

폐 비결핵항산균증의 임상적 특징에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실, 보라매병원 내과* 및 의학연구원 폐연구소

배현혜, 이재호*, 유철규, 이춘택, 정희순*, 김영환, 심영수, 한성구

= Abstract =

Study for Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases

HH Pae, M.D., JH Lee, M.D.*, CG Yoo, M.D., CT Lee, M.D.,
HS Chung, M.D.*, YW Kim, M.D., YS Shim, M.D., and SK Han, M.D.

*Department of Internal Medicine & Lung Institute, Seoul Municipal Boramae Hospital,
Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : As the prevalence of nontuberculous mycobacteriosis has been increasing rapidly, there has been recent advance in diagnostic methods and drug therapies for disease. Although the incidence of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) has been increasing in Korea since 1990, detailed clinical description about the disease were very few. In this study we described the clinical manifestations, radiologic findings, and therapeutic outcomes of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Methods : Medical records and radiologic findings were retrospectively reviewed in 27 patients who were fulfilled the diagnostic criteria of ATS guideline for NTM pulmonary disease between January of 1990 and August of 1998 in Seoul National University Hospital (SNUH).

Results : Of the 27 patients, 15 were male. The mean age was 51.5 yr (± 11.9). Twenty patients (74.1%) had preexisting pulmonary diseases. Among them, 19 patients had previous pulmonary tuberculosis. Sixteen patients (59.2%) had cavitary lesions and the majority showed slow progression over 1 yr during follow up period on radiography. Susceptibility test to standard antituberculous drugs showed 100% resistance to INH, 72.2%

*이 논문은 1999년도 서울대학교 병원(01-1999-001-0) 연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

Address for correspondence :

Sung Koo Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

28 Yongon-dong, Chongno gu, Seoul, Korea.

Phone : 02-760-2391 Fax : 02-741-3356 E-mail : hansk@snu.ac.kr

to RMP, 81.5% to EMB, 92.6% to PZA. The average resistance rate to 2nd-line antituberculous drugs was 66.1%. Among twenty-one patients(77.8%) who received drug therapy over 6 months, 11 subjects were improved and 10 subjects were aggravated. Of six subjects(22.2%) without therapy, 5 patients were aggravated. Presence of cavity and less than 3 sensitive drugs in the regimen were indicators for adverse outcome.

Conclusion : The nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in our hospital developed predominantly in older patients with preexistent pulmonary disease. The results of antituberculous drug therapy has been frustrating and disappointing. To improve treatment response, different susceptibility tests and drug regimens for different species of NTM should be performed. Also, diagnostic and therapeutic guidelines of Korea should be made in the recent future. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 735-746)

Key words : Nontuberculous mycobacteria(NTM), Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

서 론

비결핵항산균증(nontuberculous mycobacteriosis)은 1980년대부터 미국을 중심으로 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 이는 후천성 면역결핍증후군환자의 증가에도 기인하겠지만, 이보다는 비결핵항산균증에 대한 임상적 인식의 확산과 균의 분리 및 배양법의 발전이 더 중요한 원인으로 생각되고 있다¹. 일반적으로 비결핵항산균증은 결핵의 빈도가 감소할수록 그 빈도가 증가하며, 성인에서는 결핵처럼 만성 폐질환을 가장 많이 일으키고, 면역기능이 저하된 환자를 제외하면 대개는 국소적인 질환을 유발하며, 폐질환의 경우는 만성폐쇄성폐질환, 치유된 결핵, 기관지확장증, 진폐증등의 선행 폐질환이 있는 환자에서 호발하는 특징을 가지고 있다. 또한, 비결핵항산균은 결핵균과는 달리 환경중에 널리 분포하기 때문에 인체 가검물로부터 분리되어도 병원성여부를 판단하기 어려워 실제 감염여부의 진단이 쉽지 않고, 치료에 있어서도 기존의 항결핵제에 대해 높은 내성을 보여 치료약제 선택이 어려워지며 치료반응도 좋지 않고, 재발도 많은 것으로 알려져 있다.

우리나라에서는 지난 30년간 결핵유병률이 꾸준히 감소하고 있으며, 이에 반해 비결핵항산균증은 1981년 첫 증례보고²가 있는 후 빈도가 증가하고 있다. 또한, 기존의 두 연구^{3,4}에서 과거 결핵을 앓았던 환자의

비율이 각각 100%, 71.5%나 되어 외국에 비해 현저히 높은 특징도 보여 주고 있다.

최근 증례의 증가에도 불구하고 비결핵항산균증에 대한 국내 임상연구는 매우 드문 실정으로, 본 연구에서는 1997년 개정된 미국 흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 진단기준⁵에 적합한 폐 비결핵항산균증 환자들을 대상으로 그들의 임상양상과 예후, 진단 및 치료에 있어서의 문제점과 개선방향등을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

90년 1월부터 98년 8월까지 서울대병원에서 검사한 호흡기 검체에서 한번이상 비결핵항산균이 배양되었던 57예 중, 단순한 오염(contamination) 혹은 군서(colonization)와의 감별을 위해 1997년 ATS가 제안한 진단기준⁵을 적용하여 실제 질환(disease)을 초래한 경우만을 감별하고자 하였다. 먼저 임상적으로 호흡기질환의 증상과 증후가 있는 환자에서, 다음과 같은 세균학적 진단기준과 방사선학적 진단기준을 동시에 만족시키는 경우만을 비결핵항산균에 의한 폐질환(nontuberculous mycobacterial pulmonary disease)으로 정의하였다. 세균학적 진단기준은, 1년 이내에 실시한 3회이상의 객담 혹은 기관지세척액 중, 항산균 도말 음성인 경우는 3회이상 비결핵항산균 배

양 양성, 항산균 도말 양성인 경우는 2회이상 배양 양성인 경우로 하였고, 조직검사가 실시된 경우는 조직검체에서 비결핵항산균이 배양되거나 혹은 조직배양 음성인 경우는 항산균중에 합당한 현미경적 소견(만성 육아종성 염증 및/혹은 항산균 도말 양성)을 보이면서 객담 혹은 기관지세척액에서 1회이상 균이 증명된 경우로 하였다. 방사선학적 진단기준은, 선행 폐질환이 없는 경우는 단순 흉부 사진상 침윤이나 공동, 결절과 같은 이상소견이 있거나 혹은 고해상도 단층촬영상 다수의 작은 결절 혹은 다병소성 기관지확장증이 있는 경우를, 선행 폐질환이 있는 경우는 1년이상 경과된 사진과 비교시 악화의 증거가 있는 경우만으로 국한하였다. 1회만 비결핵항산균이 객담배양되었던 15예와, 2회이상 배양양성으로 나왔으나 흉부 방사선 사진상 악화의 증거가 없었던 12예, 결핵균이 비슷한 시기에 동시 배양되었던 3예를 제외하고 나머지 27예만을 후향적으로 분석하였다.

통계적 분석에는 Fisher's exact t-test를 사용하였고 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 비결핵항산균의 배양 빈도

질환의 유무에 관계없이 호흡기검체에서 비결핵항산균이 검출된 빈도를 연도별로 살펴보면 90년 2명,

92년 1명, 93년 2명, 94년 10명, 95년 8명, 96년 8명, 97년 23명, 98년 3명이었고, 폐 비결핵항산균 증 환자만을 대상으로 했을 경우에는 90년 2명, 93년 1명, 94년 4명, 95년 5명, 96년 1명, 97년 13명, 98년 1명이었다.

2. 대상 환자군의 특성과 임상증상

총 27명의 대상 환자 중 남자는 15명이었고 평균 연령은 51.5세(± 11.9)였다. 진단당시 증상은 기침 24명(88.9%), 객담 22명(81.5%), 객혈 8명(29.6%), 노작성 호흡곤란 5명(18.5%), 체중감소 4명(14.8%), 발열 3명(11.1%)이었다. 흡연력은 9명(33.3%)에서 있었다.

3. 진단을 위한 호흡기 검체

세균학적 진단을 위해 사용된 검체는 객담이 23명(85.2%)이었고, 이 중 12명(44.4%)은 항산균 도말 음성이고 3회이상 비결핵항산균 배양 양성, 11명(40.7%)은 도말 양성이고 2회이상 배양 양성이었다. 1명(3.7%)은 기관지세척액에서 도말 양성이고 객담에서도 2회이상 배양 양성, 나머지 3명(11.1%)은 조직검사를 시행하였고 조직검체에서 비결핵항산균 배양 양성으로 나와 진단하였다. 이 중 1명은 경기관지 폐조직검사(transbronchial lung biopsy)를, 2명

Table 1. Respiratory specimens for diagnosis

Sputum			
Smear(-) & culture(+)	× 3 ↑	12(44.4%)	
Smear(+)	& culture(+)	× 2 ↑	11(40.7%)
Bronchial washing			
Smear(+)	& sputum culture(+)	× 2 ↑	1(3.7%)
Biopsy			
Percutaneous needle biopsy culture(+)		1(3.7%)	
Open lung biopsy culture(+)		2(7.4%)	
Total		27(100%)	

Table 2. Underlying pulmonary diseases

Underlying pulmonary diseases	No of patients (% of cases)
Previous Tb	16(59.3%)
Previous Tb & COPD	2(7.4%)
Previous Tb & Bronchiectasis	1(3.7%)
ILD associated with SLE	1(3.7%)
Total	20(74.1%)

은 개흉생검술을 시행받았다(Table 1).

4. 선행 폐질환 및 동반 전신질환

선행 폐질환이 있는 경우는 20명(74.1%)으로 이 중 19명(70.4%)은 폐결핵의 기왕력이 있었다. 결핵치료를 받았던 경우가 14명이었고, 나머지 5명은 치료하지 않았거나 치료에 대한 정확한 기록이 없었다. 치료기간은 중앙값이 12개월이었고, 최소 6개월에서 최장 5년까지였다. 결핵 치료 종결시 7명은 완치판정을 받았었고 4명은 자의로 치료를 중단했었으며 8명은 치료결과를 정확히 알 수 없었던 경우였다. 하지만 폐비결핵항산균증 진단 전후로는 모두에서 반복적인 객담배양시 결핵균은 증명되지 않았다. 결핵의 과거력이 있는 환자 중 2명(7.4%)은 만성 폐쇄성 폐질환을, 1명(3.7%)은 결핵병변과는 연관이 없는 하엽에 심한 기관지확장증을 동반하고 있었다. 1명(3.7%)은 전신성 홍반성 루푸스와 연관된 간질성 폐질환으로 진단 받은 환자였다(Table 2). 나머지 7명(25.9%)은 폐질환의 기왕력이 없었다. 기존의 연구에서 관련성이 밝혀진 전신질환의 동반은 6명(22.2%)에서 있었는데 이 중 4명은 선행 폐질환이 없는 환자였다. 3명(11.1%)은 당뇨병, 2명(7.4%)은 악성종양, 1명(3.7%)은 전신성 홍반성 루푸스로 부신피질호르몬을 장기간 복용한 병력이 있었다.

Table 3. Radiologic findings

Involved area	No of patients(%)
One lobe	4(14.8%)
One lung	11(40.7%)
Both lungs	12(44.4%)

5. 방사선 소견

진단당시와 경과관찰시 4명(14.8%)은 한 엽에만 국한된 침윤을 보였고, 이 중 3명은 선행 폐질환이 없었다. 2명(7.4%)은 한쪽 폐에 국한된 침윤을 보였다. 나머지 21명(77.8%)은 진단당시 양측성 폐침윤을 보였는데, 이 중 선행 폐질환이 없었던 4명을 제외한 17명을 과거 방사선사진과 비교하였을 때, 8명은 양측성의 변화를, 9명은 한쪽 폐에만 악화소견을 보여 이들은 기존의 결핵병변등으로 인하여 양측성 침윤을 보였지만 비결핵항산균증에 의한 악화는 한쪽 폐에만 국한된 것으로 생각되는 경우였다. 결과적으로 한 엽에만 국한된 경우는 4명(14.8%), 한쪽 폐에만 병발한 경우는 11명(40.7%), 양측 폐에 모두 침범한 경우는 12명(44.4%)이었다(Table 3). 단순 흉부사진 혹은 단층촬영에서 공동이 증명된 경우는 16명(59.3%)이었다. 방사선사진을 추적 관찰하였을 때 6개월 이내에 비교적 현저한 변화를 보였던 경우는 3명(11.1%)뿐으로 나머지 24명(88.9%)은 1년이상 경과 시 서서히 악화 혹은 호전되는 양상을 보였고, 그 정도도 경미한 경우가 대부분이었다.

6. 비결핵항산균종과 항결핵제 감수성 검사

27명 중 균종이 증명된 경우는 8명(29.6%)뿐으로 *M. avium* complex 4명(14.8%), *M. chelonae* 2명(7.4%), *M. abscessus* 1명(3.7%), *M. goodii* 1명(3.7%)이었고, 나머지 19명(70.4%)은 호흡기 검체에서 비결핵항산균이 배양양성으로 나왔

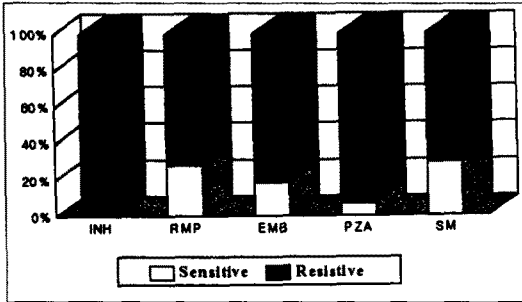


Fig. 1. Drug susceptibility for first line anti-Tb drugs

으나 그 균종이 규명되지 않은 경우였다. 항결핵제에 대한 감수성검사 결과는 INH에 대해서는 100%, RMP 72.2%, EMB 81.5%, PZA 92.6%, SM 70.4%, KM 38.9%, Tubercin 66.7%, prothionamide 74.1%, cycloserine 53.7%, PAS 85.2%, ofloxacin 77.8%의 높은 내성률을 보였다(Fig. 1, 2).

7. 치료 및 임상 경과

추적관찰기간은 8개월부터 8년까지로 다양하였고 중앙값은 18.0개월이었다. 6개월이상 투약을 지속한 경우만을 치료군으로 정의하였을 때, 약물 치료는 21명(77.8%)에서 시행되었다. 사용된 약제들은 1차 항결핵제인 HRE(Z)를 7명(25.9%), 2차 항결핵제를 9명(33.3%), HR과 2차 항결핵제를 동시에 사용한 경우가 2명(7.4%), REZ를 1명(3.7%), 항균제만(imipenem, amikacin, clarithromycin, doxycycline)을 사용한 경우가 1명(3.7%), 2차 항결핵제와 항균제(clarithromycin, levofloxacin, amoxicilline, amikacin)를 동시에 사용한 경우가 1명(3.7%)이었고, 나머지 6명(22.2%)은 치료없이 경과관찰만을 하였다. 사용된 감수성약제 수를 살펴보면 1차 항결핵제를 사용한 경우는 평균 0.29개(± 0.49), 2차 항결핵제는 2.56개(± 1.74), HR과 2차 항결핵제는 2.00개(± 1.41)였다. 일반 항균제만을 사용한 경우

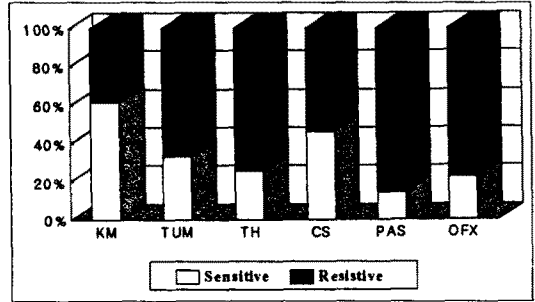


Fig. 2. Susceptibility test for second line anti-Tb drugs

는 모든 항결핵제에 대해 내성을 보였고, imipenem과 amikacin에 감수성이 있었으며 나머지 항균제에 대한 감수성검사는 시행하지 않았었다(Table 4).

임상경과의 판단을 위하여 호전군과 악화군으로 나누었다. 호전군은 최소 6개월이상 연속적으로 객담에서 도말과 배양검사 음성이면서 동시에 방사선사진 추적시 호전되거나 변화가 없는 경우로 하였고, 악화군은 객담 도말과 배양검사서 균음전이 되지 않거나 혹은 방사선소견상 악화되는 경우로 정의하였다. 호전군은 12명(44.4%)으로 모두 지속적인 균음전소견을 보였고, 이 중 11명은 방사선사진상 호전을 보였고 1명은 변화가 없었다. 악화군은 15명(55.6%)으로 이 중 10명은 지속적 혹은 간헐적으로 객담배양검사 양성인 경우였고, 4명은 객담배양은 음성으로 전환되었으나 방사선사진상 지속적인 악화소견을 보인 경우였으며, 1명은 균음전여부를 알 수 없으나 방사선사진상 악화를 보인 경우였다. 치료하였던 21명 중 11명은 호전, 10명은 악화되었다. 치료하지 않은 6명(22.2%)은 단지 1명만 호전되었고, 나머지 5명은 1년이상 걸친 경과관찰시 방사선사진은 모두 악화되었고, 이 중 3명은 계속 균배양 양성이 지속되었으며, 1명은 2년이상 균음전상태였고, 1명은 균음전여부를 알 수 없었다.

임상경과에 영향을 미치는 요인들을 분석하였을 때, 먼저 사용된 감수성 약제 수가 3제이상인 경우 7명 중 5명이 호전되고 2명이 악화된데 반해, 3제미만인

Table 4. Treatment regimens

	No of patients(%)	No of administered sensitive drugs
HRE(Z)	7(25.9%)	0.29 ± 0.49
2° anti-Tb	9(33.3%)	2.56 ± 1.74
HR+2° anti-Tb	2(7.4%)	2.00 ± 1.41
REZ	1(3.7%)	3
2° anti-Tb+antibiotics #	1(3.7%)	1
Antibiotics*	1(3.7%)	
Total	27(100%)	

clarithromycin & levofloxacin & amoxicilline & amikacin

*imipenem & amikacin & clarithromycin & doxycycline

H : INH R : RMP E : EMB Z : PZA

Table 5. Factors affecting clinical outcome

Factors	Improved	Aggravated	Total
No of used sensitive drugs			
sen. drugs ≥ 3	5	2	7
sen. drugs < 3	6	8	14
no treatment	1	5	6
			(p=0.051)
Presence of cavity			
cavity(+)	4	12	16
cavity(-)	8	3	11
			(p=0.022)

경우 14명 중 6명이 호전되고 8명이 악화되었고, 치료하지 않은 6명은 1명만 호전되고 5명이 악화되어, 사용된 감수성 약제 수가 3제이상인 경우 치료반응이 좋은 경향을 보였다(p=0.051). 그리고 공동이 없는 경우는 11명중 8명이 호전되고 3명이 악화되는데 비해, 공동이 있는 16명은 4명만이 호전되고 12명이 악화되어 유의한 차이를 보였다(p=0.022). 각군에 3명씩의 치료하지 않은 경우가 포함되어 있었다(Table 5). 공동이 있는 16명만을 따로 분석하였을 때, 사용된 감수성약제수가 3제이상인 경우는 5명 중 3명이 호전되고 2명이 악화되었고, 3제미만인 경우는

8명 중 1명만이 호전되고 7명이 악화되었으며, 치료하지 않은 3명은 모두 악화되어, 공동이 있는 경우에도 사용된 감수성약제수가 3제이상인 경우가 유의하게 좋은 결과를 보였다(p=0.045) (Table 6).

호전군 12명 중 5명은 98년 8월까지 투약을 계속하고 있었고, 7명은 치료를 종결한 상태였으나, 28개월간 추적관찰하고 있는 1명에서 계속 균음전상태를 유지하고 있는 것을 제외하면 치료완결 후 1년이 경과하지 않았거나 경과추적이 안된 상태여서 재발정도를 추정하기는 힘들었다.

Table 6. Outcome of cavitory lesions

	Improved	Aggravated	Total
Sen. drugs \geq 3	3	2	5
Sen. drugs $<$ 3	1	7	8
No treatment	0	3	3
			16

(p=0.045)

8. 선행 폐질환이 없는 환자군의 특징

선행 폐질환의 병력이 없는 7명(25.9%)을 따로 분석하였을 때, 이들의 평균연령은 61.8세(\pm 10.0)로 선행 폐질환이 있는 환자군의 평균연령 48.0세(\pm 10.7)보다 10세이상 높았다. 4명에서 전신질환이 동반되어 있었는데 2명은 당뇨병, 2명은 악성종양으로 수술 후 방사선치료 혹은 항암화학요법후 관찰 중인 경우였다. 방사선사진상 1명에서만 공동이 있었고 나머지 6명은 공통적으로 0.5 cm이하의 작은 다발성 폐결절이 있고, 이와 동반되어 3명은 다발성 경화, 2명은 다병소성 기관지확장증, 1명은 간질성 폐침윤소견을 보였다.

고 찰

비결핵항산균은 1885년 처음으로 인체 가검물로부터 분리되었으나, 1950년대 미국 일부지역을 중심으로 많은 수의 환자군들이 보고⁵⁻⁷되면서 비로소 인체병원균으로 널리 인식되기 시작하였다. 이후 계속 증가추세였으나 정확한 빈도는 알려지지 않고 있다가, 1980년대 초 미국에서 전국적인 실태조사가 실시되어 미국 전체에서 인체 가검물로부터 분리되는 항산균의 약 1/3정도는 비결핵항산균에 의한 것이며 그 중 *M. avium* complex 61%, *M. fortuitum* 19%, *M. kansasii* 10% 순이라고 보고하였다⁸. 이후 91년부터 92년에 실시된 CDC(Centers for Disease Control)조사에서는 미국에서 분리되는 항산균 중 결핵균이 차지하는 비율은 26% 뿐으로 나머지는 비결핵항산

균이며, *M. avium* complex만의 빈도가 결핵균을 초과할 정도로 증가하였다고 하였다⁹. 1985년 이후 미국내의 결핵균의 분리빈도가 AIDS의 확산으로 인해 증가추세를 감안한다면, 불과 수년동안의 비결핵항산균의 증가는 가히 주목할만 하다. 그러나 이 두 연구에서는 실제 질환을 초래한 경우가 어느 정도 인지는 정확히 알 수 없다. 1987년 미국의 비결핵항산균에 대한 역학조사보고에 따르면, 추정되는 미국내 연간 유병률은 인구 100,000명당 1.8명정도이고 균종은 *M. avium* complex가 61.7%, *M. kansasii*가 23.8%, *M. fortuitum*이 4.6% 순이라고 하였다¹⁰. 우리나라에서는 1981년 *M. avium* complex에 의한 폐질환의 첫 증례보고²가 있는 후 그 빈도가 점차 증가하고 있다. 95년 전국 실태조사에서는 90년 이후에 확인된 비결핵항산균이 전체의 84.2%를 차지할 정도로 현저한 증가 경향을 보인다고 하였다³. 본 연구에서도 95년이후의 증례가 74.1%로 최근 증가 경향을 뚜렷이 보였다.

비결핵항산균은 토양이나 자연수 등 환경중에 널리 분포하고 있고, 결핵균에 비해 병원성이 약하므로, 인체 가검물로부터 분리되어도 단순한 오염이나 균서와의 감별이 어려워 실제 질환의 진단이 쉽지 않다. 이 때문에 각각의 연구들마다 질환의 진단기준이 일치하지 않았고, 그로 인해 임상상과 치료반응, 예후에도 큰 차이를 보이는 경우가 많았다. 이의 극복을 위해 미국 흉부학회에서는 90년 비결핵항산균증의 진단과 치료에 대한 첫 번째 기준¹¹을 제시하였다. 하지만 그 이후 급격한 증례의 증가로 인한 경험축적과 새로운 치료약제의 임상시험 결과들이 보고됨에 따라 그 진단과 치료에 많은 변화가 있었고, 그로 인해 97년에는 개정된 미국 흉부학회 기준이 발표¹²되었다. 본 연구에서는 조직검사를 통해 균의 병원성을 증명한 경우는 3명뿐이었고 나머지는 객담검체에서 ATS 진단기준에 적합한 경우였다.

환자들의 연령은 결핵에 비해 고령이었고, 특히 선행 폐질환이 없는 환자군은 선행 폐질환이 있는 환자군에 비해 10세이상 높아 기존의 보고들^{14,15}과 일치하

였다. 진단 당시 증상은 비특이적이었고, 체중감소와 발열과 같은 전신증상의 동반은 각각 14.8%, 11.1%로 결핵에 비해 드물었다. 흡연력은 33.3%로 흡연자에 많다는 기존의 연구에 비해 낮았다.

비결핵항산균에 의한 호흡기 질환은 만성폐쇄성폐질환, 기관지확장증, 치유된 폐결핵, 폐섬유화증, 진폐증, 낭성섬유증등의 기존 폐질환이 있는 환자에서 호발하고, 당뇨병, 악성종양, 장기간의 부신피질호르몬의 사용등의 면역억제치료도 위험요인이 된다고 알려져 있다. 후천성 면역결핍증후군과 다른 원인에 의한 면역결핍(장기이식, 백혈병 등)에서는 파종성 질환을 잘 일으킨다. 본 연구에서는 20명(74.1%)이 선행 폐질환을 가지고 있어 외국의 보고^{10,14,15}와 비슷하나, 이 중 19명(70.4%)에서 폐결핵의 과거력이 있어 외국에서 폐결핵과의 연관성을 20%내외로 보고^{10,12,13}하는데 비해 현저히 높음을 알 수 있고, 이전 우리나라 보고에서 100%¹, 71.5%³였던 것과는 비슷했다. 임상적, 방사선학적, 조직학적으로 폐결핵과의 감별이 불가능하고 비결핵항산균을 반복 동정하는 것이 유일한 진단법이므로, 우리나라에서는 초기진단에 있어 결핵의 발병이나 재발과의 감별이 어려운 경우가 대부분이다. 실제 본 연구에서도 대부분의 환자들이 객담 도말이나 배양검사서 항산균이 확인되면 결핵 연구원의 동정 결과가 나올 때까지 폐결핵으로 생각하여 1차 항결핵제를 투여 받고 있었다. 위험요인이 된다고 알려진 전신질환은 6명(22.2%)에서 있었는데 이 중 4명은 선행 폐질환이 없는 경우였다. 따라서 27명 중 24명(88.9%)에서 한가지이상의 위험요인을 갖고 있었다.

방사선 사진 추적시 특징적 소견은 3명을 제외한 대부분의 환자에서 수개월간의 사진들만으로는 현저한 변화를 인지하기 어려웠고, 1년이상에 걸쳐 서서히 변화하는 양상을 보이므로 결핵보다는 훨씬 오랜기간에 걸친 경과관찰을 요하였다. 또한, 초기에 방사선 사진상 과거와 비교해 현저한 변화가 없는 경우, 동정된 균이 단순히 오염이나 균서로 간주되기 쉬우나 이 경우도 질환의 가능성이 있으므로 반드시 지속적인 경

과관찰이 필요하다.

폐 비결핵항산균증의 원인균종에 대한 보고는 지역마다 상당한 차이가 있다. 미국의 경우 *M. avium* complex가 60% 정도로 가장 많고 다음이 *M. kansasii*, rapid grower의 순이며 미국내에서도 지역에 따라 차이를 보인다¹⁰. 영국은 *M. xenopi*가 두 번째로 흔한균이다. 95년 우리나라 전국 실태조사³에서는 158예 중 *M. avium* complex 65.2%, *M. fortuitum* 12.7%, *M. chelonae* 9.5%, *M. goodii* 4.4%순으로 우리나라에서 *M. kansasii*가 거의 없는 것을 제외하면 미국과 유사한 양상을 보인다. 하지만, 이 조사에는 객담배양 1회만 양성인 경우가 39.2%나 되어 실제 질환을 초래하지 않은 경우도 다수 포함되어 있을 것으로 생각되므로 정확한 비율이라고 보기는 어렵다. 본 연구에서는 27명 중 단지 8명(29.6%)에서만 균종이 증명되었고, 나머지는 균종의 동정이 되지 않고 단지 배양결과가 비결핵항산균이라고만 보고된 경우였다. 항결핵제에 대한 감수성검사 결과는 1, 2차 항결핵제에 공히 높은 내성율을 보였고, 단지 KM에 대해서만 50%이하의 내성율을 나타내었으나 SM에 높은 내성을 보이는 것으로 미루어 보아 치료적 의의는 크지 않을 것으로 생각되며, 이와 같은 내성율은 과거 우리나라의 보고^{3,4}에 비해서도 상당히 높은 비율이었다.

치료에 있어서는 최근 주목할만한 많은 변화가 있다. *M. kansasii*를 제외하면 대부분의 균이 전통적인 항결핵제에 높은 내성율을 보여 치료성적이 나쁘고 재발률도 높았었다. 수술을 시행한 경우 좋은 성적이 보고^{16,17}되기도 했다. 90년이후 후천성 면역결핍증후군환자의 파종성질환에 clarithromycin으로 대표되는 새로운 매크로라이드가 시도되어 효과가 입증^{18,19}되었고 이후 후천성 면역결핍증후군이 아닌 비결핵항산균증환자에서도 좋은 성적이 보고²⁰⁻²²되는 한편, rifabutin이 *M. avium* complex 치료에 있어 rifampin에 비해 더 효과적이라는 보고²³가 나오면서, 이 두 약제를 중심으로 한 새로운 치료처방이 제안되었다. 97년 미국 흉부학회 치료지침에 따르면 *M.*

avium complex의 경우는 clarithromycin 혹은 azithromycin, rifampin 혹은 rifabutin, EMB의 3제 혹은 SM을 포함하는 4제 병합요법이 권장되며, 이 중 clarithromycin이 치료에 있어 가장 중심이 되는 약제로 인정받고 있다. 치료기간은 균음전 후 최소 12개월정도 유지하는 것이 일반적인 견해이다. *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*가 90% 이상을 차지하는 rapid grower에 의한 폐질환은 항결핵제에 듣지 않고 일반 항균제에 감수성이 있으며, 균종에 따라 혹은 같은 균종내에서도 감수성약제의 많은 차이를 보이므로, 반드시 처음부터 amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, sulfonamide를 포함하는 일반 항균제에 대한 감수성검사를 시행한 후 감수성 약제 2-3제를 병합하여 6 내지 12개월 치료하도록 권유하고 있다. *M. kansasii*는 예외적으로 전통적인 항결핵제에 치료반응이 좋은 균이므로 INH, RMP, EMB를 18개월 혹은 균음전 후 최소한 12개월 사용이 추천되고 있다¹. 그러나, 불행히도 *M. kansasii*는 우리나라에는 아직 질환을 일으킨 보고가 없고 95년 조사³에서도 동정된 균의 1.3%만을 차지하여 아주 드문 것으로 생각된다. 당연히 약제감수성검사와 과거 균종에 관계없이 항결핵제에 대해서만 일률적으로 실시하던 것은 더 이상 추천되지 않는다. 미국 흉부학회에서는 균종에 따라 각기 다른 약제와 원칙들을 권유하고 있다¹. 우리나라에는 *M. avium* complex와 rapid grower가 폐 비결핵항산균종의 주된 원인균으로 생각되므로 치료성적의 향상을 위해서는 기존의 항결핵제에만 의존한 감수성검사나 약물치료에는 신속한 변화가 있어야 할 것이다. 하지만, 미국의 기준을 우리나라에 처음부터 그대로 적용하는 데는 문제가 있을 것이며, 우리나라에서 분리되는 균종을 대상으로 한 우리나라자체의 기준이 시급히 필요하리라 생각된다. 본 연구에서 약물치료를 시행한 21명 중 19명이 항결핵제만을 사용해 새로운 약제를 시도한 경우는 2명 뿐이었다. 항균제만을 사용한 1명은 전신성 홍반성 루프스와 연관된 간질성 폐질환으로 장기간 부신 피질

호르몬을 복용하던 환자에서 급성 호흡부전의 형태로 발현된 경우로, 개흉 생검조직에서 *M. abscessus*가 동정되었고 모든 항결핵제에 내성을 보여 일반 항균제에 감수성검사를 실시하여 처방을 구성하였고 치료 후 호전되었던 경우였다. 2차 항결핵제와 항균제를 병합했던 1명도 치료 후 호전되었다. 치료한 21명 중 11명은 호전되고 10명은 악화되었다. 치료하지 않은 6명 중 5명은 감수성약제만으로는 적절한 처방구성이 불가능하고 방사선소견상 변화정도가 경미하여 경과 관찰만을 하였던 경우였고 1년이상에 걸친 경과관찰 시 서서히 악화되는 소견을 보였다. 초기 방사선사진상 변화정도가 경미하여 치료하지 않았던 경우에 결국 대부분이 악화되었으므로, 이런 경우 치료시기를 적절히 결정하는 것이 중요하며, 초기부터 적극적인 약물 치료를 시도하는 것도 고려되어야겠다. 임상경과에 영향을 미치는 요인들을 분석하였을 때 사용된 감수성 약제가 3제미만인 경우, 공동이 있는 경우가 치료반응이 유의하게 나빴으며, 공동이 있으면서 사용된 감수성약제가 3제미만이거나 혹은 치료하지 않은 경우는 11명 중 10명이 악화되어 극히 나쁜 예후를 보였다. 종합하면 27명 중 15명이 악화되었고, 약물치료를 6개월이상 받은 경우에도 약 반수에서 악화되어 기존 항결핵제만의 사용으로는 예후가 좋지 않음을 알 수 있다. 치료성적의 향상을 위해서는 균종에 따라 각기 다른 약제들이 적극적으로 시도되어야 할 것이고, 이를 위해서는 결핵연구원에서 모든 비결핵항산균종의 분리동정과 새로운 약제에 대한 감수성검사의 실시가 필수적이라 할 수 있다. 공동이 있으면서 감수성약제가 적은 경우 예후가 특히 나쁘므로 병변이 국소적이라면 수술이 고려될 수 있다.

폐 비결핵항산균증환자 중 일부는 선행 폐질환이 없는데 이들은 선행 폐질환이 있는 환자군과는 다른 임상적, 방사선학적 소견을 가진다. 더 고령이며 비흡연 여성에서 호발하고, 방사선사진상 공동이 드물고 경미한 병변만을 보이며, 수년에 걸쳐 서서히 진행되는 특징을 보인다고 하였다⁴. 과거에는 이들 중 대부분이 단순히 균서일 것이라고 생각했고 치료를 시작하기전

에 기관지청정등을 통해 균집락 수가 감소하거나 균음전이 되면 치료하지 않는 것으로 알려져 있었다¹¹. Lady Windermere syndrome¹⁵라고도 불렀던 선형 폐질환이 없는 환자군에서의 *M. avium* complex 폐질환은 우중엽과 좌설상엽에 호발하는데, 최근 고해상도 흉부단층촬영상 작은 다수의 결절성병변과 주위의 기관지확장증을 동반하는 공통적인 소견을 보임이 알려졌다^{24, 25}. 대부분은 수년(보통 5 내지 10년)에 걸쳐 아주 서서히 악화되며, 일부에서는 진행하여 호흡부전으로 사망하므로 초기부터 적극적인 약물치료를 권고하고 있다¹. Rapid grower에 의한 폐질환도 선형 폐질환이 없는 환자의 비율이 높은 것으로 알려져 있다¹². 본 연구에서 선형 폐질환이 없었던 경우는 7명(25.9%)으로 남자 4명, 여자 3명으로 여성우위는 없었다. 4명에서 위험인자로 알려진 전신질환을 갖고 있었다. 방사선소견상 공동은 1명에만 있었고 나머지는 공통적으로 작은 다발성 결절과 주위의 침윤을 보여 외국의 보고와 일치했다. 고위험군인 고령인구와 면역억제환자가 과거에 비해 크게 증가하고 있으므로 이들에 대한 관심과 연구도 필요하리라 생각된다.

이상으로 우리나라의 폐 비결핵항산균증은 최근 증가하고 있으며, 선형 폐질환이 있는 중년 이상의 환자에서 많이 발생하고, 선형 폐질환으로는 과거의 결핵병변이 압도적으로 많다. 기존의 항결핵제로는 치료반응이 좋지 않으므로 치료성적의 향상을 위해서는 새로운 치료약제를 중심으로 하는 약물치료가 적극 시도되어야 하겠으며, 이를 위해서는 결핵연구원에서의 균종의 분리와 이에 따른 약제감수성검사가 필수 요건이라 할 수 있다. 앞으로 많은 수의 환자를 대상으로 하는 임상연구를 통하여 우리나라 자체의 진단과 치료지침이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

폐 비결핵항산균증은 최근 빈도가 급증하고 있으며 이

에 따라 그 진단과 치료에 있어서 많은 변화와 발전이 이루어지고 있다. 최근의 증례 증가에도 불구하고 이에 대한 국내 임상연구는 매우 드문 실정이어서 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1990년 1월부터 1998년 8월까지 서울대병원에서 검사한 호흡기검체에서 비결핵항산균이 배양되었던 57예 중 1997년 개정된 미국 흉부학회 진단기준에 적합한 27예를 대상으로 임상상, 방사선소견, 치료 및 임상경과를 후향적으로 분석하였다.

결 과 :

남자 15명, 여자 12명이었고 평균연령은 51.5세였다. 20명(74.1%)에서 선형 폐질환이 있었고 이 중 19명(70.4%)은 폐결핵의 기왕력이 있었다. 방사선소견상 16명(59.2%)에서 공동이 있었고, 추적관찰시 대부분에서 1년이상에 걸쳐 서서히 변화하는 양상을 보였다. 항결핵제에 대한 감수성검사상 INH 100%, RMP 72.2%, EMB 81.5%, PZA 92.6%의 내성율을 보였고, 2차 항결핵제에 대해서도 평균 66.1%의 높은 내성율을 보였다. 약물치료는 21명(77.8%)에서 시행되었고 11명은 호전, 10명은 악화되었다. 치료하지 않은 6명(22.2%)은 1명만이 호전, 5명은 악화되었다. 임상경과에 영향을 미치는 요인을 분석하였을 때 공동이 있거나 사용된 감수성 약제수가 3제미만인 경우 치료반응이 유의하게 나빴다.

결 론 :

우리나라의 폐 비결핵항산균증은 최근 증가하고 있으며 선형 폐질환이 있는 중년 이상의 환자에서 많이 발생하고 선형 폐질환으로는 과거의 결핵병변이 압도적으로 많다. 기존의 항결핵제로는 치료성적이 좋지 않으므로 새로운 약제를 중심으로 하는 감수성검사와 이에 따른 치료약제의 변화가 시급히 필요하리라 생각된다. 또한, 앞으로 많은 수의 환자를 대상으로 하는 임상연구를 통하여 우리나라 자체의 진단과 치료지침이 세워져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: S1-25
2. 김상재, 홍영표, 김성진, 배길한, 진병원, 박종달. *M. avium-intracellulare* complex에 의한 폐항산균증 1예. 결핵 및 호흡기질환 1981;28(3): 121-4
3. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995; 42(3):277-94
4. 류우진, 안동일, 윤경자, 조정섭, 권동원, 김상재, 홍영표. 비결핵마이코 박테리움증의 임상 경험. 결핵 및 호흡기질환 1992;39(5):425-32
5. Timpe A, Runyon EH. The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease : a preliminary report. J Lab Clin Med 1954;44:202-9
6. Crow HE, King CT, Smith E, Corpe RF, Stergus I. A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum. Am Rev Tuberc 1957;75:199-222
7. Lewis AG, Lasche EM, Armstrong AL, Dunbar FP. A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli. Ann Intern Med 1960;53:273-85
8. Good RC, Snider DE Jr. Isolation of nontuberculous mycobacteria from the United States, 1980. J Infect Dis 1982;146(6):829-33
9. Ostroff S, Hutwagner L, Collin S. Mycobacterial species and drug resistance patterns reported by state laboratories-1992. 93rd American Society for Microbiology General Meeting, May 16, 1993, Atlanta, GA. 1993; Abstract U-9:170
10. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Am Rev Respir Dis 1987;135:1007-14
11. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990;142:940-53
12. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1993; 147:1271-8
13. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991;143:1381-5
14. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, Figueroa WG, Fish JE. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989;321(13):863-8
15. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern : The Lady Windermere syndrome. Chest 1992;101:1605-9
16. Corpe RF. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. Rev Infect Dis 1981;3:1064-7
17. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, Young G, Sealy WC. Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. Ann Thorac Surg 1983;35(6):597-604
18. Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, Meyohas MC, Berlie HC, Mercat A, et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patient with acquired immune deficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1991;144: 564-9
19. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, Heifets LB, Korwick JA, Elkin S, et al. Clarithromycin thera-

- py for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. *Ann Intern Med* 1994;121:905-11
20. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1335-41
21. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT, Onyi GO, et al. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex : the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1766-72
22. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP, and the clarithromycin study group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995;107:1035-40
23. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE Jr. Rifabutin (ansamycin LM 427) : a new ifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial disease. *Rev Infect Dis* 1987;9:519-30
24. Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex : evaluation with CT. *Radiology* 1993;187:23-6
25. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare* : a comparison of CT findings. *Radiology* 1995;194:413-7