

## 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환자들의 임상적 특징

국립목포결핵병원, 한림대학교 의과대학 흉부외과학교실\*

김형수, 노광석, 공석준, 손말현, 김태운\*

= Abstract =

### The Clinical Characteristics of Initial Drug Resistance in MDR-TB Patients

**Hyung Soo Kim, M.D., Kwang Suk Rho, M.D., Suck Jun Kong, M.D.,  
Mal Hyeun Sohn, M.D., Tae Yoon Kim, M.D.\***

*National Mokpo Tuberculosis Hospital, Mokpo, Korea*

*\*Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Hallym University, College of Medicine, Korea*

**Background :** Multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB) in patients is mainly caused by acquired drug resistance. However, a small proportion of MDR-TB is caused by initial drug resistance(IDR), which may be somewhat different from acquired drug resistance. This study analyzed the clinical characteristics of IDR in MDR-TB patients to use the results as basic data in managing the disease.

**Methods :** A retrospective study of 30 IDR cases in MDR-TB patients from Jan. 1995 to Dec. 1998 was performed. In order to analyze the clinical characteristics, the age, sex, family history, duration of negative conversion, number of resistant drugs, treatment regimens, duration of treatment, extent of disease and cavitory lesion on the chest X-ray was examined. In order to analyze the level of improvement, the extent of the disease and cavitory lesion on the chest X-ray, tested by Wilcoxon signed rank sum test, and the disease free interval rate of 1-year and 4-year was examined using the Kaplan -Meier method.

**Results :** The mean age of the patients was 46.6 years and the sex ratio 1:1. Six(20%) patients had a family history. The mean negative conversion of the sputum AFB stain was 2.6 months. The number of resistant drugs was 7.6 and the number of used drugs 3.6. Twenty-three(67%) patients were treated for less than

---

Address for correspondence :

Hyung Soo Kim, M.D.

National Mokpo Tuberculosis Hospital,

45 Seokhyun Dong, Mokpo, 530-828 Korea

Phone : 061-280-1201 Fax : 061-283-2578 E-mail : cskhs99@hanmail.net

12months and 28(93%) patients were treated with first-line drugs. The extent of the disease and the cavitory lesion on the chest X-ray improved after treatment( $p<0.05$ ). Among 13 patients who were followed up for 22.6 months, 2(15%) patients relapsed and the disease free interval rate of 1-year and 4-year was 85%.

**Conclusion :** It is recommended that the duration of treatment of IDR in MDR-TB with first-line drugs be 9-12 months even if the extent of disease and cavitory lesion on the chest X-ray improves. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 409-415)

**Key words :** Initial drug resistance, Multidrug-resistant tuberculosis.

## 서 론

다제내성 폐결핵은 치료 실패율이 매우 높은 질환으로 치료는 대부분 재치료 처방을 하게 되는데 이러한 경우 18-24개월 간의 장기적인 치료를 필요로 하게 된다<sup>1-6</sup>. 따라서 환자들이 장기적으로 항결핵제를 복용하는데 어려움이 많이 생기고 치료의 연속성이 떨어져 난치성 폐결핵으로 이환 되는 경우가 많아지게 되고 이러한 환자들을 사회로부터 격리하는 것이 불가능하여 내성균 전염에 대한 우려가 높다. 국내의 경우 효과적인 국가결핵 관리사업의 결과로 X-선상 폐결핵 유병율이 1965년 5.1%에서 1995년 1.03%로, 균양성 폐결핵 유병율이 1965년 0.94%에서 1995년 0.22%로 감소하였다<sup>7-9</sup>. 그리고 다제내성 균주는 1985년 10.6%, 1990년 7.1%, 1995년 5.3%로 감소하고 있는 추세이지만, 본원에 내원하여 항결핵제에 대한 내성검사를 시행하였던 환자들 중 다제내성 균주의 발현율은 1990년 10%, 1995년 29%, 2000년 41%로 증가추세를 보이고 있다<sup>9-10</sup>. 이들의 경우 치료약제를 선택하는데 있어서 어려움이 있고, 또한 치료 효과도 60%이하로 불량하고 치료와 관련된 부작용이 흔히 동반되어 장기적인 치료를 받는 경우가 있다<sup>1-3</sup>. 그러나 이러한 환자들 중 이전에 폐결핵에 감염이 되지 않았던 환자들 중 일부분에서 초회 다제내성 폐결핵으로 진단이 되는 경우가 있는데 이러한 환자들은 임상양상이나 치료경과 등이 획득내성 환자들과는 차이가 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환

자들의 임상적인 특징을 조사하여 향후 이들에 대한 효과적인 치료에 지표로 삼고자 한다.

## 대상 및 방법

1995년 1월부터 1998년 12월까지 4년 동안 입원하여 항결핵제에 대한 내성검사 결과 INH와 RFP에 동시에 내성이 있는 초회내성으로 진단된 환자들 중 치료를 중단한 환자를 제외한 30명의 환자를 대상으로 하였다.

초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환자들의 임상적 특징을 조사하기 위하여 성별, 연령, 가족력, 균음전화 기간, 내성약제수, 치료약제와 흉부방사선상 National Tuberculosis Association(NTA) 분류를 이용한 병변의 정도 및 폐실질의 공동 유무와 치료기간 등을 조사하였다. 항결핵제의 약제 감수성은 Isoniazid(INH), Rifampicin(RFP), Ethambutol(EMB), Pyrazinamide(PZA), Streptomycin(SM), Para-aminosalicylic acid(PAS), Cycloserine(CS), Prothionamide(PTA), Ofloxacin(OFX), Kanamycin(KM)등 10개에 대하여 실시하였다.

통계적 분석은 NTA 분류를 이용한 병변의 정도 및 공동의 유무를 치료전과 치료 후의 차이에 대해 SPSS(ver. 7.5)를 이용하여 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon signed rank test)으로 분석하여 p값이 0.05미만일 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 하였고, 1년 및 4년 무병율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였다.

**Table 1.** The patients profiles.

Age(years)	Sex		Total(%)
	Male	Female	
<20		3	3 (10)
21-30	3	2	5 (16)
31-40	4	1	5 (16)
41-50	3		3 (10)
51-60	2	2	4 (13)
61-70	2	4	6 (20)
>71	1	3	4 (13)
Total	15	15	30 (100)
Family Hx	yes		6 (20)
	no		24 (80)
Time of negative conversion(Mo)			2.6 ± 1.1
Median follow up(Mo)			22.6 ± 10.5

The data are shown as mean ± SD.

Hx. : history, Mo. : month

**Table 2.** The extent of disease and cavitory lesion on the chest X-ray

		pre-Tx(%)	post-Tx(%)	p-value
NTA classification	minimal	4 (13)	12 (40)	<0.05
	moderate	15 (50)	13 (43)	
	far advance	11 (36)	5 (17)	
Cavitory lesion	yes	11 (37)	1 (3)	<0.05
	no	19 (63)	29 (97)	

Tx. : treatment

## 결 과

### 1. 환자의 특성

초회 다제내성 폐결핵으로 치료한 환자의 평균나이는 46.6 ± 20.5세였고, 연령별 분포는 거의 균등하였고, 남녀 비는 1:1이었다. 그리고 폐결핵 가족력이 있었던 경우는 6(20%)명이었다(Table 1).

치료전 흉부 방사선 검사상 병변의 정도는 NTA 분류상 경증 4(13%)명, 중등증 15(50%)명, 중증 11(36%)명이었고, 공동이 관찰된 경우는 11(37%)

명이었다. 그러나 치료 종결 후 흉부 방사선 검사상 병변의 정도는 경증 12(40%)명, 중등증 13(43%)명, 중증 5(17%)명이었고, 공동이 관찰된 경우는 1(3%)명으로 치료전과 치료 후 흉부 방사선 검사를 비교한 결과 병변이 호전된 것으로 관찰되었다(p < 0.05)(Table 2).

객담 검사에서 결핵균이 음전된 기간은 2.6 ± 1.1개월이었다. 총 13명의 환자가 평균 22.6 ± 10.5개월간 외래 추적관찰을 하였는데 이중 2(15%)명에서 치료 종결 후 10개월제와 13개월제 재발을 발견할 수 있

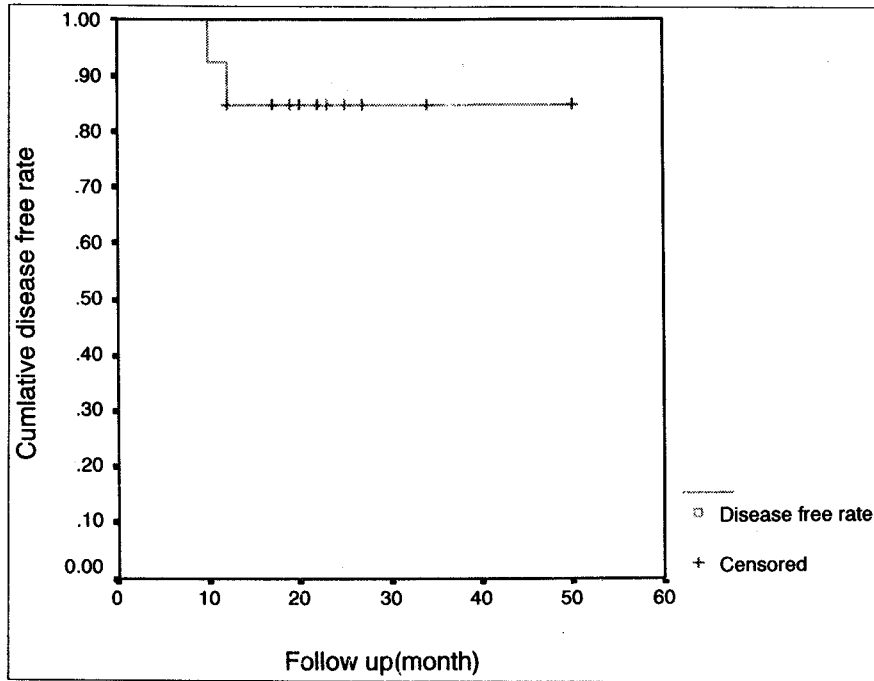


Fig. 1. Kaplan-Meier actuarial disease free interval curve

The mean disease free interval is 44 months. And the 1-year & 4-year disease free interval rate is 85%.

었다(Table 1). 그리고 Kaplan-Meier 방법을 이용한 평균 무병기간은 44개월이었고, 1년 및 4년 무병율은 85%였다(Fig. 1).

## 2. 항결핵제의 감수성 결과 및 치료약제

치료약제는 초기의 초치료 처방으로 결핵균이 음전되고, 흉부방사선 검사와 임상적으로 환자의 상태가 호전된 경우에는 초치료 처방을 그대로 유지하였고, 약제 감수성 결과를 확인한 후에 환자의 흉부방사선 검사와 임상적 증상이 악화된 경우에는 재치료 처방으로 치료하였다.

항결핵제의 감수성 검사상 내성약제의 개수는  $7.56 \pm 1.43$ 개였다. 그리고 사용한 약제의 개수는  $3.64 \pm 0.44$ 개였다. 이들 환자들 중 12개월 이하로 치료한 경우는 23(67%)명이었고, 초치료 처방으로 치료한

경우는 28(93%)명 이었다. 초치료 처방으로 18개월 이상 치료한 환자는 5명이었는데 이들의 경우 초기의 흉부방사선 검사에서 발견된 공동이 12개월 치료 후에도 존재하여 치료기간을 연장하였다. 재치료 처방으로 치료한 2명은 객담검사에서 결핵균이 음전되지 않았고 흉부방사선 검사 및 임상증상이 악화되어 각각 2개월과 5개월째에 재치료 처방으로 변경하여 치료하였다(Table 3).

## 고 찰

다제내성 폐결핵의 국내 유병율은 1995년에 시행한 전국결핵실태조사에 따르면 획득내성으로 인한 경우가 19.9%, 초회내성으로 인한 경우는 1.9%로 대부분 획득내성으로 발병한 경우이다<sup>7</sup>. 또한 다제내성 폐결핵의 치료는 최소한 4제 이상의 병합 요법으로 18

**Table 3.** The drugs resistance & Tx. profiles

Drugs resistance	Cases (%)	
HR + 2 others	1 ( 3)	
HR + 3 others	1 ( 3)	
HR + 4 others	4 (13)	
HR + 5 others	9 (30)	
HR + 6 others	6 (20)	
HR + 7 others	7 (23)	
HR + 8 others	2 ( 7)	
No. of resistant drugs	7.56 ± 1.43	
No. of used drugs	3.64 ± 0.44	
duration of Tx	≤12	23 (67)
	>12	7 (23)
regimen of Tx	HREZ(S)	28 (93)
	others*	2 ( 7)

The data are shown as mean ± SD

No. : number, Tx. : treatment

\* : second-line drugs

개월 이상 항결핵제를 투여해야 하고, 이러한 장기간의 요법으로 인하여 약제 부작용으로 인해 환자의 20%가 치료를 중단했다는 보고가 있다<sup>16</sup>. 그러나 초회내성으로 인한 다제내성 폐결핵의 경우 획득내성으로 인한 경우와 임상 양상이나 치료 등에 있어 차이가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 환자들의 성별 및 연령별 분포는 균등하게 관찰되었다. 그리고 가족력이 있었던 경우는 6(20%)명으로 대부분 다른 경로로 다제내성균에 감염이 된 것으로 생각된다. 따라서 보건소나 각 의료기관에서 치료하는 폐결핵 환자를 보다 철저히 관리하여 항결핵제에 대한 약제내성 발생을 억제하는데 노력을 하여야 할 것으로 생각된다.

객담에서 결핵균이 음전된 기간은 평균 2.6개월이었다. 고 등<sup>12</sup>은 다제내성 폐결핵 환자들의 균음전은 75-92%가 3-4개월 내에 이루어지며 6개월 이후에 균음전이 이루어지는 경우는 매우 적다고 보고하였다. 따라서 초회내성으로 인한 경우 획득내성인 경우와 비

교하여 균음전 기간이 짧은 것으로 생각된다. 흉부방사선 검사에서 치료전에 비해 NTA 분류상 병변의 정도는 호전되었고, 공동의 경우도 치료전 11(37%)명이었던 것이 치료종결 후 1(3%)명으로 관찰되었다. 약제 감수성 검사상 내성약제의 개수는 평균 7.6개였다. 국내의 경우 다제내성 폐결핵 치료 성공군의 약제내성 개수는 평균 3.8개였고, 흉부방사선 검사상 병변의 침범범위와 공동성 결핵의 경우 약제 내성율이 높았다<sup>11,13,14</sup>. 본 연구에서 약제내성율이 높고 공동성 병변임에도 불구하고 초회내성인 경우 치료에 잘 반응하는 것을 알 수 있었다.

Goble 등<sup>5</sup>은 INH와 RFP에 동시내성인 환자들 중 65%에서 초기에 균음전에 성공하였지만 재발을 포함하여 전체적인 치료 성공률은 56%였고 사망률은 25%였다고 보고하였다. 그리고 Mitchison 등<sup>15</sup>의 보고에 의하면 과거치료력이 없는 초치료 환자에서 다제내성 이외의 초회내성이 있는 경우에는 3제 이상 병합에 의한 단기 치료를 시행한 환자에서 감수성 환자의 100%가 객담에서 결핵균이 음전 되었고, INH/SM/INH+SM에 초회내성이 있었던 환자 321명 중 13명에서 치료가 실패하여 치료실패율은 4% 정도였다. 그러나 RFP에 내성이 있었던 11예 중 5예에서 치료에 실패하였고, 나머지 6예 중 3예에서 치료 종결 후 재발하였다. 그러나 국내에서 1994년 3개월동안 보건소에 신규 등록된 환자들을 대상으로 조사한 결과 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환자를 6HRZE(S)로 31명을 치료한 결과 11(35.5%)명이 치료에 실패하였고, 9HRE(S)로 치료한 2명은 모두 완치되었다고 보고하였다<sup>16</sup>. 또한 염 등<sup>17</sup>은 다제내성 폐결핵 환자 중 초회내성인 31명 중 2(6.5%)명에서 치료 후 재발을 관찰하였고, 12개월이하로 치료한 58명 중 4(6.8%)명에서 균음전에 실패하였고 7(12%)명에서 재발을 관찰하였다고 보고하였다. 국내의 경우 다제내성 폐결핵 환자의 65-85%에서 치료에 성공하였다고 보고되고 있다<sup>11,14,17</sup>. 본 연구에서 환자들의 치료기간은 23(67%)명에서 12개월 이하로 치료하였다. 그리고 28(93%)명에서 HREZ(S)로 치

료하였고 이들 중 5명에서 12개월 치료 후에도 흉부 방사선상 공동이 남아 있어 6-12개월간 더 치료를 하였다. 그리고 재치료 처방을 한 경우는 초치료 처방약제를 투여중 증상과 흉부방사선 검사에서 병변이 악화되는 양상으로 관찰되어 각각 2개월과 5개월째에 재치료 처방으로 변경하여 완치되었다. 그리고 외래추적 관찰은 13명의 환자에서 평균 22.6개월간 실시하였고 이 중 2(15%)명에서 각각 10개월째와 13개월째에 재발되어 재치료 처방으로 완치하였다.

본 연구에서 치료 성공률이 높았던 것은 과거 치료력이 없었고, 대부분의 환자가 치료를 종결할 때까지 입원치료를 하여 치료 실패의 가장 큰 요인인 불규칙적인 복용을 배제할 수 있었고, 또한 초치료 처방으로 임상증상 및 흉부방사선 검사상 병변의 침범부위가 감소하고 공동성 병변이 호전될 때까지 치료기간을 연장하였기 때문인 것으로 생각된다.

따라서 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵의 치료는 획득내성으로 인한 경우와는 달리 초치료 처방으로 하여 객담에서 균이 음전되는 양상과 흉부방사선 검사상 병변부위와 공동의 호전 여부를 주의 깊게 관찰하여 치료기간을 9-12개월을 한다면 치료가 성공적으로 이루어질 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배 경 :

다제내성 폐결핵은 대부분은 획득내성에 의해 발생한다. 그러나 일부분에서 초회내성으로 발생하는데 이러한 환자들은 획득내성으로 인한 환자들과 차이가 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환자들의 임상적 특징을 조사하여 향후 이들에 대한 효과적인 치료에 지표로 삼고자 한다.

### 대상 및 방법 :

1995년 1월부터 1998년 12월까지 입원치료를 시행한 초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵 환자 30명을 대상으로 하였다. 임상적 특징을 조사하기 위하여 성별, 연령, 가족력, 균음전화 기간, 내성약제수, 치료

약제와 흉부방사선상 NTA 분류를 이용한 병변의 정도 및 공동 유무와 치료기간 등을 조사하였다. 통계적 분석은 흉부방사선상 병변의 정도와 공동의 호전 여부를 일콕슨 부호 순위 검정법을 이용하였고, Kaplan-Meier 방법으로 1년 및 4년 무병율을 조사하였다.

### 결 과 :

환자들의 평균나이는 평균 46.6세였고, 남녀비는 1:1이었다. 폐결핵 가족력이 있었던 경우는 6(20%)명이었다. 객담에서 균이 음전된 기간은 평균 2.6개월이었으며, 내성약제의 개수는 평균 7.6개였다. 환자들 중 23(67%)명에서 12개월 이하로 치료하였다. 그리고 초치료 처방으로 치료한 경우는 28(93%)명이었다. 흉부방사선상 병변의 정도와 공동은 치료 후 호전되었다( $p < 0.05$ ). 총 13명의 환자를 평균 22.6개월간 외래 추적조사 결과 2(15%)명에서 재발을 관찰할 수 있었고, 1년 및 4년 무병율은 85%였다.

### 결 론 :

초회내성으로 진단된 다제내성 폐결핵의 경우에 있어서 초치료 처방으로 하여 흉부방사선상 병변의 정도와 공동의 호전 여부를 주의 깊게 관찰하면서 9-12개월을 치료한다면 성공적인 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
2. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
3. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
4. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tubercu-

- losis. Clin Chest Med 1989;10:341-53.
5. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.
  6. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. N Engl J Med 1995;333:907-11.
  7. 대한결핵협회 결핵연구원. 제6차 전국결핵실태조사보고. 결핵연구원 연구논문집. 제4집, 서울:대한결핵협회; 1997.p.745-80.
  8. 홍영표. 우리나라 결핵-어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1-10.
  9. 대한결핵협회 결핵연구원. 제7차 전국결핵실태조사보고. 결핵연구원 연구논문집. 제4집, 서울:대한결핵협회; 1997.p.781-816.
  10. 함경돈, 공석준, 신 진. 결핵균 약제내성의 변화 추이에 대한 연구. 국립목포결핵병원 논문집. 제18회, 목포:국립목포결핵병원; 2000.p.27-38.
  11. 이재철, 이승준, 김계수, 유철규, 정희순, 김영환 등. 다제내성 폐결핵환자의 임상상 및 치료에 대한 고찰. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:14-21.
  12. 고원중, 이재호, 유철규, 김영환, 정희순, 성숙환 등. 다제내성 폐결핵의 치료에서 폐절제술의 보조적인 역할. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:975-91.
  13. 고행기, 강윤정, 임성룡, 신종욱, 최재선, 유지훈 등. 폐결핵 환자에서 약제내성의 예측인자. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:311-6.
  14. 박승규, 권은수, 하현철, 황수희. 다제내성 폐결핵의 화학치료. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:25-35.
  15. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986;133:423-30.
  16. Kim DJ, Bai KH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1(4):302-8.
  17. 염호기, 송영수, 최수전, 이봉춘, 김동순. 다제내성 결핵의 치료성적. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:862-70.