

결핵의 병인론

가톨릭대학교의과대학 내과학교실

박 성 학

Pathogenesis of Tuberculosis

Sung Hak Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서 론

결핵은 범세계적으로 발생하는 만성 감염성 질환의 하나로서 소위 “Koch 균”이라 불리는 결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis*)이 원인이며 흔히 폐감염이 많으나 인체의 여러 장기나 조직에서도 병변을 일으킬 수 있다.

결핵균은 운동성이 없으며 균체의 길이는 2-4 μm , 폭은 0.3-0.6 μm 되는 간균이다. 균체의 성분은 다른 균에 비해 지질의 함량이 25% 이상으로 높아서 건조한 환경에서도 잘 견디며 알코올, 알칼리, 산이나 살균제 및 일반 항균제에도 저항력을 가진다. 또한 이 지질은 숙주의 독성과 면역반응에 중요한 역할을 한다. 결핵균의 증식은 산소 공급과 밀접한 관계가 있어서 가장 잘 자라는 산소분압은 140mmHg이며 인체 내에서는 환기관류비가 가장 높은 폐첨부의 산소분압이 120-130mmHg로 높아서 이곳에 잘 발병한다.

치료를 받지 않은 객담도말 양성환자가 주요 감염원이 되며, 특히 기침을 많이 하는 환자, 수분이 많

은 객담을 배출하는 환자가 감염성이 높다. 좁은 공간에서 환기가 안되면 균의 농도가 높아서 감염의 위험성이 커진다. 결핵균에 감염되었다 하여 모두 발병하는 것이 아니며 감염된 사람의 약 10%만이 발병하며, 감염 후 첫 1년내에 약 5%에서 발병하고 이후 급속히 감소하지만 발병의 위험성은 평생 지속된다. 발병에 영향을 미치는 인자들로서는 감염균의 양 및 병원성과 숙주요인을 들 수 있겠다. 결핵균의 병원성은 다른 병균들처럼 내, 외독소를 생산함으로써 나타나는 것이 아니라, 균이 숙주의 방어기전을 이겨내고 조직 내에서 증식할 수 있는 능력과 숙주의 면역반응에 의해 발현된다.

결핵의 병리

폐결핵의 병리를 결핵의 자연력(natural history)에 따라 살펴보면 편의상 초감염(Primary) 폐결핵과 재감염(Reinfection 또는 Post-primary) 폐결핵으로 나누어 형태병리학적 특징을 기술할 수 있다(Fig. 1).

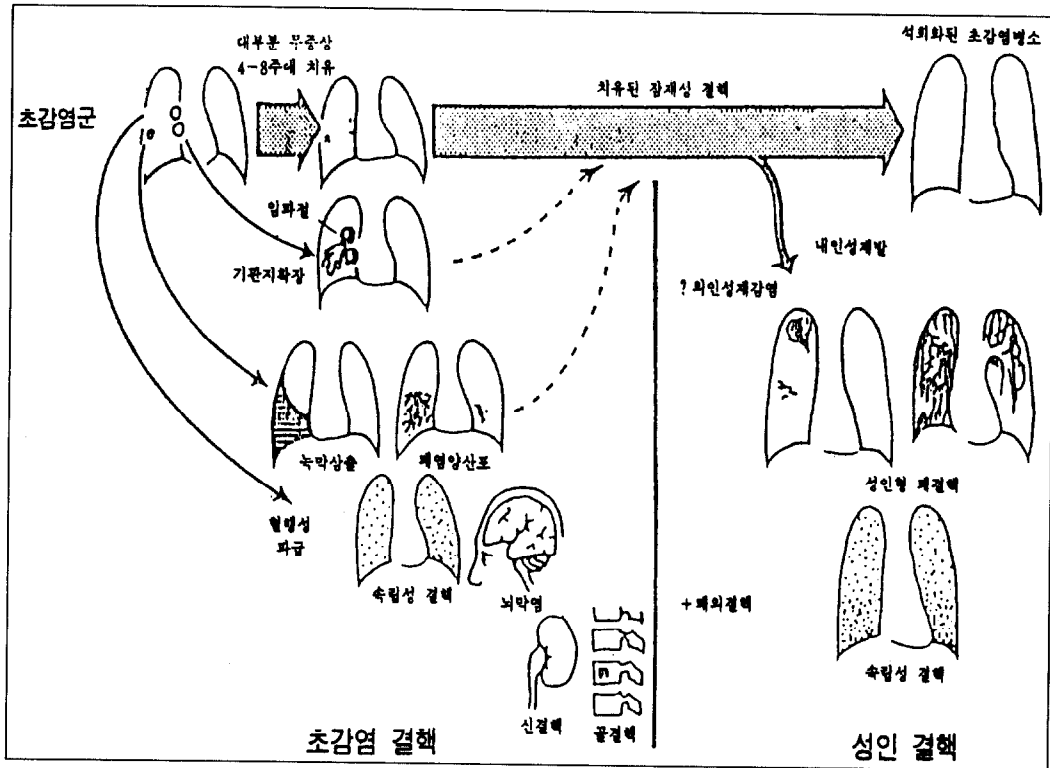


Fig. 1. Natural history of tuberculosis infection.

1. 초감염 폐결핵

결핵의 흔한 초감염 호발장기는 폐이다. 드물게는 피부, 구강인두부 및 림프조직 초감염을 볼 수 있다. 초감염 폐결핵은 이전에 전혀 결핵균에 노출되지 않고 결핵균에 대한 면역항체가 없는 개체(정상작동개체, normergic organism)에서 보는 결핵병변으로 처음으로 감염되어 생긴 결핵이라는 뜻이다. 결핵이 많은 나라에서는 대체로 이 초감염 폐결핵은 소아에서 많이 오는 까닭에 소아형 폐결핵이라 할 수 있으며, 우리나라에서도 초감염 폐결핵 하면 소아형 폐결핵으로 할 만큼 소아에 국한되어 있다고 할 수 있다.

결핵균을 포함한 비말핵(droplet nucleus)이 호흡기를 통해 숙주 내로 침입하여 섬모상피를 지나 말초기도의 폐포까지 흡입되면, 여기서 결핵균은 숙주의 저항을 받지 않고 증식할 수 있으며 폐포대식세포에

의해 서서히 탐식되어 진다. 그리하여 대부분 환기량이 많은 하엽에 "Ghon's focus"이라고 불리는 병변을 형성하게 되며, 이 결핵균은 주위의 림프관을 따라 폐문부의 림프절로 이동하게 되는데, 이때 생기는 폐문부 림프절 비대(hilar lymphadenopathy)와 "Ghon's focus"를 초감염 병변군(Primary complex) 또는 Ghon병변군(Ghon complex)이라고 한다. 여기에 있는 결핵균은 림프계 및 혈행을 따라 신체내 여러 기관에 퍼지게 되는데 특히 산소분압이 높은 폐첨, 골단부, 신실질에 잠복한다.

초감염 결핵병변은 대부분은 더 진행되지 않고 병변이 수축되고 섬유화, 석회화 또는 드물게 골화하여 치유된다. 소수의 경우에서 "Ghon's focus"가 점차로 커져서 흉강내로 파열되어 흉막염을 유발하게 된다. 같은 시기에 폐문부 림프절에도 섬유석회화 반흔이 생긴다.

초감염 결핵은 대부분의 경우에는 숙주의 면역방어기전으로 인해 결핵감염을 알아채지 못하고 회복하게 된다. 그러나 세포면역이 이를 억제하지 못하면 초감염 부위인 폐에서는 건락성 폐렴(caseation pneumonia)을 일으키거나 속립성 결핵 또는 혈행전파에 의해 폐외결핵을 일으키기도 한다.

2. 재감염 폐결핵

재감염 폐결핵이란 초감염결핵을 격은 후 이미 결핵균에 대해 세포면역과 지연형 과민반응을 획득한 이후에 생기는 것으로 초감염결핵과는 많은 차이가 있다. 결핵이 많은 우리 나라에서는 대체로 소아 결핵은 초감염성이고 성인 폐결핵은 재감염성인 경우가 많아서 성인 폐결핵은 모두 재감염 결핵이라고 취급해 왔다. 그러나 결핵관리가 잘 된 나라에서는 성인 투베르쿨린 양성율이 20% 미만이므로 성인 폐결핵을 모두 재감염성 폐결핵으로 생각하는 것은 바람직하지 않다. 대부분의 성인 결핵은 환자 자신의 체내에 있던 잠복균에 의한 내인성 재발이며, 밖에서 새로운 결핵균의 침범을 받아서 중감염(superinfection)을 일으키는 경우는 드물다고 생각된다.

재감염 폐결핵은 주로 높은 산소분압을 갖고있는 폐의 상부에 발생하며 결핵성 균혈증 초기에 파종되었다고 믿어지고 있다. 폐첨 재감염 병소(Simon's lesion)는 조직학적으로 특징적인 중심성 건락괴사, 유상괴세포 증식 및 랑거한스 거대세포(Langerhan's giant cell)층 및 섬유아 세포, 림프구 침윤층 등으로 이루어진 결핵결절 형성을 볼 수 있다. 면역이 억제된 상태의 환자에서는 세포반응이 전혀 없고 세포성분이 거의 없는 비전형적인 병변을 보이며 결핵균이 비교적 많이 검출된다.

재감염 폐결핵은 다양하게 진행될 수 있는데, 섬유화 반흔 및 석회화되어 아물게 되거나, 주위의 다른 폐부위에 림프관, 림프혈행성 또는 림프기관지성으로 전파하여 진행성 폐결핵병변으로 되는 경우, 또는 기

관지 관내로 전파하여 기관지결핵을 일으키는 경우가 있을 수 있다. 때로는 흉막에 전파하여 흉막 섬유화, 삼출성 흉막염을 일으키거나 흉막강 속으로 결핵균이 직접 침입하여 결핵성 농흉증을 초래하기도 하며, 결핵균이 포함된 객담을 삼켜서 장결핵으로 나타날 수도 있으며, 심한 경우에는 혈행성 또는 림프성 전파로서 속립결핵을 일으키기도 하는데 그 호발부위는 폐, 비장, 간, 골수, 신장, 부신, 갑상선, 뇌막, 전립선, 정낭, 난관, 자궁내막, 골수, 림프절등이다.

결핵의 면역

결핵균은 내독소나 외독소를 갖지 않으므로 감염시 즉각적인 반응을 일으키지는 않고 숙주의 면역반응이 나타날 때까지 증식을 계속한다. 결핵의 임상증상과 병리조직학적 양상을 살펴보면 그것이 감염균의 조직침범력에 의해 나타나는 것이 아니라 균에 대한 숙주의 면역반응의 결과로 일어나는 현상임을 알 수 있다.

현재 결핵면역반응에 관한 가장 보편적인 학설은, 일차적으로 결핵균이 대식세포와 같은 항원제공세포(antigen presenting cell)에 의해 탐식된 후 결핵균의 항원이 T림프구에 노출되면 이 세포는 활성화되어 clonal expansion을 계속하게 되고, 여러 cytokine을 분비하여 대식세포를 활성화시켜 대식세포내의 결핵균을 제거하도록 만들고, 만약 결핵균에 감염된 대식세포가 이를 원활히 수행하지 못할 때는 세포독성 T림프구가 이들 대식세포를 죽임으로써 결핵균을 세포 밖으로 유리시키며, 이렇게 세포 밖으로 유리된 결핵균은 활성화된 인접 대식세포에 의해 처리된다는 것이 방어면역반응으로 인식되고 있다. 한편 결핵병변의 특징적인 건락성 조직괴사(caseous tissue necrosis)는 이러한 면역반응에 동반되어 나타나는 현상이다. 그러나 이처럼 숙주의 면역반응이 결핵에 대한 방어와 질병이라는 두 가지 상반된 결과를 초래하는 세부 기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되어 있지 않다.

1. 선천성 저항력

대식세포에 의해 포획되어 세포 내로 들어온 균은 연이어 일어나는 Lysosome과의 융합으로 각종 분해효소와 반응성 산소화합물(H_2O_2 , O_2^- , OH^-)에 의해 파괴된다. 그러나 발병력이 강한 균은 대식세포의 그러한 살균기전을 피해 생존하여 증식할 수 있는데 그 정확한 기전은 아직 잘 밝혀져 있지 않다.

결핵감염에 대한 저항력에 있어서 유전적 요인의 관련성을 역학적 조사를 통해 증명하려는 노력들이 있었는데, Comstock(1978)은 일란성 쌍생아의 결핵 감수성이 같다는 사실을 관찰하였고, Motulsky(1960)는 결핵에 대한 저항력이 인종에 따라 다르다고 하였고, Stead등(1990, 1992)은 동일한 감염원에 노출된 양로원 거주자를 대상으로 백인과 흑인의 감염율을 비교해 본 결과 흑인이 백인보다 1.6-1.9배로 더 많이 감염된다는 사실을 관찰하였다. 그러나 감염자로부터의 발병은 백인(10.6%)과 흑인(11.5%) 사이에 차이가 없다는 사실을 보고하였으며, Crowle(1990)등은 흑인 대식세포내의 결핵균이 백인 대식세포내의 결핵균보다 더 빨리 증식하는 것을 관찰하였다.

2. 후천성 획득면역

대식세포의 활성화는 T림프구에 의해서 일어난다. 일반적으로 세포면역(cell-mediated immunity, CMI)이라 하면 이처럼 결핵균 항원에 특이하게 반응하는 T림프구 수의 증가를 뜻하지만 사실은 증가한 T림프구에서 생산되는 cytokine에 의해서 활성화된 대식세포 수의 증가로 나타나는 저항력을 뜻한다.

1) 항원인지

일부 결핵균은 대식세포내에서 증식할 수 있지만 phago-lysosome내에서 분해되어 나온 균단백질이나 polypeptides가 MHC와 결합하여 세포표면에 제시된다. 순환하는 특이 T림프구는 항원만을 인지하지 않

고 MHC분자와 함께 인지한다. T림프구가 항원-MHC와 결합하면 항원제공세포에게 Interleukin 1 (IL-1)을 생산하게 한다. IL-1은 T림프구에게 Interleukin 2 (IL-2)를 생산하게 하여 이들로부터 clonal expansion을 거쳐 숫자가 늘어나게 한다.

결핵균항원의 인지는 림프구에 의해서 행해진다. T림프구는 최초의 항원인지, 면역반응 조절, 세포독성 세포독성 및 면역계의 다른 여러 세포들에게 영향을 주는 cytokine 분비 등 매우 중요한 역할을 한다. T림프구는 항체로 식별할 수 있는 당단백질 표면항원과 기능에 따라 여러 아군집으로 나눌 수 있다.

2) T림프구와 cytokine

동물모델에서 결핵에 대한 T림프구의 역할과 세부기전에 대한 연구가 활발히 진행되었으며 그 기전은 다음과 같다. 결핵균에 감염된 대식세포와의 접촉에 의해서 활성화가 일어나는 T림프구에는 크게 $CD4^+$ T세포, $CD8^+$ T세포, γ/δ T세포, $CD4^-CD8^-$ TCR $\alpha\beta^+$ T세포등 4가지 종류가 있다.

$CD4^+$ T세포는 생산 분비하는 cytokine의 종류에 따라 Th1 및 Th2 아형으로 분류된다. 이중 결핵균항원으로 자극시 주로 Th1 세포의 활성화가 일어나며, IFN- γ 와 TNF- α 를 생성 분비함으로써 대식세포의 항균작용을 향진시켜 결핵에 대한 방어면역에 중추적 역할을 담당하는 사실이 확인되었다. $CD4^+$ T세포는 결핵감염에 대한 방어면역뿐만 아니라 지연과민반응도 매개하는 주된 세포로 알려져 있다(Fig. 2).

$CD8^+$ T세포는 IFN- γ 를 생성분비하고 결핵균에 감염된 대식세포를 죽이는 세포독성효과를 나타내는 것으로 확인되었으며, 방어면역학적 역할의 중요성이 다시 부각되고 있다.

γ/δ T세포에 대해서는 이들 세포가 인지하는 결핵균항원의 형태 및 결핵면역반응에서의 역할이 명확히 규명되어 있지 않다. 그러나 감염초기에 이 세포의 수가 현저히 증가하고, 또한 여러 가지 cytokine의 생성분비 및 세포독성효과를 나타내므로 감염초기에 어떠한 역할을 수행할 것으로 추정하고 있다.

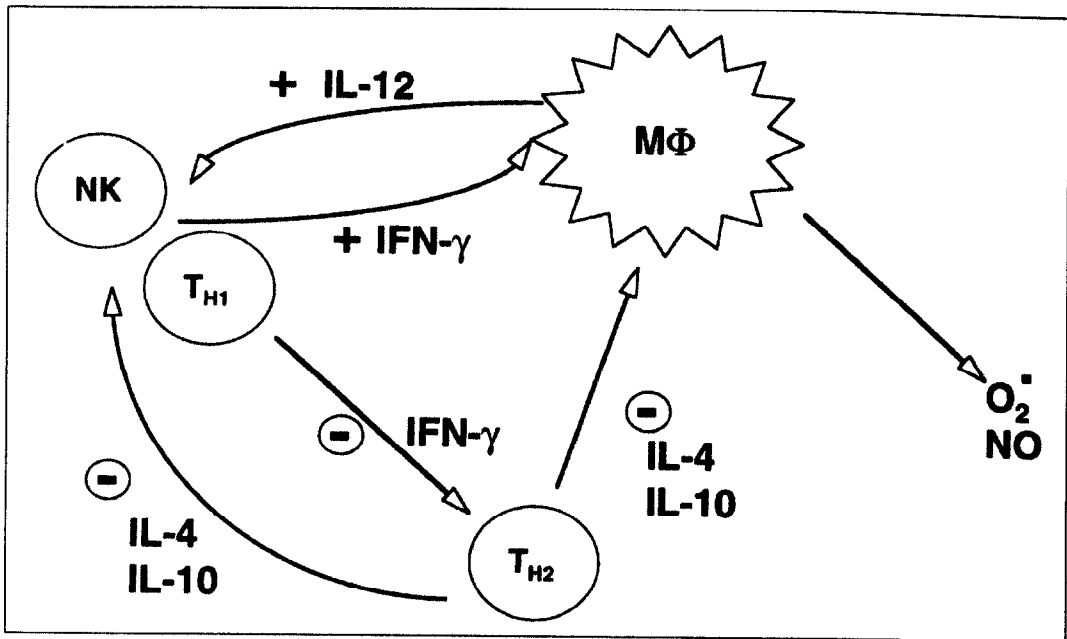


Fig. 2. Overview of macrophage-lymphocyte interactions in tuberculosis. Type 1 CD4+ T-lymphocytes (Th1) and natural killer T-lymphocytes (NK cells) secrete interferon gamma, which activates alveolar macrophages to produce a variety of substances, including reactive oxygen and nitrogen species, which are involved in growth inhibition and killing of mycobacteria. Macrophages can also secrete interleukin-12(IL-12) in a positive feedback loop to amplify this pathway. Although interleukin-4 and -10 can inhibit macrophage function, there is no convincing evidence that these cytokines are present in great amounts in the lungs of patients with tuberculosis, perhaps because of interferon-mediated suppression of Th2 (type 2 CD4+ T-lymphocytes) cell function.

3) 면역반응

세포매개성면역(cell-mediated immunity)과 지연형 과민반응(delayed-type hypersensitivity)은 숙주의 면역반응으로서 결핵의 병리에 중요한 역할을 한다. 세포매개성 면역은 유익한 숙주의 반응으로서, 대식세포에 의해서 결핵균의 항원에 노출된 T림프구는 IL-2와 gamma-Interferon(IFN- γ), alpha, beta Tumor necrosis factor(TNF- α , β)와 같은 중요한 물질을 분비한다. IFN- γ 는 자체로는 한정된 대식세포의 항균력을 증강 시켜 주지만 대식세포로 하여금 cholecalciferol을 calcitriol로 전환시키면 calcitriol이 대식세포를 크게 활성화 시켜준다. 활성화된 대식

세포는 운동성이 증가되고 균탐식 및 항균력도 현저히 증가된다(Fig. 3).

결핵균에 감염된 후 2주에서 6주 사이에 생기는 지연형 과민반응은 세포매개성 면역과 동일한 과정으로 생기며, 대식세포와 주위조직의 괴사로 인해 전락성 괴사를 일으킨다. 지연형과민반응에서 조직괴사를 일으키는 TNF- α 는 진행된 결핵에서 심한 쇠약증상을 일으키는 것으로 알려져 있으며 결핵균을 탐식한 대식세포에서 균세포벽 성분의 하나인 Lipoarabomannan의 자극에 의해 생산된다. 이는 단백구를 끌어들이어 유상피세포와 거대세포로 변형시켜 이루어진 육아종을 형성시키며 육아종 증상의 세포를 사멸시키

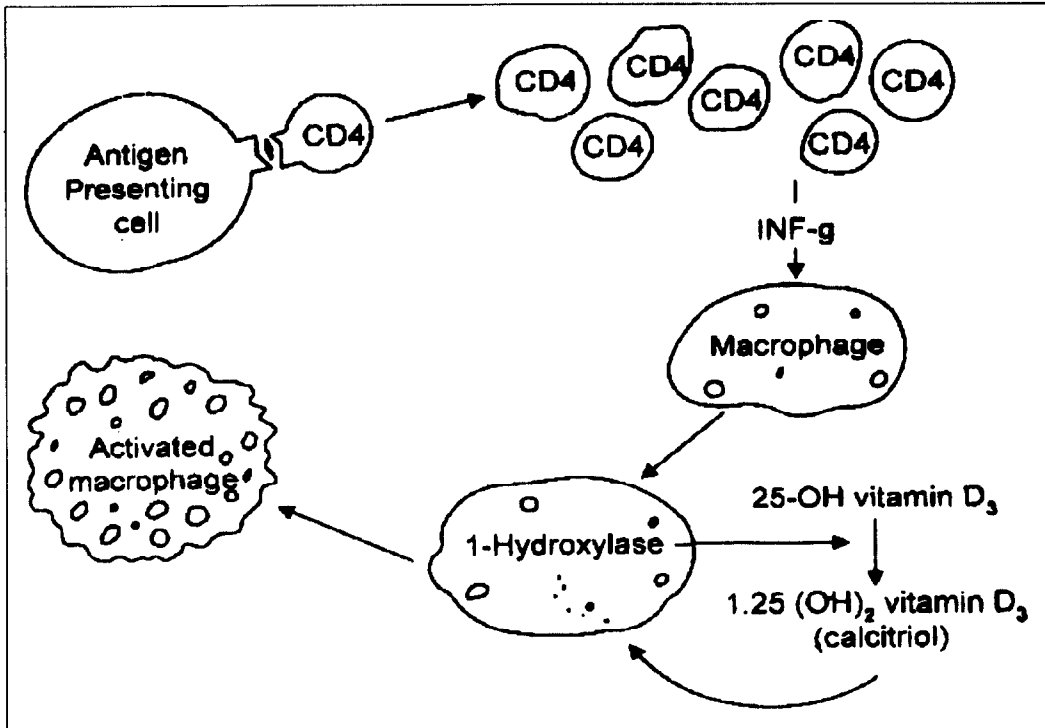


Fig. 3. The pathway of macrophage activation. Mycobacterial antigen is presented by the antigen presenting cell to an inducer T cell(CD4+). This undergoes clonal expansion and the resulting cell population secretes gamma interferon and other cytokines that activate the macrophage. Induction of $\alpha 1$ -hydroxylase enables the macrophage to convert inactive 25-OH Vitamin D3 to the active 1,25(OH)₂ Vitamin D3, resulting in further activation.

는 요인이 되기도 한다. 육아종 형성은 균을 가두어 전파를 막고 혐기성 환경을 만들어 균증식을 막음으로써 숙주를 보호하는 역할을 한다. T림프구 영향아래 형성된 육아종병변 내에서도 일부 대식세포는 균을 죽이지 못하고 세포 내에 함유하고 있어서 균의 전파는 막지만 제거하지는 못하기 때문에, 이러한 미성숙 대식세포는 파괴되어서 균이 유리되어 활성화된 대식세포로 하여금 제거하게 된다. 육아종 중앙으로 유리된 균은 산소분압이 낮아 증식이 어렵고, 병변이 작으면 쉽게 치유되지만 병변이 크면 과잉조직파괴와 건락화 및 액화되어 균의 전파를 초래하게 된다(Fig. 4).

결과적으로 세포매개성 면역는 대식세포를 활성화시켜 세포내의 결핵균을 사멸시키는 과정이며, 지연형

과민반응은 미성숙 대식세포와 주위조직의 괴사를 일으켜서 결핵균의 증식에 유리한 조건을 제거하는 역할을 한다. 세포매개성 면역의 결함이 있을 경우 지연형 과민반응으로 인해 조직손상을 심하게 일으켜 유해할 수도 있을 것이다.

3. 면역억제환자에서의 결핵

면역반응이 억제된 사람의 경우 결핵의 재활성화의 빈도가 더 높아지는데, 일반인에서 결핵의 연간 재활성화율은 1%인 반면에 HIV환자에서는 연간 재활성화율이 10%로 높다. 전반적인 T림프구의 기능 저하(영양실조, 고령, 면역억제제 투여, HIV감염)와 같

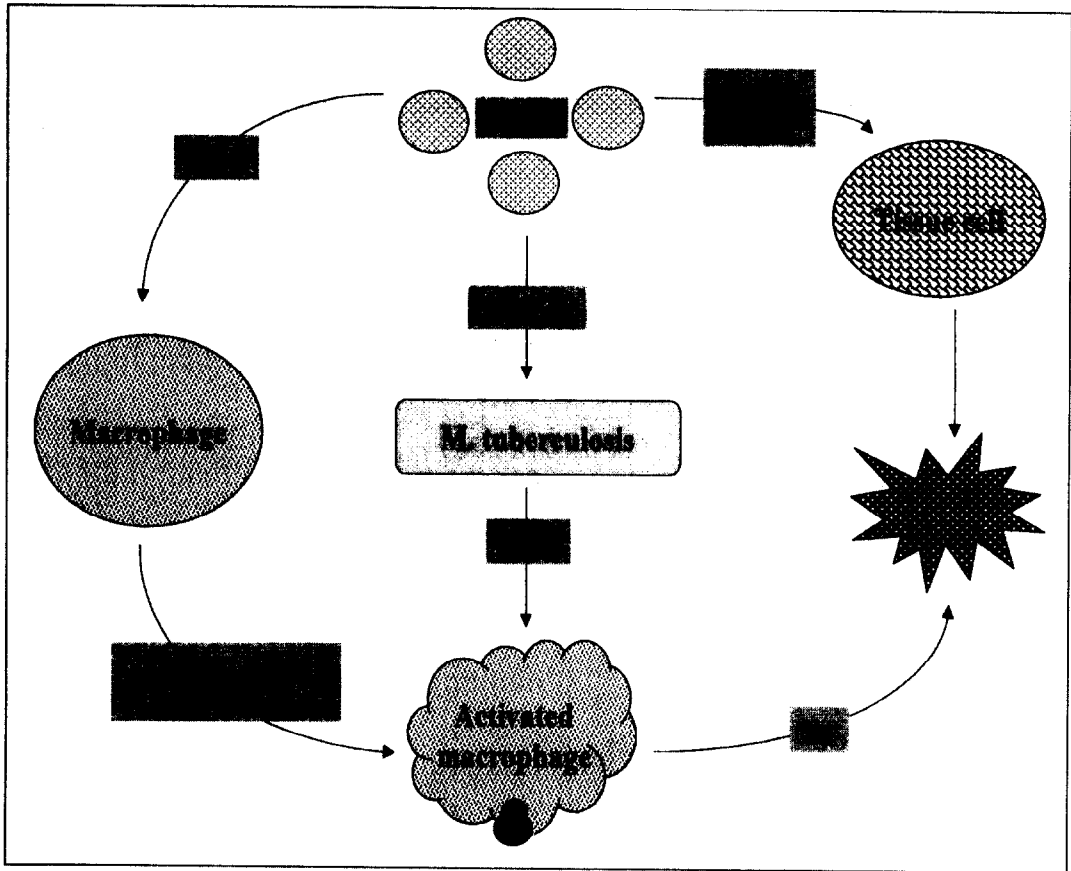


Fig. 4. The role of tumor necrosis factor (TNF). Macrophages are primed to release TNF and T cell factors either protect from, or enhance susceptibility of cells to killing by TNF. Mycobacterial lipoarabinomannan(LAM) triggers the release of TNF from macrophages.

이 결핵균을 퇴치할 수 있는 반응이 제대로 발동되지 못할 때 대식세포로부터 proinflammatory cytokine (IL-1, IL-6, TNF- α)들이 과도하게 생성 분비되어 조직손상, 발열, 쇠약 및 체중감소 등의 증상이 나타나는 것으로 추정된다. 결핵에 감염된 경우 여러 가지 형태의 면역기능의 결점이 보고되어 왔는데, 활동성 폐결핵의 경우에 CD4⁺ T cell lymphopenia가 나타나기도 하고 치료 후에는 이러한 결점이 회복되기도 한다.

4. 루페르콜린반응과 지연형 과민반응

결핵균 항원인 Tuberculin을 피내에 주사하면 피부

대식세포가 이를 흡수하여 처리한 다음 MHC단백과 함께 표면에 나타나게 될 것이다. 만일 전에 결핵에 감염되었거나 BCG접종을 받아 Tuberculin에 특이하게 반응하는 T림프구의 수가 증폭되어 순환하고 있으면, 대식세포 표면의 항원을 인지하여 반응해 숫자가 늘어남은 물론 cytokine을 분비함으로써 혈류로부터 단핵구와 림프구 등이 침윤되어 부어오르게 된다. 수지상 대식세포가 피부에 고르게 분포되어 있지 않으므로 Tuberculin주사부위 변경시 이점을 유의하여야 한다.

맺 음 말

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*에 의해 발생하는 만성 괴사성 감염성 질환이며 각각의 개체에 따라 매우 다양한 경과를 보인다. 결핵균 감염에 있어서 숙주의 중요한 방어기전은 세포매개성 면역이고, 이러한 방어기전으로 인해 결핵균의 사멸도 일어나지만 숙주의 조직에서 건락성괴사나 공동의 형성을 유발한다.

현재 사용하고 있는 BCG백신과 화학요법제 만으로는 완전한 결핵의 퇴치는 어려울 것으로 생각되며, 결핵의 병리와 면역에 대한 보다 많은 연구가 계속되어 새로운 치료법이 나타나기를 기대한다.

참 고 문 헌

1. Grange JM : The immunophysiology and immunopathology of tuberculosis. In Clinical Tuberculosis. 1st Ed. Davis P.D.O. Champman & Hall Medical. London, UK. p55-71, 1994
2. Rook GAW : The role of vitamin D in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 138 : 768-770, 1988
3. Moreno C, Taverne J and Mehler A et al : Lipoarabinomannan from mycobacterium tuberculosis induces the production of tumor necrosis factor from human and murine macrophages. Clin Exp Immunol 76 : 240-245, 1989
4. 정태훈 : 결핵의 세균, 면역 및 병태생리. 대한 의학협회지 34 : 477-483, 1991
5. Orme IM, Andersen P and Boom H : T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 167 : 1481-1497, 1993
6. Andersen P : Host responses and antigens involved in protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Scan J Immunol 45 : 115-131, 1997
7. Lim DG, Lee KY, Jee YK, Kwak SJ, Kim JM and Cha CY : Evaluation of CD4⁺ T cell subsets in human tuberculosis. J Korean Soc Microbiol 31 : 643-655, 1996
8. 대한결핵학회. 대한결핵협회 : 결핵 p44-69, 1993
9. Schluger NW and Rom WN : The Host Immune Response to Tuberculosis. J Respir Crit Care Med 157(3) : 679-691, 1998