

1981년부터 2004년까지 보건소 재치료 결핵 환자의 항결핵제 내성률 추이

부산대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실², 고신대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 대한결핵협회 결핵연구원⁴
장철훈^{1,4}, 이은엽¹, 박순규², 정석훈³, 박영길⁴, 최용운⁴, 김희진⁴, 류우진⁴, 배길한⁴

A Trend in Acquired Drug Resistances of Tuberculosis Patients Registered in Health Centers from 1981 to 2004

Chulhun L. Chang^{1,4}, Eun Yup Lee¹, Soon Kew Park², Seok Hoon Jeong³, Young Kil Park⁴, Yong Woon Choi⁴, Hee Jin Kim⁴, Woo Jin Lew⁴, Gill-Han Bai⁴

Departments of Laboratory Medicine,¹ and Internal Medicine,² College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea; Department of Laboratory Medicine,³ College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea; Korean Institute of Tuberculosis,⁴ The Korean National Tuberculosis Association, Seoul, Korea

Background : The drug resistance rate in tuberculosis patients with history of chemotherapy is an important indicator of for evaluation of appropriateness of treatment regimens and compliance of patients. This study examined the long-term changes in the drug resistance rates among TB patients failed in treatment or reactivated.

Methods : The results of drug susceptibility testing data from patients registered in health centers from 1981 to 2004 were analyzed.

Results : The rate of resistance to isoniazid decreased from 90% to 20%, and the resistance to ethambutol decreased from 45% to 6%. The rate of resistance to rifampicin varied from 13% to 28% and the resistance to pyrazinamide was 5% to 10%. Multidrug resistance was about 2-3% lower than any rifampicin resistance rates. The second-line drug resistance was ranged from 1% to 3%. There was no difference between patients' genders. Patient numbers per 100,000 population increased with age. The regional distribution was even at 4-6 patients per 100,000 population, and drug resistance rates were significantly lower in big city areas than in small towns and rural areas.

Conclusion : The rates of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from TB patients with history of chemotherapy to isoniazid, rifampin, ethambutol, and isoniazid plus rifampin were significantly decreased during over two decades.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 619-624)

Key words : Tuberculosis, Acquired drug resistance, Multidrug resistance

서 론

세계보건기구(WHO)와 국제항결핵 및 흉부질환연맹(IUATLD)이 공동으로 추진하는 범세계적인 항결핵제 내성에 관한 조사 보고에 따르면 치료력이 있는 우리나라 결핵환자의 다제내성(MDR, multidrug resistance, isoniazid와 rifampin에 동시 내성)률은 1994년과 1999년에 각각 27.5%와 7.1%로 보고 되었으며^{1,2}, 특히 1994년의 자료에서는 예시된 대상국 20개 중 우

리나라의 MDR율이 가장 높았다. 결핵균의 약제내성, 특히 MDR은 주로 불충분하거나 부적절한 치료 결과로 생기는데, MDR 결핵균에 감염된 환자는 치료가 매우 어려우며 치료에 따른 부작용도 높고 치료비용이 많이 들게 되어 환자에게도 큰 고통을 준다. 치료력이 없는 환자가 나타내는 항결핵제에 대한 내성은 부적절한 결핵관리 사업의 결과로 생기는 것이므로 국가 결핵관리 수행에 대한 유용한 평가 지표가 된다. 반면, 치료력이 있는 환자가 나타내는 획득 내성은 진료의사의 처방과 환자의 복용 순응도를 복합적으로 나타내므로 상당 기간 항결핵제를 투약한 환자들로부터 분리된 결핵균의 항결핵 약제의 내성 결과도 매우 의미가 있는 지표가 된다. 이에 연구자들은 장기간에 걸쳐 치료력이 있는 우리나라 결핵 환자들의 약제내성률의 추이를 파악하며 rifampin (RMP) 도입

Address for correspondence : **Gill-Han Bai, Ph.D.**,
Umyeon-dong 14, Seocho-gu, Seoul 137-900, Korea.
Phone : +82-2-577-5766 Fax : +82-2-575-3595
E-mail : gbai@hotmail.com
Received : Sep. 7. 2005
Accepted : Oct. 24. 2005

후의 다제내성률의 변화를 관찰하고자 본 연구를 실시하였다.

방 법

약제감수성 검사 결과는 1981년부터 1998년까지는 대한결핵협회의 연보 내용 중 연도별 보건소 등록환자의 약제감수성 검사 결과를 활용하였으며³, 1999년

부터 2004년까지는 결핵연구원에 전산 입력된 자료로부터 각 항생제에 대한 내성률과 연령별, 성별, 지역별 특성, MDR의 비율을 분석하였다. 분석 대상이 된 환자는 보건소에서 재치료 대상자로 구분되는 환자(재발 환자, 치료 중단 후 재등록 환자, 치료 중 재치료 처방 선정이 필요한 환자. 이후 재치료 대상 환자로 표시함)였다. 통계 처리는 SPSS(Version 10.0, SPSS Korea)를 이용하였다.

Table 1. Drug resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from tuberculosis patients with chemotherapy history

Year	No. tested	Resistance percent to													
		None	INH+	RMP+	MDR	EMB+	PZA+	KM+	SM+	TUM+	CS+	PAS+	TH+	OFX+	
1981	3,486	7.5	90.4	14.0	NA	44.5	2.6	4.7							
1982	3,763	10.2	85.9	16.8	NA	42.6	1.6	4.0							
1983	3,086	17.1	85.8	14.9	NA	28.7	3.1	2.7							
1984	3,006	19.5	77.3	15.2	NA	27.1	2.0	4.2							
1985	2,609	24.9	73.4	19.4	NA	27.8	4.9	5.1							
1986	2,484	27.7	68.7	20.0	NA	26.6	2.4	3.6							
1987	3,067	26.0	72.2	24.3	NA	32.7	5.7	4.9							
1988	4,537	27.5	61.5	25.7	NA	33.9	8.0	5.4							
1989	3,542	24.6	72.3	23.1	NA	41.3	8.8	2.7							
1990	3,432	34.6	60.9	24.1	NA	26.8	6.8	4.9							
1991	3,607	39.7	57.4	28.1	NA	20.5	7.7	3.2							
1992	3,209	48.1	49.1	23.0	NA	20.6	3.1	2.8							
1993	3,053	55.5	41.6	24.6	NA	21.6	8.3	3.4							
1994	2,887	57.5	36.6	24.3	NA	18.3	9.5	3.5							
1995	2,852	61.3	34.6	21.5	NA	16.8	8.7	2.6							
1996	2,483	62.1	32.0	21.4	NA	17.4	7.7	2.9							
1997	2,606	64.5	30.3	21.0	NA	10.3	9.7	2.8							
1998	2,835	66.4	29.2	20.6	NA	9.2	9.6	2.8							
1999	2,761	67.8	28.3	20.1	18.3	7.8	7.8	2.3							
2000	2,448	68.7	27.7	18.5	15.3	6.9	6.3	2.5							
2001	2,150	65.5	29.5	19.6	16.2	12.9	6.4	2.3							
2002	2,079	68.2	28.0	19.0	15.6	12.4	7.0	0.7							
2003	2,259	74.0	23.6	15.5	12.1	9.9	5.7	1.9	3.1	0.9	0.4	2.7	1.1	1.8	
2004	1,941	77.4	19.1	12.7	10.7	6.4	4.6	0.3	4.7	0.5	0.1	2.5	1.1	1.4	

Abbreviations. INH, isoniazid; RMP, rifampin; MDR, multidrug resistance; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide; KM, kanamycin; SM, streptomycin; TUM, tuberactinomycin; CS, cycloserine; PAS, *p*-aminosalicylic acid; TH, prothionamide; OFX, ofloxacin; NA, not available. All drug susceptibility testings (DST) have been conducted in KIT since 1981. The SM among the NTP regimen changed to KM from 1979.

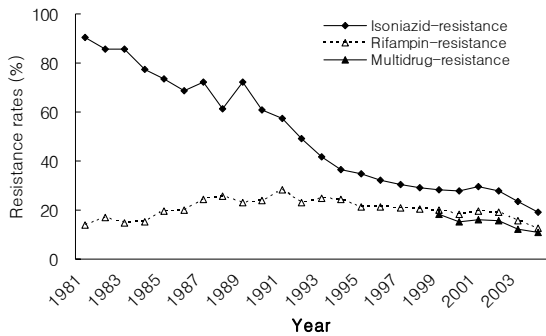


Figure 1. Yearly changes in isoniazid and rifampin resistance rates of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients with history of chemotherapy

결 과

1. 연도별 재치료 대상 환자의 약제감수성검사 결과

1981년부터 2004년까지 재치료 대상 환자의 약제 감수성검사 결과는 Table 1 및 Figure 1과 같다. Isoniazid (INH) 내성은 1981년의 90%에서 해마다 감소하여 2004년에는 19% 수준으로 낮아졌다. Ethambutol (EMB) 내성률도 45%에서 6% 정도까지 감소하였다. RMP 내성률은 1981년도의 14%에서 1991년의 28%까지 증가하였으나 이후 점차 감소하여 2004년에는 13%로 나타났다. MDR의 비율을 산정할 수 있었던 1999 - 2004년의 자료에서 보면, 다제 내성률이 RMP 내성률보다 약 2-3% 낮게 나타났다. 이를 그대로 적용하면 1981년부터 1998년까지의 매년 RMP 내성률에서 2-3%를 제외한 수치를 MDR로 간주할 수 있게 된다. 이를 근거로 1981년 이후의 다제 내성률을 추정하면 1981년에 약 10% 정도였던 다제 내성률이 1991년에는 25% 정도까지 증가한 것으로 추정되었으며, 이후 점차 감소하여 2004년에는 약 11% 수준으로 낮아진 것으로 확인되었다. INH 내성률, RMP 내성률, 다제내성률이 모두 해가 갈수록 유의하게 감소하였다($P < 0.001$). Pyrazinamide (PZA) 내성률은 1980년대 초에 3% 이하였던 것이 1980년대 후반에서 1990년대 후반까지는 10% 가까운 수준으로 오르내리다가 2000년대에는 5% 전후로 나타났다

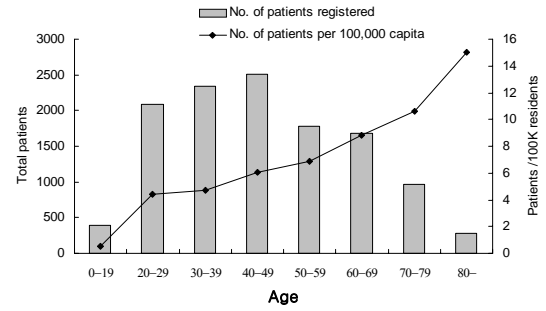


Figure 2. Number of tuberculosis patients registered in health centers by age groups

(Table 1). 보건소에서 분리된 결핵균을 대상으로, cycloserine, ofloxacin 등의 2차약제에 대한 감수성검사는 2003년이후에 실시되었으며 그 내성률은 대체로 1-3% 수준이었다(Table 1).

2. 약제감수성검사 결과의 성별, 연령별 특성

약제감수성검사가 실시되었던 대상자 중 성별 및 연령별 분석이 가능했던 환자는 12,045명이었다. 이 중 남자가 9,387명(78%), 여자가 2,658명(22%)으로 남자 환자가 약 4배 많았으나, 검출된 내성 균주의 빈도는 INH 내성률, RMP 내성률, 다제내성률 모두 남녀 간에 차이가 없었다($P > 0.6$). 연령별로는 경제활동 인구에 해당하는 20-40대 환자 수가 타 연령대의 환자수보다 유의하게 높았으나($P < 0.001$)(Figure 2), 인구 10만명당 환자수로 보면 20대 45명에서 연령이 증가할수록 많아져서 80대 이후에는 15명까지 증가하였다($P = 0.002$)(2000년 인구 기준). INH 내성률은 30대-60대의 환자에서 타 연령대보다 유의하게 높았으며($P < 0.001$), RMP 내성률 및 MDR의 비율은 70대 미만에서 유의하게 높아, 결과적으로 MDR을 포함한 INH 및 RMP의 내성률이 70대 이상의 연령층에서 유의하게 낮았다($P < 0.001$)(Figure 3).

3. 감수성 결과의 지역적 특성

지역별 분석이 가능했던 환자 수는 12,657명이었으며 2000년의 시도별 인구수를 기준으로 연간 발생 환자수를 추산해 보면, 전국적으로 고르게 인구 10만 명

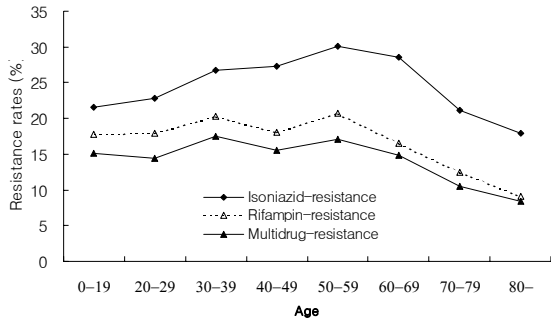


Figure 3. The rates of isoniazid and rifampin resistance of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients with history of chemotherapy by age groups

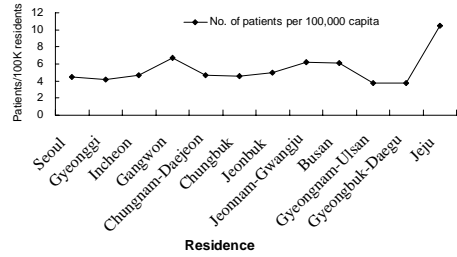


Figure 4. Number of tuberculosis patients registered in health centers per 100,000 by areas

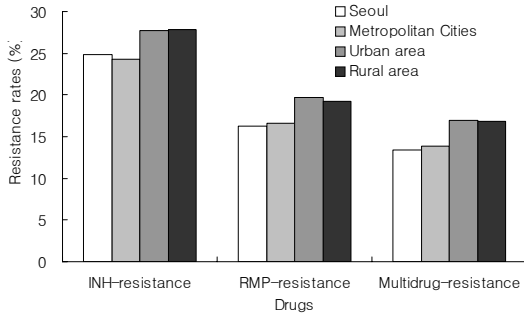


Figure 5. Drug resistance rates of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients with history of chemotherapy, by areas

당 4-6명 정도였으며, 예외적으로 제주 지역과 강원 지역만 인구 10만명 당 7-10명 정도로 나타났다 (Figure 4). 항균제 내성률을 특별시, 광역시, 시 지역, 군 지역의 4개 지역으로 나누어 보았을 때, INH 내성, RMP 내성, 다제 내성 모두 특별시와 광역시 지역에 비해 시, 군 지역에서 3% 정도 높았다 ($P < 0.001$) (Figure 5).

고 찰

최근 전 세계 여러 나라들의 항결핵제 내성률 조사 보고 (1999-2002년 조사)에 의하면⁴, 치료력 없는 신환자들의 다제 내성 결핵 유병률은 0%(안도라, 캄보디아, 아이슬란드, 룩셈부르크, 몰타, 뉴질랜드, 오만, 스코틀랜드, 스위스)에서 14%(카자흐스탄, 이스라엘)로 중앙치가 1%였고, 치료력이 있는 환자 중 MDR은 0%(잠비아, 아이슬란드, 룩셈부르크, 몰타, 뉴질랜드,

노르웨이 등)에서 56-58%(카자흐스탄, 오만)로 중앙치는 7%에 달하였다. 우리나라의 MDR은 2003년을 기준으로 했을 때 치료력이 없는 도말 양성 환자의 2.4%, 치료력 있는 환자의 13.0%로, 전 세계 평균의 2배에 이르고 있다⁴. 본 연구 대상자 중에는 완치 후의 재발자가 포함되어 있고, 완치율이 향상됨에 따라 치료실패자의 분포는 감소되었을 것이나, 초기에는 대부분이 치료 실패자였다고 할 수 있다. 20년 이상에 걸친 장기간의 내성률 추이에는 이러한 현상이 잘 반영되어 있다고 볼 수 있다. 우리나라에서 보건소망을 중심으로 국가 결핵관리가 시작된 것은 1962년부터이고 결핵균에 대한 약제감수성 검사는 1963년부터 실시되었다. 약제별 내성 현황을 공식적 자료로 남기기 시작한 것은 1968년부터였다. 1977년부터 보건소환자들을 대상으로 EMB, PZA, RMP, KM 등을 포함하는 재치료가 시작되고, 1978년에 재치료 처방 수정 지침 등이 마련되어 1979년 이후 자료에서부터는 RMP 내성률이 기록되기 시작하여 MDR 결핵의 추정이 가능해졌다.

결핵균은 약제에 노출되지 않아도 돌연변이에 의해서 10^{-3} 내지 10^{-8} 의 확률로 내성균이 존재하게 되나⁵ 이 정도 수준은 적절한 약물 치료로 제어가 가능하다. 그래서 다제내성 결핵균의 출현은 인위적인 것, 즉 부적절한 결핵관리에 따른 결과로 생기는 것이라고 할 수 있다. 보건소에 등록되는 재치료 대상자들로 부터 분리된 균주에 대한 감수성 검사 결과, INH의 내성률은 지속적으로 큰 폭으로 감소하고 있음을 알 수 있는데, 1980년대 초반에는 90%의 내성률, 즉, 거

의 대부분의 재치료 대상 환자가 INH에 내성을 보이는 상태였으나 해마다 3-5%씩 내성률이 감소하여 2004년에는 20% 미만의 내성률을 나타냈다. EMB의 내성률 감소도 1981년 44.5%에서 2004년 6.4%로 현저하였다. 그러나 RMP 내성률은 중간에 다소 상승했다가 낮아져서 1980년대 초반과 현재가 거의 비슷한 수준이었다. 다제내성률은 1999년 18% 정도에서 2004년에는 10% 정도인 것으로 나타났다. 본 연구에서 약제별내성률의 변화가 약제에 따라서 지속적으로 감소하거나 큰 변화 없이 일관된 추이를 보여주고 있는 점은 본 자료의 신빙성을 뒷받침 해주는 듯하다. 1980년대 들어 우리나라 보건소환자들에게 실시된 RMP를 포함한 단기화학요법의 영향으로 결핵환자의 치료효율이 급격히 향상되면서 약제별 내성률도 크게 감소되었지만, 추구관리가 어려운 병의원 환자수가 보건소에 비해 상대적으로 증가하면서 국가 결핵관리의 전반적인 효율성이 저하된 것으로 볼 수 있는데, RMP 내성률 또는 MDR 내성률이 크게 감소하지 않고 있음이 이 영향인 것으로 생각된다. 정 등⁶이 약 1년간 여러 기관에서 500균주 이상의 자료를 모아 분석한 결과에서는 치료력이 있는 환자의 다제내성률을 44%로 보고하였다. 이러한 연구가 보건소 환자들을 대상으로 한 다제내성률과 차이가 심한 이유는, 근래 보건소의 재치료 대상자는 주로 완치 후 재발된 환자들로 구성되어 있는 반면, 병의원의 재치료 대상자는 대부분이 치료 실패자이기 때문인 것으로 생각된다. 본 연구는 대표성 있는 표본으로부터 환자의 치료력 유무를 엄격히 구분하여 분석한 결과는 아니나 우리나라의 재치료 대상 결핵 환자의 주요 약제에 대한 획득 내성률을 추정할 수 있게 해주는 자료라고 판단된다.

요 약

연구배경 :

치료 경력이 있는 환자의 약제 내성은 진료의사의 처방의 적절성 및 환자의 복용 순응도를 복합적으로 나타내어 주는 지표가 될 수 있으므로, 우리나라에서 재치료 대상 결핵 환자에서 장기간의 약제내성률 추

이를 파악하고자 하였다.

방 법 :

연도별 보건소 등록환자의 약제감수성 검사 결과 및 결핵연구원의 전산 입력된 자료를 활용하여 1981년부터 2004년 사이에 주요 약제에 대한 내성률의 변화를 분석하였다.

결 과 :

Isoniazid 내성은 90%에서 20%로 감소하였다. Ethambutol 내성률도 45%에서 6%로 감소하였다. Rifampin 내성률은 13%에서 28%까지 증가하다가 13%까지 감소하였다. 다제내성률은 rifampin 내성률보다 약 2-3% 낮았다. Pyrazinamide 내성률은 5% 미만에서 10% 정도까지 증가하였다가 다시 5%까지 감소하였다. 2차약제에 대한 내성률은 1-2% 정도였다. 내성 빈도는 남녀 간에 차이가 없었으며, 대도시 지역이 중소도시/농촌지역보다 낮은 약제 내성률을 보였다.

결 론 :

우리나라보건소에 등록되는 재치료 대상 결핵 환자의 주요 항결핵 약제에 대한 내성률은 2004년을 기준으로 isoniazid 20%, rifampin 13%, 다제내성 11%, ethambutol 6%, pyrazinamide 5% 기타 2차 항결핵제에 1-3%로 나타났으며 1981년 이후 모든 항결핵 약제에서 그 내성률이 유의하게 감소하고 있었다.

Acknowledgement

This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R & D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. (03-PJ1-PG3-20600-0001).

참 고 문 헌

1. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to anti tuberculosis Health Organization- International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N

- Engl J Med 2001;344:1294-303.
2. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
 3. Korean National Tuberculosis Association. 2004 Annual Report; 2005.
 4. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The third global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999-2002. Geneva: World Health Organization; 2004.
 5. Inderlied CB, Pfyffer GE. Susceptibility test method: Mycobacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover JC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2003. p. 1149-77.
 6. Jeong SH, Lee DD, Choi J-C, Kim S, Shin JH, Jeong J, et al. Multi-center study on cost effectiveness of anti-tuberculosis drug susceptibility test. *Infect Chemother* 2005;37:16-21.
-