

리파부틴(rifabutin)과 리파펜틴(rifapentine)

근래 조형균 (*Mycobacterium avium* complex : MAC)에 의한 항산균증과 일부 약제내성 결핵의 치료제로 알려지고 있는 리파부틴 (rifabutin, RBT), 간헐 치료제로써 연구가 되고있는 리파펜틴 (rifapentine, RPT)에 대하여, 결핵환자와 치료 처방을 결정하는 의사들의 정확한 이해를 돕기 위해 이 약제들에 대한 간단한 소개를 하고자 한다.

일반적으로 RBT과 RPT 약제는, 결핵균에 대해서는 항균작용이 리파피신 (rifampicin, RFP)에 못지 않게 뛰어나며 그밖에 약제내성 발현기전, 부작용의 빈도나 정도등이 비슷하다.

그러나 인형결핵균에 의한 폐결핵에 대하여 RFP의 효과가 워낙 뛰어나고 RBT의 약값이 비싸기 때문에 현재로서는 RFP을 RBT으로 대체해서 쓸 이유가 없다.

전세계적으로 RFP이 초치료약제로 쓰이고 있고 그 성적이 탁월하다. 다만 RPT의 혈중 반감기가 길고 조직에서도 고농도로 유지가 가능하여 RFP 약제보다는 간헐적인 치료 방법과 예방화학요법에 이용할 수 있을 것으로 관심이 되

고 있다.

1. Rifamycins

1950년대에 이탈리아의 Lepetit 연구소에서는 rifamycins이라고 부르는 새로운 종류의 항생제를 발견하였는데, 초기 화합물 중의 하나인 rifamycin B는 *Streptomyces mediterranei*균에 의해서 생성되는 자연발생 항생물질이다.

이 rifamycin B 화합물에 여러 화학적인 처리를 거쳐서 합성해 낸 항생제가 바로 리파피신 (RFP)이며 화학명은 3-4-(4-methylpiperazynyl)-iminomethylidene)-rifamycin SV로 1965년도에 최초로 합성되었다. RFP은 이미 결핵치료에서 너무나 잘 알려진 약제이기 때문에 설명을 생략하기로 한다.

한편 RBT과 RPT 이 두가지 항생제의 원형 약제도 rifamycins이다. RBT은 spiro-piperidyl-rifamycin에 속하는 rifamycin S의 반합성 유도체이고 RPT는 cyclopentyl-rifamycin 유도체이다.

2 Rifabutin (ansamycin, LM427, RBT)

1981년에 새로운 rifamycins 유도체인 RBT이 시험관내에서 비결핵항산균의 일종인 조형균(*Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. avium* complex 또는 MAC)에 효과가 있다는 것이 밝혀졌고, 또한 이 시기에 후천성면역결핍증(AIDS)이 나타나면서 이들에게 기회감염으로 인한 파종성(disseminated) MAC 질환이 급격히 발생하자 미처 임상시험을 거치기도 전에 환자에게 대한 동정심으로 이 약이 사용되기 시작하였다.

그후 1983년 가을에 미국의 질병관리센터에서는 RBT에 대한 안전성과 효율에 대한 자료를 수집하고 분석하여, 최종적으로 AIDS환자의 파종성 MAC 질환이외에 생명을 위협할 정도의 마이코박테리움증을 앓고 있는 경우에는 질병관리센터의 프로토콜에 따라 RBT을 사용할 수 있도록 지침을 결정하였다.

여기에는 (1) AIDS는 없더라도 면역이 저하된 환자에서의 파종성 MAC, (2) 기존의 치료에 반응을 보이지 않는 MAC 환자, 그리고 (3) RFP에는 내성이나 RBT에는 감수성을 보이는 다제내성 결핵이 포함되어 있다. 최근에는 면역결핍환자에서의 MAC 질환의 예방화학요법제로써도 승인을 받았다.

그러나 RFP에 내성을 가진 결핵 균주들이 RBT 약제에 감수성을 보이는 정도는 매우 다양하여 약 30% 정도에서만 감수성을 보이고 있는 것으로 밝혀져 있다. 다시 말하여, 모든 RFP 내성균에 RBT 약제가 효과가 있는 것이 아니다. 우리나라에서 검출되는 RFP 내성균주들

에 대한 RBT 약제 감수성 검사 성적이 아직 나와 있지 않기 때문에 그대로 적용시키기에는 무리가 있다.

또한 RFP과 마찬가지로 RBT도 반드시 결핵환자 치료시에는 감수성을 보이는 다른 결핵 약제들과 함께 병합치료를 해야만 하며, 만약에 같이 사용할 감수성 약제가 없다면 역시 결핵치료는 불가능하다.

즉 RBT 약제가 여러 약제에 대해서 내성(다제내성 결핵: 최소한 INH와 RFP 약제에 내성을 가진 경우를 의미함)을 획득한 환자를 모두 치유할 수 있는 약제로 해석해서는 안된다.

요약하면, 저농도에서 RFP에 내성을 보이는 일부 결핵균에 대해서는 RBT 약제가 감수성을 나타낼 수도 있다. 그러나 임상적으로 RFP 내성 결핵균에 대한 RBT의 치료효율은 명확하게 정립되어 있지가 않은 상태이다.

보통 1일 용량은 300~450mg이며 1일 1회 경구 복용한다.

이 약제의 부작용은 용량과 관련되어 RFP에 비해서 백혈구감소증(leukopenia)이 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다. 그외에 포도막염(uveitis, 심한 경우에는 감염성내안구염과 흡사해진다), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 발진, 구역, 고창(鼓脹, flatulence), 혈청 aminotransferase 상승, 근염 등이 보고되어 있다.

한편, 미국과는 달리 우리나라에서 발견되는 MAC는 주로 과거에 결핵 등을

않고 난후에 군서(colonization)하여 분리 배양되는 경우가 대부분이므로, 검체에서 조형균이 검출되더라도 실제로 이 균에 기인해서 발병한 질환(disease)인지 아닌지를 잘 구별해야 한다.

3. Rifapentine (RPT)

RPT은 RFP의 구조식에서 methyl group이 있는 자리에 대신 cyclopentyl ring을 가지고 있어, RFP보다 더 친지성(lipophilic)을 보인다. RFP처럼, 세균의 RNA 합성을 방해하여 항결핵 작용을 나타낸다.

동물실험에서 10mg/kg의 용량을 경구로 투여하였을 때, 혈중최고농도는 RFP와 동일하게 도달하나 반감기는 RFP보다 5배나 길며, RFP은 2일후면 혈청에서 검출이 되지 않으나 RPT은 7일이 지나도 검출이 될 정도이다.

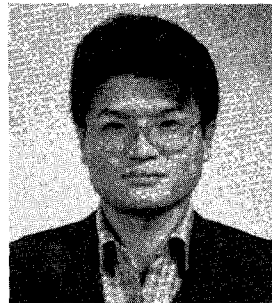
결핵균을 감염시킨 동물실험에서 RPT 10mg/kg 용량을 1주 1회 간격으로 투여하였을 때 RFP을 10mg/kg 용량으로 매일 투여한 것과 동일한 효과를 얻었으며, isoniazid(INH)를 RPT과 함께 1주 1회 투여하였을 때 항결핵 작용이 향상되어 결핵균을 멸균시킬 수 있었으나 RFP을 INH와 함께 1주 1회 간격으로 투여하였을 때는 실패하였다.

중국에서 실시한 대조임상시험에서는 RPT은 RFP와 비슷한 부작용(간기능 효소 수치 증가, 위장 장애, 피부 발진 등)과 빈도를 나타내었고, 타 약제들(INH, EMB, PZA)과 함께 1주 1~2회

간격으로 간헐치료를 하였을 때 RFP을 포함한 치료처방과 치료완료 및 완치를 그리고 3년동안의 재발율에서 차이가 없었다.

현재 미국의 '질병관리센터'와 '세계보건기구', 그리고 '국제 항결핵 및 폐질환 연맹'은 합동으로 RPT의 간헐요법 치료에 대한 임상시험을 여러나라에서 실시할 계획을 세우고 있으며, 결핵연구원도 보건복지부의 협조로 이 시험에 참여할 예정으로 있다.

요약하면, RPT은 동물실험에서 반감기가 RFP보다 5배나 길어 rifamycins 제제중에서 가장 긴 것으로 알려져 있으며 결핵치료의 간헐요법에 적합한 약제이다. 환자의 순응도를 높일 수 있는 직접 투여단기치료(DOTS : Directly Observed Therapy Short course)에 도움을 줄 수 있는 약제로 기대되고 있다.†



류우진

대한결핵협회 결핵연구원 역학부장