

IV. 감염성세균의 내성발현기전

서울대학교 치과대학 치과약리학교실

김 관 식

지난 40여년간의 효과적이며 안전한 항균약물의 개발은 치료학분야의 많은 발전을 가져 왔으며 근대적인 화학요법으로 감염성질환의 이환율과 사망율은 현격히 감소되어 왔다.

그러나 현재 이같은 화학요법에 의한 효과적인 치료는 항균약물에 대해 저항성을 나타내는 세균들의 출현으로 인하여 많은 어려움을 받고 있다.

1907년 Paul Ehrlich가 trypanosomiasis의 치료목적으로 이용된 arsenic compound에 대한 내균성발현을 보고한 이래 현재 쓰이고 있는 대다수의 항균약물에 대해 내성을 가지고있는 세균들이 출현하고 있으며 광범위한 내성균의 출현은 오늘날 감염성질환의 성공적인 치료에 가장 큰 장애요인으로 여겨지고 있다.

세균의 내성발현기전에 관하여 초기에는 내성균의 발현이 유전인자의 변이없이 주로 항균물질에 대한 적응(phenotypic adaptation)에 기인한다는 주장과 이와는 달리 항균물질에 감수성을 보이는 많은 세균들 중에는 극히 적은 유전적 변이에 의해 저항성을 갖고 있는 세균들이 존재하며 항균물질의 작용에 의해 대부분의 감수성세균은 억제되고 내성균들의 증식으로 인한 도태과정(selection process)으로 새로운 내성세균의 집단이 나타난다는 소위 mutation-selection theory 등 유전적 요소와 내성발현의 관련성에 관하여 상반된 주장이 제시된 바 있으나 최근 많은 세균유전학의 진보로 세균의 내성발현에는 유전학적 요인이 중요한 역할을 하며 유전변이에 의한 세균의 생화학적 대사의 변화로 항균약물에 대해 저항성을 나타내는 것으로 밝혀지고 있으며 내성균출현에 중요한 도태과정에 대해 가장 큰 영향을 미치는 것은 항균물질인 것으로 알려져 있다.

내성발현에 관여하는 유전적 변이의 본태

1) 돌연변이(Spontaneous mutation)

돌연변이는 자연상태하에서 매우 낮은 빈도($1 \text{ gene mutation}/10^5 \sim 10^7 \text{ cells/cell division}$)로 나타나나 수많은 종류의 세포들로 구성된 세균집단의 경우 돌연변이가 일어날 수 있는 확률은 매우 높아지며 따라서 돌연변이에 대해 감수성세균이 내성균으로 전환될 수 있는 가능성은 매우 며 실지 여러차례의 균주계대시 항균약물이 존재하지 않음에도 불구하고 특정 항균약물에 대한 내성을 갖는 세균들이 나타남을 관찰할 수 있다.

돌연변이에 의한 내성은 때로는 한개의 유전좌위(single locus)에서의 변이로 발현되는 경우도 있으나 대부분은 여러 유전좌위(multiple loci)에서의 여러차례의 독립적인 변이가 계속적으로 일어나 발

현된다.

이경우 내성균의 발현은 장기적이며 지속적인 항균물질에의 노출로써만 나타난다. 돌연변이에 의한 내성발현 및 항균물질에 의한 도태과정은 내성균출현에 충분한 근거를 제시하여 주나 세균은 또한 형질전환(transformation), 형질도입(transduction), 접합(conjugation)에 의해 내성발현에 관여하는 유전인자를 포함한 여러 유전물질을 후천적으로 획득할 수 있으므로 임상적인 면에서의 내성균출현에는 극히 부분적으로 기여하는 것으로 여겨지고 있다.

2) 형질전환(Transformation)

세균의 유전정보는 environment에 존재하는 DNA로 부터 후천적으로 획득될 수 있으며 이같은 유전정보의 전이과정(transfer)을 형질전환이라고 한다.

Pneumococci를 이용한 실험에서 내성균으로부터

추출된 DNA를 배양액에 첨가하면 항균약물에 대한 저항성이 감수성세균으로 전이됨을 관찰할 수 있으며 같은 현상이 생체에서도 나타날 수 있다. 그러나 형질전환(transformation)에 의한 후천적 내성획득을 위하여는 내성균의 용해로 인한 DNA의 유리과정을 필요로 하게되어 이같은 전이방법에 의한 내성획득은 비교적 효율성이 낮으며 따라서 임상적인 면에서의 내성균발현에는 크게 관여하지 못하는 것으로 생각되고 있다.

3) 형질도입(Transduction)

세균의 유전정보가 bacteriophage에 의해 다른 세균으로 전이되는 현상을 형질도입이라 하며 형질도입(transduction)은 Gram양성 및 음성세균에서 모두 관찰할 수 있다.

Temperate bacteriophage는 세균의 염색체에 삽입(insertion)되어 세균의 증식에 따라 세균DNA와 함께 복제되다가 자발적으로 또는 자외선, 특정화합물 등에 의하여 활발한 phage DNA의 복제가 일어나며 그결과 세균은 용해된다.

Phage DNA의 활발한 복제가 일어나기 전에 세균의 염색체에 삽입(insertion)되어 있던 phage DNA는 세균염색체에서 떨어져 나오며 이과정에서 근접부위에 존재하는 세균의 염색체일부가 phage DNA에 내포되어 떨어져 나와 phage DNA의 일부로써 같이 복제된다.

그결과 많은 bacteriophage전사체에는 세균의 유전정보가 존재하게 되며 bacteriophage의 세균유전정보가 항균약물에 대한 내성결정인자(drug resistance determinants)인 경우 세균의 용해로 내성결정인자를 갖고 있는 많은 bacteriophage particle이 유리되며 이들 bacteriophage에 의해 세균의 내성결정인자는 감수성 세균으로 전이된다.

감수성세균내로 injection된 bacteriophage는 genome의 일부가 세균의 내성결정인자와 대치되었으므로 defective phage가 되며 따라서 용균작용은 나타나지 못하게 되며 항균약물에 대한 내성만을 감수성세균에 전이시키게 된다.

세균의 유전자는 염색체에만 존재하는 것이 아니라 염색체와는 독립적인 유전기능을 갖고 있는 구형의 double-stranded DNA 즉 plasmid로도 존재한다.

세균은 여러종류의 plasmid를 가지고 있으며 이중 R plasmid는 항균약물에 대한 내성발현에 중요한 역할을 한다.

항균약물에 대한 내성은 chromosomal gene에 의해서 나타날 수도 있으나 chromosomal gene에 의한 내성은 현재 nalidixic acid와 nitrofuran등 극히 일부분의 약물에 대한 내성발현시 관여하며 대부분의 경우 R plasmid에 존재하는 resistant gene에 의해 나타나는 것으로 밝혀지고 있다.

이러한 R plasmid의 내성발현에 관련된 유전정보도 또한 bacteriophage에 의한 형질도입(transduction)으로 감수성세균으로 전이될 수 있다.

R plasmid는 Gram양성균 및 음성균에 모두 존재하나 Gram양성균의 R plasmid는 Gram음성균과 달리 접합능력이 없는 것(non-conjugative)으로 알려져 있으며 형질도입에 의한 후천적 내성획득은 staphylococci와 streptococci와 같은 Gram양성균의 내성발현에 중요한 역할을 한다.

4) 접합(Conjugation)

세균의 후천적 내성발현에 중요한 역할을 하는 R plasmid는 Gram음성균의 경우 접합능력을 갖고 있어 접합은 Gram음성균의 내성확산에 크게 기여한다.

Gram음성균의 conjugative R plasmid는 resistance transfer factor(RTF)와 resistance determinants로 구성되어 있으며(그림 1) 이들은 분리된 상태로 존재하기도 하나 대부분 연관되어 있으며 RTF는 접합과정을 조절하는 기능을 가지고 있으며 resistance determinants는 일반적으로 3 가지 또는 그 이상의 항균약물에 대한 내성발현에 필요한 유전정보를 가지고 있다.

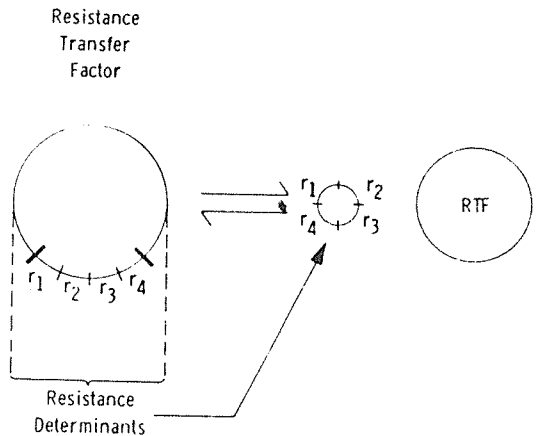


그림 1. R plasmid의 모식도

Conjugative R plasmid를 갖고 있는 세균(R⁺)은 sex pili를 형성할 수 있으며 R⁺세균이 감수성세균

(R⁻)와 공존할 경우 sex pili에 의해 R⁺세균과 R⁻세균간의 접합이 이루어지며 R⁺세균의 R plasmid로부터 복제된 single stranded R plasmid가 sex pili를 통하여 R⁻세균으로 전이된 후 duplex를 형성하여 감수성세균은 내성균으로 전환되게 된다 (그림 2). 접합에 의한 후천적 내성의 확산은 동종의 세균간에서만 이루어지는 것이 아니라 이종의 세균 또는 다른 속 (genera)의 세균간에서도 일어날 수 있어 Gram음성균의 내발성균의 발현에 크게 기여한다.

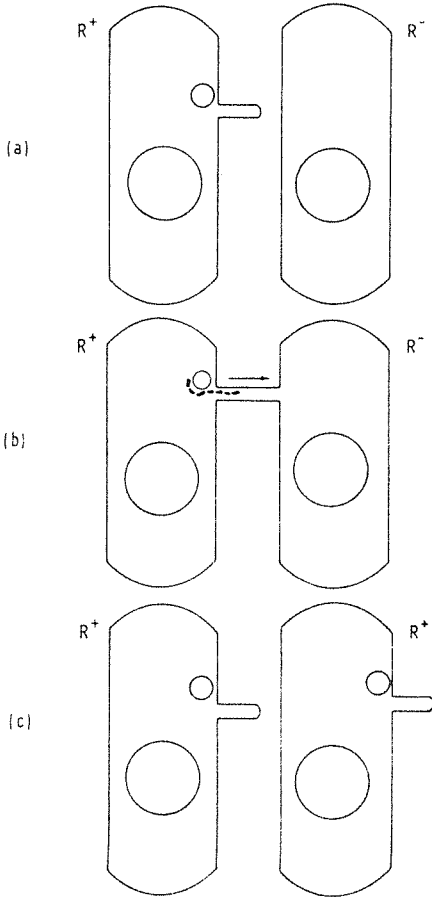


그림 2. 접합과정 (conjugation process) 및 R plasmid의 전이

항균약물에 대한 내성발현의 생화학적 기전

돌연변이 또는 형질전환 (transformation), 형질도입 (transduction), 접합 (conjugation)에 의해 획득된 내성발현에 관련된 유전정보는 다음과 같은 생화학적 반응을 유도하므로써 항균약물에 대한 저항성을 나타내게 한다.

1) 항균약물 대사효소의 합성

(a) Penicillin, Cephalosporin에 대한 내성 β -lactam antibiotics인 penicillin과 cephalosporin은 세균의 β -lactamase에 의해 가수분해되어 항균작용에 필수적인 β -lactam ring의 opening이 초래되며 각기 penicilloic acid와 cephalosporinic acid로 분해된다 (그림 3).

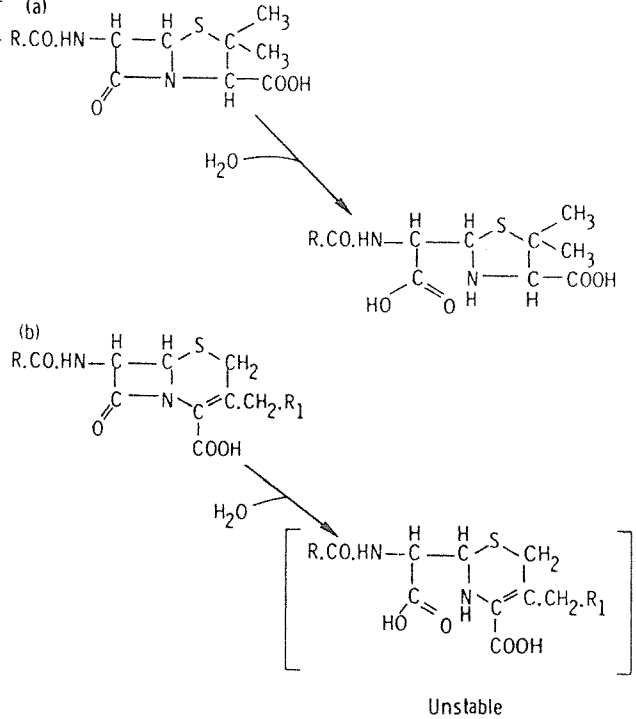


그림 3. β -lactamase에 의한 penicillin (a)과 cephalosporin (b)의 β -lactam ring의 opening.

β -lactamase는 많은 Gram양성균 및 음성균들에 의해 합성되며 staphylococci등의 Gram양성균의 경우 plasmid에 존재하는 resistant gene에 의해 합성되며 Gram음성균은 chromosomal gene 또는 plasmid에 의해 합성되나 penicillin에 대한 내성발현시 chromosomal gene은 관여하지 않는 것으로 밝혀지고 있다.

합성된 Gram양성균의 β -lactamase는 주로 세포외로 유리되며 Gram음성균은 periplasmic sacce에 축적된다. 따라서 β -lactamase를 합성하는 Gram양성균에 의한 감염질환은 side chain에 많은 치환기를 갖고 있어 β -lactamase와의 친화성이 낮아 잘 파괴되지 않는 methicillin이나 cloxacillin등이 이용될 수 있으나 Gram음성균의 경우 효과적인 항균효과를 기대할 수 없다.

이는 methicillin이 Gram음성균의 β -lactamase에

의해 파괴되지는 않으나 세균의 outer envelope 을
투과하지 못하기 때문이며 이러한 경우 cefuroxi-
me, cefoxitin등이 유용하게 사용될 수 있다.

(b) Chloramphenicol에 대한 내성

chloramphenicol에 대한 내성은 plasmid에 의해
합성된 acetyltransferase의 작용으로 Gram 양성균
과 음성균 모두에서 관찰된다.

chloramphenicol acetyltransferase는 chloramphenicol+acetyl Co-A → 3-acetoxychloramphenicol +
Co-A의 반응을 야기시켜 항균작용을 나타내지 못
하는 대사산물로 전환시킨다. (그림 4)

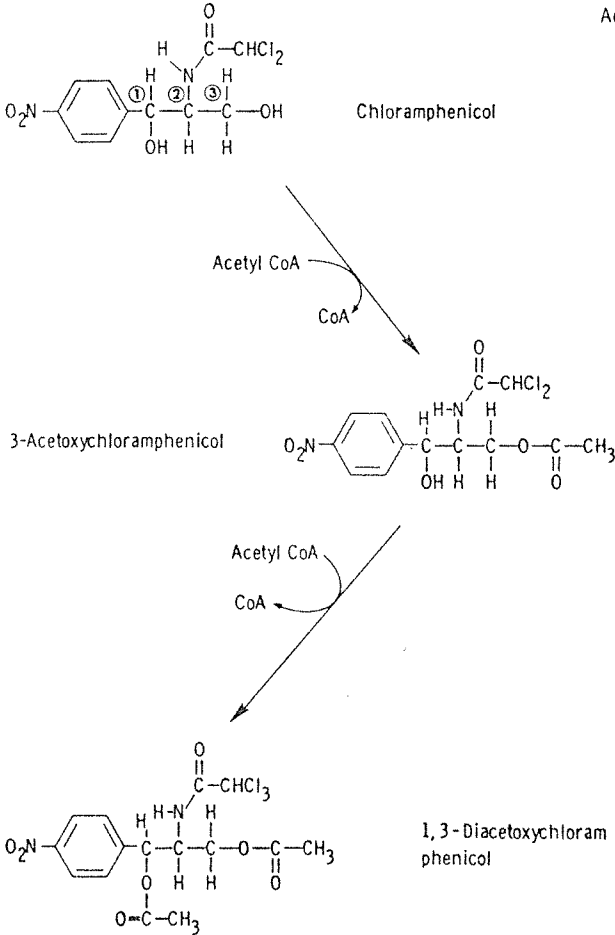


그림 4. chloramphenicol acetyltransferase의 작용

(c) Aminoglycosides에 대한 내성

Streptomycin, kanamycin, gentamicin, amikacin,
spectinomycin등 aminoglycosides는 내성균의 O-phos-
photransferase, O-nucleotidyl transferase, N-
acetyltransferase에 의해 phosphorylation, adenyl-

lation 또는 acetylation되며 이같이 변형된 aminogly-
cosides는 작용부위인 ribosome에 대해 영향을 미
치지 못하게 되므로 항균작용은 소실된다(그림 5).
이를 효소들도 plasmid에 의해 합성된다.

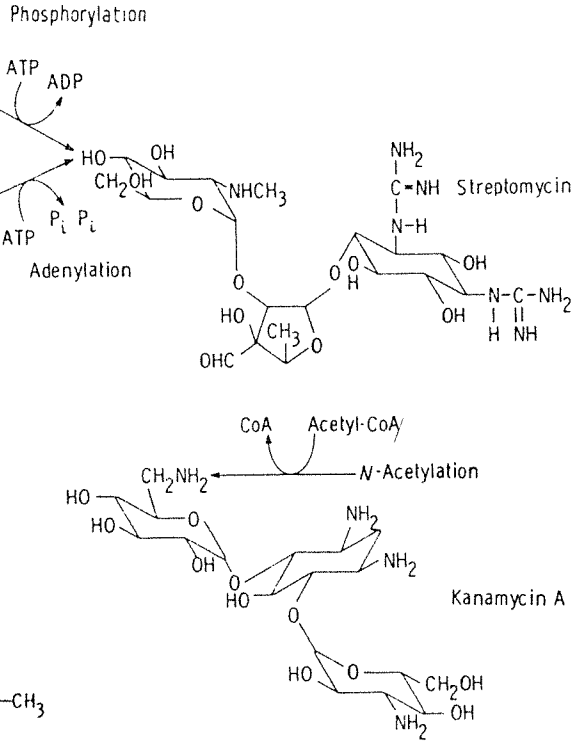


그림 5. Aminoglycosides의 phosphorylation, adenyl-
ation 및 acetylation.

2) 항균약품작용부위의 변형

(a) Erythromycin과 lincomycin에 대한 내성

Plasmid에 의해 합성된 ribosomal RNA methylase-
는 50S ribosomal subunit의 23S RNA에 존재하
는 2개의 adenine residue를 methylation시켜 ery-
thromycin과 lincomycin 또는 clindamycin이 그 작용
부위인 23S RNA에 결합할 수 없게 하며 따라서
이들 약물들의 항균효과는 나타나지 않게 된다.

(b) Rifamycin에 대한 내성

Rifamycin 내성균에서는 변형된 DNA-dependent
RNA polymerase를 발견할 수 있으며 변형된 poly-
merase는 rifamycin과 결합능력을 소실하게되어 저
항성이 나타난다.

이같은 rifamycin에 대한 내성은 chromosomal
mutation에 기인하는 것으로 밝혀지고 있다.

3) 항균약품의 투과성저하

(a) Tetracyclines에 대한 내성

Tetracyclines에 대한 감수성세균은 active transport로 tetracyclines를 세균내로 운반, 축적시키나 내성균은 tetracyclines의 세균내 축적을 억제시키며 이같은 투과성저하는 plasmid에 의해 나타나나 그 정확한 생화학적 기전은 아직 규명되지 않고 있다.

(b) Aminoglycosides에 대한 내성

Aminoglycosides는 내성균의 plasmid에 의해 합성된 효소들의 작용으로 phosphorylation, adenylation, acetylation되어 항균작용이 소실될 뿐 아니라 이같은 변형된 aminoglycosides는 세균내로의 급속한 이동에 필요한 polyamine transport system의 induction기능도 소실되어 세균내로의 투과성이 억제되어 aminoglycosides의 변형은 내성발현에 복합적인 요인으로 작용한다.

4) Enzyme substitution

(a) Sulfonamide 및 trimethoprim에 대한 내성

Sulfonamide는 dihydrofolate 합성에 필요한 dihydropteroate synthetase를 억제시켜 항균 작용을 나타낸다.

Dihydropteroate synthetase는 chromosomal gene 또는 plasmid 모두에 의해서 합성되나 chromosomal gene에 의한 dihydropteroate synthetase는 sulfonamide에 의해 예민하게 억제된다.

반면 plasmid에 의해 합성된 경우 chromosomal gene에 의한 경우보다 10000정도의 극히 적은 억제 효과가 sulfonamide에 의해 나타난다. 따라서 R-plasmid에 의한 dihydropteroate synthetase 합성은 sulfonamide에 대한 저항능력을 나타내게 한다.

Folate metabolism에 관여하는 dihydrofolate reductase를 억제시키는 trimethoprim에 대한 내성도 plasmid에 의해 합성되는 trimethoprim에 저항성을 갖는 dihydrofolate reductase의 합성에 의해 나타내게 된다.

이상의 여러 생화학적 기전에 의해 발현되는 항균약물에 대한 내성은 mutation-selection에 의해 야기되며 형질전환(transformation), 형질도입(transduction), 접합(conjugation)의 방법으로 쉽게 감수성세균으로 전이될 수 있으며 이중 형질도입(transduction)과 접합(conjugation)은 임상적인 면에서 내성균의 출현에 중요한 역할을 하며 또한 불필요한 항생물질의 과다한 사용은 도태과정을 통하여 내성균발현에 중요한 인자로 작용한다. 따라서 오늘날 문제가 되고 있는 내성균과 이에 의한 감염질환을 효율적으로 제어하기 위하여는 내성균에 대해 효과적인 새로운 약물의 개발도 필요하나 내성균의 만연만을 촉진시켜주는 항균약물의 남용 또는 오용을 극소화하는 것이 더욱 바람직하다고 할수 있다.

(p. 273의 계속)

뼈도 나무와 같이 결(grain)이 있기때문에 이를 잘알아 주의하여야 한다.

㉔㉕ 결의 방향이 협, 설측 모두 전후방으로 되어 있으므로 제2 대구치 후방에서 vertical stop-cut를 하여 제2 대구치 협측 치조골의 손상을 막아야 한다. ㉖ chisel의 bevel이 하방으로 향하도록 하고 끌에 직각으로 대고 상, 하순 및 협부의 손상이 없도록 유의한다.

능숙한 술자에 있어서 chisel은 가장 빠르고 깨끗하게 끌을 제거할 수 있는 방법이나 최근에는 bur가 많이 사용되고 있다. 특히 노인환자의 경우에는 끌의 결(grain)이 뚜렷하지 못하여 대리석조각과 같이 떨어져 나오는 경우도 있고 malleting시 충격으로 불쾌한 느낌을 갖게 되기도 하므로 bur가 자주 이용된다. bur을 사용시는 조직이 과열되지 않도록 유의하여 그림 2에서와 같은 vulcanite bur

나 그림 3에서와 같은 "postage-stamp" method가 이용된다.

#3 round bur을 사용하여 구멍을 뚫은 후 이를 연결시켜 끌을 제거한다.

bur을 사용시 냉각을 위하여 물을 뿌리는 때 이때 보조자가 주의해야할 점은 ① 술자의 시야를 막아서는 안되며, ② 너무 bur가까이에 대어서도 안된다. ③ sucker tip을 끌위에 놓아 흡입시의 소리를 줄이며 인접 연조직에 의해 sucker가 막히지 않도록 한다. 또한 sucker를 retractor로 사용해서는 안되며, 수술부위에서 경조직 조각을 제거하기 위하여 사용해서도 안된다.

끌의 제거를 위하여 cutting forceps 즉 rongeurs로 쓰이는데(그림 5) 이는 날카롭게 들출된 끌의 제거나 공동의 배형성(saucerization)시 얇은 치밀 끌을 제거할때 편리하다.