結核菌의 一次 耐性에 關한 研究

<1962~1967>

서울大學校 保健大學院

結協 中央結核檢査所

金 成 鎮

—Abstract—

Study on the Primary Drug Resistance in Korea During 1962~1967

Sung Chin Kim, M.D.

School of Public health, Seoul National University.

Central Tuberculosis Laboratory, Korean National Tuberculosis Association, Seoul, Korea

The Primary Drug Resistance for Isoniazid, PAS and Streptomycin among 1,110 cases of pulmonary tuberculosis were without previous chemotherapy observed for six years, from 1962 to 1967.

The study was made according to the sensitivity test method for M. tuberculosis of the British Medical Research Council, and the concentration of drugs were; Isoniazid 0.2, 1.5 mcg/ml, PAS 1, 5, 10 mcg/ml. and Streptomycin 10, 20, 200 mcg/ml before inspissation.

The resistant strains obtained from this study were observed again on its proportion of the resistant bacilli.

Summary

1. The prevalence of primary drug resistance to Isoniazid, PAS and Streptomycin, either single or in combination, was 23.5%, and which is higher than those of foreign countries.
2. Tendency of primary drug resistance in Korea was increased, during 1962-1964 it was 19.2%, and 27.5% during 1965-1967. (Table 1)
3. Incidence of primary resistant strain by drug, Isoniazid was the highest as shown in table 2 from 7.7% in 1962 to 25.4% in 1967. Otherwise, incidence of primary resistance of PAS and Streptomycin remained almost same level. (According to resistant by drugs).
4. Isoniazid single-resistant case was the highest and increased annually.
5. Proportion of the drug-resistance tubercle bacilli were observed; Complete resistance to INH and S.M. were increased annually, further more it was observed that few of them were complete resistant to 5 mcg ml/of INH.

序 言

抗結核劑의 出現 特히 1952年 ISONIAZID의 紹介는 不治의 結核에서 完治可能한 疾患으로 轉換시켰다. 그러나 結核의 化學療法劑의 廣範圍한 使用 또는 長期間의 使用 特히 不合理한 併合은 藥劑耐性結核菌을 増加시키게 되었고 이로 因해 일어나는 耐性菌 感染 即 一次 耐性 問題가 擡頭되어 結核治療에 있어서 또 다시 難題로 되고 있다. 藥劑耐性菌 感染問題는 個人患者의 治療 藥劑選擇을 爲한 藥劑耐性 與否 또는 耐性度를 認知하

는 事實보다는 公衆保健學의 으로 보아 疫學의 意義가 매우 큰 것으로 生覺된다. 結核菌의 一次耐性問題는 1953年頃부터 始作되어 1960年代에는 거의 世界各國에서 興味를 가진 바 있다. 著者は 1962년에 大韓結核學會의 後援을 받아 本調査에 着手했으며 1967년까지 6年間に 걸쳐 우리나라의 藥劑耐性結核菌 感染問題를 거의 同一한 條件下에서 調査 研究하였다. 또 本研究에서 分離된 高度藥劑 感受性菌에 對하여는 各藥劑의 試驗管内 最底發育阻止農度を 測定하였다.

方 法

1). 材 料

1962년 8월부터 1967년 12월까지 過去 結核의 化學療法을 받은 經驗이 없는 初發見患者中에서 結核菌培養陽性이고 藥劑抵抗性檢査가 可能하여 結果가 얻어진 結核患者數는 總 1,110名이다. 이 患者數를 年度別로 區分해 보면 1962—156名, 1963—77名, 1964—255名, 1965—293名, 1966—231名, 1967—98名이었다.

對象地域 및 機關은 主로 서울特別市와 京畿道를 비롯하여 全國 各保健所에서 各 市道 結核檢査所를 通해 依頼됐으며 서울市內의 數個市立病院 및 綜合病院 또는 個人醫院等에서 依頼된 것도 一部 있다. 이 모든 患者들은 過去 化學療法 有無를 再次 確認調査하여 萬若 過去 抗結核劑使用이 認定된 患者는 모두 本調査에서 除外되었다.

2). 細菌學的 檢査方法

① 分離培養: 依頼된 喀痰은 4% NaOH 로 前處理하여 3% KH_2PO_4 小川培地에 接種 37°C에 培養하였다. 地方의 市, 道檢査所에서 分離된 菌株는 中央檢査所로 運送되었고 全菌株는 形態學的 鑑別¹⁾ 및 Niacin Test²⁾ 로 人形菌만을 分類鑑別하여 檢査對象으로 하였다.

② 抵抗性 檢査

藥劑에 對한 抵抗性 檢査는 可及의 分離된 原菌株를 使用했으며 發育이 不良한 菌株 또는 檢査에 不適當한 菌株는 L—J 培地에 繼代培養하여 間接法으로 實施했다. 抵抗性 檢査에 使用한 培地는 1% KH_2PO_4 小川培地이며 培地內藥劑含有濃度는 다음과 같다.

ISONIAZID	0.2	1.0	5.0 mcg/ml
PAS	1.0	5.0	※10.0 //
※Streptomycin	10.0	20.0	※200.0 //

※① 1962, 1963年度分은 PAS 10. SM 200mcg/ml 除外.

② Streptomycin 濃度는 培地凝固滅菌前 濃度임.

③ 接種菌量

菌液의 操作과 接種量은 M.R.C(British Medical Research Council)의 Sensitivity test for M. tuberculosis³⁾에 따랐고 여기에서 有意的 耐性으로 認定되는 菌株는 全部 耐性菌의 Proportion을 觀察하기 爲하여 定量培養法¹⁰⁾으로 다시 反復檢査하였다. 이때 藥劑非含有對照用培地上에 100~200個의 菌集落이 나오도록 했는데 萬若 이때 菌集落數가 지나치게 많거나 너무 적은 것은 再檢査하였다.

Table 1. Tendency of Primary Resistance in Korea (1962~1967)

Year	Strains tested	INH	PAS	SM	INH PAS	INH SM	PAS SM	INH PAS SM	Total resistance
1962	156 %	4 2.6	1 0.6	10 6.4	5 3.3	3 1.9	0	0	23 14.7
1963	77 %	5 6.5	4 5.2	3 3.9	3 3.9	3 3.9	0	0	18 23.4
1964	255 %	10 3.9	4 1.6	18 7.1	6 2.4	5 2.0	1 0.4	5 2.0	49 19.2
1965	293 %	37 12.7	4 1.4	7 2.4	8 2.7	4 1.4	1 0.3	19 6.5	80 27.3
1966	231 %	23 10.0	2 0.9	6 2.6	12 5.2	14 6.0	0	7 3.0	64 27.7
1967	98 %	13 13.2	1 1.0	1 1.0	0	6 6.1	0	6 6.1	27 27.5
Total	1,110 %	92 8.3	16 1.4	45 4.1	34 3.1	35 3.2	2 0.2	37 3.3	261 23.5

④ 耐性基準

培養 4週日만에 對照用培地에 菌이 充分히 發育했을 때 判定했으며 對照用培地에 3+ 以上 發育하고 藥劑含

有培地에 20個以上の 菌集落이 發育했을 경우 耐性으로 基準하였다.

성 續

1) 藥劑耐性の 年次の 推移<藥劑併合別>

過去 6年間の 一次耐性は 表1에서 보는 바와같이 1962년부터 1965년에 이르는 동안 有意的 増加率을 나타내고 있고 特히 ISONIAZID 單獨耐性に 있어서 注目할 만큼 増加되고 있다. 그러나 1965년부터 1967년에 이르는 동안에는 全體耐性度는 27% 程度에서 變動이 없으며 ISONIAZID 單獨耐性도 10~13%로 큰 變動을 볼 수 없고 P.A.S Streptomycin 耐性도 大體로 年次の 變動을 볼 수 없다.

2). 藥劑 및 藥劑濃度別 耐性

表 2에서 보는 바와같이 ISONIAZID, PAS, Streptomycin 三種藥劑別로 본 耐性出現頻度는 INH. 의 경우 1962年度에 7.7%였던 것이 1967년에 25.4%로서 三種藥劑中 가장 高率의 耐性率을 나타내고 있고 年次の 推移로 볼 때 두텁게 増加된 것을 볼 수 있다. 特히 INH 1mcg 및 5mcg/ml 와 같은 高濃度에 까지 年次の 増加率을 나타내고 있다. 그러나 PAS 는 平均耐性出現頻度 8.0% Streptomycin 은 10.7%이고 年次の 變動을 볼 수 없다.

3). 耐性菌의 proportion

耐性菌에 對하여 各藥劑濃度別로 Proportion 을 年次

Fig 1. Tendency of primary resistance During 1962~1967

Table 2. Incidence of Primary Drug Resistance to Isoniazid, Pas and Streptomycin

Year	Drug Strain	INE (mcg/ml)				PAS (mcg/ml)				SM (mcg/ml)			
		0.2	1	5	tot.	1	5	10	tot.	10	20	200	tot.
1962	156	3	3	6	12	3	3	0	6	11	2	0	13
	%	1.9	1.9	3.8	7.7	1.9	1.9		3.8	7.1	1.3		8.3
1963	77	6	3	2	11	4	3	0	7	2	4	0	6
	%	7.8	3.9	2.6	14.3	5.2	3.9		9.1	2.6	5.2		7.8
1964	255	10	11	5	26	10	0	6	16	11	14	5	29
	%	3.9	4.3	2.0	10.6	3.9		2.4	6.3	4.3	5.5	2.0	11.4
1965	293	35	16	17	68	10	7	15	32	10	9	12	31
	%	11.9	5.5	5.8	23.2	3.4	2.4	5.1	10.9	3.4	3.1	4.1	10.6
1966	231	16	23	17	56	10	4	7	21	6	5	16	27
	%	6.9	10.0	7.3	24.2	4.3	1.7	3.0	9.0	2.6	2.1	6.9	11.7
1967	98	11	8	6	25	3	1	3	7	4	6	3	13
	%	11.2	8.1	6.1	25.4	3.0	1.0	3.0	7.1	4.0	6.1	3.0	13.2
Total	1,110	81	64	53	198	40	18	31	89	43	40	36	119
	%	7.3	5.8	4.8	17.8	3.6	1.6	2.8	8.0	3.9	3.6	3.2	10.7

의 推移와 藥劑別耐性を 對照用培地(藥劑非含有)와 比較하여 耐性率 75%를 限界點으로 하여 그 以上을 完全耐性, 그 以下를 部分耐性으로 區分하여 觀察하면 表 3과 같다. INH 低濃度인 0.2mcg/ml에 있어서는 完全耐性

과 部分耐性이 大體 同等하고 1및 5mcg/ml의 高濃度에 있어서는 部分耐性이 多少 많은 傾向을 보이며 高度完全耐性患者數는 増加되고 있는 傾向이다.

PAS에 있어서는 藥劑濃度에 無關하여 全體의 部

Fig 2. Incidence of Primary Resistance to Isoniazid, Pas, and Streptomycin (1962~1967)

分耐성이 많고 Streptomycin 은 일정치 않으나 完全耐성이 많아지는 傾向을 나타냈다.

Table 3. Proportion of Drug Resistant M. Tuberculosis.

Year	INH			PAS			SM			
	0.2r	1r	5r	1r	5r	10r	10r	20r	200r	
1962 C	6	2	1	1	0	×	2	0	×	156
P	6	7	5	5	3	×	11	2	×	
1963 C	4	0	0	1	1	×	1	1	×	77
P	7	5	2	6	2	×	5	3	×	
1964 C	14	4	0	3	2	1	14	8	3	255
P	12	12	5	13	4	5	15	10	2	
1965 C	32	13	8	11	4	2	17	13	4	293
P	38	20	9	21	18	13	14	8	8	
1966 C	27	15	8	6	2	2	18	14	10	231
P	25	25	12	12	7	4	8	8	5	
1967 C	19	8	3	6	2	2	6	5	3	98
P	4	7	3	2	1	1	6	3	0	

C: Complete resistance, P: Partial resistance

4). INH 0.2, PAS 1, SM 10 mcg/ml 에 發育阻止

된 結核菌 53株의 最低發育阻止濃度 ;

ISONIAZID, PAS, Streptomycin 에 對하여 高度의 感

性으로 나타난 53株의 試驗管内 最低發育阻止濃度(以下 M.I.C로 略記)를 測定한 結果 表 4, 5, 6., 과 같다. 表 4에서 보는 바와같이 ISONIAZID의 M.I.C.는 標準菌株 H₃₇ Rv—I, II, 에 있어서는 0.05mcg/ml 이며 試驗菌株의 M.I.C.는 0.05mcg/ml 에서는 約半인 52.8%에 不 過하고 나머지 半은 0.1 또는 0.1mcg/ml 以上에 分布 되어 있다. PAS.의 M.I.C.는 表 5에 보는바와 같이 標準菌株 H₃₇ Rv 에 있어서는 0.5mcg/ml 이고 試驗菌株은 M.I.C. 0.5mcg/ml 또는 그 以下가 49%로서 約半이 고 0.5 以上이 50.9%이다. Streptomycin 의 M.I.C.는 表 6 에 보는 바와같이 H₃₇Rv에 있어서는 5mcg 와 部分耐성이 나마 5mcg/ml 以上으로 나타났으며 試驗菌株은 5mcg/ml 또는 그 以下가 62.2%이고 5mcg/ml 以上이 37.7% 이다.

Table 4. Sensitivity to INH of 53 Sensitive Strains to INH 0.2mcg/ml(M.I.C test)

Strains mcg/ml	0.025	0.05	0.1	0.1 or more
H ₃₇ R—I	++++	—	—	—
H ₃₇ R—II	++++	—	—	—
Test Strains(53)	0	28	18	7
Percent(%)	0	52.8	33.9	13.2

Table 5. Sensitivity to PAS of 53 Sensitive Strains to PAS 1mcg/ml(M.I.C. test)

mcg/ml	0.125	0.25	0.5	0.5 or more
H ₃₇ Rv—I	++++	+++	—	—
H ₃₇ Rv—II	++++	+++	—	—
Test strain (53)	1	6	19	27
Percent	1.9	11.3	35.8	50.9

Table 6. Sensitivity to SM of 53 Sensitive Strains to Streptomycin 10 mcg/ml (M.I.C.test)

Mcg/ml	1.25	2.5	5	5 or more
H ₃₇ Rv—I	++++	++++	—	—
H ₃₇ Rv—II	++++	++++	+	—
Test Strain(53)	0	9	24	20
Percent(%)		16.9	45.3	37.7

考 察

耐性菌感染은 化學療法의 效果를 期待하고 있는 初發 見結核患者에 있어서 그藥劑에 對한 感受性이 低下 또는 治療效果의 消失됨을 意味한다 우리나라에 있어서의 耐性菌感染은 表에 나타난 바와같이 ISONIAZID, PAS Streptomycin 中 어느 한가지 藥劑에든 耐性이 생긴 患

者는 總1,110名中 261名으로 平均 23%로서 大端히 高率을 나타내고 있다 이것의 年次的인 推移를 觀察해 보면 前半期 3年間 (1962~1964) 19.2%에 比하여 後半期 3年間 (1962~1967) 27.5%로서 增加된 傾向을 나타내고 있다 三種結核主治藥劑中 特히 ISONIAZID에 있어서 表2에서 보는 바와같이 平均17.8%로서 가장 높은 耐性率을 나타냈고 特히 ISONIAZID 單獨耐性은 圖1에서 보는 바와 같이 他藥劑에 比하여 뛰어나게 높아서 平均 8.3%이고 이것도 역시 前半期 3年間の 4.1%에 比해 後半期에는 約3倍인 11.7%로서 年次的인 全體耐性 上昇率의 主役을 하고 있다고 본다 그러나 PAS와 Streptomycin 의 單獨耐性은 各各 1.4% 및 4.1%로서 別로 높은 傾向이

아니며 年次的으로도 有意的인 上昇率을 나타내지 않는다 그리고 各藥劑別 耐性頻度를 보아도 圖2에서 보는 바와 같이 ISONIAZID가 他藥劑에 比해 뚜렷하게 年次的으로 上昇된 傾向을 注目하게 된다 우리나라의 全體耐性率이 높은 因子와 年次的 增加 因子 即 一次耐性을 左右하는 藥劑는 ISONIAZID에 基因된다고 생각된다

世界各國의 一次耐性을 우리나라와 比較 觀察해 보면 斷然 우리나라가 가장 高率을 나타내고 있어 더욱 注目된다 日本의 경우 大里 等⁴⁾의 最近報告를 보면 表7에서 보는 바와같이 平均 10.8%로서 우리나라보다 낮은 耐性率이며 또 年次的 推移를 보더라도 10年間 別變動을 볼 수 없다고 하였다

Table 7. Primary Drug Resistance in Tokyo from 1958 to 1967 by T. Ohsato, et al.

Year	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	Total
No. of cases	110	99	53	67	174	147	154	272	287	187	1,550
Single drug resistance(%)	6 (5.5)	6 (6.1)	2 (3.8)	4 (6.0)	9 (5.2)	14 (9.5)	15 (9.7)	18 (6.6)	30 (10.5)	15 (8.0)	119 (7.7)
Two drug resistance(%)	3 (2.7)	4 (4.0)	2 (3.8)	1 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.7)	4 (2.6)	7 (2.6)	9 (3.1)	6 (3.2)	42 (2.7)
Three drug resistance(%)		1 (0.1)		1 (1.5)		2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.3)		7 (0.45)
Total resistant cases(%)	9 (8.3)	11 (11.1)	4 (7.5)	6 (9.0)	11 (6.3)	20 (13.6)	20 (13.0)	26 (9.6)	40 (13.9)	21 (11.2)	168 (10.8)

그리고 日本의 結核療法研究協議會에 依해 實旅된 入院時藥劑耐性에 關한 研究報告⁵⁾를 보면 1966年度에 一次耐性の 頻度는 INH 1 mcg/ml 完全耐性以上을 耐性으로 基準했기때문에 우리 成績과 比較하기는 어려우나 13.8%로서 大里等⁴⁾의 成績과 同等한 頻度를 보여주고 있다 年次的推移를 보면 1957년에 11.9%가 1961년에 19.3%로 Peak를 나타냈고 그後부터 逐年적으로 低下되어 1966년에는 13.8%로 되었다 美國의 경우 New-York市保健部에서 Chaves 等⁶⁾이 1960年度の New-York市の 耐性菌 感染率은 16.6%였으며 그中 ISONIAZID 耐性은 1955년에 6.5%에 比하여 1960년에는 13.8%로서 年次的으로 增加된다고 指摘하고 있다 그後 Gladys Hobby⁷⁻⁸⁾에 依해 長期間 國家的인 調査研究 結果를 綜合해 보면 表8에서 보는바와 같이 各藥劑에 있어서 모두 低率이고 年次的 增加率도 認定할 수 없다 또한 美國의 Public Health Service에서 調査報告⁹⁾된 바에 依하면 1952~1962年 10年間に 있어서 年次的으로 變動없음을 報告했다 英國의 경우 1960年 Public Health Laboratory Service의 國家的 Survey結果를 J.Marks¹⁰⁾가 報告한 것을 보면 3.1%이고 1963年 第二次 Survey 結果¹⁸⁾는 4.1%이다 英國의 年次的 推移를 보면 1955年~1956年의 調査成績을 W.Fox等¹¹⁾에 依해 報告한 4.2%와 比해도 역시 變動없음을 알 수 있다

獨逸의 경우 G.Meissner¹²⁾가 1953年 1959년에 20歲以下の 靑少年에 對하여 調査한 結果를 表9에서 보면 ISONIAZID耐性이 1953, 54, 年에 多少 높았으나 그後 約 2%로 低下 되어 各藥劑 모두 年次的인 變動이 없는 것을 볼 수 있다

表 3에서 나타난 바와같이 ISONIAZID의 完全耐性이 高濃度에 있어서도 상당히 分布되어 있는 點은 化學療法の 效果를 期待하기 어렵다는 問題等을 暗示해 주고 있다. 特히 表 4. 5. 6.에서 보는 바와같이 高度感性菌이라고 生覺됐던 53株의 各藥劑에 對한 感受性은 標準菌株 H₃₇Rv와 比較할 때 INH와 PAS는 約 50% S.M 約 40%는 感受性이 多少 減少되어 있는 것을 알 수 있다.

Table 8. Primary Drug Resistance in Tuberculosis in a Veteran Population in the United States. by G.L. Hobby, et al.

Study year	Total No. of strains	% of strains resistant to		
		SM	PAS	INH
1962-63	1,204	3.1	2.9	3.9
1963-64	1,400	2.6	4.6	3.3
1964-65	1,373	2.1	3.2	2.7

Table 9. Primary drug Resistance in Tuberculous Patients less than 20 years of age, by G. Meissner

Year	Positive Cases of M. Tuberculosis.	INH(%)	PAS(%)	SM(%)
1953	84	6	3.5	7
1954	108	4	3	3
1955	356	1.8	1.4	1.4
1956	285	2.8	3	1.4
1957	287	2.1	2.4	0.7
1958	217	3.6	2.3	3.6
1959	209	2.9	1	2.4
Total	1,546	2.8	2.1	2.1

以上 系統의 研究報告된 外國의 一次 耐性例을 우리나라와 比較觀察할 때 우리나라의 耐性菌 感染率은 놀랄만큼 高率로 나타난 것을 알 수 있다.

勿論 外國의 例와 比較한다는 것은 各國의 耐性基準이 다른 點과 技術上의 諸問題에 있어서 同一한 條件이라고 生覺하기 어렵기 때문에 絕對인 것은 아니지만 大體의 傾向은 알 수 있다고 生覺된다. 著者が 取한 藥劑耐性基準은 大體로 例示한 여러나라와 比等하다고 生覺한다. 우리나라에 있어서의 耐性菌 感染率이 外國에 比하여 높은 것과 年次的 增加率을 보인 原因을 生覺해보면 거기에는 疫學的, 細菌學的 未知의 많은 因子가 關與할 것으로 보나 가장 重要한 것은 感染源의 不正確한 既治療에 基因하는 것으로 生覺된다. 우리나라에 ISONIAZID가 廣範圍하게 普及된 것은 1955年頃부터 始作되었으나 1962년부터 政府에서 WHO 支援을 받아 全國保健所를 通해 널리 使用됐다. 特히 過去 結核管理政策을 회고해보면 勿論 經濟的 貧困의 理由이지만 菌陽性結核患者에게도 ISONIAZID 單獨療法을 實施한 事例은 오늘에 이르러 이렇게 많은 ISONIAZID 耐性菌 感染患者를 招來케 된 가장 큰 原因의 하나일 것이다. 또 한가지 큰 原因은 우리나라에 있어서의 抗結核劑의 濫用에 있다고 生覺되며 아무나 藥局에서 醫師 處方없이 사 먹을 수 있는 國家制度의 不合理에서 오는 現狀이라고 生覺된다.

化學療法の 不合理한 併合은 治療中 耐性患者의 不正確한 增加를 招來케 됨으로 特히 藥劑耐性 獲得이 容易한 ISONIAZID의 單獨使用은 可及의 피해야 할 것으로 生覺된다.

本檢査所에서 實施한 既治療患者의 耐性檢査結果¹³⁾를 보면 1963年 1,233名中 1年以上 治療歴이 있는 患者는 INH에 約 80% PAS에 約 71% SM에 約 75% 耐性이 生겼으며 1967년에는 1,660名中 INH가 역시 60.7%로서 가장 高率이고 SM 36.7% PAS 23.1%였으며 一劑 또는 그 以上 藥劑에 對하여 耐性이 生진 率은 74.1%였다. 이것은 統計學上 Sample로서 意義는 적다고 보

지만 大體 우리나라의 既治療患者에 있어서의 耐性率은 짐작할 수 있을 것으로 生覺된다. 한편 1965年 우리나라 結核實態調查結果 나타난 既治療의 患者를 合한 藥劑耐性率을 보면 總 38%이고 그 中 INH 單獨耐性이 가장 높아서 17%이며 또 INH 耐性率 역시 25%로써 他 藥劑의 2-3倍 높은 率을 보여 주고 있다.

이렇게 높은 既治療患者의 耐性率이 感染源으로서 耐性菌感染에 絕對인 役割을 할 것으로 生覺된다.

大里等²⁰⁾은 小兒의 初回耐性의 58.3%는 既治療의 感染源이고 感染源이 未治療라고 生覺되는 경우는 初回耐性例는 전혀 없었다고 報告한 事實을 보아도 感染源에 對한 藥劑耐性管理는 매우 重要한 位置에 있다고 본다.

INH 耐性結核菌에 對하여 Virulence를 實驗動物에 對하여 觀察해 보면 1954年 Middle brook¹⁴⁾ 1965年 Peizer等¹⁵⁾ J. Marks¹⁰⁾ 諸學者에 의해 INH 耐性 Catalase 活性 陰性인 人型結核菌은 Guinea pig에 對하여 Virulence가 弱하며 病原性이 거의 없다고 報告했으며, 1965年 岩崎外¹⁶⁾에 의하면 Guinea pig 및 mouse에도 大體로 Virulence가 弱하다고 報告하였다. 이러한 實驗動物學的 根據로 보아 INH 耐性患者는 사람에게도 傳染性이 弱하거나 없을 可能性도 보여주고 있으나 아직 確證이 없으며, 또 證明이 어려울 것이다. 이러한 理論으로 보면 INH 耐性患者가 增加되더라도 傳染性이 弱하기 때문에 公衆保健學의 으로는 問題가 안된다는 誤算을 할 可能性이 생긴다. 그러나 本研究 結果 나타난 것은 既治療 INH 耐性患者가 一次性患者의 感染源이 된다고 보고 우리나라의 高率의 一次耐性率을 INH 耐性菌 感染으로 안볼 수 없다. 特히 INH 5mcg/ml의 高度完全耐性菌感染患者의 增加는 앞으로 注目하여 더욱 研究할 點이라 生覺하며 또한 耐性菌感染患者의 臨床的 追究도 앞으로 더욱 興味있는 課題로 生覺되며 이러한 一次耐性調查는 每 3年에 한번씩 國家的인 Survey로 實施하는데 더욱 意義가 있다고 思料된다.

結 論

1962년부터 1967년까지 6年間에 걸쳐 우리나라의 結核菌의 一次耐性을 調查研究한 結果 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. INH, PAS, SM에 對한 一次耐性은 平均 23.5%이고 1967년에 27.5%이며 外國에 比하여 高率을 나타내고 있다.
2. 一次耐性의 年次的 推移는 1962년부터 1964년까지 19.2%에 比하여 1965年~1967年의 耐性은 27.5%로 增加된 傾向을 나타내고 있다.
3. 藥劑別耐性率은 INH 耐性이 가장 高率로서 1962년에 7.7%였던 것이 1967년에는 25.4%로 年次的으

로 뚜렷한 增加傾向을 나타냈다.

4. 藥劑의 併合別(Combination) 耐性率을 보면 INH 單獨耐性이 他藥劑에 比하여 뛰어나게 高率이고 年次的 增加傾向도 가장 뚜렷하다.
5. 各藥劑濃度別 耐性菌의 Proportion을 觀察한 結果 INH와 SM의 경우 完全耐性이 年次的으로 增加했으며 특히 INH의 高濃度 完全耐性菌 感染患者 數가 增加된 傾向을 나타냈다.
9. 高度藥劑感性菌의 最低發育阻止濃度는 標準菌株H₃₇

References:

- 1) Rist Noël, Youmans G. P., Meissner G., Bonicke R., Jensen K. A.: *Fifth report of the Committee on Laboratory methods. Bulletin of the international union Against tuberculosis Vol. XXVIII, No. 1-2, 1958.*
- 2) Runyon E. H., *Distinguishing mycobacteria by the Niacin test, a modified procedure, Am. Rev. Resp. Dis., 79:663, 1958.*
- 3) Mitchison D. A.: *Sensitivity test for mycobacterium Tuberculosis: Training materials from British Medical Research Council, London,*
- 4) 大里敏雄外: 藥劑耐性菌感染に 關する 研究. *Kekkaku. Vol. 43:365, 1968.*
- 5) 日本厚生省 結核療法研究協議會: 19,7年度 研究課程 (4A) 入院時藥劑耐性に 關する 研究報告書 103.
- 6) Chaves, D. A. et al: *The prevalence of drug-Resistant strains of mycobacterium tuberculosis Isolated from untreated Patients in New York City during 1960. Am. Rev. of Resp. dis. Vol. 84, No. 5, 647. 1961.*
- 7) Hobby G. L.: *Primary drug Resistance in tuberculosis Am. Rev. Resp. Dis. Vol 86, No. 6, 839. 1962.*
- 8) Hobby G. L.: *Primary drug Resistance: A Continuing study of Drug Resistance in Tuberculosis in a Veteran Population within the United States. V. Sept. 1963 to Sept. 1965. Am. Rev. Resp. Dis. Vol. 94, No. 5. 703, 1966.*
- 9) Report of the operational research Section, Tuberculosis program, Communicable disease Center, Public health Service, Dept. of Health, Education, and welfare Washington, D. C: *Prevalence of drug Resistance in Previously Untreated Patients, United states public health Service Cooperative Investigation. 1962*
- 10) A Survey by the Public health Laboratory Service:

Rv에 比하여 約 50% 程度는 三種藥劑에 對하여 이 미 低濃度の 抵抗을 나타내고 있는 것을 알 수 있다.

本 研究에 協助해 주신 大韓結核學會와 始로부터 指導해 주신 1962年度 結核學會長 李燦世博士님과 서울醫大 權彝赫教授님께 深深한 感謝를 드립니다.

그리고 可檢物을 보내주신 여러분 특히 各市道結核檢査所長과 細菌學的 檢査에 手苦해준 中央結核檢査所 職員 여러분 特別 金龍洛, 韓仁洙(前職員), 宋麟姬諸氏에게 感謝하는 바입니다.

(本 論文의 要旨는 1968年 4月 第24次 大韓結核學會 學術大會에서 發表하였음.)

Drug Resistance in untreated pulmonary tuberculosis in England and wales during 1960. Tubercle Vol. 42 No. 3. 308, 1961

- 11) Fox W. et al.; *The prevalence of drug-resistant Tubercle bacilli. in untreated patients with pulmonary tuberculosis; A national Survey, 1955-56. Tubercle, Lond., 38, 71. 1957.*
- 12) Meissner G.: *Primär resistente Tuberkelbakterien bei Kindern und Erwachsenen in den Jahren 1953 bis 1959, wien. Z. Inn. Med, 1960, 41, 389.*
- 13) 大韓 結核協會年報 1967.
- 14) Middle brook: *Isoniazid-Resistance and Catalase Activity of Tubercle bacilli. Am. Rev. Tub. Resp. Dis. Vol. 69, 471, 1954.*
- 15) Peizer L. R. et al: *The Correlation of rate of Catalase activity, Guinea pig Virulence, and Isoniazid Resistance of Tubercle bacilli from specimens of patients under Isoniazid Therapy. Am. Rev. Tub. Resp. Dis. Vol. 72, 246, 1955.*
- 16) 岩崎龍郎 外: 38年および 39年 結核實態調査で 分離した 人型結核菌의 毒力に 關する 研究 第一編, *Kekkaku Vol. 40, No. 9. 1965.*
- 17) 岩崎龍郎 外: 同上 (16) 第二編 *Kekkaku Vol. 40, No. 10. 1965.*
- 18) MILLER A. B. et al: *Primary drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis in Great Britain: Second National Survey, 1963, Tubercle Lond, Vol. 47. No. 1966*
- 19) Canetti G.: *Proportion methods for determination of drug sensitivity test. Bull. of WHO, Vol. 29, No. 5-574.*
- 20) 大里敏雄 外: 藥劑耐性菌感染に 關する 研究. *Kekkaku Vol. 43. No. 10. 1968.*