실험적 마우스결핵에 있어서 Isoniazid+Thiacetazone 병합요법에 대한 실험적 연구*

가톨릭의과대학 내과학교실

최 응 규

<지도 변혁원 교수>

—Abstract—

An Experimental Study on Isoniazid plus Thiacetazone Chemotherapy in Experimental Mice 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 Thiacetazone in experimental mice tuberculosis.

Experimental animals were divided into two groups, namely Isoniazid alone and Isoniazid plus Thiacetazone combined group.

Body weight, mortality and macroscopic finding of the lungs were observed, and viable count and sensitivity test to Isoniazid and Thiacetazone were carried out on 30th, 90th and 180th day.

The results were as follows:

- 1) The change of body weight showed no remarkable difference between Isoniazid alone and Isoniazid plus Thiacetazone combined group.
- 2) No mortality was observed in Isoniazid alone, but 24% was observed in Isoniazid plus Thiacetazone combined group which is considered probably due to toxicity of Thiacetazone.
- 3) Aoki's macroscopic finding of the lungs were not significantly different between both groups.
- 4) The viable counts of the lungs were averaged 5.0220 on 30th day, 3.8585 on 90th day and 2.5230 on 180th day in Isoniazid alone group, In Isoniazid plus Thiacetazone combined group, the viable counts were averaged 5.5563 on 30th day, 3.4761 on 90th day and 2.1405 on 180th day.

These findings may indicate no remarkable differences between both groups.

- 5) In Isoniazid alone all of 5 mice were sensitive on 30th day, 3 of 5 were resistant to 0.1~5.0 mcg/ml on 90th day and 4 of 5 were resistant to 1.0~5.0mcg/ml on 180th day, on the other hand in Isoniazid plus Thiacetazone combined group, all of 5 mice were sensitive on 30th day, 1 of 4 were resistant to 0.1mcg/ml on 90th day and 2 of 5 were resistant to 0.1 mcg/ml, and 3 of 5 were resistant to 5 mcg/ml on 180th day.
- 6) The results of Thiacetazone sensitivity test were so variable, that we can not conclude whether sensitive or resistant

* 논문이 요지는 제32차 대한결핵학회 국제학술대회에서 발표되었음.

- 7) The above results may indicate that there were no significant difference in therapeutic effect and production of resistant strains to Isoniazid between two groups.

머 리 말

Thiacetazone은 1946년 독일 Bayer의 Domagk¹⁾와 그 공동연구자에 의하여 발견되어 결핵약으로써 유효함이 인정되었으나 그 당시에는 약이 부작용과 독력이 많았으므로 논의가 많던중^{2, 4, 5, 25)} 1952년 Fox²⁾가 부작용과 독작용이 없으며 치료효과가 매우 우수한 Isoniazid를 발견함으로써 Thiacetazone은 자연 그 사용이 거의 중단되었다. 그후 1957년부터 British Medical Research Council이 동부아프리카에서 Thiacetazone에 대한 실험을 시작하여 큰 성과를 얻은 뒤 이 약제가 일부 저개발 국가에서 재등장하게 되었으며 여러 나라에서 W.H.O.의 지원아래 임상 및 세균학적 실험이 계속되었다. 최근에는 Isoniazid+PAS 대신 Isoniazid+Thiacetazone이 결핵의 표준요법으로 채택되고 있는 나라^{7, 8, 10)}도 있게 되었다. 우리나라에서도 이에 크게 관심을 갖고 1965년부터 서울영등포보건의료²⁰⁾, 광주제중병원¹⁷⁾, 서울중구보건의료¹⁹⁾ 국립마산병원¹⁸⁾ 등에서 부분적이나마 부작용에 대한 조사를 한바 있으며 1968년부터 전국 189개 보건소에서 본격적으로 결핵환자에 투약하여 그간 상당한 부작용이 생겨²³⁾ 사회에 물의를 일으킨 바도 있다. 그러나 Thiacetazone은 값이 싸기 때문에 Isoniazid+PAS의 병합요법보다 Isoniazid+Thiacetazone의 병합요법은 저렴한 값으로 결핵을 치료할 수 있으나 다만 문제는 Thiacetazone의 효과, 부작용 및 Isoniazid 내성균발생의 방지 내지 그 기간연장 가능성 여부에 있다. 이에 저자는 Thiacetazone과 Isoniazid의 병합요법을 하여 그 효과와 Isoniazid 내성균발생 상태를 알기 위하여 실험적 마우스결핵에 대하여 이 실험을 하였다.

실험재료 및 방법

사용동물 :

체중 18gm 전후의 SM계 숫마우스로써 대조군 10수에 대하여는 0.5% Dimethylformamide 0.2ml를 실험군은 A 및 B군으로 나누어 A군 25수에 대하여는 Isoniazid 단독으로 매일 투약하고 B군 25수에 대하여는 Isoniazid+Thiacetazone 병합으로 매일 투약하였다.

접종균주 :

Isoniazid 0.05 mcg/ml, Thiacetazone 1 mcg/ml에 대

성인 인형결핵균 H₃₇Rv(미국 Tredeau Culture Bank분여)로써 Löwenstein-Jensen 배지에서 9일간 배양된 것.

접종균량 :

생리식염수로 균혼탁액을 만들고 500rpm으로 5분간 원심분리하여 균괴를 제거하고 대부분이 단균으로 된 상층액을 얻어서 Spectrophotometer로 파장 660m μ , Optical density 0.28로 하여 균등액을 만들고 두 배로 희석하여 그 균액 0.1 ml씩 서서히 마우스 꼬리정맥에 주사하였다. 그 균액의 생균단위는 Log₁₀=6.7694/ml이었다.

투약방법 :

결핵균을 접종시킨 후 10일째부터 일주일에 하루만 쉬고 6일간 매일 대조군에는 0.5% Dimethylformamide 0.2ml을, 실험군중 A군에 대하여는 Isoniazid 1mg/ml 용액 0.2ml을, B군에 대하여는 Isoniazid 1mg와 0.5% Dimethylformamide에 용해시킨 Thiacetazone 1mg/ml 용액 0.2ml를 구경 18 gage의 주사용 장치의 끝을 절단 원찰 둔화시켜서 식도점막을 손상치 않게 만든 것을 투여된 주사기에 연결 경구적으로 마우스 식도에 주입 투약하였다. 이때 Isoniazid와 Thiacetazone의 투여량은 체중 1 kg 당 각각 10 mg이었다.

사용배지 :

전실험을 통하여 Löwenstein-Jensen 배지를 사용하였다.

약제감수성 검사배지 :

감수성검사는 간접법으로 Löwenstein-Jensen 배지를 사용하였으며 Isoniazid의 함유농도는 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 1, 5mcg/ml이고 Thiacetazone의 함유농도는 0.25, 0.5, 1, 2, 4 mcg/ml이다.

치료성적의 판정 :

1. 체중곡선

접종 첫날부터 매주 간격으로 체중을 평량하고 체중곡선을 그렸다.

2. 마우스의 치사율, 균점종 2주이후 사망한 것만 결핵사로 하였다.

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

3-1. 육안적 폐장의 병변도 판정

Aoki²⁴⁾씨의 분류방법에 의하여 분류하였다.

3-2. 폐장내의 생균수 정량배양

도살된 마우스의 폐장을 절제하여 2% NaOH 5 ml에

Fig. 1 Body weight in gram

넣고 세균용 잘그릇으로 잘아 유제를 만든 후 15분간 방치하였다가 10배단계희석법에 따라 희석하여 각각 0.1ml씩 5개의 Löwenstein-Jensen 배지에 분주 4주간 배양하여 그 colony 수를 세어 폐의 생균수로 하고 상용대수(Log 10)로 표시하였다.

3-3. 약제 감수성검사

각 마우스에서 분리 배양된 균에 대하여 Isoniazid 및 Thiacetazone에 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 평균체중이 18gm 이던 것이 접종 후 2주에는 21gm 까지 증가하고 그후부터는 4주까

지 급속히 감소되어 18.5gm을 유지하고 4주이후부터 13주 사이는 18.5~20gm 사이를 유지하였다. A 군은 결핵균을 접종한 직후 평균 18.1gm 이던 것이 접종 2주까지 급속한 체중증가가 있었고 그후부터는 완만히 증가 22주에 최고 28gm 까지 증가한 후 다시 22주이후는 약간의 체중감소가 일어나기 시작하여 28주에는 27gm 가 되었다. B 군 역시 결핵균접종 직후 평균 18.4gm 이던 것이 3주까지 급속히 체중증가가 있는 후 3주이후부터 5주 사이에 다시 체중이 감소 20.2gm 로 되고 그후 체중은 서서히 증가하여 20주에는 26.5gm 까지 증가하다 다시 약간의 체중감소가 일어나기 시작하여 28주에는 25.2gm 로 되었다.

A 군과 B 군의 체중곡선으로 보아 체중이 B 군에서 A 군보다 약 2gm 의 미달을 보였으나 균을 접종하지 않은 정상마우스와의 발육정도를 비교하여 보면 대조군에서는 19gm 내외로 14gm 의 체중미달을 A 군은 26gm 내외

Table 1. Viable count, Aoki's degree and Sensitivity test to Isoniazid and Thiacetazone in Control group (without medication)

No. of Mouse	Survival days	Viable count	Aoki's degree	Sensitivity to Isoniazid(mcg/ml)							Sens. to Thi acetazone(mcg. ml)				
				Cont.	0.025	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
1	26	6.5105	4	+++	+++	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
2	31	7.1206	6	+++	+++	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—
3	32	7.0848	7	+++	+++	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—
4	33	7.0253	7	+++	+++	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
5	34	7.2718	7	+++	+++	+	—	—	—	—	+++	+	—	—	—
6	38	7.1673	7	+++	+++	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
7	41	8.4997	7	+++	+++	+	—	—	—	—	+++	+	+	—	—
8	80	6.4713	7	+++	++	++	—	—	—	—	+++	—	+	—	—
9	87	6.9713	7	+++	+++	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—

Viable count presented in common logarithms

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

Table II. Viable count, Aoki's degree and Sensitivity test to Isoniazid and Thiactetazone dead Mice during Isoniazid plus Thiactetazone Therapy

No. of Mouse	Survival days	Viable count	Aoki's degree	Sensitivity to Isoniazid mcg/ml							Sens. to Thiactetazone mcg/ml				
				Cont.	0.025	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
1	17	5.6340	1	+++	+++	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—
2	18	5.1487	1	+++	+++	+++	—	—	—	—	++	—	—	—	—
3	20	5.5897	1	+++	+++	—	—	—	—	—	+++	+	—	—	—
4	28	5.9496	2	+++	+++	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
5	28	5.9030	2	+++	+++	—	—	—	—	—	+++	++	—	—	—
6	30	6.1212	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	+++	—	—	—	—

Viable count presented in common logarithms

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

로 7gm의 비탈을 B군은 25gm 내외로 8gm의 체중미달을 볼 수 있었다. 즉 A군과 B군간에는 체중증감에 별 차이가 없었다.

2. 치 사 율

결핵군 접종후 2주 이내에 사망한 것은 결핵사로 인정

하지 않았으며 본실험에서 제외되었다. 대조군 Table 1에서 군접종후 2주 이내에 1마리가 사망하였고 그외에 실험군에서는 모두 2주 이상 생존하여 본실험에 제공되었다. 대조군의 치사율은 1개월내에 11.1%, 2개월내에 77.7%, 3개월내에 100%이었다. 실험군중 A군은 전실험기간 중 모두 생존하였으므로 치사율은 0%였고 B군에

Table III. Viable count, Aoki's degree of the Lung and Sensitivity test to Isoniazid and Thiactetazone in Isoniazid alone and Isoniazid plus Thiactetazone Therapy

A Group (Isoniazid alone treated group)														
	Viable count	Aoki's degree	Sensitivity to Isoniazid							Sens. to Thiacetazone				
			Con.	0.025	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
30th days	4.6435	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	+++	+	—	—	—
	4.9134	2	+++	+++	+	—	—	—	—	+++	+	—	—	—
	5.0170	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	+++	+	—	+	—
	5.1703	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	++	+	—	+	—
	5.1703	2	+++	+++	+++	—	—	—	—	+++	+	—	—	—
Average	5.0220	2												
90th days	2.6021	3	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+++	+	—	—	—
	3.0492	3	+++	+++	++	—	—	—	—	++	+	—	—	—
	3.2041	2	+++	+++	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—
	3.9542	3	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	—	—	—	—
	4.1461	2	+++	+++	+++	++	++	—	—	+	—	—	—	—
Average	3.8585	2.6												
180th days	0.3010	2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++*	+++	+++	+++	+++
	0.3010	2	+++	+++	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
	1.2041	4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	1.8573	3	+++	+++	+++	+++	++	++	—	++	+	+	+	+++
	3.1973	3	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Average	2.5230	2.8												

B Group (Isoniazid plus Thiacetazone combine treated group)

	Viable count	Aoki's degree	Sensitivity to Isoniazid							Sens. to Thiacetazone				
			Con.	0.025	0.05	0.1	0.2	1.0	5.0	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
30th days	5.0414	2	≡	≡	≡	—	—	—	—	++	+	—	—	—
	5.2041	2	≡	+	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—
	5.6812	2	≡	≡	≡	—	—	—	—	++	+	—	—	—
	5.6990	2	≡	≡	≡	—	—	—	—	≡	+	—	—	—
	5.7324	2	≡	++	++	—	—	—	—	≡	+	+	—	—
Average	5.5563	2												
90th days	2.8633	2	≡	≡	++	—	—	—	—	+	—	—	—	—
	3.2923	3	≡	≡	++	—	—	—	—	≡	+	—	—	—
	3.3945	2	≡	≡	≡	≡	—	—	—	+	—	—	—	—
	3.8325	3	≡	≡	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—
	Failed	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Average	3.4761	2.6												
180th days	0.4771	4	≡	++	+	+	—	—	—	—≡*	—≡	—≡	—≡	—
	1.6020	3	≡	+	+	+	—	—	—	+≡	—≡	—≡	—≡	—
	2.1206	3	≡	≡	≡	≡	≡	≡	++	++≡	+≡	—≡	—≡	—
	2.3617	3	≡	++	++	≡	++	++	+	—++	+++	—++	—++	—
	2.4800	3	≡	≡	≡	≡	++	++	+	+≡	—≡	—≡	—++	—
Average	2.1405	3.2												

Viable count presented in common logarithms

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

※ repeated Thiacetazone sensitivity test result

서는 1개월내에 6마리가 사망하여 24%의 치사율을 보였고 그후는 한마리도 사망하지 않았다.

사망한 마우스를 부검한 결과 Table II에서 보는 바와 같이 폐장의 육안적 Aoki씨병변도는 대개 1~2도 사이였고 Isoniazid 나 Thiacetazone에 대한 내성획득도 전연 없었다. 그러므로 이 사망원인은 결핵사로 생각하기 곤란하며 오히려 Thiacetazone의 증독작용이 아닌가 생각된다. 그럼으로 결핵치사율은 A군이나 마찬가지로 0%로 생각된다.

3. 육안적 폐장의 Aoki씨 병변도

폐장의 결핵병변도는 Aoki씨 분류법으로 분류하고 본 실험에서 Aoki씨 병변도표시 I, II, III, N, Na, Nb, V을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7도로 고쳐 표시 하였다. 대조군은 1마리가 4도, 1마리가 6도, 7마리가 7도로 평균 6.67도였다. 치료개시 후 30일에는 A군 및 B군에서 모두 2도를 보였다. 치료개시 후 90일에는 A군은 2마리가 2도, 3마리가 3도로 평균 2.6도였고 B군역시 2마리가 2도, 3

마리가 3도로 평균 2.6도로써 A군 및 B군의 성적이 같았다. 치료개시 후 180일에서 A군은 2마리가 2도, 2마리가 3도, 1마리가 4도를 보여 평균 2.8도였고 B군은 1마리가 4도 4마리가 3도로 평균 3.2도로 A군과 B군의 차이는 0.4도로써 유의한 차는 없었으며 A군과 B군 사이에 치료기간 별로 볼때 유의한 차가 없었다. 그러나 치료기간이 경과함에 따라 폐장의 병변이 약간 악화하여 가는 느낌을 주었다. 대조군과 실험군과의 차는 약 3~4도로써 유의한 차가 있었다.

4. 폐장내의 생균수

폐장내의 생균수는 상용대수(Log10)로 표시 하였다. 대조군은 최저 6.4713, 최고 8.4997로 평균 7.6491이었다. 실험군에서는 치료개시 후 30일에서 A군은 최저 4.6435, 최고 5.1703로 평균 5.0220였다. 한편 B군은 최저 5.0414, 최고 5.7324로 평균 5.5563로써 A군과 B군 사이에 유의한 차이를 인정할 수 없었다. 치료개시 후 90일에서 A군은 최저 2.601, 최고 4.1461로 평균 3.8585

었고 B군은 최저 2.8633, 최고 3.8325로 평균 3.4761로써 A군과 B군 사이에 차이를 인정할 수 없었다 치료개시 후 180일에서 A군은 최저 0.3010, 최고 3.1973으로 평균 2.5230였고 B군은 최저 0.4771, 최고 2.4800로써 A군과 B군 사이에 유의한 차이를 인정할 수 없었다. 치료기간의 장단으로 비교하면 A군이나 B군 다같이 치료시기가 질수록 생존수가 현저히 감소하였다.

5. Isoniazid에 대한 감수성 검사

대조군에서 분리된 결핵균은 Isoniazid에 대한 감수성 검사 결과 최저저지농도가 0.025~0.05 mcg/ml로써 접종균의 Isoniazid 감수성 검사 성적과 일치하므로 내성 특성이 없었다. 실험군에서 치료개시 후 30일에서 A군은 5마리 모두가 0.05mcg/ml였고 B군은 0.025mcg/ml가 1마리 0.05mcg/ml가 4마리로써 양군 모두 내성 상승이 없었다. 치료개시 후 90일에는 A군에서 0.025mcg/ml에서 1마리, 0.05mcg/ml에서 1마리, 0.2mcg/ml에서 1마리, 5mcg/ml가 2마리로써 5마리중 3마리에서 0.2~5mcg/ml에 내성을 획득하였다. B군은 5마리중 1마리는 배지의 오염으로 인하여 내성검사를 하지 못하였으나 나머지 4마리중에서 0.025mcg/ml에 1마리, 0.05mcg/ml에 2마리 0.1mcg/ml에 1마리로써 0.2mcg/ml 이상 내성을 획득한 마우스는 없었다. 치료개시 후 180일에서 A군은 0.025mcg/ml가 1마리, 1mcg/ml가 1마리 5mcg/ml가 3마리로써 5마리중 4마리에 고도 내성이 상승하였다. B군은 0.1mcg/ml에서 2마리, 5mcg/ml에서 3마리로 5마리중 3마리에서 고도로 내성이 상승하였다.

치료의 시기별로 보면 양군 모두 치료개시 30일에는 내성상승이 없었고 치료개시 후 90일에는 A군은 60%에서 0.2mcg/ml 내성상승이 있었으나 B군은 0.1mcg/ml 내성상승이 25%에서 있었다. 치료개시 후 180일에는 A군은 80%에서 B군은 60%에서 내성상승이 있었다. 이러한 성적으로 보아 Isoniazid+Thiacetazone 병합요법은 Isoniazid 단독요법보다 Isoniazid에 대한 내성균 발생기간을 뚜렷히 연장시킨다고 생각되지 않는다.

6. Thiacetazone에 대한 감수성 검사

대조군의 Thiacetazone에 대한 감수성검사는 최저저지농도 0.25~1mcg/ml 사이로써 내성상승이 없었다. 치료개시 후 30일에서 A군은 0.5mcg/ml가 3마리 2.0mcg/ml가 2마리였고 B군은 0.25mcg/ml가 1마리 0.5mcg/ml가 3마리 1mcg/ml가 1마리였다. 치료개시 후 90일에 A군은 0.25mcg/ml가 3마리, 0.5mcg/ml가 2마리였고 B군은 0.25mcg/ml가 3마리 0.5mcg/ml가 1마리였다. 치료개시 후 180일에 첫번째 검사시는 A군에서 0.25mcg/ml

가 3마리 0.5mcg/ml가 1마리, 1mcg/ml가 1마리였고 B군은 0.25mcg/ml가 3마리, 0.5mcg/ml가 2마리였으나 두번째 재차 검사한 결과 A군에서 2mcg/ml에 4마리, 4mcg/ml에 1마리였고 B군에서 5마리 모두 2mcg/ml였다. 즉 Thiacetazone 감수성 검사 성적은 통료가 많으므로 그 감수성 검사방법에 개선 없이는 그 결과를 분석할 수 없음을 재삼 느끼게 한다.

고 안

Thiacetazone은 PAS가 발견된 1946년에 발견되어 1950년 초까지 많은 연구를 한 결과 항결핵작용은 있으나 부작용이 심하여 그 후 연구가 중단되어 오던중 1957년부터 British Medical Research Council(BMRC) 동부 아프리카에서 다시 연구하기 시작하였고 1960년과 1963년도에는 Isoniazid의 병용약으로써 Thiacetazone은 PAS와 같은 효과가 있다는 것을 발표하였다.^{6, 7, 8, 9)} 1964년부터는 북미와 남미를 제외한 구라파, 아프리카, 인도, 극동에서 실험하였고 우리나라에서는 1959년 홍진근, 김기호²⁵⁾가 처음으로 사용 그효과에 대하여 발표한 후 1965년과 1967년에는 영등포보건소²⁶⁾, 중부보건소¹⁹⁾ 마산국립병원¹⁸⁾ 광주제중병원¹⁹⁾ 목포아동병원¹⁹⁾ 등에서 부작용에 대하여 실험하였고 1967년도에는 전국적으로 모범보건소 26개소에서 실험하여 심한 부작용이 나타나지 않아 1968년부터는 본격적으로 전국 189개 보건소를 통하여 투약하여 왔는데 그간 상당한 부작용이 생긴 환자가 나타나서 사회에서 적지 않은 물의를 일으켜서 보건사회부의 의뢰로 대한결핵학회에서 서울시내 5개 연구기관을 선정 6개월간 연구한 결과 외국에서 시험한 바와 같이 비교적 높은 부작용을 나타냈다.²¹⁾ 이 Thiacetazone의 부작용에 대하여 아프리카를 위시해서 B.M.R.C. 구라파, 중동, 동남아등에서 1960년부터 수차례 걸쳐 조사 보고하였으며^{7, 8, 10, 12, 26, 27, 28, 29)} 지역적인 차이를 인정하고 있다.^{10, 13)} 여러나라의 Thiacetazone에 대한 부작용의 상태를 보면 B.M.R.C.조사결과 Streptomycin+Thiacetazone+Isoniazid 병합치료를 한 경우에 21.4%라고 하였고 인도의 Madras에서는 12%¹⁹⁾, Hong Kong 69%, Czechoslovakia 35%, 우리나라의 영등포보건소²⁶⁾ 21%, 국립마산병원¹⁹⁾ 19%로 나타났으나 Cyprus⁸⁾에는 전연 부작용이 나타나지 않았다고 하고 있다. 이로 보아 Hong Kong과 체코가 가장 고율로 부작용이 나타났다고 한다.

본동물실험에서 Isoniazid 단독치료에서는 마우스사망이 없었으나 Isoniazid+Thiacetazone의 병합치료시에 30일이내에 20%의 사망이 있는 것은 아마도 Thiaceta-

zone의 특성이나 또는 Thiactetazone을 용해할 때 사용한 Dimethylformamide의 영향이 있지 않나 생각되며 사망의 원인에 대하여 더 자세한 규명이 요망되고 있다.

치료효과를 볼 때 인체에 있어서 치료 6개월후의 X선 호전율은 Madras 연구결과¹⁹⁾는 48%, 아프리카를 위시한 13개국 조사에서 98%, 홍진군²⁵⁾은 74%, 우리나라의 결핵학회²¹⁾ 조사는 69.2%, 영등포보건소²⁰⁾ 조사는 32.4%에서 X선상의 호전을 보였다고 하였으며 본동물 실험에서는 X선대신 육안적 폐장의 병변의 비교관찰에서 Isoniazid 단독요법이나 Isoniazid+Thiactetazone 병합요법 양군간에 현저한 차이를 인정할 수 없었다. 객담 내 균음전에 관한 보고들을 살펴보면 Madras⁸⁾의 연구는 일년간 Isoniazid+Thiactetazone의 병합치료군에서 82% 음전되어 Isoniazid+PAS의 병합치로서나 거의 비슷한 결과를 나타냈다고 하였고 동부아프리카⁸⁾에서는 Isoniazid+Thiactetazone의 병합요법으로 6개월간 치료한 결과 81%에서 Briggs¹⁴⁾는 72%, Hong Kong¹⁵⁾에서는 82% 우리나라의 홍진군²⁵⁾은 40%, 영등포보건소²⁰⁾는 23.5% 결핵학회²¹⁾ 보고는 23.9%로 아주 저조한 균음전율을 보고하였다. 본동물실험에 있어서 폐장내의 생균수의 변동을 Isoniazid 단독치료와 Isoniazid+Thiactetazone 병합치로시에 있어서 인체의 균음전율 대신 생균수의 변동을 관찰한 결과 Isoniazid 단독치로서나 Isoniazid+Thiactetazone의 병합치로서나 다같이 폐장내의 생균수가 시기가 지남에 따라 각기 감소하고 있기는 하나 양군간에 유의한 차를 볼수 없었으며 6개월 후에도 균음성은 단하나도 없었다.

Isoniazid에 대한 내성발생에 대하여 살펴보면 Isoniazid+Thiactetazone을 병합하여 6개월간 치료하였을 경우 Isoniazid에 대한 내성발생율은 동부아프리카에서는 84%⁸⁾, 또는 71%⁷⁾였고 Briggs는 13%, Menon¹⁶⁾은 60%, 우리나라²¹⁾에서는 72.7%에서 내성균으로 변하였다고 하였다. 본실험에서 Isoniazid에 대한 내성발생율은 Isoniazid 단독치료의 경우 3개월에서 60%, 6개월에 80% 내성이 발생하였고 Isoniazid+Thiactetazone을 병합치료 하였을 경우 3개월에 25%, 6개월에 0.1mcg/ml 내성이 40% 5mcg/ml 이상이 60%로써 결국 100%에서 내성을 얻은 것이 되므로 Isoniazid 단독치료와 Thiactetazone과 Isoniazid의 병합치료 양군간에 유의한 차가 없었다.

Thiactetazone에 대한 내성발생은 Isoniazid와 Thiactetazone의 병합치료경우 동부아프리카⁷⁾에서는 6개월에 모두 내성이 발생하였다고 보고하였고 우리나라의 결핵학회²¹⁾의 경우는 치료 6개월에 59.1%에서 내성이 발생하였다고 보고하였다. 본실험의 경우 Thiactetazone을

투약한 군이나 하지않은 군이나 모두 내성검사 성적이 적중시 내성도와 같았으므로 180일군을 재차 검사한 결과 이때는 내성도가 처음 검사시 보다 상당히 상승되었다. 이와같이 동일군주에 대한 내성검사 성적이 그때마다 변동이 심하여 성적을 판단하기 곤란하였다. 현재까지 Thiactetazone에 대한 내성검사에 있어서 많은 문제점들이 남아 있는 것만도 사실이고 또한 Thiactetazone은 수용성이 아니므로 특수용매로써 Dimethylformamide나 Triethylenglycol을 사용하여야 하며 배지내에서 증발능도가 0.5%이하로 하여야하며 그렇지않으면 Thiactetazone이 배지내에서 재결정화 또는 불활성화 하여 균등히 혼합되지 못하므로 검사성적이 일정치 못하다고 Mitchison^{10, 11)} 등이 보고 한 바도 있다. 이러한 여러가지 문제점들이 개선 되지 않는한 Thiactetazone의 정확한 내성검사 성적을 얻기에는 힘이 들 것이다.

이상 여러 학자들의 실험성적 및 임상적 연구결과를 종합하여 보면 Isoniazid와 Thiactetazone의 병합요법은 결핵치료에 있어서 양호한 성적을 보이고 있다고 보고하였고 또한 많은 부작용에 대하여 보고하였다. 본실험에 있어서 성적을 종합 검토하여보면 Isoniazid+Thiactetazone의 병합요법은 Isoniazid 단독요법에 비해 치료면에 있어서 별로 큰 차이가 없는 것으로 생각되며 다만 Isoniazid의 내성발생에 있어서 Thiactetazone이 Isoniazid의 내성균발생을 약간 지연시키는 인상을 주고 있으나 뚜렷한 차이는 볼 수 없었다.

결 론

결핵 치료에 있어서 Thiactetazone의 효과를 알기 위하여 마우스에 실험적 결핵을 일으켜 180일간 Isoniazid 단독 매일요법과 Isoniazid+Thiactetazone의 병합 매일요법을 시행하여 체중, 치사율, 육안적 폐장의 병변도, 폐장내의 생균수 및 Isoniazid와 Thiactetazone에 대한 내성발생에 관하여 비교 관찰한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) 체중의 변화는 양군간에 유의한 차는 없었다.
- 2) 치사율은 Isoniazid 단독치료군에서는 0%였으나 Isoniazid+Thiactetazone의 병합치료군에서는 24%였다. 그러나 그 사망은 결핵사로 볼 수 없었다.
- 3) Aoki씨 병변도도 양군간의 유의한 차는 없었다.
- 4) 폐장내의 생균수는 Isoniazid 단독치료군에서 평균 30일에 5.0220, 90일에 3.8585, 180일에 2.5230이었고 Isoniazid+Thiactetazone 병합치료군에서는 평균 30일에 5.5563, 90일에 3.4736, 180일에 2.1405로써 양군 모두 시기가 지남에 따라 생균수가 감소하였으나 같은 시기에 있어서는 유의한 차는 없었다.

5) Isoniazid 에 대한 내성발생율은 Isoniazid 단독치로 군에서 30일에는 내성발생이 없었고 90일에는 0.1~5mcg/ml 내성균이 5마리중 3마리, 180일에는 1~5 mcg/ml 내성균이 5 마리중 4마리에서 발생하였다. Isoniazid+Thiacetazone 의 병합치로군에서는 30일에는 내성발생이 없었고 90일에는 0.1mcg/ml 내성균이 5마리중 1마리에서 발생하였고 180일에 있어서는 0.1~5mcg/ml 내성균이 5 마리 전부에서 발생하였다.

6) Thiacetazone 에 대한 내성발생율은 그 성적에 변동이 심하므로 알 수 없었다.

7) 이상의 성적으로 보아 치료효과에 있어서 양군간에 차이를 인정할 수 없었으며 Isoniazid 내성발생에도 뚜렷한 차이가 없었다.

(본 논문을 완성함에 있어 시종 지도해 주신 결핵연구원 김성진 선생님과 협조해 주신 직원일동에게 심심한 사의를 표합니다.)

References:

- 1) Domagk, G.: *Investigation on the Antituberculous Activity of the Thiosemicarbazone in Vitro and in Vivo.* *Amer. Rev. Tuberc.*, 61., 1950
- 2) Fox, H.H.: *Journal of Chemical Educations.*, 17. 556, 1952
- 3) Duca, C.J.: *Studies in Experimental Tuberculosis in Vitro and in Vivo Activities of Thiosemicarbazone.* *Antibiotics*, Jan., 1965
- 4) Carl Mushenheim: *Failure of para-Aminoisobutobenzaldehyde Thiosemicarbazone as an Antituberculous Drugs in Man.* *Amer. Rev. Tuberc.* Nov, 1953
- 5) Hinshow, H.C. and Mc Dermont, W.: *Thiosemicarbazone Therapy of Tuberculosis in Human.* *Amer. Rev. Tuberc.*, 61. 145. 1950
- 6) East African/British Medical Research Council Second Thiacetazone Investigation: *Isoniazid with Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in East Africa.* *Tubercle, Lond.*, 44. 301. 1963
- 7) East African/British Medical Research Council Third Investigation: *Isoniazid with Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in East Africa.* *Tubercle, Lond.*, 47. 315. 1966
- 8) Miller, A.B., Fox, W. and Tall, R.: *International Co-operative Investigation into Thiacetazone Side effects.* *Tubercle, Lond.*, 47. 33. 1966

- 9) Hefferman, J.F.: *A summary of the Results of East African/British Medical Research Council Studies of Thiacetazone Containing Regimens.* *Tubercle, Lond.*, 49. 23. 1968
- 10) 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, Lond.*, 45. 360. 1964
- 11) Mitchison, D.A.: *Natural Sensitivity of M. Tuberculosis to Thiacetazone* *Tubercle, Lond.*, 49. 38. 1968
- 12) Fox, W.: *Methods in Chemotherapy in Developing Countries, Bulletin of International Union Against Tuberculosis*, 37. 255. 1966
- 13) Thomas, K.L., Joseph, S., Subbaah, T.V. and Selkon, J.B.: *Bull. W.H.O.* 25. 747. 1961
- 14) Briggs, I.L. et al: *Streptomycin plus Thiacetazone Compared with Streptomycin plus PAS and with Isoniazid plus Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Rhodesia.* *Tubercle, Lond.*, 49. 48. 1968
- 15) Hong Kong Anti-Tuberculosis Association and Government Tuberculosis Service/British Medical Research Council Investigation: *A controlled comparison of Thiacetazone plus Isoniazid with PAS plus Isoniazid in Hong Kong.* *Tubercle, Lond.*, 49. 243. 1968
- 16) Menon, N.K.: *Thiacetazone plus Isoniazid in Domiciliary Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Hyderabad.* *Tubercle, Lond.*, 46. 19. 1965
- 17) Gubler, H.U., Angehrn, P.: *Sensitivity to Thiocarlide and Thiacetazone of Far Eastern strains of Mycobacterium Tuberculosis.* *Tubercle, Lond.*, 47. 400. 1966
- 18) Hatcher, L.H.: *Side-effects of Thiacetazone in 143 Children* 결핵 및 호흡기질환 Vol 15. No3. 15. 1968
- 19) Pak, J.W.: *Thiacetazone* 결핵 및 호흡기질환 Vol 15. No. 2. 5. 1968
- 20) Pak S.U. and Lee H. K.: *Thiacetazone trial for it's Toxicity and Acceptability by Patients on Domiciliary basis in Korea.* 결핵 및 호흡기질환 Vol 14. No1, 41. 1967

- 21) Pyun H.W. et al: *A Clinical Study on Thiacetazone in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Korea.* 결핵 및 호흡기질환 Vol 18. No1. 5. 1971
- 22) Kim Y.N.: *A Study on Sensitivity to Thiacetazone of Tubercle Bacilli Isolated from Patients in Korea.* 결핵 및 호흡기질환 Vol 17. No1. 43. 1970
- 23) Kook H.I. et al: *Generalized Exfoliative Dermatitis due to Thiacetazone: A Report of Four Cases.* 결핵 및 호흡기질환 Vol 16. No2. 34. 1968
- 24) 青木正和外: マウス實驗的結核症の病變度判定方法について. 結核 36, 355, 1961
- 25) 洪鎮根・金起鎬: Thiosemicarbozone + INH의 併用治療成績. 結核通卷 7號 29, 1959.
- 26) Menon, N.K.: *Madras Study of Thiacetazone plus Isoniazid in the Domiciliary Treatment of Pulmonary Tuberculosis (Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras, India)* Tubercle, Lond., 49. 28 1968
- 27) Rist, N.: *Thiacetazone Sensitivity and Resistance* Tubercle, Lond., 49. 36. 1968
- 28) Backett, A.H.: *A General Survey of Quality Control of Drugs for Tuberculosis from the of Science and Technology.* Tubercle, Lond., 49. 88. 1968
- 29) Daram, G. et al: *Thiacetazone Sensitivity of Indian Tubercle Bacilli from Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras, India.* Tubercle, Lond., 49. 48. 1968