



일본의 1990년대 결핵대책과 연구에 대하여 2

—새 시대의 결핵대책—

구미 선진제국 거의 모든 나라가 2030년대에는 결핵근절의 수준에 도달될 것으로 보고 이에 일본에서도 2050년대의 결핵근절 수준을 2030년까지 앞당기기 위해 일본결핵병학회가 발표한 「1990년대 결핵대책 및 연구에 대하여」 책자를 대한결핵협회가 번역하여 옮긴 글이다.
(편집자 주)

4) BCG기점종자에서의 투베르쿨린 반응 해석문제

BCG접종 후의 T반응은 BCG접종기술에 크게 의존하며 개체의 상태, 접종후의 경과시간, BCG접종 후의 중간 T반응 검사 실시 유무 등에 의해서 달라진다. 후자는 booster현상으로서 알려져 있고 투베르쿨린 알레르기의 수준이나 경과의 해석을 곤란하게 한다. 특히 결핵집단감염이 의심되어 일정간격을 두고 T반응을 재검사할 때 이런 사실을 이해하고 있지 않으면 booster효과를 결핵의 감염으로

오인하는 일이 있기 때문에 주의를 요한다.

5) 새 투베르쿨린 항원의 개발

일본에서는 BCG접종이 널리 보급되어 있기 때문에 T반응이 중등도 이하의 양성일 때에는 BCG에 의한 것인지 또는 자연감염에 의한 것인지를 감별이 곤란한 경우가 많다. 현재 T반응 항원으로는 PPD가 사용되고 있으나 결핵감염의 경우에만 반응하는 T반응항원의 개발이 요망된다.

비결핵항산균의 성분으로 된 투베르쿨린 항원을 개발하는 것도 비결핵항산균증의 진단이나 우리나라에 있어서의 비결핵항산균감염의 역학 상태를 알기 위해서도 중요하다.

6) 금후 할 일

- ① T반응의 판정기준을 개정하여 발적장경 0~9mm는 음성으로 취급한다.
- ② 올바른 T반응 기술을 계몽한다.
- ③ T반응 판정 및 결과에 대한 처치에

관한 교육과 보급에 노력한다.

7) 연구과제

- ① BCG접종, 비결핵항산균 감염 등과
의 감별에 쓸 수 있는 특이성이 높
은 투베르쿨린 항원을 개발한다.
- ② 소위 비특이성 반응의 원인해명에
노력한다.
- ③ 잦먹이에 대한 피내주사법에 대신
할 검사방법을 개발한다.

2. 결핵균 검사

결핵균 검사 분야에서는 근래 생물공
학의 발달에 의해서 많은 발전이 있었다.
이러한 새로운 방법을 신속하게 검토하
여 순차적으로 일반에 도입하도록 유념
해야 한다.

1) 도말검사

도말표본종의 균수를 Gaffky No.에
의하여 10단계로 나누는 것은 지나치게
세밀한 것이기도 하거니와 Gaffky No. I
의 경우에는 잘못 양성으로 판정되는 일
도 적지 않다. 따라서 검경결과 항산균이
검출되지 않을 경우에는 S(-), 종래의
Gaffky No. I은 S(균수를 기재), No. II
은 S(+), No. III ~ IV은 S(++), No.
VII ~ X은 S(+++)로 하여, 양성을 4단
계로 나누는 것도 실제적일 것이다.

결핵증의 감소에 따라 항산균 도말검
사에 익숙치 않은 검사기사가 증가하여
음성을 잘못하여 양성으로 판정하거나
반대로 양성을 잘못하여 음성으로 보고
하는 예가 증가하고 있다.

특히 형광법에서는 자주 음성을 잘못
하여 양성으로 판정함으로써 임상 현장

에 혼란을 초래하고 있다. 따라서 항산균
도말표본 판독에 관한 교육훈련에 힘쓰
는 한편 신뢰할만한 자동판독기의 개발
이 요망된다. 또한 결핵균이나 비결핵항
산균의 한 무리항체를 이용한 보다 정확
도가 높은 형광항체법에 의한 도말검사
의 개발이 요망된다.

2) 결핵균의 생사(生死)판별법

RMP이 포함되는 치료에 의해 도말양
성·배양음성균이 많아지고 있어서 이것
이 사균인지 저활성균인지의 판정이 중
요하게 되고 있다. 특히 균음전후 수개월
이 지나서 도말양성으로 나타나는 경우
에는 배양결과를 기다리지 않고 단시간
에 결핵균의 생사를 판별할 수 있는 방법
의 개발이 요망된다.

3) 배양검사법

(1) 객담배양 전처치에 대한 검토와 Ogawa
배지 이외의 배지 검토

객담 배양에는 종래로부터 알칼리에
의한 전처치와 Ogawa배지에 의한 배양
이 널리 쓰여지고 있다. 이 방법이 우수
하기는 하나 비결핵항산균의 분리와 약
제감수성검사에서는 반드시 가장 적절하
지만은 않은 경우가 있어 알칼리처리에
대신할 전처치의 검토와 Ogawa배지 이
외의 배지 도입 등을 검토해야 한다.

(2) Radiometry에 의한 신속검사법 도입

^{14}C palmitin산 및 각종 항균제를 포함
하는 Middlebrook 7H12B배지에 검체
를 검체중에 접종하여 항산균 증식에 따
라 배지 중의 ^{14}C palmitin산의 탈탄산반
응이 일어날 때 유리되는 $^{14}\text{CO}_2$ 의 방사활
성을 측정함으로써 균증식의 유무를 알

아내는 방법이 개발되어 미국에서는 BACTEC system으로서 시판되고 있다.

일본의 추시에서도 이 방법은 현행 배양법에 비하여 검출률이 2배 높으며 검출에 소요되는 일수가 단축되어 약 55%는 1주일 이내, 90%는 2주일 이내에 보고되고 있다. 결핵균은 NAP(ρ -nitro- α -acetyl amino- β -propiophe-none)함유 배지에서 발육이 억제되나 비결핵항산균은 억제되지 않는 것을 이용해서 양자의 감별도 가능하다.

본 검사법은 신속하고 감도 높게 항산균 검출이 가능한 매력적인 방법이기도 하나 RI(radioisotope)의 설비가 필요함으로 지역마다 실시가 능한 시설을 육성할 필요가 있다고 생각된다. 또한 RI를 쓰지 않는 신속배양법에 대한 연구도 필요하다.

4) 약제감수성검사

(1) 현행 약제감수성검사에 대한 정도관리의 필요성

해를 거듭해서 시행되고 있는 결핵요법연구협회의(療研)의 「입원시 약제내성에 관한 연구」에서는 각 시설의 균주를 중앙에서 재검사하고 있다. 이 때 각 시설과 중앙 그리고 각 시설 사이의 검사성적에 상당한 차이를 볼 수 있는데 그 차이는 중앙에서는 감수성으로 판정되고 시설에서는 내성으로 판정되는 일이 많다. INH, RMP의 감수성균을 잘못해서 내성으로 한다면 치료방법에 큰 영향을 미치므로 적어도 INH, RMP의 2제에 대해서는 정기적인 약제감수성검사의 정도관리가 필요하다.

(2) 현행 약제감수성검사 기준농도의 재검토와 간략화

1987년도 일본공중위생협회 발행의 미생물검사필휴(必携)에 기재되어 있는 항결핵약제의 약제감수성검사 기준농도는 현행 의료기준에 기재되어 있는 것과 약간 다르다. 통일과 간략화가 요망된다.

(3) PZA 감수성검사

PZA를 첨가한 초기강화요법의 유효성이 수많이 보고되어 의료기준에도 기재되고 있다. 신뢰할 만한 PZA 감수성검사법 개발이 요망된다.

(4) Radiometry에 의한 약제감수성검사

현재 통상적으로 시행되고 있는 약제감수성검사는 검체 제출로부터 결과 판명까지 약8주간을 요한다. 이 기간을 단축하기 위하여 약제함유균(bottle)과 대조균(bottle)과의 성장점(growth index)을 비교하여 감수성을 판단하는 박테방법(BACTEC system)의 도입이 요망된다.

5) 동정검사

(1) DNA탐색자에 의한 동정

감염증의 진단 또는 미생물의 동정을 위해서 각종 미생물로부터의 DNA탐색자가 만들어져서 사용되고 있다. 그 원리는 유래가 다른 두 종류의 DNA로부터 얻어지는 외사슬 DNA 사이에 이중사슬이 만들어지는지의 여부를 조사하는 것이다. 항산균으로서의 M. tuberculosis, M. avium, M. intracellulare의 각 탐색자가 미국에서 개발되었고 FDA의 허가를 얻어 시판되고 있으며 우리나라의 성적에서도 종래법과의 상관(相關)관계가 양호하다.

현재 항산균의 동정은 생화학검사 등 다수의 검사를 종합해서 시행하고 있으므로 다량의 균량을 필요로 하며 결과 판정까지에 장시간을 요한다. 이에 비해서 DNA탐색자에 의한 동정에서는 10⁶균액 0.1ml를 요할 뿐이므로 분리배지에 발육한 소수의 균을 가지고도 측정가능하다. 또 BACTEC system으로 발육한 항산균을 DNA탐색자로 동정하면 조기에 결과가 판명된다. 이 방법은 미국의 일부시설에서 고정적(routine)으로 시행하고 있다.

최근 우리나라에서도 RI를 쓰지 않고 비결핵항산균 15종을 한번에 동정하는 「소판보합결합(microplate hybridization)법」을 개발중이며 멀지 않아 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

② 항산균센터 설립

일본에서는 항산균 동정용 kit가 발매되고 있으나 동정이 불가능한 균주도 많다. BACTEC system, DNA탐색자에 의한 검사법을 포함해서 적절한 지역에 항산균센터를 설립하여 일반임상가의 필요에 호응하는 것이 필요하다.

6) 기타 결핵균 신속검사

DNA탐색자로 검체로부터 직접 항산균을 증명하는 방법이 연구되고 있으나 현재로서는 민감도가 낮으므로 금후의 연구진전을 기대한다. 본 검사에 요하는 시간은 두시간이므로 민감도와 특이도가 함께 우수한 키트(kit)가 개발된다면 항산균의 검사방법에 큰 변화가 생길 것으로 생각된다. 본 검사는 현재 RI를 이용하고 있으나 앞으로 RI를 쓰지 않는 방법의 개발이 요망된다.

DNA를 실험실에서 증폭시키는 PCR 방법을 사용하여 검체중의 항산균 DNA만을 증폭시키고 이렇게 증폭한 DNA를 적절한 제한효소로 절단한 후 gel전기영동을 시행하여 각종 항산균에 특이한 pattern을 얻는 PCR법의 연구도 시행되고 있다. PCR에 요하는 시간은 5~10분으로 20회 되풀이하면 100만배로 증폭하기 때문에 1주야로 검출이 가능하다. 시도해볼만한 가치가 있는 검사법이긴 하나 금후 검토해야 할 과제로 남겨져 있다.

PCR에 의한 검체중의 DNA를 증폭시킨 후 DNA탐색자와 반응시켜 신속진단을 할 수 있는 연구도 필요하다.

7) 금후 할 일

- ① 도말검사결과와 기재를 간략화 한다.
- ② 감수성검사의 정도관리 확립과 간략화에 노력한다.
- ③ 항산균센터를 설립한다.
- ④ Radiometry에 의한 신속검사법을 도입한다.
- ⑤ DNA탐색자에 의한 항산균 동정법을 도입한다.

8) 연구과제

- ① 자동도말검사기의 개발에 노력한다.
- ② 특이항체를 이용한 형광법의 개량에 노력한다.
- ③ 생균과 사균의 감별법을 개발한다.
- ④ PZA감수성검사를 확립한다.
- ⑤ PCR의 항산균검사 응용을 도모한다.

3. 흉부 엑스선검사

1) 흉부 엑스선상(像)의 변모(變貌)

종래 폐결핵증의 호발부위는 상엽의 폐첨부(apical) 및 후분절(posterior segment) 그리고 하엽의 상분절(superior segment)로서 폐하야의 결핵은 드물다고 했었다. 그러나 근래 당뇨병합병, 고령자의 증가에 따라 폐하야에 국한하는 결핵증도 증가하고 있으며 또한 결핵증의 공동에 기류수평(air fluid level)을 나타내는 예, 병변이 상엽의 전분절(anterior segment)에 국한하는 예도 많아지고 있다. 폐결핵증의 흉부 엑스선상의 변모를 이해하는 것은 진단지연을 감소시키기 위해서 중요하다.

2) 폐결핵증에 있어서 CT의 가치에 대한 평가

통상의 평면이나 단층촬영으로는 이상 음영이 명확하지 않은 예와 투량영(透亮影)이 불분명한 예들이 CT로 명확하게 되는 경우가 있다. 또한 CT에 의해서 음영이 경기도성 산포(散布)에 특유한 소엽 중심성 음영인지 아닌지를 알 수 있게 되었다. CT촬영시에는 피폭량이 크나 증예에 따라서는 CT촬영이 필요함으로 결핵 예방법에 의하여 부담하는 검사중에 CT검사를 포함하는 것이 요망된다.

3) 금후 할 일

① 폐결핵증의 흉부 엑스선상의 변모

에 대한 이해를 깊게 한다.

② 폐결핵증에 있어서의 CT의 의의를 평가한다.

4. 기타

1) 혈청 진단

환자 혈청중의 항체를 각종 항원(BCG, α -항원, antigen 5)을 가지고 ELISA로 측정하여 결핵증을 진단하는 일이 시도되고 있다. 특이도 및 민감도의 향상이 요망된다.

2) 결핵성 수막염 및 흉막염의 조기 진단

뇌척수액과 흉수의 아데노신 데아미나제(adenosine dea-minase(ADA)) 측정, 혹은 ELISA에 의한 결핵균 항원이나 항체검출에 의한 조기진단이 시도되고 있으며 금후의 개량이 기대된다.

3) 내시경 응용

진단 곤란한 폐결핵증, 특히 속립결핵의 진단에는 내시경검사나 기관지폐포세척(BAL : broncho-alveolar lavage), 경기관지 폐생검(TBLB : trans-bronchial lung biopsy)이 유력하며 그 보급이 필요하다.

4) 연구과제

혈청진단의 연구를 촉진한다.

<다음호에 계속>

사랑으로 낳은아기 비시지로 결핵예방