



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2023년 8월
박사학위 논문

단일 3차 의료기관 실제자료분석과
의약품부작용보고시스템(KAERS)을
활용한 nontuberculous mycobacteria
(NTM) 감염 환자에서 약물치료의
유효성 및 안전성 평가

조선대학교 대학원

약 학 과

박 미 선

단일 3차 의료기관 실제자료 분석과
의약품부작용보고시스템(KAERS)을
활용한 nontuberculous mycobacteria
(NTM) 감염 환자에서 약물치료의
유효성 및 안전성 평가

**Efficacy and safety of anti-mycobacterial treatments in patients
with nontuberculous mycobacteria (NTM) using real-database
based on a tertiary-care hospital and the Korea adverse event
reporting system (KAERS)**

2023년 8월 25일

조선대학교대학원

약학과

박미선

단일 3차 의료기관 실제자료 분석과
의약품부작용보고시스템(KAERS)을 활용한
nontuberculous mycobacteria (NTM)
감염 환자에서 약물치료의 유효성 및 안전성 평가

지도교수 최 은 주

이 논문을 약학 박사학위신청 논문으로 제출함

2023년 4월

조선대학교 대학원

약 학 과

박 미 선

박미선의 박사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 유진철 (인)

위원 조선대학교 교수 홍준희 (인)

위원 단국대학교 교수 이윤정 (인)

위원 조선대학교 교수 양영모 (인)

위원 조선대학교 교수 최은주 (인)

2023년 6월

조선대학교 대학원

목 차

List of Tables	iii
List of Figures	v
Abbreviations	vi
Abstract	vii
Part I. 단일 3차 의료기관 실제자료 분석을 활용한 nontuberculous mycobacteria (NTM) 감염 환자에서 약물치료의 유효성 및 안전성 평가	
제1장 서론	2
제1절 연구 배경 및 연구 목적	2
제2장 연구 방법	8
제1절 연구 자료 및 대상자 선정	8
제2절 연구 윤리 승인	9
제3절 자료 추출 및 분석 방법	10
1. 자료 추출	10
2. 분석 방법	12
3. 통계 분석	14
제3장 연구 결과	15
제1절 연구대상자의 기초 특성	15
제2절 약물 사용 현황, 유효성 및 안전성 평가	26
1. 약물 사용 현황	26

2. 치료 완료 평가	30
3. 유효성 평가	33
4. 안전성 평가	36
5. 약물상호작용 분석	41
제4장 고찰	50

**Part II. 의약품부작용보고시스템(KAERS)을 활용한 nontuberculo-
us mycobacteria (NTM) 감염 환자에서 약물치료의 안전성 평가**

제1장 서론	57
제1절 연구 배경 및 연구 목적	57
제2장 연구 방법	59
제1절 KAERS DB의 구성과 특징	59
제2절 연구 방법	62
제3절 연구 윤리	65
제4절 분석 방법	65
제3장 연구 결과	66
제1절 NTM-PD 약물 치료시 이상사례보고의 일반적인 특징	66
제2절 NTM-PD 약물 치료시 약제별 이상사례 보고 특징	70
제3절 NTM-PD 약물 치료시 중대이상사례 보고 특징	75
제4장 고찰	80
총괄 연구 결론	84
References	86
Supplementary	95

Lists of Tables

Table 1. Classification of nontuberculous mycobacteria	3
Table 2. Clinical and microbiologic criteria for diagnosis of NTM-PD based on 2020 ATS /ERS/ESCMID/IDSA guideline	5
Table 3. Recommended treatment regimens for NTM-PD	7
Table 4. Classification of nontuberculous mycobacteria infection by KCD	9
Table 5. Anti-mycobacterial agents and breakpoints for testing NTM	11
Table 6. Severity-levels and documentation-levels of drug-drug interaction according to Micromedex [®] and Lexicomp [®]	13
Table 7. Baseline demographic and clinical characteristics of the study patients	17
Table 7-1. Baseline demographic and clinical characteristics by age group	19
Table 8. Clinical, radiologic, and microbiologic characteristics of the study patients	20
Table 8-1. Clinical, radiologic, and microbiologic characteristics by age group	21
Table 9. Minimum inhibitory concentration (MIC) for nontuberculous mycobacteria	23
Table 10. Antimicrobial susceptibility testing results for <i>Mycobacterium avium</i> complex	25
Table 11. Antimicrobial susceptibility testing results for rapid-growing mycobacteria	25
Table 12. Initial NTM-PD treatment regimen by NTM species	27
Table 12-1. Initial NTM-PD treatment regimen by age group	28
Table 13. Treatment modalities during entire treatment by NTM species	29
Table 14. Assessment of NTM-PD treatment completion	32
Table 15. Culture conversion rate after NTM-PD treatment	34
Table 16. Clinical cure rate after NTM-PD treatment	35
Table 17. AEs during NTM-PD treatment	37
Table 17-1. SAEs during NTM-PD treatment	38
Table 18. Factors associated with SAEs	39
Table 19. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with SAEs	40
Table 20. Frequency of severe drug-drug interactions with NTM-PD medication and other medications	43
Table 21. Frequency of severe drug-drug interaction with NTM-PD medication by ATC group	

.....	44
Table 22. List of most frequent severe drug-drug interactions their levels, potential adverse outcome, and management/monitoring parameters in patients with NTM-PD treatment according to Micromedex [®] and Lexicomp [®]	45
Table 23. Multivariable logistic regression analysis based on exposure to anti-NTM-PD drugs-pDDIs	49
Table 24. Composition of KAERS DB	59
Table 25. Definition of serious adverse events	60
Table 26. WHO-UMC causality assessment	61
Table 27. Drug code and ingredient information for NTM-PD treatment on KAERS DB	63
Table 28. Baseline demographic characteristics of AEs in NTM-PD treatment based on 2017-2021 KAERS DB	68
Table 28-1. Baseline demographic characteristics of SAEs in NTM-PD treatment based on 2017-2021 KAERS DB	69
Table 29. Baseline demographic characteristics of AEs in NTM-PD treatment by drugs based on 2017-2021 KAERS DB	71
Table 30. Type of AEs by system organ class based on 2017-2021 KAERS DB	72
Table 31. Actions on suspicious drugs of AEs by NTM-PD medication based on 2017-2021 KAERS DB	74
Table 32. Frequency of SAEs of NTM-PD medication basen on 2017-2021 KAERS DB	78

Lists of Figures

Figure 1. Flow chart of the selection process in the study	16
Figure 1-1. Flow chart for completion of NTM-PD treatment	31
Figure 2. Constructed database for analysis using KAERS DB for a 5-year period	67
Figure 3. Numbers of AEs by NTM-PD medication treatment based on 2017-2021 KAERS DB	70
Figure 4. Numbers of SAEs by NTM-PD medication based on 2017-2021 KAERS DB ..	76

Abbreviation

AE	Adverse event
AFB	Acid-fast bacilli
AMK	Amikacin
ATS	American Thoracic Society
AZM	Azithromycin
CCS	Cycloserine
CLR	Clarithromycin
CLO	Clofazimine
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DOX	Doxycycline
DM	Diabetes mellitus
ETB	Ethambutol
ERC	European Respiratory Society
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Food and Drug administration
FOX	Cefoxitin
HIRA	Health Insurance Review Agency
IDSA	Infectious Disease Society of America
INH	Isoniazid
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IPM	Imipenem
IV	Intravenous
KAERS DB	Korea Adverse Event Reporting System Database
KATRD	The Korean academy of tuberculosis and respiratory disease
KIDS	Korea institute of drug safety and risk management
LVX	Levofloxacin
LZD	Linezolid
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEM	Meropenem
MXF	Moxifloxacin
NTM	Nontuberculous mycobacteria
NTM-PD	Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease
RFB	Rifabutin
RGM	Rapidly growing mycobacteria
RIF	Rifampin
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reactions Terminology
WHO-UMC	World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre
SAE	Serious adverse event
SE	Side effects
SM	Streptomycin
SOC	System organ class
TGC	Tigecycline

ABSTRACT

Efficacy and safety of anti-mycobacterial treatments
in patients with nontuberculous mycobacteria (NTM)
using real-database based on a tertiary-care hospital
and the Korea adverse event reporting system (KAERS)

Mi Seon Park

Advisor : Eun Joo Choi, Pharm.D., Ph.D., MBA

Department of Pharmacy,

The Graduate School of Chosun University

Abstract:

The incidence of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease (NTM-PD) has been increasing worldwide. However, treatment options for NTM-PD have been limited by multidrug-resistant nature of these organisms and toxicities of antibiotics. Due to the lack of clinical studies related to NTM-PD treatment in Korea, the objectives of this study were to evaluate the efficacy of NTM-PD medication treatments and to identify the risk factors for adverse events (AEs) as well as the characteristics.

Patients diagnosed with NTM-PD and treated at a tertiary-care hospital from January 2017 to December 2021 were enrolled in Part I study. The data of part I study were retrospectively collected from electronic medical records (EMRs). Patterns of treatment medications for NTM-PD were analyzed. The efficacy of medication treatments for NTM-PD was evaluated through microbiology results including culture conversion and improvement in clinical symptoms. The occurrence of AEs and potential drug-drug interactions were also evaluated for the safety of NTM-PD treatment. In addition, we used the Korea Adverse Event Reporting System database (KAERS DB) from 2017 to 2021 to evaluate clinical characteristics of various AEs and serious adverse events (SAEs) in medication treatments for NTM-PD patients in Part II study.

Among the 972 patients diagnosed with NTM-PD during the part I study period, 747 patients were finally clinically diagnosed with NTM-PD, of which 273 patients initiated medication treatments. The most common causative organism for NTM-PD was *M.*

intracellulare in 66.3%, *M. avium* in 10.9%, *M. abscessus* in 7.1%, and *M. massiliense*. As a result of the macrolides susceptibility test, most of MAC showed sensitivity, but 83.3% of *M. abscessus* had inducible resistance. Macrolides (clarithromycin and azithromycin), ethambutol and rifampin were mainly used for MAC-PD treatments, and intravenous aminoglycosides or beta-lactams were prescribed to 85% for *M. abscessus*. Approximately 43% of patients discontinued the NTM-PD treatment due to AEs or follow-up loss. Of the 197 patients who maintained the treatment for more than 12 months, 74 out of 96 who were able to confirm the microbiological results succeeded in "culture conversion," and 89 of the remaining 101 showed "clinical cure." SAEs occurred in about 30% of patients, and 16% and 11% of patients led to discontinuation of the suspicious drug and whole treatment, respectively. Serious potential drug-drug interactions were significantly increased with extra-pulmonary malignancy, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, immunosuppressant use, longer treatment duration and with AEs (odds ratio>1, p<0.05 for all). According to the analyses of 2017-2021 KAERS DB in Part II study, 1,034 AEs were reported for NTM-PD treatment, and the most common causative agents of AEs were ethambutol (19.1%), followed by rifampin (17.2%), azithromycin (12.6%), moxifloxacin (7.0%), clarithromycin (6.0%), levofloxacin (5.1%), amikacin (4.7%), cefoxitin (3.9%), imipenem (3.1%), linezolid (2.1%), ciprofloxacin (0.8%). SAEs were approximately 5% of the total AEs and the most frequently reported drugs for SAEs were rifampin, ethambutol, clarithromycin, and levofloxacin in order.

MAC-PD was the main causative organism in NTM-PD, followed by *M. abscessus*. Compared to MAC-PD, a higher treatment failure rate was observed in infections caused by *M. abscessus*. AEs during NTM-PD treatments were the major causes of treatment discontinuation. Also, patients with NTM-PD treatments presented with a considerable number of important drug-drug interactions. Therefore, careful monitoring of AEs and drug-drug interactions is required for safe medication treatments in patients with NTM-PD. Further related studies are needed to confirm this study.

Keywords: Nontuberculous mycobacteria (NTM), Efficacy, Safety, Adverse events (AE), Drug-drug interaction

Part I.

단일 3차 의료기관 실제자료 분석을 활용한
nontuberculous mycobacteria (NTM) 감염 환자에서
약물치료의 유효성 및 안전성 평가

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 연구 목적

비결핵항산균(Nontuberculous Mycobacteria; NTM)은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 항산균을 말하며, 현재 약 200개 이상의 종(species)과 아종(subspecies)이 알려져 있다.^{1,2} 대부분의 NTM은 자연수를 포함하여 물과 토양 등 자연 환경에 널리 분포하고 있으며 병원성이 낮으나, 그 중 일부는 사람에게 폐질환, 림프절염, 피부 및 연조직 골감염증, 파종성 질환(disseminated disease) 등 질병을 일으킨다.³ 이 중 비결핵항산균 폐질환(Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; NTM-PD)은 NTM 감염의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태로서,^{3,4} 주위 환경에 널리 분포하고 있는 오염균의 공기 흡인을 통하여 발생한다.⁵

NTM은 성장 속도에 따라 균이 자라는데 7일 이상이 걸리는 지연성장균(Slow grower)과 7일 이내에 빨리 자라는 신속성장균(Rapid grower)으로 나눌 수 있다(Table 1).⁶ 국가별로 NTM-PD 원인균은 다양하게 보고되고 있으나 전 세계적으로 *M. avium* complex (이하 MAC; *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*)으로 인한 감염이 가장 흔하게 보고되고 있다.^{3,7-8} 반면, *M. abscessus* complex (MAC)는 *M. abscessus* subspecies *abscessus* (이하 *M. abscessus*), *M. abscessus* subspecies *massiliense* (이하 *M. massiliense*), *M. abscessus* subspecies *bolletii* (이하 *M. bolletii*)라는 3가지 다른 세부 균종으로 이루어져 있으며, 국내에서는 MAB에 이어 2번째로 흔하게 보고되고 있으나 미국과 유럽에서는 상대적으로 드문 발생률을 보인다(Asia 16%; North America 3.2%; Europe 2.9%).⁹ *M. kansasii*에 의한 폐질환은 국내에서는 MAC나 MAB보다는 상대적으로 드물게 발생하고 있다.^{3,7-8} NTM-PD는 환자마다 증상과 질병의 진행 과정이 다르나, 섬유공동형(fibrocavitary form) 또는 증상이 심한 경우, 치료를 하지 않으면 질병이 진행되어 광범위한 폐실질의 파괴와 사망을 초래하게 된다.³

Table 1. Classification of nontuberculous mycobacteria⁶

Classification of nontuberculous mycobacteria		
Slowly growing	<i>M. avium</i> complex	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. chimaera</i>
	<i>M. haemophilum</i>	
	<i>M. gordonae</i>	
	<i>M. kansasii</i>	
	<i>M. marinum</i>	
	<i>M. simiae</i>	
	<i>M. terrae</i> complex	
	<i>M. ulcerans</i>	
	<i>M. xenopi</i>	
Rapidly growing	<i>M. abscessus</i> complex	<i>M. abscessus</i> subspecies <i>abscessus</i> <i>M. abscessus</i> subspecies <i>bolletii</i> <i>M. abscessus</i> subspecies <i>massiliense</i>
	<i>M. chelonae</i>	
	<i>M. fortuitum</i> complex	<i>M. fortuitum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. porcinum</i>
	<i>M. smegmatis</i>	
	<i>M. vaccae</i>	

This table was adapted from reference 6.

국내 결핵 발생률은 적극적인 국가 정책을 시행함으로써 2010년 이후 지속적으로 감소하고 있지만,¹⁰ NTM 감염증의 발생률과 유병률은 최근 지속적으로 증가하고 있다.³ ¹¹ 건강보험공단 자료 분석 결과에 따르면 국내 NTM 감염증 유병률은 2003년 인구 10만명당 1.2명에서 2016년 33.3명으로 급격하게 증가하였고 특히 여성과 노인에서 유병률이 높은 것으로 보고되었다.^{8,11} 또한 NTM 진단 이후 환자를 추적관찰을 한 결과, 평균 42개월의 관찰기가 동안 1년, 5년 사망률이 각각 4.7%와 17.8%로 나타났으며, 일반 인구 집단과 비교하였을 때 NTM 감염시 약 2.16배의 높은 사망률을 나타냈다.¹¹

최근 NTM-PD 감염은 점차 증가하고 있지만, 진단과 치료는 매우 어려운 것으로 알려져 있다.³ NTM은 결핵균과는 다르게 자연에 널리 존재하는 균으로 호흡기 검체에서 NTM이 동정되었다 하더라도 폐질환을 의미하지 않으며, 이 균이 폐질환의 원인균 또는 오염균, 집락균인지 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 임상 증상, 방사선학적 검사를 종합하여 최종 진단을 내리게 된다.^{5,12} NTM-PD 진단기준은 미국흉부학회(American Thoracic Society, 이하 ATS)에서 1990년 처음 제시하였고, 2007년 ATS/Infectious Disease Society of America (IDSA)에서 개정된 임상적, 방사선학적, 미생물학적 진단기준이 2020년 ATS/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/IDSA (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) NTM-PD 진료지침에서도 그대로 활용되었다(Table 2).^{4,5} 국내에서도 2020년 대한결핵 및 호흡기학회(The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease, 이하 KATRD) 진료 지침에서 2007년 ATS/IDSA 기준에 따른 진단법을 제시하였다.^{3,13} 이 기준에 따른 NTM-PD 진단은 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있으면서, 방사선학적으로 결절성 또는 공동성 병변, 기관지 확장증 등의 NTM-PD의 특징적 소견을 가진 환자에 적용된다.⁴ 또한 미생물학적으로 최소한 2회 이상 객담 배양 양성이거나 1회 이상의 기관지 세척액 배양 양성, 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액 배양에서 양성인 경우 진단된다.⁴

Table 2. Clinical and microbiologic criteria for diagnosis of NTM-PD based on 2020 ATS/ERS/ESCMID/IDSA guideline⁴

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	Both required
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a HRCT scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	
Appropriate exclusion of other diagnoses		
Microbiologic	Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

AFB, acid-fast bacilli; HRCT, high-resolution computed tomography; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

This table was adapted from reference 4.

NTM-PD는 진단기준에 충족되어 진단이 내려지더라도 병이 진행되지 않거나 아주 천천히 진행되는 경우가 흔하므로 바로 즉각적인 치료가 필요한 것은 아니며 충분한 추적관찰을 통하여 치료 시기를 결정해야 한다.^{3,5} 반면 진단기준을 충족하지 않더라도 환자의 상황에 따라 바로 경험적인 치료를 시작하는 경우도 있다.⁵ NTM-PD는 균종에 따라 치료방침과 예후가 다르기 때문에 균종을 정확하게 감별하는 것이 중요하다.⁴ 또한 장기간 항생제 병용요법에도 불구하고 치료 성적이 좋지 않고 부작용이 많이 발생하기 때문에 치료 시작시에는 환자의 연령과 동반 질환을 고려하여 치료 방법을 결정해야 한다.⁴ 국내외 진료지침에서는 NTM-PD의 가장 흔한 원인균인 MAC-PD 치료에 있어서 모두 macrolides, rifampin, ethambutol 3제 요법을 권장하고 있다. 하지만 *M. abscessus* 감염시 ATS/ERS/ESCMID/IDSA에서는 macrolides에 대한 감수성 결과에 따라 정주용 amikacin, imipenem (or cefoxitin), tigecycline, clofazimine, linezolid, 흡입용 amikacin을 조합하여 사용할 것을 권장하고 있지만 국내에서는 정주용 amikacin,

imipenem (or cefoxitin), tigecycline 만을 권고하고 있어 가이드라인마다 차이를 보이고 있다. 또한 국내 요양급여 인정기준(Health Insurance Review Agency; 이하 HIRA)과도 그 내용이 상이하여 실제 진료환경에서 적절한 치료제 조합을 선택하는데 있어 어려움이 있다(Table 3).^{3,4,14} NTM은 토양이나 상수도 시스템 등 우리 주변 환경에 흔하게 존재하는 균으로 지속적으로 새로운 균에 노출되다보니 완치가 어렵고, 한번 균 음전이 되었다 하더라도 재발이나 재감염 위험성이 크다.¹⁵ 이에 따라 NTM-PD 치료시 대체적으로 균 음전이 된 이후로도 1년 이상 치료할 것을 권고하고 있지만,^{3,4} 약제 내성이나 주변 환경을 통하여 지속적으로 균에 노출되면서 재발이나 재감염이 많다 보니, 약물 치료 결과에 판정이나 재발에 관한 명확한 기준이 현재 미흡한 상황이다.¹⁶

NTM-PD 치료시 또 다른 걸림돌 중 하나는 약물 부작용과 상호작용 발생이다. 일반적으로 NTM-PD 치료시 1년 이상 장기 치료가 필요하지만 약물 부작용 발생으로 중도에 약물 치료를 중단하거나, 정맥 주사 치료를 위하여 입원이 필요하지만 입원 거부 등으로 인하여 약물 중단으로 이어지는 경우가 많다.³ 또한 NTM-PD 치료시 가장 핵심적인 치료제인 clarithromycin과 rifampin은 cytochrome P-450 (CYP) 효소를 강력하게 억제하거나 활성화시킴으로써 CYP로 대사되는 약제의 농도를 변화시킬 수 있다.¹⁷ NTM-PD 유병률이 높게 나타난 고령 환자의 경우 만성 질환을 치료하기 위하여 다약제를 복용하는 경우가 흔한데, 이는 NTM 치료제와의 약물 상호작용 발생 위험성이 더욱 커질 수 있다. 하지만 약물 상호작용에 대한 연구가 활발한 결핵에 비하여 NTM-PD 치료시 약물 상호작용에 관한 연구는 미비한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 NTM-PD 감염시 최적의 약물요법을 위하여 국내 한 대학병원의 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 후향적으로 분석하여 약물 치료의 유효성과 안전성을 평가해 보고자 하였다.

Table 3. Recommended treatment regimens for NTM-PD

Species	No. of Drugs	Preferred drug regimen		
		2020 ATS/ERS/ESCMID/IDSA guideline	2020 KATRD Korean Guideline	2019 HIRA
<i>M. avium complex</i>				
Nodular-bronchiectatic	3	AZM (CLR), RIF (RFB), ETB	CLR (AZM), RIF, ETB	CLR (AZM) ^a , RIF (RFB), ETB ± IV AMK (SM)
Cavitary	≥3	AZM (CLR), RIF (RFB), ETB, IV AMK (SM)	CLR (AZM), RIF, ETB	
Refractory	≥4	AZM (CLR), RIF (RFB), ETB, Inhaled AMK (IV AMK or SM)	CLR (AZM), RIF, ETB, IV AMK (SM)	
<i>M. kansasii</i>	3	AZM (CLR), RIF (RFB), ETB	INH, RIF, ETB	INH (or macrolides), RIF (RFB) ^b , ETB
	3	INH, RIF (RFB), ETB		
<i>M. abscessus</i>				
Macrolide susceptible	Initial phase ≥ 3	Parenteral (choose 1–2): AMK, IPM (or FOX), TGC Oral (choose 2): AZM (CLR), CLO, LZD	Parenteral (Choose 2): AMK, FOX (or IPM), TGC Oral: CLR(AZM)	AMK, FOX (or IPM), TGC (within the first 6 months) Can be changed or added to CLR (AZM), Fluoroquinolones, DOX, TMP/SMX, or LZD
	Continuation phase ≥ 2	Oral/Inhaled (choose 1–2): AZM (CLR), CLO, LZD, Inhaled AMK		
Macrolide inducible resistant ^c	Initial phase ≥ 4	Parenteral (choose 2-3): AMK, IPM (or FOX), TGC Oral (choose 2-3): AZM (CLR), CLO, LZD		
	Continuation phase ≥ 2	Oral/Inhaled (choose 2-3): AZM (CLR), CLO, LZD, Inhaled AMK		
Macrolide mutational resistant	Initial phase ≥ 4	Parenteral (choose 2-3): AMK, IPM (or FOX), TGC Oral (choose 2-3): AZM (CLR), CLO, LZD		
	Continuation phase ≥ 2	Oral/Inhaled (choose 2-3): AZM (CLR), CLO, LZD, Inhaled AMK		

AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CLR, clarithromycin; CLO, clofazimine; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; INH, isoniazid; IPM, imipenem; IV, intravenous; LZD, linezolid; MXF, moxifloxacin; RFB, rifabutin; RIF, rifampin; SM, streptomycin; TGC, tigecycline.

^a Fluoroquinolones or LZD can be changed or added if macrolide is resistant, macrolide or ethambutol cannot be administered, or if clinically deteriorated.

^b Fluoroquinolones, SM, AMK, TMP/SMX or LZD can be changed or added if RIF (RFB) is resistant to or cannot be administered, or if clinically deteriorated.

^c Inducible resistance: The organism develops resistance to the macrolides *in vitro* after prolonged incubation (susceptible at day 3, but resistant at day 14), or by preincubation in macrolide-containing media.¹²

NOTE: This table was adapted and modified based on 2020 ATS/ERS/ESCMID/IDSA guideline⁴, 2020 KATRD guidelines¹⁸ and Health insurance review and assessment service (HIRA) database¹⁴

제2장 연구 방법

제1절 연구 자료 및 대상자 선정

본 연구는 국내 한 3차 대학병원의 전자의무기록을 후향적으로 분석한 연구로서 2017년부터 2021년까지 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)에 따라 비결핵항산균 감염증 진단 (기타형태의 마이코박테리아에 의한 감염 (A31) 중 피부마이코박테리아감염(A31.1)을 제외한 폐마이코박테리아감염(A31.0), 기타 마이코박테리아감염(A31.8), 상세불명의 마이코박테리아감염(A31.8)을 받은 환자를 추출하였다(Table 4).¹⁹ 추출된 환자 중 진단명은 입력되었으나 이후 미생물학적 검사나 방사선학적 검사상 NTM-PD를 의심할 만한 근거가 없어 이후 추적 검사에서 NTM-PD 진단명이 제외된 환자와 다른 의료기관에서 진단검사나 항생제 치료를 시작한 후에 전원 되어 검사기록 확인이 불가능한 환자도 제외하였다. 국내외 진료지침에 따르면 임상증상, 방사선학적, 미생물학적 검사기준을 모두 충족하는 경우 NTM-PD로 진단하고 치료하도록 권고하고 있지만,^{3,4} 진단기준을 모두 만족시키지 못하더라도 호흡기내과 전문의의 판단에 따라 치료가 필요하다고 판단된 경우 치료가 시작되었다.¹² 따라서 본 연구에서는 2017년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 호흡기내과 전문의의 NTM-PD 진단 이후 항생제 치료를 1회 이상 받은 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 기간동안 치료를 시작한 환자를 대상으로 항생제 약물 치료의 유효성과 안전성을 판단하기 위하여 2022년 12월까지의 경과를 모니터링하였다.

Table 4. Classification of nontuberculous mycobacteria infection by KCD¹⁹

Code	진단명
A31	기타 형태의 마이코박테리아에 의한 감염 (Infection due to other mycobacteria) 제외: 나병(A30.-) (Leprosy) 결핵(A15-A19) (Tuberculosis)
A31.0	폐마이코박테리아감염 (Pulmonary mycobacterial infection) ~에 의한 감염: 마이코박테륨 아비움 (<i>Mycobacterium avium</i>) 마이코박테륨 인트라셀룰라레 (<i>Mycobacterium intracellulare</i>) 마이코박테륨 칸사시 (<i>Mycobacterium kansasii</i>)
A31.1	피부마이코박테리아감염 (Cutaneous mycobacterial infection) 부롤리궤양 (Buruli ulcer) 마이코박테륨 마리눔에 의한 감염 (Infection due to <i>Mycobacterium marinum</i>) 마이코박테륨 울세란스에 의한 감염 (Infection due to <i>Mycobacterium ulcerans</i>)
A31.8	기타 마이코박테리아감염 (Other mycobacterial infections) 비결핵성 마이코박테리아질환 ~에 의한 감염: 마이코박테륨 앵세수스 (<i>Mycobacterium abscessus</i>) 마이코박테륨 켈로네 (<i>Mycobacterium chelonae</i>)
A31.9	상세불명의 마이코박테리아감염 (Mycobacterial infection, unspecified) 비정형마이코박테륨증, 가족형, X연관 (Atypical mycobacteriosis, familial, X-linked) 비정형마이코박테리아감염 NOS (Atypical mycobacterial infection NOS) 마이코박테륨증 NOS (Mycobacteriosis NOS)

KCD, Korean Standard Classification of Diseases.

제2절 연구 윤리 승인

본 연구는 전북대학교병원 의학연구윤리심의위원회로부터 승인을 받아 연구를 진행하였다(IRB No. CUH 2023-01-007).

제3절 자료 추출 및 분석 방법

1. 자료 추출

후향적인 의무기록 자료 검토를 통하여 연구대상자의 성별, 나이, 체중, 체질량지수 (body mass index, 이하 BMI), 흡연력 등의 기초 역학 자료와 결핵, 만성폐쇄성폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD), 천식, 폐기종(emphysema), 폐암 등의 폐질환과 당뇨, 고혈압, 만성콩팥병, 심혈관계 질환, 폐외 악성종양 등 동반 질환에 대한 자료를 수집하였다.

NTM-PD 약물 치료의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 임상 증상, 방사선학적, 미생물학적 검사 결과를 전자의무기록을 통하여 확인하였다. 기침, 가래, 객혈 발생 등 임상 증상 확인을 위해서는 입원과 외래 방문 시점에서 환자가 호소한 증상에 대한 의무기록을 확인하였다. 방사선학적 검사 결과는 흉부X-선검사와 전산화단층영상촬영 (Computed Tomography, 이하 CT) 결과에 대한 영상의학과 전문의의 판독 결과와 호흡기내과 전문의의 진단 결과를 확인하였다. 미생물학적 진단을 위하여 객담이나 기관지 세척액을 통해 얻어진 검체 배양을 통하여 확인하였다. 배양 양성인 NTM 분리균에 대한 균 동정 및 감수성 확인은 대한결핵연구원으로 검체를 보내 확인하였다. 약제 감수성 검사를 시행하는 약제는 원인균에 따라 다르며 원인균에 따른 감수성 결과 판정이 다르다. MAC은 clarithromycin에 대한 감수성 검사를 시행하였고, MAB 등 신속성장형 균은 amikacin, cefoxitin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, linezolid, moxifloxacin 등에 대해 약제 감수성 검사를 시행하였다(Table 5).^{3,20}

NTM-PD 약물 치료의 안전성을 평가하기 위하여 환자가 외래 진료 시점과 입원기간 동안 EMR에 기록된 환자가 호소하는 증상과 함께 혈액 검사를 포함한 진단 검사 결과를 통하여 확인하였다. 약물 상호작용 검토를 위하여 연구기간 동안 NTM-PD 치료 약물과 함께 동반 질환 치료를 위하여 사용된 약물을 조사하였다.

Table 5. Antimycobacterial agents and breakpoints for testing NTM²⁰

Variable	MIC, mcg/ml			
	Concentration range, mcg/ml	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Antimicrobial agent for MAC</i>				
Clarithromycin	1-64	≤8	16	≥32
<i>Antimicrobial agent for RGM</i>				
Amikacin	2-128	≤16	32	≥64
Cefoxitin	4-256	≤16	32-64	≥128
Clarithromycin	0.25-32	≤2	4	≥8
Doxycycline	0.25-16	≤1	2-4	≥8
Imipenem	1-64	≤4	8-16	≥32
Linezolid	1-64	≤8	16	≥32
Moxifloxacin	0.125-8	≤1	2	≥4

MAC, *Mycobacterium avium* complex; MIC, minimum inhibitory concentration; NTM, nontuberculous mycobacteria; RGM, rapidly growing mycobacteria.
This table was adapted from reference 20.

2. 분석 방법

NTM-PD 치료를 위해 1회 이상 항생제 치료를 받은 환자를 대상으로 약물요법 현황을 조사하였다. NTM-PD 치료를 위하여 사용된 항생제의 초기 약물요법과 이후 연구기간 동안 변경된 약물을 모두 조사하였고, 이외에도 연구기간 동안 동반 질환과 약물 부작용을 치료하기 위하여 처방된 모든 약물을 조사하였다.²¹

2017년 1월부터 2022년 12월까지 경과 관찰을 통하여 연구기간 동안 계획된 치료의 완료 결과 여부를 치료 완료, 치료 중, 치료 중단 (의료진의 판단에 따라 치료 조기 종료 또는 타병원 전원이나 알 수 없는 이유로 추적관찰 누락), 치료 중 사망으로 나누어 평가하였다. NTM-PD 약물 치료의 유효성 평가는 12개월 이상 약물 치료를 받은 환자를 대상으로 평가를 진행하였다.²²⁻²³ 미생물학적 검사상 "균음전(Culture conversion)"은 치료 후(적어도 4주 간격) 2회 연속 음성 배양 결과로 정의하였다.^{16,22,24} "임상적호전(Clinical cure)"는 균 음전 또는 미생물학적 치유를 입증할 수 있는 이용 가능한 배양 없이 치료 중 방사선학적 검사를 포함하여 임상적인 증상이 개선된 경우로 정의하였다.^{16,22,24} 임상적 호전은 호전, 변화 없음 또는 악화로 분류하였다.^{16,22,24}

NTM-PD 환자에서 안전성 평가는 약물 부작용 발생으로 인한 약물 감량 혹은 일시 중단, 의심 약제 변경, 전체 치료 중단 여부를 확인하였다. 심각한 약물 부작용 발생은 치료 중단이 필요하거나 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, ver. 5.0) 3 등급 이상의 부작용 발생으로 생명의 위협을 받은 부작용으로 정의하였다.²⁵ 또한 NTM-PD 치료 항생제와 다른 병용약물과의 상호작용 위험도는 약물의 성분명을 기준으로 Micromedex Drug-Reax[®] (Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA)와 Lexi-Comp[®] Online data을 활용하여 분석하였다. Micromedex[®]에서 사용된 위험도는 Minor, Moderate, Major, Contraindicated로 구별되어 있으며, Lexicomp[®]에는 A (no known interactions), B (no action needed), C (monitor therapy), D (consider therapy modification), X (Avoid therapy)로 구별되어 있다. 검색된 잠재적 약물 상호작용 조합 중 다른 약물로 변경이 권고되는 Micromedex[®]의 'Major' 또는 'Contraindicated'의 약물 상호작용 조합을 약물 성분으로 기록하였다. Lexicomp[®]는 'D' 또는 'X' 등급의 약물 상호작용 조합을 약물 성분으로 기록하였다(Table 6).²⁶⁻²⁷

Table 6. Severity and documentation-levels of drug-drug interaction according to Micromedex[®] and Lexicomp^{®26-27}

Micromedex[®]		Description
Severity-levels		
Contraindicated		Concurrent use of the interacting pair is contraindicated.
Major		The interacting pair may result in permanent damage/death; medical intervention is needed to prevent or minimize the adverse outcome.
Moderate		The combination may worsen patient condition and/or require an alteration in therapy.
Minor		There are limited clinical effects of interaction. These may include an increase in the severity or frequency of adverse effects and major alteration of therapy is not required.
Lexicomp[®]		
Risk	Action	Description
X	Avoid combination	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.
D	Consider therapy modification	Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, or choosing alternative agents.
C	Monitor therapy	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.
B	No action needed	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other, but there is little to no evidence of clinical concern resulting from their concomitant use.
A	No known interaction	Data have not demonstrated either pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions between the specified agents.

3. 통계 분석

수집된 자료는 SAS 9.4을 사용하여 통계 분석을 진행하였다. 연구 대상의 기본 특성들(나이, 성별, 몸무게, BMI, 동반 질환, 임상검사 결과 등) 중 불연속변수(범주형 변수)에 대한 비교 분석은 chi-square test와 fisher exact test를 이용하여 빈도(n)와 비율(%)로 표현하였고, 연속형 변수의 평균 비교를 위해 t-test와 Wilcoxon rank sum test를 이용해 분석하였으며, 평균 ± 표준편차 또는 중간값 (사분위수)로 표현하였다. 모든 통계 분석에 대한 유의수준은 $p < 0.05$ 일 때, 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 3그룹 이상의 평균 비교에는 ANOVA test와 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 약물 부작용과 약물 상호작용 발생과 각 변수들의 관련성을 식별하기 위하여 다중 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. Odds ratios (ORs)은 이에 상응하는 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)에 따라 계산되었다.

제3장 연구 결과

제1절 연구대상자의 기초 특성

2017년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 전북대학교병원에서 NTM 감염 진단명을 가진 환자를 추출한 결과 총 972명이었다. EMR 검토 결과 이 중 폐질환 이외 다른 부위의 NTM 감염증으로 진단받은 환자 37명 (피부 36명, 간 1명), 다른 병원에서 NTM-PD 진단이나 치료를 받은 후 전원된 환자 80명, NTM-PD가 의심되어 진단명이 입력되었으나 이후 추적 검사 결과 NTM-PD 의심 소견이 없어 진단명이 삭제된 환자 108명은 본 연구에서 제외하였다. 총 747명의 환자가 NTM-PD 진단을 받고 호흡기내과에서 추적 관찰을 받았으며 474명은 연구기간 중 항생제 치료 없이 경과 관찰을 하였고, 273명의 환자가 항생제 치료를 시작하였다(Figure 1).

전체 273명의 평균 연령은 67.2 ± 11.4 세였으며, 여성은 56.0%였다. 평균 BMI는 20.7 ± 3.1 kg/m²였고 흡연자의 비율은 26%였다. 환자들의 동반 호흡기계 질환으로는 폐결핵 기왕력이 있던 환자가 44명, 치료 시점에서 결핵 동시 감염 환자가 32명, 폐기종 43명, COPD 33명, 천식 13명, 폐암은 13명이었다. 호흡기계 질환 이외에는 고혈압 73명, 폐암 이외의 악성종양 50명, 당뇨 39명, 이상지질혈증 31명, 심혈관계질환 16명, 면역억제제 사용 16명, 전립선 비대증 16명, 류마티스 질환 12명 순이었다(Table 7).

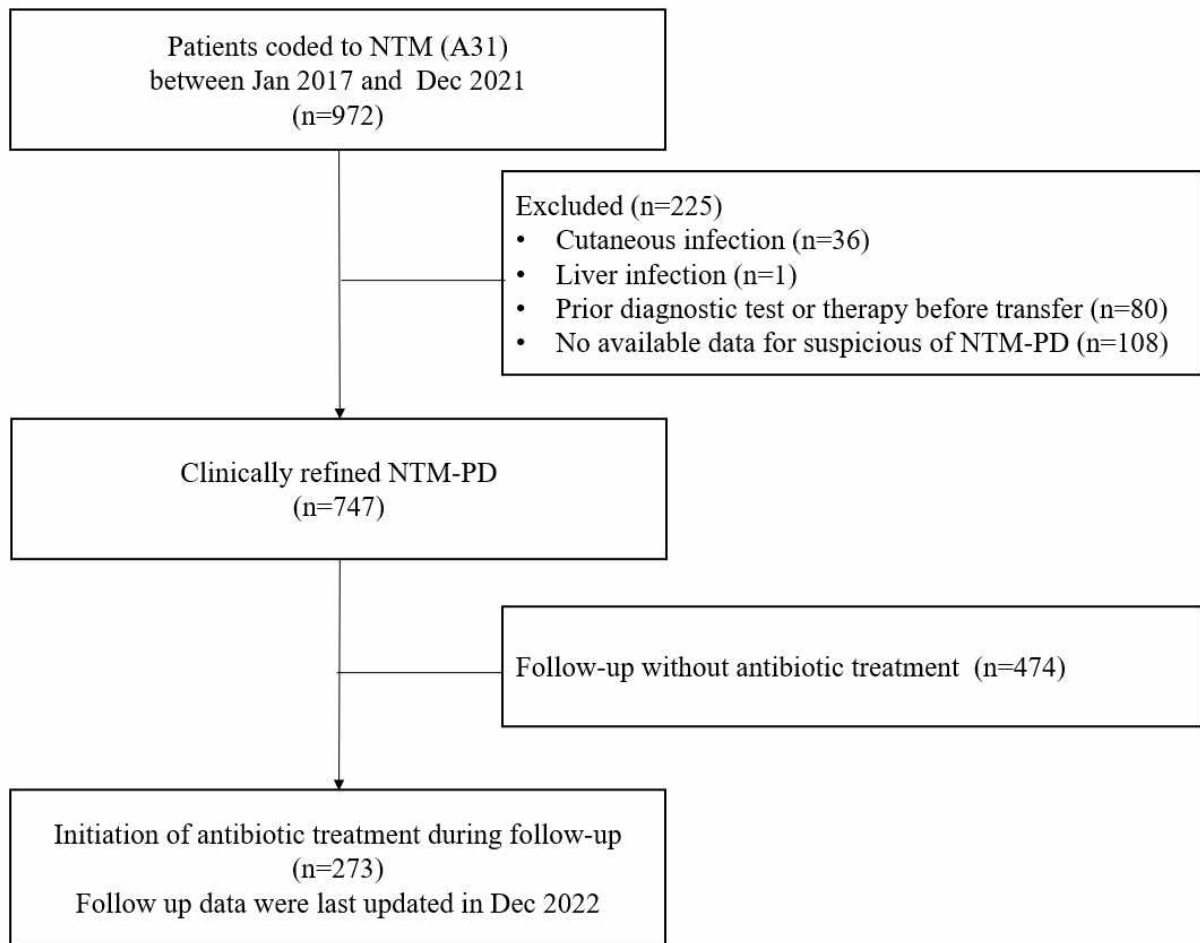


Figure 1. Flow chart of the selection process in the study

NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Table 7. Baseline demographic and clinical characteristics of the study patients

Characteristics	Total (n=273)
Age, years	67.2 ± 11.4
Sex, n (%)	
Male	120 (44.0)
Female	153 (56.0)
BMI, kg/m ²	20.7 ± 3.1
Smoking (previous or current)	71 (26.0)
Comorbidity, n (%)	
Pulmonary disease	
History of tuberculosis	44 (16.1)
Co-infection with tuberculosis	32 (11.7)
Emphysema	43 (15.8)
COPD	33 (12.1)
Asthma	13 (4.8)
Pulmonary malignancy	13 (4.8)
Idiopathic pulmonary fibrosis	10 (3.7)
Extrapulmonary malignancy	50 (18.3)
Hypertension	73 (26.7)
Diabetes mellitus	39 (14.3)
Dyslipidemia	31 (11.4)
Cardiovascular disease	16 (5.9)
Immunosuppressant use	16 (5.9)
BPH	16 (5.9)
Rheumatologic disease	12 (4.4)
Chronic liver disease	11 (4.0)
Arrhythmia	9 (3.3)
Chronic kidney disease	8 (2.9)
History of previous NTM-PD treatment	5 (1.8)

BMI, body mass index; BPH, benign prostatic hypertrophy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

전체 273명의 환자 중 65세 이상 노인 환자는 166명(60.8%)으로 65세 미만 환자에 비해 높은 비율로 나타났다. 65세 이상 노인 환자 중 남성의 비율과 흡연자의 비율이 각각 54.8%와 33.7%로 유의하게 높은 비율로 나타났다($p < 0.001$). 호흡기계 질환에서는 폐기종(10.3% vs 19.3%), 만성폐쇄성폐질환(6.5% vs 15.7%)이 65세 이상 노인 환자에서 유의하게 높은 빈도로 나타났다. 고혈압(12.2% vs 36.1%), 당뇨(8.4% vs 18.1%), 이상지질혈증(6.5% vs 14.5%), 심혈관계질환(0.0% vs 9.6%), 전립선 비대증(1.9% vs 8.4%) 역시 65세 이상 노인 환자에서 유의하게 높은 비율로 나타났다. 하지만 면역억제제의 사용(10.3% vs 3.0%)은 65세 미만 환자에서 유의하게 높았다(Table 7-1).

치료 시작 시점에서 기침, 객담 발생, 객혈 등의 임상 증상 발생, 방사선학적 검사, 미생물학적 검사 (항산균 배양 검사) 결과는 table 8과 같다. 환자들이 호소한 임상 증상은 객담 발생(44.3%), 기침(41.8%), 객혈(28.2%), 호흡 저하(23.4%) 순이었다. 미생물학적 검사에서 NTM 배양 결과 91.2%의 환자가 객담 배양 2회 이상, 기관지 세척액 배양 1회 이상 또는 조직검사에서 NTM 균이 확인되었고, 균 동정 검사에서 원인균은 184명(67.4 %)에서 확인되었다. NTM-PD 원인균은 MAC-PD가 77.2%였으며, MAC중에서도 *M. intracellulare*가 66.3%, *M. avium*이 10.9%였다. 그 다음으로 *M. abscessus* (7.1%), *M. massiliense* (2.7%), *M. kansasii* (1.6%) 순으로 나타났으며, 2종 이상의 균이 확인된 환자는 17명(9.2%) 이었다(Table 8).

항생제 치료를 시작한 273명의 환자 중 65세 이상 노인 환자들은 65세 미만 환자들에 비해 객혈을 비롯한 임상 증상 발현 비율이 유의하게 높았다(88.8% vs 95.2%, $p < 0.048$). 하지만 항산균 배양 검사 실시 비율(96.3% vs 88.0%)과 균 동정 검사 실시 비율(74.8% vs 62.7%)은 유의하게 낮은 비율을 나타냈다(Table 8-1).

Table 7-1. Baseline demographic and clinical characteristics by age group (n=273)

Characteristic	Age		P-value
	< 65 years (n=107)	≥ 65 years (n=166)	
Sex, n (%)			
Male	29 (27.1)	91 (54.8)	< 0.001
Female	78 (72.9)	75 (45.2)	
BMI, kg/m ²	21.0 ± 2.7	20.5 ± 3.2	0.152
Smoking (previous or current)	15 (14.0)	56 (33.7)	< 0.001
Comorbidity, n (%)			
Pulmonary disease			
History of tuberculosis	14 (13.1)	30 (18.1)	0.274
Co-infection with tuberculosis	10 (9.3)	22 (13.3)	0.327
Emphysema	11 (10.3)	32 (19.3)	0.046
COPD	7 (6.5)	26 (15.7)	0.024
Asthma	5 (4.7)	8 (4.8)	0.956
Pulmonary malignancy	2 (1.9)	11 (6.6)	0.072
Idiopathic pulmonary fibrosis	2 (1.9)	8 (4.8)	0.325
Extrapulmonary malignancy	14 (13.1)	36 (21.7)	0.073
Hypertension	13 (12.2)	60 (36.1)	< 0.001
Diabetes mellitus	9 (8.4)	30 (18.1)	0.026
Dyslipidemia	7 (6.5)	24 (14.5)	0.044
Cardiovascular disease	0 (0.0)	16 (9.6)	< 0.001
Immunosuppressant use	11 (10.3)	5 (3.0)	0.013
BPH	2 (1.9)	14 (8.4)	0.024
Rheumatologic disease	7 (6.5)	5 (3.0)	0.227
Chronic liver disease	2 (1.9)	9 (5.4)	0.210
Arrhythmia	1 (0.9)	8 (4.8)	0.094
Chronic kidney disease	1 (0.9)	7 (4.2)	0.154
History of previous NTM-PD treatment	2 (1.9)	3 (1.8)	1.000

BMI, body mass index; BPH, benign prostatic hypertrophy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

Table 8. Clinical, radiologic, and microbiologic characteristics of the study patients (n=273)^{20,21,24,32}

Characteristic	n (%)
Clinical symptoms	
Sputum	121 (44.3)
Cough	114 (41.8)
Hemoptysis or blood-tinged sputum	77 (28.2)
Dyspnea	64 (23.4)
Fever	6 (2.2)
Cavitary lesion	58 (21.2)
Positive mycobacterial culture at treatment initiation	249 (91.2)
Identification of NTM-PD species	184 (67.4)
Etiology (n=184)	
1 Species	
<i>Mycobacterium avium</i> complex	142 (77.2)
<i>M. intracellulare</i>	122 (66.3)
<i>M. avium</i>	20 (10.9)
Rapid Growing Mycobacteria	21 (11.4)
<i>M. abscessus</i>	13 (7.1)
<i>M. massiliense</i>	5 (2.7)
<i>M. fortuitum</i> complex	2 (1.1)
<i>M. chelonae</i>	1 (0.5)
<i>M. kansasii</i>	3 (1.6)
<i>M. goodii</i>	1 (0.5)
≥ 2 Species	17 (9.2)
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. avium</i>	12 (6.5)
<i>M. avium</i> and <i>M. abscessus</i>	1 (0.5)
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. abscessus</i>	1 (0.5)
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. fortuitum</i> complex	1 (0.5)
<i>M. genavense</i> and <i>M. simiae</i>	1 (0.5)
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. genavense</i> and <i>M. simiae</i>	1 (0.5)

NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Table 8-1. Clinical, radiologic, and microbiologic characteristics by age group (n=273)

Characteristic	Age		p-value
	< 65 years (n=107)	≥ 65 years (n=166)	
Clinical symptoms, n (%)	95 (88.8)	158 (95.2)	0.048
Sputum	44 (41.1)	77 (46.4)	0.393
Cough	38 (35.5)	76 (45.8)	0.093
Hemoptysis or blood-tinged sputum	41 (38.3)	36 (21.7)	0.003
Dyspnea	20 (18.7)	44 (26.5)	0.137
Fever	0 (0.0)	6 (3.6)	0.085
Cavitary lesion	23 (21.5)	35 (21.1)	0.935
Positive mycobacterial culture at treatment initiation	103 (96.3)	146 (88.0)	0.018
Identification of NTM-PD species	80 (74.8)	104 (62.7)	0.037
Etiology (n=184)	(n=80)	(n=104)	
1 Species			
<i>Mycobacterium avium</i> complex			
<i>M. intracellulare</i>	45 (56.3)	77 (74.0)	
<i>M. avium</i>	11 (13.8)	9 (8.7)	
Rapid Growing Mycobacteria			
<i>M. abscessus</i>	8 (10.0)	5 (4.8)	
<i>M. massiliense</i>	2 (2.5)	3 (2.9)	
<i>M. fortuitum</i> complex	2 (2.5)	0 (0.0)	
<i>M. chelonae</i>	1 (1.3)	0 (0.0)	
<i>M. kansasii</i>	1 (1.3)	2 (1.9)	0.096
<i>M. goodii</i>	1 (1.3)	0 (0.0)	
≥ 2 Species			
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. avium</i>	8 (10.0)	4 (3.8)	
<i>M. avium</i> and <i>M. abscessus</i>	0 (0.0)	1 (1.0)	
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. abscessus</i>	1 (1.3)	0 (0.0)	
<i>M. intracellulare</i> and <i>M. fortuitum</i> complex	0 (0.0)	1 (1.0)	
<i>M. genavense</i> and <i>M. simiae</i>	0 (0.0)	1 (1.0)	
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. genavense</i> and <i>M. simiae</i>	0 (0.0)	1 (1.0)	

NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.
Data are presented as No. (percentage).

연구 기간동안 NTM-PD 원인균 동정이 이루어진 184명 중 항생제 감수성 검사 결과를 확인할 수 있었던 환자는 168명이었다(Table 9). MAC의 주 원인균 중 하나인 *M. intracellulare*와 *M. avium*의 감수성을 비교한 결과,^{20,33} clarithromycin에 대하여 *M. intracellulare*는 모든 환자가 감수성을 나타낸 반면 *M. avium*은 5.6%(1명)가 중간 내성을 나타냈다(Table 10). RGM의 주 원인균인 *M. abscessus*에 대하여 clarithromycin은 83.3%가 감수성을 나타냈으나 14일째 감수성 검사에서는 91.7%가 내성을 나타냈다. *M. massiliense*은 모든 환자에서 clarithromycin에 대하여 감수성을 나타냈고, 14일째 검사에서도 유도 내성이 발현된 환자는 없었다. Amikacin에 대해서는 *M. abscessus*는 모든 환자가 감수성을 나타낸 반면 *M. massiliense*는 66.7%의 환자가 감수성을 나타냈다. Cefoxitin에 대해서는 *M. massiliense*는 모든 환자에서 중간내성이 나타났고, *M. abscessus*에 대해서는 16.7%만이 감수성을 있는 것으로 나타났다. Imipenem에 대해서는 *M. abscessus*과 *M. massiliense*는 각각 58.3%와 33.3%에서 감수성을 보였고, linezolid에 대해서는 25.0%와 33.3%의 감수성을 보였다. 반면 doxycycline, moxifloxacin에 대해서는 두 균 모두 내성을 나타냈다(Table 11).

Table 9. Minimum inhibitory concentration (MIC) for nontuberculous mycobacteria^{20,33}

	MIC range (mcg/mL)									
	No. (%) of Isolates According to MIC (mcg/mL)									
Amikacin	2	4	8	16	32	64				
<i>Mycobacterium intracellulare</i> (n=112)	1 (0.9)	7 (6.3)	27 (24.1)	57 (50.9)	20 (17.9)	-				
<i>M. avium</i> (n=18)	-	-	4 (22.2)	9 (50.0)	5 (27.8)	-				
<i>M. abscessus</i> (n=12)	-	-	6 (50.0)	6 (50.0)	-	-				
<i>M. massiliense</i> (n=3)	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	-				
<i>M. kansasii</i> (n=2)	-	2 (100.0)	-	-	-	-				
Cefoxitin			4	8	16	32	64	128	256	> 256
<i>M. intracellulare</i> (n=107)			-	-	-	1 (0.9)	3 (2.7)	9 (8.1)	45 (40.5)	49 (44.1)
<i>M. avium</i> (n=18)			-	-	-	2 (11.1)	4 (22.2)	8 (44.4)	4 (22.2)	-
<i>M. abscessus</i> (n=12)			-	-	2 (16.7)	9 (75.0)	1 (8.3)	-	-	-
<i>M. massiliense</i> (n=3)			-	-	-	3 (100.0)	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i> (n=2)			-	-	-	-	-	-	1 (50.0)	1 (50.0)
Clarithromycin	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	
<i>M. intracellulare</i> (n=112)	27 (24.1)	43 (38.4)	42 (37.5)	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. avium</i> (n=18)	2 (11.1)	5 (27.8)	7 (38.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)	-	-	-	-
<i>M. abscessus</i> (n=12)	6 (50.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	-	-	-	-	-	-
<i>M. massiliense</i> (n=3)	3 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i> (n=2)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clarithromycin, inducible resistance	≤ 0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	
<i>M. intracellulare</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. avium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. abscessus</i> (n=12)	1 (8.3)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	2 (16.7)	7 (58.3)	-
<i>M. massiliense</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(continued)

	MIC range (mcg/mL)											
	No. (%) of Isolates According to MIC (mcg/mL)											
Doxycycline	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16				
<i>M. intracellulare</i> (n=112)	-	-	-	-	-	1 (0.9)	2 (1.8)	109 (97.3)				
<i>M. avium</i> (n=18)	-	-	-	-	-	-	3 (16.7)	15 (83.3)				
<i>M. abscessus</i> (n=12)	-	-	-	-	-	-	-	12 (100.0)				
<i>M. massiliense</i> (n=3)	-	-	-	-	-	-	-	3 (100.0)				
<i>M. kansasii</i> (n=2)	-	-	-	-	-	1 (50.0)	1 (50.0)	-				
Imipenem			1	2	4	8	16	32	64	> 64		
<i>M. intracellulare</i> (n=107)			-	-	-	-	3 (2.7)	7 (6.3)	10 (9.0)	87 (78.4)		
<i>M. avium</i> (n=18)			-	-	1 (5.6)	-	4 (22.2)	7 (38.9)	4 (22.2)	2 (11.1)		
<i>M. abscessus</i> (n=12)			-	-	7 (58.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	-	-		
<i>M. massiliense</i> (n=3)			-	-	1 (33.3)	-	2 (66.6)	-	-	-		
<i>M. kansasii</i> (n=2)			-	-	-	-	-	-	1 (50.0)	1 (50.0)		
Moxifloxacin	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	> 8					
<i>M. intracellulare</i> (n=112)	-	1 (0.9)	6 (5.4)	36 (32.1)	69 (61.6)	-	-					
<i>M. avium</i> (n=18)	-	1 (5.6)	1 (5.6)	9 (50.0)	5 (27.8)	2 (11.1)	-					
<i>M. abscessus</i> (n=12)	-	-	-	-	5 (41.6)	2 (16.7)	5 (41.6)					
<i>M. massiliense</i> (n=3)	-	-	-	-	-	-	3 (100.0)					
<i>M. kansasii</i> (n=2)	2 (100.0)	-	-	-	-	-	-					
Ethambutol		≤ 0.5	1	2	4	8	16	32	> 32			
<i>M. intracellulare</i> (n=112)		-	-	5 (4.5)	31 (27.7)	52 (46.4)	16 (14.3)	3 (2.7)	5 (4.5)			
<i>M. avium</i> (n=18)		-	-	-	1 (5.6)	6 (33.3)	8 (44.4)	1 (5.6)	2 (11.1)			
<i>M. abscessus</i> (n=11)		-	-	-	-	-	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (27.3)			
<i>M. massiliense</i> (n=3)		-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)			
<i>M. kansasii</i> (n=2)		-	-	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-	-	-			
Linezolid				≤ 2	4	8	16	32	64	128	256	> 256
<i>M. intracellulare</i> (n=112)				-	3 (2.7)	4 (3.6)	31 (27.7)	72 (64.3)	2 (1.8)	-	-	-
<i>M. avium</i> (n=18)				-	-	1 (5.6)	3 (16.7)	11 (61.1)	3 (16.7)	-	-	-
<i>M. abscessus</i> (n=11)				-	-	3 (25.0)	6 (50.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	-	-	-
<i>M. massiliense</i> (n=3)				-	-	1 (33.3)	2 (66.7)	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i> (n=2)				2 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Rifampin	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16				
<i>M. intracellulare</i> (n=112)	-	1 (0.9)	2 (1.8)	11 (9.8)	44 (39.3)	49 (43.8)	4 (3.5)	1 (0.9)				
<i>M. avium</i> (n=18)	-	-	3 (16.7)	6 (33.3)	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)				
<i>M. abscessus</i> (n=11)	-	-	-	-	-	-	-	12 (100.0)				
<i>M. massiliense</i> (n=3)	-	-	-	-	-	-	-	3 (100.0)				
<i>M. kansasii</i> (n=2)	1 (50.0)	-	1 (50.0)	-	-	-	-	-				

MIC, Minimum inhibitory concentration.

Table 10. Antimicrobial susceptibility testing results for *Mycobacterium avium* complex

Antimicrobial agent	No. of strains for <i>M. intracellulare</i> (n=112)			No. of strains of <i>M. avium</i> (n=18)		
	S	I	R	S	I	R
Clarithromycin	112 (100.0)	0	0	17 (94.4)	1 (5.6)	0

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 11. Antimicrobial susceptibility testing results for rapid-growing mycobacteria

Antimicrobial agent	No. of strains for <i>M. abscessus</i> (n=12)			No. of strains for <i>M. massiliense</i> (n=3)		
	S	I	R	S	I	R
Amikacin	12 (100.0)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
Cefoxitin	2 (16.7)	10 (83.3)	0	0	3 (100.0)	0
Clarithromycin (day 3)	10 (83.3)	2 (16.7)	0	3 (100.0)	0	0
Clarithromycin (day 14)	1 (8.3)	0	11 (91.7)	3 (100.0)	0	0
Doxycycline	0	0	12 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Imipenem	7 (58.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0
Linezolid	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0
Moxifloxacin	0	0	12 (100.0)	0	0	3 (100.0)

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

제2절 약물 사용 현황, 유효성 및 안전성 평가

1. 약물 사용 현황

NTM-PD 치료를 위한 약물은 국내외 진료지침에 따라 의료진의 판단하에 투여되었다. 273명의 환자 중 272명의 환자가 macrolides와 함께 2종 이상의 약물과 병합요법으로 치료를 시작하였다. Macrolides와 함께 rifampin, ethambutol 3제 요법이 전체 환자 중 84%의 환자에서 가장 다빈도로 처방되었고, 다음으로는 결핵이 동반되어 있던 10.3%의 환자에서 macrolides와 함께 rifampin, ethambutol, pyrazinamide, isoniazid가 처방되었다. 정주용 aminoglycosides, cefoxitin 또는 imipenem은 macrolides와 함께 5명(1.8%)의 환자에서 처방되었으며, 주로 *M. abscessus*와 *M. massiliense* 치료를 위하여 처방되었다. 위 약물 조합에 추가로 linezolid 또는 quinolones이 각각 2명(0.7%)에서 처방되었으며 모두 *M. abscessus*와 *M. massiliense* 치료에 사용되었다. Macrolides 없이 처방되었던 1명은 *M. kansasii* 감염 환자로 isoniazid, rifampin, ethambutol이 처방되었다(Table 12).

Macrolides는 clarithromycin과 azithromycin이 사용되었으며, clarithromycin이 86.4% 환자에게 1차 약제로 처방되었다. 약물 투여는 매일 투여하는 요법이 78.4%로 주 3회 투여 요법에 비하여 더 높은 빈도로 처방되었다. 65세 이상 환자들과 65세 미만 환자를 비교한 결과, 투여 약물이나 투여 간격 등에 있어서 두 군간 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 12-1).

약물 치료 시작 이후 초기 치료약제가 변경된 환자는 약 17%(47명)로 부작용 발생, 약물 치료 효과 평가 결과, 항생제 감수성 검사 결과에 따라 약제를 변경하였다. 전체 치료기간 동안 NTM-PD 균종에 따른 항생제 사용은 Table 13과 같다. Macrolides와 rifamycin, ethambutol이 가장 다빈도로 사용되었으며, 정주용 aminoglycoside는 전체 환자의 10.3%에서, 정주용 베타락탐(beta-lactams)의 사용은 5.5%였다. 이외에도 quinolones, linezolid, doxycycline, clofazimine, cycloserine, tigecycline 순으로 각각 9.5%, 3.3%, 1.8%, 0.7%, 0.7%, 0.7% 비율로 사용되었다.

Table 12. Initial treatment regimen by NTM species³²

Characteristics		Total (n=273)	<i>M. intracellulare</i> (n = 122)	<i>M. avium</i> (n = 20)	<i>M. abscessus</i> (n = 13)	<i>M. massiliense</i> (n = 5)	<i>M. kansasii</i> (n = 3)	Others (n = 21)	Unknown (n = 89)
Treatment regimen									
	RIF + ETB	229 (83.9)	111 (91.0)	18 (90.0)	8 (61.5)	1 (20.0)	2 (66.7)	18 (85.7)	71 (79.8)
	RIF + ETB + INH + PZA	28 (10.3)	8 (6.6)	2 (10.0)	-	1 (20.0)	-	1 (4.8)	16 (18.0)
	IV AG + IV FOX (or IPM)	5 (1.8)	-	-	3 (23.1)	1 (20.0)	-	1 (4.8)	-
Macrolide with	RIF + ETB + IV AG	3 (1.1)	2 (1.6)	-	-	-	-	-	1 (1.1)
	IV AG + IV FOX (or IPM) + LZD	2 (0.7)	-	-	1 (7.7)	1 (20.0)	-	-	-
	IV AG + IV FOX (or IPM) + Quinolone	2 (0.7)	-	-	1 (7.7)	1 (20.0)	-	-	-
	RIF + Quinolone	1 (0.4)	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
	Quinolone + IV AG	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)
	DOX	1 (0.4)	-	-	-	-	-	1 (4.8)	-
	INH + RIF + ETB	1 (0.4)	-	-	-	-	1 (33.3)	-	-
Type of macrolide use (n=272)									
	CLR	235 (86.4)	98 (80.3)	17 (85.0)	11 (84.6)	4 (80.0)	1 (33.3)	17 (80.1)	87 (97.8)
	AZM	37 (13.6)	24 (19.7)	3 (15.0)	2 (18.2)	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (19.0)	2 (2.2)
Dosing Frequency									
	Daily regimen	214 (78.4)	88 (72.1)	11 (55.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	18 (85.7)	76 (85.4)
	3 times weekly	59 (21.6)	34 (27.9)	9 (45.0)	-	-	-	3 (14.3)	13 (14.6)

AG, aminoglycoside; AZM, azithromycin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; LZD, linezolid; M. mycobacteria; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin.

Data are presented as No. (percentage).

Table 12-1. Initial NTM-PD treatment regimen by age group (n=273)³²

		Age		<i>p</i> -value
		< 65 years (n=107)	≥ 65 years (n=166)	
Treatment regimen				
Macrolide with	RIF + ETB	93 (86.9)	136 (81.9)	0.283
	RIF + ETB + INH + PZA	10 (9.4)	18 (10.8)	
	IV AG + IV FOX (or IPM)	-	5 (3.0)	
	RIF + ETB + IV AG	-	3 (1.8)	
	IV AG + IV FOX (or IPM) + LZD	1 (0.9)	1 (0.6)	
	IV AG + IV FOX (or IPM) + Quinolone	1 (0.9)	1 (0.6)	
	RIF + Quinolone	-	1 (0.6)	
	Quinolone + IV AG	1 (0.9)	-	
	DOX	1 (0.9)	-	
	INH + RIF + ETB	-	1 (0.6)	
Type of macrolides use (n=272)		(n=107)	(n=165)	
CLR	94 (87.9)	141 (85.5)	0.573	
AZM	13 (12.1)	24 (14.5)		
Dosing Frequency				
Daily	85 (79.4)	129 (77.7)	0.735	
3 times weekly	22 (20.6)	37 (22.3)		

AG, aminoglycoside; AZM, azithromycin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; LZD, linezolid; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin. Data are presented as No. (percentage).

Table 13. Treatment modalities during entire treatment by NTM species (n=273)³²

	Total (n=273)	<i>M. intracellulare</i> (n = 122)	<i>M. avium</i> (n = 20)	<i>M. abscessus</i> (n = 13)	<i>M.massiliense</i> (n = 5)	<i>M. kansasii</i> (n = 3)	Unknown (n = 89)	Others (n = 21)
Macrolide	272 (99.6)	122 (100.0)	20 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	2 (66.7)	89 (100.0)	21 (100.0)
CLR	236 (86.4)	99 (81.1)	17 (85.0)	11 (84.6)	4 (80.0)	1 (33.3)	87 (97.8)	17 (81.1)
AZM	50 (18.3)	30 (24.6)	4 (20.0)	4 (30.8)	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (4.5)	6 (28.6)
Rifamycin	262 (96.0)	122 (100.0)	20 (100.0)	8 (61.5)	3 (60.0)	3 (100.0)	87 (97.8)	19 (90.5)
RIF	262 (96.0)	122 (100.0)	20 (100.0)	8 (61.5)	3 (60.0)	3 (100.0)	87 (97.8)	19 (90.5)
RFB	5 (1.8)	4 (3.3)	1 (5.0))	-	-	-	-	-
ETB	260 (95.2)	120 (98.4)	20 (100.0)	8 (61.5)	3 (60.0)	3 (100.0)	87 (97.8)	19 (90.5)
INH	33 (12.1)	10 (8.2)	2 (10.0)	-	1 (20.0)	1 (33.3)	17 (19.1)	2 (9.5)
PZA	28 (10.3)	8 (6.6)	1 (5.0)	-	1 (20.0)	-	16 (18.0)	2 (9.5)
IV AGs	28 (10.3)	7 (5.7)	-	11 (84.6)	2 (40.0)	-	5 (5.6)	3 (14.3)
AMK	26 (9.5)	7 (5.7)	-	11 (84.6)	2 (40.0)	-	4 (4.5)	2 (9.5)
SM	3 (1.1)	1 (0.8)	-	-	-	-	1 (1.1)	1 (4.8)
Quinolones	26 (9.5)	10 (8.2)	1 (5.0)	6 (46.2)	2 (40.0)	-	4 (4.5)	3 (14.3)
MXF	11 (4.0)	3 (2.5)	-	4 (30.8)	1 (20.0)	-	1 (1.1)	2 (9.5)
LVX	21 (7.7)	9 (7.4)	1 (5.0)	3 (23.1)	2 (40.0)	-	4 (4.5)	2 (9.5)
IV Beta-lactams	15 (5.5)	1 (0.8)	-	10 (76.9)	2 (40.0)	-	-	2 (9.5)
FOX	3 (1.1)	-	-	2 (15.4)	1 (20.0)	-	-	-
IPM	6 (2.2)	-	-	4 (30.8)	1 (20.0)	-	-	1 (4.8)
MEM	8 (2.9)	1 (0.8)	-	6 (46.2)	-	-	-	1 (4.8)
LZD	9 (3.3)	1 (0.8)	-	7 (53.8)	1 (20.0)	-	-	-
DOX	5 (1.8)	-	-	1 (7.7)	1 (20.0)	-	-	3 (14.3)
CLO	2 (0.7)	-	-	1 (7.7)	1 (20.1)	-	-	-
CCS	2 (0.7)	-	-	-	-	-	2 (2.2)	-
TGC	2 (0.7)	-	-	3 (15.4)	-	-	-	-

AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CCS, cycloserine; CLR, clarithromycin; CLO, clofazimine; DOX, doxycycline; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin, INH, isoniazid, IPM, imipenem; IV, intravenous; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; M. mycobacterium; MEM, meropenem, MXF, moxifloxacin, RFB, rifabutin; RIF, rifampin; SM, streptomycin; TGC, tigecycline.

Data are presented as No. (percentage).

2. 치료 완료 평가

본 연구에서는 NTM-PD 진단을 받고 항생제 치료를 1회 이상 받은 273명의 환자를 대상으로 2022년 12월 31일까지의 경과를 관찰하였다. 연구기간 동안 1년 이상 약물치료를 받은 환자는 197명(72.2%)이었고, 치료 기간이 1년 이내인 환자는 76명(27.8%)이었다. 1년 이내 중단 원인으로서는 약물 부작용 발생이나 기저질환 악화로 의료진의 판단하에 치료를 조기 종료한 환자가 31명, 환자 임의로 약물을 중단하거나 알 수 없는 원인 및 타병원 전원으로 추적관찰에 실패한(lost to follow-up) 환자 34명, 치료중인 환자 6명, 치료기간 중 사망한 환자는 5명이었다. 전체 치료기간 동안 계획되었던 치료를 완료한 환자는 135명(49.5%)이었고, 치료 조기 중단 37명(13.6%), 추적관찰 실패 54명(19.8%), 사망한 환자 8명(2.9%), 39명(14.3%)의 환자는 현재 치료중이었다(Figure 1-1).

NTM-PD로 항생제 치료를 1회 이상 받은 273명 중 현재 치료중인 39명을 제외한 234명의 환자를 대상으로 치료 완료 여부를 평가하였다. 234명의 환자 중 계획된 치료를 완료한 환자는 57.7%(135명)이었고, 치료를 중단한 환자는 42.3%(99명)이었다. 치료를 중단한 99명 중 약물 부작용 발생 또는 기저질환 악화 등으로 의료진의 판단하에 치료를 조기 중단한 환자는 37명(37.4%), 치료를 자의 중단하거나 타병원으로 전원 등으로 경과 관찰을 실패한 환자가 54명(54.5%), 치료 중 사망한 환자는 8명(8.1%)이었다.

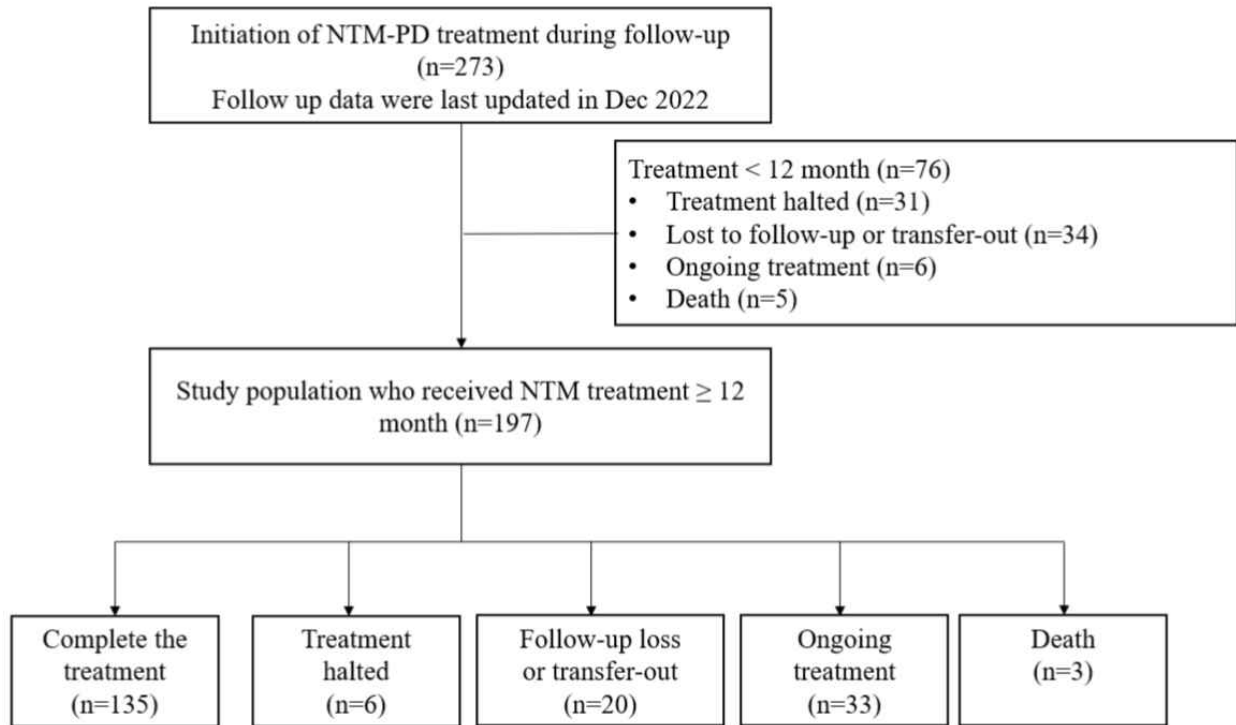


Figure 1-1. Flow chart for completion of NTM-PD treatment

NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

치료를 중단한 환자군에서는 65세 이상 노인 환자(51.1% vs 67.7%, $p=0.012$), 동반 질환으로 당노를 앓고 있는 환자(8.9% vs 19.2%, $p=0.022$)의 비율이 유의하게 높게 나타났다. NTM-PD 원인균이 *M. intracellulare*인 경우에는 치료 완료 군에서 유의하게 높은 비율로 나타났으나(57.8% vs 41.4%, $p=0.013$), *M. abscessus*인 경우에는 통계적 유의성은 없었으나 치료 중단군에서 높은 비율로 나타났다(3.0% vs 8.1%, $p=0.080$). 정주용 aminoglycosides의 사용(5.9% vs 16.2%, $p=0.011$), 정주용 베타락탐 항생제의 사용(1.5% vs 10.1%, $p=0.003$) 역시 치료 중단군에서 유의하게 높게 나타났다. 심각한 약물 부작용 발생(18.5% vs 45.5%, $p<0.001$), NTM-PD 치료 중 호흡기 병동에 입원 치료를 받은 기간 역시 치료 중단군에서 유의하게 높은 비율로 나타났다($p=0.029$)(Table 14).

Table 14. Assessment of NTM-PD treatment completion (n=234)

Characteristic	Complete the treatment (n=135)	Incomplete the treatment (n=99)	p-Value
Age, ≥ 65 years	69 (51.1)	67 (67.7)	0.012
BMI, kg/m ²	20.9 ± 2.9	20.3 ± 3.3	0.155
Sex, male	56 (41.5)	47 (47.5)	0.362
Comorbidity			
Pulmonary disease			
History of tuberculosis	25 (18.5)	14 (14.1)	0.375
Co-infection of tuberculosis	14 (10.4)	17 (17.2)	0.130
Emphysema	18 (13.3)	18 (18.2)	0.310
COPD	18 (13.3)	12 (12.1)	0.784
Asthma	7 (5.2)	5 (5.1)	0.963
Pulmonary malignancy	7 (5.2)	4 (4.0)	0.764
Idiopathic pulmonary fibrosis	6 (4.4)	4 (4.0)	1.000
Extrapulmonary malignancy	24 (17.8)	21 (21.2)	0.510
Hypertension	30 (22.2)	32 (32.3)	0.084
Diabetes mellitus	12 (8.9)	19 (19.2)	0.022
Dyslipidemia	13 (9.6)	8 (8.1)	0.682
Cardiovascular disease	4 (3.0)	8 (8.1)	0.080
Immunosuppressant use	8 (5.9)	8 (8.1)	0.519
BPH	11 (8.1)	3 (3.0)	0.103
Rheumatologic disease	8 (5.9)	4 (4.0)	0.518
Chronic liver disease	5 (3.7)	5 (5.1)	0.747
Arrhythmia	5 (3.7)	3 (3.0)	1.000
Chronic kidney disease	4 (3.0)	4 (4.0)	0.725
History of previous NTM-PD treatment	3 (2.2)	2 (2.0)	1.000
Type of NTM species			
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	78 (57.8)	41 (41.4)	0.013
<i>M. avium</i>	20 (14.8)	11 (11.1)	0.409
<i>M. abscessus</i>	4 (3.0)	8 (8.1)	0.080
<i>M. massiliense</i>	1 (0.7)	4 (4.0)	0.165
<i>M. kansasii</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	1.000
<i>Unknown</i>	38 (28.1)	36 (36.4)	0.182
Dosing frequency			
Daily regimen	105 (77.8)	84 (84.8)	0.175
Use of IV aminoglycosides	8 (5.9)	16 (16.2)	0.011
Use of IV beta-lactams	2 (1.5)	10 (10.1)	0.003
Serious AEs	25 (18.5)	45 (45.5)	<0.001
Hospital day, median (Q1, Q3)	0 (0.0, 7.0)	2.0 (0.0, 26.0)	0.029

AE, adverse event; BMI, body mass index; BPH, benign prostatic hypertrophy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IV, intravenous; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

3. 유효성 평가

NTM-PD 치료를 위하여 1년 이상 항생제 치료를 유지한 197명을 대상으로 약물 치료의 유효성을 평가하였다.^{22,29,32,34} 치료 기간내 항산균 배양 검사를 2회 이상 실시한 환자 96명을 대상으로 균 음전(culture conversion) 여부를 평가하였다. 2회 이상 항산균 배양 검사 결과가 시행되지 않아 균 음전을 확인할 수 없었던 101명을 대상으로는 임상 증상 및 방사선학적 검사로 임상적 호전(clinical cure) 여부를 평가하였다.

96명의 환자 중 항산균 배양 검사 결과, 균 음전이 된 환자는 74명(77.1%)이었다. 균 음전이 된 환자군과 지속적으로 항산균이 배양되어 치료 실패로 판정된 환자군을 비교한 결과, 원인균이 *M. abscessus* 인 경우 치료 실패 비율이 유의하게 높게 나타났다(2.7% vs 27.3%, $p=0.002$). 또한 clarithromycin 유도내성이 있는 경우(4.4% vs 25.0%, $p=0.036$), 정주용 aminoglycosides 사용(9.5% vs 36.4%, $p=0.005$), 정주용 베타락탐 약물 사용(2.7% vs 31.8%, $p<0.001$), 약물 치료 기간 역시 치료 실패군에서 유의하게 높게 나타났다(중간값 546일 vs 643일, $p=0.040$)(Table 15).

균 음전 여부 확인이 불가능한 101명의 환자를 대상으로 임상 검사 호전 여부를 평가한 결과, 101명의 환자 중 환자가 호소하는 기침, 가래 등의 임상 증상 개선 및 방사선학적 검사상 호전이 보인 환자는 88%(89명), 증상이 악화된 환자 9%(9명), 증상 변화가 없는 환자는 3%(3명)이었고, 증상 악화군에서 남성이 비율이 유의하게 높았다(37.1% vs 33.3% vs 77.8%, $p=0.037$)(Table 16). 1년 이상 약물 치료를 유지한 197명의 환자 중 균 음전 여부와 임상적 호전 결과를 통한 치료 성공은 197명 중 163명(82.7%)이었다. 치료를 완료하거나 조기에 치료를 중단하고 경과를 관찰한 172명의 환자 중 30명(17%)의 환자에서 NTM-PD가 재발하였다(치료 종료 이후 관찰기간 중간값 363일, Q1 69.75일, Q3 847.75일).

Table 15. Culture conversion rate after NTM-PD treatment (n=96)^{22,29,32,34}

Characteristics	Culture conversion (n=74)	Treatment failure (n=22)	p-Value
Age, ≥ 65 years	42 (56.8)	15 (68.2)	0.338
BMI, kg/m ²	20.7 ± 3.1	20.0 ± 2.6	0.350
Sex, male	38 (51.4)	10 (45.5)	0.627
History of previous NTM-PD treatment	0 (0.0)	2 (9.1)	0.051
Cavitary region	20 (27.0)	7 (31.8)	0.660
Type of NTM species			
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	45 (60.8)	12 (54.5)	0.599
<i>M. avium</i>	13 (17.6)	3 (13.6)	1.000
<i>M. abscessus</i>	2 (2.7)	6 (27.3)	0.002
<i>M. massiliense</i>	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
<i>M. kansasii</i>	2 (2.7)	0 (0.0)	1.000
Unknown	16 (21.6)	2 (9.1)	0.230
Inducible resistance for clarithromycin	2 (4.4)	4 (25.0)	0.036
Dosing frequency			
Daily regimen	52 (70.3)	18 (81.8)	0.414
Use of Aminoglycosides	7 (9.5)	8 (36.4)	0.005
Use of IV Beta-lactams	2 (2.7)	7 (31.8)	<0.001
Serious AEs	18 (24.3)	9 (40.9)	0.129
Hospital day, median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 14.0)	6.0 (0.0, 36.0)	0.065
Treatment duration day, median (Q1, Q3)	546.0 (481.0, 719.0)	643.0 (494.0, 954.0)	0.040
Discontinuation of NTM medication due to AEs	28 (37.8)	12 (54.5)	0.163

AE, adverse event; BMI, body mass index; IV, intravenous; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

Table 16. Clinical cure after NTM-PD treatment (n=101)

Characteristic	Improved (n=89)	Unchanged (n=3)	Worsened (n=9)	P-value
Age, ≥ 65 years	50 (56.2)	2 (66.7)	6 (66.7)	0.884
BMI, kg/m ²	21.2 ± 3.0	22.9 ± 2.1	19.0 ± 3.2	0.090
Sex, male	33 (37.1)	1 (33.3)	7 (77.8)	0.037
Smoking (previous or current)	20 (22.5)	1 (33.3)	5 (55.6)	0.071
History of previous NTM-PD treatment	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Cavitary region	13 (14.6)	1 (33.3)	2 (22.2)	0.374
Type of NTM species				
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	39 (43.8)	2 (66.7)	6 (66.7)	0.416
<i>M. avium</i>	7 (87.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0.240
<i>M. abscessus</i>	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
<i>M. massiliense</i>	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
<i>M. kansasii</i>	-	-	-	-
Unknown	40 (45.0)	1 (33.3)	3 (33.3)	0.885
Inducible resistance for clarithromycin	3 (3.4)	0(0.00)	0(0.00)	1.000
Dosing frequency				
Daily regimen	13 (14.6)	1 (33.3)	3 (33.3)	0.156
Use of Aminoglycosides	5 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Use of IV Beta-lactams	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Serious AEs	15 (16.9)	1 (33.3)	2 (22.2)	0.519
Hospital day, median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 6.0)	0.0 (0.0, 2.0)	6.0 (0.0, 43.0)	0.327
Treatment duration day, median (Q1, Q3)	588.0 (544.0, 729.0)	486.0 (474.0, 576.0)	626.0 (396.0, 789.0)	0.315

AE, adverse event; BMI, body mass index; IV, intravenous; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

4. 안전성 평가

NTM-PD 치료를 위하여 1회 이상 항생제 치료를 받은 273명의 환자를 대상으로 약물치료의 안전성을 평가한 결과,³² 215명(78.8%)의 환자가 약물 부작용을 경험하였다. 위장관계 부작용이 46.2%로 가장 흔하게 보고되었으며, 다음으로 시력 이상(27.5%), 가려움, 발진 등의 피부 부작용(21.6%), 피로감 및 기력저하(15.8%), 식욕부진 및 체중감소(13.9%), 호중구 감소증을 비롯한 혈액학적 부작용(11.4%), 신경통을 비롯한 신경계 부작용(11.1%), 간 수치 상승(5.5%), 근육통(3.7%), 청력 이상(0.7%), 심혈관계 부작용(0.7%), 신기능 저하(0.4%) 순으로 보고되었다. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 3 또는 4, 약물 중단으로 이어진 심각한 부작용 발생은 76명(27.8%)에서 보고되었다. 약물 부작용으로 인하여 약물 용량 감량 및 일시 휴약, 약물 중단으로 이어진 환자는 총 154명(56.4%)였다. 이 환자 중 45명(16.5%)은 약물 용량 감량 또는 일시적인 약물 중단 이후 재투여 하였으나, 의심 약물 중단으로 이어진 환자는 43명(15.8%), 전체 치료 중단으로 이어진 환자는 31명(11.4%)이었다(Table 17). 심각한 약물 부작용(Serious adverse events, SAEs) 발생은 Table 17-1과 같다. 심각한 약물 부작용은 시력저하가 11.7%로 가장 다빈도로 발생하였고, 모두 ethambutol 관련이었다. 다음으로 오심, 구토를 비롯한 위장관계 부작용 6.6%, 근육통 또는 기력저하 4.8%, 피부 부작용 2.9% 순으로 발생하였으며 의심 약물은 한가지 약제 이외에도 여러 약물 조합에서 심각한 약물 부작용이 발생이 의심되었다.

SAEs 발생은 원인균이 *M. abscessus* 인 경우(3.6% vs 10.5%, $p=0.035$) 유의하게 발생 비율이 높았다. 또한 주 3회 요법에 비하여 매일 투여하는 요법(74.1% vs 89.5%, $p=0.006$), 정주용 aminoglycosides 사용(7.6% vs 17.1%, $p=0.021$), 정주용 베타락탐 사용(2.0% vs 14.5%, $p<0.001$), 병원 입원기간이 길어질수록(중간값 0일 vs 3일, $p<0.001$) SAEs 발생이 유의하게 높았다(Table 18). 다변량 분석 결과에서는 BMI (Odds ratio 0.873, 95% CI 0.783-0.966), 매일 투여하는 요법 (OR 3.425, 95% CI 1.522-8.659), 정주용 베타락탐 사용 (OR 6.941, 95% CI 1.919-29.347), NTM 항생제 치료기간(OR 0.999, 95% CI 0.998-1.000)에 따라 SAEs 발생에 유의한 차이를 보였다(Table 19).

Table 17. AEs during NTM-PD treatment (n=273)

Characteristics	n (%)
Total AEs	215 (78.8)
Gastrointestinal	126 (46.2)
Gastrointestinal discomfort	73 (26.7)
Gastritis	43 (15.8)
Nausea	36 (13.2)
Diarrhea	21 (7.7)
Vomiting	12 (4.4)
Eye (Vision decreased)	75 (27.5)
Skin and subcutaneous	59 (21.6)
Urticaria	48 (17.6)
Rash	24 (8.8)
General (Fatigue)	43 (15.8)
Anorexia, weight loss	38 (13.9)
Blood and lymphatic	31 (11.4)
Neutropenia	15 (5.5)
Thrombocytopenia	10 (3.7)
Anemia	9 (3.3)
Eosinophilia	5 (1.8)
Nervous	30 (11.1)
Neuropathy	10 (3.7)
Dizziness	20 (7.3)
Hepatobiliary (LFT elevation)	15 (5.5)
Musculoskeletal (Myalgia)	10 (3.7)
Ear and labyrinth (Hearing impaired)	2 (0.7)
Cardiac (palpitation)	2 (0.7)
Renal and urinary (serum creatinine increase)	1 (0.4)
Serious AEs^a	76 (27.8)
Adjustment treatment regimen due to AEs	154 (56.4)
Dose adjustment or withhold	45 (16.5)
Discontinuation the suspicious medication	43 (15.8)
Discontinuation of all treatment	31 (11.4)

AEs, adverse events; LFT, liver function test; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

^aSerious AEs was defined as medically significant or life-threatening events that require discontinuation of treatment, typically grade 3 or more according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, ver. 5.0).²⁵

Table 17-1. SAEs during NTM-PD treatment (n=273)

Characteristics	SAEs	n (%)
Eye (Vision decreased)	ETB	32 (11.7)
	CLR/RIF/ETB	7 (2.6)
	CLR	2 (0.7)
	AZM/LVX/RIF	2 (0.7)
	AZM	1 (0.4)
Gastrointestinal (Gastrointestinal discomfort, gastritis, nausea, vomiting, diarrhea)	AZM/RIF/ETB	1 (0.4)
	AZM/CLO/LZD	1 (0.4)
	AZM/LVX/MIN	1 (0.4)
	AZM/MFX/DOX	1 (0.4)
	MXF	1 (0.4)
	CLR/LVX/DOX	1 (0.4)
	CLR/RIF/ETB	13 (4.8)
General (Fatigue), general weakness	CLR/RIF/ETB	5 (1.8)
	CLR	1 (0.4)
	MFX	1 (0.4)
	LVX	1 (0.4)
Skin and subcutaneous (Rash, itching, etc.)	RIF	5 (1.8)
	CLR/RIF/ETB	3 (1.1)
	LZD	1 (0.4)
Myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia, anemia)	LZD	3 (1.1)
	CLR/RIF/ETB	1 (0.4)
Nervous (peripheral and optic neuropathy)	CLR/RIF/ETB	1 (0.4)
	ETB	1 (0.4)
Hepatobiliary (LFT elevation)	FOX	1 (0.4)
	AMK	2 (0.7)
Ear and labyrinth (Hearing impaired)		

AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CLR, clarithromycin; CLO, clofazimine; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; LFT, liver function test; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; MIN, minocycline; MFX, moxifloxacin, RIF, rifampin; SAEs, serious adverse events.

^aSerious adverse events was defined as medically significant or life-threatening events that require discontinuation of treatment, typically grade 3 or more according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, ver. 5.0).²⁵

Table 18. Factors associated with SAEs (n=273)

Characteristics	Non-SAEs (n=197)	SAEs (n=76)	p-value
Age, ≥ 65 years	122 (61.9)	44 (57.9)	0.541
BMI, kg/m ²	20.9 ± 3.0	20.1 ± 3.0	0.051
Sex, male	87 (44.2)	33 (43.4)	0.912
Comorbidity, n (%)			
Pulmonary disease			
History of tuberculosis	33 (16.8)	11 (14.5)	0.646
Co-infection of tuberculosis	23 (11.7)	9 (11.8)	0.969
Emphysema	28 (14.2)	15 (19.7)	0.262
COPD	23 (11.7)	10 (13.2)	0.736
Asthma	9 (4.6)	4 (5.3)	0.760
Pulmonary malignancy	7 (3.6)	6 (7.9)	0.200
Idiopathic pulmonary fibrosis	7 (3.6)	3 (3.9)	1.000
Extrapulmonary malignancy	37 (18.8)	13 (17.1)	0.748
Hypertension	52 (26.4)	21 (27.6)	0.836
Diabetes mellitus	30 (15.2)	9 (11.8)	0.474
Dyslipidemia	22 (11.2)	9 (11.8)	0.875
Cardiovascular disease	13 (6.6)	3 (3.9)	0.568
Immunosuppressant use	10 (5.1)	6 (7.9)	0.394
BPH	12 (6.1)	4 (5.3)	1.000
Rheumatologic disease	7 (3.6)	5 (6.6)	0.324
Chronic liver disease	5 (2.5)	6 (7.9)	0.078
Arrhythmia	6 (3.1)	3 (3.9)	0.712
Previous NTM-PD treatment	3 (1.5)	2 (2.6)	1.000
Chronic kidney disease	6 (3.1)	2 (2.6)	1.000
Type of NTM species			
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	100 (50.8)	37 (48.7)	0.758
<i>M. avium</i>	22 (11.2)	11 (14.5)	0.453
<i>M. abscessus</i>	7 (3.6)	8 (10.5)	0.035
<i>M. massiliense</i>	2 (1.0)	3 (3.9)	0.134
<i>M. kansasii</i>	3 (1.5)	0 (0.0)	0.563
Unknown	68 (34.5)	21 (27.6)	0.277
Daily regimen	146 (74.1)	68 (89.5)	0.006
IV Aminoglycoside	15 (7.6)	13 (17.1)	0.021
IV beta-lactams	4 (2.0)	11 (14.5)	<0.001
Hospitalization day, median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 9.0)	3.0 (0.0, 27.0)	<0.001

BMI, body mass index, BPH, benign prostatic hypertrophy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IV, intravenous; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; SAEs, serious adverse events.

Data are presented as No. (percentage) or mean ± Standard deviation.

Table 19. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with SAEs (n=273)

Characteristics	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value		
Age, ≥ 65 years	0.845	0.494	1.455	0.542	0.793	0.420	1.499	0.474
BMI, kg/m ²	0.914	0.833	0.999	0.048	0.873	0.783	0.966	0.008
Sex, male	0.970	0.567	1.652	0.912	0.995	0.521	1.891	0.987
Smoking (previous or current)	1.123	0.610	2.020	0.705				
Comorbidity, n (%)								
Pulmonary disease								
History of tuberculosis	0.841	0.386	1.718	0.644				
Co-infection of tuberculosis	1.016	0.427	2.242	0.969				
Emphysema	1.484	0.728	2.933	0.270				
COPD	1.146	0.498	2.478	0.738				
Asthma	1.160	0.307	3.685	0.811				
Pulmonary malignancy	2.327	0.726	7.237	0.150				
Idiopathic pulmonary fibrosis	1.115	0.236	4.130	0.877				
Extrapulmonary malignancy	0.892	0.432	1.753	0.747				
Hypertension	1.065	0.580	1.911	0.838				
Diabetes mellitus	0.748	0.320	1.602	0.466				
Dyslipidemia	1.069	0.447	2.371	0.875				
Cardiovascular disease	0.582	0.131	1.869	0.385				
Immunosuppressant use	1.603	0.528	4.483	0.388				
Benign prostate hypertrophy	0.856	0.234	2.550	0.792				
Rheumatologic disease	1.912	0.550	6.181	0.293				
Chronic liver disease	3.291	0.963	11.745	0.057	3.553	0.863	14.811	0.078
Arrhythmia	1.308	0.271	5.096	0.713				
Previous NTM-PD treatment	0.860	0.124	3.831	0.854				
Chronic kidney disease	1.748	0.227	10.745	0.555				
Type of NTM species								
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	0.920	0.541	1.563	0.758				
<i>M. avium</i>	1.346	0.599	2.878	0.460	2.337	0.929	5.733	0.071
<i>M. abscessus</i>	3.193	1.106	9.428	0.032				
<i>M. massiliense</i>	4.007	0.652	30.879	0.130				
<i>M. kansasii</i>	<0.001	-	2.320	0.160				
Unknown	0.724	0.398	1.283	0.272				
Daily regimen	2.969	1.403	7.072	0.004	3.425	1.522	8.659	0.002
IV Aminoglycoside	2.504	1.116	5.562	0.027				
IV beta-lactams	2.504	1.116	5.562	0.027	6.941	1.919	29.347	0.003
Hospitalization day	1.012	1.004	1.023	0.001	1.005	0.999	1.015	0.119
Treatment duration, day	0.999	0.998	1.000	0.041	0.999	0.998	1.000	0.016

BMI, body mass index; BPH, benign prostatic hypertrophy; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IV, intravenous; NTM, nontuberculous mycobacteria; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; SAEs, serious adverse events.

5. 약물상호작용 분석

1회 이상 약물 치료를 받은 273명의 환자를 대상으로 전체 치료 기간동안 NTM-PD 치료를 위하여 처방된 항생제와 동반 질환 및 치료 중 발생한 부작용을 치료하기 위하여 처방된 약물간 발생한 잠재적인 상호작용을 분석하였다.³⁵ 상호작용을 분석한 결과 중대 위해 혹은 사망 등의 위험 발생으로 처방 변경이 필요한 약물상호작용 발생은 127명(46.5%)에서 보고되었다. 중대 약물상호작용이 1개 발생한 환자가 전체 환자 중 26.0%로 가장 많았으나, 5개 이상 보고된 환자도 1.5%를 차지했다. Rifampin과 관련된 중대 약물상호작용이 39.6%(108명)로 가장 다빈도로 발생하였고, clarithromycin이 23.8%(65명), linezolid와 관련된 약물 상호작용은 0.7%(2명)였다(Table 20).

NTM-PD 치료 약제와 병용시 잠재적으로 중대한 약물-약물 상호작용이 다빈도로 발생한 약물군은 ATC 분류상 소화관 및 대사약물(alimentary tract and metabolism), 심혈관계 약물(cardiovascular system), 혈액 및 조혈기관 약물(blood and blood forming organs), 비뇨생식기계 및 성 호르몬 약물(genito-urinary system and sex hormones), 신경계 약물(nervous system), 전신작용 항감염제(antiinfectives for systemic use), 항종양제 및 면역조절제(antineoplastic and immunomodulating agents), 성호르몬 이외의 전신성 호르몬 제제(systemic hormonal preparations excl. sex hormones and insulins) 순으로 보고되었다(Table 21).

각 약제별로 잠재적인 중대한 약물-약물 상호작용 발생을 빈도별로 Table 22에 정리하였다. Clarithromycin과의 중대한 상호작용이 다빈도로 발생한 약물은 atorvastatin 23명(8.4%), tamsulosin 15명(5.5%), fluconazole 9명(3.3%), alprazolam 5명(1.8%), cilostazol 5명(1.8%), nimodipine 4명(1.5%), alfuzosin 3명(1.1%), tolvaptan 2명(0.7%), edoxaban 2명(0.7%), warfarin 2명(0.7%), tacrolimus 2명(0.7%), diltiazem 2명(0.7%) 순이었다. Clarithromycin과의 상호작용은 주로 clarithromycin이 강력한 CYP3A4 억제제로 작용하여 이로 대사되는 약물의 농도를 상승시키는 것이었다. Rifampin과 중대한 상호작용이 다빈도로 발생한 약물은 lansoprazole 28명(10.3%), atorvastatin 23명(8.4%), esomeprazole 19명(7.0%), clopidogrel 11명(4.0%), dexlansoprazole 6명(2.2%), nimodipine 4명(1.5%), omeprazole 4명(1.5%), edoxaban 2명(0.7%), tolvaptan 2명(0.7%), pitavastatin 2명(0.7%), tacrolimus 2명(0.7%), warfarin 2명(0.7%), diltiazem 2명(0.7%) 순이었다. Clarithromycin과는 반대로 rifampin이 CYP3A4, CYP2C19, p-glycoprotein 유도제로

작용하여 이로 대사되는 약물의 농도를 감소시킬 수 있다. Atorvastatin, nimodipine, tolvaptan, edoxaban, warfarin, tacrolimus 등은 clarithromycin과 rifampin 모두에 상호작용이 발생 가능하나 서로 상반된 상호작용이 나타났다. Linezolid는 almotriptan과 병용시 세로토닌 신드롬이 발생할 수 있으므로 병용금지이며, 이외에도 hydrocodone, procaterol과의 잠재적으로 중대한 약물-약물 상호작용이 발생했다.

Table 20. Frequency of severe drug-drug interactions with NTM-PD medication and other medications (n=273)³⁵

Characteristics	n (%)
Overall prevalence	127 (46.5)
Number of pDDIs per patient, n (%)	
1	71 (26.0)
2	33 (12.1)
3	13 (4.8)
4	6 (2.2)
≥ 5	4 (1.5)
Severity-wise	
Numbers of contraindicated pDDI per patients	
1	76 (27.8)
2	13 (4.8)
3	4 (1.5)
Numbers of major pDDI per patients	
1	28 (10.3)
2	21 (7.7)
3	7 (2.6)
4	2 (0.7)
5	2 (0.7)
Subtype of anti-NTM-PD medication, per patients	
RIF	108 (39.6)
CLR	65 (23.8)
LZD	2 (0.7)

CLR, clarithromycin; LZD, linezolid; NTM-PD, non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease; pDDIs, potential drug-drug interaction; RIF, rifampin.

Table 21. Frequency of severe drug-drug interaction with NTM-PD medication by ATC group (n=273)

ATC group	n (%)
Alimentary tract and metabolism	55 (20.1)
Cardiovascular system	37 (13.6)
Blood and blood forming organs	21 (7.7)
Genito-urinary system and sex hormones	20 (7.3)
Nervous system	13 (4.8)
Antiinfectives for systemic use	10 (3.7)
Antineoplastic and immunomodulating agents	3 (1.1)
Systemic hormonal preparations, excl. Sex hormones and insulins	1 (0.4)

ATC, Anatomic Therapeutic Chemical Classification; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Table 22. List of most frequent severe drug-drug interactions their levels, potential adverse outcome, and management/monitoring parameters in patients with NTM-PD according to Micromedex[®] and Lexicomp^{®26-27,35}

Interacting Drugs	Patients, n (%)	Severity		Management/monitoring parameters
		Micromedex [®]	Lexicomp [®]	
Clarithromycin related				
Atorvastatin	23 (8.4)	Major	D	Concurrent use of ATORVASTATIN and CLARITHROMYCIN may result in increased atorvastatin exposure and an increased risk of myopathy or rhabdomyolysis.
Tamsulosin	15 (5.5)	Major	X	Concurrent use of TAMSULOSIN and STRONG CYP3A4 INHIBITORS may result in increased tamsulosin exposure.
Fluconazole	9 (3.3)	Contra-indicated	C	Fluconazole may enhance the QTc-prolonging effect of QT-prolonging Strong CYP3A4 Inhibitors
Alprazolam	5 (1.8)	Contra-indicated	X	Concurrent use of ALPRAZOLAM and STRONG CYP3A4 INHIBITORS may result in increased alprazolam exposure.
Cilostazol	5 (1.8)	Major	D	Concurrent use of CILOSTAZOL and SELECTED STRONG AND MODERATE CYP3A4 INHIBITORS may result in increased cilostazol exposure.
Nimodipine	4 (1.5)	Contra-indicated	X	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and NIMODIPINE may result in increased nimodipine exposure and risk of significant hypotension.
alfuzosin	3 (1.1)	Contra-indicated	X	Concurrent use of ALFUZOSIN and CLARITHROMYCIN may result in increased alfuzosin exposure and risk of QT-interval prolongation.
Tolvaptan	2 (0.7)	Contra-indicated	X	Concurrent use of TOLVAPTAN and STRONG CYP3A INHIBITORS may result in increased tolvaptan plasma concentrations.
Edoxaban	2 (0.7)	Major	D	Concurrent use of EDOXABAN and SELECTED P-GP INHIBITORS may result in increased edoxaban exposure.
Warfarin	2 (0.7)	Major	C	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and WARFARIN may result in an increased risk of bleeding.
Tacrolimus	2 (0.7)	Major	D	Concurrent use of TACROLIMUS and STRONG CYP3A INHIBITORS THAT PROLONG QT INTERVAL may result in increased tacrolimus exposure and an increased risk of QT interval prolongation.
Diltiazem	2 (0.7)	Major	C	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and DILTIAZEM may result in increased diltiazem exposure.
Silodosin	1 (0.4)	Contra-indicated	X	Concurrent use of SILODOSIN and SELECTED STRONG CYP3A INHIBITORS may result in increased silodosin exposure.
Simvastatin	1 (0.4)	Contra-indicated	X	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and SIMVASTATIN may result in an increased risk of myopathy or rhabdomyolysis.
Sotalol	1 (0.4)	Major	X	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and SELECTED CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENTS may result in increased risk of QT interval prolongation and torsade de pointes.
Triazolam	1 (0.4)	Major	X	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and SELECT TRIAZOLOBENZODIAZEPINES may result in increased triazolobenzodiazepine exposure resulting in increased and prolonged sedation.
Trazodone	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of TRAZODONE and STRONG CYP3A4 INHIBITORS THAT PROLONG QT INTERVAL may result in increased exposure of trazodone and increased risk of QT-interval prolongation.
Fentanyl	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of FENTANYL and CYP3A4 INHIBITORS may result in increased risk of fentanyl toxicity.
Nifedipine	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of NIFEDIPINE and STRONG CYP3A4 INHIBITORS may result in Increased risk of hypotension, bradycardia, or acute renal injury.

(continued)

Interacting Drugs	n (%)	Severity		Management/monitoring parameters
		Micro medex [®]	Lexi comp [®]	
Clarithromycin related				
Solifenacin	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and SOLIFENACIN may result in increased plasma concentration of solifenacin; increased risk of QT prolongation.
Tolterodine	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and TOLTERODINE may result in increased tolterodine plasma concentrations and risk of QT prolongation.
Quetiapine	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of QUETIAPINE and QT INTERVAL PROLONGING, POTENT CYP3A4 INHIBITORS may result in increased quetiapine exposure; increased risk of QT-interval prolongation.
Irinotecan	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of IRINOTECAN and STRONG CYP3A4 INHIBITORS may result in increased irinotecan exposure.
Sildenafil	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and SILDENAFIL may result in increased sildenafil exposure.
Dabigatran	1 (0.4)	Major	C	Concurrent use of DABIGATRAN and P-GLYCOPROTEIN INHIBITORS may result in increased dabigatran exposure and increased risk of bleeding.
Itraconazole	1 (0.4)	Major	C	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and ITRACONAZOLE may result in increased itraconazole and clarithromycin concentrations and toxicity; increased risk of QT prolongation.
Risperidone	1 (0.4)	Major	C	Concurrent use of CLARITHROMYCIN and QT INTERVAL PROLONGING DRUGS may result in increased risk of QT-interval prolongation.
Pravastatin	1 (0.4)	Major	D	Clarithromycin may increase the serum concentration of Pravastatin.
Rifampin related				
Lansoprazole	28 (10.3)	Moderate	X	CYP2C19 inducers (strong) may decrease the serum concentration of lansoprazole.
Atorvastatin	23 (8.4)	Moderate	D	Concurrent use of ATORVASTATIN and RIFAMPIN may result in reduced atorvastatin concentration when administered separately after rifampin or increased atorvastatin exposure when administered simultaneously with rifampin.
Esomeprazole	19 (7.0)	Moderate	X	CYP2C19 inducers (strong) may decrease the serum concentration of esomeprazole.
Clopidogrel	11 (4.0)	Major	D	Concurrent use of clopidogrel and strong CYP2C19 inducers may result in increased clopidogrel active metabolite exposure and increased platelet inhibition.
Dexlansoprazole	6 (2.2)	NA	X	CYP2C19 inducers (strong) may decrease the serum concentration of dexlansoprazole.
Nimodipine	4 (1.5)	Major	X	Concurrent use of nimodipine and rifampin may result in reduced nimodipine plasma concentrations and reduced nimodipine efficacy.
Omeprazole	4 (1.5)	Major	X	Concurrent use of omeprazole and rifampin may result in reduced omeprazole exposure.
Edoxaban	2 (0.7)	Major	X	Concurrent use of edoxaban and rifampin may result in decreased edoxaban concentration.
Tolvaptan	2 (0.7)	Major	X	Concurrent use of tolvaptan and strong CYP3A inducers may result in decreased tolvaptan exposure.
Pitavastatin	2 (0.7)	Major	D	Concurrent use of pitavastatin and rifampin may result in increased pitavastatin plasma concentrations.
Tacrolimus	2 (0.7)	Major	D	Concurrent use of tacrolimus and strong CYP3 inducers may result in reduced tacrolimus exposure and an increased risk of organ rejection.

(continued)

Interacting Drugs	n (%)	Severity		Management/monitoring parameters
		Micro medex [®]	Lexi comp [®]	
Rifampin related				
Warfarin	2 (0.7)	Moderate	D	Concurrent use of RIFAMPIN and warfarin may result in decreased anticoagulant effectiveness of warfarin.
Diltiazem	2 (0.7)	Moderate	D	Concurrent use of RIFAMPIN and diltiazem may result in decreased diltiazem effectiveness.
Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide	1 (0.4)	Contra-indicated	X	Concurrent use of bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide may result in decreased bictegravir/tenofovir alafenamide exposure, loss of therapeutic effect, and development of resistance.
Apixaban	1 (0.4)	Major	X	Concurrent use of apixaban and combined p-glycoprotein and strong CYP3A4 inducers may result in decreased exposure of apixaban and increased risk thromboembolic events.
Dabigatran	1 (0.4)	Major	X	Concurrent use of dabigatran and p-glycoprotein inducers may result in decreased dabigatran exposure and increased risk of thrombosis.
Itraconazole	1 (0.4)	Major	X	Concurrent use of itraconazole and strong CYP3A4 inducers may result in reduced itraconazole exposure and reduced efficacy of itraconazole.
Fimasartan	1 (0.4)	NA	X	Rifampin may increase the serum concentration of fimasartan.
Rupatadine	1 (0.4)	NA	X	CYP3A4 Inhibitors (Strong) may increase the serum concentration of rupatadine.
Quetiapine	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of quetiapine and strong CYP3A4 inducers may result in decreased quetiapine exposure.
Irinotecan	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of irinotecan and strong CYP3A4 inducers may result in reduced exposure to irinotecan and the active metabolite.
Linagliptin	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of linagliptin and strong CYP3A4 or p-glycoprotein inducers may result in reduced linagliptin exposure.
Mycophenolate mofetil	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of mycophenolate mofetil and rifampin may result in decreased mycophenolate exposure and possible reduced efficacy.
Nifedipine	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of nifedipine and CYP3A4 inducers may result in decreased nifedipine exposure.
Risperidone	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of risperidone and strong CYP3A4 inducers may result in reduced risperidone exposure, reduced 9-hydroxyrisperidone exposure and reduced efficacy of risperidone.
Triazolam	1 (0.4)	Moderate	D	Concurrent use of RIFAMPIN and triazolam may result in loss of triazolam efficacy.
Methylprednisolone	1 (0.4)	Moderate	D	Concurrent use of methylprednisolone and RIFAMPIN may result in decreased methylprednisolone effectiveness.
Trazodone	1 (0.4)	NA	D	CYP3A4 Inducers (Strong) may decrease the serum concentration of Trazodone.
Linezolid related				
Almotriptan	1 (0.4)	Contra-indicated	X	Concurrent use of almotriptan and linezolid may result in increased risk of serotonin syndrome (hypertension, hyperthermia, myoclonus, mental status changes).
Hydrocodone	1 (0.4)	Major	D	Concurrent use of hydrocodone and monoamine oxidase inhibitors may result in CNS depression (sedation, lethargy, speech difficulties).
Procatrol	1 (0.4)	Major	D	Linezolid may enhance the hypertensive effect of sympathomimetics.

^a In case of disagreement between lexicomp[®] and micromedex[®], the results of more serious adverse events were referred to.

잠재적 중대 약물상호작용 발생의 위험 인자들을 평가하기 위하여 각 요인들에 대한 단변량 분석에서는 65세 이상 노인(OR 1.730, CI 1.059-2.851), 폐기종(OR 2.194, CI 1.133-4.371), 만성폐쇄성폐질환(OR 2.212, CI 1.056-4.83), 폐외 종양(OR 2.158, CI 1.159-4.109), 고혈압(OR 1.979, CI 1.153-3.434), 당뇨(OR 2.633, CI 1.311-5.529), 이상지질혈증(OR 5.719, CI 2.406-15.851), 심혈관계 질환(OR 5.435, CI 1.703-24.116), 면역억제제 사용(OR 5.435, CI 1.703-24.116), 전립선비대증(OR 3.704, CI 1.253-13.527), 류마티스성 질환(OR 3.636, OR 1.057-16.661)이 있는 경우 또는 약물 부작용 발생(OR 2.527, CI 1.372-4.825)이나 NTM-PD 치료 기간(OR 1.001, CI 1.000-1.002)이 길수록 유의하게 높은 발생이 나타났다. 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 폐외 종양(OR 2.692, CI 1.303-5.687), 당뇨(OR 7.208, CI 1.972-35.139), 이상지질혈증(OR 7.399, CI 2.739-22.757), 심혈관계질환(OR 7.208, CI 1.972-35.139), 면역억제제 사용(OR 5.172, CI 1.251-27.215), 약물 부작용 발생(OR 2.333, CI 1.125-5.075), 장기 치료시(OR 1.002, CI 1.000-1.003), 유의하게 높은 발생율을 나타냈다(Table 23).

Table 23. Multivariable logistic regression analysis based on exposure to anti NTM-PD drugs-DDIs³⁵ (n=273)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis				
	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value		
Age, ≥ 65 years	1.730	1.059	2.851	0.027	1.129	0.592	2.151	0.712
BMI, kg/m ²	0.987	0.912	1.068	0.746	0.925	0.834	1.023	0.132
Sex, male	1.537	0.951	2.493	0.079	0.920	0.473	1.777	0.805
Smoking (previous or current)	1.354	0.788	2.335	0.273				
Comorbidity, n (%)								
Pulmonary disease								
History of tuberculosis	0.950	0.493	1.814	0.877				
Co-infection of tuberculosis	1.557	0.743	3.324	0.241				
Emphysema	2.194	1.133	4.371	0.020	1.624	0.705	3.776	0.254
COPD	2.212	1.056	4.830	0.035	2.295	0.931	5.869	0.071
Asthma	0.495	0.131	1.561	0.236				
Pulmonary malignancy	1.896	0.616	6.417	0.266				
Idiopathic pulmonary fibrosis	2.780	0.755	13.115	0.126				
Extrapulmonary malignancy	2.158	1.159	4.109	0.015	2.692	1.303	5.687	0.007
Hypertension	1.979	1.153	3.434	0.013	1.374	0.679	2.783	0.376
Diabetes mellitus	2.633	1.311	5.529	0.006	7.208	1.972	35.139	0.002
Dyslipidemia	5.719	2.406	15.851	<.000	7.399	2.739	22.757	<0.001
Cardiovascular disease	5.435	1.703	24.116	0.003	7.208	1.972	35.139	0.002
Immunosuppressant use	5.435	1.703	24.116	0.003	5.172	1.251	27.215	0.023
BPH	3.704	1.253	13.527	0.017	2.320	0.646	9.819	0.202
Rheumatologic disease	3.636	1.057	16.661	0.040	3.065	0.609	17.484	0.174
Chronic liver disease	2.071	0.610	8.062	0.245				
Arrhythmia	0.917	0.223	3.539	0.899				
Previous NTM treatment	1.155	0.268	4.974	0.841				
Chronic kidney disease	0.282	0.014	1.935	0.212				
Total AEs	2.527	1.372	4.825	0.003	2.333	1.125	5.075	0.022
SAEs	1.405	0.827	2.396	0.2090				
Treatment duration, day	1.001	1.000	1.002	0.0248	1.002	1.000	1.003	0.007

AE, adverse event; BMI, body mass index; BPH, benign prostatic hypertrophy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CI, confidence interval; IV, intravenous; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; OR, Odds ratio; pDDI, potential drug-drug interaction; SAEs, serious adverse events.

제4장 고찰

본 연구는 국내에서 빠르게 증가하고 있으나, 실제 임상 현장에서 약물 치료의 유효성이나 안전성에 대한 연구가 미비한 NTM-PD 질환에 대하여 국내 한 3차 대학병원의 EMR 자료를 분석함으로써 약물치료의 유효성 및 안전성에 대한 기본 자료를 확보했다는 데 그 의미를 가진다. 또한 NTM-PD 발생률이 높은 노인 환자는 생리학적 특성상 약물 부작용 발생과 만성 질환 치료를 위한 다약제 복용으로 인하여 약물 상호작용 발생 위험이 높아 주의가 필요하지만,³⁶ 이에 관한 국내외 임상 현장에서의 연구는 매우 부족한 실정이다. 따라서 본 연구는 실제 임상에서 발생 가능한 약물상호작용에 대해 분석을 실시했다는 점에서 의의가 있다고 사료된다.

NTM-PD 완치의 걸림돌 중 하나는 일반적으로 1년 이상의 장기 치료가 필요하지만 치료를 완료하는 것이 쉽지 않다는 점이다.⁴ 항산균 감염병 중 대표적인 결핵은 일반적으로 3-4종 이상의 항결핵제를 사용하여 6개월 정도 치료하지만, NTM-PD는 항결핵제를 포함하여 여러 항생제를 균 음전 후 1년 이상 치료하도록 권고하고 있어 결핵치료보다도 더 장기치료가 필요하지만 약물 부작용이나 환자가 자의로 약을 중단하여 치료를 조기에 중단하는 경우가 많다.³ NTM-PD 중 가장 흔한 MAC-PD 치료시에는 일반적으로 clarithromycin 또는 azithromycin, rifampin, ethambutol을 투여하는 3제 요법이 1차 치료제로 권고되고 있으며,³ 본 연구에서도 가장 다빈도로 사용된 약물 요법이었다. 하지만 장기치료시 clarithromycin을 비롯한 약제들은 특히 노인환자에게 투여시 기력 저하를 비롯하여 오심, 구토 등의 소화기계 부작용이 흔하게 발생하여 약물 중단으로 이어질 수 있고, ethambutol은 장기투여시 시신경 장애(시력 감소 또는 색 구분 장애) 발생으로 약물 치료 중단으로 이어질 수 있다.^{3,4} MAC-PD에 이어 두번째로 흔한 *M. abscessus* 폐질환은 치료 초기에 아미노글리코사이드를 비롯한 여러가지 정주용 항생제를 병합하여 수주에서 수개월 동안 치료하도록 권고되고 있다.³ 정주용 아미노글리코사이드는 장기투여시 신독성, 청력 저하 등의 부작용과 함께 정주용 주사 투여를 위한 입원 치료가 필요하지만 입원 치료의 부담감은 치료 중단으로 이어질 수 있다.⁴ 유일하게 경구 치료제로 사용해 볼 수 있는 linezolid 역시 장기 투여시 신경독성과 골수억제 부작용과 같은 심각한 부작용 발생은 약물 치료 중단으로 이어질 수 있다.³⁷⁻³⁸ 본 연구에서는 연구 종료 시점까지

치료 중인 환자(39명)를 제외한 234명의 환자 중 99명(42%)의 환자가 계획된 치료를 완료하지 못했다. 치료를 중단한 99명의 환자 중 57%는 자의로 치료를 중단하거나 추적관찰에 실패하여 경과를 확인할 수 없었고, 39%는 약물 부작용이나 기저 질환 악화, 치료 실패로 인하여 의료진의 판단하에 예정된 치료를 조기 종료하였다. 절반에 가까운 환자들이 약물 부작용 발생이나 자의 중단으로 인하여 치료를 중단하였는데, MAC-PD 감염에 대한 Shimomura, et al.의 연구에서도 약물 부작용 발생으로 3개월 이내에 20%, 12개월 시점에는 37%의 환자가 치료를 중단하였고,³⁹ Aliberti, et al.의 연구에서도 31개월의 관찰 기간 동안 약 40%의 환자가 약물 불내성(drug intolerance)으로 인하여 치료를 중단하였다고 보고하였다.⁴⁰ 이는 본 연구와 비슷한 결과로 실제 임상에서는 약물 부작용 발생이나 자의 중단이 치료의 큰 걸림돌이 되고 있음을 알 수 있었다. Aliberti, et al.의 연구에서는 MAC-PD 이외의 NTM-PD 감염시 치료 중단 비율이 유의하게 높게 보고되었는데(22.4% vs 9.9%, $p=0.030$),⁴⁰ 본 연구에서도 MAC-PD 감염에서는 약 2/3의 환자가 치료를 완료하였지만, *M. abscessus* 환자는 1/3만이 계획된 치료를 완료하여 2배 정도의 차이를 보였지만 통계적 유의성은 나타나지 않았다. 하지만 치료 중단 환자군에서 정주용 aminoglycosides와 정주용 베타락탐의 사용, 호흡기 병동 입원 일수가 유의하게 높게 나타났는데, 이는 정주용 주사 치료를 위하여 입원 치료가 필요한 *M. abscessus* 감염 특성상 이와 관계가 있었을 것으로 사료된다. *M. abscessus*는 약제 내성으로 선택할 수 있는 치료 약제의 폭이 좁고, 대부분 장기간 정주용 주사 치료가 필요하지만 본 연구에서도 이전 선행 연구와 마찬가지로 부작용 발생으로 치료 중단으로 이어진 환자가 많았다.^{12,38,41} 또한 65세 이상 노인 환자에서 약물 중단 비율이 유의하게 높게 나타났는데, 내약성 향상을 위하여 노인환자에게 주 3회 요법을 적용하거나, clarithromycin 같은 경우 일일 용량을 1,000mg에서 500mg으로 감량하여 투여하는 방법 등을 시도해 볼 수 있으나, 약물 효과 감소할 수 있으므로 모니터링이 필요하다.³ 유의하게 치료 중단 비율이 높았던 정주용 aminoglycosides는 치료역이 좁아 치료적 약물 농도 모니터링이 필요한 대표적인 약제로 신독성, 이독성 등의 부작용 발생 예방을 위해서는 지속적인 약물 농도 모니터링을 통하여 부작용을 예방하는 것이 중요하다.⁴ 향후 NTM-PD의 성공적인 약물 치료를 위해서는 약물 치료의 중요성 및 발생 가능한 부작용에 대한 충분한 환자 교육과 함께 약물 부작용에 대한 예방 및 적절한 대처를 통하여 치료 중단 없이 약물 치료를 지속할 수 있도록 의사 뿐 아니라 약사, 간호사 등 다학제적인 노력이 필요할 것으로 사료된다.

국내 NTM 균종에 따른 유병률은 MAC(75%), MABC(22%), *M. kansasii* (3%) 순으로 보고되었는데, 본 연구에서도 MAC 감염이 77.2% (*M. intracellulare* 66%, *M. avium* 11%)으로 가장 높은 빈도로 보고되었고 MABC 중 *M. abscessus* 감염이 7%로 보고되어 국내 유병률 보고와 비슷한 결과를 보였다.⁷ 본 연구에서 1년 이상 약물 치료를 한 환자를 대상으로 균 음전을 조사한 결과 77%의 환자가 균 음전을 나타냈다. 항산균 배양 검사를 확인할 수 없어 임상 증상이나 방사선학적 검사를 통해 호전을 판단한 101명의 환자들 중에서는 89명(88.1%)의 환자가 증상 호전을 보였다. Henkle, et al.,의 설문 연구에 따르면 MAC 치료 이후 첫 6개월간 환자들이 느끼는 호흡기계 증상과 건강과 관련한 삶의 질(Quality-of-life)이 통계적으로 유의하게 향상되었음을 확인하였다.⁴² 본 연구에서도 많은 환자들이 균 음전을 바탕으로 치료의 유효성을 판단할 수는 없었지만, 많은 환자들에서 치료의 가장 중요한 목표 중 하나인 임상 증상이 호전됨을 확인할 수가 있었다. 균 음전과 임상 증상 호전을 통하여 1년 이상 약물 치료를 유지한 환자 중 82%의 환자가 긍정적인 결과를 나타냈지만, 원인균에 따른 치료 성적을 살펴보면 1년 이상 치료 후 균 음전 비율은 MAC-PD에 비하여 *M. abscessus*의 경우 유의하게 낮은 비율(80% vs 25%)로 나타났다. 한국을 비롯한 아시아(16%)에서는 유럽(2.9%)이나 북아메리카(3.2%)와는 달리, *M. abscessus* 감염이 MAC에 이어 두 번째로 높은 유병률을 나타내고 있다.⁹ *M. abscessus*는 많은 항생제에 내성을 보이는데 특히 NTM 치료의 가장 중요한 약제인 macrolides에 대해서도 유도내성을 나타낸다. *M. abscessus*의 macrolide에 대한 유도내성은 약제 감수성 검사에서 3일째에는 감수성을 나타내지만, 14일째에는 내성을 나타내는 것으로 erythromycin resistance methylase (*erm*) 유전자 중 *erm*(41)가 활성화 되어 있어서 macrolides에 대해 내성을 나타내는 것으로 알려져 있다.³⁸ 본 연구에서도 *M. abscessus* 감염으로 약제 감수성 검사가 실시된 12명의 환자 중 clarithromycin에 유도내성을 가진 환자가 90%로 나타났다. Jeon, et al.의 연구에 따르면 clarithromycin에 내성을 가진 경우 *M. abscessus* 치료 1년 후 균 음전을 비롯한 임상 증상 호전 비율이 17%로 매우 낮은 것으로 보고되었고,⁴¹ 체계적 문헌고찰 결과에서도 *M. abscessus* 치료시 1/3만이 약물 치료에 긍정적인 효과를 보인 것으로 나타났다.⁴³ 본 연구에서도 약제 감수성 결과 *M. abscessus*는 macrolides 뿐만 아니라 doxycycline, moxifloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole 등 다른 경구약제에도 대부분 내성을 나타냈다. 본 연구에서는 clarithromycin 또는 azithromycin과 같은 macrolides 이외에도 rifamycin, ethambutol, 정주용 aminoglycosides, 정주용 베타락탐 이외에도 quinolone, linezolid, doxycycline,

clofazimine이 사용되었으나 치료 성공률이 높지 않았다. Amikacin은 *M. abscessus* 치료에 있어서 가장 중요한 정주용 항생제 중 하나로, 본 연구에서도 모든 환자에서 감수성을 나타냈다. 하지만 정주용 amikacin 은 주사 투여를 위한 입원 치료와 부작용 발생의 제한점을 가지고 있는데, 최근 amikacin의 부작용은 줄이고, 폐 흡수를 증대시키기 위한 amikacin 흡입 치료나 amikacin에 liposome을 조합한 amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) 제형이 개발되어 2020년 ATS/ERS/ESCMID/IDSA 진료지침에서도 추천되는 약제 중 하나이다.⁴ 하지만 약물 유효성이나 안전성에 대한 임상 연구가 부족하고, 현재 국내에서는 승인이 되지 않아 실질적인 약물 사용에는 어려움이 있다.³⁸ 이외에도 omadacycline, tigecycline, tedizolid등 새로운 치료 방법들이 시도되고 있지만 좀 더 대규모의 임상 연구가 필요하고 이 약제들 역시 국내에서는 실질적인 적용에 어려움이 있다.⁴⁴⁻⁴⁷ *M. abscessus* 감염시 선택할 수 있는 항생제가 많지 않은 상황에서 정확한 균 동정 및 감수성 검사를 통해 적절한 항생제를 선택하는 것은 매우 중요하며, 현재는 항결핵제와 다른 질환에 쓰이는 항생제를 조합하여 치료하고 있지만 추후 NTM-PD 치료를 위한 새로운 치료제를 연구하고 개발하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 치료 종료(치료 완료 또는 치료 조기 중단) 후 경과를 관찰한 172명의 환자 중 30명(17%)의 환자에서 NTM-PD가 재발하였는데, 부작용으로 치료를 중단한 37명의 환자 중에서는 5명, 치료를 완료한 135명 중에서는 25명에서 NTM-PD가 재발하였다. *Jhun, et al.* 의 국내 연구에 따르면 치료 완료 후 73%의 환자는 치료 전과 비교하여 유전자 특징이 전혀 다른 종에 감염되었음을 보고하였는데, NTM이 토양, 상수도 등 흔하게 존재함으로써 치료 성공후에도 환자가 꾸준히 새로운 균에 노출되다 보니 지속적인 감염으로 인한 난치성 질환으로 이어질 수 있다고 보고하였다.⁴⁸ 이러한 재감염을 예방하기 위해서는 약물치료와 함께 샤워기 헤드 주기적인 교체와 같은 생활환경 개선도 함께 이루어져야 할 것으로 사료된다.⁴⁸

결핵 치료시 약물 상호작용에 위험성은 이미 많은 연구에서 보고된 바 있다.⁴⁹ *Noor, et al.*, 등의 연구에서는 전체 환자 중 54.6% 환자에서 결핵약과 기저질환을 치료하기 위하여 사용된 다른 약물간에 약제 치료 변경이 요구되는 ‘Major’ 단계 이상의 상호작용이 발생하였으며, 특히 복용하는 약물의 개수가 증가할수록 그 위험성도 커진다고 보고 하였다.³⁵ 결핵 치료의 핵심적인 약물 중 하나인 rifampin은 P-glycoprotein 으로 대사되며, cytochrome P-450 효소 중 CYP3A4와 CYP2C19의 강력한 유도제로 함께 복용하는 약제의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 감소시킨다.⁵⁰

Clarithromycin은 CYP3A4에 의하여 대사되며, CYP3A4와 P-glycoprotein의 억제제로 작용하여 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 농도를 증가시킨다.⁵¹ Clarithromycin과 rifampin 병용하는 경우, CYP450 효소의 대사 유도제와 억제제로 서로 반대되는 작용을 나타낸다. 다른 약제에 대한 영향 뿐만 아니라 rifampin과 clarithromycin은 두 약제 간의 약물 농도에도 영향을 미칠 수 있다. Shimomura, et al.의 연구에서는 rifampin 병용시 clarithromycin의 농도가 초기 $2.28 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ 에서 투여 15일째 $0.73 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$ 로 급격하게 농도가 감소하여 1년이 지난 시점까지 낮은 농도로 유지되었으나, rifampin의 농도에는 큰 영향이 없었다고 보고하였다.⁵² 반면, Alffenaar, et al.의 연구에서는 clarithromycin과 병용시 rifampin의 농도가 area under the plasma concentration-time curve (AUC) 가 60% 이상 상승하였다고 보고하였다.⁵³ 이는 clarithromycin이 P-glycoprotein-mediated efflux를 억제함으로써 rifampin의 농도 상승을 일으킨 것으로 보고하였다.⁵³ 다른 약물 뿐만 아니라 주 치료제간의 이러한 상호작용은 치료 결과에 중대한 영향을 미칠 수 있으나 이와 관련한 연구는 매우 미비한 상황으로 치료제간 상호작용과 실제 임상 치료 효과에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다. 주치료제 이외에도 다른 기저 질환을 치료하기 위한 약물과의 잠재적인 중대한 약물 상호작용 발생이 50% 이상의 환자에서 발생하였다. Rifampin과의 약물 상호작용은 40%, clarithromycin과의 상호작용은 23%였다. 잠재적인 약물 상호작용 발생 결과를 살펴본 결과, 심방세동으로 와파린을 복용중이던 환자가 rifampin 치료 시작 후 warfarin 용량을 증량하였다가 rifampin 중단 후에도 용량을 그대로 유지하면서 INR (International Normalized Ratio)이 11.82까지 연장되면서 동반된 객혈 발생으로 응급실에 방문하였다. 약물 상호작용으로 인한 부작용 발생을 예방하기 위해서는 치료 전 뿐만 아니라 치료 후에도 상호작용 검토를 통한 약물 조정이 필요하며, 앞서 설명한 바와 같이 rifampin과 clarithromycin 두 약제 모두에 영향을 받은 약제를 사용하는 경우에는 CYP3A4에 상반되는 작용을 나타냄으로서 실제로 상호작용 결과를 예측할 수 없는 결과를 가져올 수 있으므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 본 연구에서는 잠재적으로 중대한 약물 상호작용 발생은 기저질환으로 폐외 악성종양이나 당뇨, 이상지질혈증, 심혈관계 질환, 면역억제제의 사용, 약물 부작용 발생, 치료기간이 길어질수록 유의하게 높은 빈도로 발생하였다. 노인 환자에서 상호작용 발생이 유의하게 높게 나타나지는 않았으나 당뇨, 이상지질혈증, 심혈관계 질환 등의 만성 질환은 나이가 증가할수록 흔하게 발생하고, 이를 조절하기 위한 다약제 사용으로 상호작용 발생이 높아질 수 밖에 없기 때문에 특히 노인 환자에서 약물 치료시

상호작용에 대한 세심한 검토가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 한계점은 첫 번째로 단일 3차 의료기관에서 이루어진 EMR을 통한 후향적 관찰연구로써, NTM-PD 약물 치료의 중요한 지표인 미생물학적 검사 부족으로 균 음전을 통한 유효성 평가가 충분히 실시되지 않았다는 점이다. 최근에는 약물 유효성 지표인 “culture conversion”에 대하여 연속 3회 이상 균 음전 확인을 권고하는데,²⁴ 실제 임상에서는 기관지 내시경 검사 거부나 객담 배출 실패로 인하여 미생물학적 배양 검사를 시행하기 어려워 이를 통한 치료 효과 판정이 힘들다 보니 약 50%의 환자가 “clinical cure”로만 유효성을 판단할 수 밖에 없었다. NTM은 주변 환경에 흔하게 존재하므로 지속적인 노출로 인하여 1회 균 음전이 이루어졌다 하더라도 치료 성공으로 판별하기 어렵고 재발이 쉽기 때문에 NTM-PD의 효과적인 약물 치료를 위해서는 임상 증상 호전과 함께 균 음전 여부에 대한 지속적인 관찰이 필요할 것으로 사료된다. 또한 본 연구의 두 번째 제한점은 상대적으로 치료 종료 이후 관찰 기간이 짧다 보니 치료 이후 장기 생존률에 대한 분석이 이루어지지 않았다는 한계점을 가지고 있다. 약물 부작용 발생 및 완치가 힘든 NTM-PD 질환 특성상 치료의 유익성을 판단하기 위하여, 치료 없이 경과 관찰만 한 환자와 치료를 시작한 환자간 장기간 생존률을 비교를 통한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Part II.

의약품부작용보고시스템(KAERS)을 활용한
nontuberculous mycobacteria (NTM) 감염 환자에서 약물
치료의 안전성 평가

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 연구 목적

Part II는 한국의약품안전관리원 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 NTM-PD 약물 치료의 안전성을 평가한 연구이다. 앞선 Part I에서는 NTM-PD 약물치료의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 국내 3차 단일 의료기관의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. Part I의 단일기관 연구에서도 NTM-PD 치료의 안전성을 평가하였으나 이는 단일 의료기관에서 수행된 연구로서 대표성을 띄지 못하므로 많은 수의 환자를 대상으로 빅데이터 분석을 통하여 NTM-PD 약물 치료의 안전성을 평가하고자 본 연구를 진행하였다. Part II를 진행하기 앞서 관련 배경지식과 용어정리를 선행하여 아래와 같이 기술하였다.

약물 부작용(Side effect, 이하 SE)이란 의약품을 정상적인 용량에 따라 투여한 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 이상사례(Adverse event, 이하 AE)란 의약품의 투여나 사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질병을 말한다.⁵⁴ 질병 치료를 위해 사용되는 모든 의약품에는 치료 효과가 가지는 유익성과 함께 의도하지 않는 부작용 발생과 같은 부정적인 효과를 동시에 가지고 있다.⁵⁵ 이러한 의도하지 않는 부작용 발생은 입원기간과 치료기간을 연장시킬 뿐만 아니라 치료비용 증가로 인하여 환자와 국가적 보험재정에 경제적 부담을 가중시킬 수 있다.⁵⁶ 의약품은 시판 전 전임상시험과 임상시험을 거쳐 시판 허가를 받게 되지만 임상시험은 관찰 기간이 제한적이고 한정된 연구대상자를 대상으로 진행하기 때문에 모든 약물 부작용을 파악하는 것은 불가능하며, 시판 후 임상시험을 통해 알려지지 않은 여러 예상치 못한 부작용이 발생할 수 있다.⁵⁷ 따라서 의약품 시판 후 약물감시는 매우 중요하며, 시판 중인 의약품이 규제당국의 허가를 받았을지라도 의약품 사용 후 부작용을 지속적으로 모니터링하여 약물 사용에 의한 부작용을 예방함으로써 환자의 안전을 보장하기 위한 노력이 필요하다.⁵⁸

약물감시(Pharmacovigilance)란 "약"이라는 뜻의 그리스어 Pharmakon과 "계속 깨어 있으면서 지켜보고 경계한다"는 뜻의 라틴어에서 유래한 합성어로 의약품의 안전성정보 수집에서부터 위해 관리에 이르기까지 의약품의 전 주기에 걸쳐서 이어지는 활동을 말

한다.⁵⁴ 국내에서는 의약품 시판 후 약물감시를 위하여 1988년 ‘자발적부작용보고제도’가 처음으로 시행되었으며 2006년부터 식품의약품안전처에서 3개 병원을 지정하여 지역의약품안전센터 사업을 시작하였다.⁵⁹ 이후 2012년 한국의약품안전관리원(Korea institute of drug safety and risk management, 이하 KIDS)이 설립되었으며 식약처로부터 지역센터 사업을 위탁받아 2023년 현재 전국적으로 28개의 지역의약품안전센터를 통해서 부작용이 모집되고 있다.⁵⁴ 이와 같은 정책적인 노력으로 인하여 국내 의약품 등 이상 사례 보고는 2012년 한 해 92,375건이었으나 2022년 539,441건으로 크게 증가하였으며, 이를 활용하여 약물이상사례 분석에 활용되고 있다.⁶⁰⁻⁶¹

약물 부작용의 대부분은 증상이 심하지 않고 일시적이다. 이에 반해, 중대 약물이상 사례(serious adverse events, 이하 SAE)는 흔하지는 않으나 사망에까지 이를 수 있기 때문에 의약품 투여시 각별한 주의가 필요하다.^{54,60} 미국식품의약품안전청(Food and Drug administration, 이하 FDA)에 따르면 SAE 발생은 매해 증가하는 추세를 보이고 있으며, 2006년에 비하여 2014년에는 약 2배 이상 증가하였고, SAE가 주로 보고되는 약물은 항암제와 삼환계항우울제(Tricyclic antidepressant)였다.⁶¹ 하지만 KAERS DB 분석에 따르면 국내에서는 SAE 보고가 많았던 약물이 항생제(20.3%), 항결핵제(5.4%), 진통제(4.0%), 조영제(1.9%)로 보고되어 FDA와는 다른 경향을 보이고 보였다.⁵⁹⁻⁶⁰ NTM-PD 치료시 주요 약제인 항결핵제와 항생제는 KAERS DB 분석에 따르면 SAE 발생이 가장 높은 약물이거나, 앞서 설명한 바와 같이 현재 NTM-PD 치료 약물의 안전성에 대한 국내 연구는 부족한 상황이다.⁶² 따라서 본 연구에서는 한국의약품안전관리원 의약품부작용보고원시자료를 기반으로 국내 NTM-PD 약물치료시 약물 부작용 발생 현황을 분석하고, 부작용 발생 위험 인자들을 확인하여 치료의 안전성을 향상시키고자 본 연구를 진행하였다.

제2장 연구 방법

제1절 KAERS DB의 구성과 특징

본 연구는 2017년부터 2021년까지 한국의약품안전관리원이 제공하는 의약품부작용보고원시자료(Korea Adverse Event Reporting System Database, 이하 KAERS DB)를 통해 보고된 이상사례 자료를 기반으로 분석하였다. KAERS DB란 식약처에서 운영하고 있는 의약품안전나라(KAERS-NeDrug)와 의약품안전관리원에서 운영하고 있는 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS-KIDS)을 통해 보고된 의약품의 부작용보고 원자료에서 스크리닝을 통해 오류를 제거한 후 데이터클렌징을 통해 기본정보, 의약품 정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석가능한 형태로 만든 자료이다.⁵⁹

KAERS DB의 이상사례보고서(Individual Case)는 기본정보, 의약품 정보, 부작용 정보, 의약품 적응증 정보 등 9개 테이블로 구성되어 있다(Table 24).

Table 24. Composition of KAERS DB⁵⁹

테이블명	설명
DEMO	기본 정보
HIST_E	과거병력 정보
EVENT	부작용 정보
DRUG	의약품 기본정보
DRUG1	의약품 성분정보
DRUG2	의약품 투여량 및 관련정보
DRUG3	의약품 적응증 정보
ASSESSMENT	인과성 평가 정보
GROUP	그룹 정보

KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database.
This table was adapted from reference 59.

KAERS DB의 의약품 정보는 식품의약품안전처의 품목코드 및 성분코드로 구성되어 있다.^{57,59} 부작용 정보는 2021년 이전에는 WHO-ART (World Health Organization Adverse Reactions Terminology) code에 따라 제공되었으며, 2021년부터 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)로 입력되었다. 또한 의약품의 투여 목적(적응증)도 2021년 이전에는 6차 혹은 7차 한국표준질병사인분류코드(KCD-6/KCD-7)로, 2021년 이후 보고건은 MedDRA로 입력되었다.⁶⁴

SAE는 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 불구나 기능 저하를 초래하는 경우를 포함하여 <Table 25> 중 어느 하나에 해당하는 경우를 의미한다.⁵⁹

Table 25. Definition of serious adverse events (SAEs)⁵⁹

용어	설명
중대 이상사례/ 약물이상반응	사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
	입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
	지속적 또는 중대한 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
	선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
	위의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하여 치료가 필요한 경우

This table was adapted from reference 59.

약물 이상사례 인과관계 평가기준은 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 인과성 평가 기준에 따라 분류되었다.

Table 26. WHO-UMC causality assessment⁵⁹

Causality term	Assessment Criteria
확실함(Certain)	의약품 등의 투여·사용과의 전후 관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품 등의 재 투여시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
상당히 확실함 (Probable/ Likely)	의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품 등의 투여 중 당시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우
가능함 (Possible)	의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학 물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품 등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
가능성 적음 (Unlikely)	의약품 등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재적 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 되는 경우
평가 곤란 (Conditional/ Unclassified)	적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가자료를 검토 중인 경우
평가 불가 (Unassessable/ Unclassifiable)	정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고, 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

This table was adapted from reference 59.

제2절 연구 방법

KAERS DB 원시자료 제공은 진단명에 따라 제공되지 않으며, 성분명에 따라 원시자료를 제공 받은 후 의약품 사용 목적에 진단명이나 과거병력을 확인할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 NTM-PD의 국내외 약물 치료 가이드라인과 국내요양급여 기준에 포함된 항생제(amikacin, azithromycin, bedaquiline, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, clofazimine, doxycycline, ethambutol, imipenem, isoniazid, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, rifabutin, rifampin, sulfamethoxazole/trimethoprim, streptomycin, tedizolid, tigecycline)^{34,14}의 2017년부터 2021년까지 의약품부작용보고원시자료로 보고된 이상사례 보고건을 제공 받아 분석하였다(Table 27)(접수번호: 2301A0002).

현재 KCD의 기타 형태의 마이코박테리아에 의한 감염(A31)은 A31.0(폐마이코박테리아감염), A31.1(피부마이코박테리아감염), A31.8(기타 마이코박테리아감염), A31.9(상세 불명의 마이코박테리아감염)로 구분되어 있다.¹⁹ 제공받은 KAERS DB 원시자료 중 피부질환(A31.0)을 제외한 NTM 감염 치료(DRUG3 table-투여목적: KCD A31, A31.0, A31.8, A31.9)의 적응증으로 사용된 경우를 NTM-PD로 정의하고 본 연구에 포함하였다. DRUG table의 의약품 구분에서 비투여를 제외한 의심약물, 병용약물, 상호작용으로 보고된 약물만을 연구대상으로 포함하였다. 추적보고 사유가 보고 무효화인 경우는 제외하였고, 추적 보고인 경우 최종 보고건만 포함하였다. 인과성 평가 결과 확실함(certain), 가능성 높음(probable), 가능성 있음(possible)으로 평가된 이상사례를 포함하였고, 가능성 적음(unlikely), 분류 불가(unclassified), 평가 불가(unassessable)로 평가된 사례 및 미평가 사례는 제외하였다.^{59,65-67}

Table 27. Drug code and ingredient information for NTM-PD treatment on KAERS DB⁵⁷

성분	성분코드	성분명(한)	성분명(영)
Amikacin	M020084	아미카신	Amikacin
	M020085	황산아미카신	Amikacin Sulfate
	M235156	아미카신황산염	Amikacin Sulfate
	M243343	아미카신황산염	Amikacin Sulfate
Azithromycin	M085338	아지스로마이신	Azithromycin
	M222871	아지트로마이신	Azithromycin
	M094118	아지스로마이신 이수화물	Azithromycin Dihydrate
	M250781	아지트로마이신 수화물	Azithromycin Hydrate
Bedaquiline	M259110	베다퀸린푸마르산염	Bedaquiline Fumarate
Ciprofloxacin	M091139	시프로플록사신	Ciprofloxacin
	M099979	사이프로플록사신	Ciprofloxacin
	M259752	시프로플록사신	Ciprofloxacin
	M082454	염산시프로플록사신	Ciprofloxacin Hydrochloride
	M095543	염산시프로플록사신	Ciprofloxacin Hydrochloride
	M242850	시프로플록사신염산염	Ciprofloxacin Hydrochloride
	M223091	시프로플록사신염산염수화물	Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate
Clarithromycin	M274141	조시프로플록사신염산염	Crude Ciprofloxacin Hydrochloride
	M085725	클래리스로마이신	Clarithromycin
	M223198	클래리트로마이신	Clarithromycin
	M275124	클래리트로마이신 1,3-벤즈티오-2-설펜산	Clarithromycin 1,3-Bezthio-2 Sulfonic Acid
	M113964	클래리트로마이신 제과과립	Clarithromycin Coated Granules
	M245961	클래리트로마이신제과과립	Clarithromycin Coated Granules
Clofazimine	M274181	조클래리트로마이신	Crude Clarithromycin
	M081881	클로파지민	Clofazimine
Doxycycline	M084576	독시사이클린	Doxycycline
	M020027	독시사이클린하이클레이트	Doxycycline Hyclate
	M222960	독시사이클린하이클레이트수화물	Doxycycline Hyclate Hydrate
	M222836	독시사이클린수화물	Doxycycline Hydrate
Ethambutol	M040412	염산에탐부톨	Ethambutol Hydrochloride
	M223143	에탐부톨염산염	Ethambutol Hydrochloride
	M085137	에탐부톨	Isoetam
Cefoxitin	M273074	세폭시틴산	Cefoxitin Acid
	M070626	세폭시틴나트륨	Cefoxitin Sodium
	M101150	조세폭시틴나트륨	Crude Cefoxitin Sodium
Imipenem	M213680	크루드이미페넴	Crude Imipenem
	M274163	조이미페넴	Crude Imipenem
	M264955	조이미페넴수화물	Crude Imipenem Hydrate
	M245939	조이미페넴일수화물	Crude Imipenem Monohydrate
	M268971	무균이미페넴수화물	Aseptic Imipenem Hydrate
	M082600	이미페넴	Imipenem
	M089971	이미페넴	Imipenem
	M222879	이미페넴수화물	Imipenem Hydrate
	M245555	이미페넴·실라스타틴(1:1)	
	M115028	이미페넴수화물·실라스타틴나트륨	Imipenem Hydrate·Cilastatin Sodium
M115049	이미페넴수화물·실라스타틴나트륨혼합물	Imipenem Hydrate·Cilastatin Sodium Mixture	

	M245937	이미페넴일수화물	Imipenem Monohydrate
	M272927	비무균조이미페넴	Non Aseptic Crude Imipenem
Isoniazid	M040493	이소니코틴산히드라젯	Isoniazid
	M223170	이소니아지드	Isoniazid
	M223171	이소니아지드 정	Isoniazid Tablets
Levofloxacin	M251128	레보플록사신수화물	Levofloxacin Hydrate
	M085584	레보플록사신	Levofloxacin
Linezolid	M093034	리네졸리드	Linezolid
Moxifloxacin	M247929	목시플록사신	Moxifloxacin
	M090822	염산목시플록사신	Moxifloxacin Hydrochloride
	M264665	아벨록스정	
	M247915	목시플록사신염산염	Moxifloxacin Hydrochloride
Rifabutin	M089091	리파부틴	Rifabutin
Rifampin	M020042	리팜피신	Rifampin
Sulfamethoxazole /Trimethoprim	M081371	설파메톡사졸나트륨	Sodium Sulfamethoxazole
	M040283	설파메톡사졸	Sulfamethoxazole
	M051623	트리메토프림	Trimethoprim
Streptomycin	M083635	스트렙토마이신	Streptomycin
	M020070	황산스트렙토마이신	Streptomycin Sulfate
Tedizolid	M261927	테디졸리드포스페이트	Tedizolid Phosphate
Tigecycline	M215175	타이제사이클린	Tigecycline

KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

제3절 연구 윤리

본 연구는 한국의약품안전관리원에서 제공하는 이상사례 원시자료를 활용한 연구로 전북대학교병원의 기관생명윤리위원회(Institutional Review board, IRB)의 승인을 받았다 (IRB No. CUH 2023-01-007).

제4절 분석 방법

수집된 자료는 SAS 9.4을 이용하여 통계 분석을 진행하였다. 연구 대상의 기본 특성(연령, 성별, 보고연도)과 보고유형, 원보고자 정보, 성분별 이상사례 발생, 중대이상사례 여부에 대하여 평균 비교 및 빈도분석을 실시하였다. 연속형 변수의 경우 평균 \pm 표준편차로 기술하였고, 범주형 변수의 경우 절대값과 상대빈도로 기술하였다.

NTM-PD 치료 중 발생한 약물이상사례 보고건에 대하여 나이, 성별, 이상사례 보고자, 약물 인과성 평가 등에 관한 일반적인 자료에 대하여 빈도분석을 실시하였다. NTM-PD 적응증으로 사용된 약제 중 진료지침상 권고되는 항생제에 대해 약제별로 약물이상사례와 중대 약물이상사례를 나누어 빈도분석을 실시하였다. 또한 중대이상사례 보고에 대하여 각 약제별로 빈도분석을 실시하였으며, 약물부작용 발생시 후속 조치에 대해서도 각 약제별로 빈도 분석을 실시하였다.

제3장 연구 결과

제1절 NTM-PD 약물 치료시 이상사례보고의 일반적인 특징

2017년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 KAERS DB에 보고된 NTM-PD 약물 치료시 사용된 약물의 이상사례 보고 중 이상사례 발생이 의심되는 의약품이나, 병용의약품, 상호작용 의약품인 경우와 평가결과가 확실함, 상당히 확실함, 가능함인 경우를 포함하였다. 약물이상사례 중 추적보고인 경우, 최종보고 외의 보고 및 추적보고가 사유가 보고 무효화인 이상사례를 제외한 총 이상사례 보고건은 1,034건이었다(Figure 2).

총 1,034건 이상사례 중 여성은 68.3%(706건), 연령은 40-64세군이 47.1%, 65세 이상이 46.9%, 20-39세가 3.0%, 19세 미만이 0.6% 순으로 나타났다. 보고유형은 자발적 보고가 98.2%를 차지했고, 원보고자는 각각 간호사, 약사, 의사 순으로 43.3%, 30.1%, 24.5%로 나타났다. 년도별 보고 현황은 2017년 17.4%, 2018년 22.3%, 2019년 24.1%, 2020년 23.7%, 2021년 12.5%로 나타났다. 병용 약물의 개수는 1개 64.0%, 2개 16.3%, 3개 9.8%, 4개 5.5%, 5개 이상인 이상사례가 4.4%로 나타났다(Table 28).

SAE와 non-SAE에 따른 이상사례 보고의 일반적인 특성은 Table 28-1과 같다. SAE는 전체 이상사례 중 5.2%(54건)를 차지하였다. 54건의 SAE 중 여성은 35건(64.8%), 남성은 19건(35.2%) 보고되었고, 65세 이상 환자에서 보고된 SAE는 26건(48.1%), 40-64세 환자군에서 27건(50%) 보고되었다.

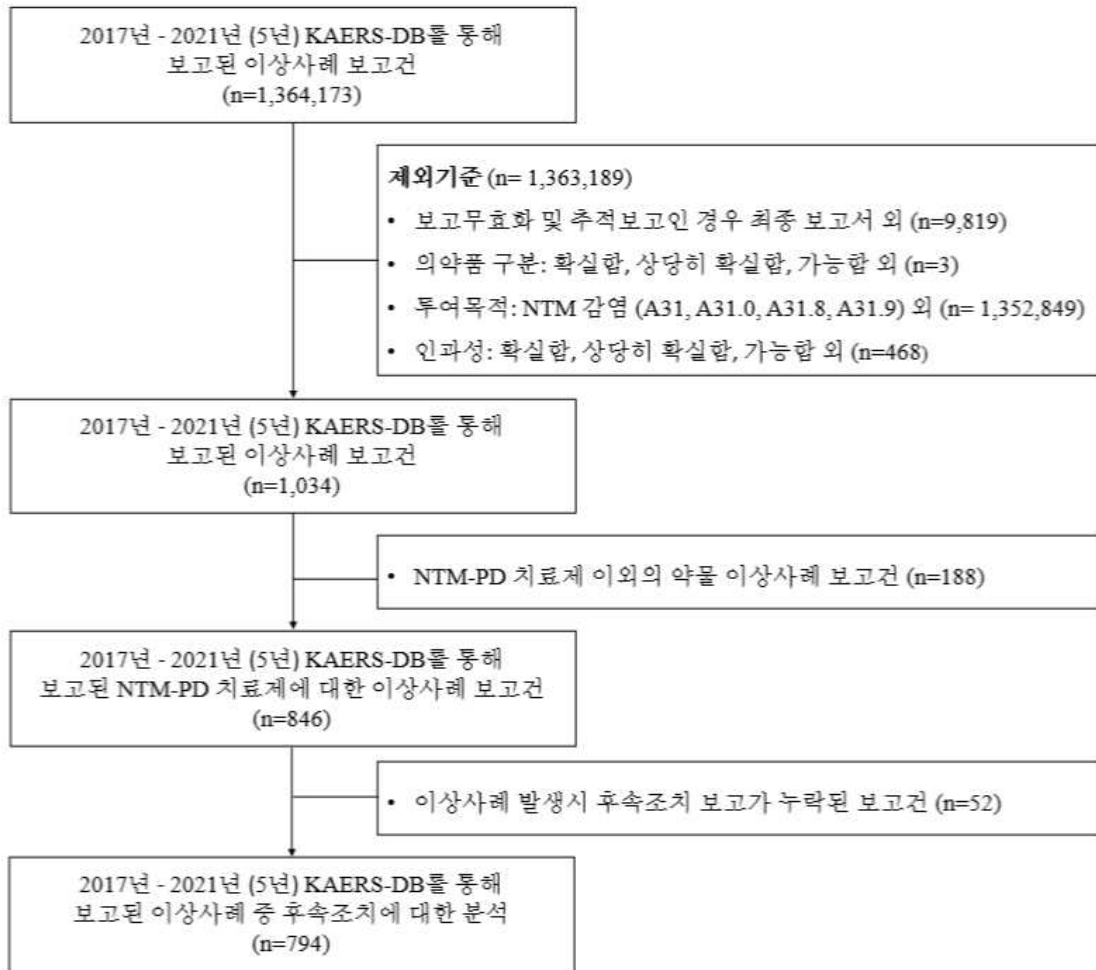


Figure 2. Constructed database for analysis using KAERS DB for a 5-year period (2017-2021)
 KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database

Table 28. Baseline demographic characteristics of AEs in NTM-PD treatment based on 2017-2021 KAERS DB (n=1,034)

Characteristics	n (%)
Sex	
Male	326 (31.5)
Female	706 (68.3)
Age, year	
0-19	6 (0.6)
20-39	31 (3.0)
40-64	487 (47.1)
≥65	485 (46.9)
Reporters	
Physician	252 (24.5)
Pharmacists	310 (30.1)
Nurse	446 (43.3)
Others	21 (2.0)
Causality	
Certain	21 (2.0)
Probable/likely	262 (25.3)
Possible	751 (72.6)
Coadministration drugs, n (%)	
1	662 (64.0)
2	169 (16.3)
3	101 (9.8)
4	57 (5.5)
≥ 5	45 (4.4)
Reporting year, n (%)	
2017	180 (17.4)
2018	231 (22.3)
2019	249 (24.1)
2020	245 (23.7)
2021	129 (12.5)

AEs, adverse events; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; NA, not available; NTM-PD, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.

Table 28-1. Baseline demographic characteristics of SAEs in NTM-PD treatment based on 2017-2021 KAERS DB (n=1,034)

Characteristics	SAEs (n=54)	Non-SAEs (n=980)
Sex		
Male	19 (35.2)	307 (31.3)
Female	35 (64.8)	671 (68.5)
Age, year		
0-19	1 (1.9)	5 (0.5)
20-39	-	31 (3.2)
40-64	27 (50.0)	460 (46.9)
≥65	26 (48.1)	459 (46.8)
Reporters		
Physician	28 (51.9)	224 (22.9)
Pharmacists	10 (18.5)	300 (30.6)
Nurse	13 (24.1)	433 (44.2)
Others	3 (5.6)	18 (1.8)
Causality		
Certain	7 (13.0)	14 (1.4)
Probable/likely	23 (42.6)	239 (24.4)
Possible	24 (44.4)	727 (74.2)
Coadministration drugs, n (%)		
1	35 (64.8)	627 (64.0)
2	13 (24.1)	156 (15.9)
3	5 (9.3)	96 (9.8)
4	1 (1.9)	56 (5.7)
≥ 5	-	45 (4.6)
Reporting year, n (%)		
2017	25 (46.3)	155 (15.8)
2018	12 (22.2)	219 (22.3)
2019	9 (16.7)	240 (24.5)
2020	4 (7.4)	241 (24.6)
2021	4 (7.4)	125 (12.8)

KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; SAEs, serious adverse events.

제2절 NTM-PD 약물 치료시 약제별 이상사례 보고 특징

1,034건의 약물 이상사례 중 NTM-PD 진료지침에 따라 권고되는 항생제에 대한 이상사례 보고는 846건이었다. 이 외 188건의 이상사례는 적응증이 NTM-PD로 보고되었으나 진료지침상 NTM의 주 치료제가 아닌 약물 성분에 의한 이상사례 보고였다(성분코드 예시: M040435 염화암모늄, M020076 cycloserine, M040476 pyrazinamide 등).

약제별 이상사례 발생 보고를 살펴보면 ethambutol이 199건(19.2%)으로 가장 많은 이상사례가 보고되었으며, 그 뒤로 rifampin이 178건(17.2%), azithromycin 130건(12.6%), moxifloxacin 73건(7.0%), clarithromycin 62건(6.0%), levofloxacin 53건(5.1%), amikacin 49건(4.7%), cefoxitin 40건(3.9%), imipenem 32건(3.1%), linezolid 22건(2.1%), ciprofloxacin 8건(0.8%)순이었다(Figure 3).

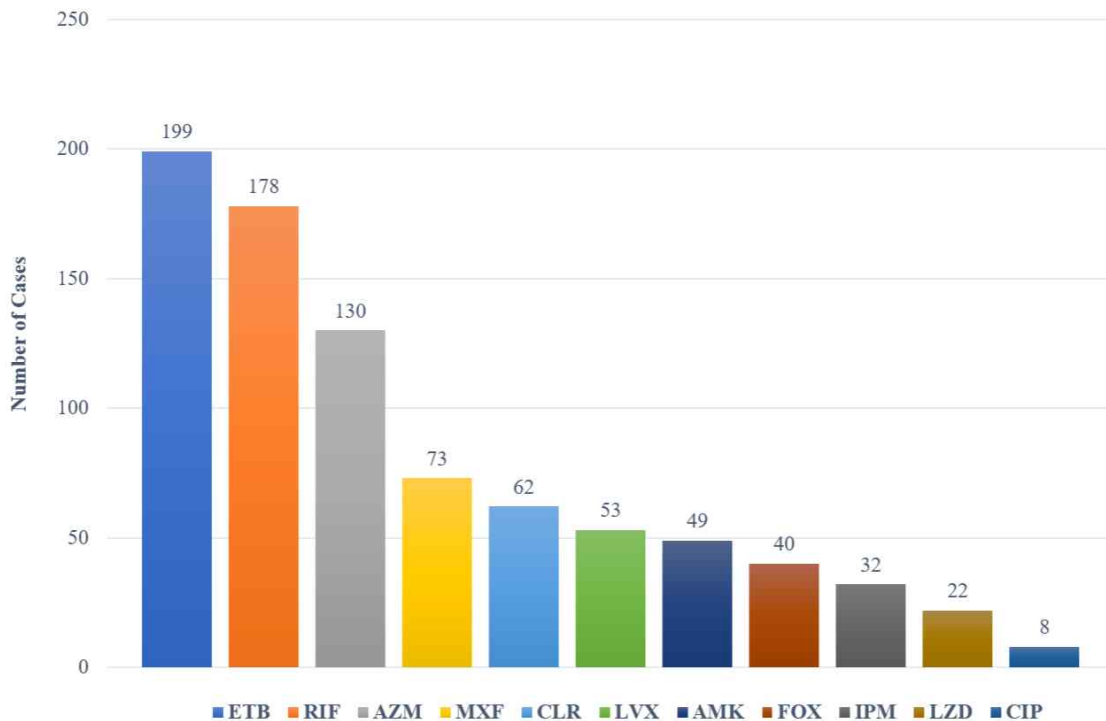


Figure 3. Numbers of AEs by NTM-PD medication treatment based on 2017-2021 KAERS DB.

AEs, adverse events; AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; MXF, moxifloxacin; NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin.

Table 29. Baseline demographic characteristics of AEs in NTM-PD treatment based on 2017-2021 KAERS DB

Characteristics (n=846)	AMK (n=49)	AZM (n=130)	CIP (n=8)	CLR (n=62)	ETB (n=199)	FOX (n=40)	IPM (n=32)	LVX (n=53)	LZD (n=22)	MXF (n=73)	RIF (n=178)
Sex											
Male	27 (55.1)	33 (25.4)	1 (12.5)	20 (32.3)	68 (34.2)	8 (20.0)	2 (6.3)	15 (28.3)	6 (27.3)	20 (27.4)	65 (36.5)
Female	22 (44.9)	96 (73.8)	7 (87.5)	42 (67.7)	130 (65.3)	32 (80.0)	30 (93.8)	38 (71.7)	16 (72.7)	53 (72.6)	113 (63.5)
Age, year											
0-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.4)
20-39	1 (2.0)	1 (0.8)	2 (25.0)	1 (1.6)	1 (0.5)	1 (2.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.6)	2 (1.1)
40-64	29 (59.2)	66 (50.8)	4 (50.0)	28 (45.2)	84 (42.2)	16 (40.0)	22 (68.8)	24 (45.3)	15 (68.2)	30 (41.1)	77 (43.3)
≥65	17 (34.7)	56 (43.1)	2 (25.0)	33 (53.2)	108 (54.3)	22 (55.0)	7 (21.9)	28 (52.8)	5 (22.7)	35 (47.9)	88 (49.4)
Reporters											
Physician	12 (24.5)	18 (13.8)	0 (0.0)	25 (41.0)	49 (24.7)	15 (37.5)	7 (21.9)	8 (15.1)	8 (36.4)	18 (24.7)	47 (26.6)
Pharmacists	3 (6.1)	66 (50.8)	0 (0.0)	12 (19.7)	67 (33.8)	0 (0.0)	1 (3.1)	9 (17.0)	2 (9.1)	2 (2.7)	44 (24.9)
Nurse	34 (69.4)	43 (33.1)	6 (85.7)	21 (34.4)	77 (38.9)	25 (62.5)	24 (75.0)	36 (67.9)	10 (45.5)	52 (71.2)	79 (44.6)
Others	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (4.9)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (1.4)	7 (4.0)
Causality											
Certain	3 (6.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (1.7)
Probable/likely	14 (28.6)	22 (16.9)	4 (50.0)	21 (33.9)	57 (28.6)	7 (17.5)	16 (50.0)	18 (34.0)	0 (0.0)	29 (39.7)	40 (22.5)
Possible	32 (65.3)	105 (80.8)	4 (50.0)	41 (66.1)	137 (68.8)	33 (82.5)	16 (50.0)	31 (58.5)	22 (100.0)	42 (57.5)	135 (75.8)

AEs, adverse events; AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; MXF, moxifloxacin; NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin.

신체기관계분류(System-Organ Class, SOC)에 따라 1,034건의 약물이상사례를 분석한 결과 위장관계 장애가 33%로 가장 흔하게 발생하였으며, 그 다음으로 피부와 부속기관 장애 (20%), 전신적 질환 (10.5%), 중추 및 말초신경계 장애 (9.2%), 간 및 담도계 질환 (5.4%), 시각장애 (5.1%), 정신질환 장애 (2.9%), 청력 및 전정기관 장애 (2.3%), 근육-골격 시스템 장애 (1.9%), 백혈구와 세망내피계 장애 (1.9%), 심장 박동 장애 (1.6%), 투여 부위 장애 (1.2%), 비뇨기계 질환 (1.1%), 호흡기계 질환 (1.0%), 혈소판, 출혈, 응고 장애 (0.9%), 특수기관 장애 (0.9%), 적혈구 장애 (0.5%), 혈관 질환 (0.3%), 대사 및 영양 질환 (0.1%), 일반적 심혈관계 질환 (0.1%) 순이었다(Table 30). 각각의 증상에 따른 이상사례는 Supplementary Table S1에 제시하였다.

Table 30. Type of adverse events by system organ class based on 2017-2021 KAERS DB

Code of SOC	System Organ Class	n (%)
600	위장관계 장애 (Gastro-intestinal system disorders)	342 (33.1)
100	피부와 부속기관 장애 (Skin and appendages disorders)	207 (20.0)
1810	전신적 질환 (Body as a whole general disorders)	108 (10.5)
410	중추 및 말초신경계 장애 (Central and peripheral nervous system disorders)	95 (9.2)
700	간 및 담도계 질환 (Liver and biliary system disorders)	56 (5.4)
431	시각장애 (Vision disorders)	53 (5.1)
500	정신질환 장애 (Psychiatric disorders)	30 (2.9)
432	청력 및 전정기관 장애 (Hearing and vestibular disorders)	24 (2.3)
200	근육-골격 시스템 장애 (Musculo-skeletal system disorders)	20 (1.9)
1220	백혈구와 세망내피계 장애 (White blood cell and reticulo-endothelial system disorders)	20 (1.9)
1030	심장 박동 장애 (Heart rate and rhythm disorders)	17 (1.6)
1820	투여 부위 장애 (Application site disorders)	12 (1.2)
1300	비뇨기계 질환 (Urinary system disorders)	11 (1.1)
1100	호흡기계 질환 (Respiratory system disorders)	10 (1.0)
433	특수기관 장애 (Special senses other, disorders)	9 (0.9)
1230	혈소판, 출혈, 응고 장애 (Platelet, bleeding & clotting disorders)	9 (0.9)
1210	적혈구 장애 (Red blood cell disorders)	5 (0.5)
1040	혈관 질환 (Vascular (extracardiac) disorders)	3 (0.3)
800	대사 및 영양 질환 (Metabolic and nutritional disorders)	1 (0.1)
1010	일반적 심혈관계 질환 (Cardiovascular disorders, general)	1 (0.1)

KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; SOC, system organ class.

약물이상사례 발생시 이에 대한 후속 조치가 보고된 이상사례는 794건이었다. 794건 중 60.7%(482건)은 용량을 감량하였고, 33.1%(263건)은 용량이나 약제 변경 없이 그대로 치료를 유지하였다. 용량을 증량한 경우는 4.3%(34건)이었고, 약물을 중단한 경우는 1.9%(15건)이었다(Table 31). 약제 중단을 약제별로 살펴보면 clarithromycin 5.1%, azithromycin 3.4%, moxifloxacin 2.7%, rifampin 1.8%, ethambutol 1.6% 순이었다. 또한 감량이 이루어진 이상사례를 약제별로 살펴보면 levofloxacin 88%, ciprofloxacin 83.3%, moxifloxacin 75.3%, amikacin 73.5%, cefoxitin 70.0%, imipenem 67.7%, rifampin 62.2%, linezolid 60.0%, ethambutol 55.9%, clarithromycin 47.5%, azithromycin 40.5% 순이었다. 반대로 용량 증량이 된 34건 (4.3%)을 약제별로 살펴보면 linezolid 15.0%, azithromycin 9.5%, ethambutol 5.4%, imipenem 3.2%, rifampin 3.0%, moxifloxacin 2.7% 순이었다.

Table 31. Actions on suspicious drugs of AEs by NTM-PD medication based on 2017-2021 KAERS DB (n=794)

	Total (n=794)	AMK (n=49)	AZM (n=116)	CIP (n=6)	CLR (n=59)	ETB (n=186)	FOX (n=40)	IPM (n=31)	LVX (n=50)	LZD (n=20)	MXF (n=73)	RIF (n=164)
Discontinuation	15 (1.9)	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (1.8)
Decrease dose	482 (60.7)	36 (73.5)	47 (40.5)	5 (83.3)	28 (47.5)	104 (55.9)	28 (70.0)	21 (67.7)	44 (88.0)	12 (60.0)	55 (75.3)	102 (62.2)
Increase dose	34 (4.3)	0 (0.0)	11 (9.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	10 (5.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	3 (15.0)	2 (2.7)	5 (3.0)
No change	263 (33.1)	13 (26.5)	54 (46.6)	1 (16.7)	26 (44.1)	69 (37.1)	12 (30.0)	9 (29.0)	6 (12.0)	5 (25.0)	14 (19.2)	54 (32.9)

AEs, adverse events; AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; MXF, moxifloxacin; NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin.

제3절 NTM-PD 약물 치료시 중대이상사례 보고 특징

NTM-PD 치료 약제별 중대이상사례와 비-중대이상사례(SAEs-nonSAEs) 보고는 Figure 4와 같다. 연구기간 AE가 가장 많은 약물은 ethambutol, rifampin, azithromycin, moxifloxacin, clarithromycin, amikacin, cefoxitin, imipenem, linezolid, ciprofloxacin 순이었으나, SAE 보고는 rifampin 12건, ethambutol 11건, clarithromycin 6건, amikacin 5건, levofloxacin 4건, moxifloxacin 3건, cefoxitin 2건, imipenem 1건 차례로 보고되었다. NTM 치료 권고 항생제에 대한 AE 846건 중, SAE는 44건(5.2%) 보고되었다. Azithromycin과 ciprofloxacin, linezolid는 SAE가 보고되지 않았다. 각 약제별 AE에 대한 SAE 비율은 ethambutol 5.5%, rifampin 6.7%, moxifloxacin 4.1%, clarithromycin 9.7%, levofloxacin 7.5%, amikacin 10.2%, cefoxitin 5.0%, imipenem 3.1% 이었다.

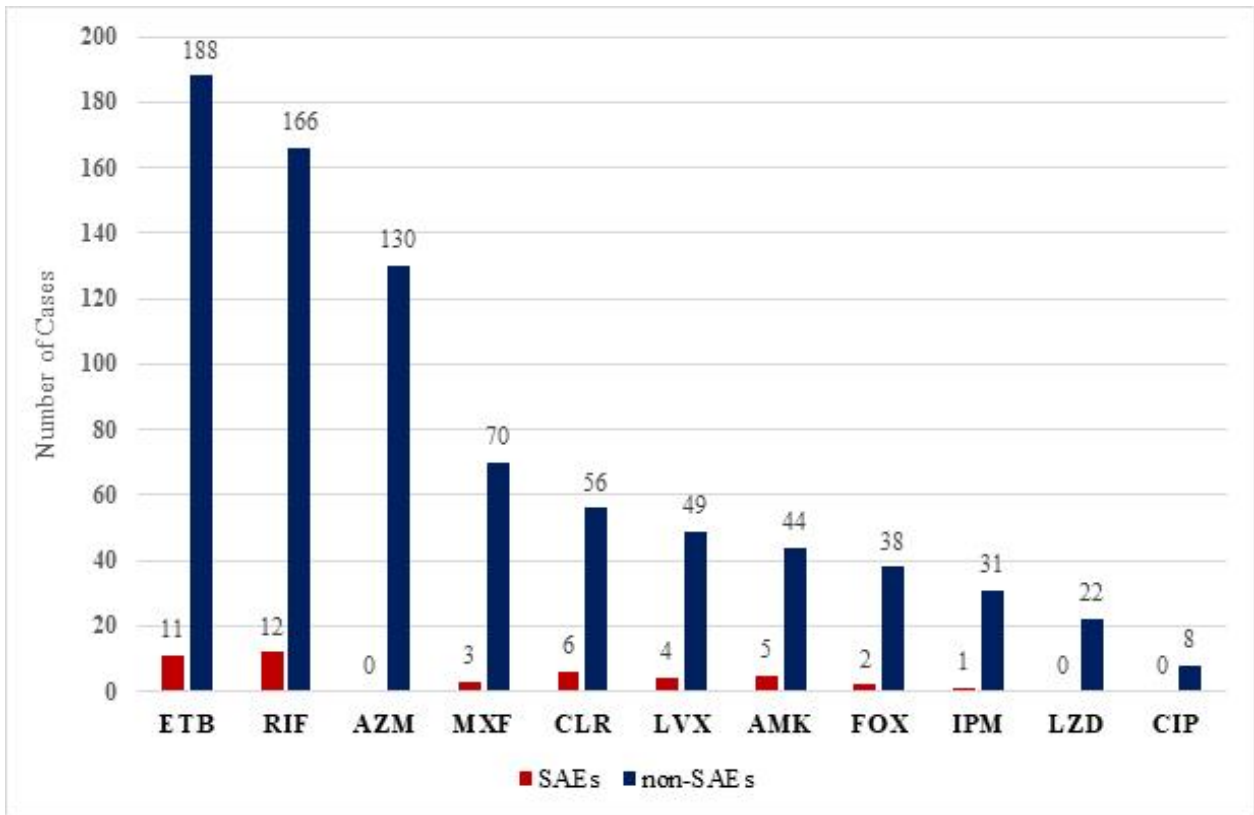


Figure 4. Numbers of SAEs by NTM-PD medication based on 2017-2021 KAERS DB

AEs, adverse events; AMK, amikacin; AZM, azithromycin; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; ETB, ethambutol; FOX, cefoxitin; IPM, imipenem; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database; LVX, levofloxacin; LZD, linezolid; MXF, moxifloxacin; NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; RIF, rifampin; SAEs, serious adverse events.

SAE에 대한 각 약물별 발생 현황은 table 32과 같다. 각 약물별 SAE 발생을 살펴보면 amikacin은 5건 중 4건이 청력감소와 관련되었고, 나머지 1건은 신독성 발생이었다. Clarithromycin은 6건 중 2건이 QT 연장, 2건은 피부 발진, 소양증과 같은 피부 부작용, 나머지는 각각 간 효소 증가, 약물 유발 과민성이었다. Ethambutol은 11건의 SAE 중 발진, 소양증과 같은 피부 이상이 4건, 발열 혹은 아나필락시스 등의 전신 반응 3건, 시신경염 1건, 망막 장애 1건, 간기능 이상 1건, 호산구증가증이 1건이었다. Cefoxitin은 각각 DRESS 증후군, 백혈구 감소증이 1건씩 보고되었고, imipenem도 백혈구 수 감소가 1건 보고되었다. Levofloxacin은 부정맥, 빈맥, 실신, 의식저하가 각각 1건씩 보고되었고, moxifloxacin은 QT 연장이 2건, 호중구 감소증이 1건 보고되었다. 가장 많은 SAE가 보고된 rifampin은 발진, 소양증, 약물 발진, 피부발진과 같은 피부 부작용이 7건, 그 외 간기능 이상, INR 상승, 호산구증가증, 흑색변 발생이 각각 1건씩 보고되었다.

Table 32. Frequency of SAEs of NTM-PD medication based on KAERS DB 2017-2021

Code of SOC		SAEs	n (%)
Amikacin (n=5)			
		Ototoxicity	1 (20.0)
432	Hearing and vestibular disorders	Hard of hearing	1 (20.0)
		Dysacusis	1 (20.0)
		Hearing decreased	1 (20.0)
		1300 Urinary system disorders	Creatinine blood increased
Clarithromycin (n=6)			
1030	Heart rate and rhythm disorders	QT prolonged	2 (33.3)
100	Skin and appendages disorders	Rash maculo-papular	1 (16.7)
		Pruritus	1 (16.7)
700	Liver and biliary system disorders	Hepatic enzymes increased	1 (16.7)
1810	Body as a whole general disorders	Drug-induced hypersensitivity syndrome	1 (16.7)
Ethambutol (n=11)			
100	Skin and appendages disorders	Eruption	3 (27.3)
		Pruritus	1 (9.1)
1810	Body as a whole general disorders	Pyrexia	2 (18.2)
		Anaphylaxis	1 (9.1)
700	Liver and biliary system disorders	Hepatic function abnormal	1 (9.1)
431	Vision disorders	Retinal disorder	1 (9.1)
410	Central and peripheral nervous system disorders	Optic neuritis	1 (9.1)
1220	White blood cell and reticulo-endothelial system disorders	Eosinophilia	1 (9.1)
Cefoxitin (n=2)			
1810	Body as a whole general disorders	DRESS syndrome	1 (50.0)
1220	White blood cell and reticulo-endothelial system disorders	Leucopenia	1 (50.0)
Imipenem (n=1)			
1220	White blood cell and reticulo-endothelial system disorders	White blood cell count decreased	1 (100.0)
Levofloxacin (n=4)			
1030	Heart rate and rhythm disorders	Arrhythmia	1 (25.0)
		Tachycardia	1 (25.0)
1810	Body as a whole general disorders	Syncope	1 (25.0)
410	Central and peripheral nervous system disorders	Consciousness decreased	1 (25.0)
Moxifloxacin (n=3)			
1030	Heart rate and rhythm disorders	QT prolonged	2 (66.7)
1220	White blood cell and reticulo-endothelial system disorders	Neutropenia	1 (33.3)

(continued)

Code of SOC		SAEs	n (%)
Rifampin (n=12)			
		Eruption	4 (33.3)
100	Skin and appendages disorders	Pruritus	1 (8.3)
		Drug eruption	1 (8.3)
		Skin eruption	1 (8.3)
		Melaena	1 (8.3)
0600	Gastro-intestinal system disorders		
700	Liver and biliary system disorders	Hepatic function abnormal	1 (8.3)
1220	White blood cell and reticulo-endothelial system disorders	Eosinophilia	1 (8.3)
1230	Platelet, bleeding & clotting disorders	International normalised ratio increased	1 (8.3)
1810	Body as a whole general disorders	Pyrexia	1 (8.3)

SAEs, Serious adverse events.

제4장 고찰

최근 전 세계적으로 NTM-PD 환자가 증가하고 있지만 약물 부작용 발생으로 인한 약물치료 중단은 NTM-PD 약물 치료의 걸림돌이 되고 있다.^{11,47,72-75} 하지만 NTM-PD 치료시 약물 안전성에 대하여 지금까지 보고된 연구들은 대부분 소규모 관찰 연구로 국내에서는 대규모 연구나 빅데이터를 활용한 연구는 미비한 실정이다. 본 연구는 NTM-PD 약물 치료시 발생한 약물 부작용에 대하여 KAERS DB 활용한 빅데이터 연구로 그 의의가 있다.

항산균 중 결핵은 NTM-PD에 비하여 상대적으로 약물 부작용에 대한 연구가 활발히 이루어져있다. 2009년부터 2018년까지 KAERS DB 분석에 따르면 국내 전체 이상사례 보고 중 1.1% (17,843 cases)가 1차 항결핵제에 의한 부작용인 것으로 보고되었다.⁶⁹ 1차 항결핵제 중에서는 rifampin이 28.7%로 가장 높은 빈도를 차지하였으나, isoniazid 24.0%, ethambutol 23.4%, pyrazinamide 23.9%와 큰 차이를 보이지는 않았으나, 절반에 가까운 환자가 60세 이상으로 특히 고령 환자에서 부작용 빈도가 높은 것으로 보고하였다.⁶⁹ 본 연구에서는 NTM-PD 치료에 대한 이상사례 분석에서 ethambutol이 198건으로 가장 다빈도로 이상사례가 보고되었고, macrolides (azithromycin or clarithromycin)가 총 192건, rifampin이 178건 보고되었다. 이는 국내에서 NTM-PD의 약 75%가 MAC-PD이며, MAC-PD의 1차 치료시 macrolides, ethambutol, rifampin 병합 요법이 주로 사용됨으로써, 다빈도 사용으로 인한 이상사례 발생도 더 높아진 것으로 사료된다. 하지만, 결핵과는 다르게 rifampin보다는 ethambutol에 의한 부작용이 가장 다빈도로 보고되었고 macrolides가 그 뒤를 이었다. Ethambutol은 Kim, et al.의 NTM 치료에 관한 관찰 연구에서도 가장 부작용 발생이 가장 높게 나타났는데, ethambutol의 대표적인 부작용인 시신경 장애는 장기투여와 관련이 있으며, 일반적으로 결핵은 6개월 치료가 권장되지만, 이보다 더 장기치료가 필요한 NTM의 경우 시신경염의 부작용 발생 위험성이 더 커질 수 있으므로 각별한 주의가 필요할 것으로 사료된다.^{3,32,76} Macrolides는 NTM-PD 치료에 있어서 핵심 약제이나 특히 노인 환자에서 장기치료시 입맛의 악화, 소화기계 부작용, 알레르기 부작용 발생으로 인하여 내약성이 저하 될 수 있는데,^{3,32} 본 연구에서도 ethambutol에 이어 두 번째로 많은 이상사례가 보고되었고 다른 약물에 비하여 SAE 발생 위험도 유의하게 높게 나타났다. 부작용

발생시 macrolides의 중단보다는 주 3회 요법이나 1일 용량을 감량 또는 부작용을 경감하기 위한 약제를 투여하는 방법을 통하여 NTM-PD 약물 치료를 유지할 수 있도록 다른 방법을 고려해 볼 수 있다.³⁴ 하지만 주 3회 요법이나 약물 감량은 치료 성적을 낮출 수 있기 때문에 치료 기간 동안 약물 치료 효과와 부작용 발생 가능성을 지속적으로 모니터링해야 한다.³

본 연구에서 AE 발생시 약물 중단으로 이어진 환자는 약 2%로 약제별로는 clarithromycin (5.1%), azithromycin (3.4%)에서 높은 비율로 보고되었다. Part I의 3차 의료기관에서의 후향적인 관찰연구에서는 NTM-PD 치료시 의심약물 중단이 약 16%, 전체 치료 중단이 11.4%로 보고되어 KAERS DB 분석에 비하여 훨씬 높은 중단 비율을 나타냈다. 다른 관찰연구에서도 부작용 발생으로 의심 약물을 중단하거나 약제를 변경한 비율이 7~50%로 다양하게 보고되었으나, KAERS DB의 결과보다는 대부분 높은 약물 중단이 나타났다.^{32,77-79} Part I의 연구 중 약제 중단으로 이어졌거나 SAE가 발생한 환자 중 KAERS에 약물이상사례가 보고된 사례는 1건도 없었는데, 이는 KAERS DB가 자발적인 보고로 이루어지다 보니 실제로 이상반응이 발생했더라도 보고가 누락된 경우도 많기 때문에, 실제 임상에서는 KAERS DB에 보고된 것보다 약물이상반응 혹은 중대이상반응 발생이 훨씬 높을 것으로 사료된다. 따라서 환자의 약물 부작용 발생시 대처 뿐 아니라 부작용 보고를 활성화 하는 것이 필요할 것으로 사료되며, 이를 기반으로 NTM-PD 치료시 약물 안전성에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결핵 치료시 사용되는 rifampin, ethambutol의 안전성은 상대적으로 널리 알려져 있으나,⁸⁰ 난치성 MAC-PD 또는 MAB-PD 치료를 위하여 사용되는 clofazimine, linezolid, tigecycline의 안전성에 대한 연구는 상대적으로 미비한 실정이다. 본 연구에서도 NTM-PD 치료 목적으로 사용된 clofazimine, doxycycline, tigecycline의 보고는 5년 동안 1건도 없었고, linezolid의 경우 총 22건이 보고되었다. Clofazimine는 피부 착색과 같은 피부 부작용이 대표적인 부작용으로 치료 환자의 약 60%의 환자에서 발생하였으나, 약물 중단 비율은 20% 정도로 상대적으로 내약성이 좋았다고 보고되고 있다.⁷² 하지만 linezolid의 경우 장기 사용시 빈혈, 혈소판 감소증과 같은 골수억제와 시신경염(optic neuropathy)이나 말초신경병증(peripheral neuritis)와 같은 부작용이 발생할 수 있으며 이는 입원 치료를 필요한 중증 부작용으로 약물을 중단하더라도 회복이 되지 않을 수도 있다.^{36,45,73,76} Part I의 단일기관 연구에서도 ethambutol과 linezolid가 병합 치료를 받던 환자에서 시신경염이 발생하여 ethambutol은 중단하였으나, linezolid를 지속

투여하면서 시신경염이 악화되어 모든 치료를 중단한 사례가 있었다. 장기치료시 안전성에 대해 상대적으로 경험이 적은 약제들 사용시에는 주기적인 모니터링을 통해 예방 및 이상사례과의 연관성을 파악하고 적절한 조치를 취해야 한다.^{4,81} 또한 마찬가지로 부작용 보고 활성화를 통하여 추후 signal 분석 등에 활용할 수 있도록 해야 한다.⁸²

본 연구는 NTM-PD 치료시 발생할 수 있는 부작용에 대하여 KAERS DB 자료 분석을 통하여 약제별 AE 보고 현황 및 SAE 위험성에 대하여 평가하였다. 그 결과, ethambutol과 macrolides, rifampin의 AE 보고가 많았고, SAE 발생은 rifampin과 ethambutol이 많이 보고 되고 있음을 확인하였다. 하지만 본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 한국의약품안전관리원의 의약품부작용원시자료 추출시 약물 성분명만으로 신청이 가능하다 보니 진료지침에서 NTM-PD 치료에 사용되는 약제에 대한 모든 이상사례 정보를 제공 받은 후 적응증이 NTM-PD인 이상사례를 선별하여 분석을 진행하였다. 하지만 KAERS DB 자료의 특성상 개별 이상사례 보고에 포함된 정보가 불충분하다보니 약제별 적응증이 누락된 경우가 많았고, NTM-PD 적응증으로 표기되었으나 염화암모늄과 같이 적응증과의 관련성을 찾아보기 힘든 이상사례가 있었다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 최근 KAERS에서는 이상사례 보고시 이상사례별 자료의 정보 충실도를 높이기 위한 정책적인 보완이 이루어 지고 있으므로 추후, 충실도가 향상된 KAERS 분석을 통해 유의미한 안전 정보 도출이 필요할 것으로 사료된다. 또 다른 제한점은 KAERS DB가 약물 부작용에 대하여 자발적인 보고로 이루어졌다는 점이다. 앞서 언급한 바와 같이 자발적 부작용 보고는 부작용이 발생한 환자와 관련한 정보들이 충분하지 않을 수 있을 뿐 아니라 알려지지 않은 부작용에 대한 보고 빈도가 낮을 수 있다. 또한 약물 복용 전체 대상자에 대한 부작용 발생 건수가 불명확하며 보고 누락이 있을 수 있어 해당 부작용 발생률을 산출할 수 없는 한계점을 가지고 있다.⁵⁹ 마지막으로 부작용 보고자가 주로 의사, 약사, 간호사를 포함한 의료 전문가로 구성되어 있다 보니 의약품의 특성에 따라 의료 전문가의 지식에 따라 부작용이 편향적으로 보고되었을 가능성이 있다는 점이다.⁸² 그러므로 보고된 약물과 이상사례와의 관련성에 대한 해석시 주의가 필요할 것이다. Part I의 단일기관 연구에서도 NTM-PD 약물 치료시 많은 부작용이 발생하였지만, 부작용 보고는 미비한 상황임을 확인하였다. NTM-PD 치료시 안전한 약물 사용을 위한 데이터 구축을 위해서는 앞선 제한점 개선을 통하여 약물 치료시 부작용 감시 및

부작용 보고 활성화를 통한 데이터 구축과 이를 통한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

총괄 연구 결론

본 연구에서는 국내 3차 단일 의료기관의 후향적 의무기록 분석과 KAERS DB의 이상사례 자료 분석을 통하여 NTM-PD 약물 치료시 유효성과 안전성을 평가하였다. Part I의 단일 의료기관의 후향적 관찰 연구에서는 MAC이 NTM-PD의 주 원인균임을 확인했으며, 이어 *M. abscessus*에 의한 감염이 흔하게 발생하나 대부분 macrolides에 대하여 유도 내성을 갖고 있음을 확인하였다. 따라서 NTM-PD 치료시에는 정확한 균 동정과 약제 감수성 결과를 바탕으로 한 약물 선택이 중요할 것으로 사료된다. 치료를 시작한 환자 중 1/3은 약물 부작용이나 자의로 치료를 중단하여 계획된 치료를 완료하지 못했다. 본 연구에서 NTM-PD는 실제 임상 현장에서 객담이나 기관지 세척액을 통한 균 배양 검사가 쉽지 않아, 전체 환자를 대상으로 균 음전을 통한 치료의 유효성을 판단하기에는 제한점을 갖는다. 실제로 1년 이상 치료를 유지한 환자 중 절반 이상은 균 배양 검사 없이 임상 증상이나 방사선학적 검사를 통하여 치료 효과를 판단하고 치료를 진행하였다. 미생물학적 검사 또는 임상 증상 호전을 통한 유효성 평가에서 MAC-PD는 대체적으로 긍정적인 치료 결과를 보였으나 *M. abscessus* 폐질환은 치료 실패 비율이 높게 나타났다. 항산균 배양 없이 치료를 지속한 환자의 경우 대부분이 약물 치료 이후 임상 증상 호전을 보여서 추가적인 항산균 배양 검사가 이루어지지 않았다고 추측되나, NTM 균종에 따라 항생제에 감수성 검사 결과가 다르고 치료 예후가 달라질 수 있기 때문에 치료 전과 치료 기간 주기적인 배양 검사와 감수성 검사를 통한 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

NTM-PD 치료시 발생할 수 있는 약물 부작용은 치료 중단의 가장 큰 원인 중 하나로 Part I의 단일 기관 연구에서도 약 80%의 환자가 약물 부작용을 경험하였다. 또한 전체 환자 중 약 30%는 심각한 약물 부작용을 경험하였고, 전체 환자의 약 10%는 환자는 약물 부작용으로 인하여 치료를 중단하였다. 다빈도로 발생한 심각한 약물 부작용은 ethambutol에 의한 시력저하, 약물병용요법으로 인한 위장관계 부작용과 기력저하였다. 특히 심각한 약물 부작용은 매일 항생제를 투여하는 요법, BMI, 정주용 베타락탐 사용과 유의한 관련성을 나타냈다. 또한 Part II의 KAERS DB 분석 연구에서는 ethambutol, macrolides, rifampin으로 인한 부작용이 다빈도로 보고되었고, 특히 rifampin과 ethambutol에서 SAE 보고가 많았다. 또한 약제별 AE 보고에 대한 SAE

발생률은 amikacin과 clarithromycin에서 높게 보고됨을 확인하였다. 장기간 약물 치료가 필요한 NTM-PD 치료시 중증 부작용 발생이 높은 약물에 대해서는 특히 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

Part I의 단일기관 연구에서는 65세 이상 노인 환자의 비율이 높았는데, 노인은 약물 부작용 발생에 취약할 뿐만 아니라 만성 질환 치료를 위한 다약제 복용이 흔하여 NTM-PD 치료 약제와의 약물 상호작용이 다빈도로 발생할 수 있다. 본 연구에서는 약 50%의 환자에서 중대한 약물 상호작용이 발생하였고, 특히 rifampin과 clarithromycin과의 상호작용 발생 빈도가 높았다. 특히 이상지질혈증, 심혈관계 질환, 당뇨 등 만성 질환이 있는 환자에서 특히 상호작용 발생 비율이 유의하게 높았으므로 치료 기간 병용 약물에 대한 약물 상호작용 검토가 필요하다.

NTM-PD 치료시 약사는 약물 치료 전반에 걸쳐 약제 감수성에 따른 적절한 약물 요법의 선택, 약물 부작용 모니터링 및 약물 상호작용 검토를 통하여 안전한 약물 치료에 기여해야 한다.

참고 문헌

1. Johansen MD, Herrmann J-L, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(7):392-407.
2. Chen S, Wang F, Xue Y, Huo F, Jia J, Dong L, et al. Doubled Nontuberculous Mycobacteria Isolation as a Consequence of Changes in the Diagnosis Algorithm. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3347-55.
3. KATRD (The Korean academy of tuberculosis and respiratory disease). Korean Guidelines For Tuberculosis Fourth Edition (2020). <https://www.lungkorea.org/bbs/index.html?code=guide&category=&gubun=&page=1&number=10303&mode=view&keyfield=&key=>. Accessed 16 Feb 2023.
4. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1-e36.
5. Kang E-Y. Radiologic Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *J Korean Soc Radiol*. 2021;82(4):838-50.
6. Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Non-tuberculous mycobacteria: classification, diagnostics, and therapy. *Respiratory treatment and prevention*. 2017:19-25.
7. Ko RE, Moon SM, Ahn S, Jhun BW, Jeon K, Kwon OJ, et al. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci*. 2018;33(8):e65.
8. Lee H, Myung W, Koh W-J, Moon SM, Jhun BW. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infection, South Korea, 2007–2016. *Emerging infectious diseases*. 2019;25(3):569.
9. Zweijpfenning SM, van Ingen J, Hoefsloot W, editors. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2018: Thieme Medical Publishers.
10. 질병관리청. 우리나라 결핵 사망 현황 및 추이, 2001~2020년. 건강과 질병 제

14권 제 48호.

11. Park SC, Kang MJ, Han CH, Lee SM, Kim CJ, Lee JM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC pulmonary medicine*. 2019;19(1):1-9.
12. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(2):74-84.
13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
14. 건강보험심사평가원. 비결핵항산균(NTM, Non-Tuberculosis Mycobacteria) 치료제 보험인정기준. <https://www.hira.or.kr/co/search.do?query=%EB%B9%84%EA%B2%B0%ED%95%B5%ED%95%AD%EC%82%B0%EA%B7%A0>. Accessed 5 Feb 2023.
15. Shin SH, Jhun BW, Kim S-Y, Choe J, Jeon K, Huh HJ, et al. Nontuberculous mycobacterial lung diseases caused by mixed infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(10):e01105-18.
16. Van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respiratory Soc*; 2018.
17. Mirsaeidi M, Farshidpour M, Ebrahimi G, Aliberti S, Falkinham III JO. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly. *European journal of internal medicine*. 2014;25(4):356-63.
18. The Korean academy of tuberculosis and respiratory disease. *Korean Guidelines For Tuberculosis Fourth Edition*, 2020.
19. Korean Information Center for Disease. Disease code status of admission and out patients treatment. <https://www.koicd.kr/kcd/kcd.do>. Accessed on Jan 2023.
20. Kim KJ, Oh S-H, Jeon D, Chang CL. Isolation and Antimicrobial Susceptibility of Nontuberculous Mycobacteria in a Tertiary Hospital in Korea, 2016 to 2020. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2022;86(1):47-56.
21. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Yoo H, Carriere KC, et al. Prognostic

- factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *European Respiratory Journal*. 2020;55(1).
22. Kang N, Jeon K, Kim H, Kwon OJ, Huh HJ, Lee NY, et al. Outcomes of inhaled amikacin-containing multidrug regimens for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Chest*. 2021;160(2):436-45.
 23. Koh W-J, Moon SM, Kim S-Y, Woo M-A, Kim S, Jhun BW, et al. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).
 24. Kwak N, Choi H, Jeon D, Jhun BW, Jo K-W, Kang YA, et al. Protocol of a nationwide observational study among patients with nontuberculous *Mycobacterium* pulmonary disease in South Korea (NTM-Korea). *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020;83(2):141.
 25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. In: *Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP): Division of Cancer Treatment & Diagnosis, National Cancer Institute*; 2017.
 26. Micromedex Drug-Reax[®]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>. Accessed 21 May 2023.
 27. Lexicomp[®]. Wolters kluwer. <http://online.lexi.com>. Assessed 30 June 2022.
 28. Jarand J, Davis JP, Cowie RL, Field SK, Fisher DA. Long-term follow-up of *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients treated with regimens including clofazimine and/or rifampin. *Chest*. 2016;149(5):1285-93.
 29. Chae G, Park YE, Chong YP, Lee HJ, Shim TS, Jo K-W. Treatment Outcomes of Cavitory Nodular Bronchiectatic-Type *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(9):e02261-21.
 30. Kim B-G, Kim H, Kwon OJ, Huh HJ, Lee NY, Baek S-Y, et al. Outcomes of inhaled amikacin and clofazimine-containing regimens for treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2968.
 31. Park JH, Shin S, Kim TS, Park H. Clinically refined epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in South Korea: overestimation when

- relying only on diagnostic codes. *BMC pulmonary medicine*. 2022;22(1):1-11.
32. Kim J-Y, Kim NY, Jung H-W, Yim J-J, Kwak N. Old age is associated with worse treatment outcome and frequent adverse drug reaction in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC pulmonary medicine*. 2022;22(1):1-9.
33. Kim DH, Kim B-G, Kim S-Y, Huh HJ, Lee NY, Koh W-J, et al. In Vitro Activity and Clinical Outcomes of Clofazimine for Nontuberculous Mycobacteria Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4581.
34. Kim H-J, Lee JS, Kwak N, Cho J, Lee C-H, Han SK, et al. Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1):1-10.
35. Noor S, Ismail M, Khan F. Drug safety in hospitalized patients with tuberculosis: Drug interactions and adverse drug effects. *The Clinical Respiratory Journal*. 2021;15(1):97-108.
36. Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S, Abbatecola AM, Corica F, Pranno L, et al. Geriatric conditions and the risk of adverse drug reactions in older adults: a review. *Drug safety*. 2012;35:55-61.
37. Winthrop KL, Ku JH, Marras TK, Griffith DE, Daley CL, Olivier KN, et al. The tolerability of linezolid in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1177-9.
38. Jhun BW, Koh W-J. Treatment of *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Korean J Med*. 2019;94(4):343-52.
39. Shimomura H, Ono A, Imanaka K, Majima T, Masuyama H, Sato T, et al. Retrospective investigation of combination therapy with clarithromycin and levofloxacin for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*. 2015;1:1-6.
40. Aliberti S, Sotgiu G, Castellotti P, Ferrarese M, Pancini L, Pasat A, et al. Real-life evaluation of clinical outcomes in patients undergoing treatment for non-tuberculous mycobacteria lung disease: a ten-year cohort study. *Respiratory Medicine*. 2020;164:105899.
41. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim B-J, Kook Y-H, Lee S-H, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients.

American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(9):896-902.

42. Henkle E, Quittner AL, Dieckmann NF, Franklin H, Brunton AE, Daley CL, et al. Patient-Reported Symptom and Health-Related Quality-of-Life Validation and Responsiveness During the First 6 Months of Treatment for Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Chest*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.02.015>. Accessed 30 June 2023.

43. Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al. Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary Mycobacterium abscessus outcomes and disease recurrence. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(11):e01206-17.

44. Ingram PR, Jones EE, Allen B, Murray RJ, Keehner TJ, Whitmore TJ. Omadacycline therapy for Mycobacterium abscessus species infections. *Internal Medicine Journal*. 2023.

45. Poon YK, La Hoz RM, Hynan LS, Sanders J, Monogue ML. Tedizolid vs Linezolid for the Treatment of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(4):ofab093.

46. Ferro BE, Srivastava S, Deshpande D, Pasipanodya JG, van Soolingen D, Mouton JW, et al. Tigecycline is highly efficacious against Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(5):2895-900.

47. Kwon Y-S, Levin A, Kasperbauer SH, Huitt GA, Daley CL. Efficacy and safety of tigecycline for Mycobacterium abscessus disease. *Respiratory Medicine*. 2019;158:89-91.

48. Jhun BW, Kim S-Y, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, et al. Development of macrolide resistance and reinfection in refractory Mycobacterium avium complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(10):1322-30.

49. Mukonzo J, Aklillu E, Marconi V, Schinazi RF. Potential drug–drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;83:98-101.

50. Uptodate. Rifampin (rifampicin): Drug information. https://www.uptodate.com/contents/rifampin-rifampicin-drug-information?search=rifampin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F218233. Accessed 23 May 2023.

51. Uptodate. Clarithromycin https://www.uptodate.com/contents/clarithromycin-drug-information?search=clarithromycin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1: Drug information. Accessed 23 May 2023.
52. Shimomura H, Andachi S, Aono T, Kigure A, Yamamoto Y, Miyajima A, et al. Serum concentrations of clarithromycin and rifampicin in pulmonary Mycobacterium avium complex disease: long-term changes due to drug interactions and their association with clinical outcomes. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2015;1(1):32.
53. Alffenaar J, Nienhuis W, De Velde F, Zuur A, Wessels A, Almeida D, et al. Pharmacokinetics of rifampin and clarithromycin in patients treated for Mycobacterium ulcerans infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(9):3878-83.
54. 한국의약품안전관리원(약물감시용어). <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/information/EgovDrugWatchTerm.do>. Assesed 06 Jun 2023.
55. 김문정. 의약품부작용보고원시자료 (KIDS-KD)를 이용한 Human Papilloma Virus (HPV) 백신의 종류별 실마리정보 검색 및 비교: 성균관대학교; 2019.
56. 윤나경, 강민구. 한국 의약품 부작용 보고제도에 관한 고찰. *Korean Journal of Community Pharmacy Vol.* 2019;5(1):56-65.
57. 의약품안전나라 의약품통합정보시스템(이상사례보고 성분 정보). <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBGA01>. Accessed 11 May 2023.
58. 김보희. 아편 계열 마약성 진통제의 약물유해반응 실마리 정보 탐색. 연세대학교 보건대학원; 2020.
59. 의약품부작용보고원시자료(KAERS DB) 이용지침서 Ver. 12 (연구/의료/공공기관용).
60. 2022년 의약품등 안전성정보 보고동향 (의약품안전나라). <https://nedrug.mfds.go.kr/bbs/2/67/#>. Accessed 09 Jun 2023.
61. 2017년 의약품등 안전성정보 보고동향 (의약품안전나라). <https://nedrug.mfds.go.kr/bbs/2/42/#>. Accessed 09 Jun 2023.
62. Jo H-G, Jeong K, Ryu J-Y, Park S, Choi Y-S, Kwack W-G, et al. Fatal events associated with adverse drug reactions in the Korean National Pharmacovigilance Database. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(1):5.
63. Sonawane KB, Cheng N, Hansen RA. Serious adverse drug events reported to the FDA: analysis of the FDA adverse event reporting system 2006-2014 database. *Journal of*

managed care & specialty pharmacy. 2018;24(7):682-90.

64. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Manual for Korea Institute of Drug Safety & Risk Management Korea Adverse Event Reporting System Database (KIDS-KD). https://open.drugsafe.or.kr/original/guidelines/Read.jsp?ntt_id=2270. Accessed 23 March 2023.

65. Cho MK, Moon M, Kim HH, Kang DY, Lee J-Y, Cho S-H, et al. Analysis of individual case safety reports of drug-induced anaphylaxis to the Korea Adverse Event Reporting System. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*. 2020;8(1):30-5.

66. Kim M-S, You S-H, Park HM, Lee M-T, Kang Y-J, Koo H, et al. Patterns of spontaneous adverse events reporting on human papillomavirus vaccines according to the applicability of Brighton Collaboration Criteria in Korea from 2008 to 2017. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*. 2020;30(1):19-30.

67. 이승은. 의약품이상사례보고시스템 (KAERS) 데이터베이스를 이용한 종양괴사 인자 저해제 (Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors)의 부작용 신호 검출을 위한 데이터 마이닝: 성균관대학교 일반대학원; 2018.

68. Yang BR, Lee JY, Kim MG. The risk of pulmonary adverse drug reactions of rebamipide and other drugs for acid-related diseases: An analysis of the national pharmacovigilance database in South Korea. *Journal of Digestive Diseases*. 2022;23(2):118-23.

69. Chung SJ, Byeon S-j, Choi J-H. Analysis of Adverse Drug Reactions to First-Line Anti-Tuberculosis Drugs Using the Korea Adverse Event Reporting System. *Journal of Korean medical science*. 2022;37(16).

70. Rhyou H-I, Nam Y-H, Kim S-C, Doo G-E, Ha C-Y, Nam H-J, et al. Cefaclor-induced hypersensitivity: Differences in the incidence of anaphylaxis relative to other 2nd and 3rd generation cephalosporins. *Plos one*. 2021;16(7):e0254898.

71. Choi J, Yoon D, Park M, Joung K-i, Shin J-Y. Topiramate-related adverse events: Pattern and signals in the Korea Adverse Event Reporting System, 2010-2017. *Medicine*. 2020;99(42).

72. Shuto H, Komiya K, Goto A, Kan T, Honjo K, Uchida S, et al. Efficacy and safety of fluoroquinolone-containing regimens in treating pulmonary Mycobacterium avium complex disease: A propensity score analysis. *Plos one*. 2020;15(7):e0235797.

73. Li H, Tong L, Wang J, Liang Q, Zhang Y, Chu N, et al. An Intensified Regimen Containing Linezolid Could Improve Treatment Response in Mycobacterium abscessus Lung Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8631563.
74. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, Nick JA, Sagel SD, Daley CL. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest.* 2017;152(4):800-9.
75. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(2):178-85.
76. Iwao T, Kato G, Ito I, Aramaki E, Kuroda T. A survey of clarithromycin monotherapy and long-term administration of ethambutol for patients with MAC lung disease in Japan: A retrospective cohort study using the database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2020;29(4):427-32.
77. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):832-5.
78. Chen J, Zhao L, Mao Y, Ye M, Guo Q, Zhang Y, et al. Clinical efficacy and adverse effects of antibiotics used to treat Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Frontiers in microbiology.* 2019;10:1977.
79. Ku JH, Henkle E, Aksamit TR, Barker A, Brunton AE, Winthrop KL, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Pulmonary Infection in the US Bronchiectasis and NTM Registry: Treatment Patterns, Adverse Events, and Adherence to American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases.* 2023;76(2):338-41.
80. Choi H, Park HA, Hyun IG, Kim JH, Hwang YI, Jang SH, et al. Incidence and outcomes of adverse drug reactions to first-line anti-tuberculosis drugs and their effects on the quality of life: A multicenter prospective cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2022;31(11):1153-63.
81. Kim HH, Moon M, Choi N, Kang DY, Chae KO, Lee J, et al. Adverse Drug Reactions to First-line Anti-tubercular Drugs Based on Individual Case Safety Report in a Single Tertiary Hospital. *The Korean Journal of Medicine.* 2021;96(5):421-31.

82. 이윤지. 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를 이용한 항경련제의 실마리정보 검색. 성균관대학교 일반대학원; 2022.

Supplementary

Table S1. Type of adverse events based on 2017-2021 KAERS DB

Adverse events	n (%)
NAUSEA	84(8.1)
ITCHING	60(5.8)
DIARRHOEA	56(5.4)
RASH	52(5.0)
VOMITING	44(4.3)
DYSPEPSIA	38(3.7)
HEPATIC ENZYMES INCREASED	34(3.3)
GI DISTRESS	32(3.1)
PRURITUS	29(2.8)
HEADACHE	24(2.3)
URTICARIA	24(2.3)
DIZZINESS	22(2.1)
FEVER	20(1.9)
VISION BLURRED	19(1.8)
WEAKNESS GENERALIZED	18(1.7)
HEARTBURN	15(1.5)
FEELING QUEASY	14(1.4)
GIDDINESS	14(1.4)
ABDOMINAL PAIN	12(1.2)
ANOREXIA	12(1.2)
VISION DECREASED	11(1.1)
FATIGUE	10(1.0)
SLEEPINESS	10(1.0)
EOSINOPHILIA	9(0.9)
GAGGING	9(0.9)
ALT INCREASED	8(0.8)
QT PROLONGED	8(0.8)
SKIN DISCOLOURATION	8(0.8)
VISUAL DISTURBANCE	8(0.8)
PARAESTHESIA	7(0.7)
ANAPHYLAXIS	6(0.6)
GASTROINTESTINAL PAIN	6(0.6)
INDIGESTION	6(0.6)
PALPITATION	6(0.6)
STOMACH UPSET	6(0.6)
THROMBOCYTOPENIA	6(0.6)
VISION ABNORMAL	6(0.6)
ANAEMIA	5(0.5)
ANGIOEDEMA	5(0.5)
ARTHRALGIA	5(0.5)
BELLY ACHE	5(0.5)
CHILLS	5(0.5)
DRUG ERUPTION	5(0.5)
EMESIS	5(0.5)
TASTE BITTER	5(0.5)

Adverse events	n (%)
VISUAL IMPAIRMENT	5(0.5)
ABDOMINAL DISCOMFORT	4(0.4)
AST INCREASED	4(0.4)
BODY ACHING	4(0.4)
DIARRHOEA, CLOSTRIDIUM DIFFICILE	4(0.4)
DRESS SYNDROME	4(0.4)
DYSACUSIS	4(0.4)
DYSPNOEA	4(0.4)
ERUPTION	4(0.4)
HEARING DECREASED	4(0.4)
HEARING IMPAIRED	4(0.4)
LEUCOPENIA	4(0.4)
PYREXIA	4(0.4)
RESPIRATION LABORED	4(0.4)
TINNITUS	4(0.4)
URINE DISCOLOURATION	4(0.4)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	4(0.4)
APPETITE DECREASED	3(0.3)
CHEST DISCOMFORT	3(0.3)
DYSGEUSIA	3(0.3)
HEARING REDUCED	3(0.3)
INFUSION SITE BURNING	3(0.3)
INJECTION SITE PAIN	3(0.3)
INJECTION SITE RASH	3(0.3)
LIVER FUNCTION TESTS ABNORMAL NOS	3(0.3)
MOUTH DRY	3(0.3)
MUSCLE PAIN	3(0.3)
MYALGIA	3(0.3)
OPTIC NEURITIS	3(0.3)
RASH MACULO-PAPULAR	3(0.3)
SKIN ERUPTION	3(0.3)
TINGLING SKIN	3(0.3)
VEIN PAIN	3(0.3)
ABDOMINAL DISTENSION	2(0.2)
ACID INDIGESTION	2(0.2)
ASTHENIA	2(0.2)
BONE PAIN	2(0.2)
BURNING SKIN	2(0.2)
CONSTIPATION	2(0.2)
DISCOMFORT BODILY	2(0.2)
DRUG FEVER	2(0.2)
ERYTHEMA	2(0.2)
FACE OEDEMA	2(0.2)
FATIGUEABILITY	2(0.2)
FULLNESS ABDOMINAL	2(0.2)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	2(0.2)
HIVES	2(0.2)

Adverse events	n (%)
HOT FLUSHES	2(0.2)
HYPERBILIRUBINAEMIA	2(0.2)
HYPERSENSITIVITY	2(0.2)
INJECTION SITE BURNING	2(0.2)
NEUROPATHY PERIPHERAL	2(0.2)
NEUTROPENIA	2(0.2)
ORAL DRYNESS	2(0.2)
PAIN	2(0.2)
RASH PRURITIC	2(0.2)
SMARTING	2(0.2)
SYNCOPE	2(0.2)
TACHYCARDIA	2(0.2)
THROMBOPENIA	2(0.2)
TREMOR	2(0.2)
TREMOR LIMB	2(0.2)
VISUAL ACUITY ALTERATION	2(0.2)
VISUAL FIELD DEFECT	2(0.2)
WHEALS	2(0.2)
AKATHISIA	1(0.1)
ANXIETY	1(0.1)
APPETITE LOST	1(0.1)
ARRHYTHMIA	1(0.1)
ASTHENIA LEGS	1(0.1)
BLISTERS	1(0.1)
CEPHALGIA	1(0.1)
CHEST PRESSURE SENSATION OF	1(0.1)
CHLOASMA	1(0.1)
CONFUSION	1(0.1)
CONSCIOUSNESS DECREASED	1(0.1)
COUGHING	1(0.1)
CREATININE BLOOD INCREASED	1(0.1)
DEFECTIVE COLOUR VISION	1(0.1)
DIAPHORESIS	1(0.1)
DIARRHOEA AGGRAVATED	1(0.1)
DRUG HYPERSENSITIVITY SYNDROME	1(0.1)
DYSKINESIA	1(0.1)
DYSPHASIA	1(0.1)
EARACHE	1(0.1)
EOSINOPHIL COUNT INCREASED	1(0.1)
EPIDERMOLYSIS BULLOSA	1(0.1)
FEELING OF WARMTH	1(0.1)
HAEMATURIA	1(0.1)
HARD OF HEARING	1(0.1)
HEPATOTOXIC EFFECT	1(0.1)
HOARSENESS	1(0.1)
HYPERURICAEMIA	1(0.1)
HYPOTENSION	1(0.1)

Adverse events	n (%)
INJECTION SITE PRURITUS	1(0.1)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	1(0.1)
JAUNDICE	1(0.1)
JOINT ACHE	1(0.1)
JOINT PAIN	1(0.1)
KIDNEY DYSFUNCTION	1(0.1)
LARYNX OEDEMA	1(0.1)
LISTLESS	1(0.1)
MACULAR RASH	1(0.1)
MELAENA	1(0.1)
OPTIC ATROPHY	1(0.1)
OPTIC NERVE DISORDER	1(0.1)
OTOTOXICITY	1(0.1)
PANCREATIC DISORDER	1(0.1)
PARAESTHESIA DISTAL	1(0.1)
PASSED OUT	1(0.1)
PERIPHERAL NEURITIS	1(0.1)
RENAL IMPAIRMENT	1(0.1)
RESISTANCE	1(0.1)
RETINAL DISORDER	1(0.1)
SENSATION OF BLOCK IN EAR	1(0.1)
SGOT INCREASED	1(0.1)
SKIN TEST POSITIVE	1(0.1)
SLEEP DISORDER	1(0.1)
STOMATITIS	1(0.1)
TASTE ALTERATION	1(0.1)
TINNITUS AGGRAVATED	1(0.1)
URINARY FREQUENCY	1(0.1)
URTICARIA ACUTE	1(0.1)
XEROSTOMIA	1(0.1)

KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Database.