

약제내성결핵의 실태

김상재/결핵협회 결핵연구원 세균부장

사람의 생명을 가장 많이 앓아갔고 그리고 가장 많은 이환의 고통의 준 병원균은 결핵균일 것이다. 왜 의과학이 이처럼 발달한 오늘날까지 결핵이 박멸되지 않고 중요한 보건문제로 남아 있는가? 그 일차적 이유는 물론 결핵균의 특성에 있다 하겠다. 결핵균은 대사활동이 활발치 못해서 서서히 증식함으로써 ①결핵이 만성질환이고 ②치료도 오랜 기간을 요하며, ③증식하지도 않고 죽지도 않은 채 오랫동안 감염개체내에 생존해 있을 수 있어서 박멸이 어렵다. 결핵균에 감염된다고 해서 모두 발병하는 것은 아니다. 감염자의 10% 미만이 발병할 뿐 90% 이상은 감염으로 인해 생긴 면역력에 의해 자연치유되어 발병없이 일생을 산다. 감염후 발병한 환자의 3/4은 5년 이내에 발생하고 1/4은 그후 죽지 않고 잔존하고 있던 균이 노령이나 기타 이유로 저항력이 약화되었을 때 다시 증식하기 시작하여 발병하게 된다.

세계인구 가운데서 약 17억이 결핵균에 감염되어 있고, 매년 약8천만명이 새로 감염되고 있다. 20세기에 들어와 사회 경제적 여건의 호전으로 ①영양상태가 좋아졌고 ②의료 기술이 발전하고 보급 됨으로써 ③결핵에 대한 자연저항력이 높아지고 ④진단 및 화학치료법이 발전하여 결핵이 꾸준히 감소해 왔다. 특히 사회 경제적으로 풍요한 선진국에서는 감소 경향이 훨씬 더 급격했다. 그러나 최근에 와서 그 경향이 둔화 내지 상승함으로써 주목을 끌고 있는데 이는 ①결핵유병률이 높은 지역으로부터의 이민인구 증가, ②인구의 노령화, ③HIV 감염의 확산 등이 복합적으로 얽혀 나타나는 현상으로 보고 있다. 특히 여러가지 항결핵제에 대해 내성이 생긴 결핵균에 의한 집단감염 및 발병률이 보도 매체를 통해 소개되면서 약제내성결핵에 대한 관심이 높아지고 있다. 약제내성이 우려할 문제이기는 하나 올바른 이해가 있어야 슬기롭게 대처할 수 있다고 생각되어 그 실태를 소개하고자 한다.

1. 약제 내성의 정의

약제내성이란 균의 발육을 억제 할 수 있는 충분한 농도의 약이 있는데도 계속 증식할 수 있는 능력을 말하며 그러한 능력은 유전된다. 따라서 내성균은 약을 사용한 경험이 없는 환자로부터 분리되는 감수성균들과는 분명히 다른 균이다. 균이 어떠한 기전에 의해 약의 항균작용을

피하는지 잘 밝혀져 있지 않다. 그러나 ①균의 대사를 정지시키게끔 약이 결합할 장소에 이상이 생겨 약의 작용을 받지 않거나, ②세포벽이나 막에 변화가와 약의 투과를 허용하지 않거나, ③균이 약을 불활성화시키는 효소를 생산하거나, ④균이 약의 활성화를 돕는 효소의 생산능력을 잃음으로써 나타나는 현상으로 추

정하고 있다. 예를 들면 결핵균의 DNA의 존 RNA중합효소는 모든 리팜피신계 항생제에 민감하지만 리팜피신은 균의 세포벽을 투과할 수 없어서 듣지 않는다. 그러나 그 유도체인 리팜피신(R)은 투과력이 있어서 감수성을 나타낸다. R고도 내성균의 RNA중합효소는 역시 이 약에 대해 친화력이 없다. 그리고 결핵균은 β -lactamase를 생산하므로써 β -lactam계 항균제에 대해 내성을 나타낸다. 주요 항결핵제 중의 하나인 피라지나마이드(Z)는 균의 Z탈아미드효소에 의해 활성화되는데 Z내성균은 이 효소를 생산하지 못한다.

2. 약제내성 출현

이제 감수성균으로부터 어떤 기전에 의해 내성균이 출현하는지 알아보기로 하자. 감수성 균집단이 커져 군수가 많아지면 특정 약제에 대해 내성인 돌연변이균이 일정한 빈도로 생긴다. 예를 들면 군수가 $10^5 \sim 10^8$ 으로 증식하면 H에 대해 내성인균이 1개의 빈도로 출현한다. 따라서 보통 직경 2cm 정도 되는 공동내에는 약 10^8 이상의 균이 있으므로 약 $10^2 \sim 10^3$ 의 H내성균이 있게 되며 이러한 환자에게 H단독요법을 시행하게 되

면 감수성균은 죽어가지만 내성균은 증식을 계속하여 객담내 군수가 감소하다가 일정기간이 지나면 다시 증가해(균감증현상) 병변은 결국 내성균으로 차게 된다(그림1). 그 다음 R단독요법을 시행하게 되면 $10^6 \sim 10^7$ 당 1개의 빈도로 있던 R내성균이 같은 기전을 거쳐 증식해 다시 병변은 HR내성균으로 차게 된다. 그러나 두 약제를 병합하면 내성균 출현빈도가 $10^{11} \sim 10^{14}$ 당 1개이므로 병변 내에는 내성균이 없기 때문에 내성 출현에 의한 치료실패가 없을 것이다.

일반적으로 ①병변내 군수가 얼마나 많은지, ②병변내 충분한 농도의 약이 유지되는지, ③환자가 약을 빨리 불활성화시키지 않는지, ④불충분한 용량 및 기간, 단독요법 등과 같은 처방상의 잘못이 없는지, ⑤환자가 불규칙한 치료를 하고 있지 않은지, ⑥환자가 내성균에 감염되어 발병하지 않았는지 등이 내성 출현에 관련된 요인들이라고 볼 수 있다. 그리고 의사의 처방에 의하지 않고 결핵약을 일반약국으로부터 마음대로 살 수 있는 현실이 내성으로 인한 치료실패의 중요한 요인이 되고 있다는 사실도 간과해서는 안된다.

잘못된 치료로 인해 생긴 내성을 획득

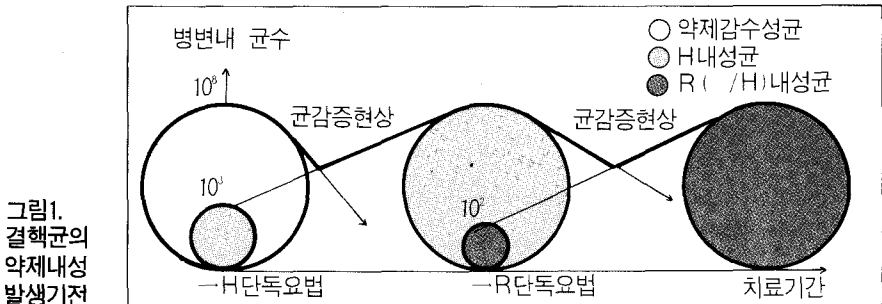


그림1. 결핵균의 약제내성 발생기전

내성이라 부르고 그러한 환자가 내뿜은 균에 감염되어 발병한 환자의 내성을 일차내성이라 한다. 우형결핵균은 Z탈아미드 효소를 생산하지 않아 Z에 원래 내성인데 이러한 내성을 자연내성이라 하고 일차내성에 포함시킨다. 그러나 환자가 알게 모르게 약을 복용하고도 약을 쓴 일이 없다고 하여 일차내성으로 잘못 분류하는 일이 허다해서 숨겨진 획득내성과 함께 초회내성이라고 부른다. 일부 항결핵제 사이에는 일방 또는 완전교차내성이 있지만 임상적 응용에 있어서 polyp-eptides 항생제들을 제외하고는 문제가 안된다. 그리고 성공적 치료과정에서 사용하고 있는 약제에 대해 내성인 균이 소수로 분리배양되는 경우가 있는데 이를 일과성내성이라 하고 이런 경우에는 처방변경을 할 필요가 없다.

3. 약제내성의 실태

일반적으로 특정 약제에 대한 내성률은 ①그 약제가 얼마나 널리 사용되고 있는지, ②그 약제가 함유된 처방의 효과 및 효율, 그리고 ③얼마나 환자관리를 잘 하고 있는지에 따라 달라진다. 따라서 약제내성률(특히 초회내성률)의 조사는 그 나라의 결핵관리 효율성을 간접적으로 평가할 수 있는 좋은 역학적 지표로 이용될 뿐 아니라 초치료처방 선정에도 큰 도움이 된다.

우리나라는 1965년 이래 5년마다 전국 결핵실태조사를 실시해 왔기 때문에 결핵문제의 크기와 그 변화 추세를 다른 어느 나라 보다 정확하게 파악하고 있다. 실태조사에서 발견된 환자는 우리나라 결핵환자의 제반 속성을 가장 잘 대표하고

있기 때문에 이들의 약제내성률이 우리나라 결핵환자의 내성실태를 가장 잘 반영하고 있다고 본다. 1965년에 실시된 첫 조사에서 발견된 결핵환자로부터 분리배양된 결핵균의 38%가 하나 또는 두가지 이상의 항결핵제에 대해 내성을 나타내었다(표 1). 치료경험이 없다는 환자의 내성률(초회내성률)은 26%였다. 세가지 이상의 항결핵제에 대해 내성인 환자는 1%에 불과했으나 모두 치료 경험이 있는 환자였다.

그 후 실시된 실태조사에서의 전체 내성률을 보면 1975년까지는 유의한 변화가 없었다. 그러나 1980년에 48%로 크게 증가했다가 그후 계속 감소하여 1990년에는 25%로 크게 감소했다. 초회내성률도 1975년까지 다소 감소하는 경향을 보이다가 1980년에 31%로 증가했다가 1990년에는 15%로 감소했다. 3제 이상의 항결핵제에 대한 내성률도 1980년을 정점으로 감소해 가는 경향을 보여주고 있다. 이러한

표1. 전국 결핵실태조사에 발견된 결핵환자의 약제내성률

시점		약제내성률 (%)				
조사년도	환자구분	환자수	1제이상	3제이상	H	HR
1965	전 체	71	38.0	1.4	25.4	ND
	신환자	42	26.2	0	16.7	ND
1970	전 체	132	37.9	12.9	34.8	ND
	신환자	92	23.9	6.5	19.6	ND
1975	전 체	270	36.3	11.1	34.4	1.1
	신환자	189	20.1	5.3	18.0	1.1
1980	전 체	177	48.0	14.7	43.5	1.7
	신환자	108	30.6	5.6	25.0	0
1985	전 체	247	30.8	8.1	25.5	8.5
	신환자	161	17.4	3.7	13.7	2.5
1990	전 체	189	25.3	7.4	22.2	4.8
	신환자	127	15.0	4.7	12.6	0

H=아이나, R=리파피신, ND=실시치 없음

표2

약제내성환자와 감수성환자의 치료효과 비교

구분 치료처방	치료전 내성양상					감수성 환자
	H	S	SH	SPH	SHE	
SPH	14(36) 19(47)	11(18) 21(19)	14(21) 29(62)	5(71) 3(100)		373(2)
SHE		6(17)	3(67)		3(100)	96(4)
SHR	32(0)	21(0)	22(36)			512(0)
HRE	49(10)					189(2)
SHRZ	19(0)	20(0)	20(10)			330(0)
HREZ	25(0)	31(3)	25(0)			454(0)

숫자는 시험환자수, ()=치료실패율 (%), E=에탐부톨 H=아이나, p= ρ -aminosalicylic acid, R=리팜피신, S=스트렙토마이신, Z=피라지나마이신

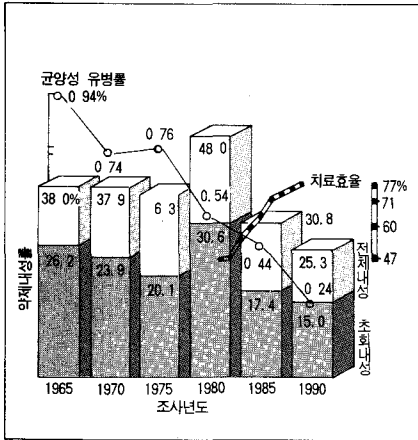


그림2 치료효과를 변화와 약제내성률의 관계

변화는 무엇을 뜻하는 것일까? 약제내성률이 높아졌다는 것은 곧 치료실패자가 많다는 뜻이며 결국 치료효율이 좋지 않았다는 이야기가 된다. 그 이유는 처방의 효과가 좋지 않은 탓도 있겠지만 환자관리가 잘되지 않고 있다는 뜻도 가지고 있다. 특히 균양성유병률이 1975년에는 0.76%로 1970년에 비해 낮아지지 않았지만 그 후 1980년대에 들어와 감소가 지속되어 '90년에는 0.24%가 되었다(그림 2).

따라서 1970년대의 환자관리가 만족스럽지 못한 것이 아닌가 추정된다. 그 시기에 국가결핵관리사업체계 내에서 사용된 치료처방이 SHP(스트렙토마이신, 아이나, ρ -aminosalicylic acid)였는데 1981년에 평가된 치료효율은 47%정도로 저조했다. 따라서 발견된 환자를 성공적으로 치료하지 못해 치료 실패자가 늘어남으로써 1980년도 조사에서 48%라는 높은 내성률을 보여주었던 것으로 풀이된다. 그러나 내성률이 높는데도 불구하고 유병률이 크게 감소한 것은 1970년대에 환자발견사업이 크게 신장되었던 탓으로 추정된다. 1980년대에 들어와서는 유병률의 감소와 함께 내성률도 급격히 감소하였다. 그 주된 이유는 재발요인이 되는 서서히 증식하는 병변내 균을 효과적으로 제거 할 수 있는 리팜피신이 포함된 소위 단기화학요법이 도입되어 광범하게 사용됨으로써 치료효율이 크게 개선되었기 때문이다(그림 2).

예를 들면 1981년에 평가한 보건소 등 록환자의 치료효율이 47%도 못되던 것이 해마다 개선되어 1989년에는 77%에 이르게 되었다. 초치료 환자의 치료효율만 본

다면 80%를 상회할 것이므로 치료실패자가 극히 적어 유병률 감소는 물론 내성률도 감소할 수 밖에 없다. 이러한 조사 결과들이 시사하는 중요한 사실은 환자 발견은 성공적 치료가 전제되지 않으면 의미가 없을 뿐 아니라 약제내성 증가로 풀기 어려운 문제를 야기하게 된다는 점이다. 즉 새로 발견된 환자는 반드시 성공적으로 치료해서 내성으로 인한 실패를 막아야 한다는 점이다. 약제내성 결핵문제 해결책으로 새로운 약 개발과 함께 쓸 수 있는 모든 약을 이용한 광범한 재치료 실시를 생각할 수 있으나 그 보다는 내성 출현을 막는데 자원의 배분이 집중되어야 한다. 그 이유로는 ①재치료는 오랜 치료를 요하고, ②재치료에 쓰이는 약들은 비싸고 부작용이 많아 쓰기 불편하며, ③환자관리비용도 초치료에 비해 훨씬 많이 들면서도 ④치료효과는 높지 않기 때문이다.

항결핵제 중에서는 H에 대한 내성이 가장 많은데 그 이유는 H가 결핵화학치료에서 주축이 되는 약제가 가장 많이 사용했기 때문이다. H내성률의 변화는 전체 내성률과 거의 일치한다. 그리고 H와 함께 R도 주축이 되는 매우 중요한 약제인데 이 두 약제에 대해 내성이 생기면 치료가 쉽지 않다. HR내성이 단기화학요법을 국가결핵관리에서 많이 쓰기 시작하면서 다소 늘어났으나 다행히도 증가 추세는 아닌 것으로 본다. 왜냐하면 1990년도 조사에서 HR초회내성은 전혀 없고 다만 치료경험이 있는 환자중에서만 볼 수 있었다.

약제내성균이 감염력이 관심거리인데 H고도내성균이 동물에 대한 발병력이 약

화되는 것으로 봐서 사람에게 있어서도 그러할 것인지는 알 수 없다. 그러나 H일차 내성 환자가 있는 것으로 봐서는 H내성균의 감염력은 있다고 보아야 하겠고 특히 HIV감염자나 저항력이 약화된 개체에서는 감수성균과 같은 정도의 감염력을 가지고 있다고 본다. 미국 등 일부 선진국에서 보고되고 있는 다제내성균의 집단감염이 그 좋은 실례이다.

4. 약제감수성 검사

약제감수성검사는 임상적 측면에서 보면 ①초치료에 실패한 환자에게 유효한 재치료처방을 선정하는데 필요하다. 감수성이 있는 약으로 처방을 정해 치료해야 그나마 재치료효과를 다소 높힐 수 있을 것이다. 그러나 ②역학적 목적이 더 중요한데 그 이유는 ①유효한 초치료 처방 선정에 그 지역사회 의 약제내성률(특히 초회내성)이 참고가 되어야 하고 그리고 ②그 지역사회의 결핵관리의 효율성을 평가할 수 있기 때문이다.

초치료 환자에 대해서는 사실상 감수성검사가 필요하지 않다. 초회내성이 5% 이상이면 초치료 환자라도 감수성검사를 하여 그 결과에 따라 처방을 정해 치료해야 한다는 주장들이 있다. 그러나 홍콩에서 초회내성률이 30%나 되는 결핵환자 566명을 세 군으로 나누어 A군(187명)은 감수성검사결과와 관계없이 정해진 처방 SHP로 치료하고, B군(192명) 환자는 SHP로 치료하되 감수성검사결과에 따라 처방을 바꾸었고, C군(187명)은 감수성검사를 신속히 실시해 B군과 같이 치료해 성공적 치료율을 비교한 결과 각각 89%, 92% 및 94%로 유의한 차이가 없었다

(1972년). 물론 내성 환자만을 가지고 비교해 보면 A군 초회내성 환자의 치료실패율이 27%인데 비해 B, C군 초회내성 환자는 처방 변경으로 10%의 치료실패율을 보이고 있어서 차이가 있지만 전체 환자로 보면 차이가 없다. 따라서 감수성검사 결과에 따른 환자관리 비용을 감안하면 초치료 환자에 대한 감수성검사는 지양되어야 할 것이다. 그러나 그러한 결정은 나라에 따라 다르다.

(표 2)에 사용한 약제에 대해 초회내성이 있는 환자들의 치료 효과를 감수성 환자와 비교한 결과들을 정리하였다. 1980년 이전에 보건소를 통해 우리나라 결핵 관리에 이용된 주치료처방 SPH와 SHE를 보면 감수성 환자의 경우에는 단지 2%의 치료 실패를 보이고 있는데 비해 H에 내성인 환자에서는 26~47%, S에 내성인 환자에서는 17~19%, SH에 내성인 환자에서는 21~67%, 사용 약제에 모두 내성인 경우는 71~100%의 치료실패율을 보여주고 있다. 9개월 단기화학요법 처방인 SHR이나 HRE인 경우는 H내성 환자에서는 0~10%의 실패율을 보여 큰 문제가 없지만 SH내성인 환자는 SHR로 치료할 경우 36%의 높은 실패율을 보여 주고 있다. 현재 가장 많이 쓰이고 있는 6개월 단기화학요법 처방 SHRZ나 HREZ로 치료할 경우 초회내성 환자의 대부분을 차지하는 H내성의 치료 실패는 없다. 따라서 초치료에 단기화학요법을 사용하고 있는 자금에 있어서는 HR 초회내성이 희귀하므로 치료전 감수성 검사가 필요없음을 알 수 있다. 특히 감수성검사는 방법상의 어려움으로 인한 결과의 신빙성도 문제가 있지만 잘못된 검사

의 결과라도 약제에 따라서는 임상적 반응과 일치하지 않는 경우가 많기 때문에 환자 치료를 위한 감수성검사는 신중하게 이용해야 한다.

5. 결론

약제내성 결핵은 병변내 균수와 약제에 따라 다소 다르긴 하지만 군집단 내 일정 빈도로 돌연변이에 의해 출현하는 내성균이 잘못된 처방과 불규칙 치료 등으로 인해 증식을 계속하여 발생한다. 이처럼 내성에 의해 치료 실패한 환자를 재 치료하는 데는 많은 비용과 노력을 들이고도 치료 효과가 높지 않기 때문에 그런 환자들을 만들지 않도록 환자관리에 만전을 기해야 한다. 약제내성 환자가 많다는 사실은 해당 약제를 많이 쓰고 있다는 의미와 더불어 그러한 약제들로 구성된 처방의 치료 효율이 낮다는 뜻을 내포하고 있다. 우리나라 결핵환자들의 약제내성률이 1965년부터 1975년까지는 36~38%로 큰 변화가 없었으나 그 시기에 보건소를 통한 초치료의 효율이 47%에도 못 미칠 만큼 낮아 내성 출연으로 인한 치료 실패의 누적을 피할 수 없어서 1980년도 조사에서는 내성률이 48%까지 증가했다. 그러나 1980년대에 들어와 단기화학요법이 도입됨으로써 치료효율이 크게 개선되어 유행률의 감소와 함께 내성률도 1990년에는 25.3%로 괄목할 만하게 감소했다. 약제내성결핵의 증가는 분명히 크게 우려해야 할 문제이다. 그러나 충분하지 못한 자원의 배분을 내성환자관리에 집중하기 보다는 초치료환자의 성공적 치료 관리에 집중해야 한다는 사실을 결코 간과하는 일이 없어야 한다. †