患者에서 分離한 二次 耐性結核菌의 白鼠에 對한 病原性에 關한 研究

慶北大學校 醫科大學 豫防醫學教室

申 泰 圭 · 李 性 寬

=Abstract=

Study on the Pathogenicity for Mice of Resistant Tubercle Bacilli Isolated from Patients under Treatment

Tae Kyu Shin, M.D., Sung Kwan Lee M.D.

*Department of Preventive Medicine & Public Health
School of Medicine, Kyungpook National University*

Forty-four strains of tubercle bacilli were isolated from patients under treatment at the Health Center from April 1971 to December 1971.

The bacilli were examined for resistance to primary antituberculous drugs, INAH, PAS and SM. Each of the strains exhibiting various degrees of resistance was inoculated intravenously into 3 mice in an attempt to study the pathogenicity of the bacilli for the mice. These mice were sacrificed 12 weeks after inoculation.

The results obtained were as follows:

a. The rate of resistance of tubercle bacilli by duration of treatment. For 6 months of treatment, the resistance to concentrations of INAH 0.2 mcg or more, PAS 1 mcg or more and SM 1 mcg or more was 46.2, 62.5 and 92.3 percent respectively. For 7 to 24 months treatment, the resistance was 100 percent for all drugs. For 25 months or more treatment, the resistance was 83.3 percent in INAH, 91.7 percent in PAS and 100 percent in SM.

b. The bacilli with increased resistance to INAH were found to have lowered pathogenicity for mice inversely. Even the bacilli with high resistance to INAH (50 mcg/ml) did not always show a reduction in pathogenicity for mice. The bacilli with resistance to 10 mcg or more of PAS and SM showed a slight decrease of pathogenicity, but with resistance to 5 mcg of PAS and SM, there was marked virulence as high as sensitive strains. The bacilli with high resistance to PAS(100 mcg/ml) showed marked reduction in virulence for mice, while the bacilli with high resistance to SM (100 mcg/ml) were slightly reduced.

c. Pathogenicity of dual resistance bacilli. Among the bacilli with resistance to two drugs, the bacilli with resistance to INAH 5mcg, PAS 10 mcg, and SM 10 mcg showed a slight reduction in

virulence without regard to the degree of resistance to other drugs.

The bacilli resistant to PAS 5mcg and SM 5mcg seemed to be more pathogenic. The bacilli with high resistance to both of these drugs did not show any lesions.

d. Pathogenicity of the bacilli resistant to three drugs. Generally, the bacilli resistant to three drugs showed proportionate reduction with increasing resistance to INAH. The pathogenicity of the bacilli accompanied with resistance to PAS 5mcg and SM 5mcg, was as high as the sensitive strain, without regard to the degree of resistance to other two drugs (with the exception of high resistance to both drugs), highly resistant bacilli to 2 drug combinations among the three drugs did not show any lesions in mice.

e. Correlation between the pathogenicity and catalase activity. The virulence for mice was increased remarkably in bacilli exhibiting strong catalase activity while reduced conspicuously in moderate and weak bacilli in catalase activities.

緒 論

오늘날 결핵치료에 있어서 가장難點의 하나는 耐性菌問題로서 이러한 耐性菌의 發生으로 因하여 抗結核劑의 特効의인 作用은 阻害되며 結局 難治結核患者로 移行하는 者가 적지 않다. 특히 우리나라와 같이 無秩序한 抗結核劑의 濫用 및 誤用, 不規則의인 治療, 不合理한 regimen 등은 耐性發生을 促進시키고 있다.

耐性發生은 患者自身の 治療에는¹⁻⁶⁾ 勿論 이러한 耐性菌으로 因한 感染問題는 豫防醫學的 및 臨床醫學的 面에서⁷⁻¹³⁾ 지극히 憂慮되는 바 크다. 即 傳染性患者를 隔離할 充分한 病床을 가지지 못한 現狀態下에서 많은 傳染性患者가 一般健康人과 接觸함으로써 惹起되는 感染의 危險이 憂慮되는 바 크며 오늘날 新患者에서 一次耐性率이 25% 内外¹⁴⁾인 高率로 보아 이 事情을 充分히 推測할 수 있다. 이러한 見地에서 이들 耐性菌들의 毒力問題는 當然히 究明되어야 하며 實際로 이에 關한 業績도 많이 報告되고 있다. 그러나 이들 大部分은 主로 INAH 耐性菌에 關한 毒力 및 病原性에 關한 實驗이며¹⁵⁻²³⁾ 이들 大部分의 研究者는 INAH 耐性菌은 guinea pig에 對하여 病原性이 弱화되고 있으나 白鼠에 對하여는 病原性이 變化하지 않는다는 報告者가 더 많다²⁴⁻³⁴⁾ 한편 INAH 以外 SM 및 PAS에 對한 耐性菌의 guinea pig에 對한 病原性은 不變하다는 사람이 많으나^{35, 36)} 少數에서는 弱毒化함을 主張하는 사람도 있어^{37, 38)} 아직 未解決狀態이며 더욱 混合耐性에 對한 業績은 아주 稀少하다. 오늘날 우리나라 結核患者의 많은 사람들은 一次藥에 對하여 程度差는 있겠지만 重複的인 耐性을 가지고 있는데 비추어 이들 여러藥劑에 對한 耐性菌의 病原性如何는 우리나라 結核管理 및 豫防事業에 影響할 바 크다고 생각되어 이들 耐性菌의 白鼠에 對한 病原性을

否 및 複合耐性菌의 病原性如何를 實驗한 바 若干의 成績을 얻었기에 이에 發表하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗材料는 1971年 4~12月 사이에 保健所에 登錄되어 治療中에 있는 患者에서 痰을 採取하여 小川培地에다 培養해서 分離한 44名の 菌株에 對하여 耐性檢査를 實施하였다. 實驗方法에 있어서 耐性檢査는^{39, 40)} 間接法을 使用하였고 小川培地에서 分離된 菌을 7H9 broth에 1 loopful(0.2 mg)을 培養 7~10日後 이 0.1 ml을 다음과 같은 各種藥劑濃度培地 및 對照培地에 塗沫培養하여 8週까지 觀察하였고 耐性은 各濃度에서 集落數 20以上 일 때 耐性으로 看做하였다.

Catalase 檢査는^{41, 42)} semi-quantitative 法으로 20×150mm 크기의 Löwenstein-Jensen 培地 5ml을 上位置로 85°C 60分間 濃縮凝固시킨 培地에 菌液 0.1 ml을 加해서 37°C 부란기에서 2週間 培養해서 여기에 10% Tween 80 溶液과 30% H₂O₂ 同量混合한 液 1.0 ml을 加해서 5分內에 泡沫의 높이가 10 mm 以上인 것을 ++, 10 mm 以下를 +, 그리고 거의 發生하지 않는 것을 陰性으로 하였다.

病原性檢査는 小川培地에서 分離된 菌을 7H9 Broth에 7~10日間 培養해서 이 菌液 0.1 ml을 體重 20~25 gm 内外의 白鼠에다 各 1株의 菌液을 3마리의 白鼠의 尾정맥에 正確히 注入하고 注入後 80~90日 사이에 屠殺하여 肺의 結節形成與否를 肉眼的으로 觀察하였고 20日以內 死亡한 것은 對象에서 除外하였고 死亡即時 剖檢時에 肉眼的 變化를 調査하였다. 病原性的 程度는 結節形成에 있어서 11個 以上을 ++, 3~10個까지를 +, 2個以內를 +로 하고 結節形成을 全然 볼 수 없는 것을 陰性으로 規定하였다. 또한 catalase 陽性度와 病原

Table 1. Resistance of mycobacterium tuberculosis to INAH, PAS and SM by duration of chemotherapy

Months	No. of strains	INAH (r)				PAS (r)				SM (r)			
		0.2	1	5	50	1	5	10	100	1	5	10	100
3	11	1	2	1	—	3	2	2	—	4	3	2	1
6	2	1	—	—	1	—	1	—	—	—	2	—	—
Sub-total	13	2	2	1	1	3	3	2	—	4	5	2	1
(%)	—	(15.4)	(15.4)	(7.7)	(7.7)	(23.0)	(23.0)	(15.4)	—	(30.8)	(38.5)	(15.4)	(7.7)
12	4	—	2	2	—	—	—	3	1	—	—	1	3
18	4	1	—	2	1	1	1	—	2	1	1	1	1
24	2	—	—	1	1	—	—	2	—	—	—	2	—
Sub-total	10	1	2	5	2	1	1	5	3	1	1	4	4
(%)	—	(10.0)	(20.0)	(50.0)	(20.0)	(10.0)	(10.0)	(50.0)	(30.0)	(10.0)	(10.0)	(40.0)	(40.0)
36	4	1	—	1	1	1	—	1	1	1	—	2	1
36 or more	8	1	1	4	1	4	1	3	—	—	—	4	4
Sub-total	12	2	1	5	2	5	1	4	1	1	—	6	5
(%)	—	(16.7)	(8.3)	(41.7)	(16.7)	(41.7)	(8.3)	(33.4)	(8.3)	(8.3)	—	(50.0)	(41.7)
Total No.	35	5	5	11	5	9	5	11	4	6	6	12	10
(%)	—	(14.3)	(14.3)	(31.4)	(14.3)	(25.7)	(14.3)	(31.4)	(11.4)	(17.2)	(17.2)	(34.3)	(28.6)

성과의 關係를 觀察하였다.

實驗成績

1. 耐性度

耐性도를 INAH, PAS 및 SM에 對한 治療期間別로 觀察한 바 第一表와 같이 3個月以上 6個月以內 治療에서 INAH 0.2 μ g 以上에서 耐性이 發生한 菌은 46.2%였고 PAS 1.0 μ g 以上에서는 61.4%, SM 1.0 μ g 以上에서는 92.3%로서 SM에 높은 것 같으나 SM 1.0r는 너무 低濃度로서 이를 5.0 μ g으로 標準한다면 61.5%가 耐性菌이라고 할 수 있다. 7個月以上 24個月까지는 全藥劑에서 感受性菌을 全然 볼 수 없었고 SM을 5.0 μ g으로 標準하여도 90%가 耐性을 가지고 있었다. 25個月以上 治療群에서는 INAH에 感受性菌이 17%, PAS에서 8%이고 SM에서는 5.0 μ g을 基準으로 하면 8.3%가 感受性이라고 할 수 있으며 이는 7個月에서 24個月까지의 耐性度보다 오히려 低下됨을 볼 수 있었다. (Table 1 參照).

II. 病原性

(1) 各單獨藥劑에 對한 耐性菌의 病原性(他藥劑에 對한 耐性에 關係없이)

A. INAH 耐性菌의 病原性

INAH에 感受性인 菌에서는 肺內結節形成率이 72.4%이었으나 耐性도가 增加함에 따라 反比例로 高度耐性

인 50.0 μ g 耐性菌에서는 38%의 低率의 結節形成을 볼 수 있었고 그 結節程度도 低耐性인 菌에서는 中等度以上の 結節形成率이 높았다.

B. PAS 耐性菌의 病原性

結節形成은 高濃度耐性인 菌을 除外하고는 結節形成率이 不規則의이며 5.0 μ g에 對한 耐性인 菌은 感受性菌과 거의 同一한 結節形成을 보았으며 重度結節形成率도 높았다. 高度耐性인 菌에서는 87%에서 結節形成을 볼 수 없어 顯著的한 弱毒化를 示唆하였다.

C. SM 耐性菌의 病原性

SM 5.0 μ g에 耐性인 菌은 結節形成이 顯著하게 高率이고 또한 結節의 重한 것이 高率이었다.

그리고 SM에 10.0 μ g 以上 耐性인 菌은 結節形成率이 低下되고 結節도 輕한 것이 많았다. (Table 2 參照).

(2) 二種藥劑에 對한 耐性菌의 病原性

A. INAH 및 PAS에 對한 耐性도와 結節形成(INAH을 基準으로)

INAH에 感受性인 菌으로서 PAS에 各耐性度別 結節形成을 보면 PAS 耐性도와는 關係없이 結節形成이 높았으며 PAS에 中等度耐性인 菌(5.0 μ g)에서 結節形成이 높았다.

INAH 0.2r에 耐性인 菌으로서 PAS에 各耐性度別로는 數가 적어 確診하기 困難하나 大體의으로 結節形成率

Table 2. Pathogenicity of resistant tubercle bacilli to INAH, PAS and SM respectively for mice

		Degree of tubercle formation in lungs								Total	
		—		+		++		+++			
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No. of Exam. (%)		52	48.6	8	7.5	23	21.5	24	22.4	107	100.0
INH	S (0)	8	27.6	2	6.9	10	34.5	9	31.0	29	100.0
	L (0.2)	6	50.0	2	16.7	2	16.7	2	16.7	12	100.0
	M (1.0)	9	52.9	1	5.9	2	11.8	5	29.4	17	100.0
	I (5.0)	16	57.2	1	3.6	6	21.4	5	17.8	28	100.0
	H (50.0)	13	62.0	2	9.5	3	14.2	3	14.3	21	100.0
PAS	S (0)	6	33.3	1	5.6	6	33.3	5	27.8	18	100.0
	L (1.0)	15	47.0	3	9.4	5	15.6	9	28.0	32	100.0
	M (5.0)	5	31.2	1	6.3	4	25.0	6	37.5	16	100.0
	I (10.0)	13	50.0	3	11.5	8	30.8	2	7.7	26	100.0
	H (100.0)	13	86.9	—	—	—	—	2	13.1	15	100.0
SM	S (0)	4	50.0	—	—	1	12.5	3	37.5	8	100.0
	L (1.0)	9	42.9	1	4.8	6	28.5	5	23.8	21	100.0
	M (5.0)	4	22.2	1	5.6	7	38.9	6	33.3	18	100.0
	I (10.0)	19	59.5	5	15.5	4	12.5	4	12.5	32	100.0
	H (100.0)	16	57.2	1	3.6	5	17.8	6	21.4	28	100.0

Degree of Resistance

S: Susceptible
L: Low resistant
M: Moderately resistant
I: Intermediately resistant
H: Highly resistant

Degree of Tubercle formation

(By No. of tubercles)

—: None
+: 1—2
++: 3—10
+++: 11 or more

이 低下되었다.

INAH 1.0r에서는 PAS 5.0r에 耐性인 菌에서 結節形成이 若干 增加되었다. INAH 5.0r에 耐性인 菌은 一般的으로 結節形成이 減少되었고 INAH 高度耐性인 50.0r에 耐性인 菌에서 PAS에 10.0r까지는 結節形成을 볼 수 있었으나 兩者에 共히 高度耐性인 菌에서는 結節形成을 全然 볼 수 없었다.(Table 3 參照).

B. INAH 및 SM에 對한 耐性도와 結節形成(INAH를 基準으로)

INAH에 感受性일 경우 SM 5.0r에 對해 耐性인 菌에서 結節形成이 가장 高率이고 또한 中等度以上 結節形成率도 높았다. INAH 0.2r에 耐性인 菌에서는 SM에 耐性도에 關係없이 全로 結節形成이 減少하였다. INAH 1.0r에 耐性인 菌에서는 SM 高度耐性에서 若干 結節形成이 增加하였으나 其他群에서는 結節形成이 減少하였다. INAH 5.0r에 耐性인 菌에서는 SM 耐性도에 比해서 結節形成도가 낮았다. INAH에 高度耐性인 菌

은 SM에 5.0r까지의 耐性인 菌에는 結節形成이 不規則적이었으나 INAH에 50.0r 以上에 耐性인 菌에서는 結節形成率이 낮았고 特히 SM에 高度耐性인 菌에서는 結節形成이 全然 없었다.(Table 4 參照).

C. PAS 및 INAH에 對한 耐性도와 結節形成(PAS를 基準으로)

PAS에 感受性인 菌은 INAH 耐性도에 關係없이 比較的 높은 結節形成率을 보았고 PAS 1.0r에 耐性인 菌은 INAH 耐性도에 關係없이 거의 同率의 結節形成을 보았으며 PAS 5.0r에 耐性인 菌도 INAH 10.0r에 耐性인 菌을 除外하고는 높은 結節形成을 볼 수 있었다.

PAS 10.0r에 耐性인 菌은 INAH 5.0r에 耐性인 菌群을 除外하고는 比較的 높은 結節形成을 보였다. PAS 高度耐性인 菌은 顯著하게 病原性이 低下되어 INAH 高度耐性인 菌에서는 結節形成을 全然 볼 수 없었다.(Table 5 參照)

D. PAS 및 SM에 對한 耐性도와 結節形成(PAS를

Table 3. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to INAH and PAS by degree of INAH resistance for mice

INH	PAS	Degree of tubercle formation				Total No. (%)
		— No. (%)	+ No. (%)	++ No. (%)	+++ No. (%)	
S	S	4	1	3	5	13
S	L	4	—	3	3	10
S	M	—	—	2	1	3
S	I	—	1	2	—	3
Sub-total		8 (27.6)	2 (6.9)	10 (34.5)	9 (31.0)	29 (100.0)
L	S	2	—	1	—	3
L	L	4	2	1	1	8
L	M	—	—	—	1	1
Sub-total		6 (50.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	12 (100.0)
M	M	3	1	2	4	10
M	I	6	—	—	1	7
Sub-total		9 (52.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	5 (29.4)	17 (100.0)
I	L	5	—	1	2	8
I	M	2	—	—	—	2
I	I	7	1	5	1	14
I	H	2	—	—	2	4
Sub-total		16 (57.1)	1 (3.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	28 (100.0)
H	S	—	—	2	—	2
H	L	2	1	—	3	6
H	I	—	1	1	—	2
H	H	11	—	—	—	11
Sub-total		13 (61.9)	2 (9.5)	3 (14.3)	3 (14.3)	21 (100.0)

基準으로)

PAS에 感受性인 菌은 SM 1.0r에 耐性인 菌을 除外하고 結節形成이 높았고 PAS 1.0r에 對한 耐性인 菌은 SM 1.0r에 耐性인 菌을 除外하고는 結節形成이 減少되었고 PAS 5.0r에 耐性인 菌은 SM 耐性度에 關係없이 一律적으로 結節形成이 增加되었고 PAS 10.0r에 耐性인 菌에서는 SM 5.0r에 耐性인 菌에서 結節形成이 높았고 PAS에 高度耐性인 菌은 SM 5.0r에 耐性인 菌을 除外하고는 全例에서 結節形成을 볼수 없었다. (Table 6 參照).

E. SM 및 INAH에 對한 耐性도와 結節形成(SM을 基準으로)

奇異한 現象은 SM에 感受性이고 INAH에 高度耐性은 結節形成이 全然 없었으나 SM 1.0r에 耐性이고 INAH에 高度耐性인 菌은 全例에서 結節形成하는 點이다(勿論 例數가 적어서 確言하기는 困難하지만). 그리고

SM 5.0r에 耐性인 菌은 INAH 耐性度에 關係없이 結節形成이 增加하였고 이곳에서도 INAH에 高度耐性인 菌이 全部 結節形成함을 보았다. SM 10.0r에 耐性인 菌種에서 全例에서 顯著한 病原性の 減少를 볼 수 있었으며 SM에 高度耐性인 菌에서는 INAH 1.0r까지는 結節形成이 높았다. (Table 7 參照).

F. SM 및 PAS에 對한 耐性도와 結節形成(SM을 基準으로)

SM에 感受性인 菌中 PAS에 高度耐性인 菌에서는 結節形成이 全然 없었고 SM 1.0r에 耐性인 菌은 PAS 1.0r 및 5.0r에 耐性인 菌이 感受性菌보다 結節形成이 높았고 SM 5.0r에 耐性인 菌은 全體적으로 顯著하게 結節形成率이 增加하였다. SM 10.0r에 耐性인 菌은 全體적으로 病原性이 減少해서 特히 PAS에 高度耐性인 菌은 全然 結節形成을 볼 수 없었다. SM에 高度耐性인

Table 4. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to INAH and SM for by degree of INAH resistance mice

INH	SM	Degree of tubercle formation				Total No. (%)
		— No. (%)	十 No. (%)	十十 No. (%)	十十十 No. (%)	
S	S	1	—	1	3	5
S	L	3	—	3	1	7
S	M	2	1	6	5	14
S	I	2	1	—	—	3
Sub-total		8 (27.6)	2 (6.9)	10 (34.5)	9 (31.0)	29 (100.0)
L	L	4	1	2	1	8
L	M	—	—	—	1	1
L	H	2	1	—	—	3
Sub-total		6 (50.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	12 (100.0)
M	L	2	—	1	—	3
M	I	5	1	1	1	8
M	H	2	—	—	4	6
Sub-total		9 (52.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	5 (29.4)	17 (100.0)
I	M	2	—	—	2	4
I	I	4	1	1	1	7
I	H	10	—	5	2	17
Sub-total		16 (57.1)	1 (3.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	28 (100.0)
H	S	3	—	—	—	3
H	L	—	—	—	3	3
H	M	—	—	2	—	2
H	I	8	2	1	—	11
H	H	2	—	—	—	2
Sub-total		13 (61.9)	2 (9.5)	3 (14.3)	3 (14.3)	21 (100.0)

菌도 10.0r에 耐性菌 과거의 같은 率로 結節形成이 減少되었고 특히 PAS에 高度耐性인 菌에서는 結節形成을 全然 볼 수 없었다. (Table 8 參照)

(3) 三種藥劑에 對한 耐性菌의 病原性

INAH에 感受性인 경우 PAS나 SM中 어느 것에나 5.0r에 耐性인 菌이 包含되어 있는 菌種이 이들에게 感受性인 菌보다는 結節形成이 높음을 볼 수 있었다. INAH 0.2r에 耐性인 菌은 SM이나 PAS의 耐性度에 關係없이 若干 結節形成이 弱화되어 있었다.

INAH 1.0r에 耐性인 菌에서 SM이나 PAS 5.0r에 耐性인 菌은 比較的 結節形成이 增強되어 있고 PAS나 SM 10.0r 以上에 耐性인 菌은 若干 弱化됨을 볼 수 있었다. INAH 5.0r에 耐性인 菌은 全體의으로 結節形成率이 低下되어 있었다. 그러나 이들 INAH 5.0r에 耐性

인 菌들은 別써 PAS나 SM에 對하여도 相當히 높은 耐性을 가진 菌들이었다. 한편 INAH에 高度耐性인 菌에 있어서도 PAS나 SM에 中等度以下의 耐性일 경우에는 結節形成을 볼 수 있었고 세藥劑中 二藥劑에 對하여 高度耐性인 菌에서는 結節形成을 全然 볼 수 없었다. 한편 PAS가 感受性일 경우 SM 5.0r에 耐性인 菌에서 結節形成이 增強되었고 PAS 1.0r에 耐性인 菌은 大體의으로 INAH 5.0r以上에 耐性인 菌에서는 結節形成이 弱화하였다.

PAS 5.0r에 耐性인 菌은 다른 二藥劑에 對해서도 中等度の 耐性을 가지고 있어 結節形成率이 增強되었고 PAS 10.0r에 耐性인 菌은 大體로 若干의 病原性이 弱化되었으며 PAS에 高度耐性인 菌은 SM 5.0r에 耐性인 菌을 除外하고는 모두 二種類에 高度耐性인 菌으로서

Table 5. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to PAS and INAH by degree of PAS resistance for mice

PAS	INH	Degree of tubercle formation				Total No. (%)
		— No. (%)	十 No. (%)	++ No. (%)	+++ No. (%)	
S	S	4	1	3	5	13
S	L	2	—	1	—	3
S	H	—	—	2	—	2
Sub-total		6 (33.3)	1 (5.6)	6 (33.3)	5 (27.8)	18 (100.0)
L	S	4	—	3	3	10
L	L	4	2	1	1	8
L	I	5	—	1	2	8
L	H	2	1	—	3	6
Sub-total		15 (46.9)	3 (9.4)	5 (15.6)	9 (28.1)	32 (100.0)
M	S	—	—	2	1	3
M	L	—	—	—	1	1
M	M	3	1	2	4	10
M	I	2	—	—	—	2
Sub-total		5 (31.2)	1 (6.3)	4 (25.0)	6 (37.5)	16 (100.0)
I	S	—	1	2	—	3
I	M	6	—	—	1	7
I	I	7	1	5	1	14
I	H	—	1	1	—	2
Sub-total		13 (50.0)	3 (11.5)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100.0)
H	I	2	—	—	2	4
H	H	11	—	—	—	11
Sub-total		13 (86.7)	—	—	2 (13.3)	15 (100.0)

結節形成이 全然없었다. SM에 感受性인 菌이라도 PAS와 INAH에 高度耐性인 菌은 全然 結節形成이 없었고 SM 1.0r에 耐性인 菌은 一部를 除外하고는 若干 弱化되었으며 SM 5.0r에 耐性인 菌은 大體의으로 다른 두 藥劑에 對한 耐性度에 關係없이 結節形成率도 높고 또한 中等度以上の 結節形成이 高率이었다. SM 10.0r에 耐性인 菌은 PAS나 INAH에 對하여도 相當히 높은 耐性을 가지고 있어 結節形成率이 相當히 減少됨과 同時에 結節形成度도 弱化하였다. 高度耐性인 菌에 있어서 INAH 및 PAS에 高度耐性인 菌과는 달리 全般的으로 結節形成率이 높았으며 中等度 以上の 結節形成이 오히려 10.0r에 耐性인 菌보다 높았다. (Table 9, 10, 11, 參照).

Ⅲ. Catalase activity와 病原性

Catalase activity와 INAH에 對한 耐性度와의 關係

에서 INAH 高度耐性인 菌에서 catalase 弱反應度가 높고 感受性인 菌에서 catalase 强反應度가 高率이기는 하나 高度耐性인 菌中에서도 catalase 陽性을 感受性인 菌中에서도 catalase 弱反應者가 나타나는데 이는 이들 各耐性인 菌中에 一部 感受性인 菌或은 耐性인 菌의 混合으로 因한 結果라고 推測된다. 다시 catalase activity와 白鼠에 對한 病原性을 觀察한 바 catalase 弱反應者에서 無結節이 80.5%인데 比하여 强陽性에서는 19%로서 catalase 陽性에서 顯著한 低率임을 보았다. 그리고 結節度에 있어서도 catalase 强陽性群에서 重症이 高率임을 볼 수 있었다. (Table 12 參照).

考 按

모든 細菌性疾患에 있어서 特히 結核이나 癩病같은 慢

Table 6. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to PAS and SM for by degree of PAS resistance mice

PAS	SM	Degree of tubercle formation				Total (%)
		No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)	
S	S	1	—	1	3	5
S	L	5	—	2	—	7
S	M	—	—	3	2	5
S	I	—	1	—	—	1
Sub-total		6 (33.3)	1 (5.6)	6 (33.3)	5 (27.8)	18 (100.0)
L	L	2	1	1	4	8
L	M	4	—	3	3	10
L	I	5	1	—	—	6
L	H	4	1	1	2	8
Sub-total		15 (46.9)	3 (9.4)	5 (15.6)	9 (28.1)	32 (150.0)
M	L	2	—	3	1	6
M	M	—	—	—	1	1
M	I	—	1	1	1	3
M	H	3	—	—	3	6
Sub-total		5 (31.2)	1 (6.3)	4 (25.0)	6 (37.5)	16 (100.0)
I	M	—	1	2	—	3
I	I	8	2	2	1	13
I	H	5	—	4	1	10
Sub-total		13 (50.0)	3 (11.5)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100.0)
H	L	3	—	—	—	3
H	M	—	—	—	2	2
H	I	6	—	—	—	6
H	H	4	—	—	—	4
Sub-total		13 (86.7)	—	—	2 (13.3)	15 (100.0)

性疾患에서의 治療의 難點은 耐性出現이라 할 수 있다. 大部分의 抗結核劑에 있어서 程度의 差異는 있지만 治療 6個月로서 約 50% 内外의 耐性이 發生하고 있으며 12個月 治療로서 80% 内外의⁴³⁻⁴⁶⁾ 耐性出現을 볼 수 있다. 特히 우리나라와 같이 治療의 不規則 및 不合理한 治療方法等은 더 빠른 時日內에 耐性出現을 볼 수 있으며 本 實驗에 있어서 保健所外來患者에서 6個月以內에 INAH, PAS, SM 등에 0.2r, 1.0r 및 1.0r에 各各 46%, 62%, 92%, 그 후 2年까지는 거의 100%가 上記濃度 以上에서 耐性を 獲得하고 있으며 全體의으로 一種 以上の 藥劑에 耐性發生이 95.5%이었다. 이는 日本에 있어서 療養所患者에 對한 束村等⁴⁶⁾의 93.5%와 비슷하였다. 그러나 한편 이러한 耐性は 永久的으로 持續되는 것이 아

니고 一定期間 該當藥을 中斷하면 變動이 나타남은 Winblad等⁴⁵⁾, Grunberg³⁴⁾, Johnston等⁴⁸⁾ 및 Stewart⁴⁹⁾ 등이 지적하고 있다. 이런 實驗에 있어서도 24個月間 治療에서 100% 耐性인 것이 36個月間 治療에서 感受性菌이 나타남은 이들중 相當數가 한가지 或은 두가지 藥의 中斷이 있었을 것을 推算할 때 符合한 事實이라고 생각된다. 이러한 耐性菌發生은 患者當事者에 있어서 治療에 不利한 報告로서는 Oestreicher¹⁾ 등, Middlebrook⁵⁾ 등, 村田⁶⁾ 등은 INH 耐性患者에서 豫後가 不良함을, Figueiredo³⁾ 등은 SM 및 PAS 耐性患者에서 同藥劑를 繼續使用할 때에 症勢가 惡化됨을 報告한 바 있으나 한편 INAH 耐性患者에 對하여도 高橋⁴⁾, Mitchison¹³⁾ 등은 INAH 耐性患者에게 INAH 繼續投與로 經過가 良好함을 報告

Table 7. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to SM and INH by degree of SM resistance for mice

SM	INH	Degree of tubercle formation				Total (%)
		No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)	
S	S	1	—	1	3	5
S	H	3	—	—	—	3
Sub-total		4 (50.0)	—	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100.0)
L	S	3	—	3	1	7
L	L	4	1	2	1	8
L	M	2	—	1	—	3
L	H	—	—	—	3	3
Sub-total		9 (42.8)	1 (4.8)	6 (28.6)	5 (23.8)	21 (100.0)
M	S	2	1	6	5	14
M	L	—	—	—	1	1
M	I	2	—	—	2	4
M	H	—	—	2	—	2
Sub-total		4 (19.0)	1 (4.8)	8 (38.1)	8 (38.1)	21 (100.0)
I	S	2	1	—	—	3
I	M	5	1	1	1	8
I	I	4	1	1	1	7
I	H	8	2	1	—	11
Sub-total		19 (65.5)	5 (17.2)	3 (10.4)	2 (6.9)	29 (100.0)
H	L	2	1	—	—	3
H	M	2	—	—	4	6
H	I	10	—	5	2	17
H	H	2	—	—	—	2
Sub-total		16 (57.1)	1 (3.6)	5 (17.9)	6 (21.4)	28 (100.0)

하고 있다. 따라서 이러한 耐性菌感染으로 인한 發病者에서는 該當藥에 對한 治療效果가 전혀 없거나 制限된 것은 能히 推測할 수 있는 問題로서 豫防醫學 및 臨床醫學面에서 重要視하는 理由이기도 하다. 一次 耐性에 있어서 歐美各國^{7-10), 13)}에서 5~6%가 10餘年間 變動이 없고 日本^{11), 12)}에서도 이보다 多少 높기는하나 10% 内外로 維持하고 있으나 우리나라에서는 現在 25%¹⁴⁾의 高率로서 結核豫防事業에 있어서 重大事라 아니할 수 없고 이러한 現象은 우리나라 結核患者에서 難治性이 많다는^{50), 51)} 要因의 하나라고 생각된다.

그러므로 이러한 耐性菌의 病原性如何는 結核豫防 및 撲滅에 있어서 關鍵이라 할 수 있으며 이 方向에 研究가 要望되어 이미 많은 業績이 報告되고 있다. 卽 일찌기 Peizer¹⁵⁾ 등은 1952년 INAH 耐性菌의 動向에 對한 實

驗에서 毒力減少를 發表하였고 Steenken¹⁶⁾ 등은 SM 및 PAS 에 對한 耐性菌은 guinea pig 에서 全然 毒力の 減少를 볼 수 없다고 報告하였다. 그 後 Steenken¹⁶⁾, Vincze¹⁷⁾, Griffith¹⁸⁾, Middlebrook¹⁹⁾, Karlson²⁰⁾, Peizer²¹⁾ 등은 INAH 耐性菌중 catalase 陰性인 菌은 毒力이 弱하나 catalase 陽性菌은 毒力이 維持한다고 하였으나 한편 Steenken^{22), 23)} 등은 catalase 陽性과 반드시 平行하지는 않는다고 報告하였다. 이들 耐性菌의 白鼠에 對한 病原性實驗으로 많은 學者들이 guinea pig 와는 달리 INAH 耐性菌에 있어서는 原感受性株과 같이 病原性이 維持한다고 하는 報告者가^{24) 30)} 많으며 一部 Barnet³¹⁾, Mitchison³²⁾, Goulding³³⁾ 및 Grumberg³⁴⁾ 등은 白鼠에 對하여도 毒力の 弱화를 主張하고 있다. 한편 SM 및 PAS 耐性菌의 動物에 對한 毒력에 關해서

Table 8. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to SM and PAS by degree of SM resistance for mice

SM	PAS	Degree of tubercle formation					Total (%)
		No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)	No.	
S	S	1	—	1	3	5	
S	H	3	—	—	—	3	
Sub-total		4 (50.0)	—	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100.0)	
L	S	5	—	2	—	7	
L	L	2	1	1	4	8	
L	M	2	—	3	1	6	
Sub-total		9 (42.8)	1 (4.8)	6 (28.6)	5 (23.8)	21 (100.0)	
M	S	—	—	3	2	5	
M	L	4	—	3	3	10	
M	M	—	—	—	1	1	
M	I	—	1	2	2	5	
M	H	—	—	—	2	2	
Sub-total		4 (17.4)	1 (4.3)	8 (34.8)	10 (43.5)	23 (100.0)	
I	S	—	1	—	—	1	
I	L	5	1	—	—	6	
I	M	—	1	1	1	3	
I	I	8	2	2	1	13	
I	H	6	—	—	—	6	
Sub-total		19 (65.5)	5 (17.2)	3 (10.4)	2 (6.9)	29 (100.0)	
H	L	4	1	1	2	8	
H	M	3	—	—	—	3	
H	I	5	—	4	1	10	
H	H	4	—	—	—	4	
Sub-total		16 (64.0)	1 (4.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	25 (100.0)	

는 Steenken³⁵⁻³⁷⁾ 등 Kazlowsk³⁸⁾ 등의業績이 있으며 毒力の維持 또는 弱毒等 論議가 區區하다. 著者가 分離한 44株의 結核菌에 있어서 耐性도와 白鼠에 對한 病原性觀察에 있어서 各藥劑別, 耐性度別, 病原性觀察에서 INAH에 對해 耐性인 菌은 耐性도가 增加함에 따라 病原성이 低下하여 結節形成率이 低下되고 또한 結節形成度도 輕함을 볼 수 있었다.

특히 INAH 5.0r 以上에 耐性인 菌에서 病原성이 低下되었으며 高度耐性에서 感受性인 菌에 比하여 현저하게 減少하였다. PAS에 耐性인 菌에서는 5.0r까지는 病原성이 不規則적이었고 10.0r 以上에 耐性인 菌에서 弱화되었으며 특히 高度耐性인 菌에서는 病原성이 현저하게 低下하였다. 한편 5.0r에 耐性인 菌에서는 大體로 感

受性인 菌보다 오히려 病原성이 增強함을 보았다. SM 耐性菌에서는 5.0r까지 耐性인 菌은 病原성이 不規則적이었으나 10.0r 以上에서 若干 減少되었고 高度耐性인 菌에서 病原성의 減少는 PAS, INAH에 比하여 低率이었다. 또한 SM 5.0r에 耐性인 菌은 PAS와 같이 오히려 感受性인 菌보다는 病原성이 增強함을 보았다. 二種類複合 耐性과 病原성에 있어서 INAH와 SM, INAH와 PAS와의 複合耐性에서는 大體적으로 INAH 耐성에 左右되나 SM, PAS 5.0r에 耐性인 菌과의 複合 耐性인 菌은 毒力이 增強되어 있었고 INAH에 高度耐性인 菌에서는 SM, PAS中 어느 하나에 高度耐性과의 複合耐性에서는 結節形成은 全然 볼 수 없었다. PAS 및 SM을 基準으로 하였을 때에 다른 藥劑와의 複合耐性인 菌의

Table 9. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to INH, PAS and SM by degree of INAH resistance for mice

INH	PAS	SM	Degree of tubercle formation					Total (%)
			No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)	No.	
S	S	S	1	—	1	3	5	
S	S	L	3	—	1	—	4	
S	S	M	—	—	1	2	3	
S	S	I	—	1	—	—	1	
S	L	M	2	—	3	3	8	
S	L	I	2	—	—	—	2	
S	M	L	—	—	2	1	3	
S	I	M	—	1	2	—	3	
Sub-total			8 (27.6)	2 (6.9)	10 (34.5)	9 (31.0)	29 (100.0)	
L	S	L	2	—	1	—	3	
L	L	L	2	1	1	1	5	
L	L	H	2	1	—	—	3	
L	M	M	—	—	—	1	1	
Sub-total			6 (50.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	12 (100.0)	
M	M	L	2	—	1	—	3	
M	M	I	—	1	1	1	3	
M	M	H	1	—	—	3	4	
M	I	I	5	—	—	—	5	
M	I	H	1	—	—	1	2	
Sub-total			9 (52.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	5 (29.4)	17 (100.0)	
I	L	M	2	—	—	—	2	
I	L	I	1	—	—	—	1	
I	L	H	2	—	1	2	5	
I	M	H	2	—	—	—	2	
I	I	I	3	1	1	1	6	
I	I	H	4	—	4	—	8	
I	H	M	—	—	—	2	2	
I	H	H	2	—	—	—	2	
Sub-total			16 (57.1)	1 (3.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	28 (100.0)	
H	S	M	—	—	2	—	2	
H	L	L	—	—	—	3	3	
H	L	I	2	1	—	—	3	
H	I	I	—	1	1	—	2	
H	H	S	3	—	—	—	3	
H	H	I	6	—	—	—	6	
H	H	H	2	—	—	—	2	
Sub-total			13 (61.9)	2 (9.5)	3 (14.3)	3 (14.3)	21 (100.0)	

Table 10. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to PAS, INH and SM by degree of PAS resistance for mice

PAS	INH	SM	Degree of tubercle formation				Total (%)
			No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)	
S	S	S	1	—	1	3	5
S	S	L	3	—	1	—	4
S	S	M	—	—	1	2	3
S	S	I	—	1	—	—	1
S	L	L	2	—	1	—	3
S	H	M	—	—	2	—	2
Sub-total			6 (33.3)	1 (5.6)	6 (33.3)	5 (27.8)	18 (100.0)
L	S	M	2	—	3	3	8
L	S	I	2	—	—	—	2
L	L	L	2	1	1	1	5
L	L	H	2	1	—	—	3
L	I	M	2	—	—	—	2
L	I	I	1	—	—	—	1
L	I	H	2	—	1	2	5
L	H	L	—	—	—	3	3
L	H	I	2	1	—	—	3
Sub-total			15 (46.9)	3 (9.4)	5 (15.6)	9 (28.1)	32 (100.0)
M	S	L	—	—	2	1	3
M	L	M	—	—	—	1	1
M	M	L	2	—	—	—	2
M	M	I	—	1	1	1	3
M	M	H	1	—	—	3	4
M	I	H	2	—	—	—	2
Sub-total			5 (33.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (40.0)	15 (100.0)
I	S	M	—	1	2	—	3
I	M	I	5	—	—	—	5
I	M	H	1	—	—	1	2
I	I	I	3	1	1	1	6
I	I	H	4	—	4	—	8
I	H	I	—	1	1	—	2
Sub-total			13 (50.0)	3 (11.5)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100.0)
H	I	M	—	—	—	2	2
H	I	H	2	—	—	—	2
H	H	S	3	—	—	—	3
H	H	I	6	—	—	—	6
H	H	H	2	—	—	—	2
Sub-total			13 (86.7)	—	—	2 (13.3)	15 (100.0)

Table 11. Pathogenicity of tubercle bacilli resistant to SM, PAS and INH by degree of SM resistance for mice

SM	PAS	INH	Degree of tubercle formation				Total No. (%)
			— No. (%)	+ No. (%)	++ No. (%)	+++ No. (%)	
S	S	S	1	—	1	3	5
S	H	H	3	—	—	—	3
Sub-total			4 (50.0)	—	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100.0)
L	S	S	3	—	1	—	4
L	S	L	2	—	1	—	3
L	L	L	2	1	1	1	5
L	L	H	—	—	—	3	3
L	M	S	—	—	2	1	3
L	M	M	2	—	1	—	3
Sub-total			9 (42.9)	1 (4.7)	6 (28.6)	5 (23.8)	21 (100.0)
M	S	S	—	—	1	2	3
M	S	H	—	—	2	—	2
M	L	S	2	—	3	3	8
M	L	I	2	—	—	—	2
M	M	L	—	—	—	1	1
M	I	S	—	1	2	—	3
M	H	M	—	—	—	2	2
Sub-total			4 (19.0)	1 (4.8)	8 (38.1)	8 (38.1)	21 (100.0)
I	S	S	—	1	—	—	1
I	L	S	2	—	—	—	2
I	L	I	1	—	—	—	1
I	L	H	2	1	—	—	3
I	I	M	—	1	1	1	3
I	I	M	5	—	—	—	5
I	I	I	3	1	1	1	6
J	I	H	—	1	1	—	2
I	H	H	6	—	—	—	6
Sub-total			19 (65.5)	5 (17.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	29 (100.0)
H	L	L	2	1	—	—	3
H	L	I	2	—	1	2	5
H	M	M	1	—	—	3	4
H	M	I	2	—	—	—	2
H	I	I	4	—	4	—	8
H	M	I	2	—	—	—	2
H	H	H	2	—	—	—	2
Sub-total			15 (57.8)	1 (3.8)	5 (19.2)	5 (19.2)	26 (100.0)

Table 12. Correlation of catalase activity, mice virulence and INH resistance of tubercle bacilli

Catalase activity	Bacterial growth from concentration on 7 of INH per-ml of media	Virulence for mice			
		No. — (%)	No. + (%)	No. ++ (%)	No. +++ (%)
Weak	0	2	—	—	—
	0.2	2	1	—	—
	1.0	5	—	—	—
	5.0	9	1	—	—
	50.0	11	2	2	1
		29 (80.5)	4 (11.1)	2 (5.6)	1 (2.8)
Moderate	0	3	1	—	—
	0.2	2	—	—	—
	1.0	2	1	—	—
	5.0	5	—	—	1
	50.0	1	—	1	1
		13 (72.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (11.1)
Strong	0	3	1	10	9
	0.2	2	1	2	2
	1.0	2	—	2	5
	5.0	2	—	6	4
	50.0	1	—	—	1
		10 (18.9)	2 (3.8)	20 (37.8)	21 (39.7)

病原성은 PAS 및 SM 10.0r에 내성인 균에서부터 毒力の 弱화를 볼 수 있었으며 PAS 및 SM 5.0r에 내성인 균은 全般的으로 病原성이 増强되어 있었고 PAS에 高度耐性인 균은 顯著的한 病原성의 減少를 보나 SM에 高度耐性인 균에서는 다른 藥劑에 中等度 以下 耐性과의 複合耐性에서는 病原성이 増强함을 볼 수 있었다. 三種類藥劑에 對한 耐性과 病原성에서는 INAH 1.0r 以下에 耐性인 균에 PAS 및 SM에 5.0r 耐性과의 複合耐性일 때에는 結節形成이 増强되어 있고 INAH 5.0 r 以上에 耐性인 균에서는 다른 藥劑에도 比較의 高度로 耐성이 發生되고 있어 病原성이 弱化되어 있었으며 PAS 및 SM 5.0r에 耐性인 菌群은 INAH 或은 PAS 및 SM의 耐性度에 關係없이 恒常 病原성이 높은 것을 觀察할 수 있었다. 한편 各藥劑에 高度耐성이 두種類以上 菌에서는 恒常結節形成을 볼 수 없었다. catalase 反應과 病原성과의 關係는 catalase 反應이 弱한 菌群에서는 病原성이 19.5%이었고 中等度에서 27.7%이었으며 强陽性群에서는 81.0%로서 catalase 反應에 比例해서 病原성이 높았다.

結 論

保健所에 登錄治療中인 患者에서 分離한 44株의 結核菌에 對한 耐性檢査를 實施하여 이들 耐性菌의 白鼠에 對한 病原성을 實驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 耐性檢査에서 治療 6個月에서 INAH 0.2r, PAS 1.0r, SM 1.0r 以上에 耐성을 가진 菌은 各各 46.2%, 62.5%, 및 92.3%이었고 7個月 以上 24個月까지 治療 患者에서는 各藥劑에 100%의 耐성을 獲得하고 있으며 25個月 以上群에서는 INAH에 83.3%, PAS에 91.7%, SM에 100%가 耐性菌이었다.

2) 白鼠에 對한 病原성은 感受性인 菌과 耐性인 菌 사이에 差異를 볼 수 있었다.

3) 各藥劑別 耐性度와 病原성과의 關係는 INAH에 있어서는 耐性度에 比例해서 弱化되어 있었으나 高度耐性이라 해서 全部가 弱毒화된 것도 아니었다. PAS에서는 5.0r에 耐性인 菌에서 感受性菌과 同一하거나 오히려 病原성이 増加하였으며 10.0r 以上耐性에서 弱化되었고 특히 高度耐性에서 顯著的한 弱毒化함을 보았다. SM에 있어서는 5.0r에 耐性인 菌에서 毒力の 増强을 보았고

10.0r 以上에서 若干 弱毒化하였으나 高度耐性인 菌에서 PAS 나 INAH 에 比하여 弱화하는 程度가 적었다.

4) 二種藥劑에 複合耐性菌의 病原性은 INAH 에 5.0 r, PAS 와 SM 에 10.0r 以上에 耐性인 菌은 他藥劑에 對한 耐性에 關係없이 全般的으로 毒力이 弱化되어 있었으며 그 以下에 耐性인 菌에서 PAS 5.0r, SM 5.0r 耐性과 複合耐性에서 病原性이 增加되었고 二種類藥劑에 高度耐性인 菌에서는 病原性이 顯著하게 減少하였다.

5) 三種類藥劑에 對한 複合耐性은 INAH 를 基準으로 했을때는 INAH 耐性에 比例하여 毒力이 弱화하였으나 PAS, SM 에서는 5.0r 까지 耐性에서는 不規則의이며 10.0r 以上에 耐性인 菌에서 弱化되었다. 이들 複合耐性에서 PAS 5.0r, SM 5.0r 가 包含된 複合耐性인 菌에서는 毒力の 減少를 볼수 없었다. 三種類複合耐性中 二藥劑 以上에 高度耐性인 菌은 他藥劑의 耐性度에 關係없이 顯著한 毒力の 減少를 보였다.

References

- Oestreicher, R., Dressler, S. H., Russell, W. F., Grow, J. B., and Middlebrook, G.: *Observations on the pathogenicity of INAH-resistant mutants of tubercle bacilli for tuberculous patients*, *Am. Rev. Tuberc.*, 71:390, 1955.
- Middlebrook, G., Cohn, M. L., and Shaefer, W. B.: *Studies on isoniazid and tubercle bacilli: III. The isolation, drug-susceptibility, and catalase testing of tubercle bacilli for INAH-treated patients*, *Am. Rev. Tuberc.*, 70:852, 1954.
- Figueiredo, F. P. D., and Paola, D. P.: *Atypical histologic aspects of pulmonary tuberculosis as related to attenuation or loss of pathogenicity of INAH-resistant strains of M. Tuberculosis*, *Am. Rev. Tuberc.* 76:871, 1957.
- 高橋欽一, 松島良雄, 綿引定昭, 永富鳳一: INAH 耐性結核菌의 人體에 있어서의 病原性에 關한 研究 (第一報日文). *結核*, 33:738, 1958.
- Middlebrook, G., and Dressler, S. H.: *Clinical evaluation of INAH*, *Am. Rev. Tuberc.*, 70:1102, 1954.
- 村田彰: INAH 耐性結核菌의 人體에 對한 毒力(日文). *結核*, 43:61, 1968.
- Chaves, A. D.: *Primary drug resistance in tuberculosis in the United States*, *Am. Rev. Tuberc.*, 89:350, 1964.
- Fox, W., Wiener, A., Mitchison, D. A., Selkon, J. B., and Sutherland, I.: *The prevalence of drug-resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulmonary tuberculosis, A national survey, 1955-56* *Tubercle, Lond.*, 38:71, 1957.
- Public Health laboratory service: *Drug resistance in untreated pulmonary tuberculosis in England and Wales during 1960*, *Tubercle Lond.*, 42:306, 1961.
- United States Public Health Service: *Prevalence of drug resistance in previously untreated patient*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 89:327, 1964.
- 大里敏雄, 岩崎龍郎: 藥劑耐性菌感染에 關한 研究 (日文). *結核*, 43:431, 1968.
- 大里敏雄, 山口智道, 木原和郎: 藥劑耐性菌感染에 關한 研究(日文). *結核*, 43:365, 1968.
- Mitchison, D. A., Radhakrishna, S., Ramakrishnan, C. V., Selkon, J. B., and Velu, S.: *Response of patients infected with INAH resistant tubercle bacilli to treatment with INAH plus PAS or INAH alone*, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 25:807, 1961.
- 金成鎮: 結核菌의 一次耐性에 關한 研究. *결핵 및 호흡기질환*, 16:17, 1969.
- Peizer, L. R., and Widelock, D.: *The correlation of rate of catalase activity, guinea pig virulence, and INH resistance of tubercle bacilli from specimens of patients under INAH therapy*, *Am. Rev. Tuberc.*, 72:246, 1965.
- Steenken, W., and Wolensky, E.: *Virulence of tubercle bacilli recovered from patients treated with INAH*, *Am. Rev. Tuberc.*, 68:548, 1953.
- Vincze, E., Schweiger, O., and Vander, E.: *Further observations on the INAH resistance, catalase activity, and virulence of M. tuberculosis*, *Acta. Tuberc. Scand.*, 38:26, 1960.
- Griffith, L. J., Dietrich, A. M., and Denaro, A. S.: *Altered guinea pig response to tubercle bacilli following prior infection with drug-resistant bacilli*, *Infect. Dis.*, 108:53, 1961.
- Middlebrook, G., and Cohn, M. L.: *Some observations on the pathogenicity of INAH-resistant*

- variants of tubercle bacilli*, *Science*, 118:297, 1953.
20. Karlson, A.G.: *Regression of tuberculous lesion in guinea pigs infected with INAH resistant tubercle bacilli*, *Am. Res. Tuberc.*, 70:531, 1954.
21. Peizer, L.R., Minkin, A., and Widolock, D.: *A Further study of virulence in guinea pigs of INH-resistant tubercle bacilli isolated from chimed maternal*, *Am. Rev. Tuberc.* 70:728, 1954.
22. Mitchison, D.A., and Selkon, J.B.: *A case of pulmonary tuberculosis due to INH-resistant guinea pigs attenuated mycobacteria tuberculosis*, *Tubercle, Lond.* 38:382, 1957.
23. Cohn, M.L., Kovitzic, ODA, U., and Middlebrook, G.: *Studies on isoniazid and tubercle bacilli: II. The growth requirements, catalase activity, and pathogenic properties of INAH-resistant mutants*, *Am. Rev. Tuberc.*, 70:641, 1954.
24. Karlson, A.G., and Ikem, Y.: *Comparison of the virulence for mice and guinea pigs of an INAH-sensitive tubercle bacilli and its INAH-resistant variant*, *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 29:119, 1954.
25. Bloch, H., Widelock, D., and Perzer, L.K.: *Susceptibility to INAH and pathogenicity of tubercle bacilli*, *Am. Rev. Tuberc.*, 68:734, 1952.
26. Barry, V.C., Conalty, M.L., and Gaffney, E.: *INAH-resistant strains of mycobacterium tuberculosis*, *Lancet*, 1:978, 1953.
27. Peizer, L., Widelock, R., and Klein, S.: *Virulence in guinea pigs of INAH resistant cultures isolated from clinical specimens*, *Am. Rev. Tuberc.*, 68:290, 1953.
28. Morse, W.C., Weiser, Weiser, O.L., and Kuhns, D.M.: *Study of the virulence of INAH-resistant tubercle bacilli in guinea pigs and Mice*, *Am. Rev. Tuberc.*, 69:464, 1954.
29. Middlebrook, G., and Cohn, M.L.: *Attenuation of INAH-resistant mutants of tubercle bacilli and Host-hypersensitivity of tuberculin*, *Exper. Biology and Medicine*, 88:568, 1955.
30. 佐藤直行: INAH-resistant 菌의 mice에 對한 病原性(日文). 醫學과 生物學, 29:14, 1953.
31. Barnett, M., Bushky, S.R.M., and Mitchison, D.A.: *Tubercle bacilli resistant to INAH virulence and response to treatment with INAH in guinea pigs and mice*, *Brit. J. Exper. Path.*, 34:568, 1953.
32. Mitchison, D.A.: *Virulence of INAH-resistant-tubercle bacilli*, *Am. Rev. Tuberc.*, 69:640, 1953.
33. Goulding, R., King, M.B., Knox, R., and Robson, J.M.: *Relation between in-vitro and in-vivo resistance to INAH*, *Lancet*, 2:69, 1952.
34. Grunberg, E.: *Study of the Virulence of INH-Resistant tubercle bacilli in Guinea Pigs and Mice; Minutes of the meeting of the American association for the advancement of science*, St. Louis, 1952.
35. Steeken, W. Jr., and Wolinsky, E.: *Virulence of INAH-resistant tubercle bacilli*, *Am. Rev. Tuberc.*, 70:375, 1954.
36. Steenken, W., and Wolinsky, E.: *Virulence of tubercle bacilli recovered from patients reated with INAH*, *Am. Rev. Tuberc.*, 68:548, 1953.
37. Steenken, W.R., and Wolinsky, E.: *Streptomycin in experimental tuberculosis: Response in guinea pigs infected with strains of varying degree of SM resistance*, *Am. Rev. Tuberc.*, 58:353, 1948.
38. Bernstein, S., Kazlowski, J.P., Brose, E., and Raleigh, J.W.: *Virulence for guinea pigs of tubercle bacilli isolated from pulmonary lesions resected during chemotherapy*, *Am. Rev. Tuberc.*, 73:266, 1956.
39. 室橋豐穂: 結核菌의 耐性檢査法(日文). 肺疾患研究의 進歩, 35:69, 1963.
40. 室橋豐穂: 結核菌檢査法(日文). 醫學의 進歩, 59:458, 1966.
41. Middlebrook G.: *INAH-resistance and catalase activity of tubercle bacilli*, *Am. Rev. Tuberc.*, 69:471, 1954.
42. Kubica, G.P., and Pool, G.L.: *Studies on the catalase activity of acid-fast bacilli*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 81:387, 1960.
43. Winblad, S., Jeppson, and Stelander, E.: *The development of mycobacterial resistance to PAS*

- in pulmonary tuberculosis, Acta., Tuberculosis, Scand.*, 37:187, 1959.
44. Research committee of the British tuberculosis Association: *Acquired drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Great Britain-A National Survey, 1960-1961.*
 45. Winblad, S.: *Development of resistance by tubercle bacteria to various chemotherapeutics in combination, Acta., tuberc., Scand.*, 32:118, 1956.
 46. 東村道明, 東村純雄: 1953-1965年(13年間)의 抗結核劑耐性の推移(日文). *結核*, 42:159, 1967.
 47. Widelock, D., Peizer, L.R., and Klein, S.: *Public Health significance of tubercle bacilli resistant to INAH, Am. J. Pub. Hlth.*, 45:79, 1955.
 48. Johnston, R.N., and Riddell, R.W.: *Resistance of mycobacteria tuberculosis to INAH, Am. Rev. Tuberc.*, 70:446, 1954.
 49. Stewart, S.M.: *Reversion to drug sensitivity in tubercle bacilli, tubercle, Lond.*, 47:190, 1966.
 50. 鄭鍾學, 李性寬: 保健所登錄肺結核患者의 管理 및 治療에 미치는 諸要因에 關한 研究. *慶北醫大雜誌*, 19:197, 1972.
 51. 金起鎬, 李昌周, 宋達鎬, 邊海元: 保健所結核患者 治療에 關한 評價調査報告. *결핵 및 호흡기질환*, 37: 45, 1969.
 52. Steenken, W., Raleigh, J.W., and Smith, M. M.: *The pathogenicity of INAH-resistant, catalase-negative tubercle bacilli for the silicatic host, Am. Rev. Resp. Dis.*, 83:208, 1961,
 53. Steenken, W., Smith, M.M., and Wolinsky, E.: *INAH-susceptibility, catalase-activity and guinea pig-virulence of recently isolated cultures of tubercle bacilli, Am. Rev. Tuberc.*, 73:768, 1956.