

국내 대학병원에서 비결핵 항산균의 분리율 및 분포 양상의 변화

이봄¹, 이난영², 김동자^{1,3*}

¹경북대학교 의과대학 수사과학대학원, ²임상병리학교실, ³법의학교실

Changes in the Isolation Rates and Distribution Patterns of Non-tuberculous Mycobacteria at the University Hospital of Korea

Lee Bom¹, Nan Young Lee², Dong Ja Kim^{1,3*}

¹Department of Medicolegal Investigation, Graduate School of Forensic and Investigative Science,

²Department of Clinical Pathology,

³Department of Forensic Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

요약 최근 비결핵 항산균(non-tuberculous mycobacteria, NTM) 감염이 전 세계적으로 증가하는 추세에 따라 국내 대학병원에 의뢰된 항산균 배양검사 결과를 토대로 NTM의 분리율, 분포 양상 및 항균제 내성률을 분석하였다. 2011년 2월부터 2020년 12월까지 10년간 항산균 배양검사의 고체배지 34,335건과 액체배지 31,553건에 대해 분석하였다. NTM 동정검사는 513건으로 reverse-hybridization line blot analysis로 시행하였으며, 항균제 감수성검사는 345건을 대상으로 최소억제농도를 측정하였다. 고체배지에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)은 1,116건(3.25%), NTM은 796건(2.32%), 액체배지에서는 각각 1,381건(4.38%), 1,227건(3.89%) 분리되었다. *M. avium-intracellulare* complex(MAC)가 389건(75.83%)으로 가장 높은 비율을 차지하였고, *M. kansasii* 21건(4.09%)이었다. *M. intracellulare*와 *M. avium*은 clarithromycin에 97.4%, 91.7% 감수성, linezolid에 52.1%, 56.3% 내성, moxifloxacin에 64.0%, 30.3% 내성이었다. 연구결과, MTB와 NTM 분리율의 감소를 확인할 수 있었으며, MAC에 의한 감염이 높았고, NTM 감염의 균종별 항균제 내성률이 확인되어 치료 약제 선택에 임상적으로 도움이 될 것이다.

Abstract Given the recent worldwide increase in infections caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM), we analyzed the results of acid-fast bacilli (AFB) culture tests at a domestic university hospital to find out the isolation rates, distribution patterns, and antimicrobial resistance rates for NTM strains. The isolation rates for 34,335 solid media and 31,553 liquid media from Feb. 2011 to Dec. 2020 were identified. The identification of the NTM strains was confirmed in 513 cases by a reverse-hybridization line blot analysis and the antimicrobial susceptibility tests were performed in 345 cases. From solid media, 1,116 (3.25%) cases of *M. tuberculosis* (MTB) and 796 (2.32%) cases of NTM were isolated. From liquid media, 1,381 (4.38%) cases of MTB and 1,227 (3.89%) cases of NTM were isolated. *M. avium-intracellulare* complex (MAC) accounted for the highest percentage, 389 (75.83%), and *M. kansasii* for 21 (4.09%). *M. intracellulare* and *M. avium* showed susceptibility to clarithromycin at 97.4% and 91.7%, resistance to linezolid at 52.1% and 56.3%, and resistance to moxifloxacin at 64.0% and 30.3%, respectively. These results can be used to provide clinical guidance when selecting antimicrobial agents for NTM infections as the antimicrobial resistance rates were confirmed at the university hospital.

Keywords : Non-Tuberculous Mycobacteria, Mycobacterium, Hospitals, Isolation, Drug Resistance

본 논문은 이 봄의 석사학위논문 발췌본임.

*Corresponding Author : Dong Ja Kim(Kyungpook National Univ.)

email: dongja222@knu.ac.kr

Received July 22, 2021

Revised August 13, 2021

Accepted November 5, 2021

Published November 30, 2021

1. 서론

결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)에 의해 발생하는 결핵은 세계 10대 사망 원인 중의 하나로 2019년 한 해 동안 약 1천만 명의 결핵 환자가 발생하였으며, 약 140만 명이 사망하였다. 국내에서는 23,821명의 결핵 환자가 발생하였으며, 1,610명이 사망하였다. 전 세계적으로 결핵 퇴치를 위해 국가 차원의 예방 전략을 계획하여 결핵의 발병과 사망을 감소시키기 위해 노력한 결과, 결핵의 유병률은 2015년과 2020년 사이에 20% 감소하였으며, 국내의 유병률도 꾸준히 감소하여 2020년에 발생한 결핵 환자는 19,933명으로 2019년 대비 3,888명 감소하였다[1,2].

비결핵 항산균(non-tuberculous mycobacteria, NTM)은 MTB complex와 *M. leprae*를 제외한 항산균(acid fast bacilli, AFB)으로 토양, 물, 수도꼭지 등에 상재하고 있으며, 병원 내에서도 수도 오염으로 인한 호흡기 혹은 외과적 감염으로 폐 질환이나 인공 관절 감염, 냉난방 장치로 인한 감염 등 다양한 경로로 감염을 유발하고 있다[3]. 미국과 일본 등 선진국에서 MTB에 의한 감염은 감소한 반면, NTM에 의한 감염이 증가하고 있으며, 우리나라도 NTM에 의한 폐 질환과 각종 질환의 비율이 높아지고 있다[4-6]. 특히 *M. avium* complex(MAC)로 인한 폐 질환은 기관지 확장증과 과민성 폐렴을 일으킬 수 있어 주의하여야 하며, *M. avium*과 *M. intracellulare* 두 균종이 이에 속한다[7].

MTB complex 또는 NTM 감염이 의심되는 경우에 환자의 객담, 기관지 세척액, 소변, 뇌척수액, 그 외 체액 등으로 고체배지 및 액체배지를 사용하여 AFB 배양검사를 시행하게 되나 NTM은 호흡기에 상재균으로 존재 가능하므로 호흡기 검체로 배양검사를 시행한 경우에는 그 결과의 해석에 주의가 필요하다. 하지만, 호흡기 외의 검체에서 검출된 NTM에 대해서는 임상적으로 의의가 있을 수 있어 감수성 검사를 시행하여야 한다[8]. NTM은 국내에서 2001년 이후 발생이 증가함에 따라 임상적인 중요성이 높아지고 있으며[9,10], 국가와 지역에 따라 다양한 균종이 분리되고 있다[11].

대학병원에서 암 환자, 노인이나 어린이 환자 등의 특수한 환자 구성은 일반인보다 면역상태가 약화될 수 있으므로 NTM 감염에 대한 감수성이 높을 것으로 예상되며, NTM 감염이 전 세계적으로 증가함에 따라 대학병원의 NTM 감염도 증가할 수 있음이 시사된다. 이에 저자들은 국내 대학병원에 의뢰된 AFB 배양검사 결과를 조

사 분석하여 NTM의 분리율 및 분포 양상의 변화를 알아보고자 하였다. 또한, NTM의 균종별 항균제 감수성 검사 결과를 확인하여 내성률 및 분포 양상의 변화도 알아보고자 하였다.

2. 연구 방법

국내 대학병원에서 2011년 2월부터 2020년 12월까지 약 10년간 AFB 감염이 의심되는 환자에서 채취한 객담, 기관지 세척액, 소변, 뇌척수액, 체액 등으로 AFB 고체배지와 액체배지 배양검사가 의뢰된 건을 대상으로 하였다. 모든 검사 결과는 환자의 증복 여부는 고려하지 않고 검체를 대상으로 계수하였다. NTM 균종 분포는 동정검사가 시행된 건을 대상으로 성별 및 나이별로 분류하여 그 분포를 조사 분석하였다. 본 연구는 칠곡경북대학교병원 윤리위원회의 심의 면제로 승인받았다(2021-02-001).

2.1 분석 항목

2.1.1 AFB 배양검사

검체에 *N*-acetyl-L-cysteine(NALC)-2% NaOH를 첨가하여 균질화하고, 3,000 g에서 15분간 원심 분리 후 2% Ogawa(ASAN PHARM, Seoul, Korea) 고체배지와 Middlebrook 7H9를 변형시킨 MGIT(*Mycobacteria* Growth Indicator Tube) (BD BBL, Franklin lakes, NJ, USA) 액체배지에 접종하였으며, 37°C에서 고체배지는 8주간, 액체배지는 6주간 배양하였다.

2.1.2 NTM 동정검사

AdvanSure™ *Mycobacteria* GenoBlot Assay kit를 사용하여 one-tube nested multiplex asymmetric PCR법을 이용한 reverse-hybridization line blot assay로 시행하였다. *Mycobacteria*의 16S rRNA와 23S rRNA 사이에 존재하는 inter-transcriptional spacer(ITS) 부위의 염기서열에 대해 PCR 증폭 산물과 멤브레인에 고정된 각종 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 교잡 반응시킴으로써 염기서열이 알려진 70여 종의 AFB를 동정할 수 있다. 하나의 균종으로 동정되지 않고 혼합된 결과를 보이는 경우는 NTM mix로 분류하였으며, 어느 것과도 일치하지 않는 균주는 'Unclassified NTM'으로 분류하여 포함시켰다.

2.1.3 NTM 억제 감수성 검사

균의 성장을 억제하는 항균제의 최소억제농도(Minimal Inhibitory concentration, MIC)를 측정하는 검사로 증균과 균질성 확보를 위하여 7H9 broth에서 약 일주일 간 계대배양을 한 후 빠른 발육균과 느린 발육균을 구분하여 진행한다. Muller Hinton Broth(cation-adjusted)를 이용한 희석법으로 검사하였다. 빠른 발육균의 배지는 2×Muller Hinton Broth(cation-adjusted) 5.5 ml 기초배지로 하여 STC [2,3-Diphenyl-5-(2-thienyl)-tetrazolium chloridel 20 µl와 0.5 McFarland 탁도의 균액 60 µl를 혼합 사용하였다. 배지에 검체를 50 µl 씩 분주하여 접종하고 30℃에서 3~14일간 배양하였다. 최초 3일째부터 판정을 시작하였으며, clarithromycin 유도 내성을 보기 위해 3, 7, 10, 14일에 관찰하였으나, *M. massiliense*와 *M. chelonae*는 유도 내성이 없는 것으로 알려져 있으므로 관찰하지 않았다.

느린 발육균의 배지는 2×Muller Hinton Broth (cation-adjusted) 5 ml를 기초배지로 하여 STC 20 µl 와 oleic acid-albumin-dextrose- catalase가 첨가된 용액 500 µl, 0.5 McFarland 탁도의 균액 60 µl를 혼합 사용하였다. 배지에 검체를 50 µl씩 분주해 37℃에서 7 일간 배양하였다[10]. 빠른 발육균과 느린 발육균 모두 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 기준에 따라 Susceptible(S), Intermediate(I), Resistant(R)로 보고되었다[12,13].

약제 감수성 검사는 느린 발육균인 *M. intracellulare*와 *M. avium*은 clarithromycin, linezolid, moxifloxacin에 대해, *M. kansasii*는 amikacin, ciprofloxacin, clarithromycin, ethambutol, linezolid, moxifloxacin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole(Tri/Sulfa)에 대해 시행되었다. 빠른 발육균인 *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. fortuitum* complex는 amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, moxifloxacin, linezolid, Tri/Sulfa에 대해 시행되었다. 검사 결과가 3건 이하인 균종에 대해서는 분석하지 않았다.

2.2 분석 수단

국내 대학병원의 AFB 고체배지와 액체배지 배양검사 결과 및 대한결핵협회의 NTM 동정검사와 약제 감수성 검사 결과를 후향적으로 조사 분석하였다. 통계 분석은 Microsoft Excel(Microsoft Corporation, Redmond,

WA, USA)과 Analyse-it(Ver. 5.50, Analyse-it Software Ltd., Leeds, UK) 프로그램을 이용하였으며, 두 군 간의 비교분석은 Fisher 정확 검정과 카이제곱 검정을 시행하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

3. 연구 결과

3.1 고체배지 배양검사에서 NTM의 분리율

총 의뢰 건수는 2011년 2,154건에서 2020년 4,192건으로 매년 증가하는 추세를 보였으며(Fig. 1), 전체 34,335건 중 MTB는 1,116건(3.25%), NTM은 796건(2.32%) 분리되었다(Fig. 2).

3.2 액체배지 배양검사에서 NTM의 분리율

총 의뢰 건수는 2011년 1,749건에서 2020년 4,301건으로 매년 증가하는 추세를 보였으며(Fig. 1), 전체 31,553건 중 MTB는 1,381건(4.38%), NTM은 1,227건(3.89%) 분리되었다(Fig. 3).

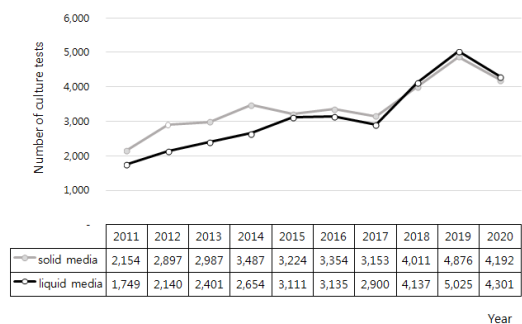


Fig. 1. The numbers of culture tests on solid and liquid media during ten years

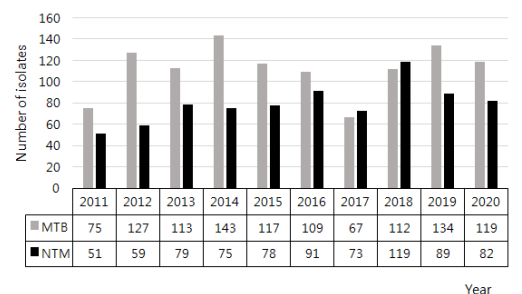


Fig. 2. The numbers of isolates of MTB and NTM on solid media

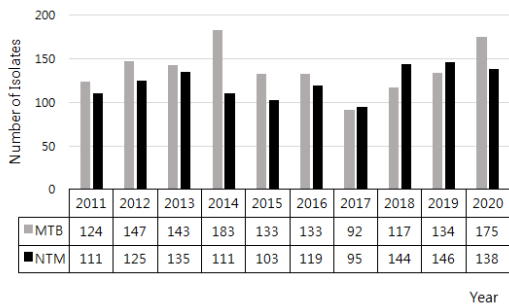


Fig. 3. The numbers of isolates of MTB and NTM in liquid media

연도별 NTM의 분리율은 2011년부터 2020년까지 순서대로 111건(6.35%), 125건(5.84%), 135건(5.62%), 111건(4.18%), 103건(3.31%), 119건(3.80%), 95건(3.27%), 144건(3.91%), 146건(3.04%), 138건(3.28%)이었으며, 2011년 6.35%로 분리율이 가장 높은 것으로 나타났다(Fig. 3). 2011년과 2020년의 분리는 27건 증가하였으나 분리율은 유의하게 감소되었다($p < 0.001$).

3.3 NTM 균종의 분포

NTM 균종 동정검사가 이루어진 건은 총 513건이었으며, 이 중 남자는 273건(53.22%), 여자는 240건(46.78%)으로 남자에서 더 높은 비율을 차지하였다. 나이별 분포는 70대에서 146건(28.46%)으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 20대는 0건이었다. 균종은 *M. avium-intracellulare* complex(MAC)가 389건(75.83%)으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, MAC 중 *M. intracellulare* 334건(85.86%), *M. avium* 55건(14.14%)이었다. *M. kansasii* 21건(4.09%), *M. abscessus*와 *M. massiliense* 각각 16건(3.12%)씩, *M. gordonae* 10건(1.95%), *M. fortuitum* complex 9건(1.75%)으로 나타났으며, 그 외의 균종은 Table 1과 같았다. NTM과 MTB가 혼합되어 동정된 건은 2건(0.39%)이었으며, 모두 *M. intracellulare*와 MTB였다(Table 1).

NTM mix로 동정된 21건 중 *M. intracellulare* & *M. abscessus* 7건(33.33%), *M. intracellulare* & *M. avium* 7건(33.33%), *M. intracellulare* & *M. massiliense* 3건(14.29%), *M. intracellulare* & *M. fortuitum* complex 3건(14.29%), *M. abscessus* & *M. massiliense* 1건(4.76%)이었다.

3.4 느린 발육균의 균종에 따른 항균제 내성의 변화

약제 감수성 검사는 매년 건수가 증가하였으며, *M. intracellulare* 267건, *M. avium* 36건, *M. kansasii* 15건에 대한 결과를 분석하였다.

Table 1. The distribution of NTM strains

Species	Number of strains (%)
MAC	
<i>M. intracellulare</i>	334 (65.11)
<i>M. avium</i>	55 (10.72)
<i>M. kansasii</i>	21 (4.09)
NTM mix	21 (4.09)
<i>M. abscessus</i>	16 (3.12)
<i>M. massiliense</i>	16 (3.12)
<i>M. gordonae</i>	10 (1.95)
<i>M. fortuitum</i> complex	9 (1.75)
Unclassified NTM	9 (1.75)
Not available	7 (1.36)
<i>M. xenopi</i>	3 (0.58)
<i>M. lentiflavum</i> or <i>M. genavense</i>	3 (0.58)
<i>M. tuberculosis</i>	2 (0.39)
<i>M. chelonae</i>	2 (0.39)
MTB and NTM mix	2 (0.39)
<i>M. szulgai</i>	1 (0.19)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (0.19)
<i>M. kumamotoense</i>	1 (0.19)
Total	513 (100)

Table 2. The distribution of NTM strains (%)

Year	Clarithromycin			Linezolid			Moxifloxacin		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2011	100								
2012	77.8		22.2			100	33.3		66.7
2013	100				13.3	86.7	13.3		86.7
2014	100			5.0	20.0	75.0	5.0		95.0
2015	100			3.8	26.9	69.2	3.8	19.2	76.9
2016	100				92.6	7.4	66.7		33.3
2017	100				18.8	81.3	12.9		87.1
2018	97.7		2.3	4.7	44.2	51.2	2.3	39.5	58.1
2019	95.2		4.8	31.0	45.2	23.8	7.1	47.6	45.2
2020	95.6	2.2	2.2	6.7	48.9	44.4	2.2	37.8	60.0
Total		100.0			100.0			100.0	

* S: Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant

*M. intracellulare*는 clarithromycin에 감수성 97.4% (260/267), 중등도 0.4%(1/267), 내성 2.2%(6/267)이

었다. 2012년 22.2%(2/9)의 내성을 제외하고는 2018년부터 내성이 다시 발견되었으며, 2019년에는 4.8%(2/42)로 가장 높은 내성률을 보였다. Linezolid에는 감수성 7.7%(20/259), 중등도 40.2%(104/259), 내성 52.1%(135/259)이었다. 2012년에는 100.0%(9/9)로 가장 높은 내성률을 보였으며, 2016년에는 내성 7.4%(2/27), 중등도 92.6%(25/27)로 큰 차이를 보였다. Moxifloxacin에는 감수성 2.3%(6/258), 중등도 33.7%(87/258), 내성 64.0%(165/258)이었다. 2014년에 95.0%(19/20)로 가장 높은 내성률을 보였다(Table 2).

*M. avium*은 clarithromycin에 감수성 91.7%(33/36), 내성 8.3%(3/36)이었다. Linezolid에는 감수성 12.5%(4/32), 중등도 31.3%(10/32), 내성 56.3%(18/32)이었으며, moxifloxacin에 감수성 45.5%(15/33), 중등도 24.2%(8/33), 내성 30.3%(10/33)이었다(Fig. 4).

*M. kansasii*는 약제 감수성 검사 결과는 Fig. 5와 같다. Tri/Sulfa에 2014년까지는 내성이 40.0%(6/15)이었으나 2015년 이후에는 모두 감수성을 보였다.

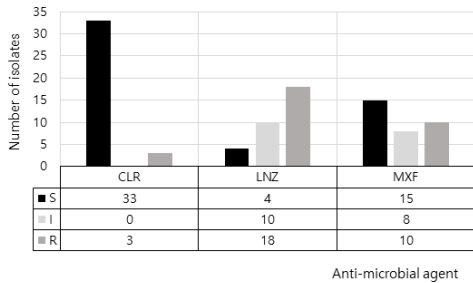


Fig. 4. The susceptibilities of drugs in *M. avium*. CLR; Clarithromycin, LNZ; Linezolid, MXF; Moxifloxacin.

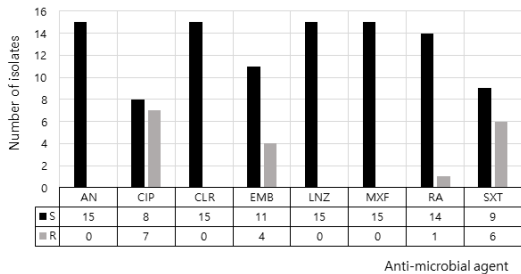


Fig. 5. The susceptibilities of drugs in *M. kansasii*. AN; Amikacin, CIP; Ciprofloxacin, CLR; Clarithromycin, EMB; Ethambutol, LNZ; Linezolid, MXF; Moxifloxacin, RA; Rifampin, SXT; Trimethoprim/Sulfamethoxazole.

3.5 빠른 발육균의 균종에 따른 항균제 내성의 변화

M. abscessus 14건, *M. massiliense* 8건, *M. fortuitum* complex 5건에 대해 항균제 감수성 검사가 시행되었다.

*M. abscessus*는 amikacin에 감수성이 가장 높아 92.9%(13/14)였으며, ciprofloxacin에 내성률이 92.9%(13/14)로 가장 높은 비율을 차지하였다(Fig. 6).

*M. massiliense*는 amikacin과 clarithromycin에 각각 87.5%(7/8)로 높은 감수성을 보였으며, ciprofloxacin, doxycycline, moxifloxacin, Tri/Sulfa에 모두 내성을 보였다(Fig. 7).

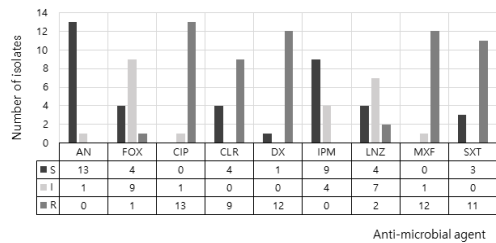


Fig. 6. The susceptibilities of drugs in *M. abscessus*. AN; Amikacin, FOX; Cefoxitin, CIP; Ciprofloxacin, CLR; Clarithromycin, DX; Doxycycline, IPM; Imipenem, LNZ; Linezolid, MXF; Moxifloxacin, SXT; Trimethoprim/Sulfamethoxazole.

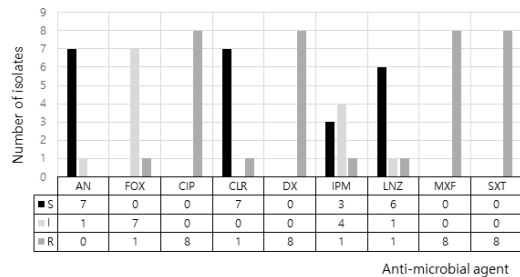


Fig. 7. The susceptibilities of drugs in *M. massiliense*. See Fig. 6.

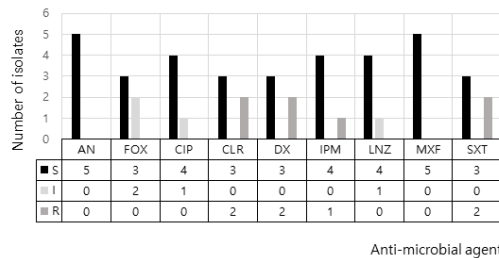


Fig. 8. The susceptibilities of drugs in *M. fortuitum* complex. See Fig. 6.

M. fortuitum complex는 amikacin과 moxifloxacin에 대해 모두 감수성을 보였다(Fig. 8).

4. 고찰

AFB 배양검사서 고체배지와 액체배지의 의뢰 건수는 매년 증가하였으나, 2020년에는 감소되었으며, 이는 COVID-19 감염 대유행이 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 2011년부터 고체배지가 더 많이 의

뢰되었으나 2018년부터는 액체배지의 의뢰 건수가 더 많았다. 고체배지 및 액체배지 배양에서 MTB 분리율은 2014년부터 매년 감소하는 것으로 나타났으며, 2020년에는 증가되었다. 반면, NTM 분리율은 고체배지에서 매년 약간씩 차이는 있으나 1.83~2.97%이었으며, 액체배지에서는 3.04~6.35%로 고체배지에 비해 높게 나타났다. NTM의 고체배지와 액체배지에서 분리율의 차이는 매년 0.89~3.98%로 나타났다. 다른 연구에서 MTB와 NTM 분리율을 비교분석한 결과, 고체배지에서는 각각 6.61%(42/635), 7.87%(84/1,067)를 보였으나, 액체배지에서는 각각 10.08%(64/635), 10.22%(109/1,067)로 고체배지와 액체배지의 분리율 차이는 3.47%, 2.35%였으며[14, 15], 이는 본 연구와 유사한 차이를 보였다. 또한, 임상결핵연구센터에서 고체배지에서 MTB 분리율이 52.5%(52/99)인 반면, 액체배지에서는 67.6%(67/99)로 액체배지에서 결핵균의 회복률 및 민감도가 높았다는 보고와 일치하는 결과를 보였다[16]. 이처럼 액체배지를 이용한 배양 결과는 고체배지의 결과에 비해 민감도가 높았으며, 본 연구에서도 액체배지의 민감도가 높아 액체배지의 분리율이 높은 것으로 나타났다. 또한, 2011년과 2020년의 NTM 분리율을 비교한 결과, 고체배지에서는 분리가 31건 증가하였으나 분리율은 감소하였으며, 통계적으로 유의하지 않은 반면($p=0.322$), 액체배지에서는 27건 증가하였으나 분리율은 유의하게 감소하였다($p<0.001$).

균종 분포는 MAC가 75.83%(389/513)로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 그 중 *M. intracellulare*가 85.86%(334/389), *M. avium*이 14.14%(55/389)를 차지하였다. *M. kansasii* 4.09%(21/513), *M. abscessus* 3.12%(16/513)이었다. 서울의 대학병원에서도 NTM 중 MAC가 가장 높은 비율을 차지하였음을 보고하였으나, *M. avium*과 *M. intracellulare*의 분리율은 한 병원은 52.9%(1,560/2,949)와 47.1%(1,389/2,949)[17], 다른

병원은 63.9%(92/144)와 36.1%(52/144)로 *M. avium*이 더 높았으며[19], 그 다음이 *M. abscessus*로[17, 18], 본 연구와는 차이를 보였다. 반면, 대구의 NTM 분포에 관한 연구에서는 *M. intracellulare* 80.49%(99/123)로 *M. avium* 19.51%(24/123)보다 높은 것으로 보고하여 가장 높은 비율을 차지한 균종은 본 연구와 동일하였으며 그 비율도 비슷하였다[10]. 본 연구의 대학병원도 대구 소재인 점을 고려했을 때 국내에서도 균종의 분포는 지역에 따라 차이가 존재하는 것으로 나타났다.

*M. intracellulare*는 토양에 많이 존재한다고 알려져 있으며, 면역 저하가 없으면서 흡연자이거나 흡연 경력이 있는 환자 혹은 폐 질환이 있는 남성 환자에서 자주 발생한다고 알려져 있다[19]. 본 연구에서도 남성이 54.19%(181/334)로 여성보다 높은 비율을 차지하였다. 이 균종의 분리율은 꾸준히 증가하고 있어 특히 폐 질환이 동반된 남성에서는 감염에 주의가 필요할 것으로 보인다.

NTM의 감염이 증가하는 만큼 약제 감수성 검사 시행 건수도 꾸준히 증가하고 있다.

*M. intracellulare*는 10년간 clarithromycin에 97.4%(260/267)의 높은 감수성을 보였다. 2012년 22.2%의 내성률을 제외하고 2017년까지 6년간 clarithromycin에 내성을 보이지 않았으나, 2018년부터 2.2~4.8%의 내성률을 보였다. 국내 결핵병원의 *M. intracellulare*에 의한 폐 질환에 ethambutol, rifampin, clarithromycin을 23개월 이상 투여한 치료의 성공률은 63.2%(12/19)로 높게 나타나[20], clarithromycin에 높은 감수성을 보이는 본 대학병원의 *M. intracellulare*의 치료 성공률은 높을 것으로 예상된다. 또한, *M. avium*도 clarithromycin에 91.7%(33/36)의 높은 감수성을 보였으며, 다른 연구에서와 마찬가지로 MAC에 대한 clarithromycin의 억제 효과는 좋을 것으로 기대된다[21].

Linezolid는 *M. intracellulare*와 *M. avium*이 52.1%(135/259)와 56.3%(18/32)로 내성률이 가장 높았으며, 각각 7.7%(20/259)와 12.5%(4/32)로 낮은 감수성을 보였다. 다른 연구에서도 *M. intracellulare*와 *M. avium*이 각각 52.8%(19/36), 50.0%(16/32)로 MAC의 51.5%(35/68)에서 내성을 보여 본 연구와 유사하였으며, 이는 NTM 종식법을 위한 PCR 검사에서 발견한 23S rRNA 유전자의 돌연변이인 G2599A를 지닌 *M. avium*과 A2137T를 지닌 *M. intracellulare*가 linezolid에 대한 내성을 나타내는 것으로 보고하였다

[22]. 본 대학병원의 MAC의 linezolid에 대한 내성률도 52.1%와 56.3%로 높은 수준을 보이는 것으로 보아 돌연변이가 진행된 균종일 수 있어 추가적인 확인이 필요할 것으로 사료된다.

*M. intracellulare*는 moxifloxacin에 내성률 64.0% (165/258)로 높았으며, *M. avium*은 30.3%(10/33)에서 내성을 보였다. 일본의 연구에서는 moxifloxacin에 *M. intracellulare*와 *M. avium*이 각각 74.3%(26/35), 76.6%(118/154)에서 감수성, 8.6%(3/35), 6.5%(10/154)에서 내성을 보였으며[23], 다른 연구에서도 moxifloxacin 내성률은 27.5%(11/40)로 낮아 본 연구의 *M. intracellulare*의 높은 내성률과는 차이를 보였다 [24]. 영국흉부학회는 clarithromycin에 내성을 보이는 MAC 폐 질환의 치료에는 rifampicin, ethambutol, moxifloxacin을 권장하지만, clarithromycin에 감수성인 MAC 폐 질환 치료에는 rifampicin, ethambutol, clarithromycin의 사용이 권장되고 있다[25]. 본 연구의 MAC는 moxifloxacin에 높은 내성률을 보이고 있어, moxifloxacin을 제외한 rifampicin, ethambutol, clarithromycin의 세 가지 항균제를 사용하는 것이 좋은 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

*M. kansasii*는 Tri/Sulfa에 대해 2014년까지는 내성을 보이다 2015년부터 감수성을 보였다. 국내 한 연구에서는 *M. kansasii*가 hsp65의 제한 효소 단편 길이 다형성 분석에 의해 하위 유형이 분리될 수 있으며, 이 중 Tri/Sulfa에 대해 병원성이 더 강한 *M. kansasii* 균주에서 72.0%(18/25)로 높은 감수성을 보였으며, 병원성이 비교적 약한 *M. kansasii* 균주에서 71.4%(5/7)의 높은 내성률을 보였다[26]. 본 연구의 *M. kansasii*가 2015년부터 Tri/Sulfa에 감수성을 보이는 것으로 보아 병원성이 더 강한 집단으로 감염이 진행된 것일 수 있어 확인이 필요하겠다.

*M. abscessus*는 ciprofloxacin 92.9%(13/14), clarithromycin 69.2%(9/13), doxycycline 92.3%(12/13), moxifloxacin 92.3%(12/13), Tri/Sulfa 78.6%(11/14)의 높은 내성률을 보였다. 국내의 3차 병원에서 *M. abscessus*와 *M. massiliense*의 약제 감수성 결과를 비교한 연구에서 *M. abscessus*의 경우 ciprofloxacin 94.2%(261/277), clarithromycin 84.1%(233/277), doxycycline 97.8%(271/277), moxifloxacin 90.3%(250/277), Tri/Sulfa 91.8%(179/195)로 높은 내성률을 보여 본 연구와 유사한 결과를 보였으며[27], *M. abscessus*에 *rrl* 유전자의 A2508G 돌연변이가 존

재하면 clarithromycin에 대해 내성을 나타내는 것으로 보고하였다[28]. 본 연구의 *M. abscessus*는 clarithromycin에 64.3%로 비교적 높은 내성률을 보이므로 *rrl* 유전자의 돌연변이 여부에 대한 추가적인 확인이 필요하겠다.

*M. massiliense*는 amikacin과 clarithromycin에 87.5%(7/8)로 높은 감수성을 보였다. 국내 3차 병원의 연구에서 *M. massiliense*의 경우 amikacin에 77.3%(208/269), clarithromycin에 92.6%(249/269)로 높은 감수성을 보여[27] 본 연구와 유사하였으며, amikacin과 clarithromycin은 *M. massiliense*의 치료에 사용되는 것으로 알려져 있다[29]. 본 연구의 *M. massiliense*에도 amikacin과 clarithromycin을 사용하는 것이 좋은 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

M. fortuitum complex는 대부분의 약제에 높은 감수성을 보였으며, clarithromycin과 doxycycline, Tri/Sulfa에 40.0%(2/5)로 가장 높은 내성률을 보였다. *M. fortuitum* complex의 항균제 내성률은 지역마다 차이를 보였으나, amikacin에는 대부분 감수성을 보여 치료에 권장되는 것으로 보고되었다[30]. 본 연구에서도 amikacin에 모두 감수성을 보여 치료에 효과적일 것으로 보인다.

5. 결론

MTB에 의한 감염은 전 세계적으로 감소하고 있으나, NTM의 감염은 오히려 증가하고 있어 그 임상적인 중요성이 커지고 있다. 그러나, 본 연구에서는 검사 의뢰 건수의 증가와 MTB 및 NTM 분리율의 감소를 확인할 수 있었다. NTM 중 MAC의 감염 비율이 가장 높아 MAC에 감염된 환자의 치료 및 감염에 취약한 집단의 예방에 관심과 집중이 필요하다고 사료된다. 서울과 대구 지역의 균종 분포를 비교하여 국내에서도 NTM 균종 분포는 지역에 따라 차이가 있을 수 있음을 확인하였으며, 항균제 감수성 결과에서는 대학병원의 NTM 감염의 균종별 항균제 내성률이 확인됨에 따라 치료 약제 선택에 임상적인 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

References

- [1] Global tuberculosis report 2020, World Health

- Organization, Swiss, pp.5-13.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- [2] Korean tuberculosis information, Korean National Tuberculosis Association (KNTA), Available From: <https://www.knta.or.kr/tbInfo/tbCondition/tbCondition.asp> (accessed July. 20, 2020)
- [3] Desai AN, Hurtado RM. Infections and Outbreaks of Nontuberculous Mycobacteria in Hospital Settings. *Curr Opin Infect Dis* Vol.10, No.2, pp.169-181, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40506-018-0165-9>
- [4] Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis* Vol.22, No.6, pp1116-1117, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2206.151086>
- [5] Wentworth AB, Drage LA, Wengenack NL, Wilson JW, Lohse CM. Increased Incidence of Cutaneous Nontuberculous Mycobacterial Infection, 1980 to 2009: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* Vol.88, No.1, pp.38-45, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.029>
- [6] Yoon HJ, Choi HY, Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect Dis* Vol.17, No.1, pp432, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2532-4>
- [7] Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* Vol.126, No.2, pp.566-581, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.566>
- [8] Gail LW, Shou-Yean GL, Barbara AB, and Edward PD. Susceptibility Test Methods: Mycobacteria, Nocardia, and Other Actinomycetes. In: Karen CC, ed. Manual of Clinical Microbiology. 12th ed. Washington, DC: ASM PRESS 2019, pp.1409-1413.
- [9] Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* Vol.14, No.8, pp.1069-1071. 2010.
- [10] Hong KS, Ahn JH, Choi EY, Jin HJ, Shin KC, et al. Microbiologic distribution and clinical features of nontuberculous mycobacteria in the tertiary hospital in Daegu. *Yeungnam Univ J Med* Vol.32, No.2, pp.71-79, 2015. DOI: <https://doi.org/10.12701/yujm.2015.32.2.71>
- [11] Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, Farnia P, Mirsaeidi M. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. *Int J Mycobacteriol* Vol.4, No.1, pp.7-17, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/i.ijmyco.2014.12.005>
- [12] Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd ed. CLSI standard M24. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018. Available From: <https://www.techstreet.com/products/preview> (accessed July. 20, 2020)
- [13] Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. *J Clin Microbiol* Vol.57, No.10, e00834-19, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00834-19>
- [14] Bang Hi, Choi TY, Shin JW. Comparison of Ogawa Media, BACTEC MGIT 960 System and TB/NTM Real-Time PCR for Detecting Mycobacterium Species. *Tuberc Respir Dis* Vol.71, pp.249-253, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2011.71.4.249>
- [15] Yi JY, Kim JP, Shin JH, Suh SP, Ryang WR. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* using BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) 960 system - Comparison with BACTEC 460 TB system and Ogawa Media. *Korean J Clin Pathol* Vol.20, pp.384-391. 2000.
- [16] Park SK, Kim SC, Kim DM, Lee CW, Kim Y, Cho Sn. Fully Automated Liquid Culture System Compared with Lowenstein-Jensen Solid Medium for Rapid Recovery of Mycobacteria in Sputums. *Tuberc Respir Dis* Vol.53, No.6, pp.635-643, 2002. DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2002.53.6.635>
- [17] Chung KB. *Trends in the Isolates and Lung Disease from Nontuberculous Mycobacteria During Recent 7 Years*. Master's thesis, Seoul National University, Seoul, Korea, pp.6-8, 2017.
- [18] Joo YS, Kwak NE, Kim GH, Yoon EJ, Jeong SH. Prevalence and Species Spectrum of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria Isolates at a Tertiary Care Center. *Ann Clin Microbiol* Vol.22, No.3, pp.71-76, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5145/ACM.2019.22.3.71>
- [19] Go WJ, Kwon OJ, Kang EH, et al. Clinical Characteristics of the Patients with *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis* Vol.54, pp.33-44, 2003. DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2003.54.1.33>
- [20] 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* Vol.59, pp.606-612, 2005. DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2005.59.6.606>
- [21] Nie W, Duan H, Huang H, Lu Y, Chu N. Species Identification and Clarithromycin Susceptibility Testing of 278 Clinical Nontuberculosis Mycobacteria Isolates. *Biomed Res Int* pp.506598, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/506598>
- [22] Kim SY, Jhun BW, Moon SM, Jeon KM, Kwon OJ et al. Genetic mutations in linezolid-resistant *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* clinical isolates *Diagn Microbiol Infect Dis* Vol.94, No.1, pp.38-40, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/i.diagmicrobio.2018.10.022>

- [23] Yamaba Y, Ito Y, Suzuki K, Kikuchi T, Ogawa K, et al. Moxifloxacin resistance and genotyping of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolates in Japan. *J Infect Chemother* Vol.25, No.12, pp.995-1000, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.05.028>
- [24] Koh WJ, Hong G, Kim SY, Jeong BH, Park HY, et al. Treatment of Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease with a Moxifloxacin-Containing Regimen. *Antimicrob Agents Chemother* Vol.57, No.5, pp.2281-2285, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02281-12>
- [25] Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* Vol.72 (Suppl 2), pp.ii1-64, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxinl-2017-210927>
- [26] Kim YG, Lee HY, Kwak N, Park JH, Kim TS, et al. Determination of Clinical Characteristics of *Mycobacterium kansasii*-Derived Species by Reanalysis of Isolates Formerly Reported as *M. kansasii*. *Ann Lab Med* Vol.41, No.5, pp.463-468, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.5.463>
- [27] Cho EH, Huh HJ, Song DJ, Lee SH, Kim CK, et al. Drug susceptibility patterns of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* isolated from respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* Vol.93, No.2, pp.107-111, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.008>
- [28] Chew KL, Cheng JWS, Hudaa Osman N, Lin RTP, Teo JWP. Predominance of clarithromycin-susceptible *Mycobacterium massiliense* subspecies: Characterization of the *Mycobacterium abscessus* complex at a tertiary acute care hospital. *J Med Microbiol* Vol.66, No.10, pp.443-447, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000576>
- [29] Nessar R, Cambau E, Reytrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother* Vol.67, No.4, pp.810-818, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr578>
- [30] Shen Y, Wang X, Jin J, Wu J, Zhang X, et al. In Vitro Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium fortuitum* Isolates to 30 Antibiotics. *Biomed Res Int* pp.4902941, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4902941>

이 봄(Lee Bom)

[정회원]



- 2019년 2월 : 연세대학교 원주캠퍼스 과학수사학과
- 2021년 8월 : 경북대학교 수사과학대학원 과학수사학과 석사

<관심분야>

진단검사의학, 수사과학

이 난 영(Nan Young Lee)

[정회원]



- 1995년 2월 : 경북대학교 의과대학 학사
- 2003년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학석사
- 2006년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학박사
- 2020년 3월 ~ 현재 : 경북대학교 의과대학 임상병리학교실 기금교수

<관심분야>

분자유전학, 임상미생물학

김 동 자(Dong Ja Kim)

[정회원]



- 1995년 2월 : 경북대학교 의과대학 학사
- 1998년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학석사
- 2001년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학박사
- 2019년 9월 ~ 현재 : 경북대학교 의과대학 법의학교실 조교수

<관심분야>

법의병리학, 병리학