

Comparison of Anti-mycobacterial Drug Susceptibility Test Results by Institutes and Methods

Seung Hwan Oh^{1,2}, Young Jin Kim¹, Seung Kyu Park², Sang Hyun Hwang¹,
Hyung Hoi Kim¹, Eun Yup Lee¹, Chulhun L. Chang^{1,3}

¹Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan; ²National Masan Hospital, Masan; ³Korean Institute of Tuberculosis, Seoul, Korea

Background: The purposes of the current study were to evaluate the concordant rates of anti-mycobacterial drug susceptibility test (DST) results in different solid media performed in different institutes, and to determine reliable susceptible testing methods.

Methods: One hundred and twenty two *Mycobacterium tuberculosis* strains were isolated from patients in A Hospital in 2005. DSTs were performed by the absolute concentration method using Löwenstein Jensen medium in both A Hospital (method A-1) and B Institute (method B-1) and by the proportion method using Middlebrook 7H10 agar in B Institute (method B-2). Nine drugs were used including isoniazid and rifampin. Sensitivity and specificity of each method were estimated by using the acceptable standard of 90% for isoniazid and rifampin and 80% for other drugs. The therapeutic outcomes of quinolone-administered patients were evaluated according to ofloxacin susceptibility results.

Results: Method B-1 showed sensitivity and specific-

ity levels over the acceptable standard levels for all drugs. Method B-2 showed specificity lower than the acceptable levels for rifampin and cycloserine. Method A-1 showed specificity lower than the acceptable levels for isoniazid, streptomycin, p-aminosalicylic acid, and ofloxacin and sensitivity lower than the acceptable levels for prothionamide and cycloserine. The concordance rates of therapeutic outcomes with method B-1, method B-2, and method A-1 were 77%, 74%, and 65%, respectively.

Conclusion: The drug susceptibility results for some drugs were discordant between the testing laboratories and media, requiring an urgent application of quality control programs to raise the reliability of anti-mycobacterial DST. (Korean J Clin Microbiol 2008; 11:43-48)

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, Drug susceptibility tests, Culture Media

서 론

결핵균의 약제 감수성 검사 방법은 약물의 존재 하에서 결핵균의 생존이나 성장을 관찰하는 기능적인 방법과 분자생물학적인 방법을 이용하여 직접 내성 유전자의 존재 유무를 확인하는 방법으로 나눌 수 있다. 현재 고체 배지를 이용한 기능적인 방법으로 많이 사용되고 있는 방법에는 절대농도법, 내성비법, 비율법이 있다[1,2]. 사용하는 배지로는 Löwenstein Jensen (L-J) media와 Middlebrook 7H10 agar가 있다. 전자는 계란기초배지로, 약제를 넣어 굳힐 때의 온도가 높아서 약물의 일부가 불활성화되고 약물이 인지질이나 단백질과 결합함으로써 활성이 감소할 수 있기 때문에 한천 배지와 약물 농도를 달리

하여 검사를 실시한다[3]. 하지만 아직까지 결핵 유병률이 높은 나라에서는 이 배지를 가장 많이 사용하고 있으며, 기술이 축적되어 있고 이 배지를 이용한 검사의 경험이 풍부한 것이 장점이다. 후자는 한천배지로, 배지를 45°C까지 식힌 후 약제를 첨가하기 때문에 약물이 상대적으로 덜 불활성화되어 일부 약제에서는 계란기초배지보다 훨씬 낮은 농도로 검사를 시행한다[4]. 이와 같이 고체배지를 이용한 기능적인 방법으로 감수성 검사를 실시하면 결핵균 감수성 검사가 갖고 있는 내재적 한계 때문에, 혹은 배지의 특성이 특정 약제의 활성화에 미치는 영향 때문에 동일 균주에서 상기의 두 가지 배지를 사용한 감수성 검사의 결과가 다르게 나오는 경우가 드물지 않다[5,6]. 본 연구에서는 국내에서 많이 사용되는 두 가지 배지를 이용한 항결핵제 감수성 검사방법을 기관별, 사용 배지에 따라 비교하고 현재 2차 약제 구성에서 가장 중요한 약제인 quinolone계 약제를 이용하여 L-J와 한천배지를 이용한 감수성 검사 결과와 임상적 치료 반응을 비교하여 두 검사 방법의 차이를 확인해 보고자 하였다.

Received 14 January, 2008, Accepted 26 February, 2008

Correspondence: Chulhun L. Chang, Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Pusan National University, 10, Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea. (Tel) 82-51-240-7417, (Fax) 82-51-247-6560, (E-mail) CCHL@pusan.ac.kr

재료 및 방법

1. 대상 균주

국내 A병원에서 2005년에 입원 치료한 환자의 객담에서 분리되어 Ogawa배지에서 배양된 결핵균 중 중합연쇄반응으로 비정형결핵균을 배제하고 보관 상태가 양호하고, 의무 기록상 치료 결과를 분명하게 판단할 수 있는 122개 균주를 선별하여 L-J 배지에 접종하였다. 이들 중에는 A병원 검사 결과를 기준으로 isoniazid와 rifampin에 모두 감수성인 균주가 43개였고 이들 두 약제에 어느 하나라도 내성을 보인 균주가 79개였다. 각 약제 별 감수성 및 내성 균주의 수는 비교 결과와 함께 결과 2에 나타내었다.

2. 항결핵제 감수성 검사

A병원에서는 L-J 배지를 이용한 절대농도법(방법 A-1)으로 감수성 검사를 실시하였고, B기관에서는 일상 검사에서 기관 별 차이를 비교하기 위해 L-J 배지를 이용한 절대농도법(방법 B-1)을 시행하고 추가적으로 배지 별 차이를 비교하기 위해 한천배지를 이용한 비율법(방법 B-2)으로 감수성 검사를 실시하였다. L-J 배지를 이용한 절대농도법은 Canetti 등[3]에 의해 기술된 대로 시행하였으며, 한천배지를 이용한 비율법은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 표준화된 방법 [4]으로 시행하였다. 각각 사용한 약제의 농도는 Table 1에 표시하였다.

3. 감수성 검사 방법 간 검사 결과의 비교

두 기관에서 실시한 세 가지의 감수성 검사 결과를 서로 비교하였다. 세 가지 검사법 중 두 가지 이상에서 검사 결과가 일치하는 것을 기준으로 결과의 일치율을 비교하고, 각 검사의 약제별 민감도(내성균을 검사했을 때 내성균으로 결과가 나오는 비율) 및 특이도(감수성균을 검사했을 때 감수성으로 결과가

나오는 비율)를 산출하였다. 재현성이 높은 것으로 알려진 isoniazid와 rifampin에 대해서는 민감도와 특이도의 수준이 95% 이상이면 매우 좋은 결과, 90% 이상이면 좋은 결과로 이들을 허용 가능한 결과로 간주하였고, 90% 미만이면 불량한 결과로 허용 불가능한 것으로 분류하였다. 나머지 약제에 대해서는 민감도와 특이도의 수준이 90% 이상이면 매우 좋은 결과, 80% 이상이면 좋은 결과, 80% 미만이면 불량한 결과로 분류하였다.

4. Quinolone계 약물의 임상 치료 경과와 ofloxacin 감수성 검사 결과 사이의 상관성 검토

항결핵제 감수성 검사 결과에 따라 이차 약제 조합으로 치료가 진행된 환자들 중 규칙 복용 및 추후 관찰이 가능한 환자들의 병력지를 분석하여, 사용된 quinolone계 약제의 종류와 치료 기간, 균음전 여부 등을 조사하였다. 치료 기간 중 6개월 내에 결핵균 배양이 음전되고 이 후 균음전 상태가 지속되는 경우를 치료 성공으로 간주하여, 각 검사실의 ofloxacin 감수성 결과에 따른 민감도 및 특이도를 계산하고 이를 종합하여 검사효율도를 표시하였다. 검사효율도는 감수성 검사 결과에 따라 치료 성공 및 실패를 예측하는 정도로, 감수성 결과를 보이면서 치료 성공한 환자 수와 내성 결과를 보이면서 치료 실패한 환자 수를 합하여 이를 전체 환자 수로 나눈 백분율로 계산하였다. 각 검사 방법 간 민감도, 특이도의 차이는 two-sided McNemar test를 사용하여 검정하였다.

결 과

1. 검사 방법 간 비교 및 검사의 민감도/특이도 분석

Table 2는 각 약제별로 두 개 기관에서 실시한 3가지 검사 결과의 일치 정도를 나타낸 것으로 각 검사 방법에 있어서 내성균을 검출하는 민감도와 특이도를 함께 표시하였다.

Isoniazid는 방법 B-1, 방법 B-2 모두 95% 이상의 매우 좋은 민감도와 특이도를 보여주었고, 방법 A-1은 민감도는 매우 좋았고, 특이도는 88%로 불량하였다. Rifampin은 방법 B-1의 특이도, 방법 B-2, A-1의 민감도가 매우 좋았고, 방법 B-1의 민감도, 방법 A-1의 특이도가 좋았으며, 방법 B-2의 특이도는 불량하였다. Streptomycin은 방법 B-1의 민감도, 특이도, 방법 B-2의 특이도가 매우 좋았고, 방법 B-2와 A-1의 민감도가 좋았으며, 방법 A-1의 특이도는 불량하였다. Ethambutol은 모두 좋거나 매우 좋은 결과였다.

2차 약제에 대해서는 대체로 좋거나 매우 좋은 결과를 보여주었으나, 일부의 방법에서 불량한 결과가 관찰되었다. 즉, prothionamide에 대한 검사 중 방법 A-1의 민감도(44%), cycloserine에 대한 검사 중 방법 B-2의 특이도(39%) 및 방법 A-1의 민감도(77%), para-amino salicylic acid에 대한 검사 중 방법 A-1의 특이도(69%), ofloxacin에 대한 검사 중 방법 A-1의 특이

Table 1. Critical concentrations ($\mu\text{g/mL}$) of drugs

Methods*	Drugs								
	INH	RIF	SM	EMB	PTH	KM	CS	PAS	OFX
A-1 & B-1	0.2	40	10	2	40	40	30	1	2
B-2	0.2/1	1	2/10	5/10	5	5	30	2	2

*A-1, absolute concentration method in Löwenstein-Jensen medium in A Hospital; B-1 and B-2, absolute concentration method with Löwenstein-Jensen medium and proportion method with Middlebrook 7H10 agar in B Institute, respectively.

Abbreviations: INH, isoniazid; RIF, rifampin; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; PTH, prothionamide; KM, kanamycin; CS, cycloserine; PAS, para-amino salicylic acid; OFX, ofloxacin.

Table 2. Test performance of each drug tested by three methods in two laboratories

Drugs	Test results/ Performance [†]	Method A-1*		Method B-1*		Method B-2*	
		True results		True results		True results	
		R	S	R	S	R	S
INH	R	71	6	73	1	73	2
	S	3	42	1	47	1	46
	RD/SD	95.9	/ 87.5	98.6	/ 97.9	98.6	/ 95.8
RIF	R	72	4	68	0	72	8
	S	1	45	5	49	1	41
	RD/SD	98.6	/ 91.8	93.2	/ 100	98.6	/ 83.7
SM	R	25	19	29	0	26	1
	S	6	72	2	91	5	90
	RD/SD	80.6	/ 79.1	93.5	/ 100	83.9	/ 98.9
EMB	R	57	12	57	0	60	11
	S	4	49	4	61	1	50
	RD/SD	93.4	/ 80.3	93.4	/ 100	98.4	/ 82
PTH	R	15	1	34	5	33	6
	S	19	87	0	83	1	82
	RD/SD	44.1	/ 98.9	100	/ 94.3	97.1	/ 93.2
KM	R	25	2	27	0	28	12
	S	3	92	1	94	0	82
	RD/SD	89.3	/ 97.9	96.4	/ 100	100	/ 87.2
CS	R	13	0	15	0	16	64
	S	4	105	2	105	1	41
	RD/SD	76.5	/ 100	88.2	/ 100	94.1	/ 39
PAS	R	37	26	35	0	37	1
	S	2	57	4	83	2	82
	RD/SD	94.9	/ 68.7	89.7	/ 100	94.9	/ 98.8
OFX	R	42	45	42	0	41	0
	S	1	34	1	79	2	79
	RD/SD	97.7	/ 43	97.7	/ 100	95.3	/ 100

*Methods A-1, B-1, and B-2: See footnotes, Table 1. [†]Bold fonts indicate a poor (unacceptable) performance (in sensitivity or specificity) of corresponding tests.

Abbreviations: R, resistant; S, susceptible; INH, isoniazid; RIF, rifampin; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; PTH, prothionamide; KM, kanamycin; CS, cycloserine; PAS, para-amino salicylic acid; OFX, ofloxacin; RD, detection rates (%) of resistant strains or sensitivity; SD, detection rates (%) of susceptible strains or specificity.

도(43%)가 불량한 결과를 보여 주었다.

이를 요약하면, 방법 B-1는 모두 좋거나 매우 좋은 결과를 보였고, 방법 B-2는 2개 약제의 특이도에서 불량한 결과, 방법 A-1는 2개 약제의 민감도와 4개 약제의 특이도에서 불량한 결과를 보였다.

2. 임상 치료 경과와 감수성 검사 사이의 상관성 검토

대상 환자들 중 quinolone계 약물을 포함하여 항결핵제를 투여한 환자는 총 57명(남 : 여=37 : 20, mean±SD=39.0±11.7세)이었고, 이들 중 치료 성공은 29명, 치료 실패로 판정된 환자는 28명이었다. 이들에서 사용된 quinolone계 약물을 살펴보면, ofloxacin이 26명, levofloxacin이 31명에서 사용되었다.

Ofloxacin 또는 levofloxacin 두 약물 중 어느 하나가 투여된 환자의 치료 경과와 세가지 감수성 검사 결과를 비교한 것을

Table 3에 요약하였다. 민감도와 특이도는 방법 A-1, 방법 B-1, 방법 B-2가 각각 86%, 75%, 68%와 45%, 79%, 79%였으며 이를 two-sided McNemar test를 시행하였을 때, 방법 A-1의 특이도가 방법 B-1, 방법 B-2에 비해 유의하게 낮은 것으로 밝혀졌다($P=0.002$, 0.002). 이를 종합하여 평가하면 방법 B-1, 방법 B-2, 방법 A-1의 효율도는 각각 77%, 74%, 65%로, B기판의 L-J 배지를 이용한 감수성 검사 방법(방법 B-1)이 임상경과와 가장 상관성이 높았다.

고 찰

본 연구에서는 국내에서 결핵균 감수성 검사에서 주로 사용되는 두 가지 배지를 이용한 검사에서 검사 기관, 사용 배지에 따라 어느 정도의 불일치가 발생하는지 알고자 하였으며, 불일

Table 3. Test efficiencies of each method in 57 patients with ofloxacin or levofloxacin prescription

Testing methods*	Test results	No. of patients		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Test efficiencies (%) [†]
		Treatment failure	Treatment success			
A-1	R	24	16	85.7	44.8	64.9
	S	4	13			
B-1	R	21	6	75.0	79.3	77.2
	S	7	23			
B-2	R	19	6	67.9	79.3	73.7
	S	9	23			

*A-1, B-1, and B-2: See footnotes, Table 1. [†]Test efficiency = {(No. of patients with treatment failure whose isolates showed resistant to ofloxacin) + (No. of patients with treatment success whose isolates showed susceptible to ofloxacin)} / total No. of patients.

Abbreviations: R, resistant; S, susceptible.

치한 검사에서 어느 쪽이 환자의 치료경과에 부합하는지를 밝혀 문제점을 파악하고 해결 방안을 제시하는데 도움을 주고자 하였다. 본 연구에서 사용한 민감도와 특이도의 수준은 isoniazid, rifampin과 그 외의 다른 약제에 대해서 다른 판단 기준을 사용하였다. 국제적으로 시행된 1차 항결핵제에 대한 외부 정도관리 결과[7,8]에서는 상기 두 약제에 대한 감수성 검사의 민감도와 특이도가 97~99% 수준이었고, streptomycin과 ethambutol에 대한 검사는 90~93% 수준이었다. 그리고, 2차 약제에 대한 감수성 검사 결과를 분석하고 적절한 민감도와 특이도의 수준을 제시한 자료는 아직 없으며, 검사 방법에 대해서는 세계보건기구에서 L-J 배지를 사용한 비율법을 제시하고 있지만, 아직 뚜렷이 인정되는 표준 방법이 제시되고 있지 않다[9,10]. 상기 Laszlo 등과 Mitarai 등[7,8]의 자료를 참조하여 재현성이 높은 것으로 알려진 isoniazid와 rifampin의 경우 95% 이상의 민감도와 특이도를 보일 경우를 매우 좋은 결과로, 90% 이상인 경우 좋은 결과로 보아 이들을 허용 가능한 수준을 보이는 것으로 간주하였고, 90% 미만인 경우는 불량한 결과로 간주하였다. 나머지 약제에 대해서는 90% 이상이면 매우 좋은 결과, 80% 미만이면 불량한 결과로 간주하였다. 본 연구에서 사용한 방법은 모두 표준화된 방법으로, 배지의 제조, 약제의 농도, 검사 방법 등이 모두 잘 정의되어 있다[3,4].

분석 결과, 방법 B-1에서는 불량한 결과가 하나도 없는 반면, 방법 B-2와 방법 A-1에서는 여러 약제들에서 불량한 결과가 나왔다. 먼저, 한천배지를 이용한 방법을 적용하였을 때의 일치도를 보기 위해 검사법 B-2를 사용하였는데, 여기에서는 두 가지 약제에서 특이도 저하가 관찰되었다. 방법 B-2는 본 연구를 위해 일시적으로 채용한 방법으로 한천 배지를 CLSI에서 제시한 표준방법[4]으로 직접 제조하였으며, 이 때 관찰된 두 가지 약제 검사의 특이도 저하는 배지 제조 과정에서 약제의 농도를 정확히 맞추지 못한 것이 가장 중요한 요인일 것으로 추정된다. 이는 rifampin은 Table 1에서 보듯이 사용하는 배지 간에 설정된 농도차가 가장 큰 약제이므로, 제조과정에서 두 배지 사

이에 정확한 농도를 맞추기가 쉽지 않을 것으로 예상되며, cycloserine은 CLSI에서도 기술적인 문제 때문에 한천배지를 이용한 검사에 포함하는 것을 추천하지 않기 때문이다[4]. 한천 배지는 배지의 제조 과정이 계란 배지에 비해 제조에 손이 많이 가고, 철저한 품질 관리가 이루어져야 약제의 역가를 보증할 수 있어서, 상품화된 배지를 구입해서 사용하는 것이 안전하며, 결핵의 유병률이 낮아 검사의 수요가 적은 선진국에서 주로 사용되고 있다.

두 개 기관에서 동일한 검사법을 적용한 A-1과 B-1의 결과를 비교해보면, 이들 모두 두 기관에서 일상적으로 검사에 사용하는 방법임에도 방법 A-1에서 총 9개 중 6개의 약제에서 민감도 또는 특이도가 불량한 결과를 보여 주었다. 2003년 시행된 국내 다제내성결핵 실태조사[1] 이후, L-J 배지를 사용한 절대농도법을 사용하는 기관에서는 결핵연구원의 단일 농도를 적용하여 검사법을 일치시켰음에도 불구하고, 두 개의 기관에서 각각 실시한 절대농도법 검사 결과 간에 불일치가 많이 발생한다는 것은 검사 과정이 잘 이루어지고 있는지에 대한 재검토가 필요함을 암시한다. 이의 원인으로는 적은 검사건수와 불규칙한 검사 주기로 인한 검사의 질 관리 부족이 주요 원인으로 추정된다. L-J 배지를 이용한 감수성 검사 방법은 매우 많은 경험이 축적되어 있고, 우리나라를 포함한 결핵 다빈도 국가에서는 약제 감수성 검사에 주로 L-J 배지를 사용하고 있다. 실제로 위에서 인용한 Laszlo 등의 조사에서도 25개 참여 검사실 중 16개 기관이 L-J 배지를 이용하고 있었고[7,8], 우리나라 결핵 연구원에서 외부 정도관리를 실시하고 있는 아시아 지역 6개의 세계보건기구 지정 결핵검사실에서도 모두 L-J 배지를 사용하고 있으며, 대부분의 참가 기관에서 우수한 검사 결과를 산출하고 있다[11]. Michison에 의해서도 지적된 바와 같이[5], 본 연구 결과는 경험이 풍부하고 숙련된 검사자에 의한다면 신뢰할만한 검사 결과를 얻을 수 있는 검사 방법일지라도, 숙련도에 따라서는 신뢰성에 문제가 있을 수 있다는 것을 보여준다.

2차 약제 중 불일치 정도가 크면서 실제 환자에 투여되는 경

우가 많아서 감수성 검사 결과와 치료 경과와의 연관성을 분석하기에 좋은 quinolone계 약제에 대해서 ofloxacin에 대한 감수성 결과와 2차 약제에 대한 치료반응을 비교하였다. Quinolone계 약제는 결핵 치료에서 2차 약제 중 가장 중요한 약제[12,13]이며, ofloxacin 감수성 검사결과 중 임상경과를 가장 잘 반영하는 검사법은 방법 B-1, B-2, A-1 순이었다. 특히 A-1에서는 특이도가 아주 낮게 나와 다른 검사법에서 감수성으로 판정된 상당수의 균주를 내성으로 판정하는 것으로 나타났다. 이 결과 역시 방법 B-2와 방법 A-1이 방법 B-1에 비해서 일부 약제에 대해 낮은 민감도와 낮은 특이도를 보여 주었다는 것과 부합되는 결과라고 할 수 있다.

본 연구의 한계는 기관 간의 검사 시점의 차이로 인한 영향을 배제할 수 없다는 점과 감수성 검사의 기준이 되는 결과를 세 가지 검사 중 두 가지 이상에서 일치하는 경우로 간주한 것, quinolone계 약물을 복용하는 환자의 임상경과에는 다른 약제의 영향 등 변수가 많아 ofloxacin에 대한 감수성만으로 이를 평가하기는 곤란하다는 점 등이다. 여기서 기준 결과는 세계보건기구에서 시행한 기관별 비교에서 다수 참여 검사실의 공통된 결과를 ‘황금 기준’으로 삼은 것을 차용하였으나[7], 두 개 기관에서 세가지 검사 결과만 상호 비교하였으므로 제한점이 있을 것이다. 그럼에도 불구하고 이러한 비교 결과가 임상 경과와의 불일치 정도와도 비례하였으며 검사자의 숙련도나 배치에 따라 영향을 받을 수 있다는 점을 보여 현재의 문제점을 제시하기에는 충분한 것으로 생각된다. 따라서 현재 국내에서 소규모로 항결핵제 감수성 검사를 실시하고 있는 기관은 검사의 질을 높이하고자 하는 노력과 검사를 직접 실시함으로써 얻을 수 있는 이점에 대해 충분히 비교 검토를 하여 검사의 지속 여부를 결정할 필요가 있을 것으로 생각하며, 비교적 대규모로 검사를 실시하고 있는 기관에서도 한천 배지 등을 이용한 새로운 항결핵제 감수성 검사법을 도입할 때에는 검사자의 숙련을 포함하여 검사의 질을 높이려는 노력을 충분히 기울여야 지속적으로 신뢰할 수 있는 검사 결과를 낼 수 있을 것이다. 이에 덧붙여 검사 기관들이 연 1회 이상 지속적으로 참여할 수 있는 외부 정도관리 프로그램이 시급히 도입되어야 할 것으로 생각한다.

감사의 글

이 논문은 국제결핵연구센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (ITRC-2006-004).

참 고 문 헌

1. Kim BJ, Lee IH, Lee DH, Bai GH, Kong SJ, Lee SH, et al. The current status of multidrug-resistant tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:404-11.
2. Varelzdis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:1-7.
3. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969;41: 21-43.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and Other Aerobic *Actinomycetes*; Approved Standard. NCCLS document M24-A. Wayne, PA; NCCLS, 2003.
5. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J* 2005;25:376-9.
6. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25:564-9.
7. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M; WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:748-56.
8. Mitarai S. The external quality assessment for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing by proficiency testing panel to the commercial laboratories. *Kekkaku* 2005;80:349-58.
9. World Health Organization. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-PLUS. Publication No. WHO/CDS/TB/2001.288. Geneva; World Health Organization, 2001.
10. Pfyffer GE, Bonato DA, Ebrahimzadeh A, Gross W, Hotaling J, Kornblum J, et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol* 1999;37:3179-86.
11. Bai GH, Kim SJ, Chang CL; National and Regional Tuberculosis Reference Laboratories. Proficiency analysis of drug susceptibility testing by national-level tuberculosis reference laboratories from 1995 to 2003. *J Clin Microbiol* 2007;45:3626-30.
12. Tomioka H. Prospects for development of new antimycobacterial drugs. *J Infect Chemother* 2000;6:8-20.
13. Tomioka H. Prospects for development of new antimycobacterial drugs, with special reference to a new benzoxazinorifamycin, KRM-1648. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48:183-8.

=국문초록=

항결핵제 감수성 검사 기관 및 방법별 검사 결과 비교

¹부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실, ²국립마산병원, ³대한결핵협회 결핵연구원

오승환^{1,2}, 김영진¹, 박승규², 황상현¹, 김형희¹, 이은엽¹, 장철훈^{1,3}

배경: 결핵 감수성 검사의 결과가 검사실간 혹은 사용 배지에 따라 얼마나 일치율이 높은 지를 파악하여 신뢰성 있는 감수성 검사 방법을 선택하는 지침으로 삼고자 하였다.

방법: 국내 A병원에서 2005년에 항결핵제 감수성 검사가 시행된 122개 균주를 이용하여, A병원의 Löwenstein Jensen (L-J) 배지를 이용한 절대농도법(방법 A-1), B기관의 L-J 배지를 이용한 절대농도법과 한천배지를 이용한 비율법(각각 방법 B-1 및 방법 B-2)으로 isoniazid와 rifampin을 포함한 9개 약제로 검사를 실시하였다. 상기 두 약제는 90%, 나머지 약제는 80%를 허용 가능 수준으로 하여 민감도와 특이도를 비교하였다. 또한, 퀴놀론계 약물 투여자에서 ofloxacin 감수성 결과와 환자의 치료 경과를 비교하였다.

결과: 방법 B-1은 모든 약제에 대해 허용 가능한 수준의 민감도와 특이도를 보였다. 방법 B-2는 rifampin과 cycloserine에 대해 불량한 특이도를 보였다. 방법 A-1은 isoniazid, streptomycin, p-aminosalicylic acid, ofloxacin에 대해 불량한 특이도를, prothionamide, cycloserine에 대해서는 불량한 민감도를 보였다. Ofloxacin 감수성 검사 결과와 치료 경과의 일치율은 방법 B-1, 방법 B-2, 방법 A-1이 각각 77%, 74%, 65%였다.

결론: 항결핵제에 대한 감수성 검사는 일부 약제에서 검사 기관 별 혹은 사용 배지 별로 상이한 결과를 보여서, 항결핵제 감수성 검사의 신뢰도를 높이기 위한 정도 관리 프로그램의 도입이 시급하다. [대한임상미생물학회지 2008;11:43-48]

교신저자 : 장철훈, 602-739, 부산시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교병원 진단검사의학과
Tel: 051-240-7417, Fax: 051-247-6560
E-mail: CCHL@pusan.ac.kr