

난치성 다제내성 폐결핵에서 피하주사 Interferon-gamma 치료의 효과; 예비연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

김은경¹, 심태선, 이정연, 오연목, 임채만, 이상도, 고윤석, 김동순, 김원동, 김우성

The Adjuvant Effect of Subcutaneous Interferon-gamma in the Treatment of Refractory Multidrug-resistant Pulmonary Tuberculosis

Eun Kyung Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Jung Yeon Lee, M.D., Yeon-Mok Oh, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Woo Sung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Interferon-gamma (IFN- γ) is a critical cytokine in the defense against a *Mycobacterium tuberculosis* infection. Even though IFN- γ has occasionally been used in the treatment of refractory multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with some promising results, there is still some controversy regarding the therapeutic efficacy of IFN- γ . This study was performed to examine the effect of subcutaneous IFN- γ in the treatment of MDR-TB patients.

Methods : Six patients with refractory MDR-TB were enrolled in this study. Two million IU of IFN- γ was administered subcutaneously three times a week with the concomitant administration of antituberculous drugs for at least for 28 weeks. During the IFN- γ therapy, the sputum smear and culture, radiological and clinical evaluations were performed every 4 weeks throughout the study period.

Results : The mean age of the 6 patients was 37 years (ranges, 15-61 years). The drug susceptibility test to standard antituberculous drugs revealed resistance to an average of 6.8 (± 1.2) agents including isoniazid and rifampicin. An average of 10.8 (± 1.3) antituberculous drugs were prescribed before IFN- γ therapy. The culture became negative in 2 patients (33%) after initiating IFN- γ therapy; one at 8 weeks, and the other at 24 weeks. Finally, after stopping the IFN- γ therapy after 28 weeks, the culture became positive again in the two patients who were culture-negative. The other 4 patients who failed in the culture conversion are still on antituberculous treatment except for one who died of tuberculosis.

Conclusion : Even though 28 weeks of subcutaneous IFN- γ therapy in combination with antituberculous drugs was successful in inducing the culture-negative conversion in some patients with refractory MDR-TB, the culture became positive again after stopping the IFN- γ therapy. This suggests that subcutaneous IFN- γ therapy may have suppressive effect on tuberculosis only during the IFN- γ therapy period in some patients. Further studies will be needed to determine the optimum dose, the administration route, the duration of therapy, and the predicting factors of the response to adjuvant IFN- γ therapy. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:226-233)

Key words : Drug Resistance, Multiple; Interferon-gamma; Tuberculosis, Pulmonary.

서 론

결핵은 전 세계적으로 감염성질환 중에서 가장 높은 사망률을 보이는 질환병종의 하나이다^{1,2}. 최근 세

계적으로는 후천성면역결핍증후군의 증가와 함께 다제내성 결핵의 증가가 항결핵치료에 있어서 중요한 문제점으로 제기되고 있다^{2,3}. 아직 human immunodeficiency virus 감염율은 낮지만 국내에서는 이와 무관하게 높은 항결핵약제 내성율을 보이고 있다. 다제내성 결핵환자의 50-60%는 2차 항결핵약제 만으로도 완치가 가능하지만 재치료도 실패한 난치성 다제내성결핵환자들에서는 적절한 치료제가 없는 형편이다.

현 임상에서는 아직 그 효과가 뚜렷이 검증되지 않

Address for correspondence : **Woo Sung Kim, M.D.**
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical
Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, Korea
Phone : 82-2-3010-3133 FAX : 82-2-3010-6968
E-mail: wskim2@amc.seoul.kr
Received : Jun. 14. 2004.
Accepted : Jul. 7. 2004.

은 새로운 약제들, 즉 macrolide계통 항생제(clarithromycin, roxithromycin), clofazimin, amoxicillin-clavulanic acid 등을 기존의 항결핵약제와 병합하여 사용하고 있으며, 최근에는 interferon-gamma (IFN- γ)^{4,11}, interleukin-2^{12,13}, IFN- α ^{14,15}, granulocyte macrophage-colony stimulating factor¹⁶등의 사이토카인을 이용한 치료도 보고되고 있다.

IFN- γ 가 마이코박테리아를 포함하여 세포내에서 번식하는 병원균에 대한 숙주의 반응에서 중요한 역할을 한다는 사실은 이미 잘 알려져 있다¹⁷⁻¹⁸. 최근에 IFN- γ 수용체 유전자의 돌연변이로 수용체가 형성되지 못한 소아에서 비결핵항산균증으로 사망한 예가 보고되었으며¹⁹ Jouanguy등도 BCG 감염으로 사망한 유아에서 IFN- γ -수용체 결핍이 증명된 예를 보고하였고²⁰, 위와 같은 드문 면역결핍에 병발된 마이코박테리움증 외에 일반적인 결핵환자에서도 IFN- γ 의 첫 intron부위의 유전자다형성 및 말초혈액 단핵구에서의 IFN- γ 생성과의 관련성이 보고되었다²¹. 이러한 사실들은 IFN- γ 가 마이코박테리움 감염증의 치료에 사용될 수 있는 근거를 제시하여 준다.

Condos등⁶은 다제내성폐결핵 환자에서 1개월간 IFN- γ 흡입제를 사용하여 도말음전됨을 보고하였고, Raad등은²² 뇌의 난치성 다제내성결핵 환자 1명에서 IFN- γ 를 피하주사하여 완전관해된 예를 보고하였다. 그러나 지금까지 다제내성폐결핵 환자에서 IFN- γ 를 사용한 연구는 대상 환자수가 적었고, 치료기간이 짧아 장기간 치료의 효과에 대한 보고는 없는 상태이다.

본 연구에서는 아직도 다제내성결핵 환자가 많은 국내의 현실에서 난치성 다제내성결핵환자를 대상으로 기존의 치료에 IFN- γ 피하주사를 병합하여 치료 효과가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자의 선정

Isoniazid, rifampicin에 내성을 보이고, 2차 항결핵 약제 치료에 실패하여 다시 다른 2차 항결핵약제들을

사용하여 최소 4개월 이상 치료함에도 균음전에 실패한 난치성 다제내성폐결핵환자로, 최근 4개월 동안에 항결핵약제를 변경하지 않은 환자를 대상으로 하였다. 약제치료를 꾸준히 할 수 없을 것으로 판단되는 환자, 병변이 국소적이어서 수술이 가능한 환자, 완치 불가능한 암, 장기이식, 면역억제제를 사용하는 경우, 후천성면역결핍증 환자, 인혈청 알부민에 과민한 환자, 심장질환 또는 그 기왕력이 있는 환자, 신장, 간 또는 골수 기능 장애, 임신부 및 수유부, 유아, 미숙아, 소아, 신생아 등은 연구대상에서 제외하였다. 대상 환자들에게 치료의 목적 및 부작용, 치료도중 치료를 중단할 수 있는 권리 등에 대한 설명을 하여 동의서를 얻었으며, 본 병원 임상시험위원회의 승인을 얻은 후 연구를 수행하였다.

2. IFN- γ 투여

국내 LG화학에서 개발한 정주용 IFN- γ 200만 IU (약 66 ug/ 1 vial) 을 일주일에 3번 피하주사 하였다. 최소한 16주 이상 지속 투여하였으며 16주 시점에서 명백히 반응이 없는 경우에는 IFN- γ 치료를 중단하였고, 반응이 애매하거나 호전되는 경우에는 12주간 더 투여한 후 치료반응을 평가하였다.

3. 경과관찰 및 효과 판정

치료시작 전에 모든 환자에서 HIV (human immunodeficiency virus)검사를 시행하였고, 반응의 평가를 위하여 IFN- γ 치료시작 전 및 치료시작 후 매달 임상상(열, 체중, 기침, 객담, 호흡곤란), 흉부방사선 소견(병변의 호전 여부, 범위, 공동의 크기, 공동의 수), 및 객담 항산균 도말 및 배양검사를 시행하였고 부작용 여부를 확인하기 위하여 매달 일반혈액검사를 시행하였다. 치료시작 전 및 시작 후 16주 시점에서 반응판정이 애매한 경우에 고해상도단층촬영 (HRCT)을 시행하였다. IFN- γ 치료시작 후 16주 시점에서 세균학적 음전, 임상상 호전, 또는 방사선학적 호전 중 1가지만이라도 만족하면 반응이 있는 것으로 평가하고 12주간 더 치료를 지속하였다. 16주 시점에서 균배양

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Number of patients	6
Age (yrs)	37±15
Sex (M:F)	4:2
Underlying disease	Diabetes Mellitus (1)
No. of patients with previous antituberculous therapy	5
No. of antituberculous drugs previously used	10.8±1.3
Duration of current tuberculosis (yrs)	5.4±4.9
No. of currently used antituberculous drugs	5.5±0.8
No. of resistant antituberculous drugs	6.8±1.2

Table 2. Clinical characteristics of the patients who received IFN- γ treatment

Patient	Age (yrs)	Sex	No. of previous TBc history	Duration of TBc (yrs)	Underlying disease	No. of resistant antiTBc agents
1	27	M	0	2	-	6
2	37	M	2	2	Diabetes	7
3	16	F	1	4.5	-	9
4	61	M	3	15	-	6
5	40	F	4	3	-	6
6	40	M	3	5	-	7

TBc: tuberculosis

음전에 실패하고 방사선허적 및 임상적으로 변화가 없거나 악화된 경우는 반응실패로 판단하여 치료를 중단하였다. 28주 시점에서는 균배양음전만을 의미 있는 반응으로 평가하였다. 반응군과 비반응군간에 병력, 임상상, 또는 방사선허견의 차이가 있는지 비교하였다. 부작용으로 인플루엔자양 증상 (피로, 발열, 오한, 식욕부진, 근육통, 관절통, 발한 등)이 나타나면 acetaminophen을 사용하여 증상을 경감시켰다.

결 과

대상환자 8명 모두 2차 항결핵약제 치료를 2회 이상 시도하였으나 실패한 난치성 다제내성폐결핵환자이었다. 그러나 이 중에서 2명은 추후 분석상 IFN- γ 투여 시점에서 지속적으로 균배양 양성인 상태가 아니어서 분석에서 제외되고 6명만을 대상으로 하였다. 제외된 2명중 1명은 객담 항산균 도말이 지속적으로 양성이고 흉부사진 및 임상적으로 악화소견을 보여 IFN- γ 투여를 시작하였으나 이후 배양검사상 일반 세균의 오염으로 균배양여부를 확인할 수 없었고 이 후의 도말 및 배양검사 모두 음성이었다. 다른 1명은 균배양

양성 시점에서 IFN- γ 가 처방되었으나 환자가 사용하지 않고 있다가 시간 경과후 임의로 사용하였는데 이 당시에는 이미 균이 음전된 상태이었다. 이 2명의 환자는 항결핵치료를 1회 시행한 과거력이 있었으며 IFN- γ 치료 16주째 시행한 HRCT상 세균학적 음전을 보인 환자에서는 폐침윤이 감소되었고, IFN- γ 를 각각 7개월 및 1년간 사용하였고 이후 균음전상태를 유지한 상태로 항결핵치료를 완료하였다.

6명의 남녀비는 4:2이었으며 평균 나이는 37±15세 이었다(Table 1). 1명의 환자에서 당뇨가 있었다. 5명에서 과거 결핵 치료력이 있었으며, 과거 항결핵치료를 1회 시행한 환자가 1명, 2회 1명, 및 3회 이상 시행한 환자가 3명 이었다(Table 2). IFN- γ 투여 전에 한번이라도 투여된 적이 있었던 되었던 항결핵약제의 수는 평균 11±1개 이었으며, IFN- γ 투여 당시 사용하던 항결핵약제의 평균 투여 기간은 12±5개월이었다(Table 3). IFN- γ 투여 당시에 시행한 약제감수성 검사상 내성 약제의 수는 7±2개이었고 평균 6±1개의 약제가 투여되고 있었다(Table 3). 과거에 사용하였거나 현재 사용가능한 항결핵약제로는 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin, kana-

Table 3. Summary of the regimens used to manage multidrug-resistant tuberculosis

Patients	Characteristics at IFN- γ treatment				
	Drugs to which isolates were sensitive	No of change of prescriptions	Drugs of previously used	Current regimen	Duration of currently used antiTbC agent (months)
1	SM, KM, CS, PAS, Enviomycin	2	SM, PAS, CS, OFLX	OFLX, CS, Pth, SM	16
2	KM, EMB, Pth, Enviomycin	3	EMB, CS, OFLX, clarithromycin, PAS, Pth, PZA, Clofazimine	CS, OFLX, clarithromycin, PAS, Pth, PZA	16
3	SM, Pth	4	AUGM, CS, Pth, PAS, RFP, SM, GM, PZA	AUGM, CS, Pth, RULI, PAS, RFP	7
4	SM, OFLX, PZA, Pth, Enviomycin	6	PZA, CS, OFLX, Enviomycin, SM, PAS, CIPR, Pth, RULI, EMB, INH	AUGM, CS, CIPR, Pth, RULI, EMB	14
5	SM, KM, CS, Pth, Enviomycin	4	CS, EMB, INH, RFP, AUGM, RULI, Pth, PZA, PAS	AUGM, CS, Pth, RULI, EMB, levofloxacin	10
6	SM, KM, CS, Enviomycin	2	CS, Pth, PZA, Enviomycin, CIPR	AUGM, CS, Pth, RULI, KM	10

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, PZA: pyrazinamide, EMB: ethambutol, SM: streptomycin, KM: kanamycin, CS: cycloserine, Pth: prothionamide, OFLX: ofloxacin, PAS: para-aminosalicylic acid, CIPR: ciprofloxacin, RULI: roxithromycin, AUGM: augmentin

Table 4. Bacteriological response to the adjuvant IFN- γ treatment

Patients	Sputum AFB smear/culture									
	Before IFN- γ treatment	After IFN- γ treatment (weeks)								
		4	8	12	16	20	24	28	36	48
1	2+/1+	1+/-	- / -	- / -	2+/-	3+/-	+/-	+/-	-/-	-/-
2	4+/3+	2+/3+	4+/3+	- / +	- / +	- / +	+/-	+/-	- / -	- / -
3	3+/3+	4+/2+	3+/2+	2+/2+	4+/4+	4+/3+	+/-	3+/3+	4+/2+	
4	- /1+	-/3+	- / -	3+/2+	1+/2+	3+/2+	4+/1+	4+/1+	4+/1+	2+/1+
5	4+/3+	3+/4+	4+/4+	2+/4+	3+/2+	3+/2+	4+/-	1+/2+	4+/3+	
6	4+/1+	-/3+	4+/-	4+/2+	3+/4+					

mycin, amikacin, enviomycin, prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, ofloxacin, levofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid, clofazimine, clarithromycin, roxithromycin, rifabutin이었다. 약제감수성검사는 대한 결핵연구원에 의뢰하였으며, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin, kanamycin, cycloserine, prothionamide, ofloxacin, capreomycin, para-aminosalicylic acid의 11가지 약제에 대하여 시행하였다.

5명은 28주간 피하주사 IFN- γ 를 투여 받았고, 나머지 1명은 반응실패로 16주간 투여후 종료하였다. 총 6명중 2명(33%)에서 균배양이 음전되었다(1명 8주, 다

른 1명은 20주후; Table 4). 나머지 4명은 IFN- γ 치료에도 균음전에 실패하였고, IFN- γ 치료 종료후에도 지속적으로 균배양 양성을 유지하였다. 16주째 1명을 제외한 5명에서 체중, 기침, 객담, 및 전신 상태 등의 임상증상의 호전소견을 보였다(Table 5). IFN- γ 투여시 발열이 가장 흔한 부작용으로 모든 환자에서 관찰되었으나 acetaminophen투여로 호전되었으며 그 외에 IFN- γ 투여를 중지할 정도의 중증 부작용은 관찰되지 않았다. IFN- γ 치료 16주째 시행한 HRCT상 균음전된 2명중 1명은 폐침윤과 이전에 있던 공동의 크기는 감소하였으나 새로운 공동이 발생하였으며, 다른 1명은 오히려 폐침윤이 증가된 소견을 보였다

Table 5. Clinical and radiological response to 16 weeks of the IFN- γ treatment

Patients	Radiologic response		
	Clinical symptom	Pulmonary infiltrates	Cavity
1	Improvement	New infiltrates	Decrease of the number of cavity New cavity
2	Improvement	Increase	
3	Improvement	Decrease	Decrease of the number and size of cavity
4	Improvement	Increase	No change
5	Improvement	No change	Increase of the size of cavity
6	Aggravation	New infiltrates	

(Table 5). 대상 환자수가 적어 반응군 및 비반응군 사이의 비교에서 통계적 유의성을 찾기는 어려웠으나 반응군이 과거 결핵치료기간 및 방사선학적 소견상 비반응군에 비하여 경증의 질환을 갖고 있는 경향을 보여주었다.

균배양 음전된 2명은 IFN- γ 종료 이후 다시 간헐적으로 균이 배양되었으며(1명은 객담검체에서는 음전되었으나 흉수에서 다시 배양 양전 됨) 수술(lobectomy 및 pleural decortication, 각각)시행 후 지속적으로 항결핵치료중이다. IFN- γ 치료에 실패한 4명중 1명은 사망하였고, 나머지 3명은 균음전에 실패한 상태로 약제를 변경하여 지속적으로 항결핵치료중이다.

고 찰

본 연구결과 난치성 다제내성 폐결핵환자 6명중 2명에서 28주간의 피하주사 IFN- γ 치료 후 배양음전에 성공하여 IFN- γ 치료가 일부 환자에서 효과가 있을 가능성을 제시하였다. 그러나 2명 모두에서 IFN- γ 치료종료후 균배양이 다시 양성으로 전환되어 IFN- γ 의 효과가 사용중에만 결핵에 대한 억제효과가 있을 가능성을 시사하였다.

지난 40년 동안 interferon은 악성흑색종, 신세포암, 만성골수성백혈병, 임파종같은 종양의 치료뿐만 아니라 자가면역질환, 간질성 폐질환, 바이러스 감염 등의 다양한 분야에서 치료목적으로 사용되었다¹⁸. IFN- γ 는 세포매개성 면역반응에 관여하는 싸이토카인의 일종으로 T림프구, 대식세포, 그리고 자연살해세포에서 분비되어 대식세포를 휴지상태에서 활성상태로 활성화시키고 병원균의 부착에 관여하는 수용체, 분해효소, 전사인자 등의 합성을 유도하는 광범위한 면역조

절기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다¹⁷. 이로 인해 IFN- γ 는 Mycobacteria, Listeria listeria 같은 세포내 감염균, Toxoplasma, Leishmania 같은 기생충, Cryptococcus같은 곰팡이 감염에서 중요한 역할을 담당한다¹⁸. 동물실험결과 IFN- γ knockout 마우스는 대조군 마우스에 비하여 *M. tuberculosis* 감염에 더 민감하며 생존률이 급격히 감소함을 보여주었다^{23,24}. 최근 같은 마을에 사는 4명의 어린이(둘은 형제, 1명은 친척)에서 비결핵항산균증이 발생하여 이 중 3명이 사망한 보고가 있었는데, 유전자 연구결과 IFN- γ 수용체 1 유전자에 점 돌연변이가 생겨 수용체가 형성되지 못한 것이 중요한 병인으로 작용한 것으로 판단되었다¹⁹. Jouanguy등도 BCG 감염으로 사망한 유아에서 IFN- γ 수용체결핍이 증명된 예를 보고하였다²⁰. 이러한 보고들은 마이코박테리움 감염증의 치료에 IFN- γ 치료를 시행할 수 있는 이론적 근거를 제시하여 준다.

실제로 Nathan등은⁵ 나병환자에서 IFN- γ 를 피하주사하여 H₂O₂ 생성이 정상화되고 균수가 감소됨을 보고하였으며, Holland등⁴, Squires등^{7,9}도 미만성 *M. avium-intracellulare* complex감염 환자에서 IFN- γ 를 피하주사로 사용하였다. 다제내성결핵환자에서 IFN- γ 를 사용한 예로는 Condos등이⁶ IFN- γ 흡입제를 1개월간 사용하여 도말음전이 됨을 보고하였으나, 이 연구에서 배양음전에는 실패하였다. Raad등은²¹ 뇌의 난치성 다제내성결핵 환자 1명에서 IFN- γ 를 피하주사하여 완전관해를 이룬 예를 보고하였다. 그러나 다제내성폐결핵 환자를 대상으로 한 지금까지의 연구는 많지 않고, 대상 환자가 적으며, 치료기간도 짧았다.

본 연구의 장점은 기존의 연구에 비하여 대상환자수가 많았고, 치료기간도 상대적으로 길었다는 점이

다. 50-60%의 다제내성결핵은 기존의 약물치료만으로도 완치가 가능하므로 이 약제들의 효과를 배제하기 위하여 최소한 2차 항결핵약치료를 2회 이상 시행한 후에도 균음전에 실패한 난치성 다제내성 폐결핵 환자만을 대상으로 하였다. IFN- γ 치료시작시 기존에 사용하던 항결핵약제를 같이 변경할 경우 변경한 약제중 일부 약제의 효과일 가능성을 배제하기 위하여 기존 약제는 변경하지 않고 IFN- γ 만 추가하였다.

본 연구에서는 피하주사로 IFN- γ 를 투여하였다. Holland에 의하면 다제내성결핵에서 aerosolized IFN- γ 치료는 효과가 없고 피하주사 IFN- γ 치료는 일부 환자에서 효과가 있다고 하였으며(personal communication), 고등이²⁵ 발표한 국내결과에서도 aerosolized IFN- γ 치료로 균배양음전에 실패하여 투여경로가 IFN- γ 치료결과에 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다. 향후 동물실험 또는 더 많은 환자를 대상으로 하여 투여경로에 따른 IFN- γ 치료효과의 차이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구결과 피하주사 IFN- γ 치료가 일부 다제내성결핵환자에서 효과가 있을 가능성을 제시하였지만 어떤 환자에서 효과가 있을지는 알 수 없었다. 반응군에서 과거 결핵치료기간이 짧고 방사선학적 소견상 결핵에 의해 파괴된 폐의 부분이 작은 경향을 보였으나 대상 환자수가 적어서 통계적 차이는 없었다. 반응군과 비반응군간에 IFN- γ 경로의 기저면역기전의 차이를 비교하기 위하여 치료시작 직전의 혈청 IFN- γ 농도 측정, 말초혈액 림프구에서 flow cytometry를 이용하여 IFN- γ 수용체 측정, 그리고 말초혈액 림프구에서 IFN- γ 전치치에 의한 TNF- α 의 생성을 측정하였지만 예수가 적고, 일관된 자료가 나오지 않아서 분석하기 곤란하였다(data not shown). 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

2명의 환자에서는 IFN- γ 치료종료 후 다시 균배양이 양성으로 재발하여 치료약제를 변경하여 사용하였고, 이후 수술적 폐절제술(및 흉막박리술) 시행후 계속 항결핵치료중이다. 2명중 우상엽절제술을 시행하였던 1명은 IFN- γ 치료전 2회의 2차 항결핵약제치료에도 실패하여 난치성 다제내성결핵으로 정의하여

IFN- γ 치료를 시작하였으나, 주된 병변은 국소적이었고 배양 음전에는 실패하였지만 균수도 지속적으로 적어서 수술적 절제술을 고려할 수도 있었던 상황으로 분석되었다. 다른 1명은 IFN- γ 치료시작과 함께 적극적인 당뇨의 조절을 시행하여 이 또한 임상상의 호전을 포함한 반응의 원인일 가능성을 배제할 수 없었다. 이러한 결과들은 반응군이 비반응군에 비하여 근본적으로 경증의 다제내성결핵환자이었을 가능성을 배제할 수 없지만, 기존의 약물치료에 실패한 환자에서 IFN- γ 치료, 수술적 치료 및 전신질환의 조절 등의 적극적인 병합치료는 일부 환자에서 기존 약물치료효과의 상승 또는, 궁극적으로는, 완치를 유도할 수도 있을 것으로 사료되었다.

결론적으로, 본 연구결과 난치성 다제내성폐결핵환자에서 피하주사 IFN- γ 의 병합치료는 일부 환자에서 효과가 있을 가능성을 제시하였다. 기존의 투여 용량에서 중증의 부작용이 없었으므로 IFN- γ 용량의 증가, 치료기간의 연장, 또는 투여방법의 변경등의 다양한 IFN- γ 치료 프로토콜에 대한 추후연구와 수술적 절제술 및 전신질환의 적극적 조절과의 병합요법이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구 배경 :

IFN- γ 는 결핵에 대한 방어기전에서 가장 중요한 역할을 하는 사이토카인이다. 최근 일부 다제내성결핵 환자에서 치료제로써 사용되어 왔으나 아직 그 효과는 확실히 알려져 있지 않다. 본 연구는 난치성 다제내성폐결핵 환자에서 피하주사 IFN- γ 의 효과를 알아보기 위하여 시행되었다.

방 법 :

6명의 다제내성폐결핵 환자에서 기존의 항결핵치료를 유지하면서 200만 IU의 IFN- γ 를 1주 3회, 피하주사하였다. 16주간 치료후 반응이 없으면 치료를 중단하였고, 반응이 있거나 판정이 모호한 경우에는 12주간 더 연장하여 사용하였다. 치료중 4주간격으로 객담 항산균 도말 및 배양검사, 임상상, 및 단순흉부촬영을 시행하였다.

결 과 :

대상환자는 남녀비가 4:2이었고 평균 연령은 37세 (15-61)이었다. 5명에서 과거 폐결핵의 기왕력이 있었다. 약제감수성검사상 isoniazid와 rifampicin을 포함하여 평균 6.8(± 1.2)개의 항결핵약제에 내성을 보였고, IFN- γ 치료 전 10.8개(± 1.3) 약제를 투여하였다. IFN- γ 치료 28주 후 총 2명에서 균음전되었다. 그러나 IFN- γ 종료후 다시 균배양 양성으로 재발되었다. 모든 환자에서 IFN- γ 피하주사를 종료할 만한 중증 부작용은 관찰되지 않았다.

결 론 :

일부 난치성 다제내성폐결핵 환자에서 피하주사 IFN- γ 병합치료는 균음전 및 치료성공을 유도하였다. 추후 최적 용량, 치료기간, 투여경로, 및 반응의 예측인자를 찾기 위한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:1-6.
- Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
- Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 1992;257:1055-64.
- Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial infections. *Adv Intern Med* 2000;45:431-52.
- Nathan CF, Kaplan G, Levis WR, Nusrat A, Witmer MD, Sherwin SA, et al. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 1986; 315:6-15.
- Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997;349:1513-5.
- Squires KE, Murphy WF, Madoff LC, Murray HW. Interferon-gamma and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *J Infect Dis* 1989;159:599-600.
- Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1994;330:1348-55.
- Squires KE, Brown ST, Armstrong D, Murphy WF, Murray HW. Interferon-gamma treatment for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacillema in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1992;166:686-7.
- Kaplan G, Mathur NK, Job CK, Nath I, Cohn ZA. Effect of multiple interferon gamma injections on the disposal of *Mycobacterium leprae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8073-7.
- Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, Malta AM, Kaplan G. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med* 1992; 175:1729-37.
- Kaplan G, Britton WJ, Hancock GE, Theuvenet WJ, Smith KA, Job CK, et al. The systemic influence of recombinant interleukin 2 on the manifestations of lepromatous leprosy. *J Exp Med* 1991;173:993-1006.
- Johnson BJ, Ress SR, Willcox P, Pati BP, Lorgat F, Stead P, et al. Clinical and immune responses of tuberculosis patients treated with low-dose IL-2 and multidrug therapy. *Cytokines Mol Ther* 1995;1:185-96.
- Giosue S, Casarini M, Alemanno L, Galluccio G, Mattia P, Pedicelli G, et al. Effects of aerosolized interferon-alpha in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1156-62.
- Palmero D, Eiguchi K, Rendo P, Castro Zorrilla L, Abbate E, Gonzalez Montaner LJ. Phase II trial of recombinant interferon-alpha2b in patients with advanced intractable multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: long-term follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:214-8.
- Kemper CA, Bermudez LE, Deresinski SC. Immunomodulatory treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS by use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis* 1998;177:914-20.
- Gallin JI, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. Interferon-gamma in the management of infectious diseases. *Ann Intern Med* 1995;123:216-24.
- Antoniou KM, Ferdoutsis E, Bouros D. Interferons and their application in the diseases of the lung. *Chest* 2003;123:209-16.
- Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335:1941-9.
- Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor

- deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996;335:1956-61.
 21. Lopez-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, Gonzalez A, Codoceo R, Madero R, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:970-5.
 22. Raad I, Hachem R, Leeds N, Sawaya R, Salem Z, Atweh S. Use of adjunctive treatment with interferon-gamma in an immunocompromised patient who had refractory multidrug-resistant tuberculosis of the brain. *Clin Infect Dis* 1996;22:572-4.
 23. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993;178:2243-7.
 24. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993;178:2249-54.
 25. Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY, et al. Six-month therapy with aerosolized interferon- γ for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2004;19:167-71.
-