



# 약제감수성 검사의 해석

글: 박재석(단국대병원 결핵클리닉)

**결핵**은 원칙적으로 약으로 치료하는 질병이다. 결핵환자의 병소에 있는 결핵균들이 항결핵 약제들에 감수성을 보이면 (sensitive) 쉽게 치료되지만 내성을 보일 경우(resistant) 치료에 실패할 위험성이 커진다. 때문에 결핵환자들을 치료할 때 '혹시 이 환자의 결핵 병소에 있는 결핵균들이 지금 사용 중인 항결핵 약제들에 내성을 보이면 어떡하나' 하는 염려를 치료가 끝날 때까지 떨쳐버릴 수 없다.

더군다나 약물치료를 했는데도 방사선 소견이 호전되지 않거나 지속적으로 객담에서 결핵균이 검출될 경우 더욱 더 약제내성 결핵을 의심하게 된다. 이와 같이 약제내성 결핵이 의심되면 배양된 결핵균에 대해 약제감수성 검사(drug sensitivity test)를 의뢰하지만 약제감수성 검사는 결과를 확인하는 데 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 그러므로 약제내성 결핵이 의심될 경우 경험적으로 항결핵약제들을 선택하여 치료하다가 나중에 감수성 검사 결과가 나오면 그 결과에 따라 치료

치방을 변경하게 된다.

약제감수성 검사는 또한 검사 방법상의 문제점 때문에 환자의 결핵 병소에 있는 결핵균들의 약제감수성 양상을 정확히 반영하지 않을 수 있다. 그러므로 경험적 약물치료에 대한 반응과 나중에 확인한 감수성 검사결과가 일치하지 않을 경우 약제감수성 검사 결과를 믿어야 할지 아니면 무시해야 할지 고민에 빠지게 된다. 예를 들면 약물치료에도 불구하고 객담에서 계속 결핵균이 검출되어 약제내성 결핵으로 생각되는데 약제감수성 검사에서 복용하고 있는 약제들에 모두 감수성 소견을 보이거나 치료가 잘 되고 있는데 약제감수성 검사에서 약제내성을 보일 경우 어떻게 해석해야 할지 난감한 경우가 종종 있다. 따라서 약제감수성 검사방법을 알아보고 약제감수성 검사의 문제점들을 이해하는 것은 언제 약제감수성 검사를 의뢰해야 할지를 결정하는 데, 그리고 약제감수성 검사 결과를 해석하는 데 많은 도움이 될 것이다.



## 약제감수성 검사 방법

전통적인 약제감수성 검사는 먼저 객담 결핵균을 1~2개월 동안 배양하여 얻은 결핵균 집락(colony)들을 모아서 새로운 결핵균 부유액(bacterial suspension)을 만들고 이를 항결핵제가 포함된 고체배지에 뿌려서 1~2개월 동안 관찰하면서 결핵균이 자라는지 확인하여 약제감수성 여부를 판정하는 방법으로, 결과과 나오기까지 많은 시간이 소요되는 단점이 있다. 최근 검사 시간을 단축시키기 위해 액체배지를 이용한 방법, 유전자검사(PCR) 방법들이 시도되고 있지만 이들 방법 또한 다른 측면에서 문제점들이 있어 고체배지를 이용한 전통적인 약제감수성 검사를 대체하지 못하고 있는 실정이다.

고체배지를 이용한 약제감수성 검사방법은 대부분 절대농도법(absolute concentration method)과 내성비율법(proportion method)을 이용한다. 정해진 농도의 항결핵약제가 함유 또는 비함유된 배지(절대 농도법에 결핵균을 접종하여 배양하면서 일정한 시간 후에 항결핵 약제가 포함된 배지에서 자란 결핵균 집락의 숫자(약제내성균)와 약제가 포함되지 않은 배지에서 자란 결핵균 집락의 숫자를 세어서 전체 결핵균 집락에 대한 약제내성균 집락의 비율(proportion)(항결핵제가 포함된 배지의 균 집락 숫자 / 항결핵제가 없는 배지의 균 집락 숫자)이 1%를 넘으면 그 약제에 대해 내성이 생겼다고 판정한다. 왜냐하면 내성균주가 결핵 병소의 결핵균 전체 군집(population)의 1%를 넘으면 이미 약제내성균이 많이 증식하였고(결핵균의 돌연변이로 이이나에 내성이 생길

확률은 백만분의 일 정도이다) 그 약을 계속적으로 사용하였을 때 치료 효과를 보장할 수 없기 때문이다.

약제감수성 검사 배지에 접종할 결핵균 균액은 배양검사에서 얻은 결핵균 집락들을 모아서 제조하는데 제조한 균액 속의 결핵균 군집과 환자의 결핵 병소에 있는 결핵균 군집의 약제감수성 양상이 일치한다는 전제조건을 만족시켜야 한다.

예를 들어 환자의 병소에 있는 결핵균 군집에서 아이나에 내성을 보이는 결핵균이 10%라면 제조한 균액 속에 있는 결핵균 군집에도 아이나에 내성을 보이는 결핵균이 10%가 되도록 결핵균 균액을 만드는 것이 가장 바람직하다.

그러나 환자의 결핵 병소에 있는 결핵균들의 약제감수성 양상과 일치하는 결핵균 균액을 만들기 어려운 것이 현실이다. 제조된 결핵균 균액이 환자의 병소에 있는 균들을 최대한 반영하기 위해서 배양검사에서 형성된 균 집락의 모양대로 일정한 비율로 균 집락들을 모아서 접종할 균액을 제조하지만 기술적으로 어려울 뿐만 아니라 약제내성의 정도와 상관없이 배지에서 잘 자라는 결핵균들만 선택적으로 균액에 많이 포함될 수 있다.

예를 들어 환자의 병소에는 약제내성 결핵균이 많지만 배양배지에서 약제내성 결핵균은 잘 자라지 않고 약제감수성 결핵균이 잘 자라서 큰 집락을 형성하면 감수성검사를 위한 균액을 만들 때 감수성인 결핵균들이 주로 선택되어 약제감수성으로 보고될 수 있다. 그러므로 약제감수성 검사 결과가 결핵 병소에 있는 결핵균들의 감수성 양상을 틀리게 보고할 수 있으므로 약제감수성 검사 결과를 무조건 믿지 말고 반드시 임상소견과 관련하여 신중하게 해석해야 한다.



## 피라진아마이드(Pyrazinamide) 내성 검사

다른 항결핵약제들과 달리 피라진아마이드는 고체배지를 이용한 감수성검사로 약제감수성 여부를 판정할 수 없다. 왜냐하면 피라진아마이드는 결핵균의 'pyrazinamidase'에 의하여 활성형으로 되어 항결핵 효과를 나타내는데 이는 산성(pH 5.5) 환경에서만 활성을 보이고 결핵균은 이 정도의 산성 배지에서는 잘 자라지 못하기 때문이다.

그러므로 결핵균의 피라진아마이드 감수성 여부는 pyrazinamidase의 활성도(activity)를 측정하는 간접적인 방법으로 분석한다. 결핵균이 pyrazinamidase 활성이 없으면 피라진아마이드의 활성형이 생성되지 않으므로 피라진아마이드 내성으로 판정한다. 그러나 pyrazinamidase 활성

도 유무에 따른 피라진아미드 감수성 검사는 임상 소견과 맞지 않는 경우, 즉 피라진아미드에 감수성이지만 피라진아미드를 계속 복용함에도 결핵균 음전에 실패하는 경우가 많으므로 임상 소견과 함께 신중하게 해석해야 한다.



## 언제 약제감수성 검사를 의뢰하는가?

초치료 결핵을 4제 표준요법으로 치료할 경우 한 가지 약제에 내성을 보이더라도 치료에 실패하는 경우가 드물다. 따라서 초치료 환자에서 결핵균이 배양되었을 때 일률적으로 약제감수성 검사를 시행하지는 않는다. 그러나 다제내성 결핵이 만연한 지역, 병원, 형무소 등이나 노숙자, 재발 치료처럼 약제내성의 위험성이 큰 환자군에서는 치료 시작시 결핵균이 배양되었을 때 약제 감수성 검사를 시행하는 것이 좋다.

항결핵 약물치료에도 불구하고 지속적으로 객담에서 결핵균이 검출될 경우(치료실패) 반드시 배양된 결핵균에 대해 약제감수성 검사를 시행하고 감수성검사 결과를 참고하여 처방을 변경하여야 한다.



## 약제감수성 검사 결과의 해석

약제감수성 검사에서 다제내성으로 보고되었을 경우 약제감수성 검사를 위해 의뢰된 균이 결핵균인지 아니면 비결핵항산균인지부터 확인하여야 한다. 왜냐하면 비결핵항산균은 육안으로 결핵균과 구별이 되지 않으며 대부분의 항결핵 약제에 내성을 보이기 때문이다.

약제내성을 보이는 균이 결핵균일 경우 환자의 임상 소견과 관련하여 신중하게 약제내성 양상을 해석하여야 한다. 왜냐하면 약제감수성 검사는 앞에서 언급하였듯이 방법상의 문제점 때문에 결핵 병소에 있는 결핵균들의 약제감수성 양상을 제대로 반영하지 않을 수 있으며, 약제감수성 검사가 적절하게 이루어졌다 하더라도 검사 결과가 임상 반응과 일치하지 않는 경우가 종종 있기 때문이다. 예를 들어 공동성 병변과 같이 섬유화가 심하게 진행하여 결핵균이 증식하는 병변(cavity)으로 혈액순환이 나빠서 충분한 농도의 항결핵약제가 도달하지 못할 경우 객담에서 얻은 결핵균이 감수성으로 보이는 약제를 복용하더라도 객담에서 결핵균이 지속적으로 나올 수 있다. †