

## 대전지역 일개 종합병원 초진결핵 환자들로부터 分離된 結核菌의 藥劑 耐性率

이동훈<sup>1</sup>, 김상하<sup>2</sup>, 김영권<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>건양대학교병원 진단검사의학과, <sup>2</sup>대한적십자사상주병원 진단검사의학과, <sup>3</sup>건양대학교 임상병리학과

### The resistance rate of anti-tuberculosis drug isolated from initial tuberculosis patients at a general hospital in Daejeon area

Lee Dong Hoon<sup>1</sup>, Kim Sang Ha<sup>2</sup> and Kim Young Kwon<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Public Health and Welfare Graduate school of Konyang University

<sup>2</sup>Dept. of Laboratory Medicine of Sangju Hospital, The Republic of National Red Cross

<sup>3</sup>Dept. of Biomedical Laboratory Science of Konyang University

**요 약** 1965년부터 1995까지 결핵의 전국적인 조사에 의하면, 한국에서 결핵의 발생과 약제 내성율은 감소하였지만 다제약제내성율의 유행은 여전히 심각한 문제이다. 본 연구의 목적은 2001년부터 2008까지 대전에 약제 내성율과 성향을 조사하였다. 총 581건의 약제감수성 검사가 수행 되었으며 이중 하나 이상의 항결핵제의 약물에 내성이 있는 경우가 104건(17.9%)이었고 적어도 INH에 내성이 있는 경우가 68건 (11.7%), RFP내성이 41건(7.1%)이었다. 단일 약제 내성율은 37건 (6.4%) 분리되었으며 이들 중 INH에서 18건 (3.1%) RFP에서 5건(0.9%)이 분리 되었다. 적어도 isoniazid와 rifampin에 내성인 다제내성결핵은 35건(6.0%)에서 발견되었다. 그리고 MDR - TB와 관련된 나이요인에 40-60 세 포함되었다. 폐결핵의 약제내성율, 특히 MDR - TB의 약제내성율은 공공의료분야보다 민간 병원의 초치료 환자에서 높게 나왔다. 초기 약제내성은 일반적이며 약제감수성 검사는 이전 결핵 치료를 받지 않은 폐결핵 환자에 대해 유용성이 있다. 내성의 확산과 증가를 줄이기 위해 MDR - TB의 조기 진단과 함께 향상된 제어 프로그램이 필요하다. 다제내성율은 여전히 한국에서 문제이다. 독립적으로 혹은 공공의료분야와 공동으로 다제내성율을 감소하기 위한 노력이 필요하다.

**Abstract** According to the nationwide survey of tuberculosis from 1965 to 1995, the incidence and drug resistance rate of tuberculosis have been decreased in Korea, but the prevalence of multidrug resistance of Mycobacterium tuberculosis is still a serious problem. The purpose of this study is to investigate the drug resistance rate and pattern of tuberculosis in Daejeon from 2001 to 2008. Of the total 581cases where the drug susceptibility test was performed, resistance to at least one anti-TB drug was found in 104 cases(17.9%) of these, 68(11.7%) were resistant to at least INH and 41(7.1%) were resistant to at least RFP. Single-drug resistance was found for isolates from 37(6.4%); 18(3.1%) of these were resistant to INH and 5(0.9%) to RFP. Multidrug resistance, where TB was resistant to at least isoniazid and rifampin, was found in 35 cases(6.0%). and Factors associated with MDR-TB included age under 40-60. The drug-resistance rate of pulmonary TB, especially MDR-TB, is higher in the initial treated patients at a private referral hospital than in those in the public sector. Initial drug resistance is common and the drug susceptibility test is informative for pulmonary TB patients who have not received previous TB treatment. The need for an improved control program, coupled with early diagnosis of MDR-TB, to reduce the spread and development of resistance. Multidrug resistance rate is still problem in Korea. Efforts to decrease multidrug resistance rate either independently or in cooperation with the public sector will be needed.

**Key Words** : Multi-drug resistance tuberculosis, Ziehl-Neelsen method, Ogawa medium.

\*교신저자 : 김영권(ykkim3245@hanmail.net)

접수일 11년 09월 22일

수정일 11년 11월 03일

게재확정일 11년 11월 10일

## 1. 서론

우리나라에서 결핵은 과거에 비해 발생률이 지속적으로 감소하고 있다. 1960년대부터 결핵 환자의 조기발견과 등록사업, BCG 예방접종등 국가 결핵 관리 사업이 체계적으로 시행되어, 30세 미만 연령층에서의 결핵 감염률이 1965년 44.5%에서 1995년 15.5%로, 객담 항상균 양성 환자의 유병률은 1965년 0.69%에서 1995년 0.09%로 감소하였다[1,2].

그러나 우리나라의 결핵환자의 다제내성(MDR, multidrug resistance, isoniazid와 rifampin 에 동시내성)률은 1994 년과 1999년 에 각각 27.5%와 7.1%로 보고되었으며[3, 4], 특히 1994년의 자료에서는 예시된 대상 20개 나라 중 우리나라 MDR율이 가장 높았다. 사회 경제적 수준에 비해 결핵이 흔한 우리나라도 다제내성결핵으로 인한 중대한 보건 문제를 안고 있다. 최근 국내 항결핵제 내성률 조사에 따르면 치료력이 없는 도말양성 신환자 중, 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 내성을 나타낸 비율이 1994년 11.3% 1998-9년 10.9% 그리고 2003년 12.8%로 나타나 통계적으로 유의할 만 한 변화가 없었던 반면 일차 초진 다제내성률 은 1994년 1.6% .1998-9년 2.2%, 그리고 2003 년 2.4% 로 증가 하는 경향을 보였다[5]. 세계보건기구의 통계에 의하면 지난 2000년에 전 세계에서 새로 발병한 결핵의 3.2%가 다제내성 결핵으로 추정되는 것으로 보고 하였다[6].

결핵균의 약제내성, 특히 MDR은 주로 불충분하거나 부적절한 치료결과로 발생하는 것으로 알려졌으며, MDR 결핵균에 감염된 환자는 치료가 매우 어렵고 치료에 따른 부작용도 높아 치료비용이 많이 들기 때문에 환자에게도 큰 고통을 준다. 치료력이 없는 환자가 나타내는 항결핵제에 대한 내성은 부적절한 결핵관리 사업의 결과로 생기는 것이므로 국가 결핵관리 수행에 대한 유용한 평가 지표가 된다. 반면 치료력이 있는 환자가 나타내는 획득내성은 진료의사의 처방과 환자의 복용 순응도를 복합적으로 나타내므로 상당 기간 항결핵제를 투약한 환자들로부터 분리된 결핵균의 항 결핵 약제의 내성 결과도 매우 의미가 있는 자료가 된다[7].

최근 단기 화학요법이 도입되는 등, 폐결핵환자 초 치료 시에 항결핵제의 선택방법이 과거와는 많이 달라지고 있어서 이로 인해 항결핵제의 약제별 내성률에도 변화가 있을 것으로 예측되고, 결핵균의 약제내성이 치료의 성패에 결정적인 영향을 미치기 때문에 본 연구에서는 2001년도에서부터 2008년 까지 대전지역 일개 종합병원 환자들로부터 분리된 결핵균에 대한 약제별 내성률을 비교 검토하여 결핵환자 치료에 대한 기초 자료를 제공하고자 한다.

## 2. 연구방법

### 2.1 조사대상

2001년도 1월부터 2008년도 12월까지 대전지역 일개 종합병원에 모든 신환과 타 의료기관에서 신환으로 분류된 후 항결핵 치료를 완료하지 않은 상태에서 내원한 초진 결핵 확진환자 대상 581명으로부터 분리한 결핵균을 대상으로 이들의 약제내성검사 성적을 분석 검토 하였다.

### 2.2 실험방법

형광염색으로 선별 검사한 후 양성인 검체에 한하여 Ziehl-Neelsen염색법을 이용하여 항상 성균을 확인하였다. 결핵균 배양 방법에 따라 4% NaOH로 처리한 검체를 3% Ogawa 배지에 접종후 35℃ 배양하여 M.tuberculosis 가 분리된 경우에 네오딘 연구소 로 항결핵제에 대한 감수성 검사를 의뢰 하였다. DST(drug Sensitivity test)는 절대농도법으로, 검사에 사용된 항결핵제의 종류와 판정 기준 농도는 isoniazid (INH) 0.2 ug/mL, rifampin(REF) 40 ug/mL, ethambutol(EMB) 2 ug/mL, streptomycin(SM) 10 ug/mL, kanamycin(KM) 40 ug/mL, cycloserine(CS) 30 ug/mL, para-aminosalicylic acid(PAS) 1ug/mL, ofloxacin (OFLX) 2ug/mL 이다.

### 2.3 용어의 정의

과거 치료력에 따른 환자의 구분은 1) 신환: 과거 치료력이 없거나, 1개월 미만의 치료력이 있는 환자 2) 재발: 과거 완치자가 다시 발병하여 결핵 진단기준에 해당하는 환자 3) 치료실패: 과거 치료에 실패하여 새로운 처방으로 재치료가 요구되는 환자 4) 중단후 재등록: 과거 치료력이 1개월 이상이면서 치료를 2개월 이상 중단한 환자 5) 전입: 과거 치료력이 1개월 이상이면서 치료를 2개월 이상 중단하지 않은 상태에서 치료 장소를 옮겨 내원한 환자 6) 기타 상기분류에 해당하지 않는 환자로 세계보건기구 및 국내 결핵정도관리 보고서 양식과 같이 정의하였다. 모든 신환과 타의료기관에서 신환으로 분류된 후 항결핵 치료를 완료하지 않은 상태에서 내원한 환자를 초치료 환자로 정의하였고, 재발, 치료실패, 중단 후 재등록, 타 의료기관에서 재발로 분류된 후 항결핵 재치료를 완료하지 않은 상태에서 내원한 전입환자를 재치료 환자로 정의하였다[8, 9]. 본 연구에서 초진환자는 과거 치료력과 상관없이 본원에서 처음 진료를 받게 된 환자를 가리킨다.

### 2.4 통계분석

통계분석은 Window용 SPSS 프로그램(SPSS 12.0)을 이용하여, 각 군 사이의 비교는 Chi-square test를 이용하였고, 연도별 약제내성 추이는 Chi-square test for trend 및 로지스틱 회귀분석을 이용하였으며 P-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 3. 결과

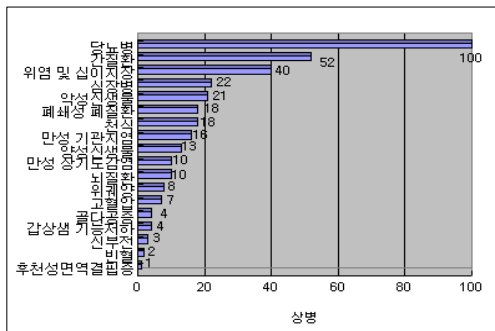
### 3.1 성별 나이별 분포

결핵 확진환자 대상 581 명중 남자는 64.4%(374명), 여자는 35.6%(207명)으로 남자가 더 많았고, 다제내성에서는 남자 60.0%(21명), 여자 40.0 % (14명)로 남자가 높게 나타났다. 전체 평균 나이는 53.0세(범위 17-97세)로 30~39세가 17.4%(101명)로 가장 많았고, 다제내성에서는 평균나이가 44.8세로 전체 평균나이보다 낮았으며 50-59세가 25.7%(9명)으로 가장 많았다[표 1].

[표 1] 연구 대상자의 성, 나이 분포  
[Table 1] Participants' gender, age distribution

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	MDR	P-value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
male	11(55.0)	34(70.8)	60(69.0)	48(56.5)	42(75.0)	50(58.8)	57(67.1)	72(62.6)	21(60.0)	0.704
Female	9(45.0)	14(29.2)	27(31.0)	37(43.5)	14(25.0)	35(41.2)	28(32.9)	43(37.4)	14(40.0)	
total	20(100)	48(100)	87(100)	85(100)	56(100)	85(100)	85(100)	115(100)	35(100)	
Age ≤19	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	0.235
20-29	2(10.0)	6(12.5)	6(6.9)	11(12.9)	4(7.1)	9(10.6)	9(10.6)	21(18.3)	7(20.0)	
30-39	1(5.0)	4(8.3)	16(18.4)	16(18.8)	12(21.4)	14(16.5)	20(23.5)	18(15.7)	4(11.4)	
40-49	6(30.0)	2(4.2)	19(21.8)	12(14.1)	9(16.1)	12(14.1)	11(12.9)	12(10.4)	5(14.3)	
50-59	3(15.0)	8(16.7)	15(17.2)	17(20.0)	10(17.9)	11(12.9)	9(10.6)	19(16.5)	9(25.7)	
60-69	4(20.0)	10(20.8)	17(19.5)	3(3.5)	8(14.3)	7(8.2)	11(12.9)	10(8.7)	5(14.3)	
70-79	1(5.0)	9(18.8)	7(8.0)	17(20.0)	7(12.5)	18(21.2)	12(14.1)	22(19.1)	4(11.4)	
≥80	3(15.0)	9(18.8)	7(8.0)	9(10.6)	6(10.7)	14(16.5)	13(15.3)	11(9.6)	1(2.9)	
total	20(100)	48(100)	87(100)	85(100)	56(100)	85(100)	85(100)	115(100)	35(100)	

### 3.2 기저질환의 분포



[그림 1] 결핵환자의 기저질환 분포  
[Fig. 1] Distribution of the underlying disease of tuberculosis.

초기에 동반된 기저질환의 분포를 기술해 보았다. 당뇨병이 가장 많은 기저질환으로 보였고, 환자 60.1%(347)에서 한가지이상의 기저질환을 보였다. 기저질환 종류별로는 당뇨병, 간질환, 위염 및 십이지장염, 심장병 순으로 나타났다[그림 1].

### 3.3 다제내성 분석 결과

나이와 다제내성과의 교차분석에서 40~60세에 (p=0.007) 다제내성이 더 많이 출현하는 것으로 나타났으며 이는 통계학적인 유의성을 보였으며 로지스틱 회귀분석에서도 이러한 유의성은 유지하고 있었다[표 2].

또한 기저질환(p=0.755)과 다제내성과의 통계학적인 유의성은 없는 것으로 나타났으며 로지스틱 회귀분석에서도 마찬가지로 결과를 보였다[표 3].

[표 2] 나이에 따른 내성결핵 교차표  
[Table 2] Crosstabulation with age-resistant tuberculosis

Underlying condition	Sensitivity	Resistance	Total
Nothing	220(42.4%)	25(40.3%)	245(42.2%)
Something	290(57.6%)	37(59.7%)	396(57.8%)
Total	510(100)	62(100)†	581(100)

#Pearson 카이제곱의 기저질환 \* 내성결핵 유의확률은 p=0.755.  
† 두가지 이상의 약제에서 내성인 군수

[표 3] 기저질환에 따른 내성결핵 교차표.  
[Table 3] Crosstabulation due to underlying disease-resistant tuberculosis.

Year	Sensitivity	Resistance	Total
10_30	155(90.0)	10(9.4)	171(100)
40_60	208(84.9)	37(15.1)	245(100)
70_	158(94.5)	9(5.5)	165(100)
Total	519(89.3)	62(10.7)†	581(100)

# Pearson 카이제곱의 나이 \* 내성결핵 유의확률은 p=0.007.  
† 두가지 이상의 약제에서 내성인 군수

한 가지 이상의 약제내성을 보인 경우는 104명으로 17.9%였다. 2가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 62명이었다. 2가지 약제내성은 30명, 3가지는 15명, 4가지 4명, 5가지 이상은 13명이었다. isoniazid(INH)와 rifampin(RFP)에 모두 내성을 보인 다제내성은 35명으로 6.0%로 나타났으며, 결핵약제중 isoniazid(INH)의 내성률이 11.7%로 가장 높았으며 다른 약제의 내성률은 rifampin(RFP)7.1%, ethambutol(EMB)6.4%, streptomycin(SM) 5.3%, para-aminosalicylic acid(PAS) 2.9%, ofloxacin(OFX)

1.9%, cycloserine(CS) 1.0%, kanamycin(KM) 0.9%, ethionamide(ETH) 0.2%의 내성률을 보였다. 2가지 약제에 내성을 보인 경우는 isoniazid(INH) + rifampin(RFP)이 10명, isoniazid(INH) + ethambutol(EMB)이 5명, isoniazid(INH) + streptomycin(SM)이 2명 등으로 isoniazid(INH)에 내성이 있었으며, 3가지 약제에 내성을 보인 15명중 isoniazid(INH) + rifampin(RFP) + ethambutol(EMB) 내성은 4명, isoniazid(INH) + rifampin(RFP) + streptomycin(SM)이 4명, isoniazid(INH) + para-aminosalicylic acid(PAS) + streptomycin(SM)이 1명 등으로 isoniazid(INH)와 rifampin(RFP)에 동시 내성을 가지고 있었다. 4가지 약제에 내성을 보인 4명 모두는 isoniazid(INH)와 rifampin(RFP) 동시 내성을 보이고 있고, 5가지 이상의 약제에 내성을 보인 9명 모두에서도 isoniazid(INH)와 rifampin(RFP) 동시내성을 가지고 있었다[표 4].

2001년부터 2008년까지 내성결핵으로 확인된 전체 검체의 내성약제별 빈도는 isoniazid(INH) 65.4%, rifampin(RFP) 39.4%, ethambutol(EMB) 35.6%, streptomycin(SM) 29.8, para-aminosalicylic acid(PAS) 16.3%, ethionamide(ETH) 16.3%, ofloxacin(OFX) 10.6%, cycloserine(CS) 5.8%, kanamycin(KM) 4.8%의 순서를 보였다[표 5].

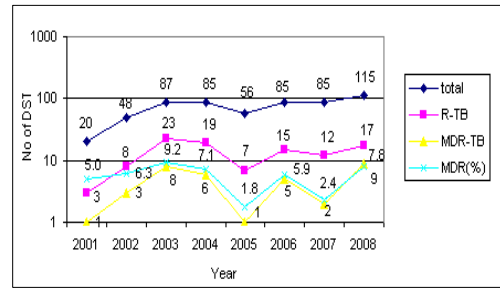
통계 자료 중 연령, 성별, 기저질환, 년도 별 등을 변수로 로지스틱 회귀분석을 실시하여 다제내성과의 연관성의 강도를 추정 계산하였다. 계산된 Odds ratio의 값에서 나이가 높게 나왔으며 성, 기저질환, 년에서 특이하게 높지는 않았다[표 6].

[표 4] 결핵환자의 내성 항결핵제 경향.

[Table 4] Trends of tuberculosis resistant tuberculosis.

Trend of antituberculosis drug	Cases(%)
Total strains tested	581(100)
All susceptible	477(82.1)
Any drug resistance †	104(17.9)
INH	68(11.7)
RFP	41(7.1)
EMB	37(6.4)
SM	31(5.3)
Monoresistance ‡	42(7.2)
INH	18(3.1)
RFP	5(0.9)
EMB	5(0.9)
SM	9(1.5)
Multidrug resistance #	35(6.02)
INH+RFP	10(1.7)
INH+RFP+EMB	4(0.7)
INH+RFP+SM	4(0.7)
INH+RFP+EMB+SM	1(0.2)

INH:isoniazid; SM: streptomycin; OFX:ofloxacin; ETH:ethionamide  
 ;EMB:ethambutol; PAS:para-aminosalicylic acid; RFP:rifampin  
 † Cells are not mutually exclusive  
 ‡ Each cell is mutually exclusive  
 # Denominator is isolates tested for at least INH + RFP



[그림 2] 연도별 내성결핵 및 다제내성 결핵 환자수  
 R-TB:Tuberculosis resistant to at least one drug  
 MDR-TB:Multidrug-resistant tuberculosis

[Fig. 2] Yearly number of patients resistant tuberculosis and MDR-TB.

[표 5] 연도별 단일 항결핵약제 내성률(%).

[Table 5] Annual single hanggyeolhaekyakje naeseongryul

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	P-value
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Isoniazid	66.7	62.5	69.6	52.6	57.1	80.0	41.7	82.4	0.372
Rifampicin	33.3	37.5	43.5	31.6	28.6	40.0	25.0	58.8	0.689
Ethambutol	66.7	50.0	43.5	36.8	28.6	20.0	25.0	35.3	0.028
Streptomycin	0.0	37.5	21.7	42.1	42.9	20.0	33.3	29.4	0.529
Para-aminos	0.0	25.0	13.0	10.5	14.3	13.3	33.3	17.6	0.859
Ethionamide	0.0	25.0	13.0	5.3	28.6	6.7	33.3	23.5	0.585
Ofloxacin	0.0	25.0	0.0	21.1	28.6	6.7	0.0	11.8	0.455
Cycloserine	0.0	12.5	0.0	10.5	0.0	0.0	16.7	5.9	0.879
Kanamycin	0.0	0.0	4.3	10.5	14.3	0.0	0.0	5.9	0.672

INH:isoniazid; SM:streptomycin; OFX:ofloxacin; ETH:ethionamide;CS:Cycloserine  
 ;EMB:ethambutol; PAS:para-aminosalicylic acid; RFP:rifampin;KM:kanamycin

[표 6] 다제내성여부를 종속변수로 하고 성별, 연령별 구분, 기저질환 유무, 검사연도를 독립변수로 한 로지스틱 회귀분석 결과.

[Table 6] Dajenaeseongyeobureul dependent variable and gender, and age-sensitive, the presence of underlying disease, tests a year, logistic regression analysis as independent variables.

	Konyang hospital	Seoul 3rd general hospital	Korea SRL§
Year	2001-2008	2002-2004	2000-2004
Total strains tested	581(100)	512(100)	11939(100)
All susceptible	477(82.1)	452(88.3)	9431(79.0)
Any drug resistance†	104(17.9)	60(11.7)	2508(21.0)
INH	68(11.7)	54(10.5)	2196(18.4)
RFP	41(7.1)	21(4.1)	1469(12.3)
EMB	37(6.4)	22(4.3)	988(8.3)
SM	31(5.3)	13(2.5)	578(4.8)
Minoresistance‡	42(7.2)	29(5.7)	952(8.0)
INH	18(3.1)	24(4.7)	666(5.6)
RFP	5(0.9)	1(0.2)	148(1.2)
EMB	5(0.9)	0	25(0.2)
SM	9(1.5)	4(0.8)	113(0.9)
Multidrug resistance#	35(6.02)	20(3.9)	1298(10.9)
INH+RFP	10(1.7)	3(0.6)	392(3.3)
INH+RFP+EMB	4(0.7)	5(1.0)	584(4.9)
INH+RFP+SM	4(0.7)	0	89(0.7)
INH+RFP+EMB+SM	1(0.2)	2(0.4)	233(2.0)

INH:isoniazid; SM: streptomycin; OFX:ofloxacin; ETH:ethionamide

;EMB:ethambutol; PAS:para-aminosalicylic acid; RFP:rifampin

† Cells are not mutually

‡ Each cell is mutually

# Denominator is isolates tested for at least INH + RFP

§ Korea Supranational Reference Laboratory

[표 7] 내성 항결핵제의 의료기관별 비교.  
 [Table 7] Immunity of tuberculosis compared to institutional care.

Risk factors	Coefficient	Standard error	Odds ratio	p-value
Sex	-0.258	0.299	0.772	0.388
Age				
10-30			9.345	0.009
40-60	0.618	0.440	1.977	1.856
70-	1.178	0.400	3.249	0.003
Underlying condition	0.078	0.285	1.081	0.783
Year	0.306	1.247	1.358	0.264
Constant	-2.906	0.434	0.055	0.000

#### 4. 고 찰

약제 내성결핵은 현재 우리나라를 포함한 전 세계가 직면하고 있는 결핵관리의 핵심적인 문제로 항결핵제 내성률의 크기나 그 추이의 관찰은 한 국가의 결핵관리 사업의 성과를 평가하는 데 있어서 가장 중요한 역학적 지표중의 하나이며, 효과적인 치료 프로그램의 발전을 위한 유용한 정보를 제공해 준다. 최근 국내 항결핵제 내성률 조사에 따르면 치료력이 없는 도말양성 신 환자 중, 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 내성을 나타낸 비율이 유의할만한 변화가 없었던 반면 일차 초진 다제내성률은 증가하는 경향을 보이고 있다[5].

보건소 초진환자를 대상으로 1998년 우리나라의 약제 내성률에 대한 보고에서 초진 약제내성률은 10.6%였으며 초진 다제내성률은 2.2%로 다른 나라들보다 높았고, 초진 다제내성률의 시간에 따른 변화를 보았을 때 1994년에는 1.6%였으나 2003년에는 2.4%로 증가하였다. 이는 우리나라 결핵에 있어서 초진 약제내성이 다른 나라들에 비해 심각함을 알 수 있다[10]. 이에 비해 국내 민간 병의원 신환자에서 분리된 결핵균의 약제 내성률은 11.7%, 다제 내성률이 3.9%로 높은 내성률을 나타냈으며 [11], 국내 민간종합병원에서의 결핵환자의 진료실태조사에서 정 등은[12] 초진환자에서의 다제내성률이 7.6%, INH 내성률은 11.7%로 본 연구과 비슷한 결과를 보였다. 본 연구에서 한 가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 총 조사대상 581명중 104명으로 17.9%였고, isoniazid (INH) 와 rifampin(RFP) 에 모두 내성을 보인 다제 내성은 35명으로 6.0%로 나타났으며, 결핵 약제 중 isoniazid (INH)의 내성률이 11.7%로 가장 높게 나타났다.

최근까지 민간 의료기관에서는 초진 폐결핵 환자들의 일부에서만 약제 감수성을 시행되어 왔기 때문에 이들 자료를 후향적으로 분석한 연구 들은 민간 의료기관에서

치료 받은 초진 폐결핵 환자들의 약제 내성률을 제대로 반영하지 않았기 때문에 우리나라의 민간 의료기관에서 치료하는 결핵환자들의 초진 약제내성률에 관한 자료는 최근까지 제한적이었을 것으로 생각된다. 실제 최근까지 발표된 보고들에 따르면 민간의료기관에서 치료 받은 결핵환자들의 초진 다제 내성률이 10%에 이를 정도로 높아 공공 의료 기관의 초진 다제내성률에 비해 높을 뿐 아니라 실제 임상에서 경험하는 약제내성률도 많은 차이를 보이고 있다[13].

이는 3차 의료기관은 특성상 약제내성 환자들이 전원 될 가능성이 크고 3차 의료기관을 방문하거나 전원 된 환자들은 대개 결핵이 진행된 중등도나 중증 환자가 많으므로 3차 의료기관을 방문하거나 전원 된 환자들의 약제 내성률이 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다[14].

본 연구에서는 초진 약제 내성률이 17.9%, 다 제내성률이 6.0%로 3차 의료기관보다는 낮은 내성률을 보였으며 korea SRL(SupraNational Reference Laboratory)에서 보인 초진약제 내성률 21%, 다제내성률 10.9%보다는 낮은 내성률을 보였다. 그러나 최근 서울의 한 3차 의료기관에서 초진 환자들에서 배양된 결핵균에 대해 일차약제에 대한 약제감수성검사를 일률적으로 시행한 약제내성률에 대한 보고에서는 한 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 초진 약제내성률이 11.7% 였으며, 초진 다제내성률이 3.9%로 보고하였다[ 15].

본 연구에서 약제내성률이 높게 나온 이유 중의 하나는 연도별 결핵약제감수성 검사건수가 상당히 낮는데에서 기인하는 것으로 생각된다. 본원 및 서울의 3차 의료기관 및 korea SRL(SupraNational Reference Laboratory)의 조사기간당 건수는 각각 581건/9년, 512건/3년, 11599건/5년 차이를 보이고 있다[표 8].

기저질환 중 당뇨병 환자에서 폐결핵이 발생할 경우 결핵병변이 보다 진행된 상태(more advanced disease)경우가 많으므로 상대적으로 결핵균의 숫자가 많아서 약제 내성이 발생할 위험성이 더 증가하는 것으로 추정된다 [16,17]. 그러나 당뇨병을 포함하여 결핵의 위험요소가 있는 환자 군에서 위험요소가 없는 환자군에 비해 약제 내성 결핵의 발생률이 유의하게 높지 않다는 보고도 있다[18].

본 연구에서도 결핵의 위험요소로 알려진 기저질환의 동반이 약제내성군에서 많이 관찰되었으나 통계학적 유의성은 없었다[표 4]. 대상 환자의 연령별 분포에서는 중년층(40-60세)이 다제내성에 통계학적인 유의성을 보였으며, 이는 서울 3차 의료기관의 45세 이상의 환자와 다제내성결핵간의 통계적인 유의성이 있는 결과와 일치하였다[5]. 이러한 결과는 가계의 생계를 책임지는 세대로

약물치료의 중도 탈락의 주요한 원인으로 사회, 경제학적 측면에서 적극적인 관리방안이 마련되어야 할 필요성이 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 한 지역의 일개 2차 병원에서 치료하는 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 우리나라의 민간 병원에서 진단받은 초진 폐결핵환자들의 약제 내성률을 대표하는데 한계가 있을 수 있으며, 과거 치료력의 유무와는 상관없이 처음으로 등록번호를 부여받은 환자를 신환자로 잘못 분류(misclassification)하는 경우가 일부 있을 수 있다. 또한 과거 3차 의료기관들의 초진 내성률이 10% 이상 상회한 것은 초 치료환자들의 결핵 초진 폐결핵은 대부분 약제 감수성이며 초진 표준 요법으로 치료하였을 때 대부분에서 완치가 가능하여 초진 폐결핵의 경우 약제감수성 검사를 일률적으로 시행하지 않고 임상가가 경험적으로 약제내성의 위험성이 크다고 판단되는 경우만 선별적으로 시행하여 왔다. 그로 인한 전체 약제감수성 검사의 미비로 인한 약제내성률의 상승을 초래한 것으로 보고 된바 있다[12]. 본 연구에서도 일부에서 약제감수성검사를 누락하고 있다가 그 뒤 결핵균 검사 시 균 음전이 되지 않아 그때서야 약제감수성검사를 시행한 경우가 있었으며, 전체 약제 감수성 검사가 보건소 및 서울 3차 의료기관에 비하여 상당히 적어 다제내성률이 상대적으로 높게 나온 것으로 생각된다. 일부 3차병원의 약제감수성 검사가 배양된 균주의 60~70%만이 시행 되었다는 것이 이를 증명하는 근거이기도 하다 [13]. 차후 과거 초진약제내성이 높게 나온 병원을 상대로 결핵배양양성 환자 중 약제감수성검사가 누락된 환자들의 통계를 연구해 본다면 의미 있는 결과가 나올 것으로 생각된다. 본 연구의 결핵 초진내성률이 다른 보고들에 비하여 비교적 높게 나왔기 때문에 우리나라 민간의료기관에서 치료받는 초진결핵환자에서 약제감수성검사를 일률적으로 시행한 후 치료하는 것이 바람직 할 것으로 생각되며, 항결핵제를 꾸준히 복용할 수 있도록 환자관리를 철저히 하고, 기존 결핵정보감시체계를 참고하여 적용한다면, 다제 내성 환자의 발생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

## References

- [1] Department of Health and Human Services, Tuberculosis Association: Seventh National Tuberculosis Survey, 1995.
- [2] Hongyoungpyo. Tuberculosis in Korea yesterday, today, tomorrow. Tuberculosis and Respiratory Diseases 1997; 44:1-10.
- [3] Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis drug Resistance Surveillance. N engl J Med 2001 ;344:1294-303.
- [4] Pao CC, Lin SS, Wu SY, Juang WM: The detection of mycobacteria DNA sequences in uncultured clinical specimens with cloned Mycobacterium tuberculosis DNA as probes. Tubercle 69:2:1988.
- [5] Bai GH, Anti-tuberculosis drug resistance in Korea. CDMR 2005;16:101-7.
- [6] Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG, Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J Infect Dis 2002;185:1197-202.
- [7] Jangcheolhun, yieunyeop, baksungyu, jeongseokhun. 1981-2004 rate of resistant tuberculosis public health trend of re-treatment tuberculosis patients. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2005; 59:619-624.
- [8] Ryuwoojin. Surveillance of tuberculosis in South Korea. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000; 48:298-307.
- [9] World Health Organization Treatment of tuberculosis : guidelines for National programmes. 3rd, Geneva, Switzerland : WHO;2003.
- [10] Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. Guideline for the management of pulmonary tuberculosis. Seoul :Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
- [11] Bakyounngil, bakyunseong, baejeongim, gimhuijin, ryuwoojin 0.2003 to 2005, including private hospitals and clinics year Renewal of Mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculosis naeseongryul party. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2008; 64:87-94.
- [12] Jeongyoungju, bakyinae, hongsangbeom, ohyeonmok, imchaeman etc. TB patients in a private hospital in Korea's medical siltae. RESULTS nucleus and respiratory diseases 2006; 60:194-204.
- [13] Jung YJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, et al. The clinical characters, diagnosis, treatment, and outcomes of patients with tuberculosis at a private university hospital in Korea. Tuberc Respir Dis 2006;60:194-204.
- [14] Sonchunhui, yangdugyeong, nomisuk, jeongjinsuk, yihyeok, yiginam. Part sanjiyeok tuberculosis patients admitted to a tertiary hospital in the association between predictors and drug naeseongryul, Tuberculosis and

Lake Intake diseases 2001; 51:416-25.

- [15] 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, Korean Med Sci 2007;22:677-81.
- [16] Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 1995;9:65-96.
- [17] Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug resistant tuberculosis in diabetic patient on the Bellevue Chest Service, 1987-1997. Chest 2001;120:1514-9.
- [18] Gimdogyun, Gimmiok, Gimtaehyeong, Sonjangwon, Yunhoju, Sindongho. Surveyed in a university hospital in Seoul naeseongryul and risk factors for tuberculosis drugs. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2005; 58:243-7.

**김 영 권(Young-Kwon, Kim)**

[정회원]



- 1991년 2월 : 한남대학교 생물학과(이학박사)
- 2009년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 의과대학 임상병리학과 교수

<관심분야>

인체감염미생물의 분자역학적 특성연구, 의진균자원은행

**이 동 훈(dong-hoon, Lee)**

[정회원]



- 1998년 2월 : 원광보건대학 임상병리학과
- 2007년 2월 : 한국방송통신대학 환경보건학과
- 2010년 2월 : 건양대학교 보건복지대학원(보건학 석사)
- 2010년 2월 ~ 현재 : 건양대학교 부속병원 진단검사의학과 재직.

<관심분야>

보건정책, 건강증진, 병원기획, 분자유전, 미생물

**김 상 하(Sang-Ha, Kim)**

[정회원]



- 2006년 2월 : 연세대학교 보건과학과
- 2008년 2월 : 건양대학교 보건복지대학원(보건학 석사)
- 2009년 2월 ~ 현재 : 건양대학교 일반대학원(보건학 박사과정)
- 2008년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 임상병리과 외래교수, 김천대학교 외래교수, 혜전대학 겸임교수

<관심분야>

보건정책, 건강증진, 병원기획, 임상병리, 미생물, 곰팡이