

새로운 결핵약제, 새로운 가능성

중앙대학교 의과대학 내과학교실

최재철

서론

결핵은 아직도 전세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 전염병으로 전세계 보건 의학 분야에서 중요한 질병이다. 2012년 세계 보건기구의 발표를 보면 860만명의 신환이 매년 발생하고 있고, 130만명이 결핵으로 사망하고 있다. 우리나라의 경우도 과거에 비하여 환자수가 감소하기는 하였으나 아직도 중요한 전염병으로 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 참여 국가 중 가장 높은 결핵발생률을 보이고 있다.

항결핵제는 1945년 스트렙토마이신(Streptomycin)이 개발되면서 본격화 되기 시작하였다. 1952년에는 이소니아지드(isoniazid)가 개발되면서 효과적인 결핵 치료가 가능해 졌고, 1960년대 에탐부톨(ethambutol), 그리고 1970년대 리팜핀(rifampin)이 개발되면서 최근 사용되고 있는 6개월 단기 요법이 결핵 치료의 원칙으로 정립되었다. 그러나 그 이후 40여년간 새로운 결핵 약제는 개발되지 않았고, 최근에 이소니아지드와 리팜핀에 동시 내성을 지니고 있는 다제내성 결핵환자 증가하고 있고, 주사제와 퀴놀론에도 동시 내성을 지니는 광범위 약제 내성 결핵 환자도 증가하고 있다. 다제내성 결핵 및 광범위 약제 내성 결핵은 치료 기간도 길고 기존 약제로 치료 성공률도 높지 않다고 알려져 있다. 하지만 최근에 들어서면서 결핵 치료의 새로운 효과적인 약제가 보고되기 시작하였고, 이러한 약제의 조합을 다제내성 결핵과 광범위 약제 내성 결핵의 치료에 사용하기 시작하였다. 오늘은 최근 새로이 사용되고 있는 대표적인 항결핵 약제인 리네졸리드(linezolid), 델라마니드(Delamanid), 베다퀼린(Bedaquiline)에 대하여 최근 보고된 치료 효과에 대하여 살펴 보고자 한다.

리네졸리드(Linezolid)

리네졸리드는 옥사졸리논(oxazolidinone)계의 항생제로

변역개시 복합체가 만들어지기 전 단계에 작용함으로써 단백질 합성을 원천적으로 봉쇄하는 작용 기전을 가지고 있다. 이 약제는 그람 양성 세균 특히 반코마이신 내성 장구균 및 황색포도상구균에 유효한 약제로 개발되었으나 결핵균(Mycobacterium tuberculosis)에 생체의 항균효과가 증명되면서 결핵의 치료제로 시도되었다. 2000년대 이후 리네졸리드는 1차약제에 반응하지 않는 다제내성 결핵, 특히 광범위 약제 내성 결핵의 치료에 많이 사용되면서 여러 연구 결과들이 보고되었으며, 2012년에 이전에 보고된 12개의 연구 결과에 대한 메타분석 결과가 보고되었다¹. 이 결과를 살펴보면 리네졸리드를 포함한 약제를 투여하였을 때 다제내성 결핵 환자에서 도말 및 배양 음전율이 각각 92.5%와 93.5%로 보고되었고 치료 성공률이 82%까지 보고되어 다제내성 결핵환자의 치료 약제로 효과적인 소견을 보이고 있었다. 하지만 600 mg 이상의 용량을 사용하였을 때 58.9%에 이르는 부작용이 보고되어 가장 큰 문제점으로 알려지고 있다. 또 다른 연구에서는 39명의 광범위 약제 내성 환자를 대상으로 리네졸리드의 효과를 살펴 보았는데 6개월 균 음전율이 89%에 이른다는 보고가 있었다. 특히 300mg의 용량으로도 효과적인 치료성적을 보이고 있었고, 낮은 용량을 사용시에는 낮은 부작용 빈도를 보고하여 광범위 약제 내성 결핵의 치료에 사용될 수 있는 약제로 대두되었다².

결론적으로 리네졸리드는 다제내성 결핵 특히 광범위 약제 내성 결핵환자의 치료를 위해 사용시 좋은 치료성적을 거둘 수 있으나 아직 높은 부작용 빈도로 인하여 선택적으로 사용되어야 할 것으로 보인다.

델라마니드(Delamanid)

델라마니드는 nitro-dihydro-imidazooxazole 계열의 약제로 세포벽의 마이콜릭산(Mycolic acid)의 합성을 저해하여 결핵균에 살균효과를 나타내는 약제이다. 이 약제는 결핵균에

대하여 생체 내 그리고 생체 외 실험에서 효과적인 항 결핵 효과가 있음이 보고 되었으며³, 이후 남아프리카에서 시행된 연구에서 초기 결핵균에 대한 살균효과가 보고 되었다⁴. 이후 2012년에 다제내성 결핵 환자를 대상으로 한 2상 임상시험 결과가 보고 되었다. 이 연구는 무작위 위약 대조군 연구로 481명의 다제내성 결핵 환자를 161명의 100mg 텔라마니드 투약 군과 160명의 200 mg 텔라마니드 투약 군 그리고 160명의 초기 2개월 위약 군으로 나누어 국제보건기구의 권고약제와 같이 사용하여 2개월 째 균 음전률을 살펴 보았다. 이 연구에서 100mg 의 텔라마니드를 기본 약제에 추가한 군은 45.4%의 2개월째 균 음전률을 보여서 텔라마니드를 사용하지 않은 군의 29.6% 보다 높은 균 음전률을 보고하였다. 또한 200mg 의 텔라마니드를 사용한 군에서도 41.9%의 음전률을 보여 기존약제 조합보다 높은 균 음전률을 보고 하였다⁵. 또한 최종 치료 성적에 있어서도 6개월 이상 텔라마니드를 사용한 군에서 2개월 이하로 사용한 군에 비하여 높은 치료 성공률 (74.5% vs. 55%)을 보이고 있으며, 사망률도 텔라마니드를 6개월 이상 사용한 군에서 1%, 2개월 이하로 사용한 군에서는 8.3%의 사망률을 보이고 있었다. 광범위 약제 내성 결핵만을 다시 분석한 결과에서도 텔라마니드를 사용한 군에서 16명 중 7명 (44%) 에서 균음전을 보였고, 텔라마니드를 사용하지 않은 군에서 10 명 중 한 명에서 균 음전을 보여 광범위 약제 내성 결핵에서 효율적인 사용의 가능성을 보고 하고 있다.

텔라마니드는 여러 임상시험에서 효과적인 항 결핵 효과를 보이고 있으나 아직은 임상 결과들이 많지 않고, QTc 간격을 늘리는 것과 같은 약제 부작용의 빈도에 대해 더 많은 경험이 쌓여야 할 것으로 보인다. 하지만 치료 약제 조합이 쉽지 않은 광범위 약제 내성 결핵 환자에서 효과적인 치료제로 사용 될 수 있을 것으로 보인다.

베다퀼린(Bedaquiline)

베다퀼린은 ATP synthase에 작용 하여 항 결핵 효과를 보이는 약제로 2005년 처음 보고되었다⁶. 이후 2상 임상 결과가 진행 되었는데 47명의 다제내성 결핵 환자를 2군으로 나누어 8주간 베다퀼린을 사용한 군과 사용하지 않은 군의 균 음전을 비교 하였으며, 8주째 균 음전률이 48%와 9%로 베다퀼린이 다제 내성 결핵의 치료에 효과적인 약제임을 보고 하였다⁷. 이 연구 결과를 바탕으로 160명의 환자를 대상으로 24주

간 베다퀼린을 사용한 군에 대한 비교 연구가 추가로 진행 되었으며⁸, 24주 후 균 음전률을 비교하여 보면 베다퀼린을 사용한 군에서 79%의 균음전률을 보이고 있으며 베다퀼린을 사용하지 않은 군에서 58%의 균음전률을 보이고 있어 효과적인 치료약제임이 다시 한번 보고 되었다. 하지만 이 연구에서 베다퀼린을 사용한 군에서 사망률이 더 높게 보고 되어 안정성에 대한 확실한 결론을 내고 있지는 못했다. 최근에 다기관 2상 임상연구 결과가 추가로 보고 되었는데 광범위 약제 내성 결핵을 포함한 다제내성 결핵 환자에서 기존 약제에 베다퀼린을 24주간 추가하여 사용 하였을 때 균 음전률은 120주에 72.2%를 나타내고 있었다⁹. 2017년에는 베다퀼린의 안정성에 대한 후향적인 연구가 보고 되었으며, 428명의 배양 양성 다제내성 결핵 환자를 대상으로 살펴보았을 때 치료 성공률이 높았고 또한 부작용의 빈도도 높지 않음을 보고 하였다¹⁰.

결론적으로 베다퀼린도 텔라마니드와 마찬가지로 다제내성 결핵 및 광범위 약제 내성 결핵 환자에 효과적으로 사용될 수 있는 약제이나 아직 안정성에 대해서는 추후 추가 연구가 필요한 상태이다.

결 론

결핵의 새로운 치료 약제들이 최근 개발 되고 있으며, 텔라마니드와 베다퀼린과 같은 약제들은 임상시험에서 좋은 항 결핵 효과를 보이고 있다. 이러한 약제들은 기존의 1차약제에 내성을 지닌 다제 내성결핵 특히 광범위 약제 내성 결핵환자 치료에 효과적으로 사용 될 수 있을 것으로 판단되지만 어떤 약제 조합으로 얼마 동안 사용해야 하는지에 대한 추가 연구는 필요할 것으로 보인다.

References

1. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2012;40(6):1430-1442.
2. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1508-1518.
3. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice.

- PLoS medicine. 2006;3(11):e466.
4. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):949-954.
 5. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(23):2151-2160.
 6. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science (New York, N.Y.)* 2005;307(5707):223-227.
 7. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2009;360(23):2397-2405.
 8. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *The New England journal of medicine*. 2014;371(8):723-732.
 9. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *The European respiratory journal*. 2016;47(2):564-574.
 10. Sergey EB, Keertan D, Martin E, et al. The European respiratory journal. 2017; 21;49 (5) Effectiveness and safety of bedaquiline containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study.