

최근 4년간 경희의료원 방문환자의 항결핵제 감수성 결과 분석

김정훈, 서진태, 김명희, 김지영, 허선녕, 이희주, 이우인, 강소영

경희대학교 의과대학 진단검사의학교실

An Analysis of Antituberculosis Drug Susceptibility Test Results in Kyung Hee Medical Center During Recent Four years

Jeong-Hun Kim, Jin-Tae Suh, Myung-Hee Kim, Gee-Young Kim,
Sun-Ryung Her, Hee-Joo Lee, Woo-In Lee, So-Young Kang

Department of Laboratory Medicine, Kyung Hee University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Tuberculosis is still one of the most seriously threatening infections in Korea, because of multidrug resistant tuberculosis. Results of antituberculosis drug susceptibility test can provide clinicians very important informations for selection of proper regimens for treatment.

Methods : In this study the results of antituberculosis drug susceptibility test of 298 cases at Kyunghee Medical Center from 2000 to 2003 were retrospectively analysed to evaluate the trend of antituberculosis drug susceptibility. The procedure of drug susceptibility test was based on the absolute concentration method using Löwenstein-Jensen solid media.

Results : The resistance rate of *Mycobacterium tuberculosis* to one or more drugs was increased from 29.3% in 2000 to 48.2% in 2003, and the rates of multiple resistance to two or more drugs increased from 13.3% in 2000 to 20.5% in 2003. The increase in resistance rate to individual drug during study period were 20.0% to 24.1% in isoniazid, 9.3% to 19.3% in rifampicin, 5.3% to 15.7% in ethambutol, 4.0% to 10.8% in para-aminosalicylic acid, 2.7% to 6.0% in kanamycin, 1.3% to 7.2% in ethionamide, 1.3% to 6.0% in capreomycin, 1.3% to 7.2% in prothionamide, 0.0% to 12.1% in ofloxacin, 6.7% to 3.6% in streptomycin, 6.7% to 7.2% in cycloserine, 10.7% to 8.4% in pyrazinamide, respectively.

Conclusions : The resistance rate of *M. tuberculosis* has been increased with years and multi-drug resistant *M. tuberculosis* was commonly encountered in the specimens from the patients visited Kyunghee Medical center. (Korean J Clin Microbiol 2004;7(2):182-185)

Key words : Antituberculosis drug susceptibility test, *Mycobacterium tuberculosis*, Absolute concentration method

서 론

결핵은 전세계적으로 연간 약 1,000만명의 새로운 환자가 발생하고 있고, 매년 약 300만명이 결핵으로 사망하

는 심각한 질환 중의 하나이다. 그리고 전세계 인구중 17억 이상이 결핵에 감염되어 있고 2,000만명이 활동성 결핵을 앓고 있다[1,2]. 결핵은 streptomycin(SM), para-aminosalicylic acid(PAS), isoniazid(INH)로 장기간 치료하던 데서 계속적인 새로운 항결핵제의 개발로 그 치료기간이 단축되고 있다[3]. 결핵치료에 실패하는 요인에는 환자가 치료에 불응하거나 비협조적인 경우, 처방이 부적절한 경우, 약제내성균 출현으로 인한 것인데 특히 후자인 경우는 완치율을 크게 떨어뜨리는 요인이 된다[4]. 결핵

접 수 일: 04/7/21 게재승인일: 04/9/2

교신저자: 서진태

(130-702) 서울시 동대문구 회기동 1번지

경희의료원 진단검사의학과

TEL: (02)958-8671, 8674 FAX: (02)958-8609

E-mail: Suhjt@hitel.net

Table 1. Concentration of antituberculosis drugs used for susceptibility tests

Antituberculosis drug	Concentration in
	Löwenstein-Jensen medium ($\mu\text{g/mL}$)
Isoniazid (INH)	0.2
Rifampin (RMP)	40.0
Cycloserine (CS)	30.0
Ethambutol (EMB)	2.0
Streptomycin (SM)	10.0
Para-aminosalicylic acid (PAS)	1.0
Kanamycin (KM)	40.0
Thiacetazone (TH)	40.0
Capreomycin (CPM)	40.0
Prothionamide (PTH)	40.0
Ofloxacin (OFLX)	2.0
Pyrazinamide(PZA)	-*

* tested by pyrazinamidase method.

치료의 성패는 감수성 있는 약제의 선택과 이를 충분한 기간동안 복용하는 것에 달려있다. 특히 우리나라에서는 1980년을 기점으로 결핵균의 약제내성률이 감소하기 시작하였으나 1995년도의 결핵실태조사에서 한가지 이상의 약제에 대한 내성은 9.9%이며 INH와 RPF를 포함한 두가지 이상의 약제내성률은 5.3%로 보고하고 있어서 약제내성결핵이 아직도 심각한 문제가 되고 있음을 알 수 있다[4]. 그러므로 항결핵제의 선택에 있어서 약제 감수성 검사가 반드시 필요하게 되었다. 이에 저자들은 최근 4년간 경희의료원에서 분리된 결핵균에 대한 여러가지 항결핵제의 감수성 검사 결과를 분석하여 그 변화의 추이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월에서 2003년 12월까지 4년간 경희의료원에 내원한 환자중에서 결핵이 의심되어 대한결핵협회에 항결핵제 감수성 검사를 의뢰하여 이 중 배양 양성을 보인 298례를 분석대상으로 하였다.

2. 방법

결핵균에 대한 약제 감수성 검사는 Canetti 등[5]의 절대농도법 중 간접법을 접종균량과 희석 방법을 변형하여 사용하였다. 즉, 일단 균을 배양 발육시킨 후 2×10^5 - 10^6 CFU/mL가 되도록 균액을 만들어 외경 3mm의 백금으로 약제가 들어있지 않은 Lowenstein-Jensen 계란배지(대조용)와 일정한 농도의 해당약제가 함유되어 있는 Lowen-

Table 2. Susceptibility of *M. tuberculosis* to antituberculosis drugs

Year	2000	2001	2002	2003
No. of cases studied	75	68	72	83
No. of susceptibility strains	53	44	40	43
(%)	(70.7)	(64.7)	(55.6)	(51.8)
No. of resistant strains	22	24	32	40
(%)	(29.3)	(35.3)	(44.4)	(48.2)
≥ 2 drugs	10	17	16	17
(%)	(13.3)	(25.0)	(22.2)	(20.5)
1 drug	12	7	16	23
(%)	(16.0)	(10.3)	(22.2)	(27.7)
2 drugs	4	4	8	3
(%)	(5.3)	(5.9)	(11.1)	(3.6)
3 drugs	3	8	1	4
(%)	(4.0)	(11.8)	(1.4)	(4.8)
≥ 4 drugs	3	5	7	10
(%)	(4.0)	(7.4)	(9.7)	(12.1)

Table 3. Resistance rate(%) of *Mycobacterium tuberculosis* to individual drugs

Year	2000	2001	2002	2003
Isoniazid (INH)	20.0	26.5	26.4	24.1
Rifampin (RMP)	9.3	16.2	15.3	19.3
Cycloserine (CS)	6.7	4.4	6.9	7.2
Pyrazinamide (PZA)	10.7	14.7	5.6	8.4
Ethambutol (EMB)	5.3	11.8	12.5	15.7
Streptomycin (SM)	6.7	8.8	11.1	3.6
Para-aminosalicylic acid (PAS)	4.0	4.4	9.7	10.8
Kanamycin (KM)	2.7	2.9	5.6	6.0
Thiacetazone (TH)	1.3	5.9	6.9	7.2
Capreomycin (CPM)	1.3	2.9	5.6	6.0
Prothionamide (PTH)	1.3	2.9	5.6	7.2
Ofloxacin (OFLX)	0.0	0.0	5.6	12.1

stein-Jensen 계란배지에 각각 접종시켜 37에서 4주간 배양시켰으며 4주가 되어도 판정하기가 곤란할 때에는 1-2주간 더 기다렸다가 판정하였다. 발육된 균 집락을 관찰시 약제가 들어있는 배지의 균 증식이 대조 배지의 균 집락수와 비슷하면 완전내성, 이보다 적을 때는 부분내성, 20개 미만의 균이 나타났을 때는 감수성으로 판독하였다. 사용된 항결핵제의 배지내 농도는 Table 1과 같다.

결 과

한가지 이상의 약제에 대한 내성률을 연도별로 보면 2000년 29.3%, 2001년 35.3%, 2002년 44.4%, 2003년

48.2%로 증가하는 추세를 보였다(Table 2). 2개 이상의 항결핵제에 다약제 내성을 보이는 결핵균의 비율은 2000년 13.3%에서 2001년 25.0%로 증가하였으나 2002년 22.2%, 2003년 20.5%로 감소세를 보였다(Table 2). 1개의 항결핵제에만 내성을 지니는 단일약제 내성균주의 비율도 2000년 16.0%, 2001년 10.3%, 2002년 22.2%, 2003년 27.7%로 점점 증가하고 있다.

각 약제별 내성을 역시 2000년에서 2003년 사이에 INH가 20.0%에서 24.1%, RMP이 9.3%에서 19.3%, EMB이 5.3%에서 15.7%, PAS가 4.0%에서 10.8%, KM이 2.7%에서 6.0%, TH가 1.3%에서 7.2%, CPM이 1.3%에서 6.0%, PTH가 1.3%에서 7.2%, OFLX이 0.0%에서 12.1%로 증가추세를 보였고, SM이 6.7%에서 2002년 11.1%로 증가추세를 보이다가 2003년 3.6%로 감소하였다. CS은 6.7%에서 7.2%로 별 변화를 보이지 않았고, PZA는 2000년에서 2003년 사이에 10.7%, 14.7%, 5.6%, 8.4%로 특별한 추세를 찾을 수 없었다(Table 3).

고 찰

Fox 등[6]은 폐결핵에 대한 화학요법의 실패요인으로 부적절한 약제 선택, 불완전하거나 불규칙한 투약, 화학요법의 조기중단, 화학요법의 부작용, 약제내성 등을 들었으며, 이 중에서도 특히 약제내성에 의해 결핵치료가 실패한 경우에는 완치율이 크게 떨어진다는 점에서 큰 문제가 될 수 있음을 보고하였다. 최근 결핵균의 약제내성율은 1965년 38.0%에서 1975년 38.2%로 큰 변화가 없다가 그 후 점점 증가하다가 1980년 47.5%로 최고에 달했고 그 이후 계속 감소하여 1990년 27.4%에 이르렀다[7]. 하지만 우리나라는 아직도 높은 내성율을 보이고 있어서 임상의가 결핵 치료를 할 때 약제선택 및 치료기간의 결정에 어려움을 겪고 있다. 약제내성은 크게 획득내성(acquired resistance)과 일차내성(primary resistance)으로 나눌 수 있으며, 초회내성(initial resistance)은 일차내성과 숨겨진 획득내성(undisclosed acquired resistance)을 합한 것을 말한다[8].

본 연구에서 전체 약제 내성률은 2000년 29.3%, 2001년 35.3%, 2002년 44.4%, 2003년 48.2%로 증가하는 추세를 보였다. 1980년 이후 결핵균의 약제내성율이 감소 추세를 보였고 이는 강력한 항결핵제의 단기 치료로 치료 실패 환자 수가 줄어 전체 약제 내성율이 감소하였는데, 본 연구의 결과는 이에 반하는 결과로 다시 약제 내성률이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 특히 2가지 이상의 다약제 내성률의 경우 2000년 13.3%에서 2003년 20.5%로 7.2% 증가를 보인 반면 1개의 항결핵제에만 내성을 지니는 단일약제 내성률은 2000년 16.0%에서 2003년 27.7%로 11.7% 증가하여 단일약제 내성률이 상대적으로 더 증가하였음을 보여준다.

약제내성률은 조사대상과 검사방법과 보고자에 따라

서 큰 차이를 보일 수 있고 또한 보편적으로 사용되는 약제의 시기적 변화에 의해 서로 다를 수 있다. 다약제 내성률에 있어서 민 등[9]의 보고에서는 1979년에 모든 약제에 감수성인 경우가 34.6%, 한가지 약제에 내성이 있는 경우가 9.3%, 2가지 약제에 내성인 경우가 13.2%, 3가지 약제에 내성인 경우가 16.3%, 4가지 이상의 약제에 내성인 경우가 26.5%이었다. 본 연구에서는 2003년에 모든 약제에 감수성인 경우가 51.8%, 한가지 약제에 내성이 있는 경우가 27.7%, 2가지 약제에 내성인 경우가 3.6%, 3가지 약제에 내성인 경우가 4.8%, 4가지 이상의 약제에 내성인 경우가 12.5%이었다(Table 2). 한가지 약제에 대한 내성률은 차이를 보이고 있으나, 내성 약제 수가 증가할수록 내성률이 증가하는 추세를 보여주었다.

결핵균의 약제 내성기전은 돌연변이로 인한 것임이 밝혀졌고, 약제 감수성을 갖는 균들 가운데도 내성균이 있지만 다행히 매우 적은 수이기 때문에 잘 살아 남지 못하며, 어떤 돌연변이들은 다시 감수성을 갖는 역돌연변이 현상을 겪게 되기도 한다[2,10].

고전적인 항결핵제의 감수성 검사방법에는 크게 절대농도법(absolute concentration method), 내성 비율법(resistance ratio method) 및 분율법(proportion method)의 3가지가 있다[5]. 대한결핵협회에서 시행하는 항결핵제 감수성 검사는 Canetti 등[5]의 절대 농도법을 균 희석방법 및 접종량을 변형하여 이용하였다(Table 1). 이것은 최종 접종 균액의 균수를 1mL 당 200,000에서 1,000,000개로 맞춘 후 외경이 3mL인 0.01mL 백금으로 약제별로 4가지의 농도가 함유된 Lowenstein-Jensen 배지에 접종하여 37℃에서 4주간 배양한다. 감수성 결과는 표준인형 결핵균주 또는 야생주(wild strain)의 발육이 억제되는 약제별 최저농도에서 20개 이상의 균 집락이 발육되면 내성으로 판정한다. 이 경우 고체 배지를 이용하므로 균을 키우는데 두 달의 기간이 필요하고 자란 균으로 약제 내성 검사를 실시하려면 적어도 석 달이상의 기간이 소요되므로 소요시간 단축을 위해서 액체 배지를 이용할 경우 소요시간을 평균 12일 정도로 단축할 수 있고 INH, RMP, SM에 대한 감수성 검사 결과도 차이가 없다고 보고 되고 있다[11].

항결핵제의 감수성검사의 적용은 내성이 높은 지역으로 통계학적으로 분류되어 일차 약제에 대한 내성이 의심되는 경우, 초치료에 실패한 환자의 재치료 처방선정을 위한 경우, 3-5개월간 치료에도 계속 AFB 양성인 경우, AFB가 음성이었다가 양성으로 바뀌는 경우, 생명에 위협을 주는 병소에서 결핵균이 분리된 경우 등이다[3]. 우리나라와 같이 유병률이 높고 결핵균에 대한 약제 내성률이 높은 지역에서는 병합 요법시 내성 약제의 중지와 교체, 환자의 예후판정, 투약기간의 결정 등을 위해서 항결핵제 투약전에 감수성 검사가 반드시 필요할 것으로 보인다.

요 약

배 경 : 결핵은 우리 나라에서는 중요한 감염 중의 하나이고, 약물내성의 문제는 치료의 성패를 가름한다. 그러므로 항결핵제의 선택에 있어서 약제 감수성 검사가 반드시 필요하게 되었다.

방 법 : 이에 저자들은 2000년 1월부터 2003년 12월까지 최근 4년간 경희의료원에 내원한 환자 중에서 결핵이 의심되는 환자에 대하여 대한결핵협회에 의뢰하여 항결핵제의 감수성 검사를 실시한 415례 중 배양 양성 환자 298례를 Lowenstein-Jensen 배지에 Canetti 등[5]의 절대농도법을 사용하여 분석하였다.

결 과 : 전체 약제 내성률은 2000년 29.3%에서 2003년 48.2% 증가하였고, 다약제내성률은 2000년 13.3%에서 2001년 25.0%로 증가하였으나 2002년 22.2%, 2003년 20.5%로 감소세를 보여 주었다. 각 약제의 내성률은 2000년에서 2003년 사이에 INH가 20.0%에서 24.1%, RMP이 9.3%에서 19.3%, EMB이 5.3%에서 15.7%, PAS가 4.0%에서 10.8%, KM이 2.7%에서 6.0%, TH가 1.3%에서 7.2%, CPM이 1.3%에서 6.0%, PTH가 1.3%에서 7.2%, OFLX이 0.0%에서 12.1%로 증가추세를 보였고, SM이 6.7%에서 2002년 11.1%로 증가추세를 보이다 2003년 3.6%로 감소하였다. CS은 6.7%에서 7.2%로 별 변화를 보이지 않았고, PZA는 2000년에서 2003년 사이에 10.7%, 14.7%, 5.6%, 8.4%로 특별한 추세를 찾을 수 없었다.

결 론 : 약제내성 결핵균의 비율은 증가하는 추세를 보였고, 다약제내성 균주의 비율은 2001년 이후약간의 감소를 볼 수있으나 2000년 대비 역시 증가 추세를 보이고 있음을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rom WN, Zhang Y. The rising tide of tuberculosis and the human host response to *Mycobacterium tuberculosis*. J Lab Clin Med 1993;121:737-41.
2. 신동훈, 어영, 송원근, 윤갑준. 최근 4년간 강원지역의 항결핵제 감수성 결과 분석. 임상병리와 정도관리 1993;15:299-305.
3. 유진우, 최태열, 안유현, 박성수, 이정희. 항결핵제의 5년간 감수성 검사결과 분석. 대한임상병리학회지 1992;12:493-9.
4. 고흥기, 강운정, 임성룡, 신종옥, 최재선, 유지훈 등. 폐결핵환자에서 약제내성의 예측인자. 결핵 및 호흡기 질환 1999;46:311-6.
5. Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Miloslava L, Mahler HT, et al. Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. Bull Wld Hlth Org 1963;29: 565-78.
6. Fox W. General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Bull Int Un Tuberc 1972;47:51-71.
7. 홍영표. 결핵의 역학-전국 실태조사성적을 중심으로. 대한의학협회지 1991;34:468-76.
8. 홍영표 및 김상재. 결핵. 제4판, 제2장 결핵균: 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회 1993:21.
9. 민병섭 및 이중원. 요양원 결핵환자에 있어서의 항결핵 약제내성. 결핵 및 호흡기질환 1981;28:60-3.
10. Hawkins JE, Wallace RJ Jr, Brown BA. Antibacterial susceptibility tests mycobacteria. In:Manual of clinical microbiology. Washington, D.C., ASM, 1991:1138-44.
11. 최윤미. MGIT 960 System을 이용한 결핵균 1차 약제내성검사의 평가. 대한임상미생물학회지 2002;5:47-51.