

결핵세균학 및 결핵균 검사

—편 집 부—

(2) 항결핵제

경구투여하거나 주사한 항균제가 잘 흡수되어 균이 있는 병변내에 높은 농도로 침투하고 충분한 기간 유효농도가 유지되어야 할 것이다.

그러나 약제의 흡수, 간에서의 불활성화, 배설 및 단백질 결합 등 여러가지 요인으로 인해 병변내 유효농도 도달 및 유지가 약제에 따라 다르다(표).

약제의 항균작용을 보면 균의 대상에 회복불능의 손상을 주어 사멸하는 살균성 약제도 있고 그렇지 않고 약이 없는 환경으로 옮기면 약분자가 유리되어 대사를 회복할 수 있는 정균성 약제(예, PAS)도 있다.

그리고 활발한 대사로 대수증식기에 있는 균에 대해 살균력이 강한 약제가 있는가 하면 대사가 미약해 서서히 증식하는 균에 효과적으로 작용하는 약제도 있다.

SM, KM과 같은 항생제는 산성하에서 항균력이 약화되는데 비해 PZA는 산성하에 있는 균에만 작용한다. 일반적으

로 INH, RFP처럼 최저 살균농도(minimal bactericidal concentration, MBC)가 균발육억제 최저농도(minimal inhibitory concentration, MIC)와 동일한 항균제는 강한 항균력을 나타내는데 비해서 EMB처럼 MBC가 MIC의 8배나 되는 미약한 항균력을 가진 약제도 있다.

PAS는 살균력이 없는 약제로 알려져 있다. INH+PAS 병합요법으로 실패한 환자들의 균이 대부분 PAS에 대해서는 감수성이 남아있는 점이 빈약한 항균력을 잘 설명해 주고 있다.

환자가 치료를 시작했을 때 이틀이내에 가장 많은 균이 사멸하는데 이 시기의 살균력을 초기 살균력(early bactericidal activity, EBA)이라 한다.

12일 정도 경과하면 대부분의 환자가 배균하는 생균수가 비슷해져 14일후의 잔존균에 대한 살균력을 멸균력(sterilizing activity, SA)이라고 한다.

시험관 내에서의 약제의 EBA는 대수 증식기 균에 대한 살균효과로 평가하고 SA는 증식정지기 균으로 평가한다. 흰 쥐에서의 EBA 평가는 복강 대식구내 균

〈표〉 각종 항결핵제의 특성

항결핵제	최저 균발육 억제농도 (MIC) ¹	최저 살균 농도 (MBC) ²	최고 혈중 농도 ³ /용량	내 성 균 출현빈도
Isoniazid (INH)	0.01~0.25	0.05	3.0~5.0/300mg	3.5×10^{-6}
Rifampicin (RFP)	0.06~0.25	0.06~0.5	8.0~12.0/600mg	3.1×10^{-8}
Pyrazinamide (PZH) ⁴	6.2~50.0	NA	30.0~40.0/1500mg	
Streptomycin (SM) ^{5,6}	0.25~2.0	0.5~2.0	25.0~50.0/1000mg	3.8×10^{-6}
Ethambutol (EMB) ⁶	0.95~3.8	3.8~60.0	4.0~5.0/25mg/kg	5.0×10^{-5}
Kanamycin (KM) ^{5,6}	1.5~3.0	3.0~6.0	32.0~36.0/1000mg	
Ethionamide (TH)	0.3~1.2	2.5~5.0	1.4~3.1/500mg	1.0×10^{-6}
Cycloserine (CS)	6.2~25.0	?	8.0~20.0/250mg	1.0×10^{-8}
Ofloxacin (OFX)	0.12~2.0	2.0	2.0~4.0/200mg	
p-Aminosalicylic acid (PAS) ⁷	1.0~10.0	∞	70.0~80.0/4000mg	1.0×10^{-5}

- 1: Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)
 2: Minimal bactericidal concentration (μ g/ml)
 3: Peak blood level (μ g/ml)
 4: pH 5.6 이하에서 항균력을 나타낸다.

- 5: 산성하에서는 항균력이 약화된다.
 6: 뇌척수액내로 잘 침투하지 못한다.
 7: 대식구내로 잘 침투하지 못하고 살균력이 없다.

에 대한 살균력으로 실시하고 SA는 오랜 치료기간 후 장기(비장)내 생존균수로 평가한다.

사람에서는 치료초기 객담내 생존균수로 EBA를 평가하고 SA는 치료 2개월후 객담내 생존균수와 치료종결후 30개월간의 재발율로 평가한다. 환자 객담내 생존균수로 평가한 각종 항결핵제의 EBA 크기 순서를 보면 INH>RFP>EMB>PZA>SM 순이다.

흰쥐 장기내 생존균으로 평가한 SA는 PZA≈RFP>INH>SM>EMB 순이다. INH는 대수증식기 균에 살균력이 높아 치료 초기에 많은 균을 사멸시킨다. 인체조직 어디나 잘 침투하고 어떤 환경 어떤 위

치에 있는 균에 대해서도 항균력을 나타낼 수 있다.

PAS와 함께 투여하면 INH의 acetylation을 감소시켜 INH의 혈중농도를 높일 수 있다.

(3) 약제내성

약제내성은 감수성균의 발육을 억제할 수 있는 충분한 양의 항균제가 있는 환경에서도 증식할 수 있는 균의 능력을 말하며 그러한 능력은 유전된다. 어떻게 내성균이 출현하며 어떻게 이들이 항균제의 대사방해를 피하는지 다 잘 밝혀져 있지는 않다.

결핵균에서 아직 plasmid가 발견되지 않았기 때문에 약제내성이 염색체 DNA 상의 변이임에 틀림없다. 최근 약제내성 관련 유전자들에 관한 분자유전학적 연구가 활발히 이루어지고 있다.

INH 50 μ g/ml 이상에 내성을 나타내는 결핵균들은 대개 catalase/peroxidase를 잃고 있고 관련 유전자 kat G가 결실되어 있음이 밝혀진 바 있다.

INH내성과 이들 효소 유전자 결실의 관계에 기초해서 볼 때 아마 이 효소들이 INH를 세포내에서 active form으로 전환하는 역할을 하지않나 추측하기도 한다.

그러나 INH 50 μ g/ml 이하에 내성인 균주들 가운데서는 대부분 kat G 유전자를 가지고 있다. 따라서 또 다른 내성기전이 있음을 말해주고 있다.

최근 Banerjee 등이 MA합성에 관련된 inhA 유전자를 발견함과 동시에 이 유전자의 missense mutation에 의해 INH와 ETH에 내성을 나타냄을 관찰했다.

RFP내성균은 대부분 RFP의 결합장소인 RNA중합효소 β -subunit에 변화가 생겨 RFP와의 친화력을 잃었기 때문임이 밝혀졌고, 관련 유전자 rpo B의 염기서열을 PCR-SSCP(single strand conformation polymorphism)로 관찰한 결과 1염기 대체로 일어나는 현상임이 밝혀졌다.

그리고 SM은 30s ribosome의 S12단백에 결합하여 항균력을 나타내는데 S12단백 유전자 rpsL의 43번 codon에서 1염기가 대체되어 SM에 내성을 나타내게 되

는 것으로 밝혀졌다.

그러나 바뀌지 않은 SM내성균도 있어서 그것이 유일한 내성기전이 아님을 알 수 있다.

정확한 약제내성 기전이 다 밝혀져 있지 않지만 일반적으로 ① 항균제 결합장소에 변화가 생겼거나, ② 세포막 또는 벽에 변화가 생겨 항균제가 침투 안되거나(viomycin내성균 중 외벽에 phospholipids 축적으로 침투가 안되는 경우), ③ β -lactamase처럼 항균제를 불활성화 시키는 효소를 생산하거나, ④ 피라지나마이드 처럼 항균제를 활성화시키는 효소 생산능력을 잃으므로써 내성을 나타내게 되는 것으로 추정된다.

임상적으로 대개 잘못된 처방이나 불규칙한 치료로 병변내 대수증식기에 있는 균들 중에서 내성변이균의 선택적 증식을 허용함으로써 발생한다.

휴면상태에 있는 균이나 서서히 증식하는 균으로부터 내성이 출현할 가능성은 희박하다.

따라서 각 약제의 내성변이균 출혈빈도(표 참조), 병변내 활발히 증식하는 균의 수 및 약의 항균작용 양상에 따라 내성출현 여부가 결정된다. 이처럼 내성출현에 의한 치료실패를 막으려면 반드시 병합요법을 실시해야 한다.

결핵균의 약제내성을 임상 및 역학적 측면에서 다음과 같이 분류한다.

① 잘못된 처방이나 불규칙 치료로 생긴 약제내성을 획득내성(acquired resistance)이라 하고, ② 내성균에 감염되어 발병한 환자로부터 분리된 균의 내

성을 일차내성(primary resistance)이라 하며, ③ 우결핵균은 피라지나미드를 생산치 않아 PZA에 내성인데 이와 같은 내성을 자연내성(natural resistance)이라고 하고 일차내성에 포함시킨다.

간혹 복약력을 모르거나 숨겨 획득내성을 일차내성으로 잘못 분류하는 예가 많아서 ④ 숨겨진 획득내성(undisclosed acquired resistance)와 일차내성을 포함하여 ⑤ 초회내성(initial resistance)이라고 부른다. 그리고 간혹 성공적 치료도중에 사용하고 있는 약제에 대해 내성인 균이 소수로 분리되는 경우가 있는데 이를 ⑥ 일과성 내성(transient resistance)이라 하며 치료결과에 영향을 미치지 않는다.

간혹 폴리펩티드 또는 아미노 글루코사이드 항생제 사이에 ⑦ 완전 또는 일방 교차내성(complete or one-way cross resistance)이 관찰된다.

티아세타존(Tb1)과 PHT 사이에 임상 분리균인 경우에는 완전교차내성이 관찰되고, 시험관내에서 얻은 PTH획득내성균은 Tb1에 대해 일방 교차내성을 나타낸다.

(4) 멸균력과 단기화학요법

대사활동이 미약해 서서히 증식하는 균을 얼마나 빨리 사멸시키느냐에 따라 치료 기간이 결정된다. 따라서 그러한 균들에 효과적으로 작용하는 RFP와 PZA가 도입되므로써 단기화학요법이 가능해졌다.

흰쥐에 결핵균을 감염시킨 다음 각종 항결핵제로 3~6개월 또는 그 이상 치료하는 도중과 종결후 폐 및 비장내 생균수를 관찰하여 다음과 같은 사실을 알아내었다.

즉, ① INH+SM으로 치료하며 18개월에도 균이 분리배양되는데 INH+RFP나 INH+PZA로 치료하면 3개월에 균음전이 되어 RFP와 PZA의 멸균력이 확인되었다.

그러나 스테로이드를 투여하면 재발하므로 치료종결후에도 특성은 잘 모르지만 면역력에 의해 휴면상태에 있는 균이 잔존하고 있음이 틀림없다.

② INH+RFP, INH+PZA가 다른 어떤 병합제 보다도 강력하다. ③ INH+RFP/PZA에 EMB나 SM을 첨가해도 멸균력을 증가시키지는 못한다. ④ 주 2회 간헐요법이 매일처방과 거의 같은 효과를 나타낸다.

대수증식기에 있는 균에 대해서는 INH, RFP, SM 모두 비슷한 살균효과를 나타내지만 대부분의 시간을 발육정지상태에 있다가 가끔 증식하는 균에 대해서는 적어도 대사가 2일간은 계속되어야 작용할 수 있는 INH보다는 대사가 조금만 일어나도 신속히 작용할 수 있는 RFP가 더 효과적이며 산성하에서 서서히 증식하는 균에 대해서는 PZA가 가장 효과적으로 작용한다.

휴면상태의 균은 어떤 약으로도 제거할 수 없지만 재발도 잘 일으키지 않는다. (계속)