

대구지역 한 대학병원에서 비결핵 항산균의 미생물학적 분포 및 임상적 특성

홍경수, 안준홍, 최은영, 진현정, 신경철, 정진홍, 이관호

영남대학교 의과대학 내과학교실 호흡기 알레르기내과

Microbiologic distribution and clinical features of nontuberculous mycobacteria in the tertiary hospital in Daegu

Kyung Soo Hong, June Hong Ahn, Eun Young Choi, Hyun Jung Jin, Kyeong-Cheol Shin, Jin Hong Chung, Kwan Ho Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Background: Recent studies have shown that the nontuberculosis mycobacterium (NTM) recovery rate in clinical cultures has increased within Korea. However, another study conducted by a secondary hospital within Daegu reported different results. Therefore, the purpose of this study is to understand and evaluate the microbiological distribution and clinical features of NTM in Daegu.

Methods: A retrospective study was conducted on 11,672 respiratory specimens undergoing acid fast bacilli (AFB) culture from 6,685 subjects who visited Yeungnam University Respiratory Center from January 2012 to December 2013.

Results: Of the 11,672 specimens undergoing AFB culture, 1,310 specimens (11.2%) showed positive results. Of these specimens, NTM was recovered from 587 specimens, showing a recovery rate of 44.8%. Identification test for NTM was performed on 191 subjects; the results were as follows: *M. avium-intracellulare complex* (MAC) 123 (64.4%), *M. abscessus* 20 (10.5%), *M. kansasii* 12 (6.3%), and 33 other NTM germ strains. Of the 382 subjects with NTM, 167 were diagnosed with pulmonary NTM disease (43.7%), however virulence differed depending on NTM strain. Multivariate analysis showed that nodular bronchiectasis, the nodules, and finding consistent with cavity under imaging study were statistically significant for triggering pulmonary NTM disease. AFB culture showing MAC and *M. abscessus* was statistically significant as well. Positive predictive value for NTM polymerase chain reaction (NTM-PCR) was 88.6%.

Conclusion: Results for NTM recovery rate within the Daegu area were similar to those for the Seoul metropolitan area. We can assume that NTM infection is increasing in our community, therefore AFB-positive subjects (1) should undergo NTM-PCR, (2) should have their culture results checked for differentiation of mycobacterium tuberculosis complex (MTB) from NTM, and (3) undergo NTM identification test to confirm its type. Administration of treatment with the above results should be helpful in improving the patients' prognosis.

Keywords: Nontuberculous mycobacteria; Polymerase chain reaction; Lung disease

Received: August 18, 2015, Revised: October 8, 2015
Accepted: October 13, 2015

Corresponding Author: Kyeong-Cheol Shin, Pulmonology and Allergy, Department Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3850, Fax: +82-53-654-8386
E-mail: shin1014@ynu.ac.kr

서론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis complex*, MTB)과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 항산균을 의미하며, 우리나라도 임상검체에서 분리되는 항산균 중 NTM의 비율이

증가하고 있다[1-5]. 과거에는 객담도말검사서 항산균이 검출되면 폐결핵(MTB)으로 잠정진단하고 치료를 시작하였으나, 최근에는 NTM 감염의 빈도가 증가하고 있어 도말양성이라 하더라도 반드시 배양결과까지 확인하여 치료변경을 해야 할지 결정하여야 한다. 또한 이를 위해 NTM 배양검사가 오래 걸리는 단점에 비해 빠른 결과를 확인할 수 있는 객담의 비결핵 항산균 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction for nontuberculous mycobacteria, NTM-PCR) 검사의 중요성이 대두되고 있다.

NTM은 폐질환, 피부질환, 림프절염, 파종성 질환 등을 유발할 수 있으며, 이 가운데 폐 질환이 90% 이상을 차지한다[6,7]. NTM은 객담에서 동정되더라도 비말핵을 통해 다른 사람에게 전염시키지는 않으며, 실제 치료를 해야 하는 NTM 폐질환은 일부에 지나지 않는다. 그러나 후천성면역결핍증 환자에서 기회감염증을 일으키며[8], 정상 면역기능을 가진 기저 폐질환이 없는 상태에서도 폐질환을 일으킬 수 있어[9] 임상적으로 중요성이 높아지고 있다. 국내 수도권 3차의료기관을 중심으로 한 보고에서도 1990년 이후 NTM의 분리 비율은 증가되고 있다[1]. 하지만, 대구지역 내 다른 2차의료기관의 보고에서 항산균이 배양된 전체 검체 중 7.3%에서 NTM이 동정되어 수도권지역의 보고에 비하여 상당히 낮아 [10], NTM 분리비율에 지역적 차이가 있을 수 있음을 시사하고 있다.

본 연구는 수도권과 다른 지역사회인 대구지역의 3차의료기관에서 최근 2년간 항산균 배양검사가 의뢰된 호흡기 검체를 통해 분리된 NTM의 비율 및 균종분포(microbiologic distribution and identification)를 확인하고자 하였다. 또한 NTM이 분리된 환자들에서 NTM 폐질환의 진단비율, 치료여부 및 임상적 특성을 조사하고자 연구를 계획하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2012년 1월부터 2013년 12월까지 영남대학교병원 호흡기센터에 내원하여 항산균 배양검사가 의뢰된 18세 이상인 6,685명의 성인 환자를 대상(Fig. 1)으로 하였으며, 동일 기간 동안 시행된 항산균 객담도말 양성인 580건의 호흡기 검체에 대해서는 별도로 NTM에 대해 분석하였다. 이 연구는 영남대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다(YUMC IRB No. 2015-08-042-001).

2. 방법

후향적으로 의무기록을 통해 NTM이 분리된 환자들의 성별, 연령, 기저질환, 객담채취 방법, 진단 당시 영상소견, 치료 여부, 항산균 배양검사 양성여부 및 동정된 균주 등을 조사하였다. 항산균 배양검사는 고체배지의 경우엔 3% Ogawa 배지(Eiken, Tokyo, Japan)를 이용하여 37°C에서 8주간 배양하였다. 액체배지의 경우에는 mycobacteria growth indicator tube 7 mL (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 이용하여 37°C에서 6주간 배양하였다. 항산균 배양에 양성이면 Real-Q MTB/NTM polymerase chain reaction (PCR) hybridization kit (Biosewoom, Seoul, Korea)를 이용하여 MTB와 NTM으로 구분하였다. 검사횟수와 상관없이 한 번도 배양되지 않은 경우를 배양 음성으로, 한 환자에서 MTB 혹은 NTM이 1회 이상 배양되더라도 각 한 건의 배양 양성으로 처리하였다. 배양검사 시행 연도별로 검체 수 또는 환자 수를 기준으로 항산균 배양 양성비율(acid-fast bacilli culture positive rate), NTM과 MTB의 분리비율(recovery rate)을 구하였으며, NTM의 균종분포에 대해 조사하였다. 단순 흉부방사선촬영 소견과 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 통해 공동(cavity), 결절(nodule), 침윤(consolidation), 결절 기관지 확장(nodular bronchiectasis) 등을 관찰하였다. 항산균도말 양성 검체에 대해 NTM 분리비율을 구하였으며, 비결핵 항산균 중합효소연쇄반응(NTM-PCR) 결과 NTM 양성 검체 수 대비 배양 양성 검체 수를 백분율로 NTM에 대한 PCR법의 양성예측도를 구하였다.

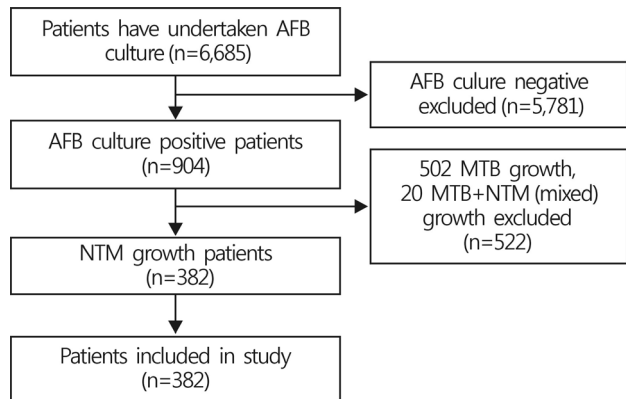


Fig. 1. Flow chart for identification of included patients. AFB, acid-fast bacilli; NTM, nontuberculous mycobacteria; MTB, mycobacterium tuberculosis complex.

3. NTM 폐질환자의 진단

NTM이 분리된 환자 중 NTM 폐질환의 진단은 2007년 개정된 미국흉부학회(American Thoracic Society)와 미국 감염학회(Infectious Diseases Society of America)의 진단기준을 따랐다[7]. 진단기준은 임상적으로 호흡기 증상이 있으며, 방사선학적으로 흉부영상에서 결절 또는 공동성 병변(cavitary opacities)이 있거나 고해상도 CT에서 다병소의 기관지 확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절(multifocal bronchiectasis with multiple small nodules)을 가진 환자이다. 미생물학적 기준은 첫째, 최소한 2회 객담배양검사에서 양성이거나 둘째, 최소한 기관지 세척액 1회에서 배양 양성인 경우, 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양에서 양성이거나 또는 조직검사에서 육아종 등 항산균 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성인 경우이다. NTM은 분리되었지만 진단기준을 만족하지 못한 경우는 NTM 질환이 아닌 균(non-NTM lung disease)으로 정의하였다.

4. 통계분석

자료의 분석은 SPSS 통계프로그램 version 18.0 (PASW Statistics 18.0 for windows, SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였다. NTM 폐질환군과 NTM 질환이 아닌 균의 각 변수들의 비교는 chi-square test, independent samples t-test, 그리고 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. NTM 폐질환에 관한 위험인자 다변량 분석에는 회귀분석을 이용하였다. 모든 경우에 있어 통계적 유의수준은 *p*-value 값이 0.05 이하인 경우로 하였다. 또한, 항산균 도말 양성 검체에 대해 NTM의 분리비 및 NTM에 대한 PCR법의 양성예측도는 백분율을 이용하였다.

결 과

항산균 배양은 2012년에 3,155명 환자의 5,473개 검체에

서 이루어졌으며, 2013년에는 3,530명 환자의 6,199개 검체에서 시행되었다. 2년간 6,685명 환자의 11,672개 검체에 대해서 분석하였다.

1. 항산균 배양 양성비율

총 6,685명 환자의 11,672개 검체에서 904명 환자의 1,310개의 검체에서 항산균이 배양되어 검체 수 기준의 양성률은 11.2%였다. 2012년에 3,155명 환자의 5,473개 검체 중 461명 환자의 654개 검체에서 항산균이 배양되어 검체 수 기준의 양성률은 11.9%였으며, 2013년의 경우 3,530명 환자의 6,199개 검체 중 443명 환자의 656개 검체에서 항산균이 배양되어 검체 수 기준의 양성률은 10.6%였다(Fig. 2).

2. 항산균 배양 양성 검체에서 NTM과 결핵균의 분리비율

항산균 배양 양성인 904명 환자의 1,310개 검체 중 382명

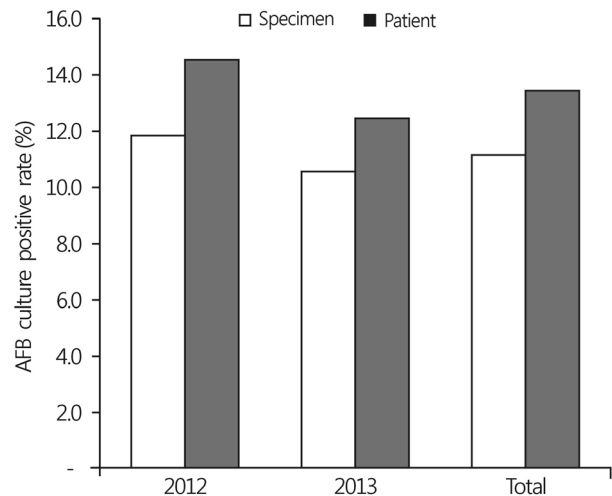


Fig. 2. The AFB culture positive rate from 2012 to 2013. Number of specimens, 5,473 (2012); 6,199 (2013). Number of patients, 3,155 (2012); 3,530 (2013). AFB, acid-fast bacilli.

Table 1. Basic statistics of AFB culture and NTM identifications

	No. referred test		No. positive result (%)		
	AFB culture	Positive AFB	Positive NTM	Positive MTB	Positive NTM+MTB (mixed)
Specimen	11,672	1,310 (11.2) ^{a)}	587 (44.8) ^{b)}	703 (53.7) ^{c)}	20 (1.5) ^{d)}
Patient	6,685	904 (13.5) ^{a)}	382 (42.3) ^{b)}	502 (55.5) ^{c)}	20 (2.2) ^{d)}

AFB, acid-fast bacilli; NTM, nontuberculous mycobacteria; MTB, mycobacterium tuberculosis complex.

^{a)}Proportion of positive culture results to referred tests in specimens or patients. ^{b)}Proportion of positive NTM results to AFB culture-positive results in specimens or patients. ^{c)}Proportion of positive MTB results to AFB culture-positive results in specimens or patients.

^{d)}Proportion of positive NTM+MTB (mixed) results to AFB culture-positive results in specimens or patients.

환자의 587개 검체에서 NTM이 분리되어 검체 수 기준으로 NTM 분리비율은 44.8%였으며, 502명 환자의 703개 검체가 MTB로 분리되어 검체 수 기준으로 MTB 분리비율은 53.7%였다. 나머지 20명 환자의 20개의 검체는 NTM과 MTB가 동시에 분리되어 검체 수 기준으로 1.5% 분리비율을 보였으며(Table 1), 각 년도별 검체 수 기준의 NTM 분리비율은 2012년 43.9%, 2013년 45.7%였다(Fig. 3).

3. NTM이 분리된 환자에서 균종분포

NTM이 분리된 382명의 환자 중 동일환자에서 여러 번 균 배양검사가 시행된 경우에는 첫 번째 검체만 대상에 포

함하였으며, 항산균 동정 검사가 이뤄지지 않은 191명을 제외한 항산균 동정검사로 균의 종류가 확인된 191명을 대상으로 균종분포를 확인하였다. *M. avium-intracellulare* complex (MAC)가 123명(64.4%)으로 가장 많이 분리되었으며 *M. intracellulare*가 99명(51.8%), *M. avium*이 24명(12.6%)이었다. *M. abscessus*가 20명(10.5%)에서 분리되었고 *M. kansasii* 12명(6.3%), *M. fortuitum*이 10명(5.2%), *M. gordonae* 9명(4.7%), *M. lentiflavum* 6명(3.1%), *M. massiliense* 6명(3.1%), *M. terrae* 2명(1.0%)에서 분리되었다. 그 외 *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*, 그리고 *M. malmoense*는 각 1명(0.5%)에서 분리되었다(Table 2).

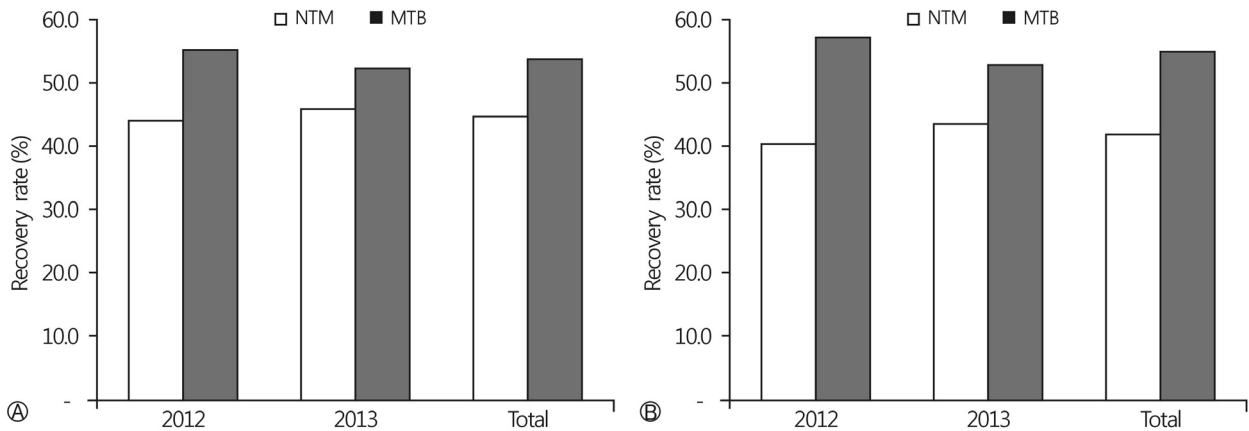


Fig. 3. Recovery rate of NTM and MTB from AFB culture positive results. (A) Number of specimens, NTM-287 (2012); 300 (2013); MTB-360 (2012); 343 (2013). (B) Number of patients, NTM-188 (2012); 194 (2013), MTB-266 (2012); 236 (2013). NTM, non-tuberculous mycobacteria; MTB, mycobacterium tuberculosis complex.

Table 2. Distribution of NTM species among patient, disease, and patient with treatment

Isolate	No. NTM patient (%)	No. NTM disease (%)	No. NTM treated patient (%)
MAC	123 (64.4)	83 (70.3)	45 (71.4)
<i>M. avium</i>	24 (12.6)	11 (9.3)	6 (9.5)
<i>M. intracellulare</i>	99 (51.8)	72 (61.0)	39 (61.9)
<i>M. abscessus</i>	20 (10.5)	16 (13.6)	9 (14.3)
<i>M. fortuitum</i>	10 (5.2)	5 (4.2)	1 (1.9)
<i>M. kansasii</i>	12 (6.3)	5 (4.2)	3 (4.8)
<i>M. gordonae</i>	9 (4.7)	2 (1.7)	2 (3.2)
<i>M. massiliense</i>	6 (3.1)	1 (0.8)	0
<i>M. chelonae</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (1.6)
<i>M. lentiflavum</i>	6 (3.1)	3 (2.5)	2 (3.2)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	0
<i>M. terrae</i>	2 (1.0)	1 (0.8)	0
<i>M. malmoense</i>	1 (0.5)	0	0
Total	191	118	63

MAC, *mycobacteria avium-intracellulare* complex; NTM, nontuberculous mycobacteria; M., mycobacterium.

4. NTM 폐질환의 진단 및 치료여부

NTM이 분리된 382명 중 미국흉부학회와 감염학회의 진단기준[2]을 이용하여 NTM 폐질환으로 진단된 경우는 167명(43.7%)이었으며, 치료는 63명(37.7%)에서 이루어졌다. NTM 균종이 확인된 191명 중 NTM 폐질환으로 진단된 경우는 118명(61.8%)이었다. 이들의 NTM 균종분포는 MAC가 83명(70.3%)이었으며, 이 중 *M. intracellulare*가 72명(61.0%)으로 대다수를 차지하였다. 그 다음으로 *M. abscessus* 16명(13.6%), *M. avium* 11명(9.3%), *M. kansasii* 5명(4.2%) 등의 순이었다(Table 2). 각 균종별 발병력에 있어서는 MAC의 경우는 123명 중 83명(67.5%)이 폐질환자로 진단되었는데, 이 중 *M. intracellulare*는 99명 중 72명(72.7%), *M. avium*은 24명 중 11명(45.8%)이었으며, *M. abscessus*는 20명 중 16명(80.0%)이 폐질환자로 진단되었다. 그 외의 균에도 발병력의

차이는 있었다(Table 2).

균종이 확인된 NTM 폐질환자의 치료는 총 118명 중 63명(52.5%)에서 시행이 되었는데, 균종별로 *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. avium* 순이었다(Table. 2).

5. NTM이 분리된 환자의 임상적 특성

NTM이 분리된 환자 중 NTM 폐질환은 167명이었으며, 215명은 NTM 폐질환이 아닌 것으로 분류되었다. NTM 폐질환이 있는 군과 NTM만 배양된 환자군 사이에 평균 연령은 모두 65세로 차이는 없었으며, 기저 질환의 차이도 없었다(Table 3).

NTM 폐질환군은 NTM 질환이 아닌 군에 비해 여성이 더 많았으며($p=0.05$), 기관지 세척액 단독 혹은 객담과 기관지 세척액에서 동시에 NTM이 분리된 경우가 많았다($p<$

Table 3. Clinical characteristics associated with NTM pulmonary disease

Variable	NTM lung disease (n=167)	Non-NTM lung disease (n=215)	p-value
Sex			0.05 ^{a)}
Male	74	117	
Female	93	98	
Mean age (yr; range)	65 (19-85)	65 (21-89)	0.987 ^{b)}
Specimen			
Sputum only	67	191	<0.001 ^{a)}
BAL only	42	16	<0.001 ^{a)}
Both	58	7	<0.001 ^{a)}
Radiologic finding			
Nodular bronchiectasis	52	31	<0.001 ^{a)}
Nodules	71	47	<0.001 ^{a)}
Granuloma	1	3	0.260 ^{c)}
Consolidation	56	55	0.090 ^{a)}
Cavity	26	10	<0.001 ^{a)}
Underlying disease			
Malignancy	12	12	0.522 ^{a)}
COPD	18	20	0.633 ^{a)}
Heavy alcoholic	3	1	0.323 ^{c)}
NTM species			
MAC	83 (49.7%) ^{d)}	40	<0.001 ^{a)}
<i>M. intracellulare</i>	72 (43.1%) ^{d)}	27	<0.001 ^{a)}
<i>M. avium</i>	11 (6.6%) ^{d)}	13	0.829 ^{a)}
<i>M. abscessus</i>	16 (9.6%) ^{d)}	4	0.001 ^{a)}
<i>M. fortuitum</i>	5 (3.0%) ^{d)}	5	0.753 ^{c)}
<i>M. kansasii</i>	5 (3.0%) ^{d)}	7	0.884 ^{a)}

NTM, nontuberculous mycobacteria; BAL, bronchoalveolar lavage; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MAC, mycobacteria avium-intracellulare complex.

^{a)}p-values were obtained by chi-square test, $p<0.05$; ^{b)}p-value was obtained by two-sample Student's t-test, $p<0.05$; ^{c)}p-value was obtained by Fisher's exact test, $p<0.05$, ^{d)}Proportion of isolates of NTM to NTM disease.

0.001). 반대로, NTM 질환이 아닌 군은 객담에서만 NTM이 분리되는 경우가 많았다($p < 0.001$). NTM 폐질환은 영상소견에서 결절 기관지 확장증($p < 0.001$), 결절($p < 0.001$) 그리고 공동($p < 0.001$) 형태가 많았다. NTM 폐질환에서 동정된 균주는 MAC이 가장 많았으며($p < 0.001$), 이 중 대부분은 *M. intracellulare* 였으며($p < 0.001$), *M. abscessus* 도 NTM 폐질환군에서 더 많았다($p = 0.001$) (Table 3).

NTM 폐질환과 관련된 요인에 대한 단변량 분석에서 성별, 균이 분리된 검체, 결절 기관지 확장, 결절, 그리고 공동이 관찰되는 경우, 균주 배양검사에서 MAC, *M. intracellulare*, *M. abscessus* 가 동정된 경우들이 유의성이 확인되어, 이들에 대한 다변량 분석 결과 결절 기관지 확장증(odds ratio [OR]=7.3, $p < 0.001$), 결절(OR=3.8, $p < 0.001$), 공동(OR=2.9, $p = 0.026$) 소견과 균배양 검사에서 MAC (OR=6.1, $p < 0.001$)나 *M. abscessus* (OR=14.8, $p < 0.001$)가 분리된 경우 유의성이 있었다(Table 4).

6. 항산균도말 양성 검체에서 NTM의 분리비율 및 NTM-PCR의 NTM 일치율

항산균도말 양성 호흡기 검체 580건에 대한 항산균 배양 검사 결과 및 NTM-PCR 검사결과에 대해서도 조사를 하였다(Fig. 4). 본 병원의 항산균 배양검사 결과는 2013년 2월까지 배양여부만 보고되었으며, 배양된 항산균이 MTB인지 NTM인지 구별하여 보고되지는 않았다($n = 225$). 항산균도말 양성 검체 580건 중 NTM이 분리된 것은 126건(21.7%)이

었다. 또한, NTM-PCR에서 NTM이 확인된 77건은 배양검사 결과 MTB가 자란 경우는 없으며, 실제 70건의 NTM이 동정되어 NTM에 대한 NTM-PCR의 양성예측도는 88.6%였다.

고찰

대구지역 3차의료기관에서 진행된 본 연구는 지역사회

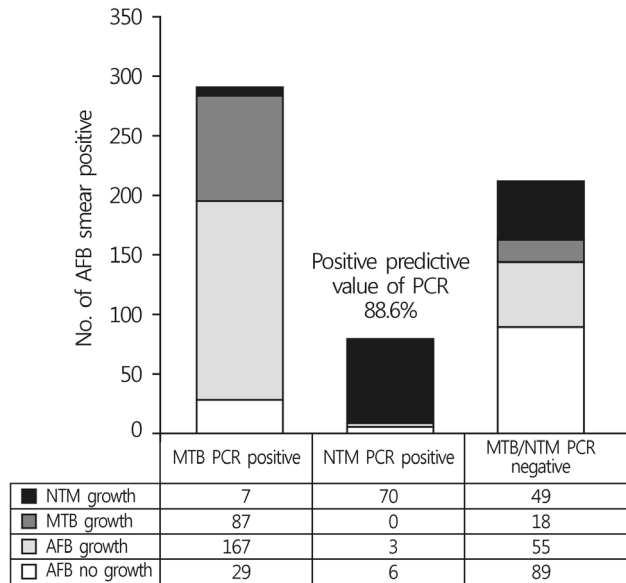


Fig. 4. Accordance between AFB culture positive results and MTB/NTM PCR results. AFB, acid-fast bacilli; PCR, polymerase chain reaction; MTB, mycobacterium tuberculosis complex; NTM, nontuberculous mycobacteria.

Table 4. Factors associated with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease

Variable	NTM disease (n=167)	Non-NTM disease (n=215)	Odds ratio ^{a)}	Range (95% CI)	p-value ^{a)}
Male	74	117	-	-	0.672
Specimen					
Sputum only	67	191	0.057	0.029-0.111	<0.001
BWF only	42	16	-	-	0.316
Both	58	7	-	-	0.159
Radiologic finding					
Nodular bronchiectasis	52	31	7.262	3.432-15.363	<0.001
Nodules	71	47	3.826	2.003-7.308	<0.001
Cavity	26	10	2.904	1.134-7.437	0.026
NTM species					
MAC	83	40	6.093	3.258-11.394	<0.001
<i>M. intracellulare</i>	72	27	-	-	0.703
<i>M. abscessus</i>	16	4	14.786	4.039-54.126	<0.001

NTM, nontuberculous mycobacteria; CI, confidence interval; BWF, bronchial washing fluid; MAC, mycobacteria avium-intracellulare complex.

^{a)}Odds ratios and p-values were calculated by logistic regression.

NTM 분리비율 및 균종분포를 확인한 것으로, 이미 보고된 대구지역 2차의료기관 및 다른 지역의 NTM 분리비율과 비교함으로써 대구지역의 NTM 미생물학적 분포 및 임상적 특성을 확인할 수 있는 자료이다.

국내에서 NTM의 분리비율은 1990년대 이후부터 점점 증가하여 2000년대에는 20%-40%까지 보고되었으나[2,11-14], 대구지역의 경우 2009년 2차종합병원에서 보고한 NTM의 분리비율은 7.9%로 다른 지역에 비하여 비교적 낮았다[10]. 이에 대한 이유로 기존의 보고들은 1, 2차의료기관에서 전원된 환자를 진료하는 대학병원이나 3차의료기관의 성적을 반영한 것으로, 이들 병원과 다른 의료후송체계에 있는 2차종합병원의 환자라는 점과 검사대상 환자가 지역 내 특정지역으로 한정된 점 등을 들고 있다[10]. 수도권 이외의 다른 지역에서 보고된 NTM 분리비율은 연구 연도에 따라 차이가 큰데, 2010년 이전을 연구대상으로 한 연구에서 대구지역 7.9% [10], 제주지역 10% 미만[12], 인천지역 19.4% [13]였으며, 천안지역이 약 37% [14]로 비교적 높았다. 그러나 2010년을 기점으로 NTM 분리비율은 크게 증가하는데, 울산지역의 30% [15], 천안지역의 44.3% [14], 본 연구가 진행된 대구지역도 44.8%로 확인되었으며, NTM의 분리비율이 비교적 낮았던 제주지역도 2010년 이후에는 30%로 증가함을 보고하였다[12]. 보고에 따라 병원규모, 배양방법, 연구대상 등에 차이가 있어 단면적으로 비교하기는 어렵지만 2010년 이후에는 지역사회도 NTM 균의 비율이 증가하는 것은 공통적인 현상이라 할 수 있을 것이다. 본 연구의 호흡기 검체에서 분리된 NTM 분리비율은 44.8%, 연도별로는 2012년 43.9%, 2013년 45.7%였다. 이는 수도권지역을 중심으로 보고된 NTM 분리비율과 유사하거나 오히려 높으며, 2009년 대구지역의 2차종합병원에서 보고한 NTM의 분리비율 7.9%보다 훨씬 높아 매우 대조적이다. 이는 대구 및 인근 지역 역시 수도권 지역 및 다른 지역의 3차의료기관의 보고와 유사하게 NTM 분리비율은 점차 증가하고 있으며, 우리나라의 NTM 감염은 지역적 차이가 없이 전반적으로 증가하고 있음을 의미하는 것이다.

국내 결핵균에 의한 감염병은 서서히 감소되는 추세이지만 여전히 많은 환자가 발생하고 있으며, 특히 폐결핵은 타인에게 공기매개 전염이 가능한 국가 보건에 중요한 질환이다. 폐결핵 확진은 세균학적 진단이 필요하지만 배양검사는 최종결과를 얻기까지 최소 6주 이상의 배양기간이 필요하다. 따라서 과거에는 객담도말검사서 항산균 양성인 경우 폐결핵 치료를 시작하였으나[16], 지금은 NTM의 빈도가 증가

함에 따라 반드시 배양검사를 확인하는 것이 필요하다.

NTM 균종은 지속적으로 새로운 균종이 밝혀지고 있으며, 균종분포는 국가 및 지역에 따라 다양한 것으로 알려져 있다 [10,16-18]. 미국과 일본은 MAC이 가장 흔한 균주로 60%-80%를 차지하며, 다음으로 흔한 균은 *M. kansasii*로 10%-20%를 차지하는 것으로 보고되고 있다[17,18]. 우리나라는 MAC이 40%-75%로 가장 흔한 것으로 보고되고 있지만, *M. abscessus*가 두 번째로 흔한 것으로 알려져 있다[10,16,20]. 본 연구의 결과도 이와 유사하였는데 MAC이 64.4%, *M. abscessus*가 10.5%, *M. kansasii*가 6.3% 순이었다.

NTM은 자연환경에 정상적으로 존재하는 균이므로 임상 검체에서 분리되었다 하더라도 병원균으로 단정짓기는 쉽지 않다. 미국과 캐나다 등의 서구에서는 분리된 NTM 가운데 약 40%-50%가 폐질환으로 진단되고[17,21], 홍콩 등의 아시아 국가에서는 10%-17%가 폐질환으로 진단되는 것으로 보고되고 있다[22]. 국내에서는 보고에 따라 차이가 있으나, 최근에는 30%-45% 정도가 폐질환으로 진단되는 것으로 알려져 있는데[3,4,23,24], 본 연구에서도 43.7%로 이와 유사하였다.

NTM 폐질환의 원인균 역시 국가와 지역에 따라 차이가 있는데 미국과 일본은 MAC이 60%-80%를 차지하며[17,18], 국내의 연구는 45%-70%로 보고하고 있다[2-5]. 본 연구에서도 NTM 폐질환자의 원인균으로 MAC이 가장 많이 분리되어 전체 NTM 폐질환자의 49.7%를 차지하였으며, 대부분이 *M. intracellulare*에 의한 것으로 확인되었다. 이러한 현상은 국내 여러 연구에서 우리나라 NTM 환자 대부분은 면역적격자인 것을 원인으로 설명하고 있다[3,4,25]. 또한, 국내에서는 NTM 폐질환자에 있어 *M. abscessus*가 *M. kansasii*보다 많이 분리되는 것으로 보고되었는데[2-4], 본 연구에서도 *M. abscessus*가 더 많아 다른 연구와 비슷하였다.

NTM은 발병력(virulence)은 균종에 따라 차이가 있는데 [3,4], 본 연구에서 *M. abscessus*의 발병력이 가장 높았으며 (80.0%), *M. intracellulare* 72.7%, *M. kansasii* 41.6%로 균주별로 차이가 있었다. 이러한 결과는 NTM이 동정되었을 경우 균종을 정확하게 동정하고 치료하는 것이 임상적으로 매우 중요함을 의미하고 있다.

호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, 폐질환과의 연관성은 객담도말 양성, 단순흉부방사선 촬영상 공동의 존재, 균주 중 MAC 혹은 *M. abscessus*가 동정되었을 때 높은 것으로 알려져 있다[3,4]. 저자들의 연구결과 단순흉부방사선에서 공동의 존재 외에 결절이나 결절 기관지 확장증 형태인 경우와 MAC 혹은 *M. abscessus*가 동정되었을 때 NTM 폐질환

환과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이는 단순흉부방사선에서 결절 기관지 확장증 및 결절성 병변이 있을 때도 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야 하며, NTM 균주 확인을 위한 항산균 동정검사의 중요성을 시사하는 결과이다.

NTM 폐질환의 진단은 호흡기 검체에서 균을 배양하는 것이 가장 확실한 방법이지만, 오랜 시간이 필요한 단점이 있어 객담 NTM-PCR 검사의 중요성이 대두되고 있다. 저자들의 연구결과 객담도말 양성환자의 NTM에 대한 NTM-PCR 검사의 양성예측도는 88.6%로 매우 높아 객담도말 양성환자에서 MTB/NTM-PCR은 MTB와 NTM을 감별 진단하는데 유용하게 사용할 수 있는 검사법으로, 항결핵치료를 시작하기 전 반드시 NTM-PCR로 NTM 여부를 확인하는 과정이 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 대구지역의 항산균 배양 양성 검체에서 NTM 분리비율은 수도권 지역과 매우 비슷하며, 균종분포, 발병력 및 NTM 폐질환자의 임상적 특성도 국내의 다른 연구 결과와 차이가 없었다. 이는 지역사회도 NTM 감염이 증가하고 있어 항산균도말 양성인 경우 NTM-PCR 및 항산균 배양검사 결과를 확인하여 MTB와 NTM을 구별하여야 하며, NTM 균 동정 검사를 반드시 시행하여 NTM의 종류를 확인한 후 치료를 시작하는 것이 환자의 예후에 중요할 것이라 판단된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Koh WJ, Kwon OJ, Yu CM, Jeon KM, Suh GY, Chung MP, et al. Recovery rate of nontuberculous mycobacteria from acid-fast-bacilli smear-positive sputum specimens. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:22-32. Korean.
2. Lee JY, Choi HJ, Lee H, Joung EY, Huh JW, Oh YM, et al. Recovery rate and characteristics of nontuberculous mycobacterial isolates in a university hospital in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:385-91. Korean.
3. Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006;129:341-8.
4. Choi SP, Lee BK, Min JH, Kim JH. Pathogenic classification and clinical characteristics of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in a national tuberculosis hospital. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:606-12. Korean.

5. Lee HW, Kim MN, Shim TS, Bai GH, Pai CH. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients. *Tuberc Respir Dis* 2002;53:173-82. Korean.
6. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1-25.
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
8. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated Mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;178:1446-9.
9. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989;321:863-8.
10. Lee JK, Kwon HY, Kwon JK, Lee HJ, Lee DW, Lee YJ, et al. Recovery rate of nontuberculous mycobacteria and the clinical course of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease at a secondary hospital. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:199-204. Korean.
11. Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1069-71.
12. Oh MS, Lee J. The increase of nontuberculous mycobacterial isolation in the specimens from respiratory system in Jeju. *Ann Clin Microbiol* 2013;16:13-8. Korean.
13. Lee MK, Seo YH, Jeong JH, Park PW, Kim KH, Ahn JY, et al. Nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens during recent two years: distribution and clinical significance. *Korean J Clin Microbiol* 2012;15:98-103. Korean.
14. Kim JK, Rheem I. Identification and distribution of nontuberculous mycobacteria from 2005 to 2011 in cheonan, Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;74:215-21.
15. Lee MY, Lee T, Kim MH, Byun SS, Ko MK, Hong JM, et al. Regional differences of nontuberculous mycobacteria species in Ulsan, Korea. *J Thorac Dis* 2014;6:965-70.
16. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. Seoul and Cheongwon: Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
17. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1007-14.
18. Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1280-4.

19. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:665-71.
20. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases: a Korean perspective. *J Korean Med Sci* 2005;20:913-25.
21. Good RC, Snider DE Jr. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. *J Infect Dis* 1982;146:829-33.
22. Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respir Med* 1995;89:3-8.
23. Shin S, Kim EC, Yoon JH. Identification of nontuberculous mycobacteria by sequence analysis of the 16s ribosomal RNA, the heat-shock protein 65 and the RNA polymerase beta-subunit genes. *Korean J Lab Med* 2006;26:153-60. Korean.
24. Park CM, Heo SR, Park KU, Song J, Lee JH, Lee CT, et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Korean J Lab Med* 2006;26:161-7. Korean.
25. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2002;3:145-57.