

초치료 폐결핵 환자들에 있어서 초회 약제내성률

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 내과학교실
공재환, 이상석, 강하얀, 박재석

The Prevalence of Initial Drug Resistance among Pulmonary Tuberculosis Patients

Jae Hwan Kong, M.D., Sang Seok Lee, M.D., Ha Yan Kang, M.D., Jae Seuk Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Background: Drug resistant tuberculosis (TB) in patients who have not received previous TB treatment (initial drug resistance) is a serious problem for the control of TB. However, prevalence of initial drug resistance among pulmonary TB patients has not been well characterized in Korea, especially in the private sector. We assessed the prevalence of initial drug resistance and evaluated the risk factors for drug resistance in pulmonary TB patients, at a regional tertiary hospital in Cheonan.

Methods: We performed a drug susceptibility test for both first and second line anti-TB drugs in all culture-confirmed pulmonary TB patients who had not received a previous TB treatment at Dankook University Hospital from September 2005 to September 2007. In addition, we evaluated the initial drug resistance pattern and clinical characteristics of patients to evaluate the risk factors for initial drug resistance. We also assessed the influence of the drug susceptibility test results on the treatment regimen.

Results: Of the total 156 cases where the drug susceptibility test was performed, resistance to at least one anti-TB drug was found in 21 cases (15.6%) and multidrug resistance, where TB was resistant to at least isoniazid and rifampin, was found in one case (0.6%). Multivariate logistic regression showed no clinical characteristics were independently associated with initial drug resistance. Of the total 156 patients who underwent the drug susceptibility test, the treatment regimen was changed for 15 patients (9.6%) according to the results of the drug susceptibility test.

Conclusion: Initial drug resistance is common and the drug susceptibility test is informative for pulmonary TB patients who have not received previous TB treatment. (*Tuberc Respir Dis 2008;64:95-101*)

Key Words: Drug resistance, Initial, Pulmonary tuberculosis

서 론

결핵으로 치료받은 과거력이 없는 초치료 폐결핵의 경우 이소니아지드(isoniazid), 리팜핀(rifampin), 에탐부톨(ethambutol), 피라진아마이드(pyrazinamide)를 6개월간 병용치료 하는 표준요법(standard chemotherapy)으로 대부분에서 완치가 가능하다. 그러나 초치료 폐결핵이라 하

더라도 약제내성, 특히 항결핵 효과가 가장 좋은 이소니아지드와 리팜핀에 동시 내성을 보이는 다제내성 결핵(multidrug resistant tuberculosis)의 경우 표준요법으로 치료하더라도 치료에 실패할 위험이 크다.

초치료 폐결핵의 경우 약제내성률이 낮으므로 모든 초치료 폐결핵에서 일률적으로 약제감수성 검사를 시행하는 것은 비용 대비 효과 면에서 이익이 적으므로 과거에는 초치료 폐결핵 환자에서 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하지 않고 임상가가 판단하기에 약제내성의 위험성이 크다고 판단되는 경우에만 선별적으로 시행하여 왔다^{1,2}. 그러나 최근 구미 선진국을 중심으로 초치료 결핵 환자의 초회 약제내성(initial drug resistance)의 심각성이 대두됨에 따라 초치료 환자에서도 일률적으로 약제감수성 검사를 시행하도록 권고하고 있으며³, 우리나라의 경우

이 연구는 2006학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

Address for correspondence: Jae Seuk Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, 16-5, Anseo-dong, Cheonan 330-715, Korea
Phone: 82-41-550-3055, Fax: 82-41-556-3256

E-mail: jspark@dankook.ac.kr

Received: Jan, 24, 2008

Accepted: Feb, 1, 2008

도 결핵의 발생률은 과거에 비하여 현저히 감소하였으나 초치료 환자 중에서 다제내성 결핵환자의 비율이 1994년의 1.6%에서 2003년에는 2.4%로 증가함에 따라 2005년에 개정된 결핵 및 호흡기학회 지침서에서 초치료 결핵환자도 약제감수성 검사를 시행하도록 권고하고 있다⁴.

우리나라 결핵환자의 초회 약제내성률에 대한 자료는 주로 공공 의료를 담당하는 보건소에 등록된 환자들을 대상으로 한 연구 결과이며 현재 전체 결핵환자의 60% 이상을 치료하고 있는 민간 의료기관에서 치료받고 있는 결핵환자들의 초회 약제내성률을 검토한 자료는 아직 부족할 뿐 아니라 지역에 따라 초회 약제내성률에 큰 차이를 보이고 있다^{5,7}. 서울의 한 대형병원의 보고에 따르면 결핵균 배양 양성 초치료 결핵환자의 58.1%에서만 약제감수성 검사를 시행하였으며 이 중 7.6%에서 다제내성이었으며⁶, 부산 지방의 대학병원들을 대상으로 한 연구에 의하면 배양양성 결핵환자 중에서 27.7%에서 약제감수성 검사가 시행되었으며 초치료 환자에서 검출된 균주의 9.9%에서 다제내성을 보였다⁸. 최근 모든 배양양성 초치료 결핵환자에 대해서 일률적으로 일차약에 대하여 약제감수성 검사를 시행한 서울의 한 대형병원의 보고에 따르면 한 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 경우가 11.7%였으며 다제내성을 보이는 경우는 3.9%로 다른 민간병원보다 낮았지만 보건소에 등록된 환자들에 비해서는 높은 양상을 보여 주었다⁹.

민간병원에서 초치료 폐결핵 환자에서 결핵균이 검출되었을 때 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하는 것이 필요한지 알아보기 위해서는 결핵균이 배양된 초치료 폐결핵환자 모두에서 결핵균에 대한 약제감수성 검사를 시행하여 초회 약제내성 양상과 그 결과가 치료 처방에 어떤 영향을 미쳤는지 알아보는 연구가 필요하다. 이에 저자들은 천안 지역의 한 대학병원의 결핵클리닉에서 결핵균이 배양된 모든 초치료 폐결핵환자들에 대해서 약제감수성 검사를 시행하고 약제내성의 양상과 약제감수성 검사 결과에 따라 치료 방침의 변경이 있었는지 알아보았다. 또한 약제감수성 검사 당시의 임상소견과 방사선 소견을 분석하여 이들이 초회 약제내성을 예측할 수 있는 지표가 될 수 있는지 알아보았다.

대상 및 방법

2005년 9월부터 단국대학교병원 결핵 클리닉에서는 초치료 폐결핵 환자들에서도 결핵균이 배양되면 일차약과

이차약 모두에 대해 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하고 있다. 본 연구에서는 2005년 9월부터 2007년 9월까지 결핵클리닉에서 초치료 폐결핵으로 진단받고 약제감수성 검사를 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 초치료 폐결핵이라 함은 항결핵 약물치료를 받은 과거력이 없는 환자로 외부병원이나 보건소에서 결핵약을 처방받고 단국대학교병원으로 의뢰된 환자의 경우 항결핵 약제를 복용한 기간이 1주 이내에 객담검사를 시행한 환자로 하였다.

결핵균 배양검사는 3% Ogawa 배지를 이용하였고 8주까지 배양하면서 항산균이 배양되면 서울의과학 연구소(Seoul Medical Science Institute)에 균동정 및 감수성 검사를 의뢰하였다. 결핵균 동정은 niacin test와 catalase test를 이용하였으며 결핵균이 동정되었을 경우 일차약과 이차약 모두에 대해 절대 농도법과 내성비율법으로 약제감수성 검사를 시행하였다. 내성의 기준 농도는 이소니아지드 0.2와 1.0 ug/ml; 리팜핀 1 ug/ml; 에탐부톨 5와 10 ug/ml; 스트렙토마이신(streptomycin) 2와 10 ug/ml; 카나마이신(kanamycin) 5 ug/ml; 시클로세린(cycloserine) 30 ug/ml; 에티오나미드(Ethionamide) 5 ug/ml; 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid) 2 ug/ml로 하였고 약제가 포함되지 않은 배지에서 자란 결핵균 집락의 숫자가 전체 결핵균 집락의 1%를 넘으면 그 약제에 대해 내성이 생겼다고 판정하였다. 피라진아미이드는 pyrazinamidase test로 내성 여부를 검사하였다.

대상환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 폐결핵 진단 당시 당뇨병, 암, 진폐증, 면역억제제의 사용과 같은 결핵의 위험요소로 알려진 동반질환 유무를 판정하였고⁹, 진단 당시의 폐 침범의 정도는 미국 National Tuberculosis Association (NTA)에서 제안한 단순 흉부방사선 사진상의 분류로 경중(minimal), 중등도(moderate advanced), 중증(far advanced)으로 판정하여 분석하였으며¹⁰, 공동의 존재 유무는 단순 흉부 방사선 사진만으로 판정하였다.

약제내성을 보인 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 약제감수성 검사 결과에 따라 치료처방에 변경이 있었는지 분석하였다.

통계처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하였으며 초회 약제내성의 위험요소 의 단변량 분석(univariate analysis)은 카이제곱 검증과 Fisher exact test로 시행하였고, 다변량 분석(multivariate analysis)은 이분형 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression analysis)을 시행하였다. 통계적 유의성 판단 기준은 $p < 0.05$ 인 경우로 하였다.

결 과

2005년 9월부터 2007년 9월까지 단국대학교병원 결핵 클리닉을 방문한 초치료 폐결핵환자 중에서 객담 결핵균 배양검사서 결핵균이 검출되어 약제감수성 검사를 시행한 환자는 모두 156명으로 남자가 99명, 여자가 57명이었다.

약제감수성 검사에서 모든 약제에 감수성을 보인 환자는 135명(84.4%)이었으며 한 가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 21명으로 초회 약제내성률은 15.6%였다 (Table 1). 약제내성 환자 중에서 한 가지 약제에 내성을

보인 환자는 14명이었으며 2가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 7명이었으며 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성을 보이는 다제내성 결핵환자는 1명으로 초회 다제내성률은 0.6%였다. 전체 대상 환자 중에서 이소니아지드에 내성을 보인 환자가 15명(9.6%)으로 가장 많았으며 이 중 이소니아지드에 단독내성을 보인 환자는 9명이었다. 스트렙토마이신에 내성을 보인 환자는 8명, 오플록사신 3명, 에티오나미드 2명, 리팜핀, 에탐부톨, 파라아미노살리실산에 내성을 보인 환자는 각각 1명이었다(Table 1).

초회 약제내성의 위험요소를 알아보기 위해 모든 약제에 감수성을 보인 약제감수성군과 한 가지 이상의 약제에 내성을 보인 약제내성군의 임상소견에 있어서 차이가 있는지 알아보았다(Table 2). 135명의 약제감수성군 중 남자가 85명(63.0%), 여자가 50명(37.0%)이었으며 평균 연령은 47.5 ± 20.0 세였다. 21명의 약제내성군 중 남자가 14명(66.7%), 여자가 7명(33.3%)이었으며 평균 연령은 49.2 ± 19.0 세로 약제내성 유무와 나이와 성별에 있어서 차이가 없었다. 약제감수성군 중에서 결핵의 위험성이 큰 기저질환을 가지고 있던 환자는 19명(14.1%)으로 당뇨병 14명으로 가장 많았고 진폐증 2명, 스테로이드를 복용중인 환자, 악성종양, 에이즈 환자가 각각 1명이었다. 약제내성군 중에서 기저질환을 가지고 있던 환자는 7명(33.3%)으로 당뇨병 환자가 6명 스테로이드를 복용중인 환자가 1명이었다. 결핵 병변의 폐침범 정도를 비교하였을 때 경중, 중등도, 중증 환자의 비율은 약제감수성군에서 각각 21.5%, 60.0%, 18.5%였으며 약제내성군에서는 각각 14.3%, 57.1%, 28.6%로 두 군 사이에 차이가 없었다. 공

Table 1. Drug resistance pattern of pulmonary tuberculosis patients with initial drug resistance

	Cases (%)
INH	9 (42.8)
SM	2 (9.5)
OFX	2 (9.5)
ETH	1 (4.8)
INH+SM	4 (19.0)
SM+OFX	1 (4.8)
INH+EMB+PAS+ETH	1 (4.8)
INH+RFP+SM	1 (4.8)
Total	21 (100)

INH: isoniazid; SM: streptomycin; OFX: ofloxacin; ETH: ethionamide; EMB: ethambutol; PAS: para-aminosalicylic acid; RFP: rifampin.

Table 2. Characteristics of pulmonary tuberculosis patients without previous treatment (n=156)

	Sensitive* (n=135)(%)	Resistant† (n=21)(%)	p value
Age (yr)	47.5±20.0	49.2±19.0	0.706
Male sex (%)	85/135 (63.0)	14/21 (66.7)	0.743
Risk factors of TB (%)†	19/135 (14.1)	7/21 (33.3)	0.052
Extent of disease (%)			0.495
Minimal	29/135 (21.5)	3/21 (14.3)	
Moderate advanced	81/135 (60.0)	12/21 (57.1)	
Far advanced	25/135 (18.5)	6/21 (28.6)	
Cavitary disease (%)	31/135 (23.0)	9/21 (42.9)	0.052
AFB smear positive (%)	56/135 (41.5)	15/21 (71.4)	0.01

Data are mean±SD or number of patients (%).

*sensitive to all first and second line TB drugs. †resistant to any first and second line TB drugs. ‡Fisher's exact test was used for analysis.

Table 3. Risk factors of initial drug resistant in pulmonary tuberculosis

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Risk factors of TB	3.05 (1.09~8.54)	0.033	2.66 (0.92~7.69)	0.071
Cavitary disease	2.52 (0.97~6.52)	0.058	1.61 (0.57~4.55)	0.368
AFB smear positive	3.53 (1.29~9.65)	0.014	2.80 (0.95~8.26)	0.062

OR: odds ratio; CI: confidence interval.
Univariate and multivariate binary logistic regression analysis.

동성 병변은 약제감수성군에서 23.0%에서 관찰되고 약제내성군에서 42.9%에서 관찰되었다. 결핵균 도말양성률은 약제감수성군에서는 41.5%에서 관찰되었으나 약제내성군에서는 71.4%에서 관찰되어 약제내성군에서 약제감수성군에 비해 결핵균 도말양성률이 유의하게 높았으나(p=0.01), 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였을 때 결핵균 도말양성이 초회 약제내성의 독립적인 위험요소(independent risk factor)는 아니었다(p=0.062)(Table 3).

21명의 약제내성군 중에서 약제감수성 검사 결과에 따라 치료 방침의 변경을 보인 환자는 15명(71.4%)이었는데 약제감수성을 시행한 156명 전체 환자로 보면 9.6%의 환자에서 치료방침의 변경이 있었다. 일차약 중에서 이소니아지드에만 내성을 보인 9명은 에탐부톨, 리팜핀, 피라진아마이드 9개월 치료로 변경하였으며, 이소니아지드와 에탐부톨, 파라아미노살리실산, 에티오나미드에 동시 내성을 보인 환자는 리팜핀, 피라진아마이드, 카나마이신, 레보플록사신으로 처방을 변경하였으며, 이소니아지드와 리팜핀, 스트렙토마이신에 동시내성을 보인 환자는 에탐부톨, 피라진아마이드, 카나마이신, 레보플록사신, 프로티오나미드(prothionamide)로 치료처방을 변경하였다.

고 찰

초치료 폐결핵은 대부분 약제감수성이며 초치료 표준요법으로 치료하였을 때 대부분에서 완치가 가능하다. 그러므로 초치료 폐결핵의 경우 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하지 않고 임상가가 판단하기에 약제내성의 위험성이 크다고 판단되는 경우에만 선별적으로 시행하여왔다^{1,2}. 그런데 한 지역사회의 초치료 폐결핵 환자의 약제내성률이 높다면 약제감수성 검사를 시행하지 않고 표준요법으로 약물치료를 했을 경우 치료에 실패할 위험이 증

가하게 된다. 최근 전 세계 여러 나라들의 항결핵 약제내성률을 조사한 보고에 의하면 일차약만을 대상으로 하였을 때 치료력이 없는 신환자들의 초회 약제내성률의 중위값(median)은 9.9%였으며 초회 다제내성률의 중위값은 1.4%였다¹¹. 1998년 우리나라의 약제내성률을 조사한 보고에 의하면 초회 약제내성률은 10.6%였으며 초회 다제내성률은 2.2%로 다른 나라들보다 높았으며¹², 초회 다제내성률의 시간에 따른 변화를 보았을 때 1994년에는 1.6%였으나 2003년에는 2.4%로 증가하였다⁵. 이는 우리나라 결핵에 있어서 초회 약제내성 특히 초회 다제내성이 다른 나라들에 비해 심각함을 알 수 있으며 2005년에 개정된 결핵 및 호흡기학회 지침서에서 초치료 결핵에서도 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하도록 권고하기에 이르렀다⁴.

우리나라의 민간 의료기관에서 치료하는 결핵환자들의 초회 약제내성률에 관한 자료는 최근까지 제한적이었다. 왜냐하면 최근까지 민간 의료기관에서는 초치료 폐결핵 환자들의 일부에서만 약제감수성 검사를 시행하였기 때문에 이들 자료를 후향적으로 분석한 연구들은 민간 의료기관에서 치료 받는 초치료 폐결핵 환자들의 약제내성률을 제대로 반영하지 않을 것이기 때문이다. 실제 최근까지 발표된 보고들에 따르면 민간 의료기관에서 치료 받는 결핵환자들의 초회 다제내성률이 10%에 이를 정도로 높아 공공 의료기관의 초회 다제내성률에 비해 턱없이 높을 뿐 아니라 실제 임상에서 경험하는 약제내성률과도 많은 차이를 보이고 있다^{6,7}. 그러나 최근 서울의 한 대형병원에서 초치료 환자들에서 배양된 결핵균에 대해 일차약에 대한 약제감수성 검사를 일률적으로 시행한 후 약제내성률을 보고하였는데 한 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 초회 약제내성률이 11.7%였으며 초회 다제내성률이 3.9%였다⁹. 이는 민간 병원의 초회 약제내성률을 보고한 다른 연구들보다는 약제내성률이 훨씬 낮았지만 보건소에 등

록한 환자들의 초회 다제내성률에 비해 높은 수치였다^{5,12}. 천안 지방의 한 3차병원에서 객담 결핵균 배양 양성 초치료 폐결핵 환자 모두에 대하여 약제감수성 검사를 시행한 본 연구에서는 일차약 및 이차약에 대한 초회 약제내성률은 15.6%였으며 초회 다제내성률은 0.6%에 불과하였다. 그리고 일차약에 대한 내성률만 보았을 때 한 가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 15명(9.6%)으로 서울의 한 대형병원의 초회 약제내성률에 비해 낮았다(Table 1). 3차 의료기관은 특성상 약제내성 환자들이 전원될 가능성이 크고 3차 의료기관을 방문하거나 전원된 환자들은 대개 병이 진행된 중등도나 중증 환자가 많으므로 3차 의료기관을 방문하는 환자들의 약제내성률이 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다⁷. 그러므로 천안 지방의 3차 병원에서의 치료 받는 초치료 폐결핵 환자의 약제내성률이 서울의 3차 대형병원에 비해 낮은 것은 서울의 대형병원으로 약제내성 환자와 중환자들의 쏠림 현상이 일어났기 때문으로 생각할 수 있다. 모든 초치료 폐결핵 환자들에 대하여 약제감수성 검사를 시행한 이 두 연구 결과는 과거 민간병원들의 초회 약제내성률에 대한 보고들과 비교해 보면 민간 병원의 초회 내성률이 과거에 비해 감소하였을 뿐 아니라 과거 민간병원의 초회 약제내성률 보고가 과장되었음을 추정할 수 있다^{6,8}.

결핵환자의 약제내성 여부를 미리 예측할 수 있는 임상 소견이 있다면 약제감수성 검사결과가 나오기 전에 미리 충분한 약제들의 복합요법을 시행하여 새로운 약제내성의 발생을 예방할 뿐만 아니라 치료 성공률을 높일 수 있을 것이다. 폐결핵환자에서 약제내성의 예측인자를 찾기 위한 연구들에 따르면 환자들의 연령, 과거 치료력, 흉부 방사선상 병변의 범위, 흉부 방사선상 공동 유무, 객담 검사에서 결핵균 도말양성 여부, 진단 당시의 면역억제 질환의 동반 유무 등이 약제내성 결핵의 예측인자로 거론되고 있다^{7,9,13,14}. 폐병변의 정도에 따른 약제내성 유무를 분석한 연구들에 따르면 폐병변이 심한 환자에서 약제내성 결핵이 많았다는 보고도 있으나¹³, 흉부방사선의 침범 범위는 약제내성을 유의하게 예측하지는 못한다고 보고도 있다⁷. 흉부 방사선상 공동성 병변의 경우 여러 연구에서 약제내성 또는 다제내성 결핵에서 공동성 병변이 더 많았는데^{7,9,13} 이는 공동성 결핵의 경우 비공동성 결핵에 비해서 균주의 수가 많아 돌연변이에 의한 약제내성 발생률이 높아지기 때문으로 설명하고 있다⁷. 객담 결핵균 도말양성 환자에서 음성 환자에 비해 결핵 병변에서 결핵균의 숫자가 많으므로 객담 결핵균 도말양성 환자에서 음성 환

자에 비해 약제내성 결핵이 더 많았다는 다른 연구 결과와도 일치하는 소견이다¹³.

그러나 초치료 폐결핵 환자 중에서 다제내성균과 약제감수성균 사이에 공동성 병변의 비율에 있어서 차이가 없다는 보고도 있으며¹⁴ 본 연구에서도 방사선 소견상 공동성 병변은 약제감수성균에서는 23.0%에서, 약제내성균에서는 42.9%에서 관찰되어 약제내성균에서 더 많이 관찰되는 경향을 보였지만 통계적인 유의성은 없었다($p=0.052$)(Table 2). 도말양성이 초회 약제내성의 위험요소인지 알아본 본 연구에서도 카이제곱 검증과 단변량 분석을 시행하였을 때는 약제내성균에서 감수성균에 비해 유의하게 도말양성 환자가 많았으나, 다변량 분석을 시행하였을 때는 독립적인 위험요소가 아니었다($p=0.062$). Min 등¹⁴의 연구에서는 당뇨병 환자에서 초회 다제내성 결핵환자가 유의하게 많았다. 당뇨병 환자에서 폐결핵이 발생할 경우 결핵병변이 보다 진행된 상태(more advanced disease)인 경우가 많으므로 상대적으로 결핵균의 숫자가 많아서 약제내성이 발생할 위험성이 더 증가하는 것으로 추정된다^{15,16}. 그러나 당뇨병을 포함하여 결핵의 위험요소가 있는 환자군에서 위험요소가 없는 환자군에 비해 약제내성 결핵의 발생률이 유의하게 높지 않다는 보고도 있다¹⁷. 본 연구에서도 결핵의 위험요소로 알려진 기저질환의 동반이 약제내성균에서 약제감수성균보다 더 많이 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.052$). 이상의 결과들과 본 연구의 결과로 보아 임상양상으로 초회 약제내성의 위험성이 큰 환자는 어느 정도 예측할 수 있으나 신뢰도는 높지 않으므로 임상적 위험요소가 없다고 약제감수성 검사를 생략하지 않아야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 약제내성을 보인 21명의 환자 중에서 이소니아지드에 내성을 보인 환자가 15명으로 가장 많았고, 스트렙토마이신에 내성을 보인 환자는 8명, 오플록사신 3명의 순으로 내성을 보인 환자가 많았다(Table 1). Choi 등⁹의 연구에서도 초회 약제내성을 보인 환자 중에서 이소니아지드 내성비율이 10.5%로 일차약 중에서 가장 높은 내성률을 보였으며 다른 나라의 경우도 초회 약제내성을 보인 약제 가운데 이소니아지드 내성의 중위 값이 7.3%로 가장 높았다¹¹. 한 가지 주목할 점은 오플록사신에 내성을 보인 환자가 상대적으로 많았는데 이는 다른 감염에 대한 퀴놀론계 항생제의 사용이 최근 증가함에 따라 결핵균이 퀴놀론계 항생제에 노출되어 내성을 획득할 기회가 증가하였기 때문으로 생각된다¹⁷.

약제감수성 검사에서 약제내성을 보인 21명의 환자 중에서 약제감수성 검사 결과에 따라 치료 방침의 변경을 보인 환자는 15명(71.4%)이었으며 이는 약제감수성 검사를 시행한 156명 전체 환자로 보면 9.6%의 환자에서 치료 방침의 변경이 있었다. 이소니아지드 단독내성 결핵의 치료는 표준화된 처방이 전 세계적으로 확립되어 있지 않다. 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 1994년 결핵 치료 지침에는 표준요법으로 초치료 시작 후 이소니아지드 단독내성이 확인되면 이소니아지드 투여를 중단하고 피라진아미드를 계속 사용하여 6개월간 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(6REZ)를 사용하는 요법으로 치료하라고 권장하였고¹⁸, 2003년에 개정된 지침에서는 병변이 광범위한 경우 퀴놀론계 약물을 추가할 수도 있다고 하였다¹⁹. 그러나 실제 임상에서는 미국흉부학회의 공식적인 권장과는 달리 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 9개월 이상 사용한 경우가 가장 흔하였다^{20,21}. 본 연구에서도 일차약 중에서 이소니아지드에 단독내성을 보인 환자가 13명으로 가장 많았는데 에탐부톨, 리팜핀, 피라진아미드 9개월 치료로 변경하였다. 이소니아지드와 에탐부톨에 동시 내성을 보인 환자는 리팜핀, 피라진아미드, 카나마이신, 레보플록사신으로 처방을 변경하였으며, 이소니아지드와 리팜핀에 동시내성을 보인 환자는 에탐부톨, 피라진아미드, 카나마이신, 레보플록사신, 프로티오나미드로 치료처방을 변경하였다. 이상의 결과로 보아 모든 초치료 폐결핵 환자에서 일률적으로 약제감수성 검사를 시행하는 것이 치료방침의 변경에 상당한 영향을 미침을 알 수 있다.

본 연구의 제한점은 대상 환자의 숫자가 156명으로 다른 연구들에 비하여 상대적으로 적을 뿐 아니라 한 지역의 3차병원에서 치료하는 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 우리나라의 민간병의원에서 진단받은 초치료 폐결핵 환자들의 약제내성률을 대표하는 데 한계가 있다. 그러나 본 연구의 의의는 우리나라 민간의료기관에서 치료받고 있는 결핵환자들의 초회 약제내성률, 특히 초회 다제내성률이 과거에 추정되었던 것처럼 높지 않으며 모든 초치료 결핵환자에서 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하는 것을 지지하는 처음의 자료라는 점이다. 우리나라 민간의료기관에서 치료 받는 결핵환자들의 초회 약제내성률 그리고 모든 초치료 환자에서 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하는 것이 비용 대비 효과 면에서 유익인지 또한 일차약에 대해서만 약제감수성 검사를 시행할지 아니면 일차약과 이차약 모두에 대해서 약제감수성 검사를 시행

하는 것이 유익한지 더 구체적으로 알아보기 위해서는 우리나라 전역(multi-center)의 여러 의료기관에서 보다 많은 초치료 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 결핵의 치료력이 없는 결핵환자에서 발생하는 초회 약제내성은 결핵관리에 있어서 심각한 문제이다. 그러나 우리나라, 특히 민간의료기관에서 치료받는 폐결핵환자들의 초회 약제내성률에 대해서 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 천안지방의 한 3차병원에서 폐결핵환자들의 초회 약제내성률과 약제내성의 위험요소에 대해서 알아보았다.

방 법: 2005년 9월부터 2007년 9월까지 단국대학교병원에서 객담 결핵균 배양검사 양성인 초치료 폐결핵환자 모두에 대해서 일차약과 이차약에 대한 약제감수성 검사를 시행하고 초회 약제내성의 양상과 함께 약제내성의 위험요소를 분석하였다. 또한 약제감수성 검사 결과가 치료 처방에 미치는 영향을 분석하였다.

결 과: 총 156명의 초치료 폐결핵 환자에 대해서 약제감수성 검사를 시행하였는데 한 가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 21명(15.6%)이었으며 이소니아지드와 리팜핀에 동시 내성을 보이는 다제내성 환자는 1명(0.6%)이었다. 임상조건 중 초회 약제내성을 예측할 수 있는 독립적인 위험요소는 없었다. 약제감수성 검사 결과에 의해 15명(9.6%)의 환자에서 치료처방의 변경이 있었다.

결 론: 폐결핵에서 초회 약제내성은 흔히 관찰되며 초치료 폐결핵환자에서 약제감수성 검사는 환자치료에 도움이 된다.

참 고 문 헌

1. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/British Medical Research Council Investigation. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:1-22.
2. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guideline for the management of pulmonary tuberculosis, 1997. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1447-53.
3. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification

- of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
4. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guideline for the management of pulmonary tuberculosis. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
 5. Bai GH. Anti-tuberculosis drug resistance in Korea. *CDMR* 2005;16:101-7.
 6. Jung YJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, et al. The clinical characteristics, diagnosis, treatment, and outcomes of patients with tuberculosis at a private university hospital in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2006; 60:194-204.
 7. Son CH, Yang DK, Rho MS, Jeong JS, Lee H, Lee KN, et al. Prevalence of drug-resistances in patients with pulmonary tuberculosis and its association with clinical characteristics at one tertiary referral hospital in Pusan, Korea. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:416-25.
 8. Jeong SH, Lee DD, Choi JC, Kim SJ, Shin JH, Jeong JS, et al. Multi-center study on cost effectiveness of anti-tuberculosis drug susceptibility test. *Infect Chemother* 2005;37:16-21.
 9. Choi JC, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Drug resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* at a private referral center in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:677-81.
 10. National Tuberculosis Association of USA. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. New York: National Tuberculosis Association; 1961.
 11. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for anti-tuberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
 12. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.
 13. Koh HK, Kang YJ, Lim SY, Shin JW, Choi JS, Yoo JH, et al. Predictors of drug-resistance in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:311-6.
 14. Min J, Park K, Whang S, Kim J. Risk factors for primary multidrug resistant tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2005; 59:600-5.
 15. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
 16. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001;120:1514-9.
 17. Kim DK, Kim MO, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, et al. The prevalence and risk factors of drug resistant pulmonary tuberculosis investigated at one university hospital in Seoul. *Tuberc Respir Dis* 2005; 58:243-7.
 18. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 1359-74.
 19. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
 20. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001;119:1730-6.
 21. Koh WJ, Kwon OJ, Yu CM, Jeon K, Kim KC, Lee BH, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2004;56:248-60.