第二次 結核實態調査에서 分離한 結核菌의 各種 抗結核劑에 對한 感受性에 關한 研究

金成鎮 · 金尙材 · 李圭正

結協 結核研究院

Drug Resistance of *M. tuberculosis* Isolated from Patients Discovered In The Second National Tuberculosis Prevalence Survey

Sung-chin Kim, M.D., Sc.D. Sang-jae Kim, Sc.D. & Kyu-jeong Lee

The Korean Institute of Tuberculosis KNTA

—ABSTRACT—

Sensitivity tests to anti-tuberculosis standard and secondline drugs were carried out on a total of 132 cultures of *M. tuberculosis* which were obtained from patients discovered in the Second National Tuberculosis Survey (1970) in Korea.

Using the British MRC-Standard Method with the following concentrations ($\mu\text{g/ml}$) for both test strains and standard sensitive strain $H_{37}Rv$:

Isoniazid

Test strain	0.2	1	5
$H_{37}Rv$	0.025	0.05	0.1

PAS

Test strain	1	2	4
$H_{37}Rv$	0.125	0.25	0.5

Streptomycin

Test strain	10	20	40
$H_{37}Rv$	2.5	5	10

And sensitivity tests of secondline drugs (except pyrazinamide) were done: critical concentrations ($\mu\text{g/ml}$) for Tb1, EB, TH, RFP, CPM, KM, VM and CS were 1, 1.25, 40, 10, 20, 10, 40 and 20 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

The results were read at the end of four weeks of incubation.

The term 'growth' has been used to mean the presence of 20 or more colonies on any drug-containing slope.

The results of isoniazid-sensitivity tests were expressed as 'resistant' in the presence of growth on the slope containing 0.2 μg isoniazid per ml.

The PAS and streptomycin sensitivity test results were expressed as 'resistance ratio', namely, the MIC of the test strain divided by the MIC of strain $H_{37}Rv$.

The sensitivity of secondline drugs was determined upon the presence or absence of growth on critical concentration of each drug.

Results obtained were as follows:

1. Of the total of 132 patients, 92(69.7%) had no history of previous chemotherapy and the

remaining 40 (30.3%) had a history of previous chemotherapy.

37.9% of the total of 132 had resistance to one or more standard drugs. Items 2-6 refer to resistance to standard drugs only.

2. Of the 92 patients with no history of previous chemotherapy, 23.9% had resistance to one or more drugs: 16.9% had resistance to 1 drug only, 6.5% to 2 drugs and 6.5% to all 3 drugs 19.5% of the total patients showed resistance to isoniazid, 10.9% to PAS and 13.0% to streptomycin.

3. Of the 40 patients with a history of previous chemotherapy, 70% had drug resistance to one or more drugs: 27.5% had resistance to 1 drug only, 15.0% to 2 drugs and 27.5% to all 3 drugs..

70.0% of the total patients showed resistance to isoniazid, 40.0% to PAS and 30.0% to streptomycin.

4. Resistance to one or more drugs was found to increase with the diagnosed extent of disease, that is: 51.2% in the group 'Far Advance' were found to be drug resistant while only 31.8% in the 'Moderately Advanced' group and 26.8% in the 'Minimal' showed resistance.

5. The resistance to one or more drugs of patients in Urban areas was found to be double that of patients in Rural areas; 49.3% to 22.8% and the Urban patients also showed considerably higher resistance to all 3 drugs; 18.7% to 5.3%.

6. Referring to the drug resistance according to duration of previous chemotherapy, 16.7%, 55.5%, 60.0%, 100.0% and 92.8% in the groups treated during 1-6, 7-12, 13-18, 19-24 and over 25 months respectively, showed resistance to one or more drugs.

7. The great majority of strains showed noticeably higher sensitivity to secondline drugs. Thiacezone showed appreciable resistance (46.9%).

8. An overall statistical comparison of drug resistance to standard drugs shown in the First and Second Surveys has revealed no particular difference in prevalence of drug resistance to one or more drugs but there was a marked increase in multi-drug resistance to isoniazid, PAS and streptomycin in the Second Survey as compared to the First. (table 8)

緒 言

Streptomycin, PAS 및 INH等 抗結核劑의 紹介는 結核 化學療法의 劃期的인 發展을 가져 왔고 結核治療에 貢獻한바 크다.

他 抗生劑의 境遇와 마찬가지로 抗結核劑에 對한 生物學的 現象인 “藥劑 耐性”의 出現으로 다시금 化學療法의 期待가 難望해 졌었다.

이에 對應하기 위해 最近 二次抗結核藥劑의 開發이 不可避하게 되었고, 現今까지 “主劑의 效果”에 對等할 만큼우수한 二次藥劑가 登場하기에 이르렀다.

그러나 二次藥劑의 耐性問題도 人體에 對한 副作用과 아울러 問題點으로 擡頭되고 있는것은 再論을 要하지 않는다.

著者等은 1970年度에 實施한 第二次 全國 結核實態調查에서 分離한 結核菌의 抗結核劑 (二次藥劑 包含)에 對한 感受性を 試驗하였고 또한 藥劑別 最低發育阻止濃度(MIC)를 把握하는 同時에 1965年度와 1970年度

의 藥劑耐性を 比較하므로써 諸變動을 觀察하였다.

특히 本研究은 우리나라에 있어서 標準抗結核藥劑에 對한 耐性이 매우 높다고 報告 되어 있고 또 數 많은 二次藥劑가 全國으로 氾濫使用 되고 있어 治療藥劑選擇에 混亂을 일으키고 있는 實情에 비추어 二次藥劑의 感受性を 把握하는 것은 結核管理 특히 化學療法에 對한 政策樹立에 重要な 基礎資料로 提供될 것으로 생각할 때 意義가 크다 하겠다.

材料 및 方法

材料 :

1970년에 實施한 第二次 全國結核實態調查에서 分離한 人型結核菌 132株를 本實驗에 使用하였다.

分離培養方法은 供試菌株中 107株는 實態調查時 基本 分離方法의 하나인 蓼酸前處置法¹⁾으로, 餘他 25株는 市 道檢査所에서 常法에 따라 分離培養한 菌株이었다. 試驗菌株 132株中 過去 標準 抗結核劑를 使用한 經驗이 없는 92株와 經驗이 있는 40株를 區分 比較 觀

察하였으며 二次抗結核劑의 境遇는 Ethionamide 1年間 使用한 1名과 Pyrazinamide와 Ethionamide를 각각 7개월, 4개월간 使用한 1名을 除外하고는 全員 使用 經驗이 없는 患者이 었다.

實驗方法: 分離培養한 全供試菌株는 一但 Niacin 시험²⁾ 등을 거쳐 人型結核菌임을 同定하여 英國의 MRC (Medical Research Council)의 Standard Method³⁾에 準해 藥劑 感受性檢査를 實施하였다.

藥劑濃度는 試驗菌株와 對照菌株(Standard Strain, H₃₇Rv)用 두가지로 다음과 같이 準備하였다.

使用培地는 Löwenstein-Jensen 培地였다

Isoniazid

Test strain: 0.2 1 5 µg/ml

H₃₇Rv: 0.025 0.05 0.1 µg/ml

PAS

Drug concentrations employed for the sensitivity test of second line drugs.

Drugs	Drug concentrations employed (µg/ml)				
Thiacetazone(TBI)	0.25	0.5	1	2	4
Ethambutol(EB)	0.625	1.25	2.5	5	10
Ethionamide(TH)	5	10	20	40	80
Rifampicin(RFP)	1.25	2.5	5	10	20
Capreomycin(CPM)	2.5	5	10	20	40
Kanamycin(KM)	5	10	20	40	80
Viomycin(VM)	5	10	20	40	80
Cycloserine(CS)	5	10	20	40	80

實驗 結果

第二次 全國結核實態調查에서 分離된 人型結核菌 132株로 主劑 및 二次藥劑에 對한 感受性檢査 結果는 다음과 같다.

1. 標準抗結核劑에 對한 感受性 (표1)

먼저 INH, PAS 및 SM 등 標準藥劑에 對한 感受性檢査 結果를 보면 표1 및 그림1에서 보는바와 같이

Test strain: 1 2 4 µg/ml

H₃₇Rv: 0.125 0.25 0.5 µg/ml

S M

Test strain: 10 20 40 µg/ml

H₃₇Rv: 2.5 5 10 µg/ml

試驗菌株 132株와 對照菌株를 接種하여 37°C에서 4주간 培養한 후 發育與否를 관찰하여 試驗菌株의 最低發育阻止濃度를 對照菌株의 最低發育阻止濃度로 나눈 값(Resistance-Ratio)이 그이하이면 感受性, 4이상인 境遇를 耐性으로 判定하였다.

二次抗結核藥劑에 對한 感受性檢査:

下記와 같은 濃度가 含育되어 있는 培地에 試驗菌株를 標準菌株(對照)와 함께 接種하여 亦是 4주간 培養 觀察하여 最低發育阻止濃度를 觀察하였다.

菌陽性者의 37.9%가 單劑 또는 그 以上の 藥劑에 對해 耐性을 나타내고 있다. 耐性別로 區分해보면 單劑耐性이 15.9%로 INH單獨耐性이 12.9%로 首位이고, 二劑耐性이 9.1%로 INH+PAS가 5.3%로 많고, PAS+SM은 全無였으며, 三劑耐性이 12.9%로 나타났다. 藥劑別 總耐性은 INH가 34.9%, PAS SM 18.2%, 19.7%의 順이었다.

Table 1. Drug Resistance to Standard Drugs According to History of Previous Treatment

Previous Treatment	Sensitive	Resistance to 1 or more drugs	1 drug only INH PAS S M	2 drugs INH INH PAS PAS SM S M	3 drugs	Resistant to INH PAS S M
Total (132)	62.1	37.9	(12.9 1.5 1.5) 15.9	(5.3 3.8 0) 9.1	12.9	34.9 19.7 18.2
No (92)	76.1	23.9	(6.5 2.2 2.2) 10.9	(2.2 4.3 0) 6.5	6.5	19.5 10.9 13.0
Yes (40)	30.0	70.0	(27.5 0 0) 27.5	(12.5 2.5 0) 15.0	27.5	70.0 40.0 30.0

Note: Figures indicate percentages.

The underlined are the total % of each resistance group.

Fig. 1 Drug resistance of M. Tb according to history of previous chemotherapy

2. 標準抗結核藥劑에 對한 一次耐性和 獲得耐性(표 1)

過去 服藥有無別로 藥劑耐性を 觀察해보면 未使用群은 單劑 또는 그 以上 藥劑 耐性率(一次耐性)이 23.9

%이었는데 單劑耐성이 10.9%로 INH (6.5%)가 首位이고 二劑耐성은 6.5%로 INH+SM (4.3%)이 首位이었고, PAS+SM은 全無였으며, 三劑耐성은 6.5%로 나타났다.

各 藥劑에 對한 總耐性率은 INH 19.5%, SM 13.0%, PAS 10.9%의 順으로 나타났다.

既使用群은 單劑 또는 그 以上 藥劑耐性(獲得耐性)이 70.0%인데 單劑가 27.5%로 INH (27.5%)가 가장 首位이었고, 二劑 耐성은 15.0%로 INH+PAS (12.5%)로 首位였으며, PAS+SM은 全無였고, 三劑耐성은 27.5%로 나타났다.

各 藥劑에 對한 總耐性率은 INH 70.0%, PAS 40.0%, SM 30.0%로 나타났다. ($p < 0.05$).

3. X線診斷別 藥劑耐性(표 2)

X線 診斷別로 藥劑耐性を 比較 視察해보면 Table 2. 에서 보는 바와 같이 경증에서는 26.8%, 중등증에서는 31.8%, 중증에서는 51.2%가 單劑 또는 그 以上의 藥劑에 對해 耐性を 나타내었다.

Table 2. Drug Resistance of M.tuberculosis According to Extent of Disease

Extent of disease	No. of strains tested	Sensitive	Resistance 1 or more drugs	No. of patients resistant to:							
				1 drug only			2 drugs			3 drugs	
				INH	PAS	S M	INH	PAS	S M		
Minimal	41 (100.0)	30 (73.2)	11 (26.8)	4 (9.8)	2 (4.9)	1 (2.4)	0	0	0	4 (9.8)	
				<u>17.1</u>						<u>9.8</u>	
M.A.	44 (100.0)	30 (68.2)	14 (31.8)	4 (9.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (6.8)	3 (6.8)	0	2 (4.6)	
				<u>13.1</u>			<u>13.6</u>			<u>4.6</u>	
F.A.	41 (100.0)	20 (48.8)	21 (51.2)	9 (21.9)	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)	0	9 (22.0)	
				<u>21.9</u>			<u>7.3</u>			<u>22.0</u>	
Others	6 (100.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	
Total	132 (100.0)	82 (62.1)	50 (37.9)	17 (12.9)	3 (2.3)	2 (1.5)	6 (4.5)	5 (3.8)	0	17 (12.9)	

NOTE: Figures in parenthesis indicate percentages.

The underlined are the total % of each resistance group.

耐性別로 區分해보면 單劑耐성은 輕症 17.1%, 中等症 13.1%, 重症 21.9% 이었고, 二劑耐성은 輕症 0%, 中等症 13.6%, 重症 7.3%로 나타 났으며, 三劑耐性を 比較해보면 輕症에서는 9.8%, 中等症에서는 4.6%, 重症에서는 22.0%로 역시 病巢의 크기가 큰 重症에서 높았다.

4. 男女別 藥劑 耐性

菌 排出患者의 性別에 따라 藥劑耐性を 比較해 보면

Table 3에 나타난 바와 같이

單劑 또는 그 以上 藥劑 耐性率은 男性群에서는 36.0% 이고, 女性群에서는 43.8%이었고, 藥劑 併合別로는 有意的인 差를 나타내지 않았다.

5. 도시및 농촌의 약제 내성(표 4)

지역별로 비교해 본 결과는 Table 4. 에서 보는바와 같이 單劑 또는 그 以上 耐性率은 도시지역이 49.3%로 농촌 지역의 22.8%보다 높은 경향을 나타내었다.

Table 3. Drug Resistance of *M. tuberculosis* by Sex.

Group	No. of strains tested	Sensitive	Resistance 1 or more drugs	No. of patients resistant to:						
				1 drug only INH PAS S M			2 drugs INH INH PAS PAS S M S M			3 drugs All
Male	100	64 (64.0)	36 (36.0)	13 (13.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	5 (5.0)	2 (2.0)	0	12 (12.0)
				<u>17.0</u>			<u>7.0</u>			<u>12.0</u>
Female	32	18 (56.2)	14 (43.8)	4 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	3 (9.3)	0	5 (15.6)
				<u>15.6</u>			<u>12.4</u>			<u>15.6</u>

NOTE: Figures in parenthesis indicate percentages.

The underlined are the total % of each resistance group.

耐性別로 區分해 보면 單劑耐性은 都市 17.4%, 農 農村 1.8%, 그리고 三劑 耐性을 보면 農村은 5.3% 인 村 15.8%로써 비등하다. 二劑 耐性은 都市 13.3%, 데 비해 都市는 18.7%로써 현저하게 높았다.

Table 4. Comparison of Drug Resistance between Urban and Rural Area.

Region	No. of strains tested	Sensitive	Resistance to 1 or more drugs	No. of patients resistant to:						
				1 drug only INH PAS S M			2 drugs INH INH PAS PAS S M S M			3 drugs INH, PAS SM
Urban	75	38 (50.7)	37 (49.3)	9 (12.0)	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (8.0)	4 (5.3)	0	14 (18.7)
				<u>17.4</u>			<u>13.3</u>			<u>18.7</u>
Rural	57	44 (77.2)	13 (22.8)	8 (14.0)	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	3 (5.3)
				<u>15.3</u>			<u>1.8</u>			<u>5.3</u>

NOTE: Figures in parenthesis indicate percentages.

The underlined are the total % of each resistance group.

Table 5. Drug Resistance of *M. tuberculosis* by Age Group.

Age Group	No. of strains tested	Sensitive	Resistance to 1 or more drugs	No. of patients resistant to:						
				1 drug only INH PAS SM			2 drugs INH INH PAS PAS S M S M			All 3 drugs
5—19	14	8 (57.1)	6 (42.9)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.2)
				<u>14.2</u>			<u>14.2</u>			<u>14.2</u>
20—34	30	16 (53.3)	14 (46.7)	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	5 (16.7)
				<u>23.3</u>			<u>6.6</u>			<u>16.7</u>
35—49	48	26 (54.2)	22 (45.8)	6 (12.5)	0	1 (2.1)	5 (10.4)	3 (6.3)	0	7 (14.6)
				<u>14.6</u>			<u>16.7</u>			<u>14.6</u>
50 and over	40	32 (80.0)	8 (20.0)	5 (12.5)	0	0	0	0	0	3 (7.5)
				<u>12.5</u>			<u>8.3</u>			<u>7.5</u>

NOTE: Figures in parenthesis indicate percentages.

The underlined are the total % of each group.

6. 年齡別 藥劑 耐性 (표 5)

菌排出 患者의 年齡別에 따라 藥劑 耐性을 比較해 보면 Table 5에 나타난 바와 같이 대체로 50歲 미만에 있어서 그以上 高齡群보다 높은 耐性率을 나타내고 있다. ($p < 0.05$)

7. 服藥期間別 藥劑 耐性 (표 6)

服藥經驗이 있는 患者가 排出하는 菌의 藥劑 耐性을 服藥期間에 따라 比較해 보면 Table 6에서 보는 바와

Table 6. Drug Resistance According to Duration of Treatment

Duration in month	No. of strains tested	Sens.	Resistance to 1 or more drugs	No. of patients resistant to:		
				1 drug only	2 drugs	All 3 drugs
1-6	6	5 (83.3)	1 (16.7)	1	0	0
7-12	9	4 (44.4)	5 (55.5)	3	0	2
13-18	5	2 (40.0)	3 (60.0)	2	0	1
19-24	6	0	6 (100.0)	2	1	3
25 and over	14	1 (7.1)	13 (92.8)	3	5	5
Total	40	12 (30.0)	28 (70.0)	11 (27.5)	6 (15.0)	11 (27.5)

NOTE: Figures in parenthesis indicate percentages.

Fig 4. Thiacectazone resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970

46.9%, 2µg/ml에 12.3%가 각각 耐性을 나타내었다.

2) Ethambutol 耐性

Ethambutol에 對해서는 1.25µg/ml에 16.2%가 耐性을 나타내었으나 2.5µg/ml에서는 모두 感受

같이 單劑 또는 그 以上 藥劑 耐性率은 6個月 미만에서는 16.7% 7~12個月에서는 55.6%, 13~18個月에서는 60.0%로 점차증가하여 19個月 以上에서는 거의 모두 耐性을 나타 내었다.

8. 2次 抗結核劑에 對한 耐性 (표 7)

2次 抗結核劑에 對한 感受性 結果를 보면 Table 7 및 Fig 4~11에 나타난 바와 같다.

1) Thiacectazone 耐性

Thiacectazone에 對한 感受性을 보면 1µg/ml에

性을 보여 주었다.

3) Ethionamide 耐性

Ethionamide에 對해서는 40µg/ml에 17.7%, 80µg/ml에 1.5%가 각각 耐性을 나타 내었다.

4) Rifampicin 耐性

Rifampicin에 對한 耐性을 藥劑 濃度別로 보면 10µg/ml에서는 4.6%를 각각 나타내었고 20µg/ml에서는 모두 感受性을 보여 주었다.

5) Capreomycin 耐性

Capreomycin에 對해서는 20µg/ml에 25.4%, 40µg/ml에 0.8%가 각각 耐性을 나타 내었다.

6) Kanamycin 耐性

Kanamycin에 對해서는 10µg/ml에 13.8%가 耐性을 나타내고 있으나 20µg/ml에서는 모두 感受性을 보여 주었다.

7) Viomycin 耐性

Viomycin에 對해서는 20µg/ml에 68.5%, 40µg/ml에 10.0%가 각각 耐性을 나타내었으나 80µg/ml에서는 모두 感受性을 나타 내었다.

Table 7. Sensitivity to Second Line Drugs of *M. tuberculosis* Isolated in the 2nd National Tuberculosis Survey in 1970.

Drug conc. Drug	0.25	0.5	0.625	1	1.25	2	2.5	4	5	10	20	40	80
Tb 1	100.0	80.0		46.9		12.3		3.1					
EB			84.6		16.2		0		0				
TH									100.0	98.5	66.9	17.7	1.5
RFP					100.0		89.2		68.5	4.6	0		
CPM							100.0		99.2	83.8	25.4	0.8	
KM									72.3	13.8	0	0	0
VM									100.0	79.7	68.5	10.0	0
CS									100.0	76.9	10.8	1.5	0

NOTE: Figures indicate percentages.

The underlined are % of growth shown on critical concentration

Fig 5. Ethambutol resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970

Fig 6. Ethionamide resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970.

Fig 7. Rifampicin resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970

Fig 8. Capreomycin resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970.

Fig. 10. Viomycin resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970.

Fig. 9. Kanamycin resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB prevalence Survey in 1970.

Fig. 11. Cycloserine resistance of *M. tuberculosis* isolated from 2nd National TB Prevalence Survey in 1970.

Fig. 2. Comparison of drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from the 1st and 2nd National TB Prevalence Surveys.

8) Cycloserine 耐性

Cycloserine에 對한 耐性을 藥劑 濃度別로 보면 20 µg/ml 에 10.8%, 40 µg/ml 에 1.5%를 각각 나타내고 있으나 80 µg/ml 에서는 모두 感受性을 보여 주었다.

9. 第1次와 第2次 實態調査에서 分離된 結核菌의 藥劑耐性 比較

兩次에 걸친 藥劑感受性 檢査成績은 표 8, 그림 2에서와 같이 單劑 또는 그 以上 藥劑 耐性率은 一次實調 38.0%와 二次實調 37.9%로 比等한 成績을 보였다.

藥劑 併合別 耐性을 보면 표 8, 그림 3에서 보는 바와 같이 單劑 耐性은 一次 29.6%, 二次 15.9%이고 二劑耐性은 一次 7.0%, 二次 9.1%이며, 三劑耐性은 一次 1.4%, 二次 12.9%로 顯隔한 差異를 나타 내었다. ($p < 0.001$)

Table 8. Statistical Significance of Drug Resistance between the 1st and 2nd National Tuberculosis Surveys.

Drug Resistance	Drug	Year		X ²	p-value
		1st (1965)	2nd (1970)		
Total tested		71	132		
1 or more drugs		27(38.0)	50(37.9)	0.0004	N.S.
1 drug only		21(29.6)	21(15.9)	5.256	0.14
	INH	12(16.9)	17(12.9)	0.610	N.S.
	PAS	2(2.8)	2(1.5)	0.405	N.S.
	S M	7(9.9)	2(1.5)	7.586	0.09
2 drugs		5(7.0)	12(9.1)	0.252	N.S.
	INH+PAS	2(2.8)	7(5.3)	0.673	N.S.
	INH+S M	3(4.2)	5(3.8)	0.023	N.S.
	PAS+S M	0	0	—	—
All 3 drugs		1(1.4)	17(12.9)	7.516	0.09
Total resistance to:	INH	18(25.3)	46(34.9)	1.929	N.S.
	PAS	5(7.0)	26(19.7)	5.714	0.124
	S M	11(15.5)	24(18.2)	0.234	N.S.

NOTE: N.S. - Not significant.

Figures in parenthesis indicate percentages.

Fig. [3]

Comparison between the prevalences of major drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from the 1st and 2nd National TB prevalence Surveys in 1965 and 1970.

考 察

藥劑耐性の出現과 耐性菌의 感染은 世界 여러나라의 結核管理, 特히 化學療法上 크나큰 共同 關心事가 아닐수 없다. 韓國도 그 例外는 아니어서 이번 第二次 結核實態調査 結果 藥劑 感受性 成績을 觀察해 보았을 때 一次 實調成績과 달리 뚜렷한 變動을 알수 있었다. (표 8)

一次와 二次의 一劑 또는 그以上の 耐性率은 比等했으나 그 內容에 있어서 一次에서는 單劑耐性率 (特히 INH)이 顯著히 높은데 反해 二次에서는 多劑耐性이 뚜렷히 增加(一次1.4% : 二次12.9%)된 現象을 보여 주었다. 이는 政府의 本格的인 結核管理事業이 1962년부터 着手되어 標準藥劑의 供給, 特히 排菌陰性者에 對해 INH 單獨投與를 實施했고 또한 一部 患者個人의 無分別한 服藥과 求得이 容易한 點等이 INH의 耐性率을 높인 原因으로 생각된다.

二次實態調査에서 著者等の 主眼點인 一次耐性은 23.9%로 金⁴⁾의 23.7%와 거의 一致하였다. 參考로 他國의 一次耐性率을 보면 英國 4.1%⁵⁾ 美國 7.8%⁶⁾, 佛蘭西 9.7%⁷⁾, Hong Kong 20.0%⁸⁾, 日本 8.5%⁹⁾ 등으로 Hong Kong과 우리나라가 比等할 뿐 기타 나라에 비하여 韓國이 越等 높은것으로 나타났다. 이렇게 높은 理由는, 二次調査에서 服藥經驗이 있는者의 耐性率 70.0%와 1970年度 本 研究院의 感受性 檢査成績에도 耐性率이 75.0%¹⁰⁾인 點으로 볼 때 獲得耐性率이 高率이기 때문에 이것이 感染源이 될 경우 一次耐性率은 必然的으로 높을것으로 생각된다.

勿論 藥劑耐性菌이 感染力의 弱화를 보인다고는 하나 우리나라의 陽性患者 家族 感染率이 平均 5.8%¹¹⁾인 點과 金⁴⁾의 報告에 指摘 했듯이 INH高度耐性 Catalase 活性陰性을 보이는 結核菌도 一次 耐性 患者에게서 檢出된 事實로 보아 우리나라에 있어서의 耐性菌 感染問題는 結核 治療對策 樹立에 再考되어야 할 것이다. 더구나 人口가 密集되어 있는 都市의 單劑以上の 耐性率이 農村의 2倍以上 (49.3% : 22.8%)이고, 多劑耐性率이 3倍以上(53% : 18.7%)인 點은 耐性菌 感染의 機會가 都市에 있어서 한층 높을 可能性을 提示해 주고 있는 것이다.

藥劑 耐性菌의 傳播를 促進시킬수 있는 것은 社會的으로 行動半徑이 큰 靑壯年層의 患者가 過半數이고 高年齡層에 비해 感受性이 銳敏한 故로 老年層에 비해 耐性率이 높아 지는것이 아닌가 憂慮된다.

耐性の 發現이 治療 失敗의 主要因으로 볼수 있으며 特히 우리가 注目할것은 多劑 耐性の 發生이라 하

겠다.

Allan¹²⁾의 報告는 三劑耐性の 治療成績이 40%라 했으나 이는 耐性基準에 따라 治療率이 增減 되는 것이며 이같은 成績은 普遍的으로 期待하기 어려운 것이기 때문에 耐性菌의 發生을 阻止 乃至는 減少시킬 方案을 講究해야만 할것이다.

効果的인 化學療法의 目的을 結核管理面에서 볼때 첫째가 菌陰轉으로 우선 陽性結核患者의 菌傳播(Dissemination)를 막자는 것이고 다음이 계속적인 治療로 患者 個人의 完治를 이룩하는것¹³⁾이라 할때 이 點이 時急하다 하겠다.

二次 藥劑에 對한 感受性 成績은 모든 藥劑 共히 높은 感受性을 나타냈으며 耐性問題가 그리 걱정되지 않는다. Thiacetazone 耐性은 1μg/ml에 46.9%로써 金¹⁴⁾의 50.0%와 거의 一致되어 우리나라에 있어서는 매우 높다는 것을 再確認 할수 있었다.

二次 藥劑感受性 成績은 將次財源이 確保된다면 政府가 一部多劑 耐性菌 排菌者에 對한 施療對策을 樹立하는데 도움이 될것으로 確信한다.

그러나 표 1에서 보는 바와 같이 藥劑感受性 檢査完了者 總 132名中 約 70%의 患者가 過去에 化學療法를 받은 일이 없는 患者라는 點을 考慮할때 우리나라에 있어서는 아직 標準 抗結核劑로서의 治療가 國家 結核管理에 있어서는 더 廣範圍하게 普及되어야 할것으로 생각 된다.

結 論

1970년에 實施한 第二次 全國結核 實態調査에서 分離한 人型菌株 132株에 對한 藥劑感受性檢査(二次藥劑 包含)를 實施한 結果 다음과 같은 成績을 얻었다. 아울러 1965年度에 實施했던 第一次 實態調査 成績과 比較함으로써 藥劑耐性の 諸變動을 觀察하였다.

1. 총132株의 藥劑感受性 成績은 單劑 또는 그以上 藥劑에 對한 耐性率은 37.9%이었고 單劑 15.9%, 二劑 9.1%, 三劑全耐性이 12.9%로 나타났다.

2. 被檢者 132名中 服藥事實이 없는 者가 92名 (69.7%)이고 服藥事實이 있는 者는 40名 (30.3%)인데 各群別 耐性은 未使用群(即 一次耐性)에서 單劑 또는 그以上 藥劑耐性率은 23.9%인데 反하여 既使用群은 70.0%로 나타났다.

3. X선 診斷別 藥劑耐性은 單劑 또는 그以上 藥劑 耐性率에 있어서 輕症 26.8%, 中等症 31.8%, 重症 51.2%로 나타났으며, 病變의 크기가 클수록 耐性 出現率이 높았다.

4. 都市와 農村의 藥劑耐性은 都市가 49.3%, 農村이 22.8%로써 都市에서 높았다. 特히 多劑耐性이 都市에서 높았다.

5. 服藥期間別 藥劑耐性은 0~6個月群 16.7%, 7~12個月群 55.6% 13~18個月群 60%로, 19~24個月群과 그以上 期間 服藥群은 100%로써 服藥期間이 길수록 높은 耐性發生率을 보여주었다.

6. 二次藥劑에 대한 感受性은 各 藥劑에 對한 臨床的 有意濃度를 中心으로 觀察할때 Tb1 (1 μ g/ml) 46.9%, Ethambutol(1.25 μ g/ml) 16.2%, Ethionamide (40.0 μ g/ml) 17.7%, Rifampicin (10 μ g/ml) 4.6%, Cap-

reomycin (20.0 μ g/ml) 25.4%, Kanamycin (10.0 μ g/ml) 13.8%, Viomycin (40.0 μ g/ml) 10.0%, Cycloserine (20 μ g/ml) 10.8%로 대체적으로 높은 感受性을 나타 내었다.

7. 第一次 實調와 第二次 實調의 藥劑耐性을 比較해 보면 單劑 또는 그以上 藥劑耐性率은 一次 38.0%, 二次 37.9%였고 單劑耐性은 一次 29.6%, 二次 15.9%로써 一次에서 높았으며 二劑耐性은 一次 7.0%, 二次 9.1%로써 比等하고 三劑 耐性은 一次 1.4%, 二次 12.9% 로써 二次에있어서 顯著한 増加를 認定할 수 있었다.

References

1. 金成鎭: 結核菌檢査法 1966
2. Runyon, E.H. et al. *Distinguishing mycobacteria by the niacin test*. Am Rev Resp Dis, 79: 66, 1959.
3. Canetti, G. et al. *Mycobacteria: Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance*. Bull Wld Org, 29:565, 1963
4. 金成鎭: 韓國にねおける 結核菌の初回 耐性に關する研究 Kekkaau 46:165, 1971
5. Miller, A.B., et al. *Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in Great Britain: Second National Survey*. Tubercle, Lond., 47: 92, 1966
6. Hobby, G.L. et al *Primay drug resistance: A continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veterance population in within the United States VII: Sept., 1965 to Sept., 1969*. Am Rev Resp Dis, 102:347, 1970
7. Canetti, G. et al. *Trends in the prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970. A national survey*. Tubercle, Lond., 53:57, 1972
8. Hong Kong/BMRC *Drug Resistance Survey: Drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis presenting at chest clinics in Hong Kong*. Tubercle, Lond., 45: 77, 1964.
9. Tuberculosis Research Commitee, Japan. *Primary drug resistance to the major anti-tuberculosis drugs in previously untreated patients*. Tubercle, Lond., 5:152, 1970.
10. 大韓結核協會: 年報 1970.
11. 張承七: 結核患者의 家族感染에 對한 調査. 결핵 및 호흡기 질환. Vol. 17, No. 1:53, 1970
12. Allan, W.G.L. *Hong Kong policy study for sensitivity testing*, Bull Int Un Tub, 47:3, 1972.
13. Lester, W. *Sterilization of tuberculosis lesions in man, co-report*. reprinted from *Excerpta Medica* International Congress Series No. 205. Proceedings of the XXth International Tuberculosis Conference. New York, Sept. 2-6, 1969.
14. 金龍洛: 韓國結核患者로부터 分離된 結核菌의 Th iacetazone 感受性에 關한 研究. 결핵 및 호흡기 질환. Vol. 17 No.1:43, 1970.