

폐결핵환자에서 비정형항산균의 분리, 동정 및 약제감수성에 관하여*

대구가톨릭병원 내과학교실

정 동 협

영남대학교 의과대학 미생물학교실

김 성 광

연세대학교 의과대학 미생물학교실

김 주 덕

서 론

항산균(抗酸菌: Mycobacteria)중에 결핵(人型 및 牛型포함)과 나병은 사회 경제적 발전과 더불어 예방 및 치료의 발달로 점차 감소하고 있는 반면에 비정형 항산균(Atypical mycobacteria)에 의한 감염증(非定型 抗酸菌症: atypical mycobacteriosis)이 점차 증가하고 있는 추세는 여러 연구자들에 의하여 보고 되어왔다.¹⁻¹¹⁾

우리나라에 있어서도 결핵의 유병률이 점차 감소되는 반면에 최근에는 비정형 항산균에 의한 감염증이 주목을 받게 되었으나¹²⁻¹⁷⁾ 아직도 간헐적 증례 보고¹⁷⁾,¹⁸⁾가 되어왔을 뿐이다.

비정형 항산균들은 자연계에서 토양이나 수중에 널리 분포되어 있으면서 인체에 침입하여 기생내지는 공생중에 숙주의 환경에 따라 질병을 일으키는 것으로 추측하고 있을 뿐 체내 전과양식이나 발병 기전은 아직도 명확치가 않다. 비정형 항산균증의 임상 및 방사선 소견은 결핵균 감염으로 인한 폐결핵 환자의 임상 또는 방사선 소견과는 감별하기 어렵고 다만 세균학적으로 균의 분리 및 동정에 의해 서서만 감별진단이 가능하다. 따라서 폐결핵으로 진단되어 치료받고 있는 환자 가운데는 결핵균이 아닌 비정형 항산균에 의해 감염된 환자가 포함되어 있을 수 있다는 것을 예측 할 수 있으며, 이들 비정형 항산균증 환자들이 결핵환자와 함께 감별진단 없이 치료를 받게된다면 치료효과나 결핵의 퇴치에

다소의 문제를 야기시킬 수 있다.

이에 저자는 폐결핵 환자로 부터 항산균을 분리 배양하고 동정 및 항결핵제에 대한 내성 여부를 관찰하고 비정형 항산균을 감별하므로써 우리나라에 있어서 비정형 항산균의 감염 및 임상증상에 관한 기초적인 재료가 될 것으로 사료되어 이를 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

실험재료

1. 대 상

시소재지 내에 있는 일개 보건소에 폐결핵환자로 등록되어 테원치료를 받고있는 환자에서 채집된 객담 총 334예를 대상으로 하였으며, 이들 객담은 년 1회이상 배소한 환자들로부터 채담된 것이다.

2. 사용균주

객담으로 부터 분리되는 항산균의 동정을위한 대조균주로는 연세대학교 의과대학 미생물학 교실 및 영남대학교 의과대학 미생물학교실에서 보관 계대하고 있는 항산균 표준균주 중 Mycobacterium tuberculosis(H₃₇Rv)의 9주를 사용하였다. (Table 1)

3. 배지 및 약제

객담으로부터 1차 분리배지로는 1% Ogawa卵斜面 배지를 사용하였으며, 분리균의 증식 및 생물학적, 생화학적 성상시험에는 Dubos액체배지, Löwenstein-Jensen 배지 및 Ogawa 난 배지에 hydroxylamine

*본 논문의 요지는 제48차 대한미생물학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Table 1. Standard strains of mycobacteria

Strains	No.	Source
*M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)	1	**Y. U. M. C. /Microbiology
M. kansasii (359)	1	“ / “
M. scrofulaceum	1	“ / “
M. szulgai	1	“ / “
M. aviam-complex	1	“ / “
M. terrae	1	“ / “
M. fortuitum(266)	1	***Y. U. M. C. /Microbiology
M. chelonae	1	“ / “
Nonphotochromogen	1	**Y. U. M. C. /Microbiology
Scotochromogen (T-37)	1	“ / “

*M: Mycobacterium.

**Y. U. M. C.: Yonsei University, College of Medicine.

***Y. U. M. C.: Yeungnam University, College of Medicine.

hydrochloride (NH₂OH·HCl. Ltd. No. 940918. Kokusan chemical Co.)를 배지 1ml당 125mcg 및 250mcg.를 함유시킨 배지를 사용하였다.

또한 약제 내성 검사를 위한 항결핵제는 Isonicotinic acid hydrazide (INH: Lot No. 148-ONK, Takeda Co), Streptomycin (SM: Lot.No. SS-478 Meiji Co.) Ethambutol (EB: Lot No. 0673-4961, Lederle Co.), Ethionamide (TH; Lot No. 3N-0481, Daiichi Co.), Cycloserine (CS: Lot No. C-592, Daiichi Co.) 및 Rifampicin (RFP: Lot No. 9041, Daiichi Co.) 6종을 일정 농도별로 희석하여 만든 약제배지를 사용하여 내성검사에 사용하였다.

시험방법

1. 분리배양 및 성장

채집된 객담을 초자면(Slide glatt)에 직접 도말하고, 현미경 검경을 위해 Ziehl-Neelsen법에 의한 항산성염색(acid-fast stwn)을 하였으며, 잔여 객담에 4% NaOH를 동량주입 한 후 집균처리 한 후 배양을 위해 1% Ogawa 난사면 배지 3분에 접종하고 37 C 항온실에 배양하면서 배양 1주까지는 매일, 2주부터 8주까지는 매주 1회씩 성장을 관찰하여 균 집락이 형성되면 항산성염색으로 항산균(acid-fast bacilli: AFB)임을 확인한 후 증균순수배양하였다. 이때 균의 성장속도 및 집락의 형태 및 증식성을 관찰하였다.

2. 생물학적 및 생화학적 성장시험

빛에 노출된 상태와 차단된 상태에서 배양하여, 배지면에 형성된 균 집락의 착색 및 균집락의 형성 기간을 관찰하여 Runyon¹⁹⁾군별로 분류하고, 각 균

의 특성 확인시험으로 MaConkey 고경배지상의 발육 및 집락형성 여부시험²⁰⁾ 및 sodium chloride tolerance 시험²¹⁾을 실시하였다.

또한 순수배양된 균으로 생화학적 특성검사, niacin산생성시험²²⁻²⁴⁾과 catalase활성시험²⁵⁾, trylsulfatase시험²⁶⁾,²⁷⁾, tween 80가수분해시험²⁴⁾,²⁸⁾, nitrate환원시험²⁹⁾,³⁰⁾, tellurite환원시험³¹⁾ 및 pyraainamidase, urease시험²⁹⁾,³²⁾ 등을 실시하여 표준균주의 특성과 비교하여 분리된 항산균을 동정하였다.

3. 약제 내성검사

순수배양된 균괴를 0.1% tween 80이 함유된 탈균증류수 1ml당 1mg의 균이 함유되도록 균부유액을 만들어 이 균액을 각 항결핵제가 일정농도로 함유된 약제배지에 0.06ml (hypodermic syringe 0.25 ml Top Co.)씩은 각 3분에 접종하여 37° C 항온실에서 정지배양하여 발육여부를 관찰하였다³³⁾.

4. X-선소견 및 임상증상

세균학적으로 비정형항산균이 분리된 환자의 흉부 X-선소견 및 이들 환자의 등록 이후 주요 임상증상과 항결핵제의 투여경력을 임상기록을 통하여 관찰하였다.

실험성적

1. 항산균의 분리배양 성적

폐결핵 환자로 부터 채취한 객담 총 334예에서 현미경 검경 및 배양분리 성적은 계2표와 같다.

직전도말에서 균양성은 87예 26.0%이었으며, 집균도말에서 균양성은 149예로서 44.6%이었다. 분리배지상에서의 균발육은 103주로서 평균 분리율은 30.8%이었다.

Table 2. Microscopic observation and cultivation of acid-fast bacilli from sputa of patients with pulmonary tuberculosis

Collection	No. of sputum (X)	Microscopic observation		No. of cultured strains(Y)	Ratio (Y/X)×100
		Direct	Concent.		
A	101	16	31	24	23.8
B	104	20	41	32	30.7
C	69	29	41	28	40.6
D	60	20	36	19	21.7
total	334	87	149	103	*30.8

*: Number of average.

Table 3. Rate of isolation of atypical mycobacteria from strains by Niacin test

Ex.	No. of Strains Cultured(X)	Niacin test		Ratio(Y/X)×100
		Positive	Negative(Y)	
A	24	22	2	8.3
B	32	26	6	23.0
C	28	26	2	8.3
D	19	17	2	11.8
total	103	91	12	*11.7

*: Number of average.

Table 4. Biological properties of mycobacterial isolates and other than standard strains

Isolated cases No.	Tests	Growth at 37° C (weeks)	Colony			Growth media			Runyon' groupin
			Surface	pigmentation		NH ₂ OH	MacConkey	5%NaCl	
				dark	light				
80. S	C	2	Sm	—	—	+	NT	—	III
87. C	R	5	Rg	Y	Yo	+	NT	+	II
110. C	W	3	Rg	Y	Yo	+	NT	—	II
112. J	H	4	Sm	—	—	+	NT	—	III
135. S	S	6 ^d	Rg	—	—	+	+	+	III
139. H	G	3 ^d	Sm	—	—	+	+	+	IV
143. H	Y	3	Sm	—	—	+	NT	—	IV
165. K	O	4	Rg	—	—	+	NT	—	III
210. T	K	5 ^d	Rg	—	—	+	+	+	III
217. H	O	5 ^d	Sm	—	—	+	+	+	IV
242. D	S	5	Rg	Y	Yo	+	NT	+	IV
269. I	S	3	Rg	—	—	+	NT	—	II
*M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)		4	Rg	—	—	—	NT	NT	III
M. kansasii (359)		2	Rg	—	Y	+	—	NT	I
M. scrofulaceum		5	Sm	Y	Yo	+	—	—	II
M. avium-complex		3	Sm	—	—	+	—	—	III
M. terrae		4	Sm	—	—	+	—	—	III
M. fortuitum (266)		3 ^d	Sm	—	—	+	+	+	IV
M. chelonae		5 ^d	Sm	—	—	+	—	—	IV
M. szulgai		2	Sm	Y	Yo	+	—	—	II
Nonphotochromogen		3	Sm	—	—	+	—	—	III
Scotochromogen (T-37)		4	Sm	Y	Yo	+	—	—	II

*M: Mycobacterium, d: day, Rg: rough, Sm: smooth Y: yellow, O: orange, +: growth —: no pigment or no growth.

2. 비정형 항산균의 분리 및 동정

가) Niacin산생시험

배양된 항산균주 중에서 인형 결핵균을 감별하기

위한 niacin산생시험을 한 성적은 103주중 91 (88.3%)가 niacin산생 양성이었으며, 12주(11.7%)는 niacin을 산생하지 않아 음성이므로 분리되었으며,

[NH₂OH함유배지]상의 발육여부는 niacin산생시험의 결과와 일치되지 않았으며, niacin산생균주로 [NH₂OH, 125mcg함유배지]상에서의 발육을 나타내는 균주도 있었고, [NH₂OH, 250mcg함유배지]상에서는 niacin산생 음성균주중 7주만이 발육되었다(제 3표 참조).

나) 생물학적 성장검사

인형 결핵균을 감별 제외한 나머지 12주에 대한 생물학적 성장검사 성적은 제 4표와 같다.

분리균주 12주와 대조균주 10주의 생물학적 성장시험에서는 대조균 *Mycobacterium kansasii*와 같은 광발색균군(Runyon group I)은 없었으며, 광비발색균군(Runyon group II)이 5주(41.7%)로 제일 많았고, 신속발육균군(Runyon group IV)이 4주(33.3%), 암착색균군(Runyon group III)이 3주(25.0%)의 순으로 분류되었다.

다) 생화학적 특성시험

Runyon군별된 각 군의 생화학적 특성시험 성적은 제 5표와 같으며, 이를 표준대조균주의 특성과 분리된 비정형 항산균의 성상을 비교하여 동정을

한바 Runyon II군의 3주중 2주(Case No.87 및 242)가 동일한 반응을 나타내었으며, 1주(Case No. 110)는 nitrate 환원시험, tween 80 가수분해 및 arylsulfatase시험에서 모두 양성을 나타내었다. 이로서 전자의 2주는 *Mycobacterium scrofulaceum*, 후자의 1주는 *Mycobacterium szulgai*의 특성과 같은 반응을 나타내었다. Runyon III군으로 감별된 5주중 2주(Case No.112 및 165)가 대조균주 *Mycobacterium tuberculosis*와 같은 반응 특성을 나타내었고, 나머지 3주중 1주(Case No.269)는 catalase활성시험에서 신속강반응과 arylsulfatase시험 21일째에 양성반응을 나타내어 *Mycobacterium terrae complex*의 특성을 나타내었다. Runyon IV군의 4주 중에 3주(Case No. 135, 210 및 217)는 Pyrazinamidase시험의 음성반응 외에는 전 반응에 양성을 나타내어 *Mycobacterium fortuitum*과 동일한 특성이었다. 나머지 1주(Case No.139)는 *Mycobacterium chelonae*와 같은 특성을 나타내었다.

3. 약제 내성검사 성적

분리 동정된 비정형항산균의 항결핵제에 대한 시

Table 5. Biochemical characteristics of mycobacterial isolates and other than standard strains

Runyon group	Tests		Catalase activity (Rm. Temp)	Arylsulfatase		Reduction		Tween 80 hydrolysis (day)	Amidase	
	Isolated cases No.			3d	21d	Nitrate	Tellurite		Pyrazine	Urea
II.	87. C	R	Ra	-	-	-	NT	-	NT	+
	110. C	W	Ra	+	+	+	NT	5 ^d	NT	+
	242. D	S	Ra	-	-	-	NT	-	NT	+
III.	80. S	C	Sl	-	+	-	+	-	+	-
	112. J	H	Sl	-	-	+	-	V5 ^d	+	+
	143. H	Y	Sl	-	+	-	+	-	+	-
	165. K	O	Sl	-	-	+	-	V5 ^d	+	+
	269. I	S	Ra	-	+	+	-	5 ^d	+	-
IV.	135. S	S	Ra	+	+	+	+	2 ^d	-	+
	139. H	G	Ra	+	+	-	-	-	-	+
	210. T	K	Ra	+	+	+	+	2 ^d	-	+
	217. H	O	Ra	+	+	+	+	2 ^d	-	+
*M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)			Sl	-	-	+	-	V5 ^d	+	+
M. kansasii (359)			Ra	-	+	+	-	5 ^d	-	+
M. scrofulaceum			Ra	-	-	-	-	-	-	+
M. szulgai			Ra	-	+	+	-	5 ^d	-	+
M. avium-complex			Sl	-	+	-	+	-	-	-
M. terrae			Ra	-	+	+	-	10 ^d	-	-
M. fortuitum (266)			Ra	+	+	+	+	2 ^d	-	+
M. chelonae			Ra	+	+	-	-	-	-	+
Nonphotochromogen			Sl	-	+	-	-	-	-	-
Scotochromogen (T-37)			Ra	-	+	+	NT	-	-	-

*M: Mycobacterium, Ra: rapid reaction, Sl: slow reaction, d: day, +: positive reaction
-: negative reaction. NT: no tested.

Table 6. Sensitivity test *in vitro* to antituberculosis drugs of atypical mycobacterial isolates

Isolated case No.	drugs(mcg/ml)		INH		SM		EB		TH		CS		RFP		Control
	10	20	100	200	10	20	50	100	40	80	50	100			
87. S R	++	++	++	++	+	+	+	-	+	+	++	+	++		
110. C W	+	-	++	+	+	-	++	+	++	++	+	-	++		
242. D S	++	+	++	++	+	+	+	-	+	-	+	+	++		
80. S C	++	+	++	÷	++	-	+	-	+	+	+	+	++		
112. J H	++	++	++	++	++	+	+	-	+	+	+	-	++		
143. H Y	++	+	++	+	++	+	+	-	+	+	+	-	++		
165. K O	++	++	++	++	+	-	+	+	+	+	+	-	++		
269. I S	++	+	++	+	++	+	+	-	+	+	+	-	++		
135. S S	++	+	++	÷	++	++	++	++	++	++	++	++	++		
139. H G	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	--	++		
210. T K	++	+	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	÷		
217. H O	++	+	++	++	++	++	++	+	++	++	+	-	++		
*M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++		
M. kansasii (359)	++	+	÷	+	÷	-	+	+	+	+	+	-	÷		
M. scrofulaceum	+	-	++	+	++	++	+	-	+	+	++	+	++		
M. avium-complex	++	+	++	++	++	+	+	++	++	++	++	+	++		
M. terrae	++	+	++	+	+	-	++	+	+	-	++	+	++		
M. fortuitum (266)	+	+	++	++	++	+	+	+	÷	++	++	+	++		
M. chelonae	÷	+	+	+	++	+	++	+	++	+	+	-	++		
M. szulgai	÷	+	+	+	+	-	+	+	++	+	+	-	++		
Nonphotochromogen	+	+	++	+	+	-	+	-	+	-	-	-	++		
Scotochromogen (T-37)	++	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	++		

INH: isonicotinic acid hydrazid, SM: streptomycin, EB: ethambutol, TH: ethionamide
 CS: cycloserine, RFP: rifampicin. *M: Mycobacterium, -: No growth, +: less than 33 colonies more than 30 colonies.

Table 7. Analysis of X-ray findings, changes of clinical aspects and history of chemotherapy

Cases	Sex/Age	X-ray finding	Severity		Activity	Treatment history	Present chemotherapy
			Past	Present			
87. C R	M/60	Cav.	moderate	no change	+	1 year	INH, SM, EB
110. C W	M/23	Cav. ÷ pleurisy	moderate	slight improved	+	None	INH, SM, EB
242. C S	F/54	-- no registration --					
80. S C	M/33	Cav.	severe	no changes	+	None	INH, SM, EB
112. J H	M/30	-	minimal	slight improved	+	10 months	INH, EB
143. H Y	M/22	-	minimal	no change	-	None	INH, EB
165. K O	F/27	Cav.	severe	slight improved	+	6 months	INH, EB
269. I S	M/36	Cav.	moderate	Worsen	+	3years	INH, EB
135. S S	M/52	-	severe	no changes	+	1/2months	INH, SM, EB
139. H K	M/30	-- no registration --					
210. T K	M/22	Cav.	moderate	no change	+	None	INH, SM, EB
217. H O	M/60	Cav.	moderate	no change	+	None	INH, SM, EB

Cav: Cavity, -: no cavity or inactive, +: active, INH: isonicotinic acid hydrazid, SM: streptomycin, EB: etambutol.

협관내 약제 내성 시험성적은 제 6표와 같다.

12주 중 신속발육균 4주는 항결핵제의 시험된 농도 중 RFP의 고농도에서 2주가 감수성을 나타낼 뿐 완전 내성이었다. 안락색균의 3주는 SM에는 완

전내성이고 각 사용약제의 고농도에서 약간의 감수성을 나타내었다. 광비발육균 5주중에 *Mycobacterium tuberculosis*로 동정된 2주는 INH, SM, 및 CS에는 완전내성이었으나, EB, TH, 및 RFP의 고

농도에서 감수성을 나타내었다. *Mycobacterium avium complex*로 동정된 3주는 INH, SM, EB 및 CS에는 완전내성이었고 TH, 및 RFP의 고농도에서 약간의 감수성을 나타내었다.

4. 흉부X-선 및 임상소견 성적

비정형 항산균이 배균된 환자의 임상소견과 흉부 X-선소견 및 투약실태를 관찰한 성적은 제 7표와 같다.

12예중의 흉부X-선 소견으로는 공동형성이 7예로 장기기간의 질병 이환자이며, 9예가 활동성임이 관찰되었다. 또한 질병의 정도는 등록당시에 경증이 2예, 중등증이 5예, 중증이 3예였다. 치료후 호전된 예는 3예이고 아무런 진전이 없는 것이 6예였고, 악화된 경우가 1예였다. 이들 중 등록건 6개월내지 10개월의 과거 치료경력을 갖고있는 2예에서는 호전되었는데 이들은 세균의 등경성적에서 인형결핵균 감염환자였음이 규명되었다. 3년 이상의 치료경력을 가진 1예는 *Mycobacterium terrae-complex*를 배균하는 자로 규명되었다.

고 찰

인형결핵균 이외의 항산균에 의해서 발병은 임상적으로나 X-선소견상으로도 또는 조직학적 소견으로도 결핵과의 감별이 용이하지 않으며 임상검사실에 항산균 감별 및 동정시험의 도움을 더욱더 필요로 하고 있다. 우리나라에서도 비정형항산균을 토양 또는 환자의 객담으로부터 분리보고가 되어 왔으며^{14,15,34,35}, 비정형항산균증 증례보고^{17,36}가 있다.

李 및 申(1967)¹³이 비정형항산균 감염에 대한

피부반응을 통하여 본 역학적 조사에서 입원 결핵 환자의 양성율은 Photochromogen-TC 및 Scotochromogen-TC 항원에 대하여 각각 0.5%, Nonphotochromogen-TC항원에 대하여는 2.8% 이었으며, 이를 양성반응자의 대부분은 중등증의 중증환자들였음을 보고한 바 있다.

崔등(1974)¹⁶도 폐결핵환자 및 건강인의 객담으로부터 항산균의 분리배양으로 비정형항산균에 대한 감염의 임상적인 유의성을 보고하였다.

저자들은 시소제지에 있는 일개 보전소에 폐결핵환자로 등록되어 치료를 위해 테소하는 환자중 일년간에 채담할 수 있었던 객담 334예에서 항산균의 현미경검정 및 분리배양에서 103주(30.8%)를 얻었다(제 2표 참조). 분리배양률은 대상환자의 특성에 따라 차이가 있음을 감안하여 다른 보고자^{16,37}들의 분리배양율과 직접비교는 될 수 없으나, 다소 낮은율을 나타내었다. 이는 배균되는 균량, 발육성, 또는 객담의 집균처리과정에서 약제에 대한 균의 사멸, 배지의 선정등 제반조건을 고려하여 보아야 겠으나, 가검물에서 항산균의 분리에는 아직도 많은 문제들을 해결하여야 할 것으로 사료된다.

분리된 항산균주 103주 중에서 인형 결핵균으로 감별된 91주(88.3%)의 niacin산생시험의 반응양성과 catalase활성반응 및 [NH₂OH함유배지]상의 발육양상이 일치되지 않는 점등도 앞으로 많은 예수의 항산균 감별시험을 통하여 추시되어야 할 것으로 믿어진다. 12주(11.7%)가 niacin산생시험 음성과 [NH₂OH함유배지]상에 발육으로 비정형항산균으로 검출되었다. 이들 12주의 생물학적 성상, 생화학적 특성과 항결핵제에 대한 내한 내성검사적에 의해 3주가 인형결핵균으로 동정되어 이를 제

Table 8. Frequency of occurring in atypical mycobacteriosis from pulmonary tuberculosis by Runyon grouping

National (State)	Reporter (year)	No. of AM*	Runyon group (%)				
			I	II	III	IV	
U.S.A. (Colorado)	Fsicher et al. (1968)	50	58.0	2.0	40.0	0.0	
	(Connecticut)	Warring (1968)	15	20.0	0.0	53.0	7.0
	(Florida)	Prather et al. (1961)	585	5.0	12.6	73.2	9.3
	(Minnesota)	Merckx et al. (1964)	19	31.6	15.8	52.6	0.0
U.S.A.	Bates et al. (1967)	199	61.6	1.0	31.0	5.0	
England	PHLS** (1967)	40	67.5	12.5	12.5	7.5	
Netherlands	Van Joost et al. (1967)	69	79.5	2.8	13.0	4.5	
Germany	Krcbs (1967)	63	44.5	1.6	41.6	0.0	
West Australia	Carruthers et al. (1965)	65	0.0	10.7	87.8	1.5	
Japan	Yamamoto (1970)	188	2.1	14.3	81.7	1.6	
Korea	Choi et al. (1974)	10	0.0	30.0	50.0	20.0	

*AM: atypical mycobacteriosis

**PHLS: Public Health Laboratory Service.

의한 10주(9.7%)가 비정형항산균으로 동정되었다.

같은 동양지역인 일본에 있어서도 국립요양소 비정형항산균증 공동연구반 보고⁴³⁾는 1968년에서 1969년 2년간에는 4.0%, 1971년에서 1972년의 2년간에는 6.0%, 1974년에서 1975년의 2년간에는 5.8%의 비정형항산균증의 보고와 비교하여도 높은 분리율이다.

분리된 비정형항산균의 Runyon군별 분포를 보면 광발색균(photochromogen)군은 한주도 분리되지 않았으며, 암착색균(scotochromogen)군은 3주(25.0%), 광비발색균(nonphotochromogen)군은 5주(41.7%), 그리고 신속발육균(rapid grower)군은 4주(33.3%)로서 이와같은 성적은 계8표에서와 같이 각국에서의 폐비정형항산균증의 감염균의 Runyon군별의 빈도를 비교하여 볼 수 있다.

세계 각지마다 지역별, 보고자마다 각군별 분리율은 일정치는 않으나 대체적으로 Runyon군별에서 II군증과 IV군증의 감염율보다 I군증 및 III군증의 감염율이 높게 나타나 있으나, West Australia 및 일본에 있어서는 III군증과 II군증이 높고, I군증과 IV군증은 낮은 감염율을 나타내고 있다. 본 성적에서는 분리예수가 비교할 수 있는 수치는 되지 못하나 I군증이 분리되지 않았다는 공통점을 관찰할 수 있었다.

비정형항산균증의 임상진단상의 기준으로는 일정 기간내에 동일환자로 부터 3회 내지 5회이상 같은 종의 비정형항산균이 검출배양되어야 하고 병소로부터 X-선소견 및 병리학적 소견이 인정되어야만 한다. 본 시험에서는 균의 분리배양 및 동정에만 주력되어 동일환자로 부터 균의 분리를 위해 계속 추시할 수 없었기에 엄밀하게는 폐비정형항산균증이라는 임상적인 진단에 앞서 비정형항산균을 배양하는 환자라고 함이 더 타당할 것이다.

각종 항결핵제에 대하여 시험관내 감수성검사 성적은 많은 보고^{6,37-44)}들이 되고 있지만, 그 성적에 있어서 반드시 일치성은 없다. 이는 각 연구자들이 분리사용한 균주, 세제의 종류, 약제의 농도 및 관찰방법등 여러가지 실험조건에 차이가 있어 성적의 세부적 비교는 논할수 없고, 상용되고 있는 항결핵제에 대한 내성이 높다는 것이 공통적으로 보고되고 있다. 저자들의 성적에서도 사용된 약제에 대하여 고도의 내성을 나타내고 있으며, 특히 신속발육균은 완전내성을 나타내고 있음은 주목할 점이다 (계6표 참조).

비정형항산균의 배양환자의 X-선소견이나 주요 임상증상 및 화학요법의 경력을 보아서, 인형결핵

으로 부터 구분할 수 있는 증례는 관찰되지 않았으며, 치료에 있어서도 약제감수성 검사성적에서 나타내는 고도의 내성인 약제들을 복용하고 있어 실제로 임상적 치유에는 어느 정도의 약제효과를 얻고 있는지는 알 수 없다.

우리나라에서도 비정형항산균을 배양하는 폐결핵환자들의 세균학적 임상검사의 체계적인 시행과, 장기적인 역학적 조사를 통하여서만이 비정형항산균증을 예방관리 할 수 있을 뿐만 아니라, 결핵의 유행률의 감소나 퇴치에도 도움을 가할 수 있을 것으로 생각되어진다.

아울러 비정형항산균증에 대한 치료약제의 개선 내지는 개발에 대하여도 꾸준한 연구가 되어져야 할 과제라고 사료되는 바이다.

요 약

폐결핵 환자의 객담으로부터 비정형항산균의 배양여부를 규명하기 위하여 세균학적 시험 및 임상적 조사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 객담 334예에서 항산균 103주(30.8%)를 분리 배양하였다.

2. 분리배양된 항산균주에서 비정형항산균으로 감별된 균주는 10주(9.7%)이며 인형결핵균주는 93주(90.3%)이었다.

3. 감별된 비정형항산균주는 Runyon군별로는 암착색균군, 광비발색균군이 각각 3주(30.0%)씩이며 신속발육균군이 4주(40.0%)였으며 광발색균군은 분리되지 않았다.

4. 생물학적 성장 및 생화학적 특성시험 양상에 의해 암착색균군 3주 중 2주는 *Mycobacterium scrofulaceum*, 1주는 *Mycobacterium szulgai*로, 광비발색균 3주 중 2주는 *Mycobacterium avium* complex, 1주는 *Mycobacterium terrae*로 동정되었으며, 신속발육균주 4주중 3주는 *Mycobacterium fortuitum*, 1주는 *Mycobacterium chelonae*로 동정되었다.

5. 항결핵제에 대한 시험관내 약제감수성검사에서 INH, SM 에서는 10주가 전부 내성을 나타내었으며, EB, TH, 및 CS의 저농도인 10mcg, 50mcg, 및 40mcg에서 완전내성을 나타내었다. 그리고 EB, TH, 및 RFP의 고농도인 20mcg, 및 100mcg, 에서 감수성을 나타내었다.

6. 비정형항산균이 배양된 환자의 X-선소견 및 임상적 소견 조사에서는 인형결핵균 감염으로 인한 폐결핵 환자의 증상애 비해 경하지 않는 것으로 사

료되었으며 장기간 항결핵제의 투여치로 되어 왔으나 대부분 호전되지 않았다.

참 고 문 헌

- Lewis, A.G., Dunbar, F.K., Lasch, E.M., Bond, J.O., Lerner, E.N., Wharton, D.J., Hardy, A.V., and Devies, R.: Chronic pulmonary disease due to atypical mycobacterial infection. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **80**: 188-194, 1959.
- Oosterbaan, I.N.: Atypical mycobacteria in sanatorium patients hospitalized with the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Proc. Tuberc. Res. Coun.*, **48**: 89-94, 1959.
- Christianson, M., and Dewlett, H.J.: Pulmonary disease in adults associated with unclassified mycobacteria. *Amer. J. Med.*, **29**: 980-991, 1960.
- Merckx, J.J., Karlson, A.B., and Carr, D.T.: Disease in man associated with acid-fast bacteria. *Proc. Mayo. Clin.*, **38**: 271-275, 1963.
- Le Maistre, C.: Role of photochromogens in tuberculosis. *Amn. N.Y. Acad. Sci.*, **106**: 62-69, 1963.
- Corpe, R.F.: Clinical aspects, medical and surgical in management of Batty-type pulmonary disease. *Dis. Chest.*, **45**: 380-385, 1964.
- Pfuetze, K.H., Le van, Vo., Reiman, A. E., Berg, G.S., and Lester, W.: Photochromogenic mycobacterial pulmonary disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **95**: 470-481, 1965.
- Lichtenstein, M.R., Takimura, Y., and Thompson, J.R.: Photochromogenic mycobacterial pulmonary infection. II. Demographic studies. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **91**: 592-602, 1965.
- Kovacs, N.: New bacteriological, epidemiological and clinical aspects of "anonymous" (atypical) mycobacteria. *Bull. Int. Un. Tuberc.*, **37**: 351-359, 1966.
- Ferguson, S.H., Prather, E.C., and Nayfield, C.L.: 159 excretors of *M. kansasii* Florida. The significance of isolations. *Amer. Thor. Soc. and Nat. Tuberc. Asso.*, pp.1965-1966, 1968.
- Fischer, D.A., Lester, W., and Scheaefer, W.B.: Infections with atypical mycobacteria, Five years experience at the National Jewish Hospital. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **98**: 29-33, 1968.
- 金成鎮·金尙材: 咯痰에서 分離된 未分類抗酸菌에 관한 研究. 결핵 및 호흡기 질환, **17**(1): 33-42, 1970.
- 金成鎮·金尙材: 韓國土壤으로부터 分離된 未分類抗酸菌에 관한 研究. 결핵 및 호흡기 질환, **18**(2): 19-26, 1971.
- 金聖光·崔大卿·柳駿·孫瑠鍾: 수술창상부위에서 분리된 *Mycobacterium fortuitum*의 동정. 最新醫學, **17**(6): 775-781, 1974.
- 金吳守·申龍達·安在元: Unclassified mycobacteria의 疫學的 研究. 결핵 및 호흡기 질환, **13**(1): 5-20, 1966.
- 李允寬·申龍達: 非定型 抗酸菌 感染의 疫學的 研究. 결핵 및 호흡기 질환, **14**(1): 12-38, 1967.
- 崔大卿·金聖光·柳駿·金起鎬·李允永: 人體有非定型 抗酸菌의 分離同定 및 臨床의 有意性에 관한 研究. 결핵 및 호흡기 질환, **21**(2): 65-78, 1974.
- 金尙材·洪永杓·金成鎮·裴吉漢·陳炳洵·朴鍾達: *Mycobacterium intracellulare* complex에 의한 肺抗酸菌症 1例. 결핵 및 호흡기 질환, **28**(3): 121-124, 1981.
- Runyon, E.H.: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. N. Amer.*, **43**: 273-284, 1959.
- Kubica, G.P., and Vitvitsky, J.: Comparison of two commercial formulations of the MacConkey agar test for mycobacteria. *Appl. Microbiol.*, **27**: 917-922, 1974.
- Kestie, D.G., Abbott, V.D., and Kubica, G.P.: Differential identification of mycobacteria, II. Subgroups of groups II and III (Runyon) with different clinical significance. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **95**: 1041-1052, 1967.
- Kilburn, J.O., Stottmeier, K.D., and Kubica, G.P.: Aspartic acid as a precursor for niacin synthesis by tubercle bacilli grown on 7H-10 agar medium. *Amer. J. Clin.*

- Path., **50** : 582-586, 1968.
23. Runyon, E.H., Selin, M.J., and Harris, H.W.: Distinguishing mycobacteria by the niacin test. *Amer. Rev. Tuberc.*, **79** : 663-667, 1959.
 24. Kilburn, J.O., O-Dannell, K.F., Silcox, V.A., and David, H.L.: Preparation of a stable mycobacterial tween hydrolysis test substrate. *Appl. Microbiol.*, **26**, 826-832, 1973.
 25. Kubica, G.P., Jones, W.D.JR., Abbott, V.D., Beam, R.E., Kilburn, J.O., and Carter, J.C.Jr.: Differential identification of mycobacteria. I. Test on catalase activity. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **94** : 400-411, 1966.
 26. Whitehaed, J.E.M., Wildy, R., and Engbaek, H.C.: Arylsulfatase activity of mycobacteria. *J. Path. Bact.*, **65** : 451-462, 1965.
 27. Kubica, G.P., and Vestal, A.L.: The aryl-sulfatase activity of acid-fast bacilli. I. Investigation of stock cultures of acid-fast bacilli. III. Preliminary investigation of rapid growing a acid-fast bacilli. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **83** : 728-735, 1961.
 28. Wayne, L.G.: Simple pyrazinamidase and urease tests for routine identification of mycobacteria. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **98** : 965-974, 1968.
 29. Virtanen, S.: A study of nitrate reduction by mycobacteria. *Acta. Tuberc. Scand(suppl.)*, **48** : 1-5, 1960.
 30. Kubica, G.P.: A combined niacin-nitrate reduction test for use in the identification of mycobacteria. *Acta. Tuberc. Scand.*, **45** : 161-168, 1964.
 31. Kilburn, J.O., Silcox, V.A., and Kubica, G.P.: Differential identification of mycobacteria. V. The tellurite reduction test. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **99** : 94-100, 1969.
 32. Toda, T., Hagihara, Y., and Takeya, K.: A simple urease test for the classification of mycobacteria, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **83** : 757-781, 1960.
 33. Vestal, A.L.: Procedures for the isolation and identification of mycobacteria III. Drugs susceptibility test. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia. 1975, pp.97-115.
 34. 安在元·李性寬: 韓國土壤에서 分離한 非定型 抗酸菌의 Subgroup에 關한 研究. 結核 및 호흡기 질환, **15**(4) : 29-40, 1968.
 35. 金聖光·崔大卿·柳駿: 土壤에서 分離된 抗酸菌의 分類, 病原性 및 怪癖性에 關한 研究. 最新醫學, **18**(8) : 1049-1060, 1975.
 36. Kim, S.K.: Studies on mycobacteria isolated from soil. *Yonsei. Med. J.*, **22** : 1-7, 1981,
 37. Marks, J., and Trollpoe, D.R.: A Study of anonymous mycobacteria. II. Drug sensitivity; Pathogenicity hypersensitivity. *Tubercle.*, **41** : 127-133, 1960.
 38. Lewis, A.g., Lasche, E.M., Armstrong, A.L., and Dunbar, F.P.: A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli. *Ann. Int. Med.*, **53** : 273-285, 1960.
 39. Virtanen, S.: Drug sensitivities of atypical acid-fast organisms. *Acta. Tuberc. Scand.*, **40** : 182-187, 1961.
 40. Hartwing, E.C., Cacciatore, R., and Dunbar, F.P.: *M. fortuitum*; its identification, incidence, and significance in Florida. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **85** : 84-92, 1962.
 41. Hobby, G.L., John, P.M., Crawford-Gagliardi, L., and Greetham, L.: Primary drug resistance; A continuing study of drug resistance in tuberculosis in veteran population within the United States. III. The resistance of mycobacteria other mycobacterium tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **91** : 240-248, 1965.
 42. 名草芳博: 非定型 抗酸菌に對する 有効藥劑の探索. 廣島大醫誌, **16** : 819-824, 1968.
 43. Rynearson, T.K., Shrcnts, J. S., and Wolinsky, E.: Rifampicin; *in vitro* effect on atypical mycobacteria. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **104** : 272-281, 1971.
 44. Dutt, A.K., and Stead, W.W.: Long-term results of medical treatment in mycobacterium intracelli infection. *Amer. J. Med.*, **67** : 449-453, 1979.

—Abstract—

Studies on Identification and Drug Resistance of Atypical Mycobacteria isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis

Dong Hyun Chung

*Department of Internal Medicine
Catholic Hospital
Taegu, Korea*

Sung Kwang Kim

*Department of Microbiology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Joo Deuk Kim

*Department of Microbiology
College of Medicine, Yonsei University
Seoul, Korea*

The differential diagnosis of atypical mycobacteriosis caused by atypical mycobacteria (with the exception of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, and *Mycobacterium leprae*) which are widely distributed in soil and water, from pulmonary tuberculosis is possible only when atypical mycobacteria are isolated and identified.

In this investigation, attempts were made to isolate atypical mycobacteria from persons registered as tuberculosis patients in the Anyang Health Center in Anyang City, Kyungki province, Korea.

Biological and biochemical tests were performed for the atypical mycobacteria isolated from these patients, also retrospective analysis of clinical and X-ray findings of the patients with bacteriologically confirmed atypical mycobacteriosis were done. The results can be summarized as follows:

1. 103 strains of mycobacteria were isolated among 334 sputum samples from patients.
2. Among the isolated mycobacteria, 10 strains (9.7%) were found to be atypical mycobacteria and 93 strains (90.3%) were tubercle bacilli of human type.
3. On the basis of Runyon's grouping of atypical mycobacteria, there were 3 strains (30.0%) of scotochromogen and nonphotochromogen respectively, 4 strains (40.0%) of rapid grower, and no photochromogen.
4. By biochemical tests, 3 strains of scotochromogen were identified as *Mycobacterium scrofulaceum* (2 strains) and *Mycobacterium szulgai* (1 strain) 3 strains of nonphotochromogen were *Mycobacterium avium*-complex (2 strains) and *Mycobacterium terrae* (1 strain), and 4 strains of rapid grower were *Mycobacterium fortuitum* (3 strains) and *Mycobacterium chelonae*.
5. In drug sensitivity tests, all 10 strains isolated atypical mycobacteria showed resistance to various concentration of INH and SM and low concentration (10mcg, 40mcg and 50mcg) of EB, TH, and CS, and were sensitive to only high concentration (20mcg and 100mcg) of EB, TH, CS, and RFP.
6. In analysis of clinical findings by the patients with bacteriologically confirmed atypical mycobacteriosis, it was found that clinical symptoms of these patients appeared not to be mild than those of patients with pulmonary tuberculosis.

The patients with atypical mycobacteriosis had been treated for pulmonary tuberculosis for a long time and they showed no improvement.