FOCUSED ISSUE OF THIS MONTH
pISSN 1975-8456 / eISSN 2093-5951
J Korean Med Assoc 2024 January; 67(1):19-25
https://doi.org/10.5124/jkma.2024.67.1.19

# 마이코박테리움 아비움 폐질환의 치료

**전 병 우**
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

# Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease

**Byung Woo Jhun, MD**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Nontuberculous mycobacteria are mycobacteria other than those that cause tuberculosis and leprosy and can cause infections in various parts of the body, predominantly the lungs. Of approximately 200 species of nontuberculous mycobacteria, only about 10 are linked to pulmonary infections, with *Mycobacterium avium* complex (MAC) being the most common.
**Current Concepts:** The standard treatment for pulmonary diseases caused by the MAC is combination therapy, including macrolide antibiotics and other antibiotics such as ethambutol and rifampin. Among macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin are commonly used for managing MAC pulmonary diseases, and in cases with extensive lesions, amikacin injections are administered concurrently during the initial stages of treatment. Ensuring an overall treatment duration of an additional 12 months after negative culture conversion is recommended in affected patients. However, despite an extended treatment period, the cure rate remains at 60~70%. Recently, an inhalable liposomal form of amikacin, marketed as ARIKAYCE, has been developed. It has been approved by the US Food and Drug Administration as an effective treatment for refractory MAC pulmonary diseases. When ARIKAYCE was used for an additional 6 months or more in patients with refractory MAC pulmonary diseases, approximately 29% of patients achieved additional treatment success. However, it has yet to be officially imported into South Korea, and a high monthly cost restricts its practical use in the country. Therefore, the treatment of MAC pulmonary disease in South Korea will remain a challenge, unless a more effective treatment emerges.
**Discussion and Conclusion:** MAC pulmonary disease requires long-term combination antibiotic therapy, usually with macrolides, ethambutol, and rifampin, and amikacin injections are recommended for cases with extensive lesions. The lack of effective drugs hampers treatment, increasing the burden of antibiotic side effects. Therefore, more research is urgently needed for better treatment of MAC pulmonary disease.

**Key Words:** Nontuberculous mycobacteria; Pulmonary disease; *Mycobacterium avium* complex

**Received:** October 4, 2023 **Accepted:** October 18, 2023

**Corresponding author:** Byung Woo Jhun
E-mail: byungwoo.jhun@samsung.com

© Korean Medical Association
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서론

비결핵마이코박테리아는 결핵과 나균을 제외한 마이코박테리아를 지칭한다. 비결핵마이코박테리아는 일상의 주변환경에 편재해 있는 균으로서, 폐, 림프절, 뼈–피부조직 등의 인체의 여러 부위에 감염증을 일으킬 수 있는데, 감염증 환

자의 대부분이 폐질환으로 발생하게 된다. 현재까지 비결핵 마이코박테리아는 약 200여 종의 균 종(species)으로 분류되고 있으나 폐 감염증을 일으키는 균 종은 약 10여종이며, 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium* complex)이 가장 흔한 원인 균이다[1,2]. *M. avium* complex 폐질환 환자의 30–40%는 항생제 치료없이 자연 치유되기도 하는 반면, 나머지 60–70%의 환자들은 질병 악화에 의해서 필연적으로 항생제 치료를 시작하게 된다[3,4]. 하지만 치료를 위해서는 다양한 항생제 병합요법을 수십 개월 이상 유지해야 하는데, 이 과정에서 항생제 부작용이 빈번하게 발생한다. 또한 장기간의 항생제 치료에도 불구하고 완치되는 비율은 60–70% 정도로 만족스럽지 못하며, 완치에 성공한다고 하더라도 수년 뒤에 약 30%의 환자들이 다시 재발하게 된다[5]. 따라서 현재까지 *M. avium* complex 폐질환을 효과적으로 치료할 수 있는 방법은 매우 부족한 상태이다. 이 논문에서는 *M. avium* complex 폐질환의 치료에 대해서 알아보고자 한다.

## 항생제 치료의 원칙

*M. avium* complex 폐질환에 대한 표준 항생제 치료는 2007년도 미국흉부학회에서 발간한 진료지침에서 처음 언급되었다[1]. 마크로라이드(macrolide) 항생제를 기반으로 하여, 에탐부톨(ethambutol)과 리팜핀(rifampin)의 항생제를 포함하여 3제 경구 약제를 사용한다. 마크로라이드 항생제 중에서는 아지스로마이신(azithromycin)과 클래리스로마이신(clarithromycin)이 사용되고, 병변의 범위가 넓거나 공동이 있는 경우에는 치료 초기에 아미카신(amikacin) 주사를 수개월간 병행하는 것을 권고한다. 이후에 2017년도 영국흉부학회, 그리고 2020년 미국흉부학회/유럽호흡기학회/유럽임상미생물학 및 감염질환학회/미국감염학회에서 진료지침을 개정하였으나, 앞서 언급한 항생제 치료법을 가장 우선적으로 권고하고 있다[2,6]. 항생제 치료 중에는 1–2개월 간격으로 객담 마이코박테리아 배양검사를 시행하는 것이 필요하다. 항생제 투여 중, 4주 간격으로 시행된 객담 마이코박테리아 배양검사에서 연속 3회 음성인 경우를 균 음전(negative culture conversion)으로 정의하고, 균 음전 이후에 배양 음성이 12개월 이상 유지되도록 항생제를 사용할 것이 권고된다[7].

최근에는 앞서 언급한 항생제 이외에도, 클로파지민(clofazimine) 혹은 목시플록사신(moxifloxacin)의 약제를 사용한 보고들이 있다. 이외에도 베다퀼린(bedaquiline) 혹은 리네졸리드(linezolid)와 같은 내성결핵치료약제를 *M. avium* complex 폐질환 치료에 사용한 사례들도 보고되고 있으나, 아직까지 그 효과는 불분명한 상태이다.

## 개별 항생제

### 1. 마크로라이드

마크로라이드 항생제 중에서는 클래리스로마이신과 아지스로마이신이 사용된다. 클래리스로마이신은 1990년대 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 환자에서 발생한 *M. avium* complex 균혈증(bacteraemia) 치료에 처음 사용되었다. 당시 187명의 환자에서 클래리스로마이신을 포함한 약제 조합과 그렇지 않은 약제 조합의 치료 성적을 비교하였을 때, 클래리스로마이신 포함 약제의 우월한 치료효과가 증명되었다(클래리스로마이신+에탐부톨+리파부틴, 69% 완치율 vs. 에탐부톨+리파부틴+클로파지민 시프로플록사신, 29% 완치율) [8]. 이후 클래리스로마이신과 아지스로마이신은 *M. avium* complex 폐질환 환자를 대상으로 여러 전향적 관찰연구에서 사용되었는데, 결과적으로 마크로라이드 항생제를 기반으로 하는 약제 조합이 효과적인 것으로 확인되었다[1,9,10]. 마크로라이드 항생제는 *M. avium* complex 폐질환에서 가장 중요한 약제로서 단독사용이나 부적절한 약제 조합을 사용하게 되는 경우에는 마크로라이드 내성이 발생할 수 있다[11–14]. 마크로라이드 항생제에 내성이 발생하게 되면 치료 반응이 매우 좋지 못하게 되는데, 최근 메타 분석에 따르면, 항생제와 수술적 절제를 병행하더라도 균 음전율이 21%에 그치게 된다[15].

### 2. 에탐부톨

에탐부톨은 *M. avium* complex 폐질환 치료에 있어서 두 번째로 중요한 경구 약제이다. 최근 연구들에 의하면, 마크로라이드와 에탐부톨 두 가지 약제만 사용한 경우가, 리팜핀을 포함한 세 가지 약제 조합을 사용하여 치료한 경우보다 열등하지 않음이 보고되기도 하였다. 2014년 일본에서 시행된 연구에서는 119명의 *M. avium* complex 환자에서 마크로라이드와 에탐부톨만 사용한 60명의 환자와 리팜핀을 포함한 약제를 사용한 59명을 비교하였을 때, 균 음전율이 각각 83%, 75%로 통계적으로 차이가 없음을 보여주었다[16]. 또한 2019년 국내 연구자들은 마크로라이드와 에탐부톨 두 가지 약제를 사용한 57명의 환자와 세 가지 약제 모두를 사용한 113명의 균 음전율이 유의한 차이가 없고, 오히려 마크로라이드와 리팜핀 두 가지 약제를 사용한 32명의 균 음전율이 유의하게 낮음을 보고하였다[17]. 이 외에도 *M. avium* complex 폐질환 치료 중에, 에탐부톨을 중단하게 되면, 그렇지 않은 환자에 비해서 치료 실패율이 각각 18.3% 그리고 29.6%로 유의하게 증가함이 보고되기도 하였다[18]. 따라서 금기 사항이 있는 경우가 아니라면, 에탐부톨은 마크로라이드와 함께 같이 치료 약제에 포함되어야 하는 중요한 약제이다. 약제 부작용 등의 이유로 에탐부톨의 용량을 감량해야 하는 경우가 있는데, 최근 일본에서 시행된 연구에 의하면 비교적 적은 용량(12.5 mg/kg)을 사용하더라도 *M. avium* complex 폐질환 치료에 도움이 될 수 있음이 보고되기도 하였다[19]. 하지만 적절한 치료 용량과 그 작용 기전에 대해서는 아직 정확하게 밝혀진 바가 없어서 추가 연구들을 기다려 보아야 한다.

### 3. 리팜핀

리팜핀은 1990년대부터 마크로라이드와 병합항생제로서 사용되기 시작하였고 최근의 진료지침에서도 사용이 권고되는 약제이다[8]. 하지만 리팜핀은 마크로라이드 항생제와 달리, *M. avium* complex 폐질환 치료에 있어서 전향적 임상연구를 통하여 그 약제 효과가 명확히 증명되지는 않았다. 1999년도에 발표된 문헌에서는, AIDS 환자에서 발생한 *M. avium* complex 균혈증 환자 치료에서 리파부틴(rifabutin)을 사용하게 되면, 마크로라이드 내성 발생의 비율을 낮출 수 있음을 보여주었다(2% vs. 14%) [20]. 또한 최근 국내 연구진들에 의해 보고된 문헌에 따르면, 에탐부톨과 리팜핀의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)가 모두 8 μg/mL 이상인 경우에는 항생제 치료 성공률이 낮아지는 경향이 있음이 확인되었다[21,22]. 반면, 리팜핀은 약물 상호작용이 많은데, 특히 주요 항생제인 마크로라이드와 병합사용하게 되면, 마크로라이드의 혈중 농도를 낮추게 된다[23]. 따라서 현재 적절한 리팜핀 사용의 용량과 적응증에 대해서는 추가적인 연구들이 필요하다.

### 4. 기타 항생제

클로파지민은 나병과 다제내성결핵 치료에 사용되는 경구 항생제이다. 그런데 *M. avium* complex에서도 치료효과가 보고되면서, 소규모 코호트 연구가 보고되기 시작하였다. 2016년도 캐나다 연구에서는 리팜핀을 대신하여 클로파지민을 사용한 비교 연구가 발표되었는데, 클로파지민을 사용한 90명 모두가 균 음전이 보고되었다[24]. 최근에는 국내 연구진들에 의해서 클로파지민의 최소억제농도가 낮을수록 치료효과가 높아짐이 확인되기도 하였다[25]. 이외에도 개별 연구들에서 클로파지민을 포함한 약제 조합의 치료 결과가 보고되고 있다[26–28]. 하지만 클로파지민은 수개월 이상 복용하게 되면, 전신의 심한 피부착색과 위장장애가 동반되기 때문에 특별히 아시아계 환자들에 장기간 유지하기는 매우 어렵다.

목시플록사신은 국내 조사에 따르면, *M. avium* complex 임상 균주의 약 20%에서 약제 감수성인 것으로 확인된다[29]. 하지만 목시플록사신은 *M. avium* complex 폐질환 환자에서 사용된 전향적 비교 임상연구가 없고, 최소억제농도에 따라서 환자의 치료 반응과의 관련성도 증명되지 않은 상태이다. 일부 소규모 연구에서 목시플록사신을 사용한 결과들이 보고되고 있지만, 그 치료효과에 대해서는 치료 기전과 임상자료가 더 필요한 상황이다[30–33].

리네졸리드는 내성결핵 환자에서 주로 사용되는 항생제이지만, 몇몇 소규모 연구에서 *M. avium* complex 감염증에 사용된 사례가 있다[34]. *M. avium* complex 감염증 환자

가 포함된 102명을 분석한 연구에서는, 리네졸리드를 사용한 환자의 45%가 부작용이 발생하였고 부작용을 경험한 환자의 87%가 리네졸리드를 중단하게 되었다[34]. 리네졸리드의 부작용은 말초신경염과 골수기능저하가 주된 것인데, 이들의 부작용 발생비율이 높다는 점과 치료효과가 증명되지 않았다는 점에서, 아직은 *M. avium* complex 폐질환 환자에서의 사용은 제한적이다.

베다퀼린 역시 내성결핵 환자에서 효과가 입증된 항생제인데, *M. avium* complex 균주에 대해서 시험관 내(*in vitro* activity) 활성도가 보고되었다[35,36]. 최근에는 베다퀼린을 포함하는 약제 조합을 사용해서 *M. avium* complex 폐질환 치료에 사용하는 시도가 이루어지고 있는데 배균량을 감소시키는 효과가 보고되기도 하였다[37,38]. 현재 베다퀼린이 포함된 약제로 난치성 *M. avium* complex 폐질환 환자 치료를 시도하는 임상연구가 진행 중인데(ClinicalTrials.gov ID NCT04630145), 이에 대해서는 추후 시험결과를 기다려 보아야 하겠다.

## 항생제 투여 방식

항생제 투여 방식에는 경구 약제를 매일 투여하는 방식과 간헐적으로(주3회) 투여하는 방식이 있다. 간헐적으로 투여하는 방식은, 장기간 투여되는 경구 항생제의 부작용을 줄이고 중도 탈락되는 비율을 낮추려는 것에 목적이 있다. 간헐요법은 1998년도 마크로라이드 항생제를 기반으로 한 임상연구 당시부터 시도되었다[10,39]. 이후, 어떠한 임상적 특성을 가진 환자에서 간헐적 항생제 투여가 적합한지에 대한 분석들이 이루어졌고, 91명의 난치성 폐질환 환자들을 전향적으로 관찰하였을 때, 공동(cavity)이 없고 마이코박테리아 도말 음성이거나, 과거 치료력이 없는 환자에서 배균량 감소에 도움이 됨이 보고되었다[40]. 이후 200여 명 이상의 환자를 평가한 관찰 연구들에서, 공동이 없는 기관지확장증 형태의 *M. avium* complex 폐질환 치료에 있어서는, 매일 투여에 비해서 간헐적 항생제 투여가 열등하지 않으며 항생제 부작용 발생의 빈도를 감소시킬 수 있음이 확인되었다[41,42]. 최근의 진료 지침에서도 이러한 선행 연구들을 근거로, 공동이 없는 기관지확장증 형태에서는, 간헐적 항생제 투여를 인정하고 있다[2].

## 난치성 환자의 치료

현재 권고되는 항생제 치료에도 불구하고 약 30%의 환자들은 치료 실패하게 되고, 만성적인 배균 상태로 남아있게 된다. 그런데 이러한 난치성 질환인 경우에 사용할 수 있는 약제는 매우 제한적이다. 최근, 흡입형 리포좀 제형의 아미카신(amikacin liposome inhalation suspension, 아리케이스[ARIKAYCE; Insmed Inc., Bridgewater, NJ, USA])가 개발되었다. 아리케이스는 난치성 *M. avium* complex 폐질환 환자에서, 기존에 사용하던 항생제에 추가로 사용했을 때 약 29%의 추가적인 균 음전율을 보였다[43]. 아리케이스는 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration) 승인을 받았고, 최근 2020년도에 발표된 진료 지침에서, 난치성 환자에서 추가하도록 권고되고 있는 약물이다. 아리케이스는 흡입 형태의 약물이기 때문에, 환자가 병원에 방문하지 않고 수개월 이상 자가로 치료를 유지할 수 있다는 장점이 있고, 약물이 폐포에 우선적으로 전달되기 때문에 전신 부작용이 적다. 반면, 아리케이스는 고가의 약물이고 현재 국내 보험으로는 인정되지 않기 때문에, 4주간 사용하는 약제 비용이 약 1.5천만 원 이상이 든다는 단점이 있다. 최근 국내에서 6명의 환자에서 아리케이스를 사용한 사례가 보고되었다[44]. 이 사례에서는 6명의 환자에서 2명만 균 음전에 성공하였는데, 국내 환자에서 사용된 사례가 아직은 적은 상태이다.

수술적 치료는 항생제 치료 만으로 균 음전이 되지 않고 지속적으로 악화되는 환자에서, 병변이 국소적으로 있는 경우 시행해 볼 수 있다. 최근 발표된 메타 분석 결과에 따르면, 추가적인 수술후의 균 음전율은 93% 그리고 재발률은 9%였다[45]. 하지만 수술 후의 합병증 빈도는 17% 로 낮지 않음을 보여주었다. 또한 메타 분석 이전에 발표된 문헌에서는 70명의 환자 수술후에 1명에서 사망하는 사례가

보고되기도 하였다[46]. 따라서 난치성 *M. avium* complex 폐질환 환자의 수술적 치료는 신중하게 결정되어야 하며, 경험 있고 숙련된 흉부외과 의사를 포함한 다학제 진료(multidisciplinary care)를 통해서 논의하는 것이 좋겠다.

## 항생제 부작용

항생제 치료기간이 수십 개월에 이르기 때문에, 항생제 부작용 발생비율이 높다. 따라서, 항생제 복용 중에 발생할 수 있는 부작용에 대해서는 의료진과 환자들이 잘 숙지할 필요가 있다. 마크로라이드는 이명, 청력 감소, 설사, 소화장애, 그리고 심전도 QT 간격 연장을 유발할 수 있다. 에탐부톨은 장기간 복용할 경우 시신경염이 발생할 수 있기 때문에 시력저하 혹은 색각 이상이 발생할 수 있다. 부작용이 발생하는 초기에는 단순히 경한 정도의 시력저하만을 호소하는 경우가 있기 때문에, 부작용이 의심되는 경우에는 적극적인 안과 검진이 필요하다. 리팜핀은 간독성, 혈소판 감소 등이 발생할 수 있기 때문에 복용 중에는 정기적인 혈액검사가 필요하다. 아미카신 항생제는 주사로 투여할 수 있는 유일한 *M. avium* complex 폐질환 치료인데, 이명 청력 감소, 그리고 신기능 이상을 유발할 수 있다. 또한 아미카신을 정주로 투여할 경우에는 적절한 약물 농도를 유지하기 위해서 혈액의 항생제 농도를 측정하여 약제 투여 용량을 조정하는 것이 필요하다.

## 결론

*M. avium* complex 폐질환은 만성 폐 감염증으로서, 수십 개월 이상의 항생제 병합 치료가 필요한 질환이다. 표준 항생제 치료는 마크로라이드 항생제를 기반으로 하여, 에탐부톨과 리팜핀의 항생제를 포함하여 3제 경구 약제를 사용한다. 병변의 범위가 넓거나 공동이 있는 경우에는 치료 초기에 아미카신 주사를 수개월간 병행하는 것을 권고한다. 전체 항생제 치료기간은 균 음전 이후에 배양 음성이 12개월 이상 유지되도록 한다. 하지만 현재까지 효과적인 치료 약제의 부재로 인하여, 장기적인 항생제 치료에도 불구하고 만족스러운 치료를 보이지 못하고 있다. 또한 항생제 부작용이 빈번하게 발생하기 때문에 환자들이 겪게 되는 진료 부담도 증가하고 있다. 이 질환에 대해서는 적극적인 연구를 통해서 더 나은 치료 전략을 개발하는 것이 절실하다.

**찾아보기말:** 비결핵마이코박테리아; 폐질환; 마이코박테리움 아비움

## ORCID

Byung Woo Jhun, https://orcid.org/0000-0002-6348-8731

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416.
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J 2020;56:2000535.
3. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. Eur Respir J 2017;49:1600537.
4. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. Eur Respir J 2020;55:1900798.
5. Zo S, Kim H, Kwon OJ, Jhun BW. Antibiotic maintenance and redevelopment of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease after treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Microbiol Spectr 2022;10:e0108822.
6. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017;72:ii1-ii64.
7. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. Eur Respir J 2018;51:1800170.

8. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. N Engl J Med 1996;335:377-383.
9. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Murphy DT, Wallace RJ. Azithromycin activity against Mycobacterium avium complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;23:983-989.
10. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for Mycobacterium avium complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. J Infect Dis 1998;178:121-126.
11. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:928-934.
12. Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al. Macrolide-resistant Mycobacterium avium complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:1904-1911.
13. Kadota T, Matsui H, Hirose T, et al. Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant Mycobacterium avium complex lung disease. BMC Infect Dis 2016; 16:31.
14. Moon SM, Park HY, Kim SY, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex lung disease. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:6758-6765.
15. Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respir Res 2019;20:286.
16. Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for Mycobacterium avium complex pulmonary disease. A preliminary study. Ann Am Thorac Soc 2014;11:23-29.
17. Kim HJ, Lee JS, Kwak N, et al. Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. BMC Pulm Med 2019;19:212.
18. Kwon YS, Kwon BS, Kim OH, et al. Treatment outcomes after discontinuation of ethambutol due to adverse events in Mycobacterium avium complex lung disease. J Korean Med Sci 2020;35:e59.
19. Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, et al. Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare disease: a retrospective cohort study. Infection 2022;50:879-887.
20. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. Clin Infect Dis 1999;28:1080-1085.
21. Kwon BS, Kim MN, Sung H, et al. In vitro MIC values of rifampin and ethambutol and treatment outcome in Mycobacterium avium complex lung disease. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00491-18.
22. Moon SM, Kim SY, Kim DH, Huh HJ, Lee NY, Jhun BW. Relationship between resistance to ethambutol and rifampin and clinical outcomes in Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Antimicrob Agents Chemother 2022;66: e0202721.
23. Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Peak plasma concentration of azithromycin and treatment responses in Mycobacterium avium complex lung disease. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:6076-6083.
24. 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;149:1285-1293.
25. Kwak N, Whang J, Yang JS, Kim TS, Kim SA, Yim JJ. Minimal inhibitory concentration of clofazimine among clinical isolates of nontuberculous mycobacteria and its impact on treatment outcome. Chest 2021;159:517-523.
26. Kim DH, Kim BG, Kim SY, et al. In vitro activity and clinical outcomes of clofazimine for nontuberculous mycobacteria pulmonary disease. J Clin Med 2021;10:4581.
27. Lee JM, Park J, Choi S, et al. A clofazimine-containing regimen confers improved treatment outcomes in macrophages and in a murine model of chronic progressive pulmonary infection caused by the Mycobacterium avium complex. Front Microbiol 2021;11:626216.
28. Kim BG, Kim H, Kwon OJ, et al. Outcomes of inhaled amikacin and clofazimine-containing regimens for treatment of refractory Mycobacterium avium complex pulmonary disease. J Clin Med 2020;9:2968.
29. Cho EH, Huh HJ, Song DJ, et al. Differences in drug susceptibility pattern between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare isolated in respiratory specimens. J Infect Chemother 2018;24:315-318.
30. Tomioka H, Sato K, Kajitani H, Akaki T, Shishido S. Comparative antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone WQ-3034, levofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium complex. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:283-286.
31. Shuto H, Komiya K, Goto A, et al. Efficacy and safety of fluoroquinolone-containing regimens in treating pulmonary Mycobacterium avium complex disease: a propensity score analysis. PLoS One 2020;15:e0235797.
32. Fujita M, Kajiki A, Tao Y, et al. The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. J Infect Chemother 2012;18:146-151.
33. Park YE, Chong YP, Lee HJ, Shim TS, Jo KW. Clinical outcome with standard regimen plus clofazimine or moxifloxacin in cavitary Mycobacterium avium complex pulmonary disease.

Antimicrob Agents Chemother 2022;66:e0052822.
34. Winthrop KL, Ku JH, Marras TK, et al. The tolerability of linezolid in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease. Eur Respir J 2015;45:1177-1179.
35. Vesenbeckh S, Schönfeld N, Krieger D, et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of M. intracellulare and M. avium infections. Eur Respir J 2017;49:1601969.
36. Brown-Elliott BA, Philley JV, Griffith DE, Thakkar F, Wallace RJ. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against Mycobacterium avium complex. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01798-16.
37. Philley JV, Wallace RJ, Benwill JL, et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous Mycobacterial lung disease. Chest 2015;148:499-506.
38. Riccardi N, Occhineri S, Matucci T, et al. Bedaquiline-based all-oral regimen for macrolide-resistant Mycobacterium abscessus pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis 2023;27:712-713.
39. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace RJ. Azithromycin-containing regimens for treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. Clin Infect Dis 2001;32:1547-1553.
40. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al. Factors related to response to intermittent treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1283-1289.
41. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. Chest 2014;146:276-282.
42. Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:96-103.
43. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by Mycobacterium avium complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1559-1569.
44. Kim BG, Kim SR, Jhun BW. Real-world outcomes of amikacin liposome inhalation suspension for refractory Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2023.
45. Kim JY, Lee HW, Yim JJ, Kwak N. Outcomes of adjunctive surgery in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Chest 2023;163:763-777.
46. Kang HK, Park HY, Kim D, et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. BMC Infect Dis 2015;15:76.

## Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 유병률과 발병률이 급증하고 있는 비결핵마이코박테리아 폐질환 중 가장 많은 원인을 차지하는 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium* complex)에 의한 비결핵마이코박테리아 폐질환의 치료에 대해 항생제 치료를 중심으로 부작용 관리, 난치성 환자 치료 접근법 등을 포함하여 상세하고 포괄적인 최신 지식을 정리한 논문이다. 마이코박테리움 아비움 폐질환은 여러 항생제를 조합해 장기간 치료하는 것이 권고되기 때문에, 각 항생제의 효과, 특성, 중요성뿐만 아니라 부작용 등에 대해서 잘 파악하는 것이 매우 중요하다. 이 논문에서는 현재 표준지침에서 먼저 권고되는 항생제뿐만 아니라 제한적인 상황에서 고려될 수 있는 항생제까지 일목요연하게 정리하였다. 이 논문은 비결핵마이코박테리아 폐질환 환자를 진료하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단한다.

**[정리: 편집위원회]**