



## 결핵의 세균학적 접근

글 ✎ 서해숙(시립서대문병원 흉부내과장)

### 투베르쿨린 반응검사의 역사적 배경

결핵의 역사는 수천 년에 달하지만, 1882년 3월 24일 로버트 코흐(R. Koch, 1843-1910)가 독일의 베를린 대학에서 한 기념비적인 발표 전까지 정확한 실체를 규명하지 못하였다. 당시 코흐는 결핵균을 분리한 후 순수 배양한 다음, 이를 토대로 다른 숙주의 감염에 성공함으로써 결핵균의 존재를 백일하에 드러나게 하였다. 더 나아가 코흐는 글리세린이 함유된 우유즙 배지에 결핵균을 5~6주간 배양한 후, 이를 가열 멸균하여 10배 농축시킨 여과액(Old tuberculin)을 여러 동물들에게 주사하였을 때 피부반응이 동일하게 나타남을 관찰하고 획기적인 치료법을 발견하였다고 주장하였다. 하지만 이 시도는 심각한 부작용을 야기함

으로써 코흐의 명예를 실추시키는 결과를 낳고 말았다.

훗날 에버(Eber)가 이 주사에 대한 반응이 결핵에 감염된 동물과 미감염된 동물 간에 상이하다는 사실에 착안하여 소에서 결핵감염여부를 확인하는 방법으로 발전시켰다. 또한 피르케(von Pirquet)도 결핵이 감염된 어린이에서의 피부반응을 관찰하여 재차 그 유용성을 확인하게 되었고, 1908년에 망투(Mantoux)는 이 주사를 피하로 주입하여 감염여부를 확인하기 위한 표준방법을 제시하였다. 현재 잘 알려진 투베르쿨린 반응 검사는 이러한 역사적 배경을 가지고 있다.

### 인체를 숙주 삼아 증식

인형 결핵균(*Mycobacterium*

tuberculosis)은 사람에서 결핵(Tuberculosis)을 일으키는 원인균이다. 우형 결핵균(Mycobacterium bovis)은 주로 소에게 결핵을 감염시키지만, 드물게 사람의 척추를 침범하여 골사둥이를 만들기도 하였다. 그러나 우유의 저온소독이 도입된 이래, 현재는 거의 자취를 감추었다.

이밖에 1950년 이후에야 알려진 결핵과 유사한 폐질환을 일으키는 비결핵항산균이 있는데, 이 균은 1980년 이후 후천성 면역결핍증(AIDS) 환자에서 빈발하게 결핵을 유행시키고 있다. 현재 국내에서도 15가지 이상의 균종이 알려져 있으며, 대다수의 균종이 기존 항결핵제에 잘 듣지 않는다.

세균들이 처해 있는 삶은 실로 치열하다. 주위환경에 신속하고 완벽하게 순응하지 않고는 살아갈 수 없다. 때문에 대다수의 세균들은 증식속도가 빠르고 새로운 환경을 자신에게 알맞도록 변화시키거나 생존이 용이한 곳으로 찾아가게끔 운동성을 갖추는데, 이에 비해 결핵균은 서서히 증식하고 유전적으로 쉽게 변하지 않을 뿐더러 운동성도 없고 포자도 생산하지 않는다.

그렇다면 결핵균은 이미 오래 전에 호지부지 사라졌어야 했다. 하지만 현재까지 건재하지 않은가. 사실인즉 우

리가 불리다고 생각했던 조건들이 도리어 결핵균 입장에서는 포유동물에게 완벽한 기생을 가능케 해주는 '안전장치'로 작용한 셈이다. 다른 관점에서 보면, 결핵균이 숙주와의 균형을 급격하게 무너뜨리지 않으면서 숙주의 면역체계를 교란시킬 수 있는 능력인 것이다.

결핵균이 인체에 유입되었을 때 처음 만나게 되는 폐포 대식세포(Alveolar Macrophage)의 공격을 받기는커녕 대식세포 내에서 증식을 반복한다. 균수가 많아지면 대식세포를 파괴한 후, 세포 밖으로 튀어나와 림프계나 혈류를 따라 다른 곳으로 퍼져나가, 숙주가 본격적인 세포면역체계를 가동할 때까지 수주 동안 결핵균의 증식 및 확산은 계속된다. 다시 말해서 결핵균은 숙주의 면역세포 속에서 숙주가 알아차리지 못하게 숨어서 번식할 수도 있고, 수적으로 증가하면 세포 밖으로 나와 더 많은 안식처를 찾아 떠나기도 한다. 사람에서 사람으로 전파가 가능한 결핵균은 인체를 교묘하게 이용하여 균을 저장, 혹은 전달하는 중간 기착지로 삼은 것이다.

#### 항산성 열색성 기생한 도말검사

결핵균은 세균중에서도 큰 편에 속한다. 주로 길이가 2~4um, 폭은 0.2~



그림 □ 공보혁

0.5um로 가늘고 긴 막대모양인데, 드물게는 공 모양으로도 존재한다.

세균을 두 부류로 나누는 기준인 그람 염색에서 결핵균은 그람 양성균, 그람 음성균 어디에도 속하지 않는다. 혹자는 결핵균의 세포벽에 뮤레인 층이 있어 미약하나마 그람 양성에 반응을 한다고 하지만, 그람 염색을 하면 유령처럼 균이 사라져 버리는 것을 볼 수 있다.

그런데 이보다 더 주목해야 할 특징은 결핵균이 특정 염색제에 반응하는 독특한 항산성 염색성을 가진 점이다. 1882년 에를리히(Ehrlich)에 의해 창안

된 항산성 염색법은 지일(Ziehl)과 닐센(Neelsen)이 카르볼-푸크신(carbol-fuchsin) 혼합액을 염색제로 이용하면서 오늘날에도 필수적인 결핵 진단법으로 자리매김할 수 있었다. 따라서 흔히 도말검사에서의 염색법은 지일-닐센법(Ziehl-Neelsen stain)으로 통한다.

도말검사는 검체 내의 결핵균을 고정하고 카르볼-푸크신 혼합액으로 염색, 다시 산성알코올로 탈색하고 현미경으로 확인하는 일련의 과정이다. 결핵균이 항산성을 나타낼 수 있는 주된 까닭은 세포벽의 지방화합물 때문인데, 지방화합물의 탄소수가 많을수록

더 강하게 항산성 염색성을 나타낸다. 반면에 세포벽의 지방에 물리적인 손상이 가해지면, 항산성 염색성을 소실하게 되는 것으로 보아 손상이 없는 완전한 세포벽만이 항산성 염색성을 띤다고 볼 수 있다.

또한 결핵균의 세포벽은 유해한 외부 환경이나 숙주의 방어에 효과적으로 대처하는 데 중추적인 역할을 한다. 세포벽의 내층은 다른 세균류에서도 볼 수 있는 뮤레인 층으로 세포벽의 형태와 견고함을 주관하며, 세포벽의 외층은 복합 고분자화합물로 구성되어 있고 물과 친화력이 없는 소수성이다.

외층의 주요성분은 미콜산(Mycolic acid), 코오드 인자(Cord factor), 왁스-D(Wax-D)와 같은 지방화합물과 펩티도글리칸(Peptidoglycan) 등이다. 이 가운데 세포벽 무게의 50% 이상을 차지하는 미콜산이 가장 중요한 성분으로, 항산성 염색성과 밀접하게 연관되어 있고 숙주의 공격에 가장 강력하게 저항한다.

결핵균이 침입하여 대식세포 내에서 증식할 때 대식세포는 리소좀(Lysosome)이라는 효소를 분비한 후 이들이 융합하여 균을 포획코자 하는데, 이에 맞서 미콜산을 위시한 세포벽의 지방화합물질들은 리소좀을 무력화

시키고 융합을 억제시켜 대식세포를 무용지물로 만들고 만다. 더욱이 세포벽의 지방화합물은 결핵의 발병 또는 독성에 결정적인 열쇠를 쥐고 있어, 결핵균의 기생생활에 가장 큰 공헌을 한다.

앞서 언급했듯이 현재 결핵을 진단하는데 가장 많이 활용되는 방법은 도말 검사이다. 도말검사는 간단하면서도 결과가 신속하게 나와, 결핵이 진행된 환자들을 찾아내는 데 여러모로 편리하다. 그러나 민감도가 낮아 실제로 결핵 환자가 도말검사에서 양성으로 나올 확률은 50%에 불과하며, 도말검사서 양성으로 통보되려면 객담 1ml 당 10,000개 이상의 균이 있어야만 가능하다.

즉 치료 전 도말검사서 양성으로 나왔다면 시급한 치료를 요할 정도로 높은 전염력을 가진다는 뜻이다. 때문에 첫 도말검사서 음성으로 나왔더라도, 몇 차례 더 반복검사를 시행해야만 드러나지 않았던 양성 환자들을 찾아낼 수 있다.

### 결핵균의 발육상의 특징

결핵균은 일반배지에서는 잘 발육하지 않지만 계란, 감자 또는 혈청이 포함된 배지에서 잘 자란다. 또한 발육속도가 매우 느려 가장 좋은 조건에서도 번

식시간이 15~20시간이나 된다. 따라서 배양 후 4~6주에 이르러서야 담황색의 작고 동글동글한 집락들을 육안으로 식별할 수 있다.

번식시간이 긴 이유는 급작스러운 번식보다 숙주와 기생균 간의 섬세한 균형을 오래 유지하여, 숙주가 치유되거나 사멸되기 전에 최대한 균수를 확보하려는 기생균의 속성으로 풀이된다.

결핵균은 절대 호기균(呼氣菌)에 속한다. 생존과 증식에 절대적으로 산소를 필요로 해 배지에 산소공급을 증가시키면 3~10배 이상 균 발육이 왕성해진다. 폐결핵이 항상 환기가 잘되는 폐의 상엽에서 발견되는 이유가 여기에 있다. 폐결핵의 병소가 점점 팽창하여 중심부에 '치-즈' 모양의 괴사가 진행되면, 결국 기관지와 연결이 되어 괴사조직이 빠져나가면서 공동이 형성되는데, 일단 공동이 생기면 산소분압이 높아지고 자연스레 결핵이 급격히 증식된다. 가능컨대 공동 내에는 대략 1억에서 100억 마리의 균이 존재한다고 보면 된다.

### 결핵 이기려면 결핵균 특성 알아야

폐결핵에서 공동의 유무는 매우 중요하다. 공동이 있으면 기관지를 통한 전파의 가능성이 높아 주변으로 결핵병소가 확대되기 쉽고, 타인에 대한 전염력

이 클 뿐더러 균수가 많은 만큼 돌연변이에 의한 약제 내성균의 출현이 빈발해질 수 있다. 약제내성은 자칫 치료 실패로 연결될 소지가 매우 높다는 데 어려움이 있다.

결핵균은 대사활동 없이 오랫동안 생존할 수 있는 능력이 있다. 동물이 겨울잠을 자듯 휴면상태(Dormant state)가 되면 결핵약도 전혀 작용하지 못한다. 이들의 운명은 그대로 남아 있다가 숙주와 함께 사망하거나 면역세포에 의해 소멸되기도 하지만, 일단 치유되었던 폐결핵이 재발하는 것은 어떤 계기로 인해 이들이 다시 대사활동을 가동하면서 증식하기 때문인 것으로 알려져 있다.

결론을 내리자면 성공적인 결핵치료를 위해서는 우선 결핵균의 특성을 잘 이해하여야 한다는 것이다. 결핵균은 절대 호기균으로 산소가 풍부한 곳에 호발하며, 서서히 증식하고 특이한 항산성 염색성을 나타낸다. 휴면상태로 장기간 생존이 가능하며, 유전적으로도 매우 안정되어 있다는 것을 기억해 두자.

그렇다면 결핵균이 최적의 기생생활을 영위할 수 있는 가장 든든한 버팀목은 무엇일까? 두말 할 나위 없이 세포벽의 지방화합물을 꼽을 수 있다. †