실험적 마우스결핵에 있어서 Isoniazid 단독 간헐요법에 관한 실험적 연구

가톨릭의과대학 내과학교실
<지도 변 해 원 교수>

최 응 규

—Abstract—

An Experimental Study on Isoniazid alone Intermittent Chemotherapy in Experimental Mouse Tuberculosis

Eung Kyoo, Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic Medical College Seoul, Korea
(Director : Prof. Hae Won, Pyun, M.D.)

This study was designed to observe the effect of Isoniazid alone intermittent chemotherapy in experimental mouse tuberculosis.

Author divided the experimental animals into two groups, namely daily and intermittent treatment. Body weight, mortality, macroscopic finding of the lung, viable count and susceptibility test to Isoniazid were carried out on 30th day, 90th day and 180th day.

The results were as follow;

- 1) The change of body weight showed no remarkable difference between daily and intermittent treatment group.
- 2) The mortality was not different between both groups.
- 3) Aoki's macroscopic finding of the lung was not significantly different between both groups.
- 4) The viable count of the lung was averaged 5.0220 on 30th day, 3.8585 on 90th day and 2.5230 on 180th day in daily treatment, which showed progressively reduction in the viable count from early stage. In intermittent treatment, the viable count was averaged 5.9704 on 30th day, 5.0390 on 90th day and 2.9375 on 180th day, which showed no remarkable change on 30th and 90th day but markedly reduction in the viable count on 180th day.
- 5) In susceptibility test to Isoniazid, all of 5 mice were sensitive on 30th day, 3 of 5 were resistant to 2.0~5.0 mcg/ml on 90th day and 4 of 5 were resistant to 1.0~5.0 mcg/ml on 180th day in daily treatment, on the other hand, all sensitive on 30th and 90th day, and 2 of 5 were resistant to 0.2 mcg/ml on 180th day in intermittent treatment.
- 6) These results revealed no difference in the therapeutic effects between daily and intermittent treatment, but in the susceptibility test, the resistance was produced later than and the degree of the resistance was lower in intermittent treatment than in daily treatment.

머 리 말

결핵의 화학요법을 위하여 많은 실험이 연구 개발되고 있는 것도 물론 중요하지만 현재 사용되고 있는 우수한 항결핵제에 대한 사용방법의 개선으로 더 한층 치료효과를 높일 수 있다면 대단히 의의있는 일이라 하겠다. 그동안 투여량, 투여방식에 대하여 많은 학자들이 오래동안 재검토하여 왔고 근래에 와서는 항결핵제의 투여 방식의 하나로 간헐적인 투여방식이 대두되고 있으며 이 투여방식은 연일 투여방식보다 X선 호전율이나 세균학적 음전율이 낫을 뿐더러 내성획득도 지연된다는 보고들이 있다. 즉 Dickinson & Mitchison (1966 a.b), Grambach (1964), Canetti (1963), Chaulet (1967), Hurwitz (1964), 씨들의 실험적, 임상적, 세균학적 연구업적들이 나와 있어 이 방법이 정말 우수하다면 현재 결핵환자가 많은 우리나라에 있어서 경제적 면으로나 또한 환자의 정신적, 육체적 면으로 많은 유익한 점이 있을것이다. 그러므로 저자는 그 사실 여부를 알기 위하여 마우스를 이용 Isoniazid 단독 연일요법과 Isoniazid 단독 간헐요법을 비교 관찰한 결과 다음과 같은 성적을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

접종균주 :

Isoniazid 0.05r/ml에 감수성인 인형결핵균 H₃₇Rv(미국 Trudeau Culture Bank 분양)로써 Löwenstein-Jensen배지에서 9일간 배양된 것.

사용동물 :

체중 18gm 전후의 SM계 숫마우스로써 대조군 10수에 대하여는 증류수를 조사군인 A군 25수에 대하여는 Isoniazid 단독 연일투여 하고 B군 25수에 대하여는 Isoniazid 단독으로 —주 2회 간헐적으로 투여하였다.

접종균량 :

생리적 식염수에 균혼탁액을 만들고 500rpm으로 5분간 원심분리하여 균괴를 제거하고 대부분이 단개균으로 된 상층액을 얻어서 Spectrophotometer로 파장 660mμ, optical density 0.28로 하여 균 균등액을 만들고 두배로 희석하여 그 균액 0.1ml씩 서서히 마우스 꼬리정맥에 주사하였다. 그 균액의 생균단위는 log₁₀=6.7694/ml이었다.

투약방법 :

결핵균을 접종시킨 후 10일째부터 대조군에는 증류수 0.2ml을 A군에는 일주일에 하루만 쉬고 6일간 매일, B군에는 일주일에 두번만 100mg/dl농도의 Isoniazid 용액 0.2ml씩 구경 18gage의 주사용 장치의 끝을 절단 원할

문화시켜서 식도점막을 손상치 않게 만든 것을 투버큐린주사기에 연결, 경구적으로 마우스식도에 주입투약하였다. 이 때 Isoniazid의 투여량은 10mg/kg이었다.

사용배지 :

전실험을 통하여 Löwenstein-Jensen배지를 사용하였다.

약제감수성검사배지 :

감수성검사는 간접법으로 Löwenstein-Jensen 배지를 사용하였으며 Isoniazid함유농도는 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 1, 5 mcg/ml이다.

치료성적의 판정

1. 체중곡선

접종 첫날부터 매주 간격으로 체중을 평량하고 체중곡선을 그렸다.

2. 마우스의 사망율

3. 치료개시후 30, 90, 180일만에 각군에서 5수씩 Ether로 도살하여 다음과 같은 관찰을 하였다.

3-1. 육안적 폐장의 병변도

Aoki씨의 분류방법에 의하여 분류하였다.

3-2. 폐장내의 생균수량배양

도살된 마우스의 폐장을 절제하여 2% NaOH 5ml에 넣고 세균용 전기갈고릇으로 가라 유제를 만든후 15분간 방치하였다가 10배 희석법에 따라 희석하여 각각 0.1ml씩 5개의 Löwenstein-Jensen배지에 분주 4주간 배양하여 그 colony수를 세어 폐의 생균수로 하고 상용대수(log₁₀)으로 표시하였다.

3-3. 약제감수성 검사

각 마우스에서 분리배양된 균의 Isoniazid에 대한 감수성 검사를 하였다.

성 적

1. 체중곡선

각군의 체중을 180일간 1주 간격으로 측정하여 각군의 산술평균치를 그림으로 표시하면 Fig. 1과 같다. 대조군은 결핵균을 접종한 직후 체중 18.8gm이던 것이 접종 후 2주에는 21.7gm까지 증가하고 그후부터는 체중이 감소되어 4주까지 계속되었다. 그후 16주까지는 20~22gm 사이를 유지하나 16주부터는 다시 계속 감소하여 27주 후에는 16.5gm까지 감소되었다.

A군과 B군은 모두가 접종 후 10주까지 계속 체중이 증가하였고 10주부터 22주 사이는 24~28gm 사이를 계속 유지하였고 22주 이후는 약간의 체중감소가 일어나기 시작하였다. A군과 B군의 체중곡선으로 보아 체중의 현저한 차이는 볼 수 없었으나 전반에서 약간 많은 체중을 보이던 B군이 후반 15주부터는 A군에 비하여 더

많은 체중감소를 보이고 있었다. 군을 접종하지 않은 정상마우스와의 발육정도를 비교하여 볼 때 대조군에서는 18gm 내외로써 15gm의 체중미달을 치료군은 25gm 내외로써 정상에 비해 8gm 내외의 체중미달을 볼 수 있었다.

Fig. 1 Body weight in gram.

2. 사망률

결핵균 접종 후 2주 이내에 사망한 것을 결핵사로 인정하지 않았으며 본실험에서 제외되었다. 대조군에서 군접종 후 2주 이내에 2마리가 사망하였고 그 외에 실험군에서는 모두 2주 이상 생존하여 본실험에 제공되었다. 대조군의 사망률은 2개월내에 50%, 3개월내에 87.5% 6개월내에 100%였다. A군은 전실험기간 중 모두 생존하였으므로 사망률은 0%였고 B군에서는 접종후 31일에 한마리가 사망하여 4% 였으며 나머지는 모두가 생존하였다. 즉 사망률은 대조군에서 100% B군 4% A군 0%을 보였으나 간헐투여 B군에서 사망한 한마리는

부검상으로 우측폐에 폐염이 있어 사망하였다.

3. 육안적 폐장의 병변

폐장의 결핵병변도는 Aoki씨 분류법으로 분류하고 본 실험에서 Aoki씨 병변도 표시 I, II, III, N, Na, Nb, V을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7도로 표시하였다 대조군은 2마리가 6도, 6마리가 7도로 평균 6.75도였다. 치료개시 후 30일에는 A군 및 B군 각 5마리에서 모두 2도를 보였다. 치료개시 후 90일에는 A군은 2마리가 2도, 3마리가 3도로 평균 2.6도였고 B군은 2마리가 3도, 3마리가 2도로 평균 2.4도로 A군과 B군과의 차이는 0.2도로 유의한 차가 없었다. 치료개시 후 180일에서 A군은 2마리가 2도, 2마리가 3도, 1마리가 4도를 보여 평균 2.8도였고 B군은 3마리가 2도, 2마리가 3도로 평균 2.4도로 A군과 B군의 차이는 0.4도로써 유의한 차는 없었다. 대조군과 치료군과의 차이는 평균 약 4도로써 이는 유의한 차가 있었다고 보며 치료군인 A군과 B군 사이에 치료기간별로 서로 유의한 차이가 없었다.

4. 폐장내의 생존수

폐장내의 생존수는 상용대수(log10)로 표시하였다. 대조군은 최저 6.2305, 최고 8.4014로 평균 7.8399였다. 실험군에서는 치료개시 후 30일에서 A군은 최저 4.6435, 최고 5.1703으로 평균 5.0220였다. 한편 B군은 최저 5.3019, 최고 6.3909로 평균 5.9704로써 A군과 B군 사이에 차이를 별로 인정할 수 없었다. 치료개시 후 90일에서 A군은 최저 2.601, 최고 4.1461로 평균 3.8585였고 B군은 최저 3.2553, 최고 5.4150으로 평균 5.0390였다. A군과 비교할 때 약간의 유의한 차를 인정할 수 있었다. 치료개시 후 180일에서 A군은 최저 3.3010, 최고 3.1973으로 평균 2.5230였고 B군은 최저 1.4771,

Table 1. The Results of Viable count, Aoki's Degree and Susceptibility test to Isoniazid in Control Group.

No. of Mouse	Survivable day	Viable count	Aoki's degree	Drug sensitivity to Isoniazid, mcg/ml			
				Control	0.025	0.05	0.1
1	31	6.4345	7	+++	+++	++	—
2	35	6.8938	6	+++	+++	+	—
3	38	8.4014	7	+++	+++	—	—
4	48	6.2305	7	+++	+++	—	—
5	55	7.5052	7	+++	++	+	—
6	79	6.3802	7	+++	+++	+++	—
7	88	8.3979	7	+++	+++	+++	—
8	171	6.6721	6	+++	+++	—	—
Average		7.8399	6.75				

Viable count presented in common logarithms

+.....100 ↓ ++.....100~200 +++.....200 ↑

Table 2. The Results of Viable count, Aoki's Degree of the Lung and Susceptibility test to Isoniazid in Daily and Intermittent Treatment

30th days	A group (Daily treatment)									B group (Intermittent treatment)									
	Viable count	Aoki's degree	Drug sensitivity to Isoniazid mcg/ml.							Viable count	Aoki's degree	Drug sensitivity to Isoniazid mcg/ml.							
			con- tr.	0.02 5	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0			con- tr.	0.02 5	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0	
	4.6435	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	5.3010	2	+++	+++	—	—	—	—	—	—
	4.9138	2	+++	+++	+	—	—	—	—	5.5315	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	—
	5.0170	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	5.8451	2	+++	+++	+	—	—	—	—	—
	5.1703	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	5.9868	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	—
	5.1703	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	6.3909	2	+++	++	—	—	—	—	—	—
Average	5.0220	2								5.9704	2								
90th days	2.6021	3	+++	+++	+++	+++	+	+	+	3.2553	2	+++	+++	++	—	—	—	—	—
	3.0492	3	+++	+++	++	—	—	—	—	3.6990	2	+++	+++	—	—	—	—	—	—
	3.2041	2	+++	+++	—	—	—	—	—	4.8195	2	+++	+++	++	—	—	—	—	—
	3.9542	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	5.3304	3	+++	+++	—	—	—	—	—	—
	4.1461	2	+++	+++	+++	++	++	—	—	5.4150	3	+++	+++	—	—	—	—	—	—
Average	3.8585	2.6								5.0390	2.4								
180th days	0.3010	2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	1.4771	2	+++	+++	+	—	—	—	—	—
	0.3010	2	+++	+++	—	—	—	—	—	1.6021	3	+++	++	+	—	—	—	—	—
	1.2041	4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	1.7781	2	+++	+++	++	—	—	—	—	—
	1.8573	3	+++	+++	+++	+++	++	++	—	2.0414	2	+++	+++	++	+	+	—	—	—
	3.1973	3	+++	+++	+++	++	++	++	++	2.2856	3	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
Average	2.5230	2.8								1.9375	2.4								

Viable count presented in common logarithms

+.....100 ↓ ++.....100~200 +++.....200 ↑

최고 2.2856으로 평균 1.9375이었다. A군중 1마리에서 이상으로 높은 수치를 나타내어 평균치의 상승을 초래하여 일견 차이가 있는것 같이 보였으나 나머지 4마리에서 볼 때는 B군과의 차이가 거의 없는 것으로 보아 결과적으로 양군간의 유의한 차이는 없는 것으로 생각된다. 치료기간의 장단으로 비교하면 A군은 치료시기가 길수록 생균수가 현저히 감소하였고 B군은 30일과 90일 사이는 생균수가 감소 되지 않았고 180일에는 현저히 감소하였다. 이로 보아 매일 투여군이 간헐치료군에 비해 좀더 빨리 치료효과를 나타낸 것으로 생각된다.

5. Isoniazid에 대한 감수성 검사

대조군의 Isoniazid에 대한 감수성 검사는 최저저지농도 0.025~0.05mcg/ml사이로써 처음 접종하였을 당시의 Isoniazid감수성 검사 성적과 일치하므로 내성획득이 없었다. 치료개시 후 30일에서 A군은 5마리 모두가 0.05mcg/ml였고 B군은 0.025mcg/ml가 2마리, 0.05mcg/ml가 3마리로써 양군 모두 내성획득이 없었다. 치료개시 후

90일은 A군에서 0.025mcg/ml가 1마리, 0.05mcg/ml가 1마리, 0.2mcg/ml가 1마리, 5mcg/ml가 2마리로써 5마리중 3마리에서 0.2mcg/ml 이상의 내성을 획득하였다. B군은 0.025mcg/ml가 3마리, 0.05mcg/ml가 2마리로써 5마리 모두 내성획득이 없었다. 치료개시 후 180일에서 A군은 0.025mcg/ml가 1마리 1mcg/ml가 1마리, 5mcg/ml가 3마리로써 5마리중 4마리에서 고도의 내성을 획득하였다. B군은 0.05mcg/ml가 3마리, 0.2mcg/ml가 2마리로써 5마리중 2마리에서 0.2mcg/ml의 저도내성을 획득하였다. 치료의 시기별로 보면 양군 모두 치료개시 후 30일에는 내성획득이 없었고 치료개시 후 90일에 A군은 60%에서 내성획득이 있었으나 B군은 내성획득이 없었다. 치료개시 후 180일에는 A군은 80%에서 B군은 40%에서 내성획득이 있었으나 A군에 비하여 B군은 내성획득도가 저도인 것을 알 수 있었다. 이러한 성적으로 보아 간헐요법은 내성획득의 기간이 지연 되는 것으로 생각된다.

고 안

Bigger(1944)가 처음으로 포도상구균을 일시적으로 Penicillin에 노출시켜 본 결과 발육이 억제되는 것을 발견한 후 Parker와 Marsh(1946), Parker와 Luse(1948) 등이 이를 추시하여 같은 결과를 보고하였다. 그 후 Hurwitz(1964) 등은 Myco. fortuitum을 Streptomycin에 노출시켜 본 결과 발육이 억제되는 것을 발견하였다. Dickinson과 Mitchison(1966)은 이러한 근거로써 결핵의 화학요법중 간헐치료를 위한 약제 선택에 대한 시험관내 실험을 하므로써 Streptomycin, Isoniazid, Ethionamide와 Cycloserine에 대한 간헐치료를의 가능성을 얻게 되었다.

결핵균을 Streptomycin에 6~96시간 노출시키면 결핵균은 8~16일 후에 비로소 재발육하게 되므로 Streptomycin이 간헐치료를 가장 좋은 약이라고 하였다. 또 Isoniazid, Ethionamide와 Cycloserine등에 결핵균이 12시간 노출되면 최소 하루동안은 발육이 안 되지만 24시간 노출되면 3~17일후에 재발육이 되었다고 보고하였다. 또 이들은 1966년 guinea pig를 사용하여 Thiacetazone, Ethionamide와 Streptomycin을 1, 2, 4, 8일 간격으로 투여하면서 치료효과 및 혈중농도에 관하여 연구 관찰하였다. Armstrong (1960)은 $H_{37}Rv$ 주를 $1 \mu g/ml$ 의 Isoniazid에 매일 두시간씩 6일간 노출시킨 결과 완전한 정균작용(Bacteriostatic action)이 있었다고 주장하였으며, 짧은 시간동안 자주 노출시키면 축적작용이 생겨 발육이 억제되나 단 한번 짧은 시간 노출로는 좋지 못하다고 하였다.

Canetti (1963) 등은 마우스에 실험적 Murine결핵을 일으켜 2단계로 나누어 장기간 관찰한 결과 첫단계로 3개월간 Isoniazid와 Streptomycin을 매일 투약하고 둘째 단계로 3개월부터 Isoniazid단독 투여와 Isoniazid Streptomycin병합 투여군으로 나누고 이를 다시 매일, 주1회, 주 2회 투여군으로 구분하여 6개월과 9개월간 투약한 후 비교 관찰한 결과 병합 투여군에서 매일 투약할 경우 내성발생이 전기간동안 없었으나 주 2회 투여군에서 치료개시 후 6개월에 8마리중 1마리, 주 1회 투여군에서 6개월과 9개월에서 각각 8마리중 1마리씩 Isoniazid에 내성균이 발생하였고, Isoniazid단독 투여군중 매일 투여군에서 6개월에 8마리중 1마리, 주2회 투여군에서 6개월에 8마리중 1마리, 9개월에 8마리중 3마리에서 내성이 발생하였으나 주 1회 투여군은 모두 감수성이었다고 하였다.

한편 폐장내의 생균수를 비교 관찰에서 병합 매일요법, Isoniazid단독 매일요법, 병합 주2회 요법, Isoniazid

결핵 및 호흡기질환 Vol. 18, No. 1, January, 1971

단독 주2회 요법, 병합주 1회 및 단독 주1회 요법의 순으로 병합요법이 가장 좋고 주1회 요법이 가장 나았다.

Grambach(1964)도 Canetti와 같은 실험을 하면서 초기 치료기간을 여러가지로 재검토한 결과 매일 치료를 일개월로 단축하여도 좋은 결과를 얻었지만 초기 치료기간 없이 직접 간헐요법을 시작하는 것은 좋은 결과를 얻을 수가 없다고 하였다.

김(1965)은 Isoniazid단독 매일요법과 격일요법을 7주간 한 결과 격일요법에서 폐장내의 생균수가 매일요법보다 많았고 또 내성확률도 매일요법에는 없었는데 격일요법에서는 5마리중 3마리에서 내성을 얻으므로써 격일요법보다 매일요법이 우수하다고 하였다. Francois (1967)은 8개월간 간헐요법을 한 결과 51명중 24명에서 양성배양이었고 이중 21명에서 약제에 내성을 얻어 좋은 치료법이 못된다고 하였다.

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras (1963, 1964)와 Nazareth (1967) 등의 보고를 종합하여 보면 Isoniazid+Streptomycin의 주2회 간헐요법이나 Isoniazid+PAS의 매일요법은 두가지 모두 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. Madras(1964)의 성적을 보면 X-선 호전율은 간헐치료 92%, 매일치료 94%, 균음전율은 간헐치료 94% 매일치료 89%, 공동폐쇄율은 간헐치료 24%, 매일치료 21%로 서로 비슷한 결과를 보였지만 환자의 치료협조 면으로 볼 때 매일 치료시에는 72%에서 치료를 불규칙하게 하였지만 간헐치료시는 단지 10%에서 협조가 잘 이루어지지 않았다고 보고하였다. Poole(1965)은 18개월간 간헐치료를 한 결과 6개월에 97%, 15개월에 84%, 18개월에 77%에서 협조하였으나 Stradling(1963)은 매일치료를 18개월 한 결과 53%에서 협조가 이루어진데 비하면 여러연구자가 보고하듯 간헐치료법은 환자의치료협조 면으로도 우수하다고 볼 수 있다.

Poole (1965)와 Chaulet(1967)들은 결핵환자에 대하여 초기치료로 3개월간 병합요법을 한 후 Isoniazid+Streptomycin을 주2회씩 18개월간 투여한 결과 93%에서 세균학적으로 음전되고 X-선도 호전되었다고 보고하였다. 또한 간헐 투여방법은 약에 대한 독성작용도 적고 약제에 대한 부담도 적으며 Vitamin B₆의 투여 필요성도 없다고 보고하였다.

또한 Nazareth은 재발율도 간헐치료시는 8%이나 매일치료시는 12%에서 재발하였다고 보고하였다. 이상과 같은 여러 사람들의 성적을 염두에 두고 본실험의 결과를 검토하여 보면 사망율에 있어서 치료군의 A군은 치

로기간 중 사망이 없었으나 B군은 31일에 한마리가 사망하여 사망율 4%를 보였으나 부검결과 우측폐에 심한 화농성폐염이 있어 사망한 것으로 생각되며 매일치료와 간헐치료 사이에 특별한 의의가 없는 것으로 생각된다. 체중의 변화 역시 대조군에 비하여 양군에서 계속적인 증가를 보이고 있으며 매일치료군과 간헐치료군 사이에 현저한 차이가 없는 것으로 보아 치료효과가 비슷하다고 볼 수 있었다. 폐장의 육안적 병변은 폐장내의 생균수와 비례하며 사망율과도 직접적인 관계가 있을 것으로 생각되는데 본 실험대조군에서 Aoki씨 병변도의 평균은 6.75도, 생균수의 평균 7.8399, 사망율은 100%로 거의 Aoki도수와 생균수, 사망율은 평행하였다고 볼 수 있다. 대조군과 치료군 사이에는 현저한 차가 있지만 A군과 B군 사이에는 유의한 차이를 볼 수 없었다. 폐장내의 생균수도 치료가 경과함에 따라 매일치료군에서는 현저한 감소를 보여 초기부터 치료효과를 나타내고 있으나 간헐치료군에서는 90일까지는 변화가 없다가 180일에서 현저한 감소가 있어 치료효과가 늦게 나타나는 것으로 생각된다. 내성발생은 Poole은 병합매일요법으로 치료하면 9개월이면 Isoniazid에 내성이 생긴다고 하였으며 Russel은 18주후면 Isoniazid, 및 Streptomycin 양자에 모두 내성이 생기기 시작한다고 보고하였다. Canetti의 실험과 비교하면 치료법의 차이는 있으나 치료 6개월 성적에서 매일치료법이나 간헐치료법 양자 사이에 폐장내의 생균수는 비슷한 결과를 보였으나 Isoniazid의 내성검사에 있어서 Canetti는 매일치료군에서 6개월이 경과한 후에도 모두 감수성이었으나 저자의 성적에서는 매일치료군 6개월경과 후 20%에서 감수성이 있어 큰 차이를 보이고 있었으며 간헐치료군에서 Canetti는 6개월에 8마리중 1마리, (12.5%) 9개월에 8마리중 3마리 (37.5%)의 내성이 발생하였다고 하였으며 김 등은 Isoniazid매일치료법과 격일치료법으로 7주간 관찰한 결과 격일치료법에서 폐장내의 생균수가 더 많았고 내성균의 발생도 매일치료군에서는 없었으나 격일치료군에서는 60%에서 일어나 초기에 내성균이 발생하였다고 하였으나 저자의 경우 6개월에서 40%의 내성이 발생하였다. Canetti는 매일치료군에서는 간헐치료군보다 내성이 적게 발생하였으나 저자는 이와 상반된 결과를 얻었다. 이러한 결과의 차이는 치료방법, 치료기간, 약제투여량 및 접종균수의 차이 때문에 생기지 않나 생각된다.

이상 여러 학자들의 실험적 및 임상적 연구결과를 종합하여 보건데 약품투여방법에 있어서 매일 계속투여법이나 간헐투여법은 투여방법은 달라도 나타나는 효과는 거의 같은것을 말해주고 있다. 저자의 실험성적에서도 매일치료군과 간헐치료군을 비교하여 볼 때 치료효

과에서 큰 차이를 인정할 수 없었으나 매일치료군에서는 간헐치료법보다 다소 치료효과가 초기에 나타남을 보였고 6개월에서는 비슷한 결과를 보여 여러 학자들의 보고와 비슷한 성적을 보여주고 있었다. 이러한 결과로 볼 때 치료효과면에 있어서 매일치료법이나 간헐치료법 간에 큰 차이가 없는 것으로 생각되며 경제적 면과 환자의 협조율을 생각할 때 개발도상국가에선 간헐요법을 시행하는 것도 무방하다고 생각된다.

결 론

결핵의 치료에 있어서 간헐요법의 효과를 알기 위하여 마우스에 실험적 결핵을 일으켜 180일간 Isoniazid 단독 매일요법과 간헐요법을 시행하여 체중, 사망율, 육안적 폐장의 병변도, 폐내의 생균수 및 Isoniazid의 내성발생에 관하여 비교 관찰한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) 체중의 변화는 양군간에 유의한 차이는 없었다.
- 2) 사망율은 양군간에 차이가 없었다.
- 3) Aoki씨 병변도 양군간에 유의한 차이는 없었다.
- 4) 폐장내의 생균수는 매일치료군에서 평균 30일에 5.0220, 90일에 3.8585, 180일에 2.5230로써 초기부터 계속적으로 줄어들었으나 간헐치료군에서는 평균 30일에 5.9704, 90일에 5.0390, 180일에 1.9375로써 90일까지는 변화가 없었으며 180일에서 균수가 감소하였다.
- 5) Isoniazid에 대한 내성발생율은 매일치료군에서 30일에는 내성발생이 없었고 90일에 0.2~5mcg/ml가 5마리중 3마리, 180일에는 1~5mcg/ml가 5마리중 4마리에서 발생하였다. 간헐치료군에서 30일과 90일에는 내성발생이 없었고 180일에는 0.2mcg/ml에서 5마리중 2마리가 내성을 발생하였다.
- 6) 이상의 성적으로 보아 치료효과에 있어서 양군간의 차이를 인정할 수 없었으나 다만 내성균발생에 있어서는 간헐치료군에서 매일치료군에 비하여 좀 더 늦게 발생하는 것 같았고 내성도도 약간 낮은 것 같이 생각된다.

(본 논문을 완성함에 있어 시중 지도해 주신 결핵연구원 김성진선생님과 협조해 주신 직원일동에게 심심한 사의를 표합니다)

References:

- Armstrong, A.R. *Time-concentration relationships of isoniazid with tubercle-bacilli in vitro. Am. Rev. Resp. Dis.*, 81, 498, 1960
- Bigger, J.W. *The bacterial action of penicillin on Staphylococcus pyogens. Irish J. Med. Sci.*, 227, 553, 1944

Canetti, G., Grumbach, F. & Grosset, J. *Long-term, Two-stage chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimes during the second stage. Tubercle, Lond., 44, 236, 1963*

Chaulet, P., Larbaoui, D., Grosset, J. & Abderrahin, K. *Intermittent chemotherapy with isoniazid and streptomycin in Algiers. Tubercle, Lond. 48, 128, 1967*

Dickinson, J.M. & Mitchison, D.A. *In vitro study on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. Tubercle, Lond., 47, 370, 1966*

Dickinson, J.M. & Mitchison, D.A. *Short-term intermittent chemotherapy of experimental tuberculosis in the guinea pig. Tubercle, Lond., 47, 381, 1966*

Francois, J.M., Burzoni and Claude Durante. *Treatment of patients with pulmonary tuberculosis by twice-weekly intra-muscular injections of streptomycin and isoniazid: A preliminary report of experience in Marra Kech. Tubercle, Lond., 48, 187, 1967*

Grumbach, F., Canetti, G. & Grosset, J. *Further experiments on long-term chemotherapy of advanced murine tuberculosis with emphasis on intermittent regimes. Tubercle, 45, 125, 1964*

Grumbach, F., Canetti, G., Grosset, J., & M. Le Lirzin. *Late result of long-term, intermittent chemotherapy of advanced murine tuberculosis: Limited of the murine model. Tubercle, Lond., 48, 11, 1967*

Hurwitz, C., Doppel, H.W., & Rosano, C.L. *Correlation of the in vivo action of streptomycin survival and on protein synthesis by Mycobacterium fortuitum. J. gen. Microbiol., 35, 159, 1950*

Nazareth, O., et al *A two-year follow-up of patients with quiescent pulmonary tuberculosis following a year of chemotherapy with an intermittent regimen of isoniazid plus streptomycin or daily regimen of isoniazid plus PAS. Tubercle, Lond., 47, 178, 1966*

Parker, R.F., & Marsh, H.C. *The action of penicillin on staphylococcus. J. Bact., 51, 181, 1946*

Parker, R. F., & Luse. *The action of staphylococcus: further observation the effect of a short exposure. J. Bact., 56, 75, 1948*

Poole, G. & Stradling, P. *The long-term use of intermittent streptomycin plus isoniazid in the treatment of tuberculosis. Tubercle, Lond, 46, 290, 1965*

Stradling, P. & Poole, G. *Towards foolproof chemotherapy for tuberculosis. Tubercle, Lond., 44, 71, 1963*

Russel, W.F., Koss, J., Heaton, A.D., Dressler, S. H. & Middlebrook, G. *J. clin. Invest. 38. 1366, 1959*

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras, *Intermittent treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet, 1, 1073, 1963*

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. *A concurrent comparison of intermittent isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. Bull. Wld hlth Org., 31, 247, 1964*

青木正和外

結核, 36, 355, 1961

金成鎮, 金容鉉, 尹瑛根

抗結核劑 Isonicotinic Acid Hydrazid (INH)의 基礎實驗的再檢討 〈第四篇〉 마우스結核症에 있어서의 INH의 治療方式에 關한 實驗. 結核 및 呼吸器疾患 通卷 19, Jan, 71, 1965