

## 폐 및 경부 결핵에서 항결핵제에 의한 치료실패 원인분석<sup>†</sup>

대구가톨릭대학교 의과대학 임상병리과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>,  
대구가톨릭대학교 의과대학 의학통계학과학교실<sup>2</sup>, 경북대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>3</sup>

전창호, 이상채<sup>1</sup>, 현대성<sup>1</sup>, 최정윤<sup>1</sup>, 신임희<sup>2</sup>, 손진호<sup>3</sup>

= Abstract =

### Analysis of Treatment Failure for the Pulmonary and Neck Tuberculosis

Chang-Ho Jeon, Sang-Chae Lee<sup>1</sup>, Dae-Sung Hyun<sup>1</sup>,  
Jung-Yoon Choe<sup>1</sup>, Im-Hee Shin<sup>2</sup>, Jin-Ho Sohn<sup>3</sup>

Department of Clinical Pathology, Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Department of Bio-statistics<sup>2</sup>,  
School of Medicine, Catholic University of Daegu, Department of Otololaryngology<sup>3</sup>,  
School of Medicine, Kyungpook University

**Background :** There are only a few studies regarding the causes of treatment failure for tuberculosis. Therefore, this study aimed to determine the causes of intractable tuberculosis.

**Methods :** M. tuberculosis, differentiated MOTT (Mycobacterium Other Than Tuberculosis) were isolated, and the RFLP (Restriction fragments length polymorphisms) pattern was analyzed from 204 patients with pulmonary tuberculosis and 53 suffering from neck tuberculosis. The IL-1 $\beta$ , IL-12, \*1 IFN $\gamma$  and \*2 TNF $\alpha$  blood levels were measured. All patients were regularly followed for 18 months after treatment.

**Results :** There was no correlation between the RFLP patterns of M. tuberculosis treatment failure. From the 204 cases, 31.9% were intractable. The characteristics of patients with intractable tuberculosis were old age, being male and recurrent cases. The causes of treatment failure were identified as follows ; a decrease in the IL-12(59.4%) concentration, drug resistant strain(54.7%), irregular medication(15.4%), MOTT(6.2%) and a heavy infection(4.6%). The causes of all cases of intractable tuberculosis could be investigated. The IL-12 con-

<sup>†</sup>이 논문은 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

**Address for correspondence :**

Chang-Ho Jeon

Department. of Clinical Pathology, School of Medicine, Catholic University of Daegu  
3056-6, Daemyung 4 dong, Namku, Daegu, 705-718

Phone : 053-650-4144 Fax : 053-653-8672 E-mail : chjeon@cuth.cataegu.ac.kr

centration in the blood was significantly lower in the intractable cases, where it disclosed a maximum sensitivity(64.7%) and specificity(75.4%) at 165.0 pg/mL. Most of the 53 cases of neck node tuberculosis were treated successfully. Therefore, we were unable to analyze the cause of treatment failure.

**Conclusion :** A decrease in the blood IL-12 concentration and drug resistant strains were identified as the most significant causes of treatment failure for tuberculosis. In Korea, infection by clusters were prevalent, but no difference in the clinical course between clusters and non-clusters could be found. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 473-483)

**Key words :** M. tuberculosis, RFLP, Treatment failure, Intractable tuberculosis, IL-12.

## 서 론

폐결핵은 적절한 치료를 시행하면 대부분 완치될 수 있는 질환이나<sup>1,2</sup> 우리나라에서는 1980년까지 치료실패 환자가 누적되었고<sup>3</sup> 1980년 다제내성율이 전체내성 47.5%, 획득내성이 74.5%에 달하는 등 치료실패율이 극에 달하였다<sup>3,4</sup>. 그러나 1980년 rifampicin이 추가됨으로서 이론상으로는 치료에 실패하는 경우가 없게 되었으나, 불규칙 약물복용 및 조기 중단 등으로 인하여 치료에 실패하는 경우가 발생하였다<sup>1,2</sup>. 1995년 보건복지부 및 결핵협회의 조사에 의하면 전체내성 5.3%이고 획득내성은 17.9%로서 치료효율은 80%로 나타났다<sup>4,5</sup>.

그러나 만성 결핵균 배균자들의 치명율이 34.6%에 달하였고<sup>6</sup>, 또한 다약제내성균에 의한 감염 시 치료실패율이 15.4-31.4%에 이르고 있다<sup>7</sup>. 항결핵제에 의한 치료실패의 원인으로는 약제내성균, 환자의 규칙적인 약제 복용, 감염 결핵균 종의 차이, 환자의 면역상태 등 다각적인 요소가 복합적인 원인으로 작용하고 있다. 따라서 약물치료의 실패원인을 규명하기가 쉽지 않으며, 국내에서도 약제내성에 관한 연구, 내성결핵의 치료 등에 관하여 연구가 시행되었으나 치료가 되지 못한 환자들에 대한 종합적인 원인분석에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자들은 흉부 및 경부결핵환자들을 대상으로 항결핵제에 의한 치료실패 원인을 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1997년 10월부터 1999년 8월까지 대구가톨릭 의료원을 방문한 204명의 폐결핵환자와 53명의 경부결핵환자를 대상으로 하였다. 환자로부터 채취한 객담은 NALC-NaOH로 전처리 한 후 Löwenstein Jensen 배지에서 배양하였다. 경부임파선은 절제한 뒤 멸균 식염수에 넣어 임상병리과로 이송하여, 작은 조각으로 자른 다음, 자가 제조한 Middle brook 7H9에 넣어 배양하였다. 성장한 결핵균주를 대상으로 서울 임상병리 검사센터에 의뢰하여 인형결핵균과 비인형결핵균의 감별하였고 항결핵제의 감수성 검사를 시행하였다. 또한 항결핵제 치료전 환자들의 혈액을 채취하여 Coulter EPICS 유세포 분석기(Beckman Coulter, Inc. California, USA)를 이용하여 T4 및 T8 임파구 측정하였고 BioSource사(BioSource International, Inc. California, USA)의 효소면역 측정시약을 사용하여 항결핵제 치료 전의 IL-1 $\beta$ (이하 검출한계 ; 1 pg/mL), IL-12(0.8 pg/mL), IFN $\gamma$ (4 pg/mL) 및 TNF $\alpha$ (0.115 pg/mL) 등의 혈중 농도를 측정하였다. 항결핵제 치료 후 1, 3, 9, 12 및 18개월에 따라 정기적인 경과관찰을 시행하면서 항결핵제의 규칙적인 복용여부를 점검하고 완치유무를 판정하였다.

환자들의 임상조건 및 검사성적을 참고하여 1) isoniazid(이하 INH) 및 1개 이상의 항균제에 내성을 보이는 다약제내성균에 의한 감염, 2) 중증폐감염, 속립성 결핵 및 결핵성 뇌막염 동반 등의 중감염,

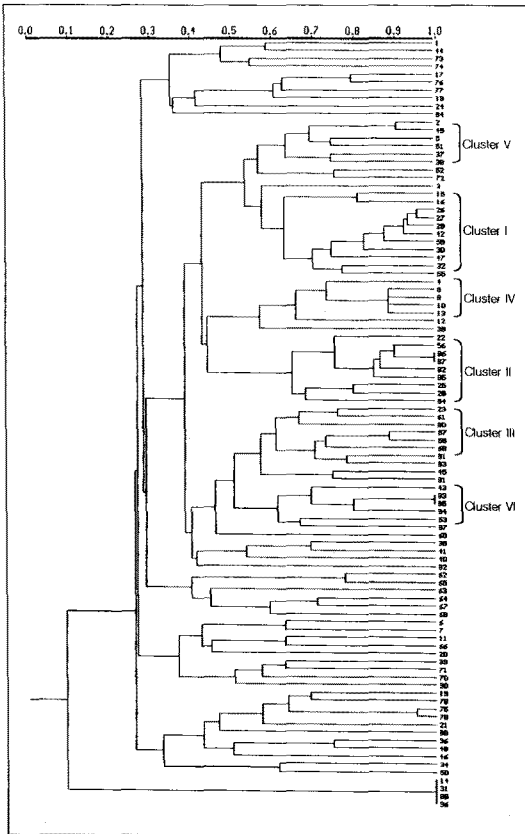


Fig. 1. Dendrogram of IS 6110 RFLP patterns of 94 *M. tuberculosis* isolated from the patients of Daegu area.

3) 18개월 이상 결핵치료를 하였지만 임상증상이 호전되지 않거나, 방사선 소견 및 세균 검사에서 양성소견을 보일 때 4) 가족력, 재발, 불규칙 치료력 및 약제내성균 중 2가지 이상 양성일 때 난치성 결핵으로 분류하였다.

결핵균의 restriction fragments length polymorphism(이하 RFLP)의 분석은 균집락에서 충분한량의 균을 채취하여 1배 TE 완충액(pH 8.0)에 부유시킨 다음 DNA를 추출하였고, DNA fluorometer(Hoefer Scientific Instruments, San Francisco, USA)로 측정하여, 50ug/ml 정도의 DNA농도가 되도록 DNA를 용출하였다. DNA 1 ug을 취하여 *Pvu* 효

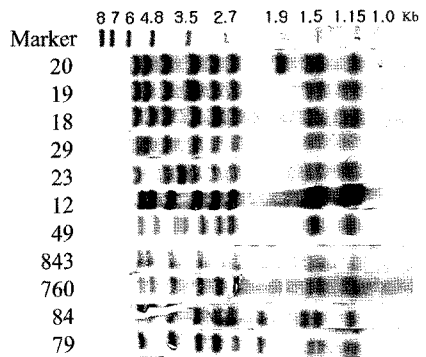


Fig. 2. The RFLP patterns of the most frequent cluster of *M. tuberculosis* in Korea.

Fig. 2. The RFLP patterns of the most frequent cluster of *M. tuberculosis* in Korea.

소로 절단한 뒤 0.8% agarose에서 전기영동을 실시하였다. 전기영동이 끝난 gel은 모세관법에 의하여 양전하 nylon막으로 DNA를 이동하였다. Southern blot은 Digoxigenin을 부착시킨 IS6110 탐식자를 이용하여 실시하였다. 결핵균의 제한효소 절단양상은 0,1로 도식화한 뒤, NTSYS-pc 1.80 (Kewill Logistics, USA)으로 분석하여 결핵균간의 상동성과 특정균의 유행여부를 관찰하였다<sup>8</sup>.

각 검사항목들의 유의성 검정은 SAS 6.12판을 사용하였고 IL-12농도의 ROC curve 분석은 S plus 4.5판을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 결핵균의 RFLP 양상에 의한 난치성 여부

환자에서 배양된 94주의 결핵균을 대상으로 RFLP 양상을 관찰한 다음 dendrogram을 작성하여 주요 균주군을 표기하였으며(Fig. 1), 가장 빈번히 나타난 제1형 균주군의 RFLP 양상을 나타내었다(Fig. 2). 94주의 결핵균 중 60주(63.8%)가 균주군에, 34주(36.2%)는 비균주군에 속하였다(표 1). 균주군 및 비균주군에 따른 주요 항결핵제에 대한 내성율(표 1),

**Table 1.** Classification of *M. tuberculosis* RFLP patterns and resistance to the major anti-mycobacterial agents

Classification	Number(%)	% Resistant			
		INH	RFP	EMB	KM
Cluster	60(63.8)	38.3	28.3	15.0	3.3
I	11(11.7)	27.2	27.2	0.0	9.1
II	9(9.6)	44.4	22.2	0.0	0.0
III	8(8.5)	37.5	12.5	25.0	0.0
IV	6(6.3)	50.0	16.7	33.3	0.0
V	6(6.3)	50.0	50.0	0.0	0.0
VI	4(4.3)	50.0	50.0	50.0	0.0
Minor I-VI	16(17.0)	31.3	28.3	15.0	3.3
Non cluster	34(36.2)	32.4	20.6	11.8	8.8
Total	94	36.1	25.5	13.8	5.3

**Table 2.** Comparison of risk factors between clustered and non-clustered group

	Clustered	Non-clustered
Number	60(63.8%)	34(36.2%)
Average age	47 ± 19	43 ± 20
Male (N=39)	25(54.7%)	14(45.7%)
Female (N=33)	21(63.6%)	12(36.4%)
Residence		
Urban (N=46)	32(69.6%)	14(30.4%)
Country (N=19)	11(57.9%)	8(42.1%)
TB infection		
Initial (N=45)	29(64.4%)	16(35.6%)
Reactivated(N=19)	13(68.4%)	6(31.6%)

인구동태학적인 특성 및 재발율(표 2) 등에 대하여 관찰하였으나 임상적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

## 2. 완치된 환자와 난치성 환자의 특성비교

총 204례의 환자들 중 139례(68.1%)는 완치되었으나 65례(31.9%)는 임상적으로 호전되지 않거나 18

개월 이상의 치료기간이 요구되었다. 난치성에 속한 군은 평균연령이 비교적 높고, 남자들이 많은 특성을 보였다. 완치군과 비교하여 재발 예(69%)가 많았으며, 약제내성균(62%)에 의한 감염이 빈번하였고, 혈중 IL-12의 농도가 낮게 측정되었으며, 비인형 결핵균에 의한 감염과 불규칙한 항결핵제 복용습관 등이 관찰되었다(표 3).

## 3. 난치 원인 분석

난치성으로 분류된 65례의 난치원인을 분석하였다(표 4). 난치의 원인으로 재발이 가장 많은 예(69%)를 차지하였는데, 재발예 중 64.4%가 내성균에 의한 감염 및 혈중 IL-12 농도 감소로 나타났다. 따라서 혈중 IL-12의 농도저하(59.4%), 다제내성균에 의한 감염(54.7%) 등이 주요한 난치 원인으로 간주되었으며, 불규칙한 항결핵제 복용(15.4%), 비인형 결핵균에 의한 감염(6.2%), 중감염(4.6%) 등의 원인을 관찰할 수 있었다. 따라서 65명의 환자들의 난치원인을 모두 추정할 수 있었다.

**Table 3.** Comparison of risk factors between cured and intractable tuberculosis

	Cured tuberculosis	Intractable tuberculosis
Number	139(68.1%)	65(31.9%)
Age	45.5 ± 20.4	50.9 ± 18.1
M:F ratio	1.10:1	2.61:1
Reactivation(%)	16.2	69.2
Lung lesion(MA or FA)(%)	41.3	65.3
Resistance to INH(%)	5.4 (N=73)	61.9 (N=42)
Resistance to RFP(%)	1.4 (N=73)	45.2 (N=42)
Presence of family history(%)	11.3	21.3
Cases of irregular medication	0	10
Cases of MOTT infectin	0	4
T4/T8 ratio	1.96 ± 0.66 (N=102)	1.57 ± 1.67 (N=41)
IL-12 (pg/mL)	282.1 ± 137.8 (N=80)	179.4 ± 129.6 (N=37)
IL-1β (pg/mL)	2.2 ± 2.0 (N=80)	3.1 ± 2.8 (N=37)
IFNγ (pg/mL)	2.8 ± 1.6 (N=80)	2.4 ± 1.4 (N=37)
TNFα (pg/mL)	1.6 ± 1.4 (N=80)	1.3 ± 0.8 (N=37)

**Table 4.** Analysis of causative factors for the 65 intractable tuberculosis

Reactivation	69.2% (100%)
with resistance	(28.9)
with resistance and heavy infection	(2.2)
with resistance and decrease of IL-12	(4.4)
with decrease of IL-12	(26.7)
with decrease of IL-12 and heavy infection	(2.2)
with heavy infection	(6.7)
with irregular medication	(4.4)
with MOTT infection	(2.2)
only	(22.2)
Decrease of blood IL-12(<165pg/mL)	59.4%
Multi drug Resistance	54.7%
Irregular medication	15.4%
MOTT infection	6.2%
Heavy infection	4.6%
Unknown	0.0%

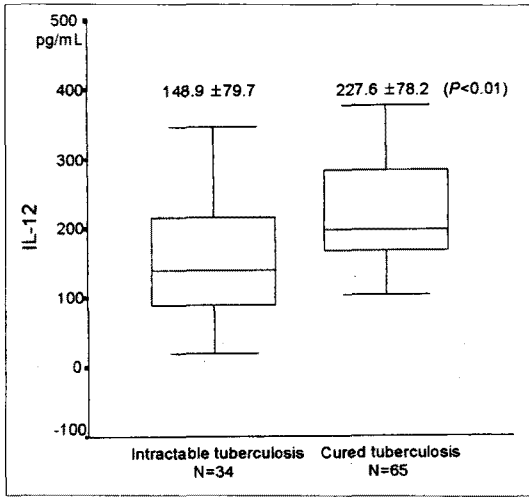


Fig. 3. Boxplots of blood IL-12 concentration in the patients with tuberculosis.

#### 4. IL-12 측정의 진단적 의의

결핵환자들의 면역상태를 측정하기 위하여 T4 및 T8 임파구, IL-1 $\beta$ , IL-12, IFN $\gamma$  및 TNF $\alpha$  등의 검사 결과, IL-12만이 두 군간에 의미 있는 차이를 보였다. 혈중 IL-12 농도가 400 pg/mL 이상인 환자들을 제외한 다음 관찰한 두 군의 평균은 완치군 227.6  $\pm$  78.2 pg/mL, 난치군 148.9  $\pm$  79.7 pg/mL로서, 등분산 T 검정 결과 완치군에 비하여 난치군이 유의 ( $p < 0.01$ )하게 낮았다(Fig. 3). IL-12의 진단적 의의를 파악하기 위하여 S plus를 이용하여 ROC(Receiver operating characteristics) 곡선을 구하였으며 165 pg/mL에서 최대민감도 64.7% 및 최대 특이도 75.4%를 각각 얻었다(Fig. 4).

#### 5. 난치성 환자들의 임상경과

65명의 난치성 환자들 중 13명은 임상적으로 호전되지 못하였고 5명이 결핵으로 사망하여 총 204명의 환자 중 18명(8.8%)의 치료실패율을 관찰하였다.

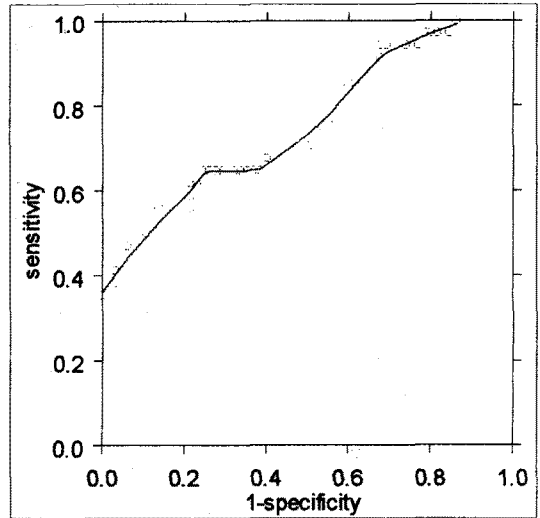


Fig. 4. ROC curve for blood IL-12 as a discriminative test between cured and intractable tuberculosis. It shows maximal sensitivity(0.647) and specificity(0.754) at 165 pg/mL.

9례는 완치판정을 받았으며, 9례에서는 아직 치료중에 있다. 나머지 27례는 정기적인 경과관찰을 더 이상 지속할 수 없었다.

#### 6. 임파성 결핵환자들의 임상경과

총 53명의 환자들을 대상으로 치료 후 경과 관찰을 시행하여 51명이 완치되었고 2례에서는 재발되었다. 재발된 예 중 1례는 분리한 균주가 INH 및 Rifampicin에 내성을 보였으며, 1례는 특이소견을 관찰할 수 없었다. 53명중 27명을 대상으로 Middle Brook 7H9을 이용한 결핵균 배양을 시행하여, 13주의 결핵균이 배양되었으며 모두 인형결핵균으로 동정되었다(표 5).

### 고찰

결핵의 치료실패 및 재발의 원인으로 환자들의 비순응

**Table 5.** Bacteriologic and clinical characteristics of patients with lymph node tuberculosis

Number	53
Age	35.1 ± 21.1
M : F ratio	0.44:1
Number of cured cases	51 (96.2%)
Number of intractable cases	2 (3.8%)
Number of cultured cases	13
Number of M.tuberculosis	13
Resistance to INH and RFP	7.7%
T4/T8 ratio (N=19)	1.96 ± 0.79
IL-12 (N=19)	266.7 ± 139.4 pg/mL
IL-1 $\beta$ (N=19)	1.43 ± 1.26 pg/mL
IFN $\gamma$ (N=19)	2.31 ± 0.80.6 pg/mL
TNF $\alpha$ (N=19)	1.07 ± 0.76 pg/mL

이 가장 주요한 원인으로 알려져 있다<sup>1,9</sup>. 치료에 실패한 환자들은 65.4% 정도가 사망하거나 환자가 중도 포기하게 된다<sup>6</sup>. 따라서 비순응 환자들의 치료를 위하여 뉴욕에서는 환자의 항결핵제 복용을 직접 확인하면서 치료하는 방법을 도입하여 신환 발생을 및 약제내성균 발생을 각각 21% 및 39%나 감소시켰다고 하였다<sup>9,10</sup>. 본 연구에서도 초기 진단을 받고 약 30-40%의 환자들이 내원하지 않았는데, 전화문의를 통해 확인해 본 결과 이들 중 90%는 보건소를 이용하여 정기적 복용을 시행하였다. 하지만 이 경우 본원에서 실시한 약제 내성균 검사결과가 내성으로 나타나도 그 결과가 제대로 전달되지 못하여, 환자는 내성이 발현된 약을 복용하는 경우가 발견되었다. 또한 각 병원에서 항결핵제 감수성 검사를 잘 시행하지 않는 경우가 많았다. 약제 감수성 검사가 생체 내에서의 약물효과를 반영하지 못하므로 때로는 잘못된 결과를 보고할 수 있으나, 모든 환자를 대상으로 결핵균 배양을 실시하고 항결핵제 감수성 검사를 시행하는 것이 바람직할 것이다. 또한 보건소에서 치료를 계속하는 경우가 많으므로, 감수성 결과가 현재 환자를 치료하고 있는 주치의 및 환자에게 알려질 수 있는 보고 체계를 수립해야 할 것이다. 내성이 발현된 약제를 사용하는 경우

증상 및 병변이 호전될 수 있지만, 결핵균은 완전히 사멸되지 않고 잠복상태로 있다가 다시 재발할 수 있으며, 이때에는 결핵균이 잘 배양되지 않고 또한 약제에 내성을 나타내어 난치화 및 사망으로 이어질 수 있다.

하지만 약제감수성인 결핵균에 감염되었고, 항결핵제를 정기적으로 투약하고 있는 환자에서도 항결핵제에 의한 치료실패가 발생하므로, 치료실패의 원인을 다각적으로 파악하고자 본 연구를 실시하였다.

먼저 결핵균 자체에 의한 치료실패의 원인을 분석하기 위하여, 결핵균의 RFLP 양상을 분석하였고 이에 따른 난치성 여부를 관찰하였다. 94주의 결핵균을 대상으로 RFLP 양상을 분석한 결과 63.8%가 균주군에, 36.2%는 비균주군에 속하여 한국에는 균주군이 우세하게 나타났으나, 균주군 및 비균주군에 따른 주요 항결핵제 내성율, 인구동태학적인 특성 및 재발율 등은 유의한 차이를 보이지 않아 특정 내성균에 전파는 관찰할 수 없었다. 따라서 모든 결핵균을 대상으로 RFLP 검사를 시행할 필요는 없으며, 약제내성균이 발현될 경우 RFLP 검사를 시행하여 약제내성균의 전파경로를 확인해야 할 것이다. 실제 난치군에서 가족력이 있는 환자들이 21.3%를 차지하였는데 이들

중 60%가 약제내성균으로 나타나, 약제내성균에 의한 가족 간 감염이 난치를 유발하는 주요한 문제점으로 사료되었다.

난치성에 속한 환자들의 특성은 평균연령이 비교적 높고, 남자들에서 많이 관찰되었는데, 류 등도<sup>6</sup> 난치성 환자의 80%가 남자라고 하였다. 1996년 일본에서 연구된 난치성 결핵의 원인은 고령, 마른 체형, 과거력자, 약제내성균, 말초 단핵구에서 IL-10의 과다생산 등으로 보고하였다. 저자들의 연구에서는 재발, 혈중 IL-12의 농도 저하, 약제내성균, 가족력, 비인형결핵균 및 불규칙한 항결핵제 복용 등이 난치의 주요 원인으로 관찰되었다. 이 중 난치군에서의 혈중 IL-12 감소는 약제내성균과 함께 재발의 주요 원인으로 나타났다.

지금까지 국내에서 알려진 난치성의 원인으로 환자의 중도 탈락이 가장 많은 원인을 차지하였지만, 본 연구에서는 환자의 비순응 보다는 혈중 IL-12 농도 및 약제내성균이 난치의 주요 원인으로 밝혀졌다. 그리고 65명의 환자에서 난치원인을 모두 추정할 수 있었는데, 저자들의 연구와 국내외의 문헌고찰<sup>12-16</sup>에 의하면 혈중 IL-12 농도 차이는 이유 없이 치료가 되지 않았던 환자들에 대한 해답을 제시할 수 있을 것으로 사료되었다.

혈중 IL-12 농도측정이 난치성과 완치성 결핵을 구분할 수 있는 가능성을 평가하기 위하여 ROC 곡선을 구하였고 혈중농도 165 pg/mL에서 민감도 64.7% 및 특이도 75.4%를 나타내었다. Biosource사에서 제공한 혈중 IL-12의 정상범위는 65-154 pg/mL로 나타났으며, 국내 결핵환자에서 측정된 IL-12의 평균 혈중 농도는 194.5 pg/mL로 본 연구와 비슷한 수치를 나타내었다.

IL-12는 결핵감염에 대한 세포성 면역의 중추적 역할을 담당하는 cytokine으로 알려져 있다<sup>13-15</sup>. 결핵균이 감염되면 대식세포는 결핵균의 항원을 인식하여 IL-12를 분비함으로써 T 임파구를 활성화 시킨다. IL-12는 주로 TH 1 형의 cytokine 반응을 유발하여 IL-3, GM-CSF 및 IFN $\gamma$  등의 cytokine을 분비

하여 대식세포를 활성화시켜 대식세포내 세균을 죽이게 된다<sup>14,17</sup>. 또한 활성화된 대식세포는 TNF $\alpha$  및 IL-1 $\beta$ 를 분비<sup>18,19</sup> 하여 자가중식 반응을 일으켜 상피양 세포로 분화하게 하고 결국 다핵 거대세포로 발전한다. Law 등은<sup>18</sup> 폐결핵 환자의 기관지 세척액에서 IL-1 $\beta$  및 TNF $\alpha$ 가 정상인에 비하여 5-20배 정도 증가하였음을 보고하였고, 이들은 결핵의 초감염시균에 대한 방어작용에 중요한 역할을 담당하며, 결핵에 의한 육아종 형성과 전신증상을 일으키는데 주로 관여한다<sup>19</sup>. Actor 등<sup>16</sup>의 연구에서 결핵균 감염시 폐에서 육아종을 형성한 쥐에서는 혈중 IL-12가 증가되었고, 형성하지 못한 쥐에서는 IL-12가 증가되지 않았다. 또한 Cooper 등은<sup>14</sup> IL-12가 결핍된 쥐는 결핵감염시 선천성 및 후천적 IFN $\gamma$  분비가 일어나지 않으며, 지연성 과민반응 및 병소부 임파구 침윤이 크게 감소한다고 하였다. 이와 같이 IL-12는 결핵에 대한 세포성 면역의 중추역할을 담당하는 cytokine으로 알려져 있다. IFN $\gamma$ 는 IL-12에 의해 활성화된 CD4 임파구에 의하여 주로 분비된다<sup>20</sup>. IFN $\gamma$ 가 결핍된 쥐를 대상으로 연구한 결과 육아종 형성보다는 대식세포의 활성화에 주로 관여하여, TNF $\alpha$ 와 함께 세포내 결핵균의 성장을 억제하거나 사멸시킨다<sup>17,21</sup>. IFN $\gamma$ 는 활동성 결핵일 경우 혈중에서 증가하고 특히 발열, 식욕부진 및 권태 등의 증상이 있는 사람에서 IL-6와 함께 증가하며, 치료 중 혹은 치료 후에는 감소한다<sup>22</sup>.

본 연구에서 IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  및 IFN $\gamma$ 는 난치군과 완치군간의 차이가 나지 않는 것으로 측정되었는데, 실제 IL-1 $\beta$  및 TNF $\alpha$ 가 증가한 증례가 관찰되었으나, 평균 혈중농도가 너무 낮아 결핵균에 대한 세포성 면역반응을 평가하기에는 적합하지 않았다. 따라서 보다 많은 결핵환자를 대상으로 혈중 IL-12 농도를 측정하여 임상경과와 비교한다면 난치성 여부를 판정하는데 매우 유용한 검사로 사용될 수 있다. 또한 IL-12의 역할이 입증된다면 IL-12의 cytokine 치료<sup>23</sup>를 결합할 수 있어, 결핵의 치료실패를 방지할 수 있는 획기적인 계기가 될 것이다.

임파성 결핵환자들은 대부분 완치되어 난치군과의



유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 일반적으로 임파성 결핵은 여자에 호발하며, 성인에서는 *M. tuberculosis*가 가장 많은 원인균으로 작용한다고 하여<sup>24-26</sup> 본 연구와 일치하는 소견을 보였다. 박 등의<sup>24</sup> 연구에 의하면 373례의 결핵성 림프절염 환자에서 2.8%만이 재발하였으며, 환자들의 불규칙한 투약이 재발의 가장 많은 원인을 차지한다고 하였다. 따라서 성인에서는 임파성 결핵은 비인형 결핵균 및 약제내성균 등에 의한 감염이 아니면 항결핵제의 복용만 규칙적으로 실시하면 완치될 것으로 사료되었다.

저자들의 연구를 요약하면 결핵의 난치원인 분석에서 혈중 IL-12 농도 저하 및 약제 내성균에 의한 감염이 가장 주요한 원인으로 간주되었고, 그 외 불규칙한 약복용, 비인형 결핵균에 의한 감염 및 중감염 등의 순으로 나타났다. 한편 국내에서는 균주군에 의한 감염이 빈번하였으나 균주군 및 비균주군에 의한 약제 내성을 차이는 관찰할 수 없었다. 임파성 결핵은 주로 인형결핵균에 의하여 감염되었으며 대부분 완치되었다.

## 요 약

### 연구배경 :

항결핵제에 의한 치료실패의 원인으로 약제내성균, 환자의 규칙적인 약제 복용, 감염 결핵균 종의 차이, 환자의 면역상태 등이 복합적으로 작용한다. 이에 저자들은 흉부 및 경부결핵환자들은 대상으로 항결핵제에 의한 다각적인 치료실패 원인을 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

폐결핵환자 204명과 경부결핵환자 53명을 대상으로, 객담, 경부임파선 및 혈액을 채취하여 결핵균을 배양하고 면역상태를 측정하였다. 인형결핵균과 비인형결핵균의 감별, RFLP양상 분석 및 항결핵제 감수성검사 등을 시행하였고, IL-1 $\beta$ , IL-12, IFN $\gamma$  및 TNF $\alpha$  등의 혈중 농도를 측정하였다. 항결핵제 치료 후 18개월까지 정기적인 경과관찰을 시행하여 완치 유무를

결정하였다.

### 결 과 :

결핵균의 RFLP에 따른 결핵의 난치성 여부는 관찰할 수 없었다. 총 204례의 환자들 중 31.9% (65례)가 난치성으로 판정되었으며 난치균은 평균연령이 비교적 높고, 남자 및 재발 예가 많았다. 65례의 난치원인을 모두 추정할 수 있었으며, 혈중 IL-12 농도저하 (59.4%), 다제내성균(54.7%), 불규칙한 항결핵제 복용(15.4%), 비인형 결핵균(6.2%) 및 중감염(4.6%) 등의 원인을 관찰할 수 있었다. 완치군과 난치군의 혈중 IL-12의 평균 농도는  $227.6 \pm 78.2$  및  $148.9 \pm 79.7$  pg/mL로서 난치군이 유의( $p < 0.01$ )하게 낮았다. IL-12는 165.0 pg/mL에서 최대민감도 64.7% 및 최대특이도 75.4%를 나타내었다. 53명의 임파성 결핵환자들은 대부분 완치되어 난치원인을 분석할 수 없었다.

### 결 론 :

결핵의 난치원인 분석에서 혈중 IL-12 농도 저하 및 약제 내성균에 의한 감염이 가장 주요한 원인으로 간주되었고, 그 외 불규칙한 약복용, 비인형 결핵균에 의한 감염 및 중감염 등의 순으로 나타났다. 한편 국내에서는 균주군에 의한 감염이 빈번하였으나 균주군 및 비균주군에 의한 약제 내성을 차이는 관찰할 수 없었다.

## 참 고 문 헌

1. 오승준, 윤기현, 유지홍, 강홍모. 재치료 폐결핵환자의 임상적 세균학적 특성. 결핵 및 호흡기질환 1995;42(1):19-24.
2. 이원영. 결핵의 치료. 대한의학협회지 1993;36(3):242-7.
3. 홍영표. 결핵의 현황. 대한의학협회지 1993;36(3):236-41.
4. 홍영표. 난치성 다제내성 결핵. 대한의학협회지 1998;41(5):529-34.
5. 류우진. 한국의 결핵 실태. 결핵 및 호흡기질환

- 1999;46(3):301-10.
6. 류우진, 이은규, 권동원, 김상재, 홍영표, 김정배. 국가결핵관리 체계내의 난치성 결핵환자(만성 배균자)의 운명. 결핵 및 호흡기질환 1995;41(1): 11-8.
  7. 염호기, 송영수, 최수전, 이봉춘, 김동순. 다제내성 결핵의 치료 성적. 결핵 및 호흡기질환 1996; 43(6):862-70.
  8. 전창호, 이상채, 손진호, 안옥수. 대구지역에서 분리한 인형결핵균의 제한효소 처리양상의 분석. 대한임상병리학회지 1999;19(5):581-6.
  9. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Chest 1997;111:1168-73.
  10. Schluger N, Ciotoli C, Cohen D, Johnson H, Rom WN. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk for noncompliance. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1486-90.
  11. Kondo A, Sakatani M, Tsuchiya T, Ogata H, Fujiwara H, Hara H, et al. II. Multidisciplinary analysis of chronic excretors of Mycobacterium tuberculosis bacilli. Kekkaku 1996;71(1):25-9.
  12. Song CH, Kim HJ, Park JK, Lim JH, Kim UO, Kim JS, et al. Depressed interleukin-12, but not IL-18, production in response to a 30- or 32-kilodalton mycobacterial antigen in patients with active pulmonary tuberculosis. Infect Immun 2000;68(8):4477-84.
  13. Leal IS, Smedegard B, Andersen P, Appelberg R. Interleukin-6 and interleukin-12 participate in induction of a type 1 protective T-cell response during vaccination with a tuberculosis subunit vaccine. Infect Immun 1999;67(11):5747-54.
  14. Cooper AM, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Interleukin-12 is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with Mycobacterium tuberculosis. J Exp Med 1997;186(1):39-45.
  15. Ladel CH, Szalay G, Riedel D, Kaufmann SHE. Interleukin-12 secretion by Mycobacterium tuberculosis infected macrophages. Infect Immun 1997;65(5):1936-8.
  16. Actor JK, Leonard CD, Watson VE, Wells A, Jagannath C, Hunter Jr RL, et al. Cytokine mRNA expression and serum cortisol evaluation during murine lung inflammation induced by Mycobacterium tuberculosis. Comb Chem High throughput Screen 2000;3(4):343-51.
  17. Smith SM, Dockrell HM. Role of CD8 T cells in mycobacterial infections. Immunol Cell Biol 2000;78(4):325-33.
  18. Law K, Weiden M, Harkin T, Tchou-Wong K, Chi C, Rom WN. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153(2):799-804.
  19. Zhang Y, Rom WN. Regulation of the interleukin-1 beta gene by mycobacterial components and lipopolysaccharide is mediated by two nuclear factor-IL6 motifs. Mol Cell Biol 1993;13(6):3831-7.
  20. Sugawara I, Yamada H, Kazumi Y, Doi N, Otomo K, Aoki T, et al. Induction of granulomas in interferon-gamma gene-disrupted mice by avirulent but not by virulent strains of Mycobacterium tuberculosis. J Med Microbiol 1998;47(10):871-7.
  21. Sano C, Sato K, Shimizu T, Kajitani H, Kawauchi H, Tomioka H. The modulating effects of proinflammatory cytokines interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha, and immunoregulating cytokines IL-10 and transforming

- growth factor-beta., on anti-microbial activity of murine peritoneal macrophages against Mycobacterium avium-intracellulare complex. Clin Exp Immunol 1999;115:435-42.
22. Verbon A, Juffermans N, Van Deventer SJ, Speelman P, Van Deutekon H, Van Der Poll T. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis and after treatment. Clinical Exp Immunol 1999;115(1):110-3.
23. Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial infections. Adv Intern Med 2000;45:431-52.
24. 박혜정, 류현모, 신경철, 박종선, 정진홍, 이관호 등. 결핵성 림프절염 373예의 임상적 고찰. 결핵 및 호흡기질환 2000;48(5):730-9.
25. 조동일. 결핵성 경부 임파선염. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:957-63
26. 안철민, 유광하, 박광주, 김형중, 김성규, 이원영. 조직학적으로 증명된 결핵성 림프절염에 대한 임상적 고찰. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:767-74.
23. Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial