

- 못생긴 결핵균 다 나와라 -

## 결핵연구원 분자생물과

박영길 ■ 결핵연구원 분자생물과장

**기억나십니까?** 한참 어려웠던 20~30년 전에 ‘우리나라 사람은 공짜라면 양젓물도 마신다.’는 서글픈 말이 유행했던 시절 말입니다. 그러다가 80~90년대에 들어 조금 살 만하니까 개구리 울챙이적 생각 못하듯이, 어려웠던 시절에 대한 한풀이를 하기 시작했고, 그런 우리가 다시 어려운 시대를 맞아 들일 수 밖에 없는 상태가 되었습니다. 싸면서 좋은 물건을 찾아 다니는 부지런하고 현명한 부인을 둔 남정네는 정말 행복한 사람입니다.

제가 좋은 물건 하나 소개해 볼까요? 그건 바로 보건소를 잘 이용하는 것입니다. 우리나라에서 가장 좋은 결핵치료를 거의 무료로 가까운 실비만 받고 보건소에서 해 줍니다. 어린아이에게는 결핵 예방주사인 BCG 놓아 주지요, 결핵이 의심되면 보건소에 가서 검사받고, 안타깝게도 결핵으로 판정되면 약 타서 처방전 대로 약만 꼬박꼬박 드시면 거의 다 낫는 것이 결핵입니다. 보건소에 있는 BCG, 결핵

약, 결핵처방전은 모두 세계보건기구에서 결정된 가장 표준화된 결핵예방 및 치료방법입니다.

그런데 왜 100% 낫는 게 아니고 “거의 다 낫는다”라고 말했느냐고요? 학교 다닐 때 보면 선생님 말 잘 안 듣는 놈 한둘은 꼭 있지요? 결핵균도 약발 안듣는 놈이 가끔 있어요. 약발 안듣는 결핵균은 처방전 대로 약을 제대로 복용하지 않은 환자로부터 나온 것입니다. 이듬하여 약제내성균이지요.

원래 결핵균은 약발이 잘 듣는 감수성균이었다해도, 유전자 돌연변이로 인해 약 1천만마리~1억마리 중 1마리 꼴로 1가지 결핵약제에 내성을 나타냅니다. 결핵약으로 초치료인 경우 4가지 항결핵제를 사용하니까, 4가지 약제에 모두 내성을 나타낼 확률은 1억×1억×1억×1억마리 중 1마리가 되겠지요. 한마디로 4가지 약제로부터 무자비하게 집중 용단 폭격을 맞으면 결핵균이 건널 수가 없다는 겁니다. 그러나 환자분이 약을 마음대로 선택

하거나, 불규칙하게 복용하시면, 여러 가지 내성균이 자랄 수 있는 기회와 시간을 주게 됩니다. 이 내성균을 주위 사람에게 퍼뜨리게 되고, 불운하게 이런 내성균에 감염되어 발병되면 처음 결핵에 걸렸는데도 불구하고, 초치료용 결핵약에 치료가 안되지요. 그러면 어떻게 해야 될까요?

초치료용 결핵약에 치료가 안되고 계속 결핵균이 배출되면 “약제 감수성 검사”를 실시해야 됩니다. 결핵연구원 분자생물과에서 실시하는 약제 감수성 검사는 결핵연구원에서 개발한 M-kit(11가지 약제 함유)를 사용하여 실시하고 있습니다.

항결핵약 종류로는 역사와 전통을 자랑하는 아이나, 파스를 비롯하여 기운센 천하장사 리팜피신과 함께 어디서 많이 들어 본 듯한 가나마이신, 스트렙토마이신, 에탐부톨이 있으며, 영리한 재간동이 피라지나마이드가 있고, 이름을 몇번씩 들어도 매번 처음 듣는 것 같은 프로치오나마이드, 엔비오마이신, 사이클로세린과 막내동이 오폐로삭신 등이 있습니다.

현재는 균을 집중한지 4주~8주 동안 배양하여 결과를 판정하는데 시간이 좀 많이 걸리지요. 그래서 많은 학자들이 감수성결과를 빨리 알아내는 연구를 하고 있는데, 그게 그리 간단하지 않아요. 왜냐하면 말이죠. 앞에서 잠깐 언급했듯이 약제내성 원인은 현재까지 알려진 바에 따르면 이렇습니

다. 각각의 항결핵약이 공격하는 결핵균내의 여러 부위(단백질)가 있습니다. 그런데 단백질은 유전자에 의해 그 모양이 결정되니까, 유전자가 바뀌면(돌연변이) 합성되는 단백질의 모양이 바뀐다는 말입니다. 다시 말하면 방탄조끼로 변하게 되어 총알이 소용없게 되는 것입니다. 그렇다면 약과 관련되어 있는 유전자를 모조리 알아내고, 각 유전자의 돌연변이를 싸그리 잡아내면, 어떤 약제에 내성인지를 배양하지 않아도 알 수 있겠지요.

그러나 현재까지는 모든 약제 내성 관련 유전자에 대해 또 돌연변이에 대해서 모두 파악이 되지 않은 상태입니다. 다만 리팜피신만은 연구가 잘되어서, 리팜피신 내성균의 95%를 2일 이내에 알아낼 수 있는 방법(LiPA)이 있습니다. 또 다른 감수성 검사방법으로 배양균으로부터 일주일 이내 결과를 알 수 있는 방법(MGIT)이 있으나 검사할 수 있는 약제 종류가 4가지로 한정되어 있습니다. 그 외에도 반딧불 유전자를 이용하는 방법(LRP)이 있는데, 약제 함유 배지에서 균이 자라면(내성균) 반딧불처럼 반짝인답니다.

하지만 아직 이 방법은 실용화 단계는 아닙니다. 어쨌든 시간이 좀 걸리더라도 현재까지는 기존의 방법이 가장 정확한 처방전을 내리는데 결정적인 역할을 하지요. 앞으로 곧 검사시간을 단축하는 방법이 나타날 것으로

기대합니다.

여기서 잠깐 옛날 이야기 하나: 옛날 옛날에 할머니 할아버지가 살았는데, 할아버지는 나무하러 가고 할머니는 빨래하러 냇가로 가셨대. 할아버지가 나무하다 갑자기 용변이 마려워 냇가에다 실례를 하셨는데, 할머니가 빨래하다가 저기서 뭐가 등등 떠내려오고 있는 걸 보셨대. 할머니는 “어! 웬 된장이 떠내려 오고 있지”하면서 그걸 주워다 저녁에 된장국을 끓이셨대. 아하졸임.

우리가 잘 아는 옛날 이야기이지요. 여기서 우리는 색깔이나 결모양만 보고는 잘못 판단할 수 있다는 것을 알 수 있지요.

결핵균도 마찬가지입니다. 현미경으로 결핵균 검사를 할 때는, 균을 염색하는 방법에 따라 결핵균이 빨간색(Ziehl-Neelsen법) 또는 노란색(형광법)으로 나타나는데, 이런 색을 띠는 균은 대부분 결핵균이지만 드물게 결핵균이 아닌 경우가 있습니다. 이른바 비결핵마이코박테리아(Mycobacteria other than tuberculosis, MOTT)라고 부릅니다. 이런 균은 배양하면, 균의 형태, 색깔, 균발육속도 등이 결핵균과 다르지요. 우선 단순히 결핵균인지 MOTT인지를 구별(균감별검사)하기 위해서는 간단히 2가지 생화학 검사를 실시하며, 보다 자세한 균종을 분류(균동정검사)하기 위해서는 약 20여 가지 검사를 거친답니다. 균감별검사는 DNA 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)으

로도 가능하지만 비용이 많이 들기 때문에, 저비용이면서 빠른 결과를 얻는 기존 생화학검사로 계속하고 있습니다.

균동정검사의 경우 기존의 방법으로 균동정이 용이한 경우는 별 문제가 없지만, 분류가 잘 안되는 균이 가끔 나타나므로 이들의 균동정을 위한 PCR을 비롯한 몇가지 분자생물학적인 방법이 시도된 바 있으며, 지금도 계속 연구중에 있습니다. 균동정 검사실에서는 ATCC표준균주와 임상분리균주를 포함하여 약 3,000여 균주를 관리하고 있으며, 이러한 균주를 필요로 하는 국내 다른 실험실에 분양도 합니다.

결핵균을 찾는 데는 도말검사만큼 쉽고 빠르며 비용이 적게 드는 방법은 없습니다. 다만 흠이라면 결핵균을 찾아내는 민감도가 낮고, 드물게 존재하는 MOTT를 구별해 주지 못한다는 점이지요. 이런 면을 보완해 주는 검사법을 우리나라에서 최초로 결핵연구원에서 확립했습니다. 그것이 바로 PCR입니다.

PCR의 원리는 결핵균에만 독특하게 존재하는 DNA부분(IS6110)이 있는데 이 부분을 많이 증폭하여 결핵균이 있는지 알아보기 쉽게 만드는 것입니다. IS6110의 존재는 분자생물학적으로 결핵균을 연구하는데 있어 매우 중요한 역할을 합니다. IS6110은 결핵균주마다 염색체에 1개에서 20여개

이상 다양한 수로 존재합니다. 염색체 내에 IS6110의 갯수와 존재 위치에 따라 각 균주를 구별하는 방법(RFLP, DNA 지문법)이 있습니다.

RFLP로 조사해 보니, 우리나라 환자에서 분리된 결핵균은 대부분이 (95%) 8개 이상의 IS6110이 한 염색체 내에 존재합니다. 우리나라에서 분리된 결핵균은 다행히 RFLP 양상이 다양해서 균주를 구별해 주는데 있어 매우 신뢰도가 높습니다.

DNA지문법을 이용하면 누구에게서 누구로 결핵균이 전파되었는지 그 경로를 파악할 수 있습니다. 또 집단결핵이 발생했을 때 전염원 종류도 알 수 있지요. 결핵환자가 수년 후에 재발병 되었을 때 같은 균에 의한 재발인지 새로운 균에 의한 재발인지도 확인할 수 있습니다. 이러한 기술의 이용은 앞으로 어떻게 효과적으로 결핵을 예방하고, 치료해야 하는가 정책을 세우는데 커다란 공헌을 할 것으로 기대됩니다.

결핵연구원 분자생물과에서는 결핵균 뿐만 아니라 진균검사도 실시하는데, 진균증이란 곰팡이(fungi)가 원인균이 되는 질환으로, 많은 사람들을 괴롭히는 무좀도 곰팡이 때문이라는 것은 다 아시죠? 폐에 발생하는 진균증은 폐결핵으로 생긴 공동이나 반흔을 가지고 있는 환자에게, 생활주변 유기물에 살고 있는 곰팡이나 공기중의 포자가 흡입되거나, 점막피부에 공

생하던 진균이 증식하여 생긴답니다. 폐결핵은 치유되었는데도 불구하고, 만성 또는 간헐적으로 기침하는 환자나 흉부 엑스선 사진상에 뚜렷한 진균증 음영이 있는 환자 등은 진균검사 대상자이지요.

결핵연구원에서는 1980년부터 전국 60여 곳 이상의 병·의원과 임상검사센터, 본회 부설의원 등으로부터 의뢰받아 진균혈청검사(항원 8종) 및 배양검사를 실시하고 있습니다.

이 외에도 본원 분자생물과에서는 세계적인 결핵연구에도 뒤떨어지지 않도록 노력하고 있으며, 보다 정확하고 빠른 진단법 개발, 국가 결핵관리 기술 개발, 복합백신 개발 등 결핵퇴치사업에 필요한 연구프로젝트를 외부연구비를 받아 단독으로 타기관과 공동으로 진행하고 있습니다.

이쯤에서 분자생물과원 소개를 해야겠습니다.

감수성검사 팀의 김문갑 선생, 김원규 선생, 동물실 관리를 하는 막내 배기찬 선생, 균감별·동정검사를 하는 박은미 선생, 진균검사의 김신옥 선생, PCR검사의 류성원 선생, 연구업무를 담당하는 조상현 선생등 분자생물과원들은 우리나라에 결핵으로 고통받는 환자들이 완전히 없어질 때까지, 결핵으로 생긴 환자들의 손상된 폐를 회복시키는 일에 최선을 다할 것입니다. 卍