

대한결핵 및 호흡기학회 부산·울산·경남지회 호흡기연수강좌, 2019.04.28

NTM 피할 수 없다면 부딪쳐보자:
NTM의 진단 및 치료

고 원 중

삼성서울병원 호흡기내과
성균관대학교 의과대학 내과학교실

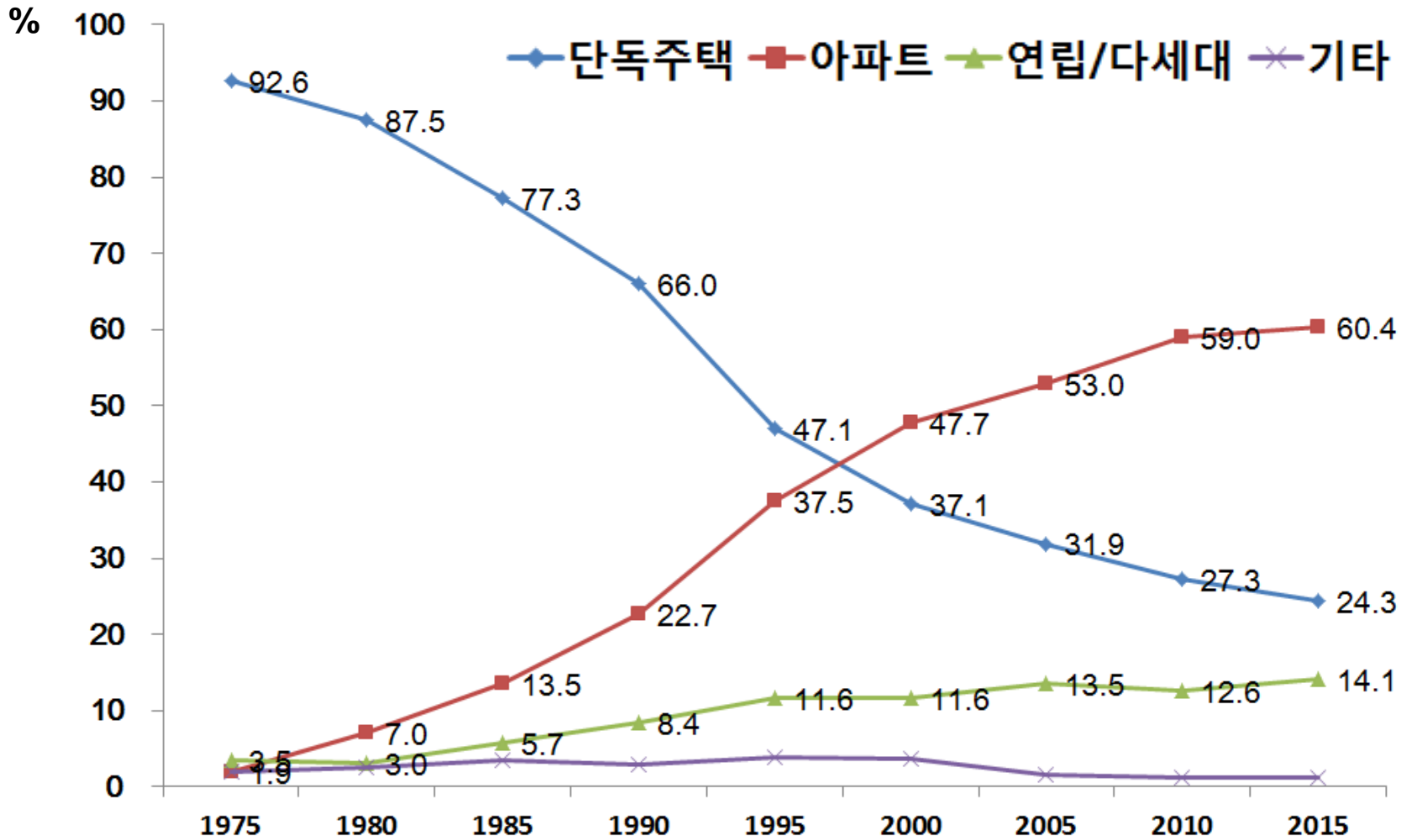
NTM (nontuberculous mycobacteria)

피할 수 없습니다!!!

NTM 검출되는 환경

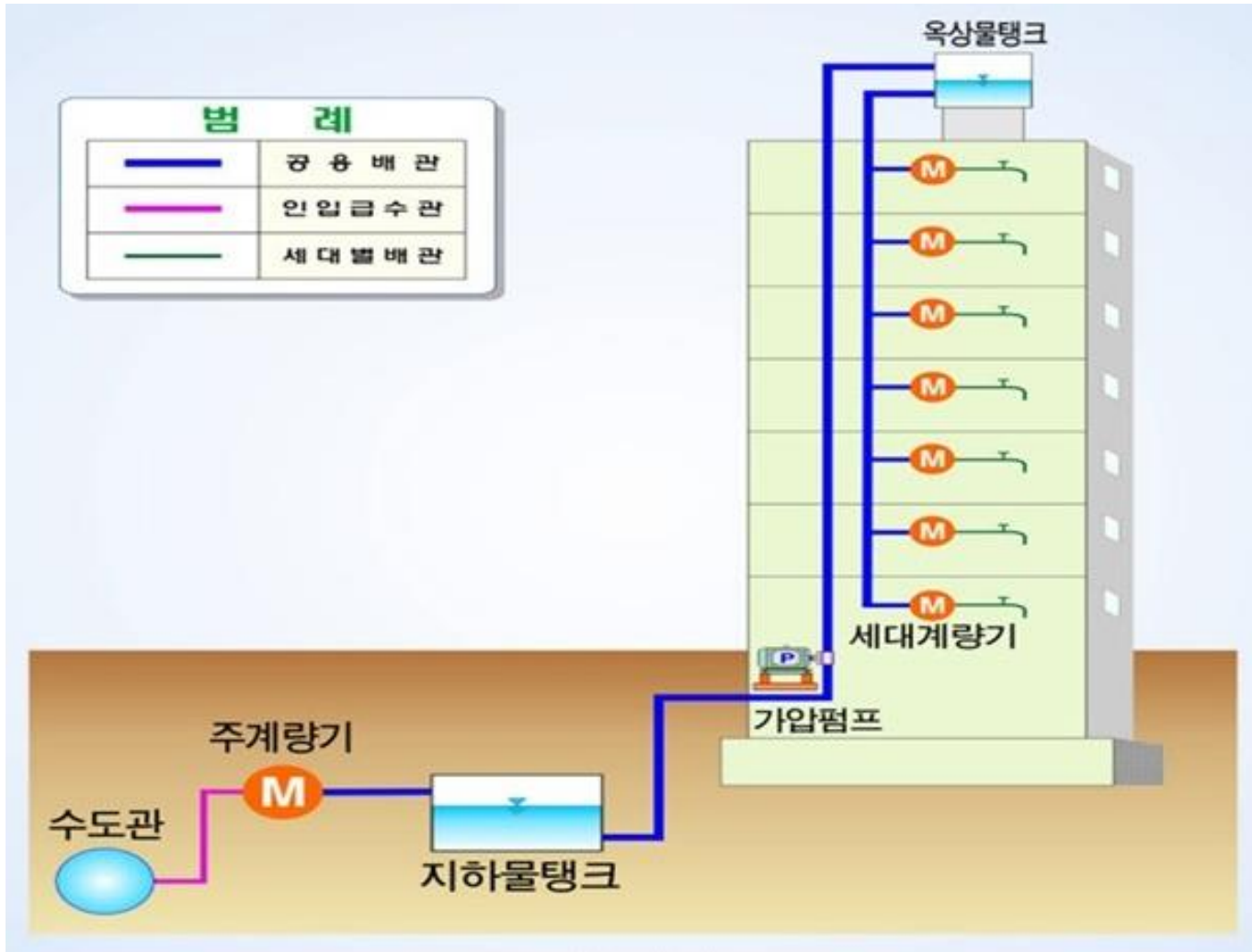
Natural water sources	Man-made water sources	Aerosols	Non-water sources
Streams	Drinking water pipelines	Showers	Dusts from natural soils
Rivers	Water tanks - hot and cold	Hot tubs	Dusts from potting soils and peat moss
Lakes	Hot tubs and indoor pools	Humidifiers	House dust
Seawater	Residential plumbing/ faucets/showerheads	Indoor swimming pools	
	Hospital plumbing/faucets	Operating rooms (heater-cooler units)	
	Ice machines and commercial ice		
	Bottled water		

우리나라 주택의 유형 추이 (1975-2015)

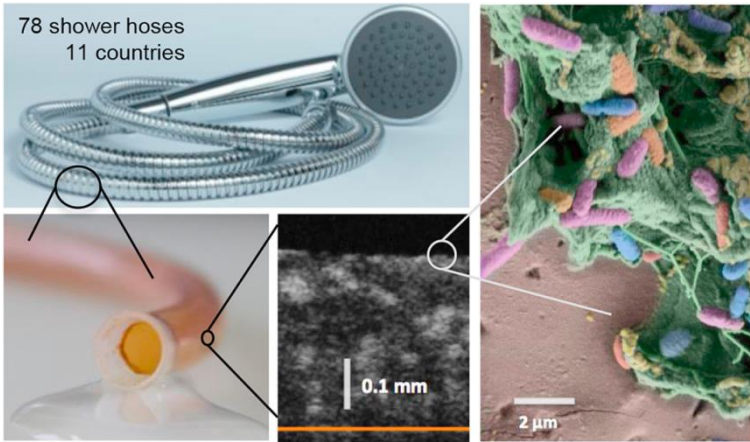


(통계청, 인구주택총조사)

아파트 공용배관 단면도

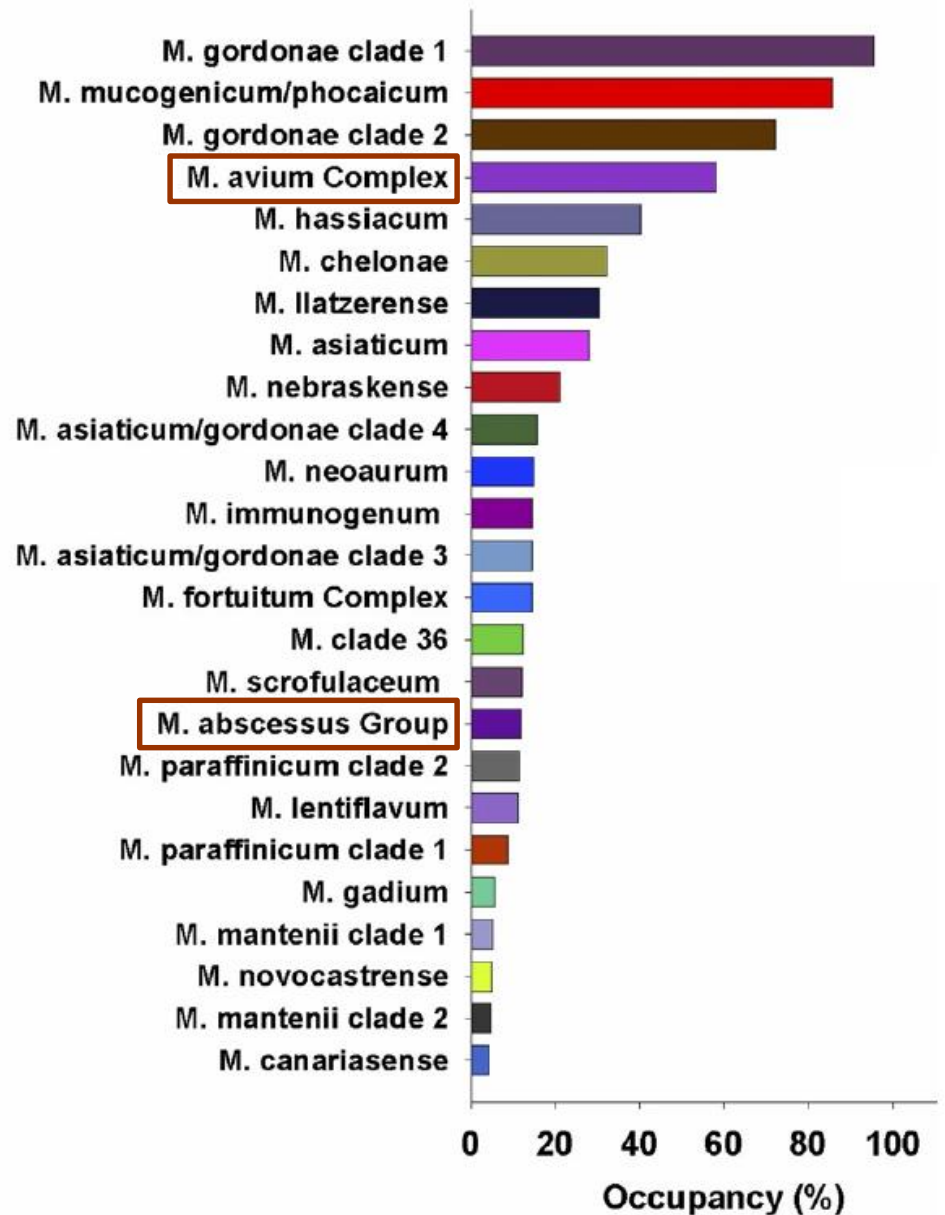


생물막(Biofilms) 형성과 NTM 증식



샤워꼭지 내 NTM

- 미국(n = 606)과 유럽 (n = 50)의 시민과학자 가정 샤워꼭지 biofilm 검체
- DNA 추출 후 16S rRNA gene sequencing

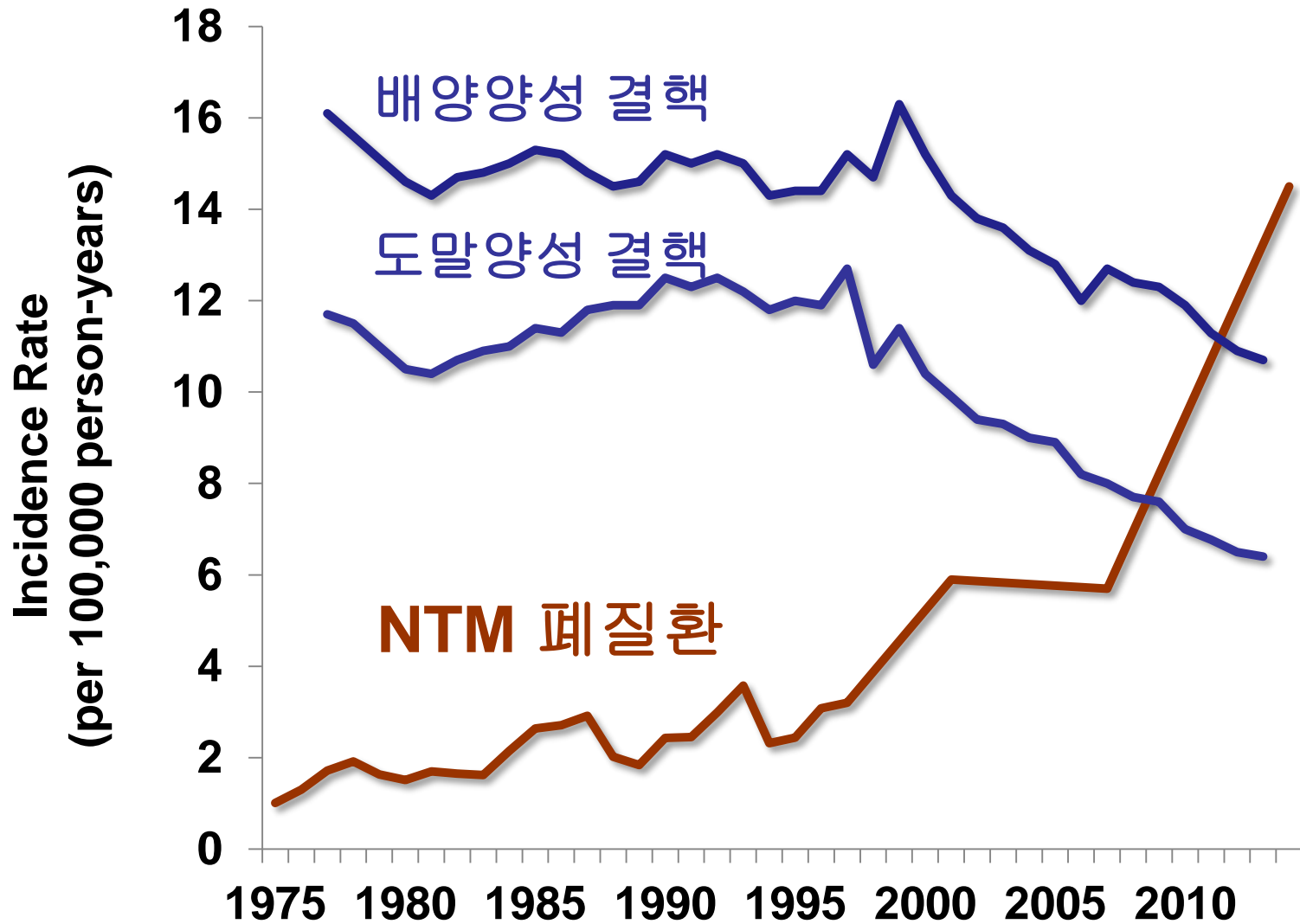


(Gebert MJ, et al. MBio 2018;9:e01614)

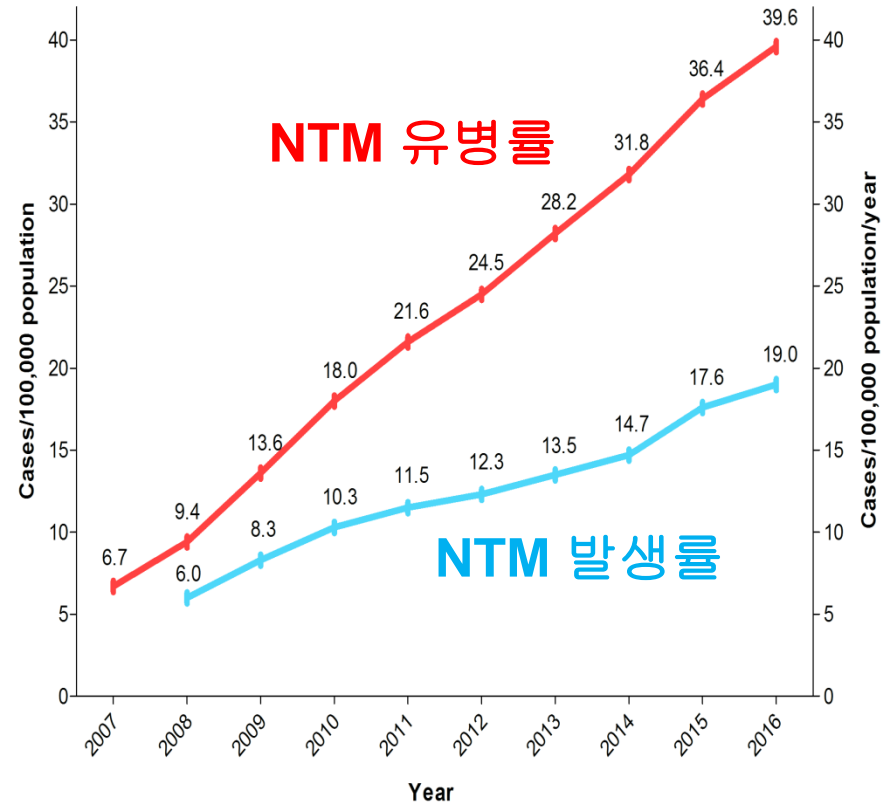
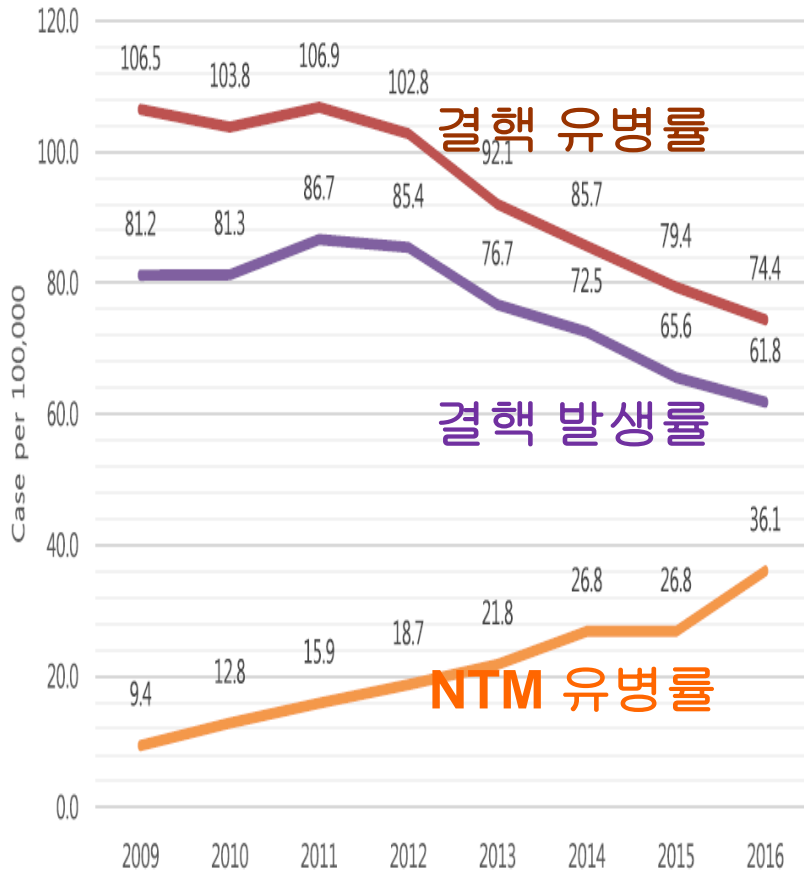
NTM 감염증

- 폐질환 (>90%) 지연 성장균 (slowly growing mycobacteria)
 - *M. avium* complex (MAC): 75% (Korea)
M. avium, M. intracellulare
 - *M. kansasii*
- 신속 성장균 (rapidly growing mycobacteria)
 - *M. abscessus* (MAB): 20% (Korea)
M. abscessus, M. massiliense
- 림프절염
- 피부, 연조직, 골감염증
- 파종성 질환(disseminated disease)

NTM 폐질환 발생률 (일본, 1975-2015)



NTM 감염증 유병률과 발생률 (한국, 심평원 자료)



(Yoon HJ, et al. BMC Infect Dis 2017;17:432)
 (Lee H, et al. Emerg Infect Dis 2019;25:569)

NTM 폐질환의 진단

NTM 폐질환: Fibrocavitary Form

- 중년 이상의 남성
- 기저폐질환
흡연, 음주,
만성폐쇄성폐질환(COPD)
과거 폐결핵 치료력, 진폐증
- CXR, HRCT
얇은 벽의 공동이 상엽에 존재
주위 늑막 비후
- 치료를 하지 않는 경우, 1-2년 내에 계속 진행하여
광범위한 폐실질의 파괴와 사망 초래



56세 남성
M. avium 폐질환



57세 남성
M. massiliense 폐질환



NTM 폐질환: Nodular Bronchiectatic (NB) Form

- 중년 이상의 여성
- 기저질환 무
- CXR
양측 폐에 다발성 결절
우중엽과 좌상엽의 설상엽
- HRCT
5 mm 이하의 다발성 소결절과 기관지확장증
우중엽과 좌상엽의 설상엽 (lingular segment)에
국한되었거나 가장 심함
- 치료를 하지 않더라도 매우 느린 방사선학적 진행



**76세 여성: *M. intracellulare* 폐질환
- Non-cavitary NB form -**



69세 여성: *M. intracellulare* 폐질환
- Cavitory NB form -



NTM 폐질환 진단기준 (미국 ATS/IDSA, 2007)

임상적 기준

1. 호흡기 증상, 흉부엑스레이에서 결절성 병변 또는 공동성 병변의 존재 혹은 고해상도 전산화단층촬영(HRCT)에서 다병소의 기관지확장증과 동반된 다발성 결절의 존재
그리고
2. 다른 질환이 적절히 배제되어야 함

미생물학적 기준

1. 최소한 2회 이상의 객담에서 배양 양성 또는
2. 기관지세척액 1회에서 배양 양성 또는
3. 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종(*granuloma*) 등 마이코박테리아 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성

NTM 폐질환 진단기준 (미국 ATS/IDSA, 2007)

현재의 진단기준은 *M. avium complex* (MAC),
M. kansasii 그리고 *M. abscessus*에 가장 잘 적용된다.

미생물학적 기준

4. 드문 균주 혹은 일반적으로 오염균으로 간주되는 균주가 분리되는 경우는 전문가와 상담 필요
5. NTM 폐질환이 의심되지만 진단기준을 만족하지 못하는 경우에는 진단이 확실해 지거나 배제될 때까지 추적관찰이 필요
6. NTM 폐질환 진단 자체가 항생제 치료를 필요로 하는 것은 아니다. 항생제 치료는 개별적으로 치료에 따른 득실을 고려하여 판단

가래 배양양성 횟수와 NTM 폐질환 진단과 진행

저자 (년도)	환자수 (원인균)	배양양성 횟수	추적관찰	NTM 폐질환 진단 (진행)
Tsukamura (1991)	114 (MAC)	1	>12 mo	2%
Lee (2015)	202 (<i>M. fortuitum</i> 71, MAC 70, MAB 40, <i>M. kansasii</i> 21)	1	12 mo (mean)	4%
Koh (2013)	190 (MAC 120, MAB 62, <i>M. kansasii</i> 8)	1	16 mo (median)	14%
Tsukamura (1991)	185 (MAC)	≥2	>12 mo	98%

(Tsukamura M. Chest 1991;99:667)

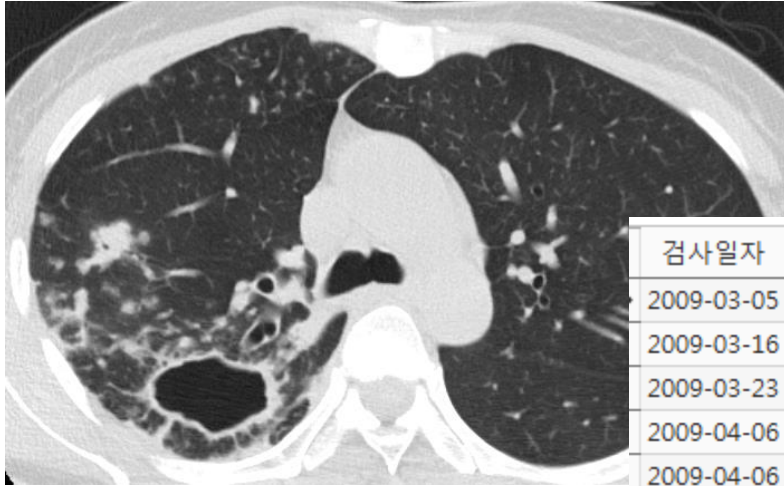
(Lee MR, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21:250.e1)

(Koh WJ, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:225)

“NTM 폐질환”으로 진단 후 CLR, RIF, EMB 치료 시작하는 잘못된 처방

- 객담 도말양성, TB-PCR 음성 (X)
- 객담 도말양성 TB-PCR 음성, NTM-PCR 양성 (X)
- 객담 1회에서 NTM 배양 양성 (X)
- 객담 2회에서 NTM 배양 양성 (X)
- 객담 2회에서 NTM 배양 양성, 1회 *M. avium* 확인 (X)
- 객담 2회에서 NTM 배양 양성, 2회 *M. avium* 확인 (O)

48세 여성: 원인균 *M. intracellulare*? *M. massiliense* & *M. intracellulare* 혼합감염?



M. massiliense 2회 배양
M. intracellulare 6회 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	등정
2009-03-05	1	3+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2009-03-16	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-03-23	1	2+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2009-04-06	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-06	2		(+)	1+	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-13	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-20	1	trace		trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-05-12	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-06-08	1				M31(sputum)	
2009-07-15	1	trace	(+)		M31(sputum)	
2009-09-10	1				M31(sputum)	
2009-11-03	1				M31(sputum)	
2009-12-29	1				M31(sputum)	
2010-02-23	1				M31(sputum)	
2010-04-26	1				M31(sputum)	
2010-06-28	1				M31(sputum)	
2010-09-07	1				M31(sputum)	

NTM 혼합감염 진단과 치료 문제

- *M. avium* + *M. intracellulare*
- *M. abscessus* + *M. massiliense*

→ 치료약제 비슷

- MAC + *M. abscessus*
- MAC + *M. massiliense*

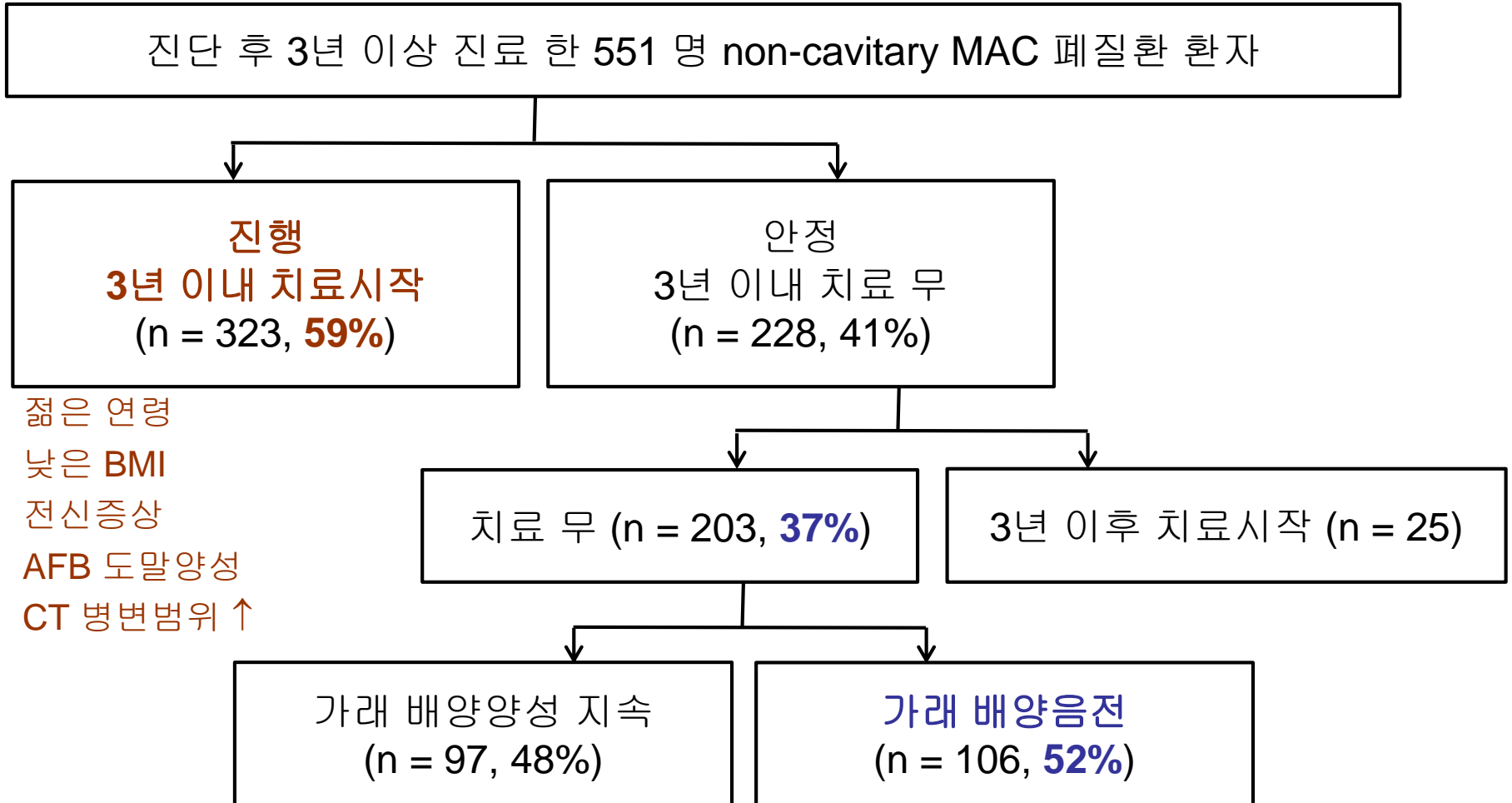
→ 한 쪽 균만 치료하면 macrolide 내성 발생 위험

치료 시작할 것인가 좀더 지켜볼 것인가

- 환자
 - 연령, 동반된 질환, 증상
 - 방사선학적 소견 (공동, 진행 정도)
 - 질병의 진행
- 미생물
 - 원인균
 - 배균량 (도말양성, 도말음성, 기관지내시경으로 진단)
- 치료의 목표
 - 완치, 세균학적 균음전, 증상의 호전, 진행의 예방

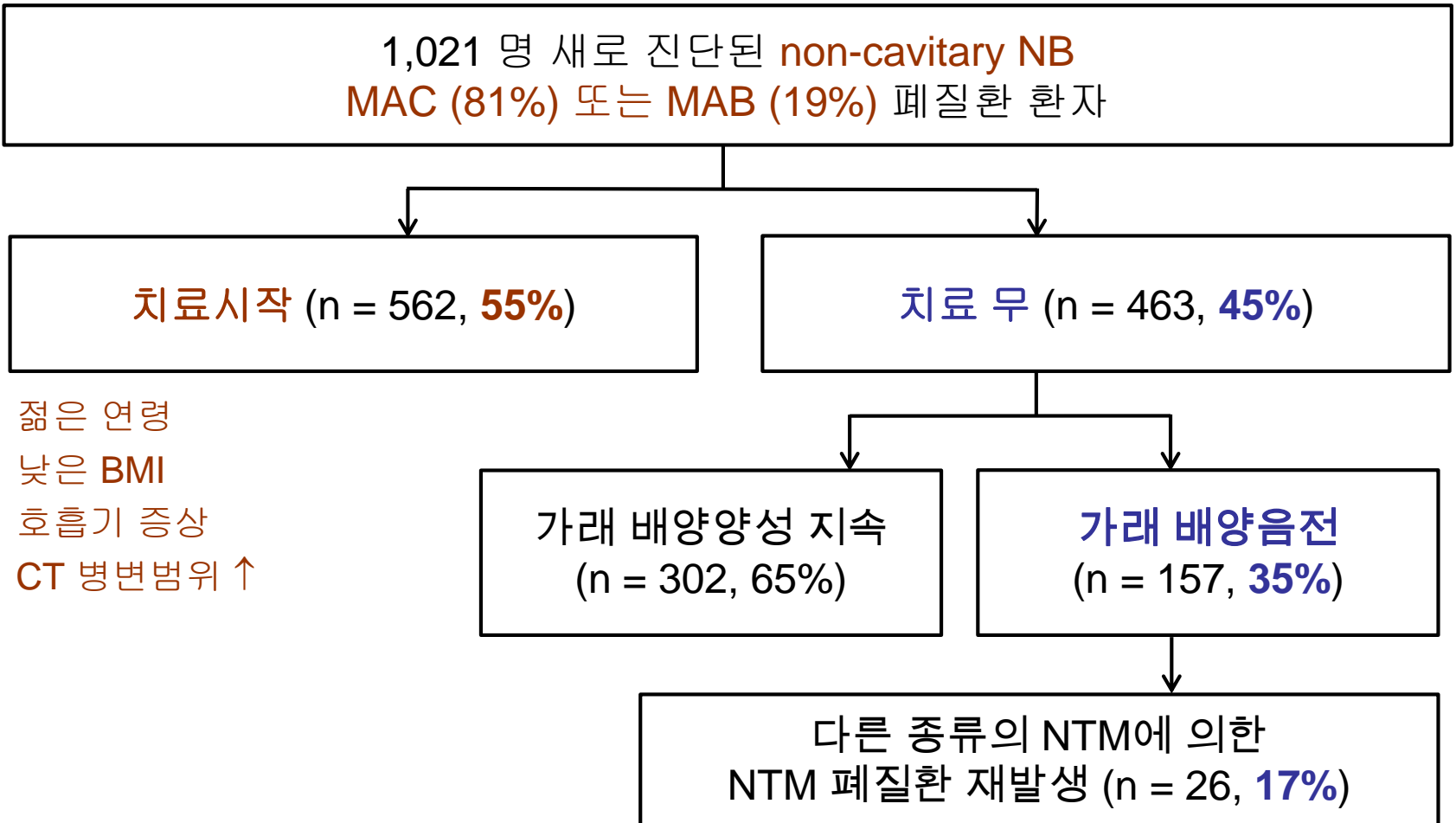
Non-cavitory NB MAC 폐질환 자연경과

- 551 명 non-cavitory NB MAC 폐질환 환자 (2000-2013), 서울아산병원



Non-cavitary NB NTM 폐질환 자연경과

- 1,021 명 non-cavitary NB NTM 폐질환 환자 (2000-2013), 삼성서울병원



(Moon SM, et al. Respir Med 2019;151:1)

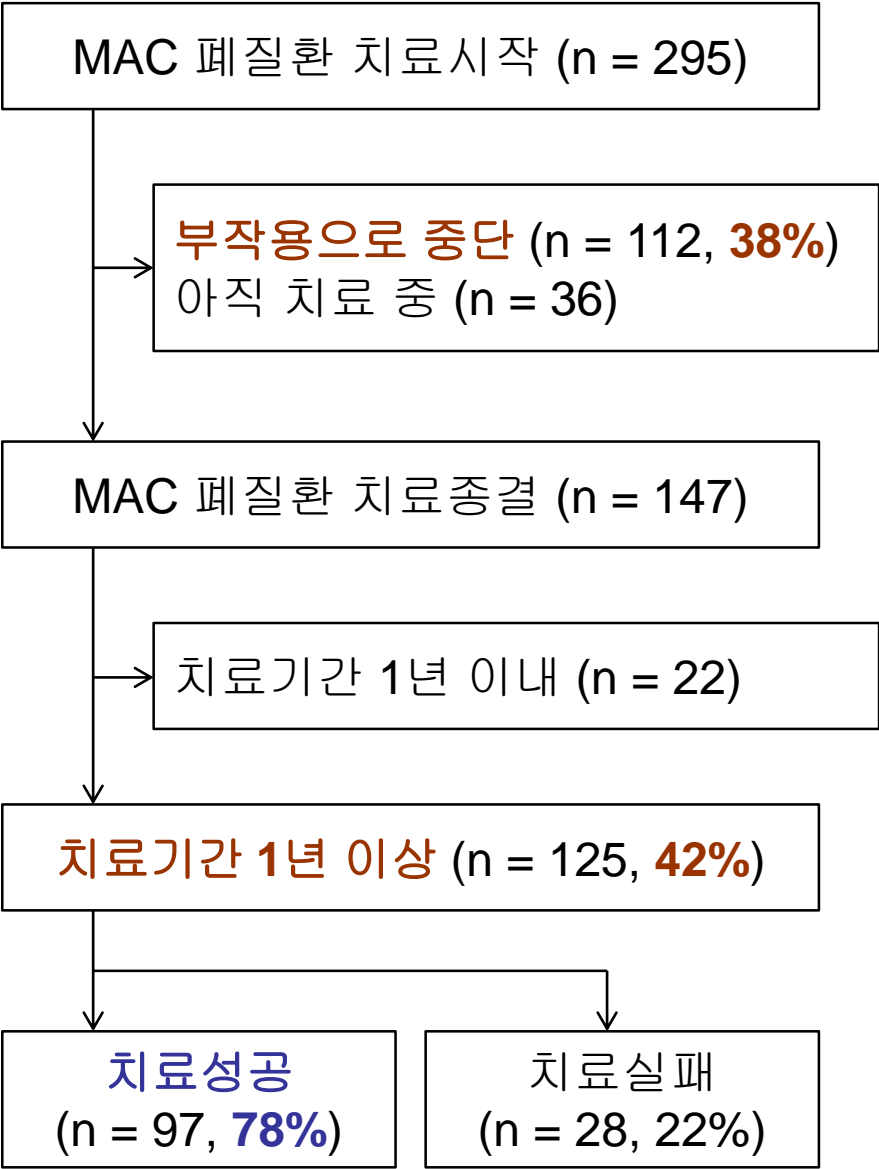
***M. avium* complex (MAC) 폐질환 치료**

MAC 폐질환 치료 (미국 ATS, 1997)

- 매일 치료
 - clarithromycin (CLR) 1,000 mg
or azithromycin (AZM) 250 mg
 - ethambutol (EMB) 25 mg/kg (2개월) → 15 mg/kg
 - rifampin (RIF) 600 mg
or rifabutin 300 mg
 - streptomycin 질병이 심한 경우
첫 2-3개월간 주 2-3회 근육주사
- 치료기간 18-24개월 그리고
객담 배양 음전이 된 후 최소 12개월 치료

MAC 폐질환 치료 (분당서울대학교병원)

- 2004.03 - 2013.02
- 매일치료
 - CLR 1,000 mg (15 mg/kg, <50 kg)
 - EMB 15 mg/kg
 - RIF 600 mg (450 mg, <50 kg)



97/295 = 33%

(Min J, et al. IJTLD 2015;19:1239)

MAC 폐질환 치료 (미국 ATS/IDSA, 2007)

	초치료 결절기관지확장증형	초치료 공동이 있는 경우	진행된 중증질환 또는 재치료
Macrolide	CLR 1000 mg TIW or AZM 500-600 mg TIW	CLR 500-1000 mg/d or AZM 250-300 mg/d	CLR 500-1000 mg/d or AZM 250-300 mg/d
Ethambutol	25 mg/kg TIW	15 mg/kg/d	15 mg/kg/d
Rifampin	600 mg TIW	450-600 mg/d	450-600 mg/d
Aminoglycoside	none	streptomycin or amikacin or none	streptomycin or amikacin

TIW: thrice in week (주3회 치료)

(Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367)

MAC 폐질환 치료 (영국 BTS, 2017)

MAC-PD	Antibiotic regimen
<p>Non-severe MAC-PD</p> <p>AFB smear-negative samples, no radiological evidence of cavitation or severe infection, mild-moderate symptoms, no signs of systemic illness</p>	<p>Intermittent therapy (x3 times/week)</p> <p>RIF 600 mg × 3/week and EMB 25 mg/kg × 3/week and AZM 500 mg × 3/week or CLR 1 g in two divided doses x3/week</p>
<p>Severe MAC-PD</p> <p>AFB smear-positive samples, radiological evidence of lung cavitation/severe infection, or severe symptoms/signs of systemic illness</p>	<p>Daily therapy</p> <p>RIF 600 mg daily and EMB 15 mg/kg daily and AZM 250 mg daily or CLR 500 mg twice daily and consider intravenous AMK for up to 3 mo or nebulized AMK</p>

Non-cavitary NB MAC 폐질환

매일 치료 vs. 주3회 치료

	매일 치료	주3회 치료	P value
치료약제 변경			
Wallace (n = 214)	24/34 (71%)	5/180 (3%)	0.001
Jeong (n = 217)	46/99 (46%)	25/118 (21%)	<0.001
EMB 중단			
	24/99 (24%)	1 (1%)	<0.001
치료성공(가래 배양음전)			
Wallace (n = 180)	7/8 (88%)	147/172 (85%)	0.100
Jeong (n = 217)	75/99 (76%)	79/118 (67%)	0.154

(Wallace RJ Jr, et al. Chest 2014;146:276)
 (Jeong BH, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:96)

CLR 내성 MAC 폐질환 발생: EMB 역할

	Griffith (1996)	Morimoto (2016)	Kadota (2016)	Moon (2016)
환자수	51	90	33	34
과거 치료력				
macrolide 단독치료	55%	32%	18%	0%
macrolide + 1가지 약제			12%	
macrolide + RIF		26%		29%
macrolide + FQ	22%	7%		3%
macrolide + EMB		6%		3%
macrolide + 2가지 이상 약제	18%	30%	61%	65%
Tx success	25%	11%	36%	15%

(Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:928)

(Morimoto K, et al. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1904)

(Kadota T, et al. BMC Infect Dis 2016;16:31)

(Moon SM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:6758)

MAC 폐질환 치료성적 - 메타분석

- 42 개 연구에 포함된 2,748 명 환자
- Macrolide 포함된 항생제 치료
- 치료성공 (가래 배양음전 이후 재발 음성)

전체: 53%

ATS 권고 치료약제: 61%

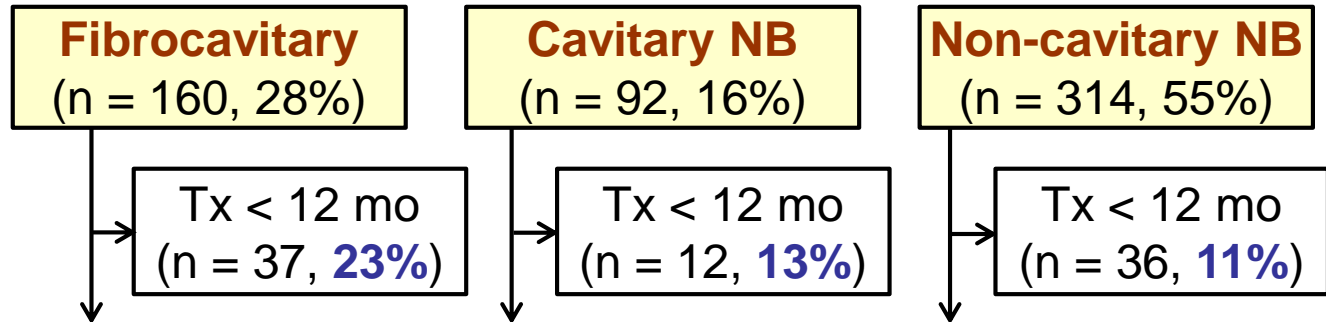
ATS 권고 치료약제 12개월 이상 사용

macrolide 감수성, 초치료 환자: 66%

(Diel R, et al. Chest 2018;153:888)

MAC 폐질환 치료성적 (삼성서울병원)

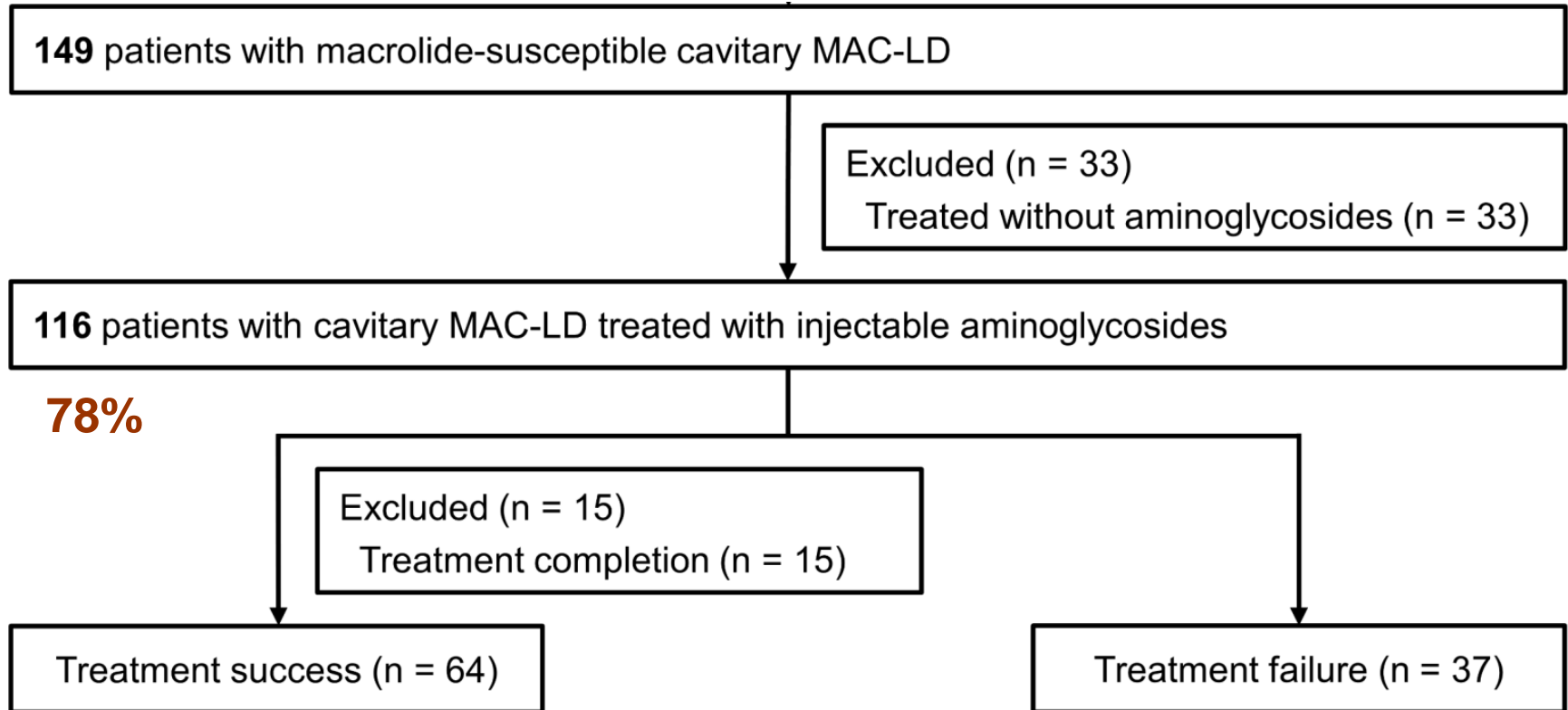
566 명 새로 진단되고 치료 시작한 MAC 폐질환 환자 (2002-2013)



	Fibrocavitary (123, 25%)	Cavitary NB (80, 17%)	Non-cavitary NB (278, 58%)	P value
Tx regimen daily intermittent	100% -	100% -	49% 51%	<0.001
Streptomycin duration	73% 4.0 mo	60% 3.2 mo	26% 3.0 mo	<0.001 0.004
Surgery	16%	6%	4%	0.510
Tx duration	24.1 mo	24.0 mo	19.7 mo	<0.001
Tx success	76%	78%	88%	0.003

MAC 폐질환 치료: 주사제 치료기간 (서울아산병원)

- 116명 공동이 있는 MAC 폐질환 환자 주사 치료
- SM 15 mg/kg (최대 1g/day), <60세 주 5회, ≥60세 주3회 근주



MAC 폐질환 치료: 주사제 치료기간 (서울아산병원)

치료성공 관련인자	치료성공 (n = 64)	치료실패 (n = 37)	단변량 분석	다변량 분석	
				aOR (95% CI)	P value
남성	36%	73%	<0.001	0.21 (0.08-0.54)	0.001
흡연	27%	57%	0.003	-	-
당뇨	5%	24%	0.008	0.21 (0.05-0.94)	0.041
FC form	28%	51%	0.020	-	-
주사제 ≥3개월	81%	62%	0.035	3.60 (1.25-10.39)	0.018

주사제 치료기간 (개월)	환자수	다변량 분석	
		aOR (95% CI)	P value
0-1.4	8	1.0 (ref)	-
1.5-2.9	18	3.79 (0.50-28.55)	0.195
3.0-4.4	28	10.56 (1.49-74.87)	0.018
4.5-5.9	18	24.53 (2.73-220.26)	0.004
6.0-7.4	14	15.48 (1.65-146.19)	0.016
7.5-30	15	1.52 (0.18-12.84)	0.700

치료실패 MAC 폐질환: Clofazimine (CFZ)

- National Jewish Health, Denver, 미국
- 112 명 NTM 폐질환, 폐외감염증 환자
 - 21% (24): CF
 - 78% (87): 이전 치료에 균음전 실패
 - MAC 37% (41), MAB 48% (54), 2 NTM species 14% (16)
- CFZ 치료기간: 중앙값 383 일 (범위 3-2,419일)
- 14%: 부작용으로 CFZ 중단
- 74 명 NTM 폐질환
 - 45%: 12개월 이내 가래 배양음전
 - (42% MAC, 50% MAB, 33% 2 NTM species)

치료실패 MAC 폐질환: AMK 흡입치료

저자 (년도)	환자	원인균	Macrolide 내성	배양음전	부작용
Olivier (2014)	20	MAC (5) MAB (15)	75%	25%	35%
Yagi (2017)	26	MAC (23) MAB (3)	39%	43%	8%
Jhun (2018)	77	MAC (20) MAB (48) MAC + MAB (9)	82%	18%	38%

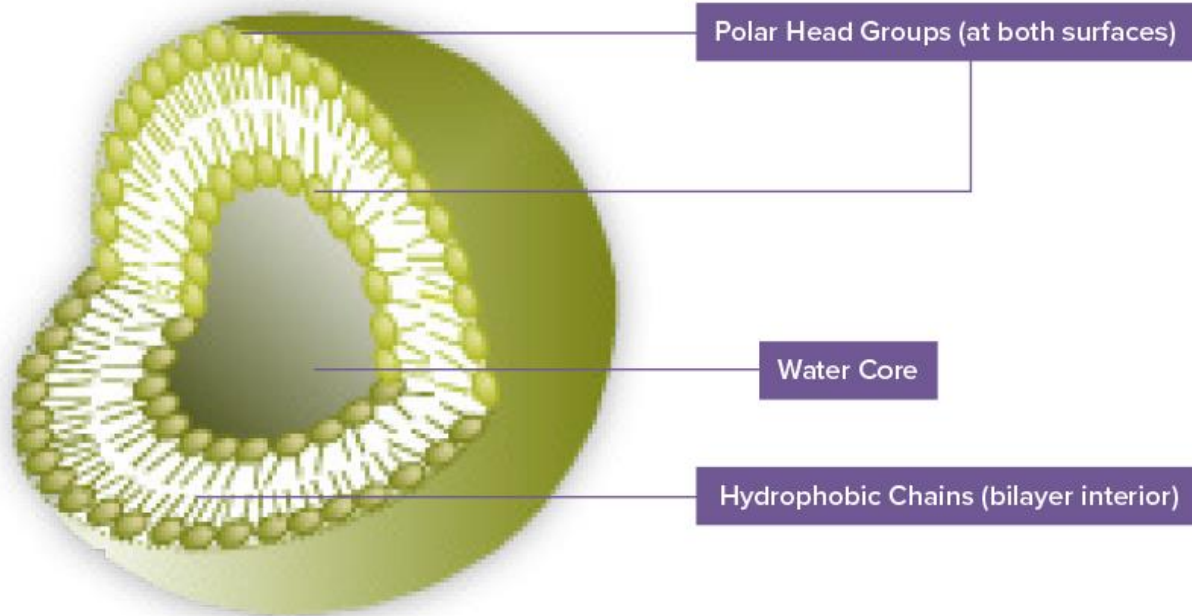
(Olivier KN, et al. Ann Am Thorac Soc 2014;11:30)

(Yagi K, et al. BMC Infect Dis 2017;17:558)

(Jhun BW, et al. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00011)

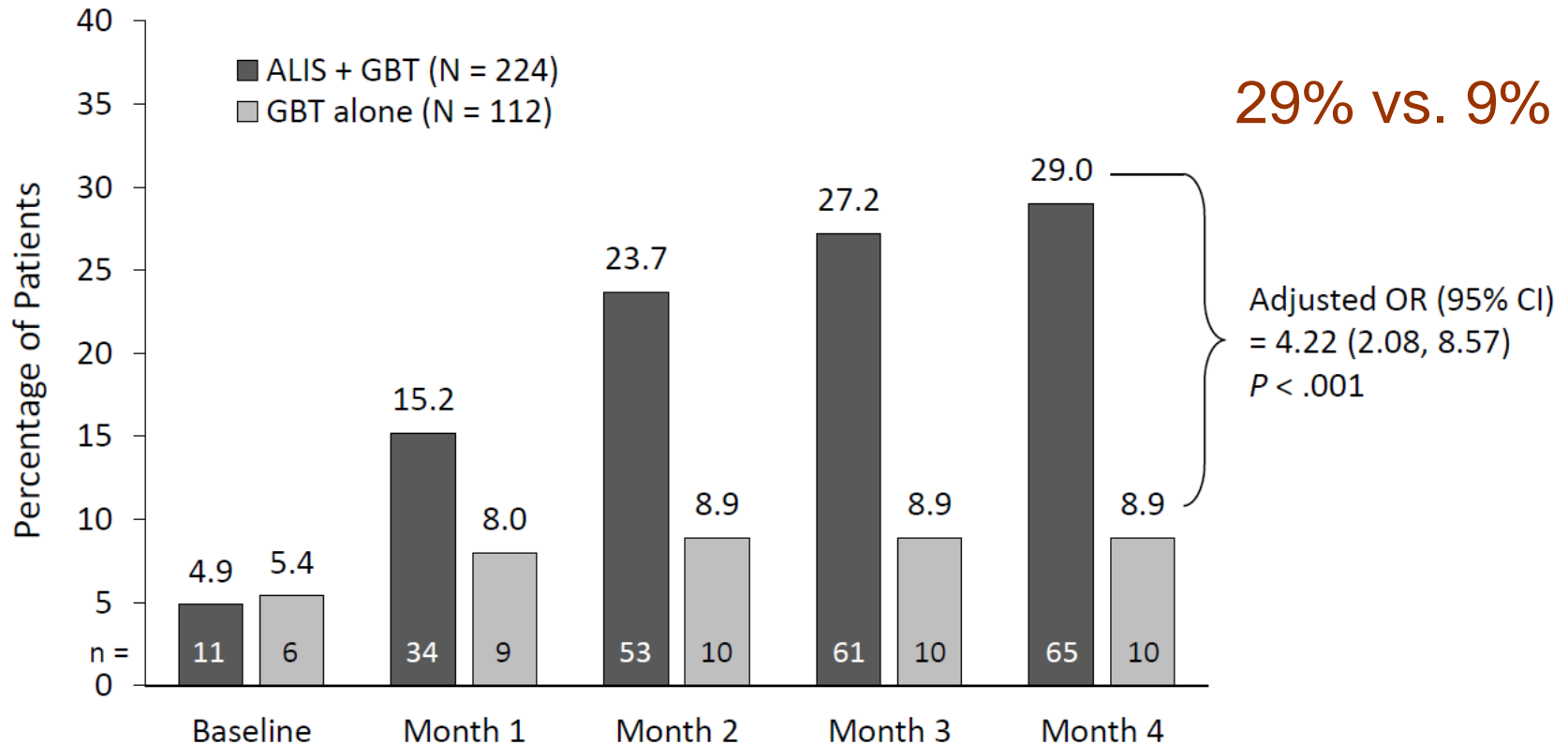
Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS)

Liposome



치료실패 MAC 폐질환: Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) 치료

sputum culture conversion by study month



(Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1559)

MDR-TB 치료: Delamanid

A Mycobacterial Growth Indicator Tube System

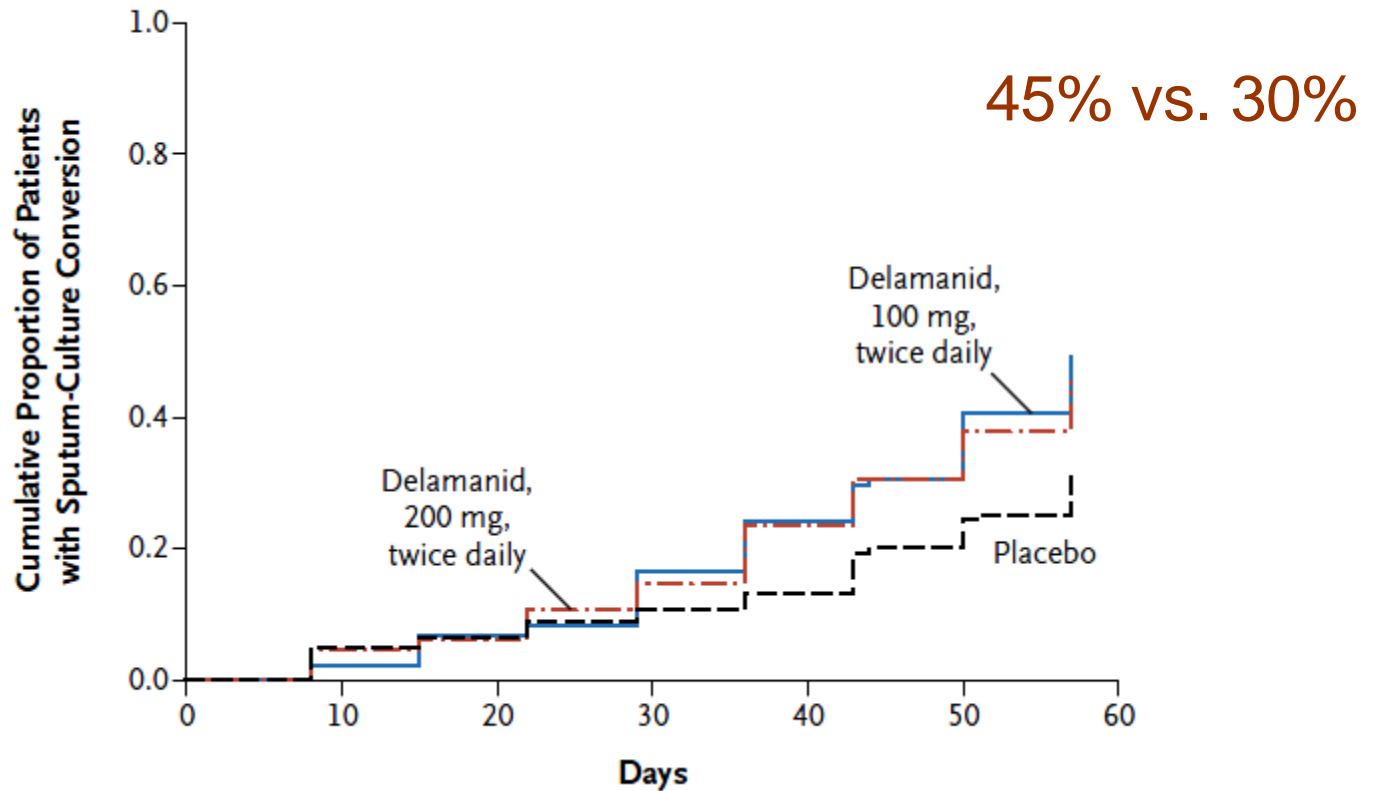
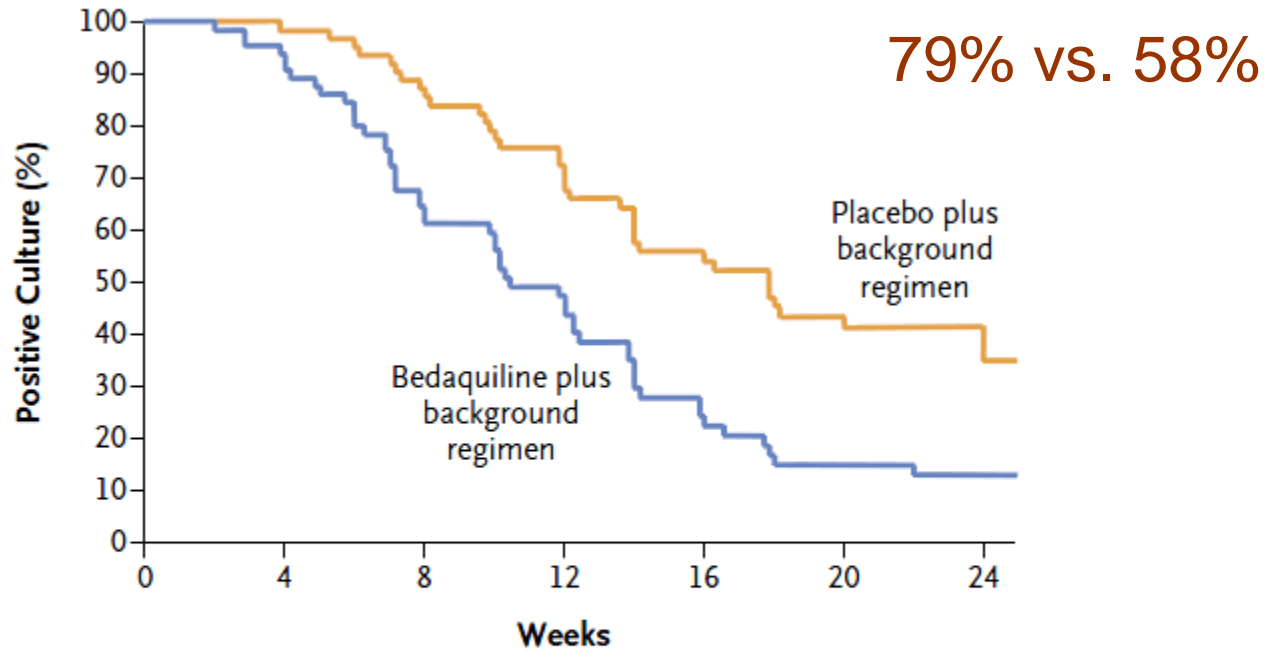


Figure 3. Survival Analysis of Days to Sputum-Culture Conversion, According to Culture Medium Type.

(Gler MT, et al. New Engl J Med 2012;366:2151)

MDR-TB 치료: Bedaquiline

Time to Culture Conversion



No. at Risk

Bedaquiline	58	37	25	12	7	3
Placebo	61	53	40	30	22	5

Figure 3. Time to Sputum-Culture Conversion in the Modified Intention-to-Treat Population.

(Diacon AH, et al. New Engl J Med 2014;371:723)

MAC 폐질환 치료 중 MAC 지속 배양: 새로운 감염

- 72 명 치료실패 환자 (12개월 치료 후 배양양성, 삼성서울병원)
- 치료기간 중앙값 32개월(IQR 24-41개월)
- **Macrolide 내성발생: 22% (16/72)**

Genotyping results	49 patients with paired isolates (200 isolates, 524 single colonies)		
	Persistence (n = 13, 27%)	Mixed infection (n = 12, 24%)	New infection (n = 24, 49%)
Follow-up CLR DST			
Susceptible	9 (69%)	7 (58%)	21 (88%)
Intermediate	1 (8%)	0	0
Resistant	3 (23%)	5 (42%)	3 (12%)

MAC 폐질환 15개월 치료 중 다시 NTM 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	동정	Other NTM
2015-09-08	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. avium	M. intracellulare
2015-09-15	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-09-15	2		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-10-15	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	M. avium	
2015-12-15	1				M31(sputum)		
2016-02-16	1				M31(sputum)		
2016-06-07	1				M31(sputum)		
2016-09-01	1				M31(sputum)		
2016-12-15	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2016-12-22	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-03-23	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-04-11	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-07-04	1		(+)	trace	M31(sputum)		

← MAC 폐질환
치료시작

MAC 폐질환 15개월 치료 중 다시 NTM 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	동정	Other NTM
2015-09-08	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. avium	M. intracellulare
2015-09-15	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-09-15	2		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-10-15	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	M. avium	
2015-12-15	1				M31(sputum)		
2016-02-16	1				M31(sputum)		
2016-06-07	1				M31(sputum)		
2016-09-01	1				M31(sputum)		
2016-12-15	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2016-12-22	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-03-23	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-04-11	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-07-04	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	

← **MAC 폐질환**
치료시작

MAC 폐질환 치료 중 *M. abscessus* 배양

- University of Texas Health Science Center, Texas, USA
- 180명 nodular bronchiectatic form의 MAC 폐질환 치료
→ 53명(29%): 치료 중 *M. abscessus* 1회 이상 배양
- 32명(60%): *M. abscessus* 폐질환 ATS 진단기준 불만족
- 21명(40%): *M. abscessus* 폐질환 ATS 진단기준 만족
→ 8/21(38%): 새로운 공동의 발생, 기존 공동 크기 증가
→ 11/21(52%): *M. abscessus* 폐질환 치료시작
- MAC 폐질환 치료 중 *M. abscessus* 분리된 경우
주의깊은 추적관찰 필요

MAC 폐질환 성공적인 치료종료 후 MAC 또는 다른 NTM 폐질환 재발(Recurrence)

저자, 년도	환자	Recurrence	원인균	Relapse	Reinfection (New infection)
Wallace (2014)	155	74 (48%)	MAC	25%	75%
Boyle (2016)	190	46 (25%)	MAC	54%	46%
Koh (2017)	402	118 (29%)	55% (same) 45% (different)*	26%	74%
Lee (2015)	158	50 (32%)	MAC	-	-

* *M. avium* → *M. intracellulare* or *M. avium* → *M. abscessus*, etc.

(Wallace RJ Jr, et al. Chest 2014;146:276)

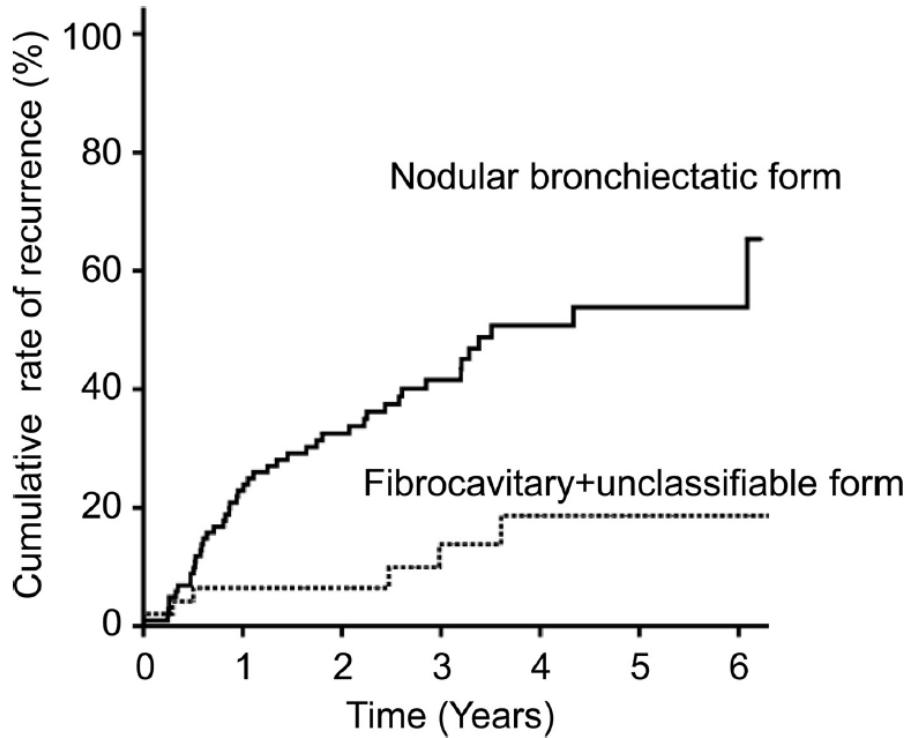
(Boyle DP, et al. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1956)

(Koh WJ, et al. Eur Respir J 2017;50:1602503)

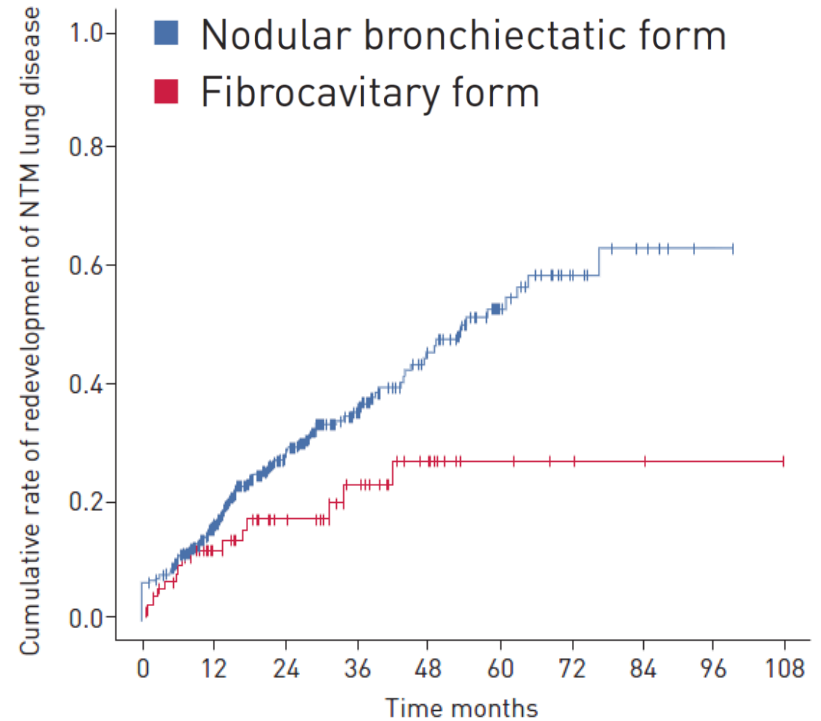
(Lee BY, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2972)

MAC 폐질환 치료종료 후 MAC 또는 다른 NTM 폐질환 재발(Recurrence)

서울아산병원



삼성서울병원



(Lee BY, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2972)
(Koh WJ, et al. Eur Respir J 2017;50:1602503)

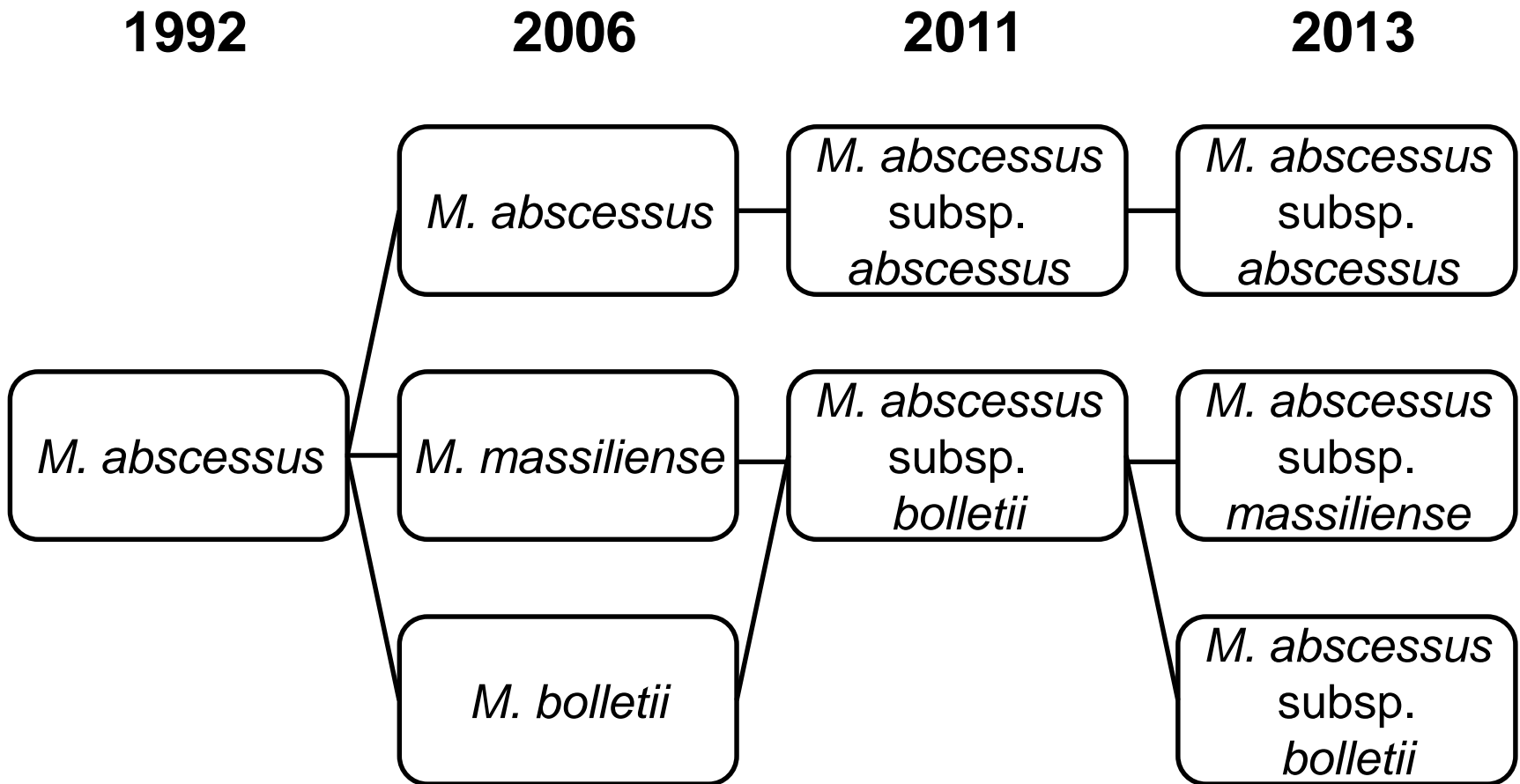
***M. abscessus* (MAB) 폐질환 치료**

M. abscessus 폐질환 치료 (미국 ATS/IDSA, 2007)

- Macrolide 항생제 단독치료
미생물학적 완치를 기대하기 힘들다
- 정주용 amikacin + 정주용 cefoxitin (imipenem) + 경구용 macrolide
2-4개월의 병합항생제 치료 (2-4주, 1997년 진료지침)
임상적, 미생물학적 호전
비용, 합병증 문제
- 억제요법
간헐적으로 정주용 항생제 또는 경구용 항생제 투여
- 병변이 국소적인 경우 폐절제술 시행
- 현재 사용 가능한 항생제로는 대부분의 환자에서 만성적(chronic)인 불치병(incurable disease)이다.

(Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367)

M. abscessus (MAB) 미생물명의 변화



(Lee MR. et al. Emerg Infect Dis 2015;21:1638)

M. abscessus, *M. massiliense*, *M. bolletii* 분포

Author (yr)	Country	No.	<i>M. abscessus</i>	<i>M. massiliense</i>	<i>M. bolletii</i>
Zelazny (2009)	USA	40	67.5%	27.5%	5%
van Ingen (2009)	Netherlands	39	64%	21%	15%
Roux (2009)	France	50	60%	22%	18%
Harada (2012)	Japan	102	71%	26%	3%
Yoshida (2013)	Japan	143	63%	35%	2%
Nakanaga (2014)	Japan	115	60%	37%	3%
Morimoto (2018)	Japan	121	56%	44%	0%
Tan (2018)	China	246	59%	41%	0%
Huang (2013)	Taiwan	79	43%	56%	1%
Kim (2008)	Korea	126	53%	45%	2%
Koh (2011)	Korea	158	44%	55%	1%
Lee (2014)	Korea	404	50%	49%	1%

(Koh WJ, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1141)
(Morimoto K, et al. Respir Med 2018;145:14)
(Tan Y, et al BMC Pulm Med 2018;18:168)

M. abscessus vs. *M. massiliense* 폐질환 치료성적 (대한민국)

	환자수	주사제 사용기간 (월)	치료기간 (월)	수술	치료성공
<i>M. abscessus</i>					
Koh (2011)	24	1	23.1	NA	25%
Lyu (2014)	26	7.4	16.3	31%	42%
Park (2017)	19	3.7	14.2	16%	26%
Koh (2017)	67	1	NA	13%	51%
<i>M. massiliense</i>					
Koh (2011)	33	1	21.6	NA	88%
Lyu (2014)	22	4.7	12.1	5%	96%
Park (2017)	17	1.6	20.3	12%	82%
Koh (2016)	43	0.5	15.2	7%	91%

(Koh WJ, et al. AJRCCM 2011;183:405)
 (Park J, et al. Clin Infect Dis 2017;64:301)
 (Koh WJ, et al. Chest 2016;150:1211)

(Lyu J, et al. Respir Med 2014;108:1706)
 (Koh WJ, et al. Clin Infect Dis 2017;64:309)

M. abscessus DST (결핵연구원) CLR 유도내성 (Inducible Resistance)

【검사명】 NTM 약제감수성검사(결핵연구원, 10종 이상) [BL4119] 【구분】 외래
 【처방일】 2015-03-12 【접수일】 2015-03-23 20:42 【보고일】 2015-04-10 15:22

【검체】 Sputum

- 검체접수일 : 2014. 11. 13

- 검체명 : M31 균주 (M. abscessus)

약제명	시험농도 (mcg/ml)	결 과 MIC(mcg/ml)	판 정
Amikacin	1~128	16	S
Cefoxitin	2~256	32	I
Ciprofloxacin	0.125~16	8	R
Clarithromycin	0.5~64	1, >64	IR
Doxycycline	0.25~32	>32	R
Imipenem	0.5~64	16	I
Moxifloxacin	0.125~16	8	R
Rifampin	0.125~16	>16	
TMP/SMZ	0.25/4.75 ~32/608	8/152	R
Tobramycin	0.25~32	16	
Ethambutol	0.25~32	>32	
Linezolid	2~64	32	R

[참고] MIC(Minimum Inhibitory Concentration)

S(Susceptible), I(Intermediate), R(Resistant), IR(Inducible resistant)

erm (erythromycin resistance methylase) Genes

- Macrolide와 세균의 23S ribosomal RNA 결합을 방해하여 유도내성(inducible resistance)을 유발
- *erm*(37) of *M. tuberculosis*
- *erm*(38) of *M. smegmatis*
- *erm*(39) of *M. fortuitum*
- *erm*(40) of *M. mageritense*
- *erm*(41) of *M. abscessus*

- *M. massiliense*는 *erm* gene 일부가 deletion되어 기능 소실 따라서 macrolide 유도내성이 발생하지 않음

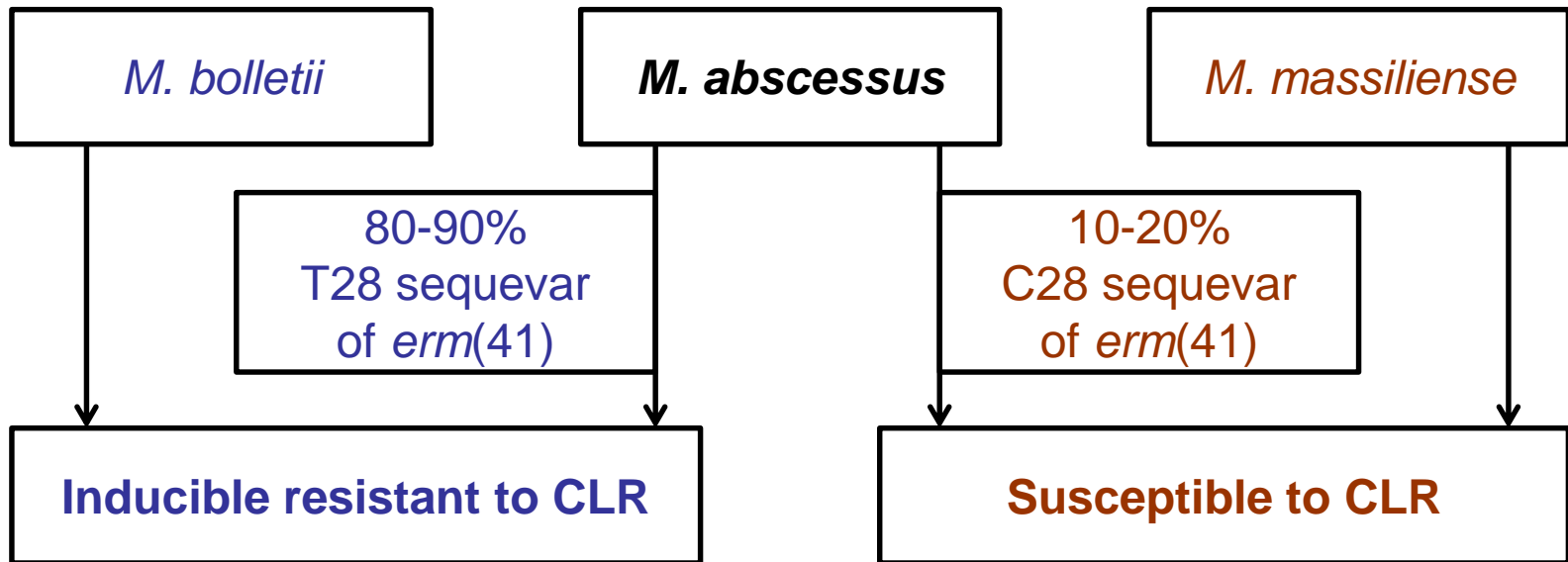
MAB 약제감수성검사 (영국 BTS, 2017)

MAB subspecies	CLR susceptibility days 3–5	CLR susceptibility day 14	Macrolide susceptibility phenotype	Genetic implication
<i>M. abscessus</i> <i>M. bolletii</i>	Susceptible	Resistant	Inducible macrolide resistance	functional <i>erm(41)</i> gene
<i>M. massiliense</i>	Susceptible	Susceptible	Macrolide susceptible	dysfunctional <i>erm(41)</i> gene
Any	Resistant	Resistant	High-level constitutive macrolide resistance	23S ribosomal RNA point mutation

(Haworth CS, et al. Thorax 2017;72(Suppl 2):ii1)

10-20% of *M. abscessus*: CLR 감수성

- 15-18% (Korea), 9-16% (Japan), 10-12% (China), 20% (Singapore), 7-18% (USA), 18% (France), 11% (Brazil), 15% (Australia) of *M. abscessus*
 - point mutation of *erm(41)* (28 T to C, C28 sequevar)
 - nonfunctional *erm(41)* gene → susceptible to CLR



(Lee SH, et al. J Clin Lab Anal 2014;28:409)
(Cho EH, et al. DMID 2018, Epub ahead of print)
(Yoshida S, et al. IJTL 2018;22:413)
(Nie W, et al. Int J Infect Dis 2014;25:170)
(Chew KL, et al. J Med Microbiol 2017;66:1443)
(Shallom SJ, et al. JCM 2015;53:3430)
(Carvalho NFG, et al. JAC 2018;73:862)

(Koh WJ, et al. Clin Infect Dis 2017;64:309)
(Yoshida S, et al. IJAA 2013;42:226)
(Morimoto K, et al. Respir Med 2018;145:14)
(Li B, et al. Front Microbiol 2017;8:1739)
(Brown-Elliott BA, et al. JCM 2015;53:1211)
(Mougari F, et al. JAC 2016;71:2208)
(Chua KY, et al. Pathology 2015;47:678)

MAB 폐질환 (영국 BTS, 2017) CLR 감수성 또는 CLR 유도내성인 경우

Initial phase: ≥1 개월 (CLR 유도내성인 경우 3-6 개월 고려)

IV AMK 15 mg/kg 매일 또는 주3회 &
IV tigecycline 50 mg 하루 2회 &
where tolerated IV imipenem 1 g 하루 2회 &
where tolerated CLR 500 mg 하루 2회 또는 AZM 250-500 mg 매일

Continuation phase:

AMK 흡입치료 &
CLR 500 mg 매일 2회 또는 AZM 250-500 mg 매일 &
아래 항생제 중 1-3개 선택 (DST 결과와 환자의 견딜 수 고려)
clofazimine 50-100 mg 매일
linezolid 600 mg 매일 또는 하루 2회
minocycline 100 mg 하루 2회
moxifloxacin 400 mg 매일
co-trimoxazole 960 mg 하루 2회

MAB 감염증 치료: IV Tigecycline

- The University of Texas Health Science Center, 미국
- 52 명 환자, 여성 39 (75%), 평균연령 38세
- MAB (73%), *M. chelonae* (17%), MAB/*M. chelonae* (10%)
- 50%: 100 mg 매일
vs. 50%: 25 mg 하루 2회, 50 mg 하루 1회 (위장장애)
- 구역 64%, 구토 35%, 설사 23%, 식욕부진 21%
- 폐질환 (69%, 36/52), 21명 CF 환자 포함

Tigecycline 치료기간

< 1 개월 (n = 10, 28%): 중앙값 13.5 일

≥ 1 개월 (n = 26, 72%): 중앙값 161 일

임상적 호전 44%, 실패 31%, 판정불가 25%

MAB 약제감수성검사 (삼성서울병원)

277 *M. abscessus*, 269 *M. massiliense* 임상균주 (2011-2016)

	<i>M. abscessus</i>			<i>M. massiliense</i>		
	S	I	R	S	I	R
Amikacin	74.7%	20.6%	4.7%	77.3%	16.7%	5.9%
Cefoxitin	25.6%	61.0%	13.4%	21.9%	71.0%	7.1%
Imipenem	21.7%	54.2%	24.2%	19.7%	59.1%	21.2%
Clarithromycin (D3)	83.8%	4.0%	12.3%	92.6%	1.1%	6.3%
Clarithromycin (D14)	15.2%	0.7%	84.1%	92.6%	1.1%	6.3%
Moxifloxacin	1.8%	7.9%	90.3%	4.5%	12.3%	83.3%
Doxycycline	1.4%	0.7%	97.8%	0.4%	1.5%	98.1%
TMP/SMX	8.2%	-	91.8%	11.3%	-	88.7%
Linezolid	62.1%	28.7%	9.2%	72.3%	19.5%	8.2%

TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole

(Cho EH, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2019;93:107)

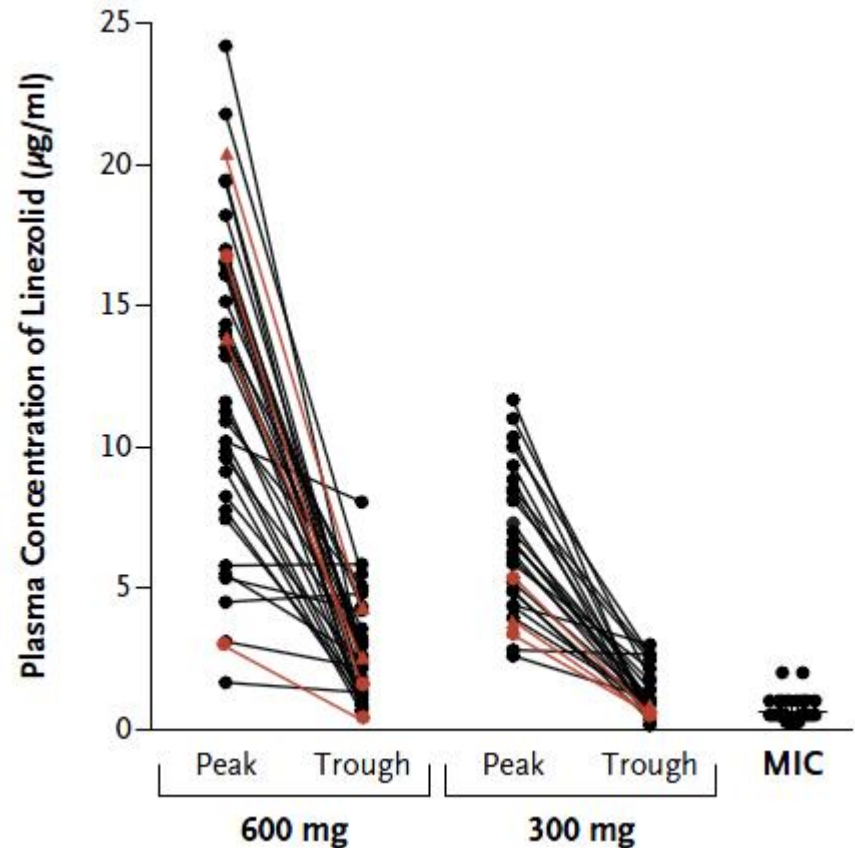
MAB 약제감수성검사 (CLSI, 2018)

	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Amikacin (IV)	≤ 16	32	≥ 64
Imipenem	≤ 4	8-16	≥ 32
Cefoxitin	≤ 16	32-64	≥ 128
Tigecycline	-	-	-
Clarithromycin	≤ 2	4	≥ 8
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Doxycycline	≤ 1	2-4	≥ 8
TMP/SMX	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/76$
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32

(Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines, 2018)

XDR-TB: LZD 치료

- 국립마산병원
- 41명 XDR-TB 환자
- 1번째 무작위 배정
600 mg 바로 시작
vs. 2개월 후 시작
- 2번째 무작위 배정
도말음전 또는 4개월 후
600 mg/day 지속
vs. 300 mg/day 감량



(Lee M, et al. N Engl J Med 2012;367:1508)

NTM 폐질환 수술치료성적

	Pts	Predominat species	Sputum culture conversion (%)	Relapse (%)	Mortality/ Morbidity (%)	
Pomerantz, 1996	13	MAC (12)	100	8	0	8
Ono, 1997	8	MAC (8)	100	13	0	0
Shiraishi, 1998	33	MAC (33)	94	6	0	15
Nelson, 1998	28	MAC (28)	79	4	7	29
Shiraishi, 2002	21	MAC (21)	100	10	0	29
Shiraishi, 2004	11	MAC (10), MABC (1)	100	9	18	36
Sherwood, 2005	26	MAC (15), MABC (1)	82	0	23	46
Watanabe, 2006	22	MAC (22)	100	5	0	5
Koh, 2008	23	MAC (10), MABC (12)	91	0	4	35
Mitchell, 2008	236	MAC (189), MABC (32)	NA	NA	3	12
van Ingen, 2010	8	MAC (7)	88	0	13	50
Yu, 2011	134	MAC (118), MABC (14)	84	7	0	7
Jarand, 2011	24	MABC (24)	57	NA	17	25
Mitchell, 2012	171	MAC (147), MABC (36)	NA	NA	0	9
Shiraishi, 2013	60	MAC (55), MABC (3)	100	3	0	12
Kang, 2015	70	MAC (45), MABC (23)	81	0	1	20
Asakura, 2017	125	MAC (110), Others (15)	91	17	3	22

(Kang HK, et al. BMC Infect Dis 2015;15:76)

(Asakura T, et al. Clin Infect Dis 2017;65:244)

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법

- Use bacteriologic filters (pore size ≤ 0.45 μm) on taps and showerheads
- Disinfect showerhead by submerging in household bleach for 30 minutes
- Use showerhead with large holes (> 1 mm) to reduce mist formation
- Reduce aerosol exposures in bathrooms (fan and windows)
- Get rid of any and all humidifiers
- For drinking and cooking, boiling for 10 minutes kills NTM
- Avoid dust inhalation when gardening; moisten garden and potting soils

(Falkinham JO 3rd. Ann Am Thorac Soc 2013;10:378)

(Falkinham JO 3rd. Clin Chest Med 2015;36:35)

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법 : 환자 안내문 (1)

- 욕실 또는 기타 샤워/사우나 시설의 적절한 환기 NTM 감염에 취약한 기본적 조건들을 가지고 있을 경우, 샤워 대신 욕조에서 목욕을 하는 것이 더 바람직한지에 대해 의사와 상의하십시오.
- NTM 번식지가 되는 생물막을 제거하기 위해 샤워꼭지를 정기적으로 청소하시기 바랍니다. 가능한 샤워꼭지를 탈착, 분해한 후 비눗물로 문지르셔야 합니다. 청소 후에는, 칼슘 제거를 위해 식초에 담그십시오.
- 온수 속 NTM의 제거를 위해 가정용 온수기의 온도를 섭씨 55도(화씨 131도)로 올려주세요.

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법 : 환자 안내문 (2)

- 가습기는 조심해서 사용해주시기 바랍니다. 가능한 한 초음파 가습기 사용은 피하시고, 가습기 물통은 자주 청소해 주십시오. 가습기 물통은 희석하지 않은 표백제에 30분 정도 담그시고, 구석구석 깨끗이 헹구셔야 합니다. 가습기를 채울 때에는, 물을 10분 정도 끓여 NTM 을 제거하셔야 합니다. 가습기에 물을 붓기 전에 가열된 물이 약간 식을 때까지 기다리십시오.
- 화분용 영양토나 정원에서 일할 때는 먼지 입자 흡입을 방지하기 위해 비싸지 않은 마스크를 착용하시고, 흙에 물을 뿌려 공기에 날라다니는 입자들의 숫자를 줄이십시오.
- 위-식도역류질환(GERD)을 줄이기 위한 단계를 밟으십시오. 이를 초래하는 음식 섭취를 줄이고 사례를 일으키는 취약한 자세를 취하지 않도록 하십시오.

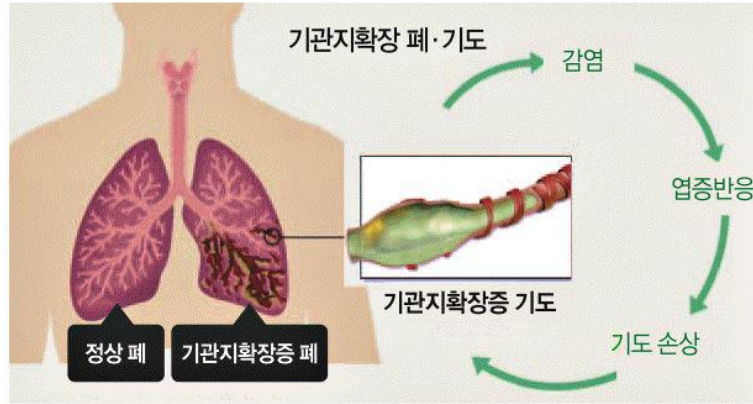
“만성 폐질환자, 반년에 한번 샤워기 헤드 갈아주세요”

고원중 삼성서울병원 교수팀 분석
‘비결핵 항산균’ 득실...폐렴 유발
가습기·대중탕 온탕도 피해야

“기관지확장증 등이 있는 만성 폐질환자라면 가습기를 사용하지 말고 샤워기 헤드는 6개월~1년에 한 번 새 것으로 교체하는 게 좋습니다. 대중목욕탕의 온탕에 오래 앉아 있는 것도 피해야 합니다.”

고원중 삼성서울병원 호흡기내과 교수는 “하천·수돗물·토양 등 자연환경에 널리 분포하며 온수 샤워 때 발생하는 수증기에도 섞여 있어 누구나 매일 노출되는 ‘비결핵 항산균(抗酸菌·acid-fast bacteria)’ 감염은 기관지확장증·만성폐쇄성폐질환(COPD) 등 만성 폐질환을 앓는 환자에게 급성 폐렴 등을 일으켜 치명적일 수도 있다”며 이같이 조언했다.

샤워기를 오래 쓰다 보면 내부에 많은 ‘때’가 끼어 있는데 여기서 사는 비결핵 항산균들이 온수를 틀 때 수증기 형태로 함께 뿜어져 나와 기관지를 감염시키기 때문이다. 가습기도 비슷한 방식으로 수증기를 통해 항산균을 퍼뜨릴 수 있다. 건강한 사람에겐 문제가 되지 않지만 만성 폐질환자에게엔 급성 폐질환 등을 일으킬 수 있고 경과를 예측하기 힘들 때가 많아 주의해야 한다. 정수처리 과정 중



로 밖으로 배출한다. 하지만 감염 등으로 섬모들이 손상돼 점액이 잘 배출되지 않으면 세균이 번식해 만성적인 염증이 생기고 결국 기관지가 영구적으로 늘어난다. 기관지확장증인데 잦은 감기·독감이나 결핵·세균성 폐렴, 면역력 약화, 암모니아 등 독성물질 노출에 따른 염증·협착·괴사로 기관지 기능이 떨어지고 비대해져 반복적인 기침, 질거나 피가 섞인 가래가 생긴다. 증상 부위가 광범위하거나 COPD를 동반한 경우 호흡곤란·천명음(쌩쌩거림)이 발생할 수 있다. 2017년 기관지확장증으로 건강보험 진료료 받은 사람은 약 7만5,600명, 결핵 환자는 3만6,000여명에 이른다.

항산균은 세포벽에 지질이 많아 일반적인 염색액으로 쉽게 염색되지 않지만 일단 염색되면 알코올·염산 등을 처리해

각각인 경우가 흔하다. 그래서 결핵보다 치료가 훨씬 어렵고 치료기간도 1년 반~2년은 걸린다. 그러나 병원성이 낮으며 사람을 통해 전염되지 않아 큰 주목을 받지 못해왔다.

고 교수는 “비결핵 항산균은 균을 배양해 현미경으로 검사해도 결핵균과 구분이 안 되고 흉부 X-선 검사나 컴퓨터 단층촬영(CT)을 해도 결핵과 비슷해 결핵으로 오전되는 경우가 적지 않다”며 “둘을 구분하려면 반드시 유전자 검사를 해야 한다”고 말했다.

그래서 과거에는 결핵이 아닌 비결핵 항산균 감염증으로 확진되기까지 1년 이상 걸리는 경우도 적지 않았다. 최근에도 유전자 검사를 하지 않은 채 결핵 약부터 쓰다가 듣지 않아 1~5개월 지나서 제대로 진단 받는 경우도 종종 있다.

양까지 마친 49명으로부터 배양된 500개 이상의 비결핵 항산균 유전자를 분석했더니 73%(36명)는 유전자 특징이 전혀 다른 새 균에 감염돼 있었다. 이들은 평균 32개월가량 치료를 받았지만 균은 제거되지 않았다. 49명 중 49%(24명)는 완전히 다른 균만 가지고 있었고 24%(12명)는 기존 균과 다른 균이 뒤섞여 있었다. 기존 감염균을 보유하고 있으면서 내성을 보인 환자는 27%(13명)에 그쳤다. 새로운 항생제나 복합 항생제 치료가 필요한 환자가 많다는 얘기가. 치료를 시작한 뒤 새로운 비결핵 항산균에 감염되는 데는 평균 12개월이 걸렸다. 25%는 6개월을 넘기지 않았다.

고 교수는 “우리나라는 아직 기초 연구도 부족한 만큼 일상 환경에 얼마나 퍼져 있는지 정확한 실태조사부터 서둘러야

NTM 폐질환의 진단과 치료

- 폐결핵과의 감별이 중요
- NTM 폐질환 원인균의 정확한 진단이 중요
- MAC 폐질환의 치료: 권장되는 약제와 용량, 용법 처방
표준치료에 실패한 환자의 치료?
- *M. abscessus*와 *M. massiliense* 폐질환의 치료
치료약제와 기간?
- NTM 폐질환 진단 후 NTM 노출을 줄이려는 노력 필요
- 2019년 미국/유럽의 새로운 진료지침 발표 예정
- NTM 폐질환 치료는 어렵습니다.
MDR/XDR-TB 치료보다 훨씬 더 어렵다고들 합니다.