

분자생물학적인 측면에서 본 결핵균의 약제내성

박 영 길

결핵연구원 분자생물과

1. 결핵균의 약제내성의 의미

전지전능(全知全能)한 신(神)이 존재한다면 그 분은 아마도 장난을 좋아하시는 것 같다. 왜냐하면 인간이 편안하게 살도록 그냥 두지 않기 때문이다. 예를 들면, 결핵에 있어서 결핵균은 인간에게 침투하여 인간의 내부에서 살아야 하고, 인간은 이 결핵균을 제거해야 하는 피할 수 없는 한판 싸움이 마련되어 있다.

인간은 결핵균을 제거하기 위해 약(藥)을 개발하였다. 약을 투여하므로써 결핵균을 못살게 만든다.

그러나 그렇다고 은근과 끈기를 자랑하는 결핵균도 쉽게 물러서지 않는다. 결핵균에게는 이 험난한 환경에서 살아남아야 하는 새로운 목표가 생겼다. 그들은 결핵균 집단내에서 이 환경을 헤쳐나갈 수 있는 특수체질을 지닌 결핵균을 선발하여 번식시킨다.

따라서 특수체질을 가진 결핵균이 없

는 결핵균 집단은 약이 있는 환경에서는 불쌍하지만 모두 죽어야 하는 운명인 것이다. 즉 환경(약)을 극복하지 못하는 결핵균은 죽을 수 밖에 없으며 이 균을 감수성 균이라고 하고, 환경(약)을 극복할 수 있는 특수체질의 결핵균은 살아남으며 이 균을 내성균이라고 한다.

임상적으로 약제내성의 의미는 균의 발육을 억제 시킬 수 있는 약제농도에서 균이 생존, 증식할 수 있는 일시적 또는 영속적인 균의 능력이다.

역학적으로는 결핵균의 약제내성은 일차내성, 획득내성, 초회내성 등으로 구분하고 있다.

일차내성이란 치료력이 전혀 없는 환자로 부터 발견된 내성균으로서 이는 환자가 불행하게도 내성균에 의해 감염되었기 때문에 발생한다. 획득내성은 환자가 처음에는 약제에 감수성인 균을 가졌으나 의사의 부적절한 처방이나 환자 자신의 불규칙적인 복약으로 인해 내성균

이 발생된 경우이다. 또한 환자가 과거 치료력을 모르거나 숨겨서 일차내성인 것으로 잘못 분류된 숨겨진 획득내성과 일차내성을 합쳐 초회내성으로 분류하기도 한다. 사실 진정한 의미의 일차내성을 확인하기란 용이하지 않기 때문에 역학적으로는 일차내성보다 초회내성이란 용어를 사용하는 것이 더 적합하다.

2 약제내성 결핵균은 어떻게 발생하는가?

특수체질을 가진 약제내성 결핵균은 어떻게 발생하는지 궁금하지 않을 수 없다.

환경(약)을 극복하지 못하는
결핵균은 죽을 수 밖에 없으며
이 균을 감수성 균이라고 하고,
환경(약)을 극복할 수 있는
특수체질의 결핵균은 살아
남으며 이 균을
내성균이라고 한다.

그러나 안타깝게도 결핵균의 그 신비로운 내성기전은 아직도 베일이 완전히 벗겨지지 않았다. 결핵균의 내성기전에

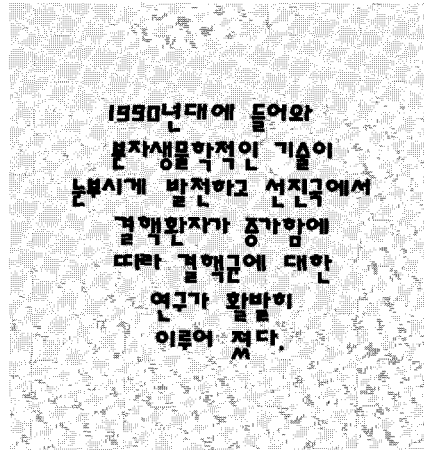
▼ 약제내성 검사장면



대한 여러가지 학설이 있는데 즉 항결핵제가 작용하는 부위에 변화를 일으켜 작용할 수 없도록 하거나, 세포막 또는 세포벽에 변화를 주어 약제가 침투할 수 없도록 하거나 약제를 변형시키는 효소를 만들거나 약제가 작용하도록 도와주는 효소를 만들지 않게 하는 등 여러가지 작용으로 인해 내성균이 발생하는 것으로 설명하고 있다.

1990년대에 들어서 분자생물학적인 기술이 눈부시게 발전하고 선진국에서 결핵환자가 증가함에 따라 결핵균에 대한 연구가 활발히 이루어 졌다.

그 결과로 결핵균에서도 생명의 마술사인 유전자 수준에서 그 정체가 서서히 드러나고 있다. 이러한 과정에 항결핵제



와 관련된 유전자들도 속속 밝혀져 항결핵제 내성 기전을 밝히는데 있어서 획기



적인 발전이 이루어지고 있다. 리팜피신, 아이나, 스트렙토마이신, 퀴놀론계 약제와 관련된 유전자들이 밝혀졌는데 그중에서도 *rpoB*라고 이름 붙인 유전자는 리팜피신 내성과 밀접한 관련이 있는 것으로 확신하고 있는 상태이다.

리팜피신은 결핵균내로 빠르게 침투하는 특성이 있어 탁월한 항결핵제로 작용하는 약제로서 현재 결핵치료에 필수적으로 사용하고 있는 실정이다. 리팜피신의 약리작용은 DNA dependent RNA polymerase(DNA에 붙어서 단백질 합성에 필요한 RNA를 합성함)라는 효소의 구성 성분 중의 하나인 beta subunit에 붙어 RNA합성을 중지시켜 결핵균을 죽이는 것이다.

그런데 1993년 Telent이라는 사람이 beta subunit을 만드는데 필요한 유전자를 밝혀냈는데 이것이 바로 *rpoB*유전자

인 것이다.

결핵균을 포함한 모든 생물은 유전자라는 것을 갖고 있는데 이는 생물의 생존에 필요한 단백질을 만들어내기 위한 필수적인 물질로서 A.G.C.T라는 네종류의 염기로 구성되어 있다. 정상적인 유전자는 이 염기들이 정해진 숫자만큼 정해진 순서로 이루어져 있다. 그런데 유전자내에서 염기의 순서나 숫자가 단 한개라도 바뀌어지면 이를 돌연변이라고 부른다.

지금까지의 연구 결과로 보면 리팜피신 내성인 결핵균은 95% 이상이 *rpoB* 유전자내에 돌연변이가 발생돼 있었다. 이것으로 보아 *rpoB* 유전자내 돌연변이는 이 유전자에 의해 만들어지는 RNA polymerase의 구조를 변형 시키며, 변형된 구조에는 리팜피신이 작용할 수 없을 것이며 따라서 돌연변이를 갖는 결핵균은 약제가 있는 환경에서도 살아남는 것으로 추정된다. 이에 대한 확실한 증거는 RNA polymerase의 3차원적 구조가 밝혀지면 좀더 잘 알 수 있을 것이다.

그러면 유전자의 돌연변이는 어떻게 발생되는가.

결핵균 스스로가 약제가 있는 환경에서 살아남기 위해서 돌연변이를 일으킬 수 있을까? 이에대한 연구가 부족하여 아직 밝혀져 있지 않다. 다만 결핵균 $10^8 - 10^9$ 개 중에서 1개의 빈도로 여러가지 유전자에 대한 돌연변이가 발생된 균이 발견되었다.

마치 신(神)께서 장난하신 것처럼. †

