Thiacetazone에 對한 臨床的 研究

大韓結核學會

邊海元 · 宋浩星 · 金起鎬 · 宋達鎬
金成鎭 · 韓鏞徹 · 李起鏞 · 房基文

—Abstract—

A Clinical Study on Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Korea

Hae Won Pyun, M.D., Ho Sung Song, M.D., Kiho Kim, M.D., Dal Ho Song, M.D.
Yong Chul Han, M.D., Ki Yong Lee, M.D., Sung Chin Kim, M.D., and Ki Moon Bang, M.P.H.

The Korean Academy of Tuberculosis

Introduction

In order to investigate efficacy, toxicity and side reactions of Thiacetazone to Korean patients, clinical study was conducted for 6 months at the five Institutions in Seoul, 1970.

Methods

The patients were selected at the health centers for those who were aged 15 years or more with previously untreated (if treated, not more than one month), sputum positive for tubercle bacilli and with no hepatic disorder at present or past.

The total patients of 205 were treated with thiacetazone 150mg plus isoniazid 300mg daily and followed up for 6 months.

Chest X-ray, Sputum examination for microscopy and culture, and blood examination including SGOT were carried out at 1, 3, 6, months after treatment beside initial examination for follow up.

Result

1) Out of 205 patients admitted to the study, side reactions were occurred in 66 cases (32.2%). By kind of side reactions, in account of frequency, skin rash 7.3%, nausea 2.9%, headache+rash 2.4%, headache 2%, nausea+vomiting 1.5%, and nausea+headache 1.0%

2) The patients who had to stop the regimen because of side reaction were 10.7% of the total patients.

3) Of the radiological changes, 69.2% of the patients showed improvement, 16.8% no change and 14% were deteriorated.

4) Sputum negative conversion rate was 23.9% at six months.

5) Drug resistance to thiacetazone were developed in 69.7% of the total patient who initially susceptible. At 6 month after treatment which is comparable to that of Isoniazid.

6) Pretreatment drug resistance to thiacetazone were observed in 60.5% of the total patients which are very high.

1. 緒 論

Thiacetazone은 1950年 獨逸의 Dornagk¹⁾가 처음으로 結核藥으로 소개하였다.

그 當時에는 이 藥이 効果는 있으나 副作用과 毒力이 많았으므로 使用을 중단하고 있던 차에 1952年 Isoniazid의 소개로서 Thiacetazone은 그 使用이 거의 중단되다 시피 되었다.

그 후에 Thiacetazone에 대한 학술적인 연구는 도처에서 많이 했는데, East Africa에서는 英國醫學調查團¹⁾이 1960年, 1963년에 研究를 시작하여 Thiacetazone 1日 150mg과 INH 300mg 병합요법으로서 副作用이 적게 나타나고 상당한 효과를 얻었음을發表하여 이 Regimen은 一部 地域에서 再登場하게 되었다. Africa뿐만 아니라 유럽, 중동, 극동 10여개국에서 임상적인 연구는 실시되었다.

우리나라의 연구실적을 보면 1965년부터 서울永登浦區 保健所⁶⁾, 光州濟衆病院⁷⁾, 서울中區 保健所⁷⁾, 國立馬山病院⁵⁾ 등에서 部分的이나마 副作用에 대하여 조사를 한 바 있다. 우리나라에서 전국적으로 Thiacetazone을 使用하기는 1968年度부터 全國 189個 保健所를 통하여 투약을 하여 왔는데 그간 상당한 副作用이 생긴 환자가 나타나서 적지 않은 물의를 일으켰으므로 좀더 상세한 연구로서 副作用과 臨床效果를 알기 위하여 保健社會部는 1969年初에 本學會에 研究를 依頼한 바 있다. 本學會에서는 Thiacetazone의 임상적인 연구를 중요시하여 연구위원회를 구성하고 서울市內 5個 研究機關을 選定하여 6個月間 임상연구를 실시하여 왔는데 그 성적을 綜合하여 報告하는 바이다.

II. 調査對象 및 方法

1. 調査對象

서울市內 各保健所에 새로이 登錄되는 또는 登錄하고 來所하는 結核患者 中 다음에 該當하는 者로서 保健所 結核擔當醫師가 該當實施機關에 調査對象者로 推薦依頼한 患者 中 6個月以上 계속 치료한 205名으로 하였다. 調査對象 選定基準:

過去에 化學療法을 1個月以上 받은 일이 없는 菌陽性患者로서 다음 事項에 該當하는 者

(1) 15歲 以上으로 體重이 45kg 以上이며 全身狀態가 나쁘지 않은 者

(2) 現在나 過去에 肝疾患이 없는 者

(3) 빈혈증이 없는 者(Hg 10以上)

2. 調査方法

서울市內 9個 保健所에서 選定한 患者를 通院治療케 하고 投藥 및 檢査는 다음과 같이 하였다.

(1) 投藥基準

INH 300mg+Thiacetazone 150mg을 四回까지 1週日分 投藥하였다. 이후에는 1個月分 投藥을 原則으로 하나 必要할 때는 主治醫師의 判斷에 依하여 變更하였다.

(2) 檢査項目

1) 胸部 X線 直撮: 治療하기전에 1回, 治療시작 후에 1個月, 3個月, 6個月에 各 1回씩 撮影해서 호전, 악화

상태를 觀察하였다.

2) 細菌學的檢査:

① 咯痰檢査: 咯痰檢査는 結核協會 中央檢査所에서 實施하였는데 治療개시전에 1回, 治療개시 후 1個月, 3個月, 6個月에 各 1回씩 直接塗抹 및 培養檢査를 實施하여 菌陰轉狀態를 調査하였다.

② 藥劑感受性檢査: 本調査對象患者 205名으로부터 分離된 菌株 205株에 對하여는 먼저 人型結核菌임을 同定하고 全株에 對하여 治療개시전과 치료후 3, 6個月에 各 各 INH, PAS, SM, Thiacetazone에 對한 感受性을 檢査하였다. 同檢査에 使用한 培地는 Löwenstein-Jensen 培地이며 培地內 藥劑 含有濃度는 다음과 같이 하였다.

INH	0.2	1.0	5.0mcg/ml
PAS	1.0	2.0	4.0 "
SM	10.0	20.0	40.0 "
Thiacetazone	1.0	2.0	4.0 "

SM의 濃度는 凝固滅菌前 濃度이며 Thiacetazone의 藥劑含有培地製造는 그 溶解 및 培地添加에 있어서 技術的으로 매우 어려움으로 신빙성있는 결과를 얻기 위해 주의를 높이고 金等⁹⁾이 致良한 溶解方法을 使用하였다.

③ 耐性基準: British Medical Research Council¹⁰⁾의 drug sensitivity test for M. tuberculosis에 準하여 接種量을 一定하게 했으며 各藥劑含有培地の 最底濃度即 INH 0.2, PAS 1, SM 10, Thiacetazone 1mcg/ml 안에서 菌集絡 20個以上 發育을 認定했을 때 各該 藥劑에 對하여 耐性이 생긴 것으로 判定하였다.

3) 血液檢査: 治療개시전에 1回, 治療개시 후 1個月, 3個月, 6個月에 各 1回씩 檢査를 하였다.

4) 肝機能檢査 SGOT: 治療개시전에 1回 治療개시 후 1個月, 3個月, 6個月에 各 1回씩 檢査를 하였다.

5) 尿檢査: 尿中の INH 檢査를 sample basis로 하였다.

(3) 中斷者에 對한 家庭訪問措置

治療하는 病院에 定한 날자에 오지 않을 경우에는 해당보건소에 그 명단을 보내어서 가정방문요원이 환자 가정을 직접 방문하여 계속 치료토록 하였다.

III. 調査期間

1969年 2月初부터 시작하여 1969年 12月까지 調査하였으며, 結果 整理分析은 1970年 1~3월에 하였다.

IV. 研究擔當機關 및 調査委員

1. 研究擔當機關

研究擔當機關은 結核患者를 많이 취급하고 있는 大學

病院 또는 綜合病院으로서 結核專門醫師가 있는 곳을 선정하였는데 調査의 편의상 서울에 있는 병원 5個所를 다음과 같이 選定했다.

- (1) 서울大學校 醫科大學 內科
- (2) 延世大學校 醫科大學 胸廓內科
- (3) 가톨릭醫大 附屬성바오로병원 內科
- (4) 梨花女子大學校 醫科大學 東大門附屬病院 胸廓內科
- (5) 서울赤十字病院 內科

2. 調査委員

調査委員은 研究當擔病院에서 責任을 질 專門醫師와 研究企劃分析을 擔當할 結核專門家들로서 構成하였다.

調査委員

- 宋浩星 (서울赤十字病院長)
 金起鎬 (延世醫大 胸廓內科長)
 邊海元 (가톨릭醫大 성바오로病院 內科長)
 李起鎬 (梨花女醫大 東大門附屬病院 胸廓內科長)
 韓鎬澈 (서울醫大 內科 助教授)
 宋達鎬 (結協·結核研究院長)
 金成鎭 (結協·結核研究院 細菌部長)

企劃 및 分析

- 邊海元 (가톨릭醫大 성바오로病院 內科長)
 宋達鎬 (結協·結核研究院長)
 房基文 (結協·結核研究院 調査統計科長)

V. 調査協助機關

本調査를 爲해 行政의으로나 物質的으로 協助한 機關은 다음과 같다.

- (1) 大韓結核協會: 調査研究費 負擔, 細菌學的 檢査
- (2) 保健社會部: 行政의 措置, X-線直撮 film 및 Thiacetazone 特配.
- (3) 서울市 各保健所: 서울市 9個保健所에서 調査對象者를 選定하여 研究當擔病院에 보냄.

VI. 調査結果

1. 調査對象者의 病類別 分布

6個月間 계속 조사한 총 대상자수는 205명이었는데 病類別로 보면 輕症 7名(3.4%), 重等症 90名(43.9%), 重症 108名(52.7%)이었다. (表1 參照)

2. 副作用

(1) 副作用의 頻度

副作用의 頻度を 그 內容別로 보면 Skin rash 11.2%로서 가장 높고, 다음이 Lymphcytosis 9.3%, Headache 6.8%였다. 다음 순서로는 Nausea 5.4%, Vomiting 3.4%, Leucopenia 2.0%, Eosinopia 1.0%, SGOT

Table 1. No. of Patients Admitted for the Study by Extent of Diseases

	No.	%
Total	205	100.0
Minimal	7	3.4
Mod. Adv.	90	43.9
Far Adv.	108	52.7

Table 2. Frequency of Side Reactions

Side reaction	No.	%	To total Pts* %
Total	81	100.0	39.5
Headache	14	17.3	6.8
Skin rash	23	28.4	11.2
Nausea	11	13.6	5.4
Vomiting	7	8.6	3.4
Elevation of S.G.O.T.	1	1.2	0.5
Leucopenia	4	4.9	2.0
Lymphocytosis	19	23.5	9.3
Eosinophilia	2	2.5	1.0

* Total No. of Patients: 205

0.5%이었다. (表2 參照)

※ Leucopenia는 WBC 4,000 以下이며, 3회에 걸쳐 계속적으로 감소한 것을 副作用으로 取扱했으며, Lymphocytosis는 15,000以上으로 3회以上 계속적으로 增加한 것을 副作用으로 취급하였다. SGOT는 3회以上에 걸쳐 100以上에 것을 副作用으로 취급하였다.

(2) 副作用을 나타낸 患者分布

205名 患者 中에서 副作用을 나타낸 患者數는 66名으로 33.2%를 보였다. 이들에게 副作用 種類別 頻度を 보면 abnormal blood 11.2%로서 가장 높고, 다음으로는 skin rash가 7.3%였다. 다음 높은 빈도는 nausea 2.9%, headache+rash 2.4%, headache+vomiting 2.0%, headache 2.0%, nausea+vomiting 1.5%, headache+nausea 1.0%, rash+blood 1.0%, SGOT 0.5% 순서였다.

副作用을 나타낸 患者 中에서 副作用 種類別 頻度を 보면 abnormal blood 34.8%로서 가장 높고 다음 높은 것은 skin rash가 22.7%이었다. 이외의 다른 種類의 부작용은 各各 10% 미만이었다. (表3 參照)

(3) 副作用으로 治療 中斷한 者는 全患者 205名 中에서 22名으로 10.7%를 보였다. 中斷者의 副作用 種類別로 보면 skin rash가 4.4%로서 가장 높았고 다음으로는 nausea+vomiting 2.0%, headache+rash 1.5%,

Table 3. No. of Patients who had Side Reaction(s)

Side reaction	No.	%	To total Pts %
Total	66	100.0	32.2
Headache	4	6.1	2.0
Rash	15	22.7	7.3
Nausea	6	9.1	2.9
Vomiting	1	1.5	0.5
Headache+Rash	5	7.6	2.4
Headache+Vomiting	4	6.1	2.0
Nausea+Vomiting	3	4.5	1.5
Headache+Nausea	2	3.0	1.0
Rash+Blood	2	3.0	1.0
S.G.O.T. Elabation	1	1.5	0.5
Abnormal Blood	23	34.8	11.2

* Total No. of Patients: 205

headache+vomiting 1.0%, headache 0.5%, nausea 0.5%, rash+vomiting 0.5%, SGOT상승 0.5%이었다. 治療中斷者의 副作用別 分布를 보면 skin rash 40.9%, nausea+vomiting 18.2%, headache+rash 13.6%, headache+vomiting 9.1%, headache, nausea, rash+vomiting, SGOT상승이 각각 4.5%였다. (表4 參照)

Table 4. No. of Cases Discontinued Medication due to Side Reactions

Side reaction	No.	%	to total Pts.* %
Total	22	100.0	10.7
Skin rash	9	40.9	4.4
Headache	1	4.5	0.5
Nausea	1	4.5	0.5
Nausea+Vomiting	4	18.2	2.0
Headache+Vomiting	2	9.1	1.0
Headache+Rash	3	13.6	1.5
Rash+Vomiting	1	4.5	0.5
S.G.O.T.	1	4.5	0.5

* Total No. of Patients: 205

3. X線上 變化

6個月間 X線 追求檢査를 實施한 患者는 143名이었는데 6個月間의 X線上 變化狀態를 보면 好轉이 69.2%, 惡化 14.0%, 無變化 16.8%이었다. 好轉된 患者를 好轉狀態別로 보면 slight improvement 38.5%, moderate improvement 18.9%, marked improvement 11.9%를 各各 보였었다. (表5 參照)

4. 菌陰轉

菌陰轉狀態는 3個月과 6個月 2回 觀察하였었다. 痰檢査

Table 5. No. of Patients by Radidogical Change after 6 months of Treatment

	Total	Improved				Deteriorated	Not changed
		Sub-Total	Slight Imp.	Mod. Imp.	Mark. Imp.		
No.	143	99	55	27	17	20	24
%	100.0	69.2	38.5	18.9	11.9	14.0	16.8

로 完了한 患者는 109名이었고 이들을 INH와 Thiacetazone에 各各 resistant한가 sensitive한가로 區分하여 觀察하였는데 全體적으로 보아 菌陰轉率은 23.9%이었고 3個月에 菌陰轉된 患者가 18.3%, 6個月에 菌陰轉된 者가 5.5%였다. Thiacetazone과 INH에 各各 sensitive하거나 resistant한 4菌群으로 나누어 보면 INH와 Thiacetazone에 모두 sensitive한 경우에서 菌陰轉率이 33.3%로서 가장 높았다. 다음으로는 INH에 sensitive 하나 Thiacetazone에 resistant한 群이 26.8%였다. INH에 resistant하나 Thiacetazone에 sensitive한 群에는 전연 菌陰轉者가 없었으며, INH와 Thiacetazone에 모두 resistance한 群에서는 11.8%였다. 各 群사이의 菌陰轉率이 差異를 보이기는 하였으나 統計學的인 有意한 差異는 없었다. (表6 參照)

Table 6. Frequency of Sputum Negative Converter by Duration of Treatment

	Total No. of cases Exam'd	Converted to Negative			Still Positive
		at 3months	at 6months	Total	
ISTS	27 (100.0%)	6 (22.2%)	3 (11.1%)	9 (33.3%)	18 (66.7%)
ISTR	56 (100.0%)	12 (21.4%)	3 (5.4%)	15 (26.8%)	41 (73.2%)
IRTS	9 (100.0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100.0%)
IRTR	17 (100.0%)	2 (11.8%)	0 (0)	2 (11.8%)	15 (88.2%)
Total	109 (100.0%)	20 (18.3%)	6 (5.5%)	26 (23.9%)	83 (76.1%)

Note; I: INH S: Sensitive

T: Thiacetazone R: Resistant

$$X^2 = 1.554 < X^2_{0.05} = 5.991$$

$$P > 0.05$$

5. 藥劑耐性 變動狀態

Thiacetazone과 INH에 對한 耐性 發生狀態를 보면 表 7에서 나타난 바와 같이 INH에서는 67 sensitive case에서 52 case(77.6%)가 나타났고 Thiacetazone에서는 33 sensitive case에서 23 case(69.7%)가 耐性이 發生되었다. INH와 Thiacetazone에 各各 sensitive 하거나

Table 7. Development of Drug Resistance to INH and Thiacetazone by Duration of Treatment

	INH					TH				
	Sensitive to INH before treatment	Sensitive after 6 mos.	Resistant			Sensitive to TH before treatment	Sensitive after 6 mos.	Resistant		
			at 3 mos	at 6 mos	Total			at 3 mos	at 6 mos	Total
ISTS	22 (100.0%)	6 (27.3%)	10 (45.5%)	6 (27.3%)	16 (72.7%)	22 (100.0%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	4 (18.2%)	13 (59.1%)
ISTR	45 (100.0%)	9 (20.0%)	24 (53.3%)	12 (26.7%)	36 (80.1%)	0	0	0	0	0
IRTS	0	0	0	0	0	11 (100.0%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	10 (90.9%)
Total	67 (100.0%)	15 (22.4%)	34 (50.7%)	18 (26.9%)	52 (77.6%)	33 (100.0%)	10 (30.3%)	13 (39.4%)	10 (30.4%)	23 (69.7%)

$$\chi^2 < \chi^2_{0.05} = 3.841$$

$$p > 0.05$$

Table 8. Results of Pretreatment Sensitivity Test to Major Antituberculous Drugs

No. Tested	Sensitive to all drugs	Resistant to one or more drugs	Resistant to					
			INH	PAS	SM	T	I+P	I+S
205 (100.0%)	56 (27.3%)	149 (72.7%)	11 (5.4%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	86 (42.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)

Resistant to								
I+P+S	P+S	I+T	P+T	S+T	I+P+T	I+S+T	I+P+S+T	P+S+T
7 (3.4%)	0 (0)	17 (8.3%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)

Note; I: INH S: SM T: Thiacetazone P: PAS

resistance 한 三個群別로 耐性發生 狀況을 보면 治療前 INH와 Thiacetazone에 共히 sensitive한 群(ISTS群) 22名中에서 6個月後 Thiacetazone 耐性發生率은 59.1%, 3個月에는 40.9%였고, INH에 對해서는 6個月 後 耐性發生率이 72.7%로서 Thiacetazone에서 보다 높았다. 또한 INH에 sensitive하고 Thiacetazone에 resistance한 群에서는 INH에 對한 耐性發生率이 80.1%였다. INH에 resistant 하고 Thiacetazone에 sensitive한 群에서는 6個月 後 Thiacetazone에 對한 耐性發生率이 90.9%였으며 3個月 後에는 36.4%였다. (表7 參照)

6. 藥劑別 治療前 感受性 檢査

205株의 4種藥劑에 對한 治療前 耐性率을 보면 4種藥劑에 對해 全部 感受性인 患者는 56名(27.3%)이고, 1劑 또는 그 以上에 耐性을 나타낸 患者는 149名(72.7%)으로 治療前에 이미 耐性을 가진 患者가 상당히 많았다. 各藥劑別로 耐性率을 보면 表8에 나타난 바와 같이 Thiacetazone 단독내성이 42%로 가장 높았고, 다음으로는 I+T가 8.3%였다.

다음 藥劑別 耐性發生率을 보면 INH 5.4%, P+T,

S+T, I+P+S+T가 各各 2.4%, SM, I+S+T가 各各 1.5%, I+P, I+P+T가 各各 1.0%, PAS, I+S가 各各 0.5%이었고, P+S에는 전혀 없었다. (表8 參照)

各 藥劑別 耐性頻度別로 보면 表9에 나타난 바와 같이 역시 Thiacetazone이 60.5%로 가장 高率이고 그 다음은 INH 23.4%, SM 12.7%, PAS 11.2%의 順으로 治療前 耐性率을 나타내고 있다. (表9 參照)

Table 9. Frequency of Drug Resistance Strain to Major Drug

	Frequency of drug resistance strain	%
INH	48	23.4%
PAS	23	11.2%
SM	26	12.7%
Thiacetazone	124	60.5%

VII. 總括 및 考按

1. 副作用에 對하여

Thiacetazone의 副作用에 對해서는 여러 나라에서 報

告한 바 있다. 即 Africa를 위시해서 英國醫學調查團¹⁾, 구라과, 중등, 등남아 등에서 1960년부터 數次에 걸쳐 報告하였으며 地域的인 差異를 認定하고 있다. 諸國의 Thiacetazone에 對한 副作用 狀態를 보면 英國醫學調查團¹⁾, 調查結果 STH(SM+Thiacetazone+INH)群에서 全體 21.4%, 인도 madras 研究⁷⁾에서 12%, 우리나라 永登浦保健所 調査⁶⁾ 21%, 國立馬山病院調査⁷⁾ 19%, Hong Kong¹⁾ 69%, Czechoslovakia¹⁾ 35%, Cyprus¹⁾ 는 전연 副作用이 나타나지 않았다.

副作用에 關해서는 患者의 主體에 따라서 差異가 많을 것이며, 諸外國과 正確히 比較하기는 困難한 點이 있을 것이나, 本調査 結果 副作用은 32.2%로서 外國의 경우와 比較해 볼 때 그렇게 높다고 할 수 없으며 대체적으로 중간정도에 해당하지 않나 생각되며 우리나라의 部分的인 실험결과 보다는 多少 높은 程度이다.

Thiacetazone의 副作用 빈도가 各나라에 따라서 이렇게 差異가 있게 나타나는데 그 要因은 人種的인 差異나 음식물, 기후 또는 以前에 使用한 藥劑에 관계되지 않나하는 추측들이 文獻²⁾에 나타나고 있다. 副作用 때문에 治療를 중단한 外國例⁶⁾를 보면 臺灣에서는 40名을 試驗해 본 結果 6個月以內에 90%以上 中斷했고, 比律賓에는 100名中 3名이 심한 피부발진을 일으켜 中斷했다. 本調査에서는 全患者 205名中 22名(10.7%)이 副作用이 나타나서 治療를 중단했는데 外國의 경우와 比較해서 그렇게 높지는 않은 편이다.

2. 治療效果에 對하여

(1) X線上變化

X線上 好轉狀態를 보면 外國의 報告에서 인도 madras 研究結果⁷⁾ 1年治療後 Th群의 好轉率은 48%이었으며 PAS群은 38%였다. East Africa를 위시한 13個國 調査에서 STH 治療群에서 98%를 보였고, 永登浦保健所 調査⁶⁾에서는 32.4%였다.

今般調査에서는 好轉率이 69.2%로서 인도 madras의 研究結果보다는 多少 높았으며 Africa의 調査보다는 낮은 편이었다.

(2) 菌陰轉率

外國의 報告를 보면 인도 madras의 研究¹⁾에서 1年間 治療後의 菌陰轉狀態는 TH-1群 82%로서 PAS와 거의 同一한 效果를 보였다. 또한 East Africa¹⁾ 조사결과에는 6個月間 檢사에서 TH-1에는 81%, STH(SM+TH-1)에서는 90%의 우수한 菌陰轉率을 보였다. 그러나 우리나라 永登浦保健所 報告⁶⁾에는 6個月에 23.5%의 菌陰轉率을 나타냈다. 本調査에서는 6個月以內에 23.9%의 菌陰轉率을 보이고 있어 永登浦保健所⁶⁾의 경우와 同一한 結果가 나타났으나 다른 外國의 報告와 比較해 보면 상당

히 낮은 率을 보이고 있다. 이것은 Thiacetazone에 대한 自然耐性率이 높은 原因에 기인되지 않나 생각된다.

3. 耐性發生狀態

外國報告에 의하면 East Africa¹⁾의 報告에서 6個月間 調査結果 治療前 TH-1에 耐性을 가진것은 4mc/ml 이상에서 全陽性患者 159名中에서 13%를 보였고 治療始作後에 있어서는 sensitive한 患者 25名에서 21名(84%)이 6個月後에 耐性을 나타내었다.

本調査의 表8에 나타난 바와 같이 過去 Thiacetazone을 使用한 일이 없는 205名中 投藥前에 이미 Thiacetazone에 대하여 내성이 생겨있는 환자가 124名으로 60.5%에 달하고 있으며 이는 金等⁹⁾이 報告한 50%와 比等한 自然耐性率을 나타냈고 매우 높은데 이는 治療效果를 低下시키는 큰 要因이 될 것으로 생각된다.

한편 표7에서 보는 바와 같이 Thiacetazone 6個月 복용후의 내성발생율은 69.7%로써 INH의 그것과 比等한 것을 觀察할 수 있었다.

本調査에서 INH와 Thiacetazone에 各各 sensitive 또는 resistance 한 四個群에 耐性發生率이 多少 差異를 보이고 있으나 統計學的인 有意性은 없었다. 即 相互間에 耐性發生을 抑制하는 作用이 있다는 것을 證明할 수 없었다.

Ⅷ. 結 論

Thiacetazone에 對한 臨床的인 研究를 6個月間 實施한 結果 副作用이 나타나는 빈도는 外國에서 시험한 結果와 큰 差異는 없고 우리나라에서는 홍콩 다음으로 비교적 높은 빈도를 보였다.

WHO는 Thiacetazone이 價格이 저렴하기 때문에 GNP가 낮은 低開發國家에서는 mass chemotherapy에 使用하기를 권장하고 있다.

우리나라에서도 現在 全國保健所를 通해서 많은 患者에 투여하고 있는데 經濟的인 理由로 앞으로도 계속 使用할려면 SM을 追加하여 三者併合治療를 함이 좋을 것이며, 特히 醫師의 監視下에 副作用에 對한 세심한 주의가 필요할 것이다.

今般研究結果를 要約하면 다음과 같다.

1) 副作用을 나타낸 患者는 全患者의 33.2%이었고, 內容別로는 skin rash 7.3%, nausea 2.9%, headache +rash 2.4%, headache 2%, nausea+vomiting 1.5%, nausea+headache 1.0% 등이었다.

2) 副作用으로 因하여 治療를 中斷한 患者는 全患者의 10.7%이었다.

3) X-線上 變化는 好轉 69.2%, 惡化 14%, 無變化 16.8%이었다.

4) 菌陰轉率은 6個月 觀察에서 23.9%였는데 3個月에 陰轉된 것이 18.3%, 6個月에 5.5%였다.

5) 藥劑耐性 發生率은 3個月後에 39.4%, 6個月後 30.4%로서 總 69.7%이었으며 INH와 比等하였다.

6) 治療開始前 Thiacetazone의 自然耐性率은 60.5%로써 매우 높았다.

References:

- 1) Miller, A.B., Wallace Fox and Ruth Tall: *An International Co-operative investigation into Thiacetazone side-effects*, *Tubercle, Lond.*, Vol. 47, No. 1, 1966
- 2) Eastern African and British Medical Research Councils: *Isoniazid with Thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa Third Investigation*, *Tubercle, Lond.*, Vol. 47, No. 1, 1966
- 3) Briggs, I.L., Rochester, W.R. and Shennan, D.H.: *Streptomycin plus Thiacetazone compared with streptomycin and with isoniazid plus Thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in Rhodesia*, *Tubercle, Lond.*, Vol. 49, No. 1, 1968.
- 4) Lefford. M.J., Dickinson, J.M. & Mitchison,

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

D.A.: *The sensitivity to Thiacetazone and para aminosalicylic acid and the virulence in the Guinea Pig of East African strains of Mycobacterium Tuberculosis*, *Tubercle, Vol. 50, No. 1, 1969*

- 5) Hatcher L.H.: *Side-effects of thiacetazone in 143 Children*, 결핵 및 호흡기질환, Vol. 15, No. 3, 1968
- 6) Park S.U. and Lee H.K.: *Thiacetazone trial for its toxicity and acceptability by patients on domiciliary basis in Korea*, 결핵 및 호흡기질환 Vol. 14, No. 1, 1967
- 7) Park J.W.: *Thiacetazone에 대하여*, 결핵 및 호흡기질환, Vol. 15, No. 2, 1968
- 8) East African/British Medical Research Council: *Isoniazid with Thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in east Africa, fifth investigation*, *Tubercle, lond.*, 51, 123, 1970
- 9) 金龍洛: 韓國結核患者로부터分離된結核菌의 Thiacetazone 感受性에 관한實驗, 결핵 및 호흡기질환 제38호 Vol. 17, No. 1, 1970
- 10) British Medical research Council: *Manual of Drug sensitivity test for Mycobacterium Tuberculosis*, 1967