韓國 結核患者로부터 分離된 結核菌의 Thiacetazone 感受性에 關한 實驗

서울대학교 保健大學院
<指導 金正根 助教授>

金 龍 洛

—Abstract—

A Study on Sensitivity to Thiacetazone of Tubercle Bacilli Isolated from Patients in Korea

Yong Nak Kim

School of Public Health, Seoul National University
(Directed by Assist. Prof. Jong Kun Kim, M.D.)

A regimen of thiacetazone plus isoniazid has been administrated as one of the standard regimens in the treatment of 15,000 Korean patients with pulmonary tuberculosis through every health center all over the country.

Apart from the risk of toxicity, a further reason for caution before using thiacetazone out side of Africa is the possibility that tubercle bacilli from different countries may vary in their sensitivity to the drug. This possibility was first raised when Thomas and others (1961) reported that untreated South Indian patients were more resistant to thiacetazone than British patients.

A comparison was therefore undertaken and is reported here:

Materials and methods: Sensitivity tests to thiacetazone were done on cultures of tubercle bacilli isolated from 176 Korean, 31 British and 20 Hong Kong patients without previous antituberculosis chemotherapy and with INH, PAS and SM sensitive organisms.

The British and Hong Kong strains were sent by Prof. D.A. Mitchison from the Medical Research Council's Unit for Research of Drug Sensitivity in London.

The tests were done two ways, the standard MIC and the dilute inoculum MIC by the British Medical Research Council's technique.

The results were read as a MIC (minimal inhibitory concentration).

1) The sensitivity to thiacetazone of the standard strain H₃₇Rv was the MIC of 1 mcg./ml.; on the other hand the MIC of 1 mcg./ml. or more with 50.1% of the Korean, 22.6% of the British, and 70.0% of the Hong Kong cultures, respectively.

2) The dilute inoculum MIC of 1 mcg./ml. or more was 32.0% of the Korean, 12.9% of the British, and 55.0% of the Hong Kong cultures and statistically significant (P. ranging from 0.0275 to 0.005), respectively.

3) A comparison of geographical distribution of natural thiacetazone sensitivity of the dilute inoculum MIC 1 mcg./ml. or more was 30.0% of the Seoul-Kyunggi patients, 26.9% of the Honam

patients, and 38.7% of the Kyungnam patients; with the geometric means of the mean inhibitory concentrations being 0.55 mcg./ml., and 0.56 mcg./ml. 0.56 mcg./ml. respectively. This was not statistically significant ($P>0.05$).

4) A comparison between the standard MIC with the dilute inoculum MIC technique was undertaken; the results showed the standard MIC technique was higher incidence of resistance than dilute inoculum MIC technique.

目 次

英文抄錄

I. 緒 論

II. 實驗對象 및 方法

1. 材料

2. 細菌學的 檢査方法

III. 成 績

IV. 考 按

V. 結 論

參考文獻

I. 緒 論

1946年 Bayer 의 Domagk¹⁾ 와 그의 協同研究者들에 의해 發見된 para-acetyl aminobenzaldehyde thiosemicarbazone (TB-1)은 抗結核劑로서 그 効力에 대하여 獨逸에서 詳細한 基礎的인 研究가 이루어졌고, 數千例의 臨床實驗이 實施되었다.^{1, 3, 4, 5, 6)}

그러나 當時 抗結核作用이 優秀함에도 不拘하고 甚한 副作用과 毒性으로 말미암아 抗結核劑로서의 使用에 대하여 論議가 많았다.^{2, 3, 4, 6)} 그中 1950年 Hinshaw, McDermont 등은^{7, 7)} 結核에 대한 이 藥劑의 좋은 効力은 認定했으나 甚한 副作用이 있으며, 그것은 주로 毒性作用으로 梅毒治療에 쓰는 砒素製劑와 類似한 것이라고 報告한 바 있다.

1952年 Fox⁸⁾가 副作用 또는 毒性이 없고 治療效果가 優秀한 isoniazid를 紹介하므로 副作用이 甚한 thiacetazone은 自然히 그 使用이 中斷되고 말았다.^{5, 9)}

그後 1957年 British Medical Research Council (BMRC)이 East Africa에서 thiacetazone의 抗結核作用에 대한 豫備의 臨床實驗을 試圖하여 큰 成果를 거두었고, 이어 1960年, 1963年 및 1965년의 三次에 걸쳐 East African/British Medical Research Council에서 thiacetazone investigation을 통해 thiacetazone과 INH의 併합과 PAS와 INH의 併合療法에 의한 治療效果를 實驗해본 結果 거의 同一하게 나타났다.^{5, 9, 10, 11, 12)} Thiacetazone 150mg과 INH 300mg을 併合, 每日 單一回 服用함으로써 結核治療에 效果의 일 뿐만 아니라 毒性和 副

作用도 輕減됨을 認知하게 되었다.^{11, 12)} 또한 thiacetazone은 PAS에 비해 投藥量이 少量이므로 服用하기 簡便할 뿐 아니라 藥價가 低廉하여 治療費가 約 1/8에 不過하다.^{5, 9, 10, 13, 14)}

그리하여 1964년부터는 北美과 南美를 除外한 Europe, Africa, Middle East, India 및 Far East 등 廣範한 地域에서 WHO의 支援 아래 臨床研究 및 細菌學的인 實驗이 계속되고 있다.^{5, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18)}

最近 Kenya 등 East Africa 地域에서는 INH+PAS의 併合療法 대신으로 thiacetazone+INH를 結核의 標準療法 (standard regimen)의 하나로 採擇 投藥하고 있다.^{9, 11)} 13)

우리나라에서도 크게 關心을 가지고 1965년부터 1967년에 걸쳐 서울의 永登浦區保健所, 中區保健所 및 馬山國立療養所, 光州濟寧病院, 木浦兒童結核病院 등에서 副作用에 대하여 臨床實驗을 하였고, 1967年度에는 全國에서 26個 保健所를 sampling하여 thiacetazone을 投藥한 結果 甚한 副作用이 나타나지 않아 1968年度부터는 全國 191個 保健所를 통해 約 15,000名의 患者에게 投藥하고 있다.^{5, 7, 19)}

結核의 化學療法에 있어 INH, PAS, SM의 三者療法은 藥劑 感受性인 新患에서는 거의 100%의 効力を 나타낸다.^{15, 18)}

그러나 많은 開發途上國家에 있어서는 限定된 豫算으로 모든 新患에게 高價인 三者療法을 實施하기란 거의 不可能하다.

그러므로 限定된 豫算으로 그 効력과 價格面을 考慮하여 따로이 값싼 藥物療法이 要請된다^{13, 17)}. 結核은 低開發國家일 수록 公衆保健과 直結되는 疾病으로 보아 많은 患者가 있는 反面 限定된 豫算으로 말미암아 結核의 治療와 管理가 難問題로 擡頭되고 있다.^{13, 17)}

한편 1961年 Thomas 등²⁰⁾에 의해 처음으로 國家別 또는 地域에 따라 結核菌의 thiacetazone 感受성에 대한 差를 報告했고, 이에 이어 1964年 Mitchison 등¹⁴⁾이 이를 追試確認한 바 있었다. 이에 著者는 全國 結核管理機關을 통해 投藥되고 있는 thiacetazone에 대한 感受性 檢査를 다음과 같이 實施 그 成績을 이에 報告하는

바이다.

II. 實驗對象 및 方法

1. 材 料

우리나라 結核患者中 1967년부터 1968년까지 過去 結核의 化學療法를 받은 經驗이 없는 初發見患者 및 過去 전혀 thiacetazone 을 服用한 事實이 없는 患者中에서 結核菌이 陽性이고 thiacetazone 藥劑 感受性 檢查가 可能하여 그成績이 얻어진 結核患者數는 總 176名으로 그 分離된 菌을 年度別로 보면 1967年度分이 44株이고 1968年度分이 132株이었으며 이와 比較 實驗하기 위해 英國 Medical Research Council 의 D. A. Mitchison¹⁴⁾이 保管中인 英國患者로부터 分離된 結核菌株 31株과 香港結核患者로부터의 菌株 20株를 分讓받은 것과 우리나라 國內 結核患者의 菌株과 더불어 thiacetazone 感受性 檢查를 實施하였다. 國內 結核患者로부터 分離된 菌株를 地方別로 區分하여 보면 서울-京畿 84株, 湖南 58株, 慶南 34株로 合計 176株를 實驗對象으로 하여 1968年 5월부터 1969年 1월까지 總 227例의 thiacetazone 感受性 檢查를 實施하였다.

2. 細菌學的 檢查方法

1) 分離 培養

서울시 및 京畿道內에서 初發見된 結核患者의 咯痰은 中央檢査所에서 直接 4% NaOH 로 前處理하여 3% K₂PO₄ 小川²¹⁾ 培地에 接種하여 37°C에서 4~8週間 培養 分離하였다. 同一한 方法으로 各地方의 道結核檢査所에서 培養 分離된 菌株는 모두 中央結核檢査所로 運送되었다. 一但 모든 菌株에 대하여 形態學的 觀察을 하고 生化學的 檢査로서 Niacin test²²⁾를 實施 人型菌을 鑑別하여 檢査對象으로 하였다.^{21), 22), 23)}

2) 繼代 培養

英國 菌株과 香港 菌株 및 國內의 中央과 各道結核檢査所로부터 運送해온 모든 菌株는 一但 2個의 Lowenstein-Jensen 培地에 繼代培養 37°C에서 約 3週間 充分히 増菌하여 間接法에 의한 感受性 檢査法으로 實施하였다.

3) 感受性 檢査方法

檢査實施前에 모든 菌株는 過去 전혀 thiacetazone 을 服用한 사실이 없는 患者의 것임을 再確認하였으며 全南道 結核檢査所에서 送付한 38株中 31株를 除外하고는 一次藥劑인 INH, PAS, SM 등에 모두 感受性인 菌株를 使用하였다.

4) 耐性培地 製造法

使用培地는 Lowenstein-Jensen 培地로 培地內의 藥

劑含有濃度 및 製造法은 다음과 같다.

培地內 thiacetazone 含有濃度 0.25, 0.5, 1, 2 및 4 mcg./ml.이며 thiacetazone 은 水溶性이 아니므로 特殊 溶媒로서 Dimethylformamide 또는 Triethylenglycol 을 使用했으며 이의 培地內 終末濃度는 0.5%以下가 되게 하였다. 그렇지 않으면 thiacetazone 이 培地內에서 再結晶 또는 不活化하여 均等히 混和되지 못하므로 檢査成績이 一定치 못하다.^{14) 24)} 藥劑 稀釋時 細心한 注意를 要했으며 數次에 걸친 豫備實驗을 結核後 本實驗을 實施하였다.

藥劑 稀釋法 :

① Stock solution: 4,000mcg./ml. (4mg. of thiacetazone/ml.) 40mg. 의 thiacetazone 을 秤量, 10ml. 의 Dimethylformamide 또는 Triethylenglycol 을 加하여 充分히 溶解시킨다.

② 4 mcg./ml. 의 培地: Stock solution 0.4ml. 에 0.8 ml. 의 蒸溜水를 加하여 잘 섞은후 다시 2.8ml. 의 蒸溜水를 더하면 400 mcg./ml. 이 된다. 이를 培地 100ml. 當 1ml. 즉 1/100을 加하면 4 mcg./ml. 가 된다.

③ 2 mcg./ml. 의 培地: Stock solution 0.4ml. 에 0.8 ml. 의 蒸溜水를 加하여 잘 섞은후 다시 6.8ml. 의 蒸溜水를 더하면 200 mcg./ml. 가 된다. 이를 培地 100ml. 當 1ml.씩 加하면 2 mcg./ml. 가 된다.

④ 1 mcg./ml. 의 培地: Stock solution 0.4ml. 에 0.8 ml. 의 蒸溜水를 加하여 잘 섞은후 다시 14.8ml. 의 蒸溜水를 加하면 100 mcg./ml. 가 된다. 이를 培地 100ml. 當 1ml.를 더하면 1 mcg./ml. 가 된다.

⑤ 0.5 mcg./ml. 의 培地: 上記 ④의 100 mcg./ml. 2ml.에 蒸溜水 2ml.을 加하여 잘 섞으면 50 mcg./ml. 가 되고, 이를 培地 100 ml. 當 1ml.씩 加하면 0.5 mcg./ml. 의 培地가 된다.

⑥ 0.25 mcg./ml. 의 培地: 上記 ⑤의 50 mcg./ml. 2ml.에 蒸溜水 2ml.를 加하여 잘 섞으면 25 mcg./ml. 가 되고 이를 培地 100ml. 當 1ml.씩 加하면 0.25 mcg./ml. 가 된다.

參考로 1次藥劑인 INH, PAS 및 SM 의 藥劑濃度는 다음과 같다.

INH	0.2	1.0	5.0	mcg./ml.
PAS	1.0	2.0	4.0	mcg./ml.
SM*	10.0	20.0	40.0	mcg./ml.

* Streptomycin 濃度는 培地凝固滅菌前 濃度임.

「註」: 耐性基準은 各藥劑의 最低濃度에 菌發育이 阻止된 것 을 感受性菌으로 했다.

5) 接種 및 菌液 調製

接種量은 BMRC (British Medical Research Council)의 Sensitivity test for *M. tuberculosis*에 따랐고, Standard MIC 및 Dilute inoculum MIC法 즉 定量培養法으로 反復檢査 하였다.^{14, 23, 24)} 이때 藥劑非含有 對照用 培地上에 100~250個의 菌集落이 나오도록 하였다. Standard MIC法에서 白金耳로 接種時는 外徑 3mm, 27 SWG의 니크를 標準白金耳를 使用했다.^{14, 24)}

菌液操作은 1/4 oz (約 7ml)容量瓶에 硝子球 6個와 10% Tween 80 1滴을 加한後 菌集落의 代表的 部分을 外徑 3mm, 22 SWG의 標準白金耳로 한 白金耳를 따서 前記瓶에 넣고 마개를 잘 막고 vortical mixer로 30~60秒間 混合하여 滅菌蒸溜水를 1ml. 씩 더하여 菌液을 調製하였다.^{14, 24, 25)}

Ⅲ. 成 績

本實驗에 있어서 韓國 各地方의 結核患者로부터 分離 培養된 人型結核菌株 176株와 英國結核菌株 31株, 香港結核菌株 20株 및 標準感受性 結核菌株인 *H₃₇Rv*를 對照群으로 하여 BMRC法^{14, 24, 25)}의 Standard MIC法 및 Dilute inoculum MIC法の 두가지 方法으로 thiacetazone 感受性 檢査를 實施한 바 그 結果를 각각 區分하여 보면 다음과 같다.

1) 標準菌株인 *H₃₇Rv*의 thiacetazone 感受性 檢査 結果는 表 1에서 보는 바와 같이 全 8회에 걸쳐 最低阻止 濃度 1 mcg./ml.로 Standard MIC法 및 Dilute inoculum MIC法에서 모두 感受性으로 나타났다.

2) Standard MIC法 1 mcg./ml. 이상의 藥劑濃度에 發育된 것은 表 2에서 보는 바와 같이 韓國이 50.1%, 英國이 22.6%, 香港이 70.0%로서 그中 香港이 比較의 第一 높은 抵抗性을 나타냈다.

Table 1. The Results of the Thiacetazone Sensitivity Test of the Standard Strain(*H₃₇Rv*)

mcg./ml. Batch number	0	0.25	0.5	1	2	4
1	≡	≡	++	5	0	0
2	≡	≡	++	15	0	0
3	≡	≡	≡	6	0	0
4	≡	≡	++	2	0	0
5	≡	≡	≡	3	0	0
6	169	186	80	0	0	0
7	201	208	90	1	0	0
8	146	133	56	0	0	0

Note 1: ≡=confluent growth
≡=innumerable colonies
++=more than 250 colonies.

Note 2: Batch number 1 through 5 are standard MIC method, and 6 through 8 are dilute inoculum MIC method,

3) Dilute inoculum MIC法에 있어서 TB-I 1 mcg./ml. 以上の 濃度에 있어서는 表 3에서 보는 바와 같이 韓國이 32.0%, 英國이 12.9%이고 香港이 55.0%로서 가장 높은 抵抗性을 나타냈다.

4) 韓國內地地方別 Thiacetazone Sensitivity의 傾向을 알고저 서울—京畿地方 84株 湖南地方 58株 慶南地方 34株로 區分 抵抗性의 分布狀態를 比較 觀察한 바 그 結果는 다음과 같다. (表 4, 5 參照)

① Standard MIC法の 1 mcg./ml. 以上の 濃度에 있어

Table 2. Sensitivity to Thiacetazone of Strains from Korean, British, and Hong Kong Patients

Assessment of Sensitivity	Minimal Inhibitory Concentration of Thiacetazone mcg./ml.	Korean		British		Hong Kong		Total
		No.	%	No.	%	No.	%	No.
Standard MIC method	4	6	3.5	0	0	0	0	6
	2	17	9.7	2	6.5	1	5.0	20
	1	65	36.9	5	16.1	13	65.0	83
	0.5	64	36.3	15	48.3	6	30.0	85
	0.25	24	13.6	9	29.1	0	0	33
	Total	176	100	31	100	20	100	227
No. and percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more		88	50.1	7	22.6	14	70.0	163
Geometric mean		0.72		0.50		0.84		

Table 3. Sensitivity to Thiacetazone of Strains from Korean, British, and Hong Kong Patients

Assessment of Sensitivity	Minimal Inhibitory Concentration of Thiacetazone mcg./ml.	Korean		British		Hong Kong		Total
		No.	%	No.	%	No.	%	No.
Dilute Inoculum MIC method	4	1	1.0	0	0	0	0	1
	2	0	0	1	3.2	1	5.0	2
	1	30	31.0	3	9.7	10	50.0	43
	0.5	43	49.5	13	41.9	8	40.0	69
	0.25	17	17.5	9	29.1	1	5.0	27
	Less than 0.25	1	1.0	5	16.1	0	0	6
	Total	97	100	31	100	20	100	148
No. and percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more		31	32.0	4	12.9	11	55.0	46
Geometric mean		0.55		0.37		0.73		

Table 4. Comparison of Geographical Distribution of Natural Thiacetazone Sensitivity (Standard MIC Method)

mcg./ml.	Area	Britain		Hong Kong		Seoul-Kyunggi		Honam		Kyungnam		Total
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
4		0	0	0	0	3	3.6	2	3.4	1	2.9	6
2		2	6.5	1	5.0	7	8.3	4	6.9	6	17.6	20
1		5	16.1	13	65.0	31	36.9	18	31.0	16	47.1	83
0.5		15	48.3	6	30.0	33	39.3	22	38.0	9	26.5	85
0.25		9	29.1	0	0	10	11.9	12	20.7	2	5.9	33
Total		31	100	20	100	84	100	58	100	34	100	227
MIC of 1 mcg./ml. or more		7	22.6	14	70.0	41	48.8	24	40.3	23	67.6	109
Geometric mean		0.50		0.84		0.72		0.64		0.78		

Table 5. Comparison of Geographical Distribution of Natural Thiacetazone Sensitivity (Dilute Inoculum MIC Method)

mcg./ml.	Area	Britain		Hong Kong		Seoul-Kyunggi		Honam		Kyungnam		Total
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
4		0	0	0	0	0	0	1	3.8	0	0	1
2		1	3.2	1	5.0	0	0	0	0	0	0	2
1		3	9.7	10	50.0	12	30.0	6	23.1	12	38.7	43
0.5		13	41.9	8	40.0	22	55.0	14	53.9	12	38.7	69
0.25		9	29.1	1	5.0	5	19.2	5	19.2	7	22.6	27
Less than 0.25		5	16.1	0	0	1	2.5	0	0	0	0	6
Total		31	100	20	100	40	100	26	100	31	100	148
MIC of 1 mcg./ml. or more		4	12.9	11	55.0	12	30.0	7	26.9	12	38.7	46
Geometric mean		0.37		0.73		0.55		0.56		0.56		

서 서울—京畿地方이 48.8%이며 湖南地方이 40.3%이고, 慶南地方이 67.6%로서 가장 높은 抵抗性을 나타냈다. (Table 4 參照)

㉠ Dilute inoculum MIC 法의 1 mcg./ml. 이상의 濃度の 境遇는 서울—京畿地方이 30.0%이며 湖南地方이 26.9%이고 慶南地方이 38.7%로 약간 높은 抵抗性을 나타냈다. (Table 5 參照)

Ⅳ. 考 按

1961年 Thomas²⁰⁾ 등과 Mitchison (1964)¹⁴⁾ 등에 의한 South India 및 Hong Kong 患者로부터의 結核菌의 thiacetazone에 대한 抵抗性은 英國 및 East Africa 患者로부터의 結核菌에 있어서 보다 높게 나타났다.

本實驗의 Standard MIC 法 2 mcg./ml. 이상의 藥劑濃度에서는 統計의 有意性 檢定の 結果 Table 6에서 보는 바와 같이 $P > 0.05$ 로 韓國, 英國 및 香港의 세 나라 사이에 별로 有意한 差를 檢出하지 못했으나, 1 mcg./ml. 을 基準으로 그 以上에서는 韓國, 英國 및 香港間에 $P < 0.05 \sim 0.005$ 로 각기 有意인 差가 認定되었다.

幾何平均 即 平均阻止濃度(mean inhibitory concentrations)는 韓國이 0.72 mcg./ml. 英國이 0.50 mcg./ml. 香港이 0.84 mcg./ml. 로 相當한 差를 볼 수 있었다. (Table 2 參照) 이를 1964年 Mitchison¹⁴⁾ 등이 實驗한 英國 및 香港 結核菌株에 대한 thiacetazone 感受性 檢査結果와 比較하면, 幾何平均에 있어서 英國菌株가 0.66 mcg./ml. 이고 香港菌株가 2.2 mcg./ml. 로 顯著한 差를 나타냈다.

Dilute inoculum MIC 法에 있어서 thiacetazone 濃度 1 mcg./ml. 以上の 경우에는 韓國, 英國, 香港의 三國間에 서로 有意한 差를 나타내어 統計의 有意性 檢定結果 有意水準 5%以下($P < 0.05$)로서 各國사이에 모두 有意한 差가 認定되었다. (Table 6 參照)

最低阻止濃度 (MIC) 0.5 mcg./ml. 以上の 境遇도亦是 全部 $P < 0.05$, $P < 0.005$ 로서 각기 有意한 差가 認定되었다.

幾何平均은 韓國이 0.55 mcg./ml. 英國이 0.37 mcg./ml. 및 香港이 0.73 mcg./ml. 로 平均阻止濃도에 있어서 韓國은 英國과 香港사이의 中間에 位置하고 있다. (Table 3 참조)

이를 Mitchison¹⁴⁾ 등이 英國에서 實驗한 成績과 比較하면 英國이 0.35 mcg./ml. 이고 香港이 0.70 mcg./ml. 로서 本實驗의 結果와 同一한 數値로 英國에 比해 香港의 結核菌株가 thiacetazone에 대한 自然耐性率이 거의 倍로 나타남을 볼 수 있었다.

끝으로 國內 地方別 thiacetazone 自然耐性の 傾向을

Table 6. Test of Statistical Significance of Differences in Sensitivity to Thiacetazone of Cultures from Korean, British, and Hong Kong Patients

Assessment of Sensitivity (difference tested)	Origin of Cultures	Korean $X^2(1)$	P.	British $X^2(1)$	P.
Standard MIC Percentage with MIC of 2 mcg./ml. or more	British	1.2	NS*	—	—
	Hong Kong	1.2	NS	1.6	NS
Standard MIC Percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more	British	8.2	< 0.005	—	—
	Hong Kong	4.1	< 0.05	11.9	< 0.005
Dilute Inoculum MIC Percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more	British	4.8	< 0.0275	—	—
	Hong Kong	5.4	< 0.025	10.2	< 0.005
Dilute Inoculum MIC Percentage with MIC of 0.5 mcg./ml. or more	British	10.1	< 0.005	—	—
	Hong Kong	4.2	< 0.05	12.8	< 0.005

* NS=not significant; $P > 0.05$.

調査코저 中部地方인 서울 京畿와 湖南地方 및 慶南地方으로부터의 結核菌株에 대한 thiacetazone sensitivity test結果 Standard MIC法 1 mcg./ml. 또는 그 以上에서 서울—京畿와 慶南이 $P < 0.05$, 湖南과 慶南地方이 $P < 0.025$ 로 각기 有意한 差를 나타냈다. (Table 7 參照)

또한 Dilute inoculum MIC 法 1 mcg./ml. 以上の 경우 慶南이 38.7%로 약간 높은 抵抗性을 보였으나 統計의 有意性 檢定結果 $P > 0.05$ 로 3個地方間에 별로 有意한 差를 檢出하지 못했다. 특히 geometric mean에 있어서는 서울—京畿地方이 0.55 mcg./ml., 湖南地方이 0.56 mcg./ml., 및 慶南地方이 0.56 mcg./ml. 로 거의 同一한 數値를 나타내어 統計의 有意性 檢定에 있어 geometric mean의 重要性을 認知하게 되었다. (Table 5 參照)

Table 8에서 보는 바와 같이 1957年~1965년에 걸쳐 East African/British Medical Research Council의 共同研究인 Thiacetazone Investigations East African Studies에서의 入院患者와 外來患者에게 여러가지 投藥方法을 使用하여 TB-I 150mg. 과 INH 300mg. 를 併合하여 INH+PAS 併合治療 効果와 比較 觀察하였다. 그 結果 TB-1 150mg. +INH 300mg. 群이 가장 優秀하며 83.0%가 1年間 治療後 菌이 陰轉되었고 PAS+INH 併合은 그보다 낮은 78.0%가 陰轉되어 thiacetazone+INH 併合

Table 7. Test of Statistical Significance of Differences in Sensitivity to Thiacetazone of Cultures from Seoul-Kyunggi, Honam and Kyungnam Patients

Assessment of Sensitivity (difference tested)	Origin of Cultures	Seoul-Kyunggi		Honam	
		X ² (1)	P.	X ² (1)	P.
Standard MIC Percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more	Honam	1.8	NS*	—	—
	Kyungnam	4.3	<0.05	6.0	<0.025
Dilute Inoculum MIC Percentage with MIC of 1 mcg./ml. or more	Honam	0.4	NS	—	—
	Kyungnam	0.7	NS	1.0	NS

* NS=not significant; P. > 0.05

Table 8. Bacteriological Response at 12 Months for Various Regimens of Thiacetazone Plus INH and a Standard PAS Plus INH Regimen*

Investigation	Regimens	No. of does/day	Total patients	Favourable response (%)
Pilot, 1957	T200+H200	2	33	73.0
First, 1960	T150+H200	2	43	72.0
"	PAS+INH	2	38	79.0
Second, 1963				
Out-patients	T150+H200	2	107	64.0
"	PAS+INH	2	112	75.0
"	T150+H300	1	66	83.0
In-patients	T150+H200	1	75	62.0
	T100+H300	1	65	48.0
	PAS+INH	2	72	78.0
Third, 1965	T150+H300	1	181	79.0
	STH**/T150+H300	1	162	90.0

* East African/British Medical Research Council Third Investigation, Tubercle, London, 47:315, 1966.

** STH=SM+TB-1+INH (everyday for two months).

이 PAS+INH 보다 더効力이 있음이 나타났다.^{10, 11, 12)}

第三次 實驗(1965年)에서 보던 入院患者 181名에게 TB-1 150mg. +INH 300mg. 을 每日 一回만 服用시켜 1年後 79.0%의 菌陰轉率을 보였고, 162名에게 前記 TB-1+INH 併合과 同時에 처음 2個月間만 streptomycin 을 每日 注射하고 나머지 10個月間은 TB-1+INH 만을 繼

續하여 服用시켜 1年後 90.0%의 菌陰轉率을 나타내어 INH+PAS+SM 의 三者併合治療와 比等한 效果를 나타냈다.^{5, 11)}

Thiacetazone 은 單獨 使用하면 PAS 만큼의 効力이 없을 뿐 아니라 1日 150mg 以上 投與하면 副作用도 甚하다. 그러나 INH 와 併合하므로 優秀한 効力을 나타낼 뿐 아니라 副作用도 減少된다고 한다.^{5, 10, 11, 13)}

또한 印度 Madras 의 Tuberculosis Chemotherapy Center 에서의 1年間의 研究結果를 보면 治療後 X-ray 上 好轉狀態는 TB-1+INH 群이 82.0%, PAS+INH 群이 82.0%로 나타났고 副作用(毒性)에 의한 投藥變更도 TB-1+INH 4名, PAS+INH 3名으로 아주 적은 差를 나타냈다.^{5, 18)}

우리나라에서도 1958年 金等⁴⁾이 TB-1+INH 의 併用治療를 實驗으로 輕症 1名, 中等症 12名, 重症 6名의 通院患者 19名에 대해 6個月간 治療效果를 觀察한바 74.0%의 X-ray 上 好轉率을 보였다. 또한 永登浦保健所를 비롯하여 全國 26個 保健所를 sampling 하여 thiacetazone 을 投藥한 結果 輕微한 副作用을 나타내어 1968年度부터는 全國 各保健所를 통해 15,000명의 患者에게 thiacetazone+INH 가 投藥되었고 이들중 7.2%가 여러 가지 副作用으로 投藥變更을 하였다.^{5, 19)}

Table 9에서 보는 바와 같이 英國의 Fox 等¹³⁾이 여러가지 抗結核劑의 1年間 治療分의 藥價를 調査한바 INH+PAS 는 1年間 治療分의 藥價가 20.50弗이고 이에 反해 INH+TB-1 는 2.55弗로 不過 1/8程度의 費用 밖에 들지 않는 것으로 되어 있다.

參考로 우리나라에서의 各種 抗結核劑의 時價를 1969年 10月現在로 患者가 藥局에서 直接 購入하는 價格과 綜合病院에서 投藥해 받는 價格을 調査하였다더니 表 9와 같다.

現在 우리나라에서 thiacetazone+INH 製劑인 다이아지나 (Thiazina)가 市販되고 있기는 하나 保健所나 綜合病院에서는 無料로 投藥되고 있다.

그러므로 우리나라와 같이 結核有病率이 5.1%²⁶⁾나 되고, 또한 限定된 豫算으로 結核管理를 하는 開發途上國家들에 있어서는 Thomas²⁰⁾, Mitchison¹⁴⁾ 등이 調査 報告한바 thiacetazone 에 대한 地域의인 結核菌의 抵抗性 또는 人種의인 毒性과 副作用만 減少된다면 값비싼 PAS+INH 대신으로 값싼 thiacetazone+INH 를 하나의 標準抗結核劑로서 採擇할만 하다고 본다.

本 實驗結果 우리나라의 結核菌株은 thiacetazone 1 mcg./ml. 이상에 있어서 50.1%가 耐性으로 나타난 것으로 보아 本藥劑가 臨床의으로 有効한가는 正確히 알 수

Table 9. Approximate Drug Cost for One Year's Treatment*

Regimens	U.S. Dollars	Korean Won	
INH/PAS+SM (3 months)	31.25	9,800**	29,160***
INH/PAS	20.50	6,205	20,160
INH (400 mg./day)	2.35	1,460	13,440
INH/TB-1 (thiacetazone)	2.55	2,737	—****
INH/SM (both twice weekly)	14.00	4,472	20,480
Cycloserine/ ethionamide	170-225.00	65,200	80,300
SM/ pyrazinamide	200.00	22,400	46,900

* Bulletin of the International Union Against Tuberculosis, 37:255, 1966.

** Purchased by patient from the drug store.

*** Purchased by patient from the hospital.

**** Administrated free of charge

없으나感受성이多少低下되어 있다는 사실은否認할 수 없을 것이다. 따라서 우리나라結核患者에게 과연thiacetazone이外國의感受성이 높은 나라와 같이有效한지에 관해서는 向後 더욱 研究해야 할 課題이라고 생각된다.

V. 結 論

우리나라의 thiacetazone을 服用한 사실이 없는 患者의 菌株 176株에 대하여 thiacetazone感受性檢査를 實施하고, 이와 同時에 英國菌株 31株와 香港菌株 20株 및 標準菌株 H₃₇Rv를 對照群으로 하여 比較 觀察한 바 그 結果는 다음과 같다.

1) 標準菌株인 H₃₇Rv의 thiacetazone感受性は MIC 1mcg./ml.이며 이에 反해 Standard MIC法 1mcg./ml. 以上에서 韓國이 50.1%, 英國이 22.6%, 香港이 70.0%로各各感受性の低下를 나타냈고, 各國間에 有意性檢定結果, $P < 0.05 \sim P < 0.005$ 로 各各 有意한 差를 나타냈다.

2) Dilute inoculum MIC法 1mcg./ml. 以上에서 韓國이 32.0%, 英國이 12.9%, 香港이 55.0%로 亦是 各國間에 統計學的으로 有意했다 ($P < 0.0275$, $P < 0.005$).

3) 韓國의 地方別 thiacetazone感受性の 傾向을 알고져 서울—京畿, 湖南, 및 慶南의 3個地方別로 區分 抵抗性の 頻度を 比較 觀察한바, Standard MIC 1mcg./ml. 以上の 濃度에 있어서 서울—京畿가 48.8%, 湖南이 40.3%, 慶南이 67.6%로 가장 높은 抵抗性을 나타냈으나, Dilute inoculum MIC 1mcg./ml. 以上の 경우는 서울—京畿가

30.0%, 湖南이 26.9%, 慶南이 38.7%로 統計的 有意性檢定結果 $P > 0.05$ 로 3個地方間에 別로 有意한 差를檢出하지 못했으며, 특히 幾何平均値로 볼 때 서울이 0.55 mcg./ml. 湖南이 0.56 mcg./ml. 慶南이 0.56 mcg./ml.로 거의 同一한 數値로 나타났다.

4)感受性檢査方法別로 볼때 Standard MIC法과 Dilute inoculum MIC法の成績이 各各 有意한 差를 나타내어接種菌量에 따라 抵抗性の 頻도가 差를 認定케 되었다.

<本論文의 要旨는 第28次 大韓結核學會에서 發表했으며 本實驗에 始終 指導鞭撻해 주신 結協 中央檢査所長 金成鎭先生께 深深한 感謝를 드리며 本試驗에 使用한 菌株을 分贈해 준 英國의 Mitchison 教授와 全南, 慶南道 結核檢査所 金圭泰 鄭鍾守 두 所長에게도 深深한 謝意를 表합니다.>

References:

- Domagk, G.: *Investigation on the Antituberculous Activity of the Thiosemicarbazones in Vitro and in Vivo*, *Amer. Rev. Tuberc.*, 61:8, 1950.
- Duca, C.J.: *Studies in Experimental Tuberculosis in Vitro and in Vivo Activities of Thiosemicarbazone, Antibiotics*, Jan., 1965.
- Carl Mushenheim: *Failure of para-Aminoisobutylbenzaldehyde Thiosemicarbazone as an Antituberculous Drugs in Man*, *Amer. Rev. Tuberc.*, Nov., 1953.
- 洪鎭根·金起鎬: *Thiosemicarbazone과 Isoniazid의 併用治療成績, 結核*, 7:29, 1959.
- 朴宗煜: *Thiacetazone 効果에 對하여, 結核 및 呼吸기질환*, 31:5, 1968.
- Hinshow, H.C. and McDermont, W.: *Thiosemicarbazone Therapy of Tuberculosis in Human*, *Amer. Rev. Tuberc.*, 61:145, 1950.
- 禹泰河 外三人: *Thiacetazone (thiosemicarbazone)에 의한 全身性剝脫性皮膚의 4例, 結核 및 呼吸기질환*, 35:34, 1969.
- Fox, H.H.: *Journal of Chemical Educations*, 17: 556, 1952.
- Miller, A.B., Fox, W. and Tall R.: *International Co-operative Investigation into Thiacetazone Side-effects, Tubercle*, London, 47:33, 1966.
- East African/British Medical Research Council Second Thiacetazone Investigation: *Isoniazid with Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in East Africa, Tubercle*, 44:301, 1963.

- 11) East African/British Medical Research Council
Third Investigation: *Isoniazid with Thiacetazone*
(thioacetazone) in the Treatment of Pulmonary
Tuberculosis in East Africa, *Tubercle*, 47:315,
1966.
- 12) Hefferman, J.F.: *A Summary of the Results of*
East African/British Medical Research Council
Studies of Thiacetazone Containing Regimens,
Tubercle, London, 49:23, 1968.
- 13) Fox, W.: *Methods of Chemotherapy in Developing*
Countries, Bulletin of International Union Against
Tuberculosis, 37:255, 1966.
- 14) Mitchison, D. A. and Lloyd, J.: *Comparison of the*
Sensitivity to Thiacetazone of Tubercle Bacilli
from Patients in Britain, East Africa, South
India and Hong Kong, Tubercle, 45:360, 1964.
- 15) Menon, N.K.: *Madras Study of Thiacetazone*
plus Isoniazid in the Domiciliary Treatment of
Pulmonary Tuberculosis(Tuberculosis Chemotherapy
Center, Madras, India), Tubercle, 49:28, 1968.
- 16) Rist, N.: *Thiacetazone Sensitivity and Resistance*
(Introductory Remarks from the Institute Pasteur,
Paris), Tubercle, 49:36, 1968.
- 17) Beckett, A.H.: *A General Survey of Quality*
Control of Drugs for Tuberculosis from the Chesea
of Science and Technology, London, Tubercle, 46:
88, 1968.
- 18) Ganga Daram (with Devaki, V. and Mohan, K.):
Thiacetazone Sensitivity of Indian Tubercle Bacilli
from Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras,
India, Tubercle, London, 49:48, 1968.
- 19) 최우길 · 정낙진 : 1968년도 정부결핵관리사업평가보
고, 결핵 및 호흡기질환, 36:52, 1969.
- 20) Thomas, K.L., Joseph, S., Subbaah, T.V. and
Selkon, J.B.: *Bulletin of World Health Organi-*
zation 25:747, 1961.
- 21) 日本公衆衛生協會發行 : 結核菌検査指針, 8, 1964.
- 22) Veterans Administration, Armed Forces U.S.A. :
Hand Book of Tuberculosis Laboratory Methods,
Nov. 1962.
- 23) Runyun, E.H.: *Distinguishing Mycobacteria by*
the Niacin test, a Modified Procedure, Amer. Rev.
Resp. Dis., 79:663, 1958.
- 24) Mitchison, D.A.: *Natural Sensitivity of M.*
Tuberculosis to Thiacetazone: Medical Research
Council's Unit for Research on drug Sensitivity
in Tuberculosis, Royal Postgraduate Medical
School of London, Tubercle, 49:38, 1968.
- 25) Canetti, G., Froman, S., Grosset, J. and Hau-
duroy, P.: *Laboratory Methods for Testing Drug*
Sensitivity and Resistance, Bulletin of World
Health Organization, 29:565, 1963.
- 26) 保健社會部 · 大韓結核協會發行 : 大韓民國 結核實態
調査結果, 46p., 1965.