

종 설(Review)

비결핵 항산균 폐질환의 진단과 치료

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과

고원중·권오정

Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease

Won-Jung Koh, M.D. and O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

As the prevalence of tuberculosis declines, the proportion of mycobacterial lung disease due to nontuberculous mycobacteria (NTM) is increasing worldwide. In Korea, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* account for most of the pathogens encountered, whilst *Mycobacterium kansasii* is a relatively uncommon cause of NTM lung diseases. When NTM lung disease occurs, it is likely to present in one of two forms: apical fibrocavitary disease often affecting older male smokers with previous tuberculosis or chronic obstructive pulmonary disease; nodular bronchiectasis classically occurring in middle-aged or older woman who never smoked and present with cough. Because its clinical features are frequently indistinguishable from those of pulmonary tuberculosis and NTMs are ubiquitous in the environment, the isolation and identification of causative organisms are mandatory for diagnosis, and some specific diagnostic criteria have been proposed. Treatment of disease depends on the infecting species, extent and form of disease, and overall condition of the patient, but decisions concerning the institution of treatment are never easy. Treatment requires the use of multiple drugs for 18 to 24 months. Thus, treatment is expensive, often has significant side effects, and is frequently not curative. Surgery for localized disease may be useful for those species expected to be refractory to medical therapy. Observation without treatment may be appropriate for some patients with slowly progressive disease that is expected to be particularly difficult to treat. (Korean J Med 74:120-131, 2008)

Key Words : Atypical mycobacteria; *Mycobacterium avium* complex; *Mycobacterium avium-intracellulare* infection

서 론

비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균과 나병균을 제외한 항산균을 말한다. NTM은 현재까지 100여종 가까운 균종이 알려져 있으며 계속 새로운 균종이 밝혀지고 있다. NTM으로 인한 질환은 (1) 폐질환, (2) 림프절염 (3) 피부, 연조직, 골감염증 (4) 파종성 질환(disseminated disease) 등 네가지 특징적인 임상 증후군으로 분류된

다¹⁾. 이 중 폐질환은 NTM으로 인한 질환의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이며, 국내에서도 최근 임상 검체에서 NTM이 분리되는 빈도와 NTM 폐질환으로 진단, 치료받는 환자들이 증가하고 있다²⁾. 이를 반영하여 대한결핵 및 호흡기학회에서는 2005년 하반기 NTM 폐질환에 대한 진료지침을 발표한 바 있다³⁾. 본 종설에서는 NTM 폐질환의 임상양상과 치료에 대해서 살펴보고자 한다.

*This work was supported by the SRC/ERC program of MOST/KOSEF (R11-2002-103).

역 학

대부분의 NTM은 자연수와 토양 등 자연환경에 널리 분포하고 있으며, 병원성이 낮은 균이다. 사람과 사람 사이의 전염은 없으며, 따라서 NTM에 감염된 환자를 격리할 필요는 없다. NTM 폐질환은 주위 환경에 존재하는 균이 공기를 통해 호흡기에 감염되어 발생하며, 소아에서 주로 발생하는 NTM 림프절염과 에이즈 환자에서 발생하는 파종성 질환은 경구를 통한 오염된 물의 섭취가 질병 발생에 중요한 것으로 여겨지고 있다^{1, 4)}.

NTM 폐질환의 발생률과 유병률은 정확히 알려져 있지 않다. 결핵과 달리 NTM 폐질환은 보건당국에 신고하고 관리하는 질병이 아니기 때문에 정확한 규모를 파악하기 힘들다. 미국에서는 1980년대 초반까지는 검사실에서 배양되는 마이코박테리아 중 NTM이 차지하는 비율이 30% 정도이다가 최근에는 50% 이상으로 증가하여 결핵균보다 분리되는 빈도가 더 높아졌다. 우리나라에서는 1980년대 초까지만 하더라도 임상 검체에서 분리되는 마이코박테리아의 97~98% 이상이 결핵균이었지만, 1990년대 이후 NTM이 분리되는 비율이 증가하여, 일부 병원에서는 임상 검체에서 분리되는 마이코박테리아 중 NTM이 차지하는 비율이 20~30%에 이르고 있다^{5, 6)}.

NTM 폐질환을 일으키는 원인균의 분포는 국가에 따라 그리고 국가 내에서도 지역에 따라 다양하다. 미국과 일본에서 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균은 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)로 60~80%를 차지하며, *Mycobacterium kansasii*가 두 번째로 흔한 원인균으로 15~20%를 차지한다. *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* 등 신속 성장균은 폐질환 원인균의 5% 미만을 차지하는 상대적으로 드문 원인균이다^{7, 8)}.

국내에서는 1981년 MAC 폐질환 증례가 처음으로 보고⁹⁾된 이후 1990년대 다양한 원인균에 의한 NTM 폐질환 환자들의 임상상이 보고되었다¹⁰⁻¹²⁾. NTM 폐질환의 국내 역학자료는 2000년 이후 많이 발표되었는데 현재까지 국내 연구결과를 종합하면 우리나라에서도 NTM 폐질환의 원인균으로 가장 흔한 균은 MAC로 50~60%를 차지하며, *M. avium*보다 *M. intracellulare*가 더 흔하다^{6, 13-16)}. NTM 폐질환의 역학적인 측면에서 큰 특징은 외국에서 상대적으로 드문 원인균인 신속 성장균 특히, *M. abscessus*가 국내에서는 두 번째로 흔한 원인균으로 20~30% 내외를 차지한다는 사실이다^{6, 13-16)}. 미국과 일본에서 두 번째로 흔한 *M. kansasii* 폐질환은 국내에

서는 상대적으로 발생이 드물다고 알려졌으나¹⁷⁾, 최근에는 진단되는 환자수가 점차 증가하고 있다¹⁸⁾.

임상상과 진단기준

자연계에 감염보유숙주가 없는 결핵균과 달리 NTM은 토양과 자연수 등 자연환경에 정상적으로 널리 분포하고 있다. 따라서 객담과 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었다고 해서 이것이 NTM 폐질환의 증거라고 할 수 없다. 임상 검체에서 NTM이 분리되었을 때 이 환자가 임상적 의의가 있는 감염증을 가지고 있는 비율은 연구에 사용한 진단기준 그리고 국가에 따라 차이를 보인다. 미국과 캐나다, 서유럽에서는 NTM이 분리된 환자 중 약 40~50%가 NTM 질환을 가진 것으로 보고되었으며⁷⁾, 국내연구에서는 이 비율이 다소 낮아 객담에서 NTM이 분리된 환자 중 10~25%가 NTM 폐질환을 가지고 있다고 알려지고 있다^{6, 13)}. 또한 균종에 따라 질환을 일으키는 발병력(virulence, pathogenic potential)이 달라, *M. kansasii*, MAC, *M. abscessus* 등은 상대적으로 발병력이 크고, *M. fortuitum*은 상대적으로 발병력이 낮다¹³⁾. *Mycobacterium gordonae*는 대표적인 검사실내 오염균으로 간주되고 있다. 이는 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때, NTM이 분리되었다는 사실 자체보다는 정확한 균 동정이 더욱 중요하다는 것을 의미한다.

결국 객담 등 호흡기 검체에서 NTM이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 병원균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. 1997년 미국흉부학회(American Thoracic Society)는 NTM 폐질환의 진단기준을 제시하였으며, 이 기준이 최근까지 가장 널리 사용되어 왔다¹⁹⁾. 이 기준은 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 흉부엑스레이에서 침윤성, 결절성 또는 공동성 병변이 있거나 고해상도 전산화단층촬영에서 다병소의 기관지확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절을 가진 환자에 적용된다. 그리고 미생물학적으로 첫째, 최근 12개월 동안 3회의 객담 혹은 기관지 세척액 검사를 시행하였을 때 도말이 모두 음성인 경우는 3회 모두 동일한 균이 배양되어야 하고, 도말 양성인 경우에는 2회 동일한 균이 배양되어야 한다. 둘째, 객담 검사에서 균이 발견되지 않아 기관지내시경을 통해 얻은 기관지 세척액을 검사한 경우에는 2+ 이상의 도말 양성이면 배양이 양성이거나 또는 2+ 이상의 배양양성을 보여야 한다. 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종 등 마이코박테

리아 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다. 2007년 미국흉부학회와 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America)는 NTM 폐질환의 진단기준을 개정하여 발표하였다¹⁾. 개정된 기준은 과거 미생물학적 기준을 다소 완화하였다. 개정된 기준 역시 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 흉부엑스레이에서 결절성 또는 공동성 병변이 있거나 고해상도 전산화단층촬영에서 다병소의 기관지확장증 혹은 이에 동반된 다발성 소결절을 가진 환자에 적용된다. 미생물학적으로 도말 결과와는 상관없이 첫째, 최소한 2회 객담 검사에서 배양 양성을 보이거나 둘째, 최소한 기관지 세척액 1회에서 배양 양성인 경우 그리고 셋째, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사에서 육아종 등 마이코박테리아 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다(표 1).

NTM 폐질환은 방사선학적 이상소견의 변화속도가 매우 느리다. 따라서 객담에서 NTM이 분리되었을 때 그 임상적 의의를 평가할 때 충분한 추적관찰기간이 매우 중요하다. 수개월 간격을 두고 얻은 방사선촬영소견이 변화가 없다고 하여 NTM 폐질환이 아니라고 할 수는 없다. NTM 폐질환의 진단이 지연되는 경우는 흔히 발생하며, 방사선학적 소견의 변화가 수년이 지난 후에 발견되는 경우도 많다. 폐조직 검사를 시행하지 않는 상황에서 객담에서 분리된 NTM의 임상적 의의를 정확히 평가하기 위해서는 수년 이상의 임상적, 방사선학적, 미생물학적 추적관찰이 필요할 수도 있다. 이는 특히 발병력이 상대적으로 큰 *M. kansasii*, MAC, *M. abscessus* 등이 분리되었을 때 더욱 그러하다¹⁾.

도말, 배양과 균동정검사

결핵균을 발견하기 위해 사용하는 항산균 도말 검사와 배양검사는 대부분의 NTM에 그대로 적용할 수 있다.

항산균 도말 검사에서 현미경으로 관찰된 NTM의 모양은 결핵균과 구별이 되지 않는다. 미국에서는 항산균 도말 양성 객담의 30~50%까지 NTM이 분리되고 있다. 때문에 NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 미국에서는 객담 항산균 도말 검사에서 양성을 보인 경우에는 결핵균에 대한 핵산증폭검사를 시행하여 이 검사에서 양성을 보일 때는 폐결핵으로 잠정진단하고, 음성을 보일 때는 NTM에 감염된 것으로 잠정진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다^{20, 21)}. 국내에서도 최근에는 항산균 도말

양성 객담의 5~10%에서 결핵균이 아닌 NTM이 분리되고 있어, 항산균 도말 양성 환자에서 폐결핵이 아닌 NTM 폐질환의 가능성을 고려해야 하게 되었다.

NTM의 배양도 결핵균 배양과 크게 다르지 않다. 국내에서는 3% Ogawa 고체배지를 가장 많이 사용하고 있다. 액체배지는 BACTEC 960 System (BD)과 BacT/ALERT 3D System (bioMerieux) 등이 있다. 미국에서는 임상 검체를 고체배지와 액체배지 모두에서 배양하도록 하고 있다²⁰⁾. 액체배지는 고체배지에 비해 배양까지의 시간을 단축하고, 더 많은 종류의 NTM을 분리할 수 있다. 하지만 우리나라에서는 아직까지 많은 검사실에서 고체배지만을 사용하고 있는 실정이다²²⁾.

항산균이 배양되면 배양된 균이 결핵균인지 NTM인지를 구별해야 한다. 우선 결핵균에 반응을 보이는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이나 다른 분자생물학적 방법을 사용하여 결핵균으로 확인되면 균 동정은 종료된다. 결핵균에 반응을 보이지 않는 나머지 NTM은 전통적으로 색소침착, 성장속도, 생화학적 검사에 대한 반응에 따라 균 동정을 해왔다. 전통적인 생화학적 검사는 수 주 이상의 시간이 소요되기 때문에 최근에는 DNA 표지자, 고압력 액체 크로마토그래피, *rpoB*, *hsp65* 유전자를 목표로 한 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성(restriction fragment length polymorphism analysis) 등을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있다.

Mycobacterium avium-intracellulare complex 폐질환

MAC는 전세계적으로 NTM 폐질환의 가장 흔한 원인균이다. *M. avium*과 *M. intracellulare* 두 가지 균종이 MAC에 속한다. 후천성 면역결핍증 환자에서 MAC 감염증은 주로 파종성 질환으로 발생하며 원인균으로 *M. avium*이 90% 이상을 차지하지만, 면역저하가 없는 환자에서는 주로 폐질환이 발생하며 70% 이상의 원인균이 *M. intracellulare*이다. 하지만 이 두 균종은 치료나 예후의 측면에서 차이가 없기 때문에 현재까지는 MAC로 통칭하고 있다.

MAC 폐질환의 증상과 징후는 비특이적인 경우가 많다. 또한 질환의 경과를 예측하기 힘들다. 일부 환자에서는 병의 진행경과가 빠르고, 일부 환자에서는 수년 동안 임상적으로 방사선학적으로 비교적 안정된 상태를 유지하기도 한다. 이러한 차이는 MAC 폐질환이 두 가지 서로 다른 임상적 형태로 나타나기 때문이다^{1, 19)}.

MAC 폐질환은 “상엽 공동형(apical fibrocavitary form)”과

Table 1. Criteria for the diagnosis of nontuberculous mycobacterial lung disease (American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, 2007)¹⁾

Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph or a high-resolution computed tomography scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules
and
2. Appropriate exclusion of other diagnoses

Microbiologic

1. Positive culture results from at least two expectorated sputum samples. If the results from (1) are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures
or
2. Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage
or
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM
4. Expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination
5. Patients who are suspected of having NTM lung disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded
6. Making the diagnosis of NTM lung disease does not, *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients

AFB, acid-fast bacilli; NTM, nontuberculous mycobacteria

“결절 기관지확장증형(nodular bronchiectatic form)”이라는 서로 다른 두 가지 임상상을 갖는다^{1, 19)}. 상엽 공동형은 과거부터 가장 잘 알려져 왔던 질환으로 주로 오랜 기간의 흡연력과 음주력이 있는 중년 이상의 남성에서 발생하고, 만성폐쇄성폐질환, 기존의 폐결핵 등 기저질환을 대부분 갖고 있다. 단순흉부방사선촬영에서는 상엽의 공동이 관찰되는데 폐결핵과 매우 유사한 형태를 갖는다(그림 1). 림프절 비대와 흉수는 드물다. 이러한 형태의 MAC 폐질환은 치료를 하지 않으면 1~2년 이내에 광범위한 폐 실질의 파괴와 사망으로 진행한다.

MAC 폐질환의 두 번째 형태는 결절 기관지확장증형으로 이는 1980년대 후반에서야 알려진 질병이다²³⁾. 이는 중년 이상의 비흡연자 여성에서 호발하며, 특징적으로 기저질환이 발견되지 않는다. 단순흉부방사선촬영에서 상엽의 공동은 관찰되지 않고, 주로 우중엽과 좌상엽의 설상엽(lingular segment)를 침범하며 폐 양측 하부에 결절과 침윤을 보인다(그림 2). 과거에는 이 질환을 MAC 폐질환이라고 생각하지 않았고, 기관지확장증이 있는 환자에서 MAC가 집락균으로 존재한다고 이해하였다. 이후 고해상도 전산화단층촬영을

이용한 연구에서 이 질환의 특징적인 방사선학적 소견이 발견되었는데 그것은 기관지확장증에 동반된 다발성 중심소엽성 결절(centrilobular nodule)이다^{24, 26)}. 이러한 방사선학적 병변은 병리학적으로 기관지주위의 광범위한 육아종성 병변을 나타내는 것으로 MAC가 집락균으로 존재하는 것이 아니라 폐조직을 침범하였다는 것을 의미한다^{24, 25)}. 이러한 새로운 형태의 MAC 폐질환을 결절 기관지확장증형이라고 하며, 최근 미국과 일본 그리고 국내보고에서는 전체 MAC 폐질환의 50%를 차지하여 상엽 공동형과 발생률이 같거나 오히려 더 높다. 결절 기관지확장증형의 MAC 폐질환은 상엽 공동형에 비해 진행속도가 매우 느려서, 일부 환자에서는 단순흉부방사선촬영에서 방사선학적 소견의 변화가 수년에 걸쳐 서서히 나타나기도 한다. 따라서 임상적, 방사선학적 변화를 관찰하기 위해서 5~10년 정도의 장기간의 추적관찰이 필요하기도 하다. 결절 기관지확장증형에서는 객담 배양검사에서 MAC이 항상 분리되지 않고 간헐적으로 양성을 보이며, 배양이 되더라도 집락수가 많지 않다. 이와 달리 상엽 공동형은 대부분 도말 양성과 배양 양성을 보인다. 이러한 객담검사 소견은 결절 기관지확장증형의 MAC

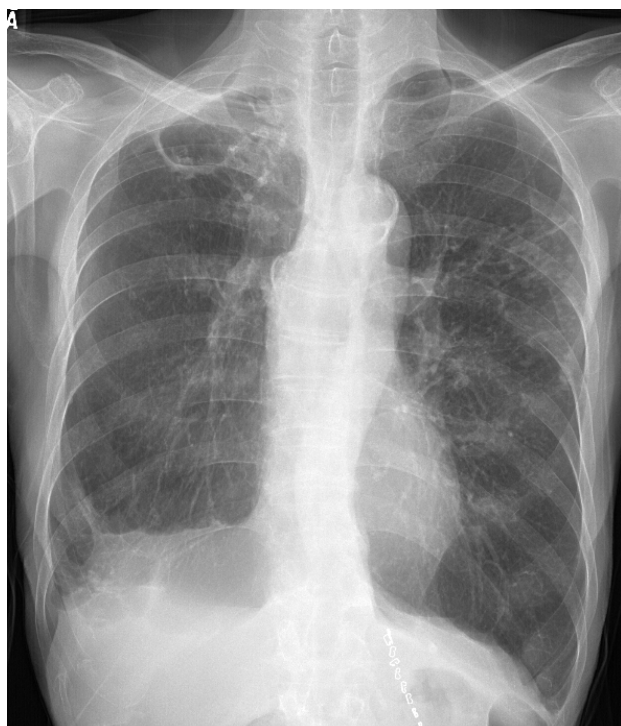


Figure 1. *Mycobacterium intracellulare* pulmonary disease of the upper lobe cavitory form in a 72-year-old man. Chest radiograph shows thin-walled cavity in the right upper lobe.

폐감염이 질병으로 인식되지 않고 오랫동안 집락 상태로 여겨졌던 한 이유이기도 하다. 이렇게 객담 배양검사의 민감도가 낮기 때문에 이 환자들에서 MAC 폐질환을 진단하기 위해서는 객담 검사 이외에 기관지내시경 등 침습적인 진단 방법이 사용되기도 한다^{24, 27}.

일반적으로 객담에서 2회 이상 MAC가 배양된 환자는 거의 대부분 MAC 폐질환을 가지고 있다. “집락(colonization)”이라는 개념은 잘못된 것이며, 임상 의사가 구별해야 하는 것은 집락 상태와 질병이 아니라, 빨리 치료를 시작해야 하는 환자와 증상이 경미하여 치료를 서두르지 않아도 되는 환자일 것이다. 증상과 방사선학적 병변이 경미하거나 또는 다른 질환으로 인해 치료를 하지 않고 관찰을하기로 결정한 환자는 정기적인 객담검사와 흉부방사선촬영, 전산화단층촬영을 시행하면서 장기간의 추적관찰이 필요하다. 어느 시기에서는 폐질환이 진행하여 증상과 방사선학적 소견이 악화될 수 있기 때문이다.

치료를 시작하기로 결정한 MAC 폐질환 환자는 clarithromycin을 포함한 병합 항생제를 투여한다. 1990년 이후 clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제가 MAC 폐질환 환자의 치료에 도입되면서 내과적 치료

성적이 향상되었다. Clarithromycin, azithromycin 등 새로운 macrolide 계열의 항생제는 폐포 대식세포내에 높은 농도로 축적되어 MAC에 우수한 항균력을 나타낸다. 1990년대 에이즈 환자에서 파종성 MAC 감염증을 예방하거나 치료하는데 clarithromycin의 효과가 증명된 이후, 사람면역결핍바이러스 감염증이 없는 MAC 폐질환의 치료에 clarithromycin 또는 azithromycin을 사용한 여러 연구결과가 발표되었고, 초기 연구에서는 치료성공률을 80~90%까지 보고하였다^{28, 29}.

이러한 연구결과를 바탕으로 하여 미국흉부학회와 미국감염학회는 MAC 폐질환의 치료에 clarithromycin (500 mg 1일 2회) 또는 azithromycin (250 mg 1일 1회 또는 500 mg 1주 3회), rifampin (600 mg 1일 1회) 또는 rifabutin (300 mg 1일 1회) 그리고 ethambutol (15 mg/kg) 등 최소한 세 가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하게 되었다^{1, 19}. 그리고 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 streptomycin 근육주사를 고려해야 한다고 하였다. 최근 발표된 일본에서의 비교임상연구결과에 따르면 MAC 폐질환 환자에서 clarithromycin, rifampin, ethambutol 24개월 치료에 초기 3개월간 streptomycin 15 mg/kg (500~1,000 mg)을 일주일에 3회 근육주사를 추가하면 그렇지 않은 경우보다 균음전율을 51%에서 71%로 높일 수 있다고 하였다³⁰. 치료기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다¹⁹. 이는 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침에서도 그대로 적용되고 있다(표 2)³. 다만 현재까지 국내에서는 MAC 폐질환의 치료에 azithromycin은 보험급여가 인정되지 않고 있다. 또한 rifampin과 달리 rifabutin은 MAC 폐질환의 초기 치료약제로 인정되지 않고 있다.

Clarithromycin이 포함된 치료를 하였을 때 MAC 폐질환 환자의 80~90%에서 균음전을 보인다는 초기 보고와는 달리 이후 연구에서는 균음전율이 낮게 보고되고 있다. Field 등은 1990년대 이후 macrolide가 포함된 병합 항생제 치료를 시행한 12개의 임상연구에 포함된 450명의 MAC 폐질환 환자 중 항생제 치료에 성공한 환자는 254명(56%)에 불과하다고 하였다³¹. 매일요법이 아닌 일주일에 3회 약제를 투여하는 간헐요법의 치료성적은 특히 공동을 동반한 환자나 도말 양성인 환자에서 매우 낮다³². 2005년 발표된 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침에서는 국내에서는 매일요법을 시행하도록 제시하였다³.

MAC 폐질환의 치료에 영향을 미치는 인자에 관한 연구 보고는 현재까지 많지 않으며 결과가 상반되기도 하다.

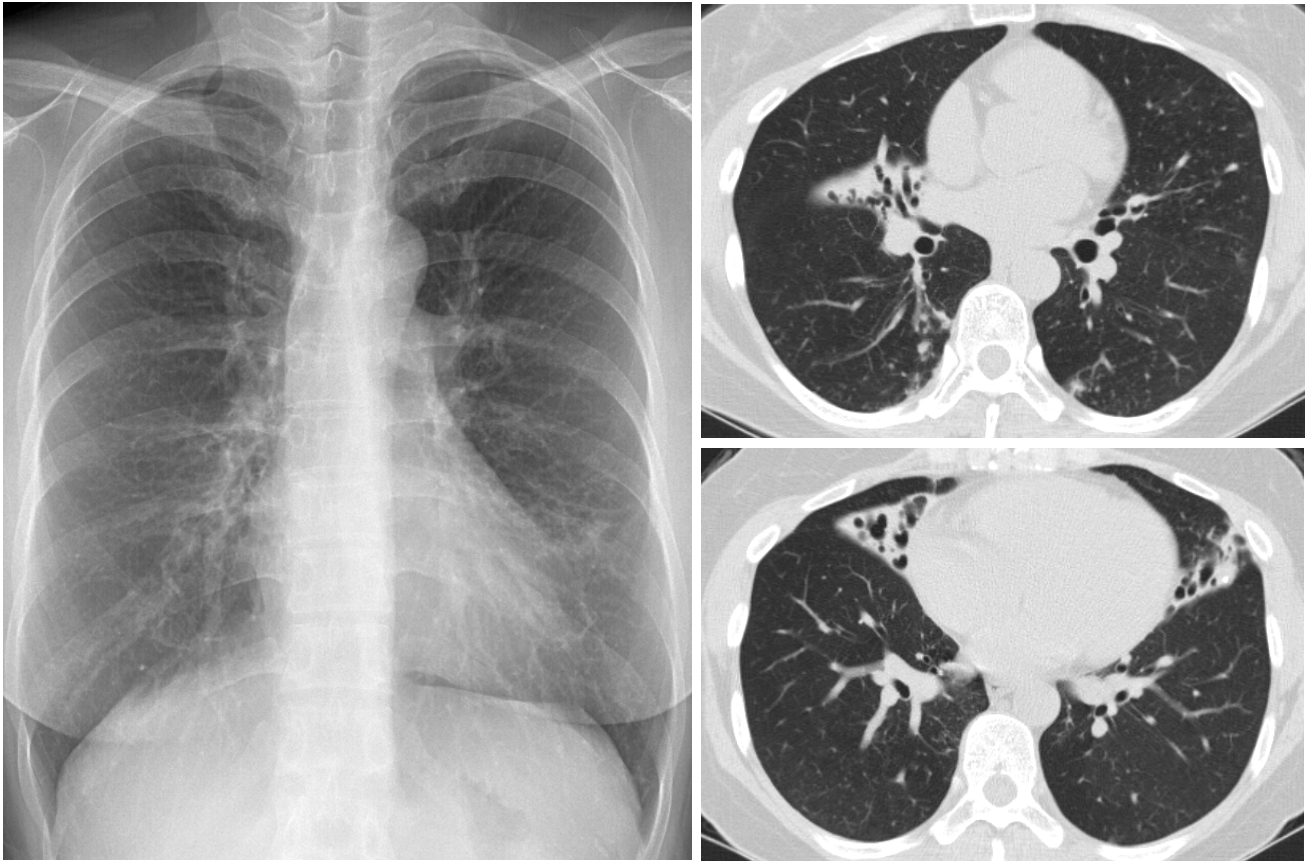


Figure 2. *Mycobacterium avium* pulmonary disease of the nodular bronchiectatic form in a 47-year-old woman. Chest radiograph shows a multifocal patchy distribution of small nodular clusters in both lower lung zones. Transaxial lung window CT images (2.5-mm section thickness, 70 mA) show small centrilobular nodules and bronchiectasis in the both lungs, especially in the right middle lobe and in the lingular division of the left upper lobe. Also note bronchiolitis of small centrilobular nodules in the superior segments of the both lower lobe.

Tanaka 등은 46명의 환자를 대상으로 한 연구에서 clarithromycin 내성, 과거 6개월 이상의 치료력, 치료시작 시 도말 양성인 경우 균음전율이 낮고, 상엽 공동형과 결절 기관지 확장증형 여부와 질환의 범위는 관련이 없다고 하였다³³⁾. Fujikane 등은 111명의 환자를 대상으로 한 연구에서 병변의 범위가 작고, 균음 전 후 12개월 이상 항생제 치료를 지속한 경우가 장기 균음전율이 높고, 공동의 존재는 관련이 없다고 하였다³⁴⁾. Lam 등은 간헐요법 치료를 시행한 91명을 대상으로 한 연구에서 공동의 존재, 도말 양성, 이전 치료력이 없거나, 고령의 환자, ethambutol을 5개월 이상 사용한 경우 미생물학적 호전과 관련되었다고 하였다³²⁾.

불행하게도 고령의 MAC 폐질환 환자는 일일 1,000 mg의 clarithromycin 장기 치료에서 부작용을 흔히 경험한다. 입맛의 악화, 소화기계 부작용, 알레르기 부작용 등이 발생할 수 있다. 따라서 체중이 적거나 70세 이상의 고령인 환자는

clarithromycin 250 mg을 1일 2회 투여하는 것이 부작용이 적고 환자가 보다 잘 견딜 수 있다. 하지만 clarithromycin 용량을 일일 500 mg으로 낮추어 투여해도 일일 1,000 mg 투여하는 것과 치료효율이 같은지는 불확실하며, 최근 일본에서의 연구는 치료성적이 낮을 가능성을 시사하고 있다³⁵⁾.

Rifampin은 간대사를 항진시켜 다른 약물의 대사에 영향을 미친다. 대부분의 MAC 폐질환 환자는 고령이고 다른 질병으로 인해 rifampin에 영향을 받는 다른 약물을 함께 복용하는 경우가 많아 주의를 요한다. Ethambutol의 가장 큰 부작용은 시신경 장애이다. 결핵치료에서 ethambutol을 15 mg/kg 용량으로 사용할 경우 시신경염의 발생은 1% 미만으로 알려져 있다. 폐결핵과 달리 MAC 폐질환은 신장기능이 저하된 고령의 환자에서 발생하며, 다른 안과질환을 가질 위험이 크며, ethambutol을 장기간 사용한다는 점에서 시신경염의 발생위험이 높다³⁶⁾. Streptomycin은 근육주사라는 불

Table 2. Treatment protocol for nontuberculous mycobacterial lung diseases (Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2005)³⁾

Organism	Drug		Surgery
	Doses	Duration	
<i>M. avium</i> complex	Clarithromycin 500 mg b.i.d. Rifampin 600 mg (450 mg, body weight <50 kg) Ethambutol 25 mg/kg for 2 mo, then 15mg/kg ± Streptomycin (dosing based on age, body weight, renal function) considered for severe/advanced disease	Until culture negative for 1 yr based on monthly sputum cultures	Consider resection for localized disease if isolate becomes macrolide resistance
<i>M. abscessus</i>	Clarithromycin 500 mg b.i.d. and Amikacin 15 mg/kg and Cefoxitin 200 mg/kg (max 12 g/d) or Imipenem 750 mg t.i.d.	Oral antibiotics for prolonged duration along with parenteral antibiotics for initial 2-6 wk for symptomatic and progressive disease	Consider resection for localized disease
<i>M. kansasii</i>	Isoniazid 300 mg Rifampin 600 mg (450 mg, body weight <50 kg) Ethambutol 25 mg/kg for 2 mo, then 15 mg/kg	18 mo (culture negative at least 1 yr)	Not routinely indicated

b.i.d., twice daily; t.i.d., three times daily.

편감 뿐만 아니라 고령의 환자에서 신장기능의 저하, 청신경 장애를 초래할 수 있다.

이러한 여러 약제부작용으로 인하여 현재까지 보고된 연구결과에 의하면 항생제 치료를 시작한 환자 중 적어도 20%의 환자가 중도에 해당 약제를 중단하거나 치료를 중단하게 된다. 따라서 환자를 담당하는 의사는 장기간의 항생제 치료에 따른 부작용의 발생 가능성을 주지하고 이의 예방과 발생시 조치에 주의를 하여야 한다³¹⁾.

Macrolide 내성을 가진 MAC 폐질환의 치료는 매우 어렵다. Griffith 등은 macrolide 내성 MAC 폐질환 환자 51명의 임상적 특징과 치료에 대해 최근 보고를 하였다³⁷⁾. 51명의 환자 중 39명(76%)의 환자는 과거 macrolide 단독치료를 시행하였거나 macrolide를 quinolone 계열 항생제와 병합치료를 한 경우 발생하였다. Macrolide 내성 MAC 폐질환 환자들 중 6개월 이상 aminoglycoside 주사(주로 streptomycin 근육주사)와 함께 폐절제술을 시행받은 환자 14명 중 11명(79%)이 균음전에 성공하였으나, 그렇지 않은 환자 37명 중에서는 불과 2명(5%)만이 균음전에 성공하였다. Macrolide 내성이 어떻게 발생하는 지에 대한 위와 같은 보고는 NTM 폐질환에 대한 인식과 임상경험이 부족하였던 과거 국내에서 양측성 기관지확장증과 다발성 폐결절을 가진 환자에서 원인균

명의 기관지확장증 혹은 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis)의 추정 진단아래 erythromycin 혹은 roxythromycin 등 macrolide 계열의 항생제를 장기 처방한 경험을 고려할 때 시사하는 바가 크다 할 수 있다. 국내에서도 양측성 기관지확장증과 다발성 폐결절을 가진 환자에서 원인질환으로 NTM 폐질환이 가장 흔한 점²⁶⁾을 고려하면 적어도 NTM 폐질환의 가능성을 배제하기 전 장기간의 macrolide 치료는 매우 신중해야 할 것으로 사료된다.

다제내성 폐결핵과 마찬가지로 현재까지 MAC 폐질환의 치료에 수술과 비수술적 치료의 효과를 직접 비교한 임상연구는 없다. 일반적으로 항생제 치료에 실패하거나 부작용 등으로 항생제 치료를 계속하지 못하면서 적절한 폐기능을 가진 환자에서 폐절제술이 시행될 수 있다. 현재까지 미국과 일본에서의 몇몇 보고는 높은 치료 성공률을 보여주고 있다³⁸⁻⁴¹⁾.

Mycobacterium abscessus 등 신속 성장형 NTM 폐질환

신속성장형 NTM에 의한 폐질환은 대부분 *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* 세 균종에 의해 이루어진다. 이 중 *M. abscessus*가 폐질환을 일으키는 원인균의 80% 이상 그리

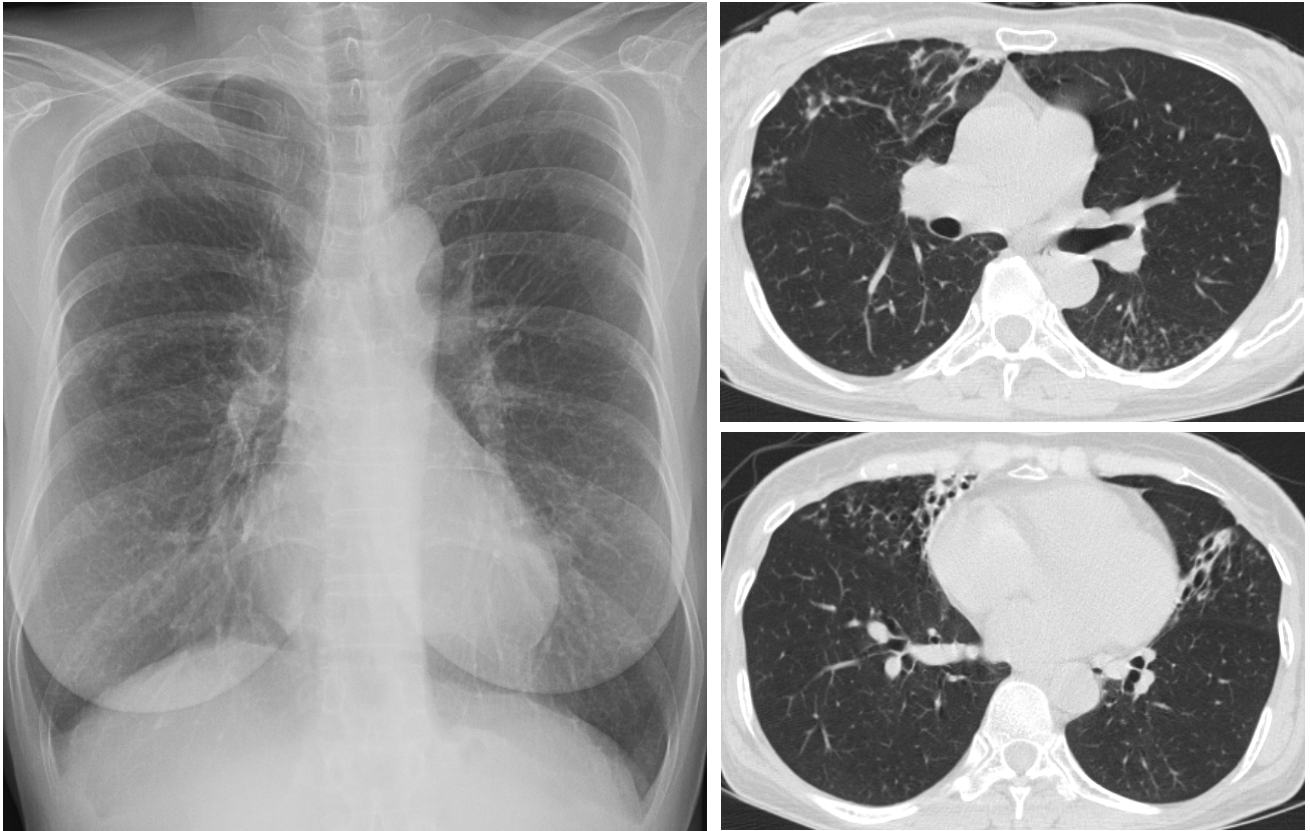


Figure 3. *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease in a 61-year-old woman. Chest radiograph shows multifocal patchy areas of small nodular clusters in both lower lung zones. Transaxial lung window CT images (2.5-mm section thickness, 70 mA) show bronchiectasis and small centrilobular nodules or tree-in-bud opacities in the both lungs, especially in the right middle lobe and the lingular segment of the left upper lobe. Also note bronchiolitis of small centrilobular nodules and tree-in-bud opacities in the anterior segment of the right upper lobe and the superior segment of the left lower lobe.

고 *M. fortuitum*이 15%를 차지한다⁴²⁾. *M. abscessus*는 *M. fortuitum*에 비해 병원성이 높다. 따라서 *M. abscessus*가 객담에서 한 차례 분리된 경우는 *M. fortuitum*이 한 차례 분리된 경우에 비해 실제 폐질환을 가지고 있을 가능성이 더 높다.

신속성장형 NTM 폐질환은 중년 이상의 비흡연자 여성에서 흔히 발생한다. 증상은 기침, 발열, 객혈, 객담 등이 흔히 동반된다. 기저질환을 동반하지 않은 *M. abscessus* 폐질환은 병의 진행이 매우 느려, 증상 발생부터 진단까지 평균 2년 이상이 소요된다. 기저질환 특히 위식도질환이 동반된 경우는 상대적으로 병의 진행이 빠르다⁴²⁾.

단순흉부방사선촬영에서 흔히 관찰되는 소견은 양측성 간질성, 결절성 음영이며, 공동은 일부의 환자에서 발견된다. 전산화단층촬영에서는 양측성 기관지확장증과 다발성의 소결절, 폐실질의 경화, 기관지벽의 비후 등이 관찰되어 MAC 폐질환의 결절 기관지확장증형과 유사한 소견을 보인다(그림 3)⁴³⁻⁴⁵⁾. 흥미롭게도 *M. abscessus* 폐질환 환자의 15%

는 과거 MAC 폐질환의 병력이 있거나 경과 도중 MAC가 객담에서 분리된다⁴³⁾. 반대로 결절 기관지확장증형의 MAC 폐질환 환자의 30%는 경과 도중 *M. abscessus*가 분리된다⁴⁶⁾. 결절 기관지확장증형의 MAC 폐질환과 *M. abscessus* 폐질환 환자는 중년 이상의 흡연을 하지 않는 여성에서 흔히 발생하고 기저질환이 없다는 점 등 임상적 특징과 기관지확장증과 동반된 다발성 결절이라는 방사선학적 특징 그리고 일부 환자에서는 MAC과 *M. abscessus*가 함께 분리된다는 미생물학적 특징 때문에 아직까지 확실히 증명되지는 않았지만, 일부의 환자에서는 현재까지 밝혀지지 않은 공통된 면역기능의 이상이 MAC 또는 *M. abscessus* 폐질환을 일으키지 않을까 관심을 모으고 있다⁴⁷⁻⁵¹⁾.

M. abscessus, *M. chelonae*, *M. fortuitum*는 모든 항결핵제에 내성을 보이지만, amikacin, cefoxitin, imipenem, clarithromycin, ciprofloxacin, sulfonamides, doxycycline, clofazimine 등 여러 항생제에 감수성을 나타낸다. 특히 *M. fortuitum*은

여러 경구용 항생제에 감수성을 보이기 때문에 이러한 약제에 대한 감수성검사는 효과적인 치료를 위해 반드시 필요하다. 시험관내 감수성을 보이는 두 가지 약제 이상으로 6~12개월 치료하며, 치료성적이 높다.

시험관내 약제감수성검사에서 *M. abscessus*는 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에만 감수성을 보인다. 일부 약제에 대한 감수성검사결과가 환자마다 다양하기 때문에 임상적으로 중요한 균주는 약제감수성검사를 시행하도록 권장되고 있다. 하지만 아직까지도 국내에서는 *M. abscessus*에 대한 표준화된 약제감수성검사가 시행되고 있지 못하였다. 최근 결핵연구원에서 *M. abscessus*를 포함한 NTM에 대한 약제감수성검사를 실시할 수 있게 준비 중으로 곧 국내에서도 임상진료에 응용될 것으로 기대된다.

미국흉부학회와 미국감염학회는 *M. abscessus* 폐질환의 치료에 clarithromycin 1일 1,000 mg 혹은 azithromycin 1일 250 mg을 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 함께 사용할 것을 권장하고 있다. 2005년 대한결핵 및 호흡기학회의 진료지침에서도 이는 그대로 적용되었다(표 2)^{1, 3, 42)}. Clarithromycin과 azithromycin 등 macrolides 항생제는 *M. abscessus*에 효과가 있는 거의 유일한 경구용 항생제이다. 하지만 MAC과 마찬가지로 현재까지 국내에서는 *M. abscessus* 폐질환의 치료에 azithromycin은 보험급여가 인정되지 않고 있다. 정주용 항생제 중 가장 효과가 있는 항생제는 amikacin이다. 치료 초기에는 하루 12 g까지의 고용량의 cefoxitin과 함께 사용하도록 추천하고 있다. Cefoxitin을 사용할 수 없는 경우에는 imipenem으로 대체할 수 있다.

Clarithromycin을 이용한 단독치료는 균음전에 충분하지 못하다. 또한 clarithromycin이나 amikacin은 단독치료 시 획득내성의 발생 가능성을 고려해야 한다. Amikacin과 cefoxitin 등 정주용 항생제를 2~4개월간 병합 치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보인다. 하지만 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기는 힘들다. *M. abscessus* 폐질환에 대해 어떤 항생제를 조합하여 어느 기간만큼 치료해야 하는 것이 좋은지 현재까지 잘 연구된 바 없으며 향후 많은 연구가 필요한 부분이다.

시험관내 약제감수성 검사에서 높은 내성을 보이고, 정주용 항생제를 사용하여야 하며, 장기간의 치료기간이 필요하다는 점 등 때문에 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 매우 어렵다. 또한 정주용 항생제를 포함한 치료를 하더라도 내과적 치료만으로 객담 균음전을 이루기는 매우 어려워 병변이 국

한된 경우는 폐절제술을 고려해야 한다. 많은 환자에서는 질병이 서서히 진행하기 때문에 일부 환자는 치료를 유보하기도 한다. 예를 들어 증상이 심하지 않고 공동이 없는 고령의 환자에서는 진단 후 바로 치료를 시작하는 것보다 폐질환의 진행이 심해지는 시점까지 환자를 치료 없이 관찰하는 것이 더 권장되기도 한다^{1, 42)}.

Mycobacterium kansasii 폐질환

다른 NTM과 달리 *M. kansasii*는 토양이나 하천 등 자연 환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템 내에서 발견되며, *M. kansasii* 폐질환은 주로 도시 거주민에서 발생한다. *M. kansasii*는 미국과 일본에서는 MAC에 이어 두 번째로 흔한 NTM 폐질환의 원인균이다. 일본에서는 이전에는 드물게 보고되던 *M. kansasii* 폐질환의 발생이 1970년대 후반 이후 빠르게 증가하였다⁵²⁾. 국내에서도 최근에는 진단되는 환자수가 점차 증가하고 있다¹⁸⁾.

M. kansasii 폐질환은 임상상과 방사선학적 소견이 폐결핵과 매우 유사하다. 중년 이상의 남성에서 주로 발생하며, 50% 이상의 환자에서 흡연력과 만성폐쇄성폐질환 등의 기저질환이 동반되어 있다. 90% 이상의 환자에서 상엽에 공동이 동반된다. 공동의 벽이 폐결핵에 비해 얇고, 주위 폐실질의 침윤이 덜하다고 하지만 이러한 소견을 개별 환자에서 감별진단에 사용할 수는 없다.

Rifampin이 치료에 사용되기 이전에 *M. kansasii* 폐질환의 치료성적은 낮았다. 여러 항결핵제를 사용하여도 균음전율은 60~80%에 불과하였으며, 재발률도 10%에 달하였다. 하지만 rifampin이 치료에 사용된 이후에는 균음전율이 100%에 달하며, 재발률도 1% 이하로 매우 낮다. *M. kansasii* 폐질환에서는 rifampin에 대한 감수성검사를 시행하도록 권장하고 있다. Rifampin에 감수성을 보이는 경우에는 isoniazid와 ethambutol 등 약제가 시험관내 감수성검사결과와 상관없이 치료효과를 보인다.

M. kansasii 폐질환의 치료는 isoniazid (300 mg), rifampin (600 mg; 체중 50 kg 미만일 때는 450 mg), ethambutol (15 mg/kg)을 매일 투여한다. 치료기간은 최소한 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여 보통 18개월을 치료한다(표 2)^{1, 3)}. *M. kansasii*는 rifampin에 내성을 획득할 수 있다. Rifampin 내성 *M. kansasii* 폐질환의 치료는 어려우며 clarithromycin, moxifloxacin, ethambutol, sulfamethoxazole, streptomycin 등의 항생제에 대해 추가로 감수성검사를 시행하여 이 결과에 따라 최소 3제를 병합하여 치료하도록 하고 있다⁵³⁾.

결 론

진단된 모든 NTM 폐질환 환자에서 바로 항생제 치료가 필요 없다는 점과 실제 항생제 치료가 필요한 환자에서는 치료와 관련된 부작용이 많고 실제 치료효율이 높지 않다는 점은 환자를 진료하는 임상의를 당혹하게 하는 점이다.

증상을 호소하고 도말 양성인면서 공동을 가진 환자는 치료 초기부터 주사제를 포함한 병합 항생제 치료와 폐절제술 등 좀더 적극적인 치료를 고려해야 할 것이다. 하지만 증상이 거의 없으면서 도말 음성이고 공동이 없는 결절 기관지확장증형의 NTM 폐질환 환자는 질병의 경과와 예후 그리고 정기적인 추적관찰의 중요성에 대하여 환자와 가족과 충분히 상의를 하는 것이 무엇보다도 중요하다. 너무 이른 치료가 치료비용, 부작용 등으로 환자에게 오히려 도움이 되지 않는 것과 마찬가지로 도말 양성 혹은 공동이 발생할 정도로 질병이 너무 진행된 이후에 치료를 시작하는 것은 치료효율을 떨어뜨리기 때문이다.

NTM 폐질환의 치료에 대해선 아직까지 확실히 밝혀지지 않은 점이 너무도 많다고 할 수 있다. 어느 시점에서 치료를 시작해야 할 지, 어떤 치료가 환자에게 가장 도움이 될 지 등에 관해서는 앞으로도 많은 임상연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 비결핵 항산균; *Mycobacterium avium* complex; *Mycobacterium avium-intracellulare* infection; *Mycobacterium kansasii*

REFERENCES

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademaro MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Jr., Winthrop K. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases.* Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007
- 2) Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. *Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: a Korean perspective.* J Korean Med Sci 20:913-925, 2005
- 3) 대한결핵 및 호흡기학회. 비결핵 항산균 폐질환. In: 대한결핵 및 호흡기학회. 폐결핵 진료지침. p. 136-146, 서울, 2005
- 4) Falkinham JO, 3rd. *Nontuberculous mycobacteria in the environment.* Clin Chest Med 23:529-551, 2002
- 5) 고원중, 권오정, 유창민, 전경만, 서지영, 정만표, 김호중, 한상원, 박선영, 이남용. 항산균 도말양성 객담에서 비결핵성 마이코박테리아의 분리 비율. 결핵 및 호흡기질환 54:22-32, 2003
- 6) 이정연, 최희진, 이해영, 정은영, 허진원, 오연목, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선. 한 대학병원에서 비결핵항산균의 분리 및 동정 실태. 결핵 및 호흡기질환 58:385-391, 2005
- 7) Marras TK, Daley CL. *Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria.* Clin Chest Med 23:553-567, 2002
- 8) Sakatani M. *The non-tuberculous mycobacteriosis.* Kekkaku 80:25-30, 2005
- 9) 김상재, 홍영표, 김성진, 배길한, 진병원, 박중도. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex에 의한 폐항산균증 1예. 결핵 및 호흡기질환 28:121-124, 1981
- 10) 배길한, 박관숙, 김상재. 1980년부터 1990년까지 우리나라의 결핵균의 마이코박테리아 균종별 감염 양상. 대한미생물학회지 28:1-5, 1993
- 11) 류우진, 안동일, 윤영자, 조정섭, 권동원, 김상재, 홍영표. 비결핵마이코박테리움증의 임상 경험. 결핵 및 호흡기질환 39:425-432, 1992
- 12) 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 42:277-294, 1995
- 13) Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, Bai GH. *Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea.* Chest 129:341-348, 2006
- 14) 최순필, 이봉근, 민진홍, 김진희. 일개 국립결핵병원에서 경험한 비결핵성 마이코박테리아 폐질환의 원인균과 임상상. 결핵 및 호흡기질환 59:606-612, 2005
- 15) 신수, 김의중, 윤종현. 16S Ribosomal RNA, Heat-shock Protein 65 및 RNA Polymerase β -Subunit 유전자 염기서열 분석을 통한 비결핵 마이코박테리아의 동정. 대한진단검사의학회지 2006:153-160, 2006
- 16) 박철민, 허세란, 박경운, 송정환, 이재호, 이춘택, 김의중. 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성을 이용한 비결핵항산균의 분리. 대한진단검사의학회지 26:161-167, 2006
- 17) 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중, 이남용, 김태성, 이경수, 박은미, 박영길, 배길한. *Mycobacterium kansasii*에 의한 비결핵성 마이코박테리아 폐질환 3예. 결핵 및 호흡기질환 54:459-466, 2003
- 18) Yim JJ, Park YK, Lew WJ, Bai GH, Han SK, Shim YS. *Mycobacterium kansasii* pulmonary diseases in Korea. J Korean Med Sci 20:957-960, 2005
- 19) Wallace RJ, Jr., Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. *American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria.* Am J Respir Crit Care Med 156:S1-25, 1997
- 20) American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children.* Am J Respir Crit

- Care Med 161:1376-1395, 2000
- 21) Centers for Disease Control and Prevention. *Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49:593-594, 2000
- 22) 장철훈, 박태성, 김미나, 이남용, 이희주, 서진태. 국내 결핵균 검사 기관의 결핵균 검사 실태의 변화. *대한임상미생물학회지* 4:108-114, 2001
- 23) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, Figueroa WG, Fish JE. *Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med* 321:863-868, 1989
- 24) Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. *Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 155:2041-2046, 1997
- 25) Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, Han J, Kim TS, Kwon OJ. *Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. Radiology* 231:880-886, 2004
- 26) Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ, Jeong YJ, Kwak SH, Kim TS. *Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. Radiology* 235:282-288, 2005
- 27) Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. Chest* 115:1033-1040, 1999
- 28) Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. *Clarithromycin in the treatment of Mycobacterium avium lung infections in patients without AIDS. Clarithromycin Study Group of France. Chest* 107:1035-1040, 1995
- 29) Wallace RJ, Jr., Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. *Clarithromycin regimens for pulmonary Mycobacterium avium complex. The first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med* 153:1766-1772, 1996
- 30) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. *A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir Med* 101:130-138, 2007
- 31) Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. Chest* 126:566-581, 2004
- 32) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, Ruoss SJ, Garay SM, Daley CL, Catanzaro A. *Factors related to response to intermittent treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med* 173:1283-1289, 2006
- 33) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Amitani R, Kuze F. *Effect of clarithromycin regimen for Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 160:866-872, 1999
- 34) Fujikane T, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Sato M, Yamamoto Y, Takeda A, Nishigaki Y, Fujita Y, Shimizu T. *Efficacy and outcomes of clarithromycin treatment for pulmonary MAC disease. Int J Tuberc Lung Dis* 9:1281-1287, 2005
- 35) Kobashi Y, Matsushima T. *The microbiological and clinical effects of combined therapy according to guidelines on the treatment of pulmonary Mycobacterium avium complex disease in Japan - including a follow-up study. Respiration* 74:394-400, 2007
- 36) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ, Jr. *Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med* 172:250-253, 2005
- 37) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, Nelson K, Caccitolo J, Alvarez J, Shepherd S, Wilson R, Graviss EA, Wallace RJ, Jr. *Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med* 174:928-934, 2006
- 38) Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ, Jr. *Results of operation in Mycobacterium avium-intracellulare lung disease. Ann Thorac Surg* 66:325-330, 1998
- 39) Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, Hanaoka T, Katsuragi N, Konno H. *Surgery for Mycobacterium avium complex lung disease in the clarithromycin era. Eur J Cardiothorac Surg* 21:314-318, 2002
- 40) Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. *Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. Ann Thorac Surg* 78:399-403, 2004
- 41) Watanabe M, Hasegawa N, Ishizaka A, Asakura K, Izumi Y, Eguchi K, Kawamura M, Horinouchi H, Kobayashi K. *Early pulmonary resection for Mycobacterium avium complex lung disease treated with macrolides and quinolones. Ann Thorac Surg* 81:2026-2030, 2006
- 42) Daley CL, Griffith DE. *Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med* 23:623-632, 2002
- 43) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ, Jr. *Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis* 147:1271-1278, 1993
- 44) Han D, Lee KS, Koh WJ, Yi CA, Kim TS, Kwon OJ. *Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by Mycobacterium abscessus. AJR Am J Roentgenol* 181:513-517, 2003
- 45) Chung MJ, Lee KS, Koh WJ, Lee JH, Kim TS, Kwon OJ, Kim S. *Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between Mycobacterium avium-intracellulare complex and Mycobacterium abscessus infection. J Korean Med Sci* 20:777-783, 2005

- 46) Wallace RJ, Jr., Zhang Y, Brown BA, Dawson D, Murphy DT, Wilson R, Griffith DE. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1235-1244, 1998
- 47) Koh WJ, Kwon OJ, Kim EJ, Lee KS, Ki CS, Kim JW. *NRAMP1* gene polymorphism and susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Chest* 128:94-101, 2005
- 48) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the *CFTR* gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:808-813, 2007
- 49) Greinert U, Schlaak M, Rusch-Gerdes S, Flad HD, Ernst M. Low in vitro production of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in HIV-seronegative patients with pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *J Clin Immunol* 20:445-452, 2000
- 50) Vankayalapati R, Wizel B, Samten B, Griffith DE, Shams H, Galland MR, Von Reyn CF, Girard WM, Wallace RJ, Jr., Barnes PF. Cytokine profiles in immunocompetent persons infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis* 183:478-484, 2001
- 51) Kwon YS, Kim EJ, Lee SH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Koh WJ. Decreased cytokine production in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung* 185: 337-341, 2007
- 52) Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis* 137:1280-1284, 1988
- 53) Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin Chest Med* 23:613-621, 2002