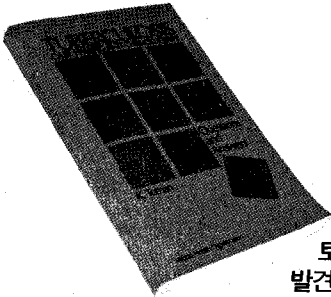


결	●
●	핵

# 결핵의 발견과 화학요법

## 항결핵화학요법(15)

권 동 원 역 / 분회역학부장 · 결핵전문이



이글은  
WHO가  
1979년  
제네바에서  
발행한  
토만저 「결핵의  
발견과 화학요법」

(원제 : Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy-Questions and Answers)를 번역한 글이다. 연재가 끝나면 단행본으로 펴낼 예정이다.

### 단기처방의 살균 및 멸균 기전(機轉)은 무엇인가?

단기화학요법의 발전은 특정한 약제의 항균작용을 설명하는데 도움을 주어왔다. 많은 정보가 시험관내 실험과 동물 실험 그리고 잘 짜여진 임상대조실험으로부터 얻어졌다. 그러나 기본적인 면역과정과 생화학적 역학(力學)은 극히 복잡해서 현재 이용할 수 있는 실험모형 속에 재현될 수 없는 것이다. 따라서 현

재의 가설의 일부는 추후의 증거에 의해 구체화될 필요가 있다. 그럼에도 불구하고 현존의 지식에 기초해서도 효율적인 약제병합과 단기처방의 선택을 위한 쓸모있는 가설을 개발하는 것은 가능하다. 단기화학요법의 현재의 위상에 대한 개괄적인 검토가 최근에 있었다.

단기화학요법과 관련해서 연구되어져 온 약제는 아이나(INH), 리팜피신(RFP), 피라지나미드(PZA), 스트렙토마이신(SM)과 에탐부톨(EMB)이다. 그들의 항균작용은 2가지 각도에서 검토되었다.

(a) 활발히 성장하고 있는 균을 죽이는 능력(급속한 증식이 일어나고 대사활동이 억제되지 않는 단계)과

(b) 잠복중인(persisting) 균, 즉 반쯤 정지된 상태에서 대사활동이 억제된 개체를 멸균하는 능력

균집단은 각각 대사형태가 상이하고 화학요법에 다르게 반응하는 4가지 종류의 개체를 포함한다. 집단 A는, 예를 들어 pH가 중성인 공동벽에서 발견되는, 활

발하게 대사활동을 하고 계속적으로 성장하는 균으로 구성된다.

이것들은 INH, RFP와 SM에 의해 쉽게 죽는다. 집단B는 거의 항상 정지 상태에 있고 리팜피신이 그것들을 죽이는 때인 아주 짧은 시간동안만 가끔 성장하는 개체를 포함한다. 집단C는 주로 세포내에서 발견되는 균을 포함하는데 그들의 성장은 세포내 산성도에 의해 주로 억제된다. 이점이 PZA를 가장 효과적으로 만든다. 집단D는 그 어떤 약제에 의해서도 영향받지 않는 완전히 정지된 균을 포함한다. 이것들은 보통 죽어있어지고 재발을 일으키는 경우도 드물다. 재발을 일으키는 것은 주로 일시 정지된 상태에서 잠복하는 B, C 개체이다. 따라서 이것들을 죽이는 것이 중요하다.

### 여러가지 약제병합의 멸균작용: 실험결과 알려진 사실의 간략한 검토

약제가 인형결핵균에 대해 가지는 살균 및 멸균효과에 대한 증거는 파스퇴르 연구소와 코넬대학에 있는 연구진들에 의한 체계적인 연구에 의해 주로 얻어졌다. 사용된 동물 모델은 실험목적으로 감염시킨 쥐였다.

어떤 중요한 면에 있어서는 인간에서 발견된 사실들과 상이하였지만 그 서형 모델은 유용한 것으로 평가됐다. 인형결핵 화학요법에 적절할 것같은 발견 사실을 주로 언급하였다.

중요한 시험결과, 효율적인 화학요법은 2 단계 항균작용, 1 단계에서는 먼저 살균이 2 단계에서는 멸균이 일어난다는 것이었다. 쥐에서는 명확히 이러

한 2 가지 단계가 명확히 구분지어진 반면에 그러한 인위적인 구별은 인간에서는 좀처럼 증명되기 어렵다. 이와함께 감수성개체에 대한 초회살균효과가 빠르면 빠를수록 잠복하는 균들이 출현할 가능성은 줄어든다는 결과도 나왔다. RFP와 PZA를 포함하는 처방이 그렇지 않은 처방들보다 빠르게 그리고 오랫동안 감수성균들을 제거한다. 이것은 제1차동아프리카연구와 그에 이은 단기화학요법실험에서 임상적으로 확인됐다.

특정한 약제처방의 멸균효력에 관해서는 서형모델로부터 많은 잠정적 결론이 도출되어질 수 있다.

1. EMB를 병합한 INH는 EMB의 효과가 필경 정균적(bacteriostatic)일 뿐이었기 때문에 멸균력이 가장 약한 처



**약제내성이 비감수성  
돌연변이균의 생존과 증식에  
기인하는 반면 재발은  
잠복중인 균들을 포함하는  
감수성균의 생존과  
증식에서 초래한다.  
약제내성으로 인한 실패는  
내성돌연변이균들을  
죽이는 약제병합에 의해  
예방될 수 있다.**

방이었다. 쥐가 초기동안의 INH와 RFP 치료에 이어 INH, SM, RFP중 한 가지로 각기 치료를 받았을 때 RFP가 폐를 멸균하고 최종재발을 예방할 수 있는 유일한 약제였다. 그럼에도 불구하고 RFP혈중농도는 인간에서 달성되는 것보다 3배나 높을 필요가 있었다.

3. 많은 양의 PZA도 쥐에서 멸균효과가 높았다. 아마 RFP의 그것보다 훨씬 뛰어난 것일 수 있다.

4. SM은, RFP+INH에 부가된다면, 인정할 만한 별도의 부가효과가 없었다. (쥐에서)

쥐에서 발견된 어떤 사실은 기니아피그, 시험관내, 인간에서의 그것과는 대조되는데 그 주된 이유는 쥐에서는 대부분의 균들이 대식세포내부에서(즉 산성 환경에서) 활발히 성장하는데 비해 기니아피그에서는 그것들이 알칼리성의 세포외(extra cellular) 환경에서 대부분이 발견된다. 따라서 SM이 쥐에서보다 기니아피그에서 효과가 좋은 것같은 반면 많은 양의 PZA는 쥐에서는 활발히 작용하나 기니아피그에서는 그렇지 못하다. 그러나 최대의 효과를 달성하기 위해서

는 쥐에서의 PZA혈중농도는 인간에서 견디지는 그것보다 5~10배의 수준에 도달해야 할 것이다. 쥐에서의 면역체계는 낮은  $pO_2$ 와 산성도에 보다 많이 의존하는 반면에 기니아피그에서는 다른 기전(機轉)이 더욱 중요하고 pH에 의존하는 정도도 약하다. 인간에서는 주위의 산성도에 견디는 능력(the range of the environmental pH)이 쥐에서나 기니아피그에서보다 훨씬 광범위하고 면역체계는 쥐의 그것과 기니아피그의 그것의 중간수준이지마는 쥐의 그것에 가깝다.

요약하면, 단기화학요법의 핵심개념은 효과적인 화학요법은 2단계(초기살균단계와 또 다른 멸균단계)를 포함하는 항균과정이다라는 실험결과에 기초하고 있다.

실험상의 결핵에 대한 연구는 치료초의 살균단계에서는 대부분의 항결핵약제가 효과적이다라는 점을 시사해준다. 멸균단계에서는 RFP와 PZA만이, INH와 병합투여될 때 특히, 바람직한 효과를 갖고 있는 것으로 보여진다.

치료 2번째단계에서의 PZA의 멸균작용은 다음과 같이 설명된다. 초기의 살균단계후 애초의 간균(桿菌) 집단은 소수의 생존자로 줄어든다. 이들은 통상 산성의 세포내 위치에서 잠복한다. 산성도가 증가하면 성장도도 떨어지고 동시에 PZA의 활동도 활발해진다. PZA는 현재 다른 약제로는 영향받지 않고 남아있는 세포내 잠복하는 균을 죽일 수 있다.

RFP의 멸균작용은 보다 복잡한 기전을 갖는 것 같다. INH처럼 RFP는 실험상으로는 시험관내에서 천천히 성장하

는 개체에 대해서는 활발히 작용하지 않는다. RFP의 멸균작용에 대한 가장 그럴듯한 설명은 성장을 개시하는 정지상태의 균을 그것이 공격할 때의 그 독특한 속도에 있다. 치료의 살균단계를 건너고 살아남은 정지상태의 균들은 때때로 아마도 수시간동안만 계속되는 갑작스런 증식시 다시 성장을 시작한다. 이 짧은 시간내에 RFP는 그러한 개체를 죽일 수 있으나 다른 약제에 의해서는 그것들이 효과적으로 작용하기 위해서 훨씬 많은 시간을 필요로 하기 때문에

죽일 수 없다. 따라서 짧은 시간동안 성장을 시작한 잠복중인 정지상태의 균들은 RFP에 의해서만 죽일 수 있다.

간단히 말해, PZA와 RFP는 실험적으로는 서로 상승효과를 가지는 상이한 기전에 의해 작용된다. 살균치료단계가 지나면 이러한 약제들은 살아남은 잠복중인 균들을 죽이는, 즉 결핵병소를 멸균하고 이에 따라 재발을 방지하는 능력을 갖고 있다. 이러한 사실들이 단기처방의 발전을 위해 커다란 가치를 지닌다 할지라도 그 사실들을 인간에게까지 미루어 추정하는데는 주의가 필요하다는 것이 우리의 권고이다.

### 결론

화학요법의 성공은 주로 두가지 결과에 의해 위험에 처해 있다. 즉 전통적, 장기화학요법에서의 주된 관심은 약제내성이 치료도중 일어날 수 있다는 것이고, 이에 반해 단기화학요법에서는 치료종결후 재발이 일어날 수 있다는 것이다.

약제내성이 비감수성 돌연변이균의 생존과 증식에 기인하는 반면 재발은 잠복중인 균들을 포함하는 감수성균의 생존과 증식에서 초래한다. 약제내성으로 인한 실패는 내성 돌연변이균들을 죽이는 약제병합에 의해 예방될 수 있다.

재발은 장기간동안 화학요법을 계속하든가 아니면 멸균처방으로, 즉 잠복중인 균들까지 죽이는 처방으로 단기화학요법을 실시함으로써 예방될 수 있다. 약제내성을 예방하는 약제가 반드시 재발을 예방하는 것은 아니다. 잠복중인 균들을 빨리 죽이면 죽일수록 화학요법의 기간은 짧아질 수 있다. 卍

