명(26.1%)이었다.

2. 치료력에 따른 약제내성율의 차이

대상환자에서 초치료를 받은 환자는 184명(72.7%)이었으며, 재치료환자는 69명(27.3%)이었다. 치료력에 따른 약제내성율은 초치료에서 19.5%(36/184), 재치료에서 43.5%(30/69)으로 나타나서 재치료환자에서 유의하게 약제내성율이 높게 나타났다(p<0.01)(Table 1).

3. 방사선학적소견에 따른 약제내성율의 차이

NTA에 따른 흉부 X-선 사진상의 분류로는 경증

Table 2. Drug resistance rate with presence of cavity

Cavity	Drug-resistance rate
Positive	44.4%(24/54)*
Negative	21.1%(42/199)*

() : number of patients * : p<0.05

(minimal)이 106명(41.9%)으로 제일 많았고, 중등증이 94명(37.2%), 중증이 53명(20.9%)이었다. NTA분류에 따른 약제내성율은 경증이 17.9%(19/106), 중등증이 24.5%(23/94), 중증이 45.2%(24/53)으로 각군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만 초치료환자에서는 NTA분류에 따른 약제내성율이 경증에서는 12.5%(10/82), 중증에서는 36.9%(9/23)로 유의한 차이를 보였다(p<0.05)(Table 1). 한편 흉부 X-선 상에서 공동이 관찰된 환자의 약제내성율은 44.4%(24/54)로 공동음성의 약제내성율 21.1%(42/199)보다 높은 내성율을 보였다(p<0.05)(Table 2).

4. 결핵균검체에 따른 약제내성율의 차이

결핵균 검사에 양성으로 나온 검체물을 살펴보면 객담 배양검사상 양성으로 나온 경우가 190명(75.0%), 객담배양검사상 음성이며 기관지세척검사에서만 양성

Table 3. Drug resistance rate by culture specimen

Culture-positive specimen	Drug resistance rate
Sputum (with or without bronchial washing fluid)	31.1%(59/190)*
Bronchial washing fluid only	11.1%(7/63)*

() : number of patients * : p<0.05

인 경우가 63명(25.0%)이었다.

결핵균검사를 위한 검체물의 종류에 따른 약제내성율의 차이를 살펴보면 객담검사 음성이며 기관지세척 검사에서만 양성인 환자가 11.1%(7/63)으로 객담검사 양성인 환자의 31.1%(59/190)보다 의미있게 낮았다($p < 0.05$)(Table 3).

고 찰

Fox등은 폐결핵에서의 화학요법의 실패요인으로써 부적절한 화학요법, 불완전한 또는 불규칙한 투약, 화학요법의 조기중단, 화학요법의 부작용, 약제내성 등을 들었으며⁸⁾ 이 중에서도 특히 약제내성에 의해 결핵치료가 실패한 경우에는 완치율이 많이 떨어진다는 점에서 중요한 임상적인 문제이다. 최근 결핵균의 약제내성율은 1980년대이후 점차 감소하는 추세이지만 우리나라에서는 아직도 외국에 비해 높은 내성율을 보이고 있어서 임상가가 항결핵화학요법을 시행함에 있어서 약제선택 및 치료기간의 결정에 어려움을 겪고 있다. 약제내성은 크게 획득내성(acquired resistance)과 일차내성(primary resistance)으로 나누며 초회내성(initial resistance)이란 일차내성과 숨겨진 획득내성(undisclosed acquired resistance)을 합한 것을 말한다⁹⁾. 약제내성과 관련된 요소로는 Friedman 등이 과거 항결핵치료력⁹⁾, Jarad 등이 과거 항결핵치료력과 흉부 X-선상의 양폐엽병변을 보고하였으나¹⁰⁾ 국내의 연구는 그리 많지 않은 실정이다.

본 연구에서 약제내성율은 26.1%로써 Pablos-Mendez 등이 1998년도에 항결핵제내성에 대한 global surveillance를 발표한 논문⁷⁾에서 발표한 1994년도 한국의 결핵균의 약제내성율 12.9%에 비하면 매우 높은 비율이라고 생각된다. 여기에는 대상환자들이 3차병원에 내원한 환자들로서 과거에 치료력이 있는 환자 비율이 높을 수 있다는 점과 흉부 X선상 병변범위가 심한 환자의 비율이 많았다는 점(mild 41.9%, moderate 37.2%, severe 20.9%)이 기여했을 것으로 생각되나 본 연구가 후향적인 연구였던 점에서 기

인한 선택오류(selection bias)도 일부 기여했을 수 있다.

본 연구에서 높은 약제내성율과 연관된 요소들은 과거의 치료력, 흉부 X-선상 병변의 침범범위, 흉부 X-선상 공동의 유무, 객담검사에서 결핵균이 배양된 경우들이었다. 재치료를 시행하는 환자들의 결핵균은 이미 약제에 노출된 균주들이므로 약제내성율이 높다는 것은 과거의 연구들에서도 보고된 사실이다^{7,9-11)}. 하지만 본 연구에서는 류 등이 지적한 바와 같이 내원이 전에 과거 치료력이 있었음에도 기록되지 않았거나 처음 문진 당시 과거 치료력조사가 철저히 이루어지지 않아서 신환자로 간주된 경우도 포함되었을 가능성을 완전히 배제하지 못하므로 향후 추사가 필요하다고 사료된다¹²⁾. 흉부 X-선상 병변의 침범범위에 따른 분류는 치료 방침 결정이나 예후 판정 등 임상적 의의가 거의 없다고 보고도 있으나¹³⁾ 본 연구에서는 초치료 환자에서 중중균이 경중에 비해 의미있게 높은 내성율을 나타내는 결과를 보였다. 따라서 초치료군에서는 비교적 약제내성율이 낮으나 병변의 범위가 넓은 중중균의 경우에는 치료시에 약제내성결핵의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 판단된다. 허 등은 공동의 유무와 화학요법성적 및 예후와는 뚜렷한 상관관계가 없다고 보고하였으나¹⁴⁾ 본 연구에서는 공동성결핵의 경우 약제내성율이 높은 결과로 나타났다. 일반적으로 공동성결핵의 경우에는 균주의 수가 비공동성결핵보다 많은 것으로 알려져 있고, 균주의 수가 많을수록 돌연변이에 의한 약제내성발생율이 높아지게 되므로 공동성결핵의 경우에 약제내성결핵의 가능성을 대비하는 것이 현명한 판단이라고 생각된다. 굴곡성 기관지 내시경은 조작이 간편하고 국소마취하에도 시행이 가능하며 시행후의 합병증도 적은 장점이 있어서 여러 폐질환의 진단에 있어서 사용이 보편화되었다¹⁵⁾.

1979년에 Danek 및 Sarkar 등이 폐결핵을 진단하는데 굴곡성 기관지 내시경을 이용한^{15,16)} 이래 이들은 객담 결핵균 도말검사상 음성인 환자에서 폐결핵의 진단에 대한 기관지 내시경의 유용성에 대하여 보고하였다¹⁷⁾. 본 연구에서는 객담배양검사상 음성이며

기관지세척검사에서만 양성인 경우가 63명(25.0%) 이어서 폐결핵의 진단에 유용한 수단임을 확인하였을 뿐만 아니라 치료방침의 결정에도 굴곡성 기관지 내시경이 유용함을 보여주고 있다. 따라서 폐결핵이 의심되거나 객담검사상 음성인 환자에서도 기관지세척법을 이용한 결핵균의 도말, 배양 및 약제감수성검사가 필요할 것으로 생각된다. 기관지세척검사에서만 양성인 경우에 객담배양양성인 경우보다 약제내성율이 낮은 것으로 나타났는데 이것은 흉부 X-선 상에서 경증 결핵의 소견을 보인 경우에서 주로 기관지세척검사에서만 결핵균 양성으로 나왔기 때문으로 생각된다. 한편 기관지내시경 검사를 하루에 여러차례 시행하는 경우에 세척액에서 결핵균양성인 앞 환자에 의해 뒤에 시행하는 환자의 세척액에서 결핵균이 위양성으로 나타날 수도 있을 것으로 생각되며, 본 교실에서는 이를 방지하기 위해 suction channel을 비눗물, 질산은, 물, 알코올 그리고 hycro S라는 소독액으로 충분히 세척을 하고 있다.

본 연구에서는 개개 약제의 내성율은 확인해보지는 않았는데 결핵연구원의 보고에 따르면 1994년도의 우리나라에서의 개개인의 약제내성율은 INH 10.0%, Rifampin 4.0%, Ethambutol 4.2%, Streptomycin 3.5%이며 INH와 RFP에 동시 내성인 multi-drug resistance rate는 3.1%로 발표되어 있다⁷⁾.

결론적으로 우리나라와 같이 결핵균의 약제내성율이 높은 지역에서는 재치료결핵환자나 초치료의 환자에서도 중증도의 병변범위를 보이거나 공동성 결핵인 경우에는 약제내성결핵의 가능성이 높으므로 원인균의 약제감수성검사를 반드시 시행하여 가능한 빠른 시간에 적절한 처방을 시행하여야 할 것으로 판단된다.

요 약

연구배경 :

결핵치료의 성패는 감수성있는 약제의 선택과 이를 충분한 기간동안 복용하는 것에 달려있다. 최근 약제의

내성율이 떨어지는 추세이지만 아직도 약제내성은 국가보건의 중요한 문제로 되어있고 치료를 시작하기 전에 약제내성을 예측하는데는 많은 어려움이 따르고 있다. 이에 저자들은 결핵환자에서 과거의 항결핵 치료력, 흉부 X-선상의 병변, 결핵균 검사를 위한 검체물의 종류가 약제내성에 미치는 영향을 알아보기위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1989년 1월부터 1994년 1월까지 중앙대학교부속 용산병원 내과에서 1회 이상의 객담 또는 기관지세척으로 얻어진 검체의 도말 또는 배양검사상 결핵균양성으로 판정된 환자 253명을 대상으로 환자기록 및 흉부 X-선사진을 검토하여 치료력, NTA분류에 따른 흉부 X-선상의 병변, 결핵균검사를 위한 검체물의 종류에 따른 약제내성율을 분석한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

결 과 :

전체 253명중 약제내성을 보인 환자는 66명(26.1%)이었다.

치료력에 따른 약제내성율은 재치료환자에서 유의하게 높았다($p < 0.01$).

흉부 X-선상 공동을 보이는 경우가 그렇지 않은 경우보다 높은 내성율을 보였다($p < 0.05$).

초치료환자에서 NTA분류에 따른 약제내성율은 중증에서 경증에 비해 유의하게 높은 결과를 나타내었다($p < 0.05$).

결핵균검사를 위한 검체물의 종류에 따른 약제내성율은 객담검사 음성이며 기관지세척검사 양성인 환자가 객담검사 양성인 환자보다 의미있게 낮았다($p < 0.05$).

결 론 :

이상의 결과로 과거의 항결핵 치료력, 공동형성의 유무, 결핵균 검사를 위한 검체물의 종류 등이 약제내성에 영향을 미치는 요소라고 생각되며 우리나라와 같이 결핵균의 약제내성율이 높은 지역에서는 초치료의 환자에서도 중증도에 따른 치료약제의 선택 및 치료기간을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 홍영표, 김상재 : 결핵. 제4판, 제2장 결핵균, p20, 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 1993
2. 심태선, 김영환, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동 : RpoB 유전자 PCR-SSCP법에 의한 임상검체내 Rifampicin 내성 결핵균의 신속 진단, 결핵 및 호흡기질환 44(6) : 1245, 1997
3. 이민기, 김윤성, 이효진, 전두수, 윤상명, 박삼석, 김철민, 박순규 : 염기서열결정과 Line Probe 분석법에 의한 Rifampin내성 결핵균의 rpoB유전자 분석, 결핵 및 호흡기질환 44(2) : 251, 1997
4. Telenti A, Imboden F, Marchesi F : Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis, Lancet 341 : 647, 1993
5. 홍영표, 김상재 : 결핵. 제4판, 제13장 임상진단 분류, p143, 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 1993
6. Fox W : General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 47 : 49, 1972
7. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Weezenbeek CSBL, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P : Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 338 : 1641, 1998
8. 홍영표, 김상재 : 결핵. 제4판, 제2장 결핵균, p21, 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 1993
9. Friedman TR, Sterling T, Pablos-Mendez, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW : The emergence of drug resistant tuberculosis in New York city. N Engl J Med 328 : 521, 1993
10. al Jarad N, Parastatides S, Paul EA, Sheldon CD, Gaya H, Rudd RM, Empey DW : Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992. Thorax 49 : 808, 1994
11. 김상재, 김성진, 배영한 : 제4차결핵실태조사에서 발견된 폐결핵환자로부터 분리된 결핵균의 각종 항결핵제에 대한 감수성에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 29 : 305, 1982
12. 류우진, 이은규, 권동원, 김상재, 홍영표, 김정배 : 국가결핵관리 체계내의 난치성 결핵환자(만성 배균자)의 운명. 결핵 및 호흡기질환 42 : 11, 1995
13. 홍영표, 김상재 : 결핵, 제4판, 제9장 방사선진단의 의의, p85, 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 1993
14. 허진도 : 초치료 폐결핵환자에 있어서 결핵성 공동의 임상적 및 방사선학적 고찰. 결핵 및 호흡기질환 22 : 206, 1986
15. Danek SJ, Bower JS : Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 119 : 677, 1979
16. Sarkar SK, Sharma GS, Gupta PR, Sharma PK : Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tubercle 61 : 97, 1980
17. 이승주, 윤덕경, 김승호, 박인원, 최병휘, 허성호, 서승천 : 활동성 폐결핵이 의심되는 환자에서의 기관지 내시경의 진단적 유용성. 결핵 및 호흡기질환 36 : 22, 1989