

## 국내 다제내성 및 광범위내성결핵의 최근 현황

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실, <sup>2</sup>결핵연구원, <sup>3</sup>서울의과학연구소, <sup>4</sup>녹십자의료재단, <sup>5</sup>네오딘의학연구소, <sup>6</sup>국립마산병원, <sup>7</sup>국립목포병원, <sup>8</sup>서북병원

김선영<sup>1</sup>, 김희진<sup>2</sup>, 김창기<sup>2</sup>, 윤혜령<sup>3</sup>, 배혜경<sup>4</sup>, 이선화<sup>5</sup>, 성낙문<sup>6</sup>, 김대연<sup>7</sup>, 이강영<sup>8</sup>, 조영수<sup>8</sup>, 이상도<sup>1</sup>, 김우성<sup>1</sup>, 김동순<sup>1</sup>, 심태선<sup>1</sup>

## The Recent Status of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Korea

Sun Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hee Jin Kim, M.D.<sup>2</sup>, Chang Ki Kim, M.D.<sup>2</sup>, Hye Ryung Yoon, M.D.<sup>3</sup>, Hye-Gyung Bae, M.D.<sup>4</sup>, Sun-Hwa Lee, M.D.<sup>5</sup>, Nackmoon Sung, Ph.D.<sup>6</sup>, Dae Yeon Kim, M.D.<sup>7</sup>, Gang Young Lee, M.D.<sup>8</sup>, Young Soo Cho, M.D.<sup>8</sup>, Sang Do Lee, M.D.<sup>1</sup>, Woo Sung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Dong Soon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Tae Sun Shim, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, <sup>2</sup>Korean Institute of Tuberculosis, <sup>3</sup>Seoul Medical Science Institute, <sup>4</sup>Green Cross Reference Laboratory, <sup>5</sup>Neodin Medical Institute, Seoul, <sup>6</sup>National Masan Hospital, Masan, <sup>7</sup>National Mokpo Hospital, Mokpo, <sup>8</sup>Seobuk Hospital, Seoul, Korea

**Background:** The increasing incidence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has become a serious worldwide problem. However, there is insufficient data regarding the current status of MDR-TB and XDR-TB in Korea. This study examined the recent status of MDR- and XDR-TB using the data from 7 laboratories, in which almost all drug susceptibility tests (DST) for *Mycobacterium tuberculosis* were performed.

**Methods:** The patients' identification data and DST results were collected from all 7 laboratories from 2001 to 2006 and the number of patients with MDR-TB and XDR-TB were calculated.

**Results:** The number of DSTs was 140,638 for 6 years with an increasing incidence each year ( $p < 0.001$ ). The number of DST with MDR results was 18,510 and personal identifying information was obtained in 16,640 (89.9%) tests. The number of MDR-TB patients from 2001 to 2006 was 2,329, 2,496, 2,374, 2,300, 2,354, and 2,178, respectively, when counting the duplications in a year as one patient. The number of MDR-TB patients when counting the duplications in 6 years as one patient was 2,281, 1,977, 1,620, 1,446, 1,512, and 1,373, respectively. When the same method was adopted, the number of XDR-TB patients was 191, 238, 282, 260, 272, and 264, respectively, and 189, 150, 130, 90, 122, and 110 patients, respectively.

**Conclusion:** Despite the national efforts to control TB, there are still a large number of MDR- and XDR-TB patients in Korea.

**Key Words:** Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Microbial Sensitivity Tests; Korea

## 서론

전세계적인 결핵관리사업에도 불구하고 약제내성결핵이 공공보건에서 지속적으로 문제가 되고 있다. 과거부터 다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)이 보고되었고<sup>1</sup> 2006년 광범위내성결핵(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)이 정의된 지<sup>2</sup> 얼마 지나

Address for correspondence: Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Phone: 82-2-3010-3892, Fax: 82-2-3010-6968  
E-mail: shimts@amc.seoul.kr

Received: Jan, 28, 2010

Accepted: Feb, 17, 2010

지 않아 최근에는 모든 항결핵약제에 내성을 보이는 결핵 (totally drug-resistant TB, TDR-TB)도 보고된 바 있다<sup>3</sup>.

국내에서도 약제내성결핵이 증가하는 것으로 추정되는 데 항결핵제 내성 실태조사에 의하면 치료력 없는 신환에서 다제내성률이 1994년 1.6%에서 2004년 2.7%로 의미있게 증가하였다<sup>4</sup>. 그러나 이 결과는 보건소에 신고된 환자를 중심으로 분석된 자료이다. 전체 결핵 신환 중 보건소에서 신고된 환자수가 20%에 불과하고 민간의료기관에서의 치료 성공률이 낮음을 고려할 때 이 자료가 전체 국내 상황을 잘 반영한다고 보기 어렵다<sup>5</sup>. 한 국립 결핵병원 내원 환자를 대상으로 조사한 신환 다제내성률은 2004년 23%이었고<sup>6</sup> 국내에서 약제감수성 검사를 시행하는 7개 기관의 2000~2002년 사이 3년간 종합한 결과에 의하면 다제내성률은 20% 내외였으나 XDR-TB에 대한 자료는 없었다<sup>7</sup>. 본 연구는 국내에서 항결핵 약제감수성 검사를 시행하는 7개 기관의 자료를 수집하여 분석함으로써 최근 국내의 MDR-TB 및 XDR-TB의 현황 및 추이를 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

국내에서 결핵균 약제감수성 검사를 시행하는 7개 기관 (결핵연구원, 국립마산병원, 국립목포병원, 서북병원, 서울의과학연구소, 녹십자 의료재단, 네오딘 의학연구소)에서 2001년부터 2006년까지 시행한 약제감수성 검사 결과와 환자의 인적 사항을 수집하였다. 결핵 치료력은 확인

되지 않았다. 수집한 모든 자료에서 검사 대상자의 이름 정보가 포함되어 있었으며 주민등록번호는 일부에서만 포함되어 있었다. 주민등록번호가 없고 이름이 같은 자료는 검사의뢰 병원, 나이, 성별, 검사시행 날짜, 검사시행기관, 약제감수성 검사 결과 등을 분석하여 동일인 여부를 추정하였고 동일인 여부가 애매한 경우는 동일인이 아닌 것으로 추정하였다. 이 자료를 바탕으로 전체 약제감수성 검사 시행 건수, 연도별 MDR-TB 및 XDR-TB 검사 건수, 성별, 연령대를 분석하였다.

동일한 환자가 반복 검사를 시행한 경우는 두 방법으로 구분하여 분석하였다. 첫째(A방법), 다른 연도에 검사가 반복된 경우는 포함하면서 동일한 연도에 검사가 중복된 경우는 1건의 검사만을 분석에 포함하는 방법, 두 번째 방법(B방법)으로는 6년간 중복된 환자의 결과가 있을 경우 6년 중에서 가장 처음 검사만을 포함하고 나머지를 모두 배제하는 방법을 사용하였다.

약제감수성 검사 방법은 검사기관에 따라 서울의과학연구소는 비율법, 나머지 기관들은 절대농도법을 사용하였고, 기관별 약제의 임계 농도(critical concentration)는 Table 1과 같았다<sup>7</sup>.

MDR-TB는 1차 약제 중 가장 효과적인 isoniazid와 rifampicin에 동시내성인 결핵으로 정의하였고, XDR-TB는 MDR-TB이면서 2차 약제인 fluoroquinolone 중 최소 1가지와 2차 주사제(capreomycin, amikacin, kanamycin, enviomycin) 중 최소 1가지에 동시내성인 결핵으로 정의하였다<sup>8</sup>.

Table 1. The methods and critical concentrations of DST performed in 7 laboratories (adapted from reference 7)

Methods	Critical concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )										
	INH	RFP	EMB	PZA	PAS	TH	CS	OFX	KM	SM	
KIT Absolute concentration	0.2	40	2.0	PZAse*	1	40	30	2	40	10	
Masan Absolute concentration	0.2/1	32/64	2/2.8/4	50/100	1/2	40/56/80	28/40	1.25/2.5	25/50/100	4/10/20	
Mokpo Absolute concentration	0.2	40	2.0	50	1	40	40	2.5	40	10	
Seobuk Absolute concentration	0.2/1	32/64	2.8/4	PZAse*	1/2	56/80	40/80	0.625/2.5	50/100	10/20	
SCL Proportional	0.2	1	5/10	PZAse*	2	5	30	2	5	2/10	
GCRL Absolute concentration	0.2	40	2.0	PZAse*	1	40	30	2	40	10	
NeoDIN Absolute concentration	0.2/1	32/64	2.8/4	PZAse*	1/2	56/80	40/80	0.625/2.5	50/100	10/20	

DST: drug susceptibility test; INH: isoniazid; RFP: rifampicin; EMB: ethambutol; PZA: pyrazinamide; PAS: *p*-aminosalicylate; PTH: prothionamide; CS: cycloserine; OFX: ofloxacin; KM: kanamycin; SM: streptomycin; KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

\*Pyrazinamidase.

수집된 자료는 SPSS 14.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 통해 chi-square test for trend를 이용하여 분석하였으며 p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하였다. 국내의 연도별 검사건수와 환자수의 추이를 분석하기 위하여 통계청의 인구 총 조사 자료를 사용하였다. 총 인구는 2000년 45,698,289명, 2005년 47,041,434명으로 보고되었으므로 그 사이 연도에는 일정한 숫자의 인구가 증가되었을 것으로 가정하여 연도별 인구를 구하고 그 숫자를 분모로 하여 추이를 관찰하였다.

본 연구는 국립마산병원의 임상연구위원회의 허가를 받고 시행되었다.

## 결 과

### 1. 연간 약제감수성 검사 건수

2001년부터 2006년까지 7개 기관에서 시행한 약제감수성 검사는 총 140,638건이었다(2001년 네오딘의학연구소의 자료는 확보되지 못했다). 7개 기관 중 결핵연구원이 가장 많은 검사(66%)를 시행하였고 서울의과학 연구소, 녹십자의료재단 순이었다. 전체 건수는 2001년 17,770건에서 2006년 28,011건으로 57.6% 증가하였고(Table 2,  $p < 0.001$ ) 동일 연도 중복 검사만 제외하여 유추한 환자수는 2001년 12,348명에서 2006년 19,004명으로 증가하는 추세를 보였다(Table 3,  $p < 0.001$ ).

Table 2. The number of DST performed in 7 laboratories

	2001 Number (%)	2002 Number (%)	2003 Number (%)	2004 Number (%)	2005 Number (%)	2006 Number (%)	Total Number (%)
KIT	12,092 (68)	10,612 (53)	13,111 (60)	16,031 (64)	19,511 (70)	19,391 (69)	90,748 (64)
Masan	436 (2)	530 (3)	532 (3)	582 (2)	540 (2)	472 (2)	3,092 (2)
Mokpo	188 (1)	126 (1)	185 (1)	217 (1)	214 (1)	207 (1)	1,137 (1)
Seobuk	182 (1)	155 (1)	275 (1)	326 (1)	331 (1)	282 (1)	1,551 (1)
SCL	2,947 (17)	4,662 (23)	4,566 (21)	3,669 (15)	2,916 (10)	3,071 (11)	21,831 (16)
GCRL	1,925 (11)	2,992 (15)	2,510 (11)	3,395 (13)	3,514 (12)	3,373 (12)	17,709 (13)
NeoDIN	-	718 (4)	704 (3)	943 (4)	990 (4)	1,215 (4)	4,570 (3)
Total	17,770 (100)	19,795 (100)	21,883 (100)	25,163 (100)	28,016 (100)	28,011 (100)	140,638 (100)

The number of DST is increasing year by year ( $p < 0.001$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend. KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

Table 3. The number of patients in whom DST was performed in 7 laboratories

	2001 Number (%)	2002 Number (%)	2003 Number (%)	2004 Number (%)	2005 Number (%)	2006 Number (%)	Total Number (%)
KIT	8,387 (68)	7,443 (54)	8,955 (60)	11,028 (64)	13,289 (70)	13,366 (70)	62,468 (65)
Masan	341 (3)	421 (3)	408 (3)	453 (3)	423 (2)	383 (2)	2,429 (3)
Mokpo	137 (1)	95 (1)	111 (1)	139 (1)	133 (1)	133 (1)	748 (1)
Seobuk	132 (1)	118 (1)	172 (1)	230 (1)	224 (1)	219 (1)	1,095 (1)
SCL	2,021 (16)	3,202 (23)	3,152 (21)	2,497 (15)	1,961 (10)	2,038 (11)	14,871 (15)
GCRL	1,330 (11)	1,913 (14)	1,631 (11)	2,107 (12)	2,200 (12)	2,027 (11)	11,208 (12)
NeoDIN	-	517 (4)	496 (3)	662 (4)	706 (4)	838 (4)	3,219 (3)
Total	12,348 (100)	13,709 (100)	14,925 (100)	17,116 (100)	18,936 (100)	19,004 (100)	96,038 (100)

The number of patients in whom DST was performed is increasing year by year ( $p < 0.001$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend.

KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

Table 4. The number of MDR-TB results

	2001 Numbers (%)	2002 Numbers (%)	2003 Numbers (%)	2004 Numbers (%)	2005 Numbers (%)	2006 Numbers (%)	Total Numbers (%)
KIT	2,133 (72)	1,925 (62)	1,992 (65)	1,94 (63)	2,132 (65)	1,978 (67)	12,107 (65)
Masan	200 (7)	263 (8)	274 (9)	307 (10)	306 (9)	214 (7)	1,564 (8)
Mokpo	76 (2)	60 (2)	89 (3)	91 (3)	88 (3)	79 (3)	483 (3)
Seobuk	58 (2)	45 (1)	110 (3)	103 (3)	101 (3)	88 (3)	505 (3)
SCL	291 (10)	409 (13)	340 (11)	328 (11)	322 (10)	309 (10)	1,999 (11)
GCRL	214 (7)	361 (12)	206 (7)	266 (8)	245 (8)	228 (8)	1,520 (8)
NeoDIN	–	67 (2)	71 (2)	53 (2)	66 (2)	75 (2)	332 (2)
Total	2,972 (100)	3,130 (100)	3,082 (100)	3,095 (100)	3,260 (100)	2,971 (100)	18,510 (100)

KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

Table 5. The number of MDR-TB patients calculated by 'A' method

	2001 A (%)	2002 A (%)	2003 A (%)	2004 A (%)	2005 A (%)	2006 A (%)	Total A (%)
KIT	1,690 (72)	1,586 (64)	1,555 (65)	1,456 (63)	1,530 (65)	1,479 (68)	9,296 (66)
Masan	155 (7)	221 (9)	234 (10)	249 (11)	250 (11)	172 (8)	1,281 (9)
Mokpo	69 (3)	46 (2)	51 (2)	54 (2)	55 (2)	50 (2)	325 (2)
Seobuk	40 (2)	31 (1)	69 (3)	68 (3)	64 (3)	61 (3)	333 (3)
SCL	208 (9)	287 (11)	241 (10)	246 (11)	220 (9)	201 (9)	1,403 (10)
GCRL	167 (7)	263 (11)	162 (7)	184 (8)	178 (8)	152 (7)	1,106 (8)
NeoDIN	–	62 (2)	62 (3)	43 (2)	57 (2)	63 (3)	287 (2)
Total	2,329 (100)	2,496 (100)	2,374 (100)	2,300 (100)	2,354 (100)	2,178 (100)	14,031 (100)

The number of MDR-TB patients calculated by 'A' method showed decreasing trend ( $p < 0.001$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend. A method: exclusion of the patients duplicated only in a same year.

KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

Table 6. The number of MDR-TB patients calculated by 'B' method

	2001 B (%)	2002 B (%)	2003 B (%)	2004 B (%)	2005 B (%)	2006 B (%)	Total B (%)
KIT	1,652 (72)	1,250 (63)	1,071 (66)	934 (65)	1,000 (66)	958 (70)	6,865 (67)
Masan	151 (7)	147 (7)	125 (8)	108 (7)	119 (8)	68 (5)	718 (7)
Mokpo	69 (3)	31 (2)	27 (2)	22 (2)	26 (2)	17 (1)	192 (2)
Seobuk	39 (2)	22 (1)	37 (2)	30 (2)	34 (2)	23 (2)	185 (2)
SCL	205 (9)	250 (13)	181 (11)	179 (12)	155 (10)	142 (10)	1,112 (11)
GCRL	165 (7)	216 (11)	120 (7)	136 (9)	130 (9)	109 (8)	876 (9)
NeoDIN	–	61 (3)	59 (4)	37 (3)	48 (3)	56 (4)	261 (2)
Total	2,281 (100)	1,977 (100)	1,620 (100)	1,446 (100)	1,512 (100)	1,373 (100)	10,209 (100)

The number of MDR-TB patients calculated by 'B' method showed decreasing trend ( $p < 0.001$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend. B method: exclusion of any duplicated patients in whole 6 years and inclusion of the case in the first year.

KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

**Table 7.** The number of XDR-TB patients calculated by ‘A’ method

	2001 A (%)	2002 A (%)	2003 A (%)	2004 A (%)	2005 A (%)	2006 A (%)	Total A (%)
KIT	132 (69)	149 (63)	174 (62)	157 (60)	155 (57)	162 (61)	929 (62)
Masan	22 (11)	58 (24)	62 (22)	65 (25)	61 (22)	53 (20)	321 (21)
Mokpo	25 (13)	14 (6)	17 (6)	17 (7)	15 (6)	14 (5)	102 (7)
Seobuk	5 (3)	2 (1)	18 (6)	11 (4)	13 (5)	13 (5)	62 (4)
SCL	6 (3)	6 (3)	7 (3)	7 (3)	24 (9)	17 (7)	67 (4)
GCRL	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (1)	3 (1)	11 (1)
NeoDIN	–	8 (3)	3 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	15 (1)
Total	191 (100)	238 (100)	282 (100)	260 (100)	272 (100)	264 (100)	1,507 (100)

The number of XDR-TB patients calculated by ‘A’ method showed increasing trend ( $p=0.002$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend. A method: exclusion of the patients duplicated only in a same year.

KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

**Table 8.** The number of XDR-TB patients calculated by ‘B’ method

	2001 B (%)	2002 B (%)	2003 B (%)	2004 B (%)	2005 B (%)	2006 B (%)	Total B (%)
KIT	130 (69)	93 (62)	82 (63)	57 (63)	72 (59)	73 (66)	507 (64)
Masan	22 (11)	34 (22)	25 (19)	21 (24)	24 (20)	15 (13)	141 (18)
Mokpo	25 (13)	11 (7)	7 (5)	6 (7)	4 (3)	4 (4)	57 (7)
Seobuk	5 (3)	1 (1)	6 (5)	1 (1)	6 (5)	2 (2)	21 (3)
SCL	6 (3)	3 (2)	6 (5)	2 (2)	14 (11)	11 (10)	42 (5)
GCRL	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	9 (1)
NeoDIN	–	7 (5)	3 (2)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	14 (2)
Total	189 (100)	150 (100)	130 (100)	90 (100)	122 (100)	110 (100)	791 (100)

The number of XDR-TB patients calculated by ‘B’ method showed decreasing trend ( $p<0.001$ ). Statistical analysis was performed using chi-square test for trend. B method: exclusion of any duplicated patients in whole 6 years and inclusion of the case in the first year.

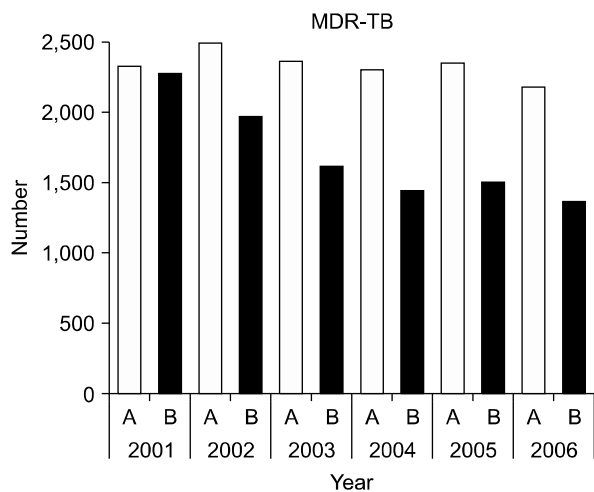
KIT: Korea Institute of Tuberculosis; Masan: National Masan Hospital; Mokpo: National Mokpo Hospital; Seobuk: Seobuk Hospital; SCL: Seoul Medical Science Institute; GCRL: Green Cross Reference Laboratory; NeoDIN: Neodin Medical Institute.

## 2. MDR-TB 및 XDR-TB 환자 수

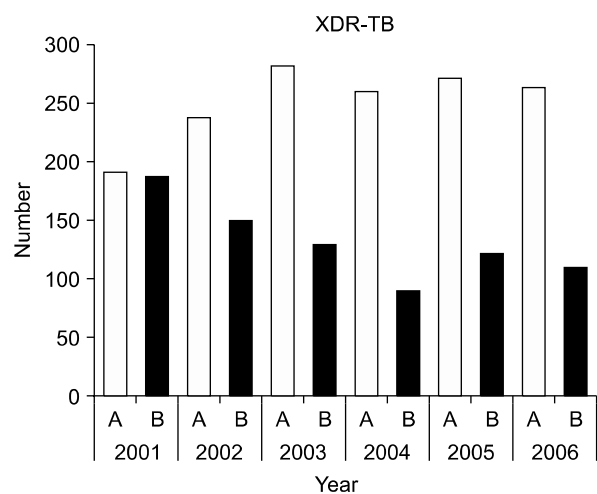
MDR-TB 결과를 보인 검사 건수는 총 18,510건으로 전체의 13.2%를 차지하였으며, 국립마산병원에서는 시행한 검사의 약 절반이 MDR-TB로 진단되었다. MDR-TB로 진단된 검사 건수는 매년 의미 있는 변화는 보이지 않았다 ( $p=0.846$ ) (Table 4). 주민등록번호의 일부 또는 전부가 확보된 환자는 16,640명(89.9%)이며 중복된 환자를 제외하면 8,765명이었다. 주민등록번호가 없는 1,870명에서 중복자를 제외한 1,444명을 8,765명과 합하여 총 10,209명이 MDR-TB인 것으로 분석되었다. 동일 연도 중복 환자

만 배제하는 방법을 사용한 경우는 총 14,031명으로 매년 감소하는 추세를 보였고(Table 5,  $p<0.001$ ), 연구기간 동안 1회라도 중복된 경우를 모두 배제한 경우(총 10,209명)에도 매년 감소추세를 보였다(Table 6,  $p<0.001$ ). 같은 방법으로 XDR-TB 환자수는 각각 총 1,507명과 791명이었으며 각각 연도별로 증가 및 감소의 경향을 보였다 (Table 7,  $p=0.002$  및 Table 8,  $p<0.001$ , 각각). 위의 결과를 종합할 때 매년 MDR-TB 환자수는 대략 1,500~2,300명, XDR-TB 환자수는 100~250명으로 추정되었다 (Figures 1, 2).

나이와 성별 자료가 확보된 MDR-TB 환자 중 다른 연도



**Figure 1.** The number of MDR-TB patients, A method: exclusion of the patients duplicated only in a same year, B method: exclusion of any duplicated patients in whole 6 years and inclusion of the case in the first year, MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis.



**Figure 2.** The number of XDR-TB patients, A method: exclusion of the patients duplicated only in a same year, B method: exclusion of any duplicated patients in whole 6 years and inclusion of the case in the first year, XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

**Table 9.** The distribution of MDR-TB patients according to age

Age (yr)	2001 No. (%)	2002 No. (%)	2003 No. (%)	2004 No. (%)	2005 No. (%)	2006 No. (%)	Total No. (%)
≤19	39 (2)	42 (2)	37 (2)	35 (3)	42 (3)	46 (4)	241 (3)
20~29	329 (16)	283 (17)	255 (18)	249 (20)	238 (18)	214 (18)	1,568 (18)
30~39	437 (21)	365 (21)	275 (20)	257 (21)	264 (20)	235 (20)	1,833 (20)
40~49	494 (24)	369 (22)	321 (23)	283 (22)	278 (21)	262 (22)	2,007 (23)
50~59	350 (17)	275 (16)	222 (16)	176 (14)	201 (15)	168 (14)	1,392 (16)
60~69	254 (13)	240 (14)	190 (14)	147 (12)	175 (13)	135 (12)	1,141 (13)
70~79	114 (6)	112 (7)	78 (6)	82 (6)	99 (8)	99 (8)	584 (6)
≥80	16 (1)	18 (1)	20 (1)	20 (2)	24 (2)	26 (2)	124 (1)
Total	2,033 (100)	1,704 (100)	1,398 (100)	1,249 (100)	1,321 (100)	1,185 (100)	8,890 (100)

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis.

**Table 10.** The distribution of XDR-TB patients according to age

Age (yr)	2001 No. (%)	2002 No. (%)	2003 No. (%)	2004 No. (%)	2005 No. (%)	2006 No. (%)	Total No. (%)
≤19	8 (3)	3 (1)	3 (2)	2 (2)	8 (4)	6 (4)	30 (2)
20~29	49 (15)	32 (14)	36 (19)	23 (15)	33 (19)	22 (15)	195 (16)
30~39	72 (23)	57 (24)	36 (19)	17 (11)	23 (13)	29 (20)	234 (19)
40~49	79 (25)	42 (18)	45 (23)	49 (32)	28 (16)	30 (20)	273 (22)
50~59	54 (17)	40 (17)	35 (18)	20 (13)	30 (17)	26 (18)	205 (17)
60~69	39 (12)	45 (19)	22 (11)	29 (19)	26 (15)	17 (12)	178 (15)
70~79	14 (4)	12 (5)	12 (6)	7 (5)	22 (13)	14 (9)	81 (7)
≥80	2 (1)	5 (2)	3 (2)	5 (3)	5 (3)	3 (2)	23 (2)
Total	317 (100)	236 (100)	192 (100)	152 (100)	175 (100)	147 (100)	1,219 (100)

XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

의 중복 검사를 모두 제외한 8,890명을 분석하였을 때 남자가 여자보다 2배 정도 많았고, 연령 분포면에서는 생산연령층인 20~59세 환자의 비율이 76%로 높게 나타났으며, 특히 10~20대에 크게 증가하였다(Table 9). 같은 방법으로 분석 시 XDR-TB 환자의 경우 생산연령층의 비율이 74%이었다(Table 10).

## 고 찰

1994년 전세계적인 내성 결핵 감시체계가 시작된 이후 각국에서는 MDR-TB의 현황 파악과 치료를 위해 노력해 왔다. 2002년부터 2007년까지 83개국 자료를 분석한 최근 보고에 따르면 신환 다제내성률 1.6%, 획득 다제내성률 11.7%, 그리고 전체 결핵 중 MDR-TB가 차지하는 비율은 0~28.9% (중간값 2.4%)이었고 개발도상국이 대부분을 차지했다. 경제적 수준이 높고 결핵 유병률이 낮은 선진국에서는 MDR-TB의 유병률이 감소 혹은 정체상태를 유지하였다<sup>9</sup>. 최근 국내자료에 의하면 신환 중 MDR-TB의 비율이 꾸준히 증가하는 것으로 보고되었는데 이 자료는 주로 보건소 신고 자료를 기초로 한 자료이므로 실제 국내 전체 결핵 환자를 대상으로 하면 MDR-TB의 비율은 더 높을 것으로 추정되나 정확한 자료가 없는 실정이다<sup>4</sup>.

본 연구는 국내에서 항결핵약제 내성 현황에 대해 최근의 자료를 광범위하게 분석하였으며 XDR-TB의 현황을 보고한 첫 번째 논문이다. 2000년부터 2003년까지 7개 검사기관의 약제감수성 검사 결과를 분석 보고한 한 논문에서 국내 MDR-TB 환자가 매년 약 4,000명 정도 발생한다고 보고한 바 있다<sup>7</sup>. 그러나 이 연구에서는 검사 건수의 약 50%에서만 주민등록번호가 확인되어 나머지 자료들에서 중복자를 완전히 배제하지 못했을 가능성이 높고 이로 인해 MDR-TB 환자수가 과대평가되었을 가능성이 있다<sup>7</sup>. 이에 비하여 본 연구에서는 약 90%에서 주민등록번호를 확인하여 정확성을 높였고, 최근인 2006년까지 자료를 획득함으로써 최근 현황을 확인할 수 있었으며, 기존에 분석되지 못했던 XDR-TB의 현황을 처음으로 분석했다는 장점이 있다. 치료력이 확보되지 않아 전부터 치료중인 환자인지 혹은 새로이 발생한 중례인지를 명확하게 구분할 수 없었기 때문에 동일 연도 중복자만을 제외하는 방법과 6년간 한 번이라도 중복된 환자 모두를 제외하는 두 가지 방법을 이용하여 분석하였다. 아마도 실제 발생률은 이 두 방법으로 제시한 수치의 사이에 있을 것으로 추정되었다.

본 연구에서 MDR-TB 환자수는 동일 연도 중복자만 제

외하였을 때 각각 전체 검사 시행 환자의 18.9%, 18.2%, 15.9%, 13.4%, 12.4%, 11.4%로 감소하는 것처럼 보이지만 과거와 달리 약제 내성이 의심되지 않는 초치료 환자에서도 약제감수성 검사를 의뢰하는 빈도가 높아지고 있는 점을 고려한다면 다제내성결핵 환자의 비율보다는 절대 숫자가 더 현실을 잘 반영하는 수치일 가능성이 있다. 그러나 동일 연도 중복자만 제외하는 방법 및 6년간 한 번이라도 중복된 경우 모두 제외한 두 가지 방법의 분석 모두에서 MDR-TB 환자수가 감소하는 것으로 분석되어 전체 MDR-TB의 환자수는 실제로 감소할 가능성을 제시하여 주었다. 그러나 이와 달리 XDR-TB의 경우에는 두 가지 방법에서 각각 증가 및 감소의 추세를 보여주어 실제 발생률은 정체상태를 보이는 않을까 추정되었다.

MDR-TB의 치료는 심한 부작용, 높은 비용 부담, 오랜 치료기간과 낮은 완치율을 보이기 때문에 공공보건학적으로도 MDR-TB의 전파를 막는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서 MDR-TB 환자의 연령대를 보면 대부분 생산연령층, 특히 20~30대 환자수가 많은 것으로 나타났는데 이는 후진국 형태에서 아직 벗어나지 못하고 있음을 보여주고 있다. 생산연령층은 사회적 활동이 많아 지역사회 전파 위험이 높다. 이는 향후 국가 결핵관리상 중대한 문제이므로 이에 대한 대책이 필요할 것으로 생각된다.

2006년 이후 새로이 개념이 정립된 XDR-TB는 전세계적으로 보고가 계속 증가하는 추세로 2009년 9월까지 57개국에서 발생이 보고되었으며 특히 HIV 양성 환자에서 치명률이 높다<sup>10</sup>. 첫 보고에서는 국내 MDR-TB 중 XDR-TB 비율이 15%로 상당히 높음이 보고되었으나<sup>11</sup> 이는 수정되기 전의 XDR-TB의 정의에 근거한 수치이므로 본 연구 결과와 직접적으로 비교하기는 어렵다<sup>11</sup>. 국내에서 1,407명의 MDR-TB 환자를 대상으로 한 대규모 다기관 연구에서는 MDR-TB 중 XDR-TB의 비율이 5.3%로 보고된 바 있다<sup>12</sup>. 본 연구에서 XDR-TB는 매년 100~250명 정도로 추정되었고, MDR-TB에 대한 비율은 동일 연도 중복자만 제외하였을 때 10.7%, 6년간의 중복자를 모두 제외하였을 때 7.8%이었다. XDR-TB는 MDR-TB 보다 치료 성공률이 낮고 결핵 관련 사망률이 높으므로<sup>13</sup> 이에 대한 적극적인 관리가 시급하다.

본 연구에서 사용된 A 및 B의 분석법은 일반적으로 인정되거나 혹은 특정 논문에서 사용된 방법을 인용한 것은 아니며 본 연구자들이 독자적으로 사용한 방법이다. 이 분석법으로 획득된 검사 건수 혹은 환자수 자료는 유병률 혹은 발생률과는 다른 개념이다. A 방법에 의한 분석 결

과는 해당 연도에 치료를 시작한 환자와 그 전부터 치료를 시작하여 진행하고 있는 환자를 모두 포함하므로 1년간의 기간 유병률의 개념에 근접하는 환자수를 얻을 수 있다. 그러나 치료반응이 양호하여 균이 음전상태로 치료 중인 환자는 균이 배양되지 않아 약제감수성 검사를 시행하지 못하므로 유병률 계산에서 제외되고, 순응도가 좋지 않은 경우 병원을 방문하지 않거나 혹은 객담 검사를 시행하지 않았을 가능성들이 있어서 A 분석법에 의한 1년간 유병률은 실제 유병률 수치보다 저평가되었을 가능성이 있다. B방법에 의한 분석은 연구 초기(2001~2003년)에는 그 전부터 결핵치료중인 환자와 해당 연도에 발생한 환자 모두 포함되었을 가능성이 많으나 연구 후반부(2004~2006년)로 갈수록 대부분 신환일 가능성이 높아져 연간 발생률에 근접하는 자료일 것으로 추정된다. 그러나 예로 환자가 2001년에 MDR-TB로 치료 후 완치되었다가 2005년에 재발하여 다시 치료를 시작하였다면 이 환자의 경우 2005년에 MDR-TB가 발생한 것이나 B분석법에 의하면 결핵이 발생하지 않은 것으로 계산된다. 따라서 B 방법에 의하여 추정되는 발생률은 실제보다 저평가되었을 가능성이 있다. 이러한 점들을 고려한다면 실제 약제감수성 검사에 기준한 MDR-TB의 발생률은 A, B의 두 분석법에 의하여 얻어진 수치의 사이에 존재할 가능성이 높을 것이다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 치료력 정보가 확보되지 못했고<sup>7</sup> 대상자의 약 10%에서는 정확한 인적 정보가 확보되지 않아 중복자의 제거에 제한점이 있어서 대상 숫자가 다소 과대평가 되었을 가능성이 있다. 이러한 제한점을 극복하고자 중복자 제거 방법으로 두 가지 방법을 이용하여 분석하였다. 물론 이 두 가지 방법 어느 것도 발병률 및 유병률 자료를 제시하지는 못하였으나 국내에서 최근의 MDR-TB 및 XDR-TB의 현황을 개략적으로 분석하는데는 유용한 자료를 제공한 것으로 판단된다. 국내에서 2007년부터 MDR-TB가 희귀난치성질환으로 지정되어 약제감수성 검사 결과를 제출하고 있으며, 최근에는 민간-공공 협력사업에 의하여 모든 결핵 환자의 올바른 정보를 신고하는 것을 목표로 하고 있으므로 향후에는 국내 MDR-TB, XDR-TB의 빈도를 좀 더 정확하게 파악할 수 있을 것으로 기대된다.

결론적으로, 본 연구에서는 최근 6년간 7개 결핵균 약제감수성 검사 기관의 결과를 분석하여 MDR-TB 및 XDR-TB의 현황을 분석하였다. 기존의 결과와 달리 본 연구에서는 MDR-TB 환자수가 약간 감소하고 있을 가능성을 제시하고 있으나 불완전한 분석법을 고려할 때 향후

추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

This study was supported by the International Tuberculosis Research Center (Masan, Korea). We gratefully acknowledge the outstanding contributions from many physicians who gave us additional informations regarding drug susceptibility tests.

## 참고 문헌

1. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for anti-tuberculosis-drug resistance, 1994-1997: World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
2. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
3. Velayati AA, Masjedi MR, Famia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest* 2009;136:420-5.
4. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-6.
5. Bae GH. National tuberculosis control program in Korea: actions for TB elimination. *Commun Dis Mon Rep* 2006;17:1-10.
6. Jeon D, Shin D, Kang H, Sung N, Kweon K, Shin E, et al. Trend of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital, 2001~2005. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:187-93.
7. 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.
8. Case definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:408.
9. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance



- Surveillance. *Lancet* 2009;373:1861-73.
10. World Health Organization. Global map and information on XDR-TB: countries that had reported at least one XDR-TB case by September 2009 [internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2009 Dec 20]. Available from: [http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdr\\_map\\_sep09.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdr_map_sep09.pdf).
  11. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs: worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
  12. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.
-