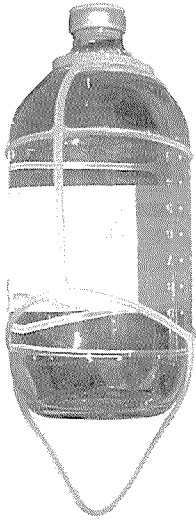


다제내성 결핵은 치료 성공률이 낮을데 그 원인으로 시  
용할 수 있는 항결핵제의 종류와 용량의 수치가 제한되어 있  
고, 약제학적 관점에서 약간의 치료기간으로 인해 약제  
의 흡수율(생체이용률)이 낮기 때문이다. 치료에 실패한  
다제내성 결핵환자들은 약 50%이상만 이차 치료 성공을  
보이는데, 대부분은 2차 치료에 실패하여 3차 치료를 받  
고 있는데, 3차 치료는 2차 치료에 비해 성공률이 50%에

# 다제내성 결핵

(multi-drug resistant tuberculosis)

김모박자식(한국대학교 병원 결핵클리닉)



*다제내성 결핵은 치료 실패의 위험성이 클 뿐 아니라 완치된 후에도 재발의 위험성이 커서 환자뿐만 아니라 환자를 치료하는 의사를 힘들게 한다.*

**결핵** 이 진단되면 다음과 같이 환자를 위로하면서 치료를 시작한다.

“불행히도 당신은 결핵에 걸렸습니다. 그렇지만 다행히 요즈음은 약이 좋아서 표준 약물요법에 따라 항결핵약제들을 6개월 동안 꾸준히 복용하면 대부분 완치가 가능합니다.”

그러나 이 말은 모든 환자에게 똑같이 적용되지 않는다. 항결핵 약제에 내성을 보이는 결핵균에 감염된 환자는 표준 약물요법으로 치료하더라도 치료에 실패할 수 있다. 항결핵 효과가 가장 큰 약제인 아이나와 리팜핀에 동시에 내성을 보이는 결핵균을 다제내성 결핵균이라고 하는데 다제내성 결핵균에 감염되었을 경우 치료실패의 위험성은 더욱 크다. 그러므로 다제내성 결핵을 치료하기 위해서는 표준 약물요법보다 더 많은 숫자의 항결핵약제들을 1년 이상 장기간 복용하여야 한다.

그럼에도 불구하고 다제내성 결핵은 치료 실패의 위험성이 클 뿐 아니라 완치된 후에도 재발의 위험성이 커서 환자뿐만 아니라 환자를 치료하는 의사를 힘들게 한다. 우리나라 전국 254개 보건소에서 집계된 통계를 보면 결핵 환자 가운데 전염으로 다제내성 결핵에 걸린 새 환자, 이른바 ‘초회 다제내성’ 환자가 1994년의 1.6%에서 1999년 2.1%, 2003년 2.4%로 꾸준히 증가하고 있어 다제내성 결핵 문제의 심각성을 보여준다. 그러므로 결핵환자들을 진료하는 의사들을 당혹하게 만드는 치료실패의 가장 큰 원인인 약제내성, 특히 다제내성 결핵의 발생기전과 예방방법을 알아보는 것은 결핵환자들을 진료하는 데 많은 도움이 될 것이다.

---

## 약제내성 결핵의 발생 기전

약제내성이란 감수성 균의 발육을 억제할 수 있는 충분한 농도의 항균제가 있는 환경에서도 증식할 수 있는 균의 능력을 말한다. 결핵균이 항결핵 약제에 내성을 일으키는 기전은 약제의 살균기전에 관여하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 각 약제마다 일정한 비율로 발생한다.

아이나의 경우 결핵균 집단 내에는 약 백만분의 일  $\frac{1}{10^6}$ 의 비율로 아이나의 항결핵 작용기전에 관여하는 유전자에 돌연변이가 발생한 결핵균이 존재한다. 예를 들어 결핵환자의 몸 속에 1억 마리의 결핵균이 있다면 이 중에 아이나에 내성을 보이는 결핵균은 100마리 정도 존재한다고 예측할 수 있다.

그러므로 이 환자를 아이나만으로 치료하면 아이나에 감수성인 99,999,900마리의 결핵균은 죽지만 아이나에 내성인 100마리의 결핵균은 기하급수적으로 증식하여 병을 악화시키고 나중에 객담 검사에서 결핵균이 검출되었을 때 약제감수성 검사를 시행하면 아이나에 내성을 보이게 되는데 이를 획득내성(acquired resistance)이라고 한다.

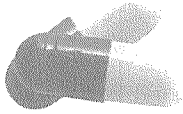
항결핵 약제들은 서로 다른 기전으로 결핵균을 살균하므로 결핵균이 각각의 약제에 대해 내성을 일으키는 돌연변이가 발생할 확률은 서로 다르며 결핵균이 동시에 여러 가지 약제에 내성을 일으킬 확률은 각 약제의 내성률을 곱한 값과 같다.

예를 들어 결핵균이 아이나에 내성을 일으킬 확률은 약 백만분의 일( $\frac{1}{10^6}$ )이고 리팜핀에 내성을 일으킬 확률은 약 1억 분의 일( $\frac{1}{10^8}$ )이다. 그러므로 결핵균이 아이나와 리팜핀에 동시에 내성을 일으킬 확률은 ' $\frac{1}{10^6}$  ( $\frac{1}{10^6} \times \frac{1}{10^8}$ )'이다. 어떤 결핵균이 아이나와 리팜핀에 동시에 내성을 보인다면 이 결핵균은 아이나에 내성을 보이는 돌연변이와 리팜핀에 내성을 보이는 돌연변이가 동시에 발생하였다는 것을 의미한다.

---

## 약제내성 결핵의 예방

결핵환자에서 약제내성균이 검출되었을 때 두 가지 가능성을 생각해볼 수 있다. 첫째는 초회내성(미치료 내성, 1차내성 : primary resistance)으로 항결핵약제 치료 병력이 없는 사람이 약제내성균 배균자를 통해 감염되는 타입으로 내성균에 의한 초감염으로 생각할 수 있다.



둘째는 획득내성(2 차내성 : acquired, secondary resistance)으로 부적절한 약물치료로 내성균이 선택적으로 살아남아 증식하여 발생하는 것으로 임상에서 가장 흔히 관찰되는 약제내성 기전이다. 약제내성 결핵은 1944년 단일 약제로서 스트렙토마이신이 결핵치료에 처음 도입된 직후부터 나타나기 시작하였다.

스트렙토마이신 단독으로 결핵환자에게 투약하였을 때 결핵병변에 있는 결핵균 군(population) 중에서 스트렙토마이신에 감수성인 균들은 모두 죽지만 내성을 보이는 균들은 지속적으로 증식하여(획득내성) 결국 치료실패에 이르렀다.

그러나 1950년대에 들어와서 여러 종류의 항결핵 약제들이 개발됨에 따라 여러 약제의 병합치료(combination chemotherapy)가 가능해 지면서 결핵 병변에서 한 가지 약제에 내성을 일으키는 돌연변이가 생긴 결핵균이 있더라도 다른 약제에 감수성을 보이므로 치료 성공률이 증가하게 되었다.

일반적으로 공동성 폐결핵 병변에는 약 10<sup>8</sup>~9<sup>9</sup>의 결핵균이 있을 것으로 추측되므로 아이나와 리팜핀을 포함하는 4제의 약제를 동시에 투여하면(초치료 표준 약물요법) 약제내성 결핵균이 증식하여 치료 실패할 확률은 매우 낮다. 4제 표준 약물요법으로 치료할 경우 심지어 한 가지 약제에 내성을 보이는 결핵균에 감염되었다 하더라도(primary resistance), 같이 사용하는 다른 약제에 감수성을 보이므로 대부분에서 치료에 성공하게 된다.

치료 초기에는 결핵 환자의 몸 속에는 결핵균의 숫자가 매우 많으므로 확률적으로 각각의 약제에 내성을 보이는 결핵균의 숫자가 많다.

그러므로 처음 2개월의 초기 집중치료기 동안에는 4제의 약제들을 병합 투여함으로써(4HREZ) 약제내성균이 선택적으로 증식하는 것을 최대한 억제하면서 대부분의 결핵균을 살균한다. 그러나

후기 4개월의 유지치료기에는 소수의 결핵균만이 존재하므로 약제내성균이 발생할 확률이 적으므로 초기 집중치료기와 같은 많은 약제들을 동시에 투여할 필요가 없어진다.

미국의 경우 결핵균의 약제내성율이 낮으므로 유지치료기 동안에 아이나와 리팜핀만 복용하도록 권고하고 있다(4HR). 그러나 우리나라의 경우 결핵균의 약제내성률이 높으므로 만약에 한 가지 약제에 내성을 보이는 결핵균에 감염되었다면(초회내성) 유지치료기에 내성을 보이는 약제를 포함하여 두 가지 약제만 복용하면 다른 약제에 대한 내성균이 발생하고 증식하여 치료에 실패할 위험성이 커진다.

그러므로 우리나라에서는 이를 방지하기 위하여 유지치료기 동안에 에탐부톨을 포함하여 3제로 치료하고 있다(4HRE).

---

## 다제내성 결핵에 대한 대책

다제내성 결핵은 치료 성공률이 낮는데 그 원인으로 사용할 수 있는 효과적인 항결핵 약제의 숫자가 제한되어 있고, 약제 부작용이 많고, 장기간의 치료기간으로 인해 환자의 순응도(compliance)가 낮기 때문이다.

치료에 실패한 다제내성 결핵환자는 본인의 고통뿐만 아니라 지속적으로 결핵균을 배출하는 만성배균자가 되어 수많은 사람들에게 다제내성 결핵균을 퍼뜨리는 전염원이 된다. 그러므로 다제내성 결핵의 발생은 결핵퇴치 사업의 가장 큰 장애물이다.

대부분의 약제내성 결핵은 환자가 의사의 지시대로 결핵약제들을 복용하지 않고 조기에 치료를 중단하거나 불규칙하게 복용하여 발생하고(non-compliance : 낮은 순응도), 기타 불충분한 치료기간과 치료 용량, 부적절한 약제선택(치료 실패 시 한 가지 약제씩 추가할 경우) 등이 원인이 되어 발생할 수도 있다.

그러므로 초치료 시 결핵환자 관리를 철저히 하여 약제내성 결핵균의 발생을 원천적으로 차단하는 것이 다제내성 결핵을 예방하는 가장 확실한 방법이다. 또한 만성 배균자들로부터 다제내성 결핵균이 다른 사람에게 전염되는 것을 막기 위해 다제내성 결핵 환자들을 결핵병원 또는 결핵요양원 등에 격리하여 치료하는 것을 고려할 수 있다. †