保健所 登録 結核患者의 臨床經過와 抗結核劑에 對한 耐性에 關한 調査研究

金 成 鎮 · 金 尙 材 · 李 奎 正 · 宋 達 鎬

結協 結核研究院

邊 海 元 카톨릭醫大 內科

李 起 鎬 梨花醫大 內科

申 龍 達 保社部 結核豫防課

A Bacteriological and Radiological Survey of Tuberculosis Patients Registered in 4 Health Centers in Korea.

Sung Chin Kim, M.D., Sang Jae Kim, Ph.D.

Dal Ho Song, M.D., and Kyu Jung Lee,

The Institute of Tuberculosis, KNTA

Heai Won Pyun, M.D. Catholic Medical Collage

Kee Yong Lee, M.D., E Wha Womens Medical Collage

Yong Dal Shin, M.D., TB Prevention Section, Ministry
of health and social affaires.

In order to discover the status of T.B. patients registered in Korea, 4 urban and rural health centers were selected as a representative cross section for a study done in April, 1971. At these 4 health centers there were 3,245 registered patients, amongwhich 1,607 were randomly selected for the study. Of these 1,607 patients who were eligible for examination 1,038 were actually examined by chest X-Ray and sputum smear and culture for tubercle bacilli. Those who were sputum culture positive for tubercle bacilli also received a drug sensitivity test. There were 276 bacteriologically positive cases. In April, 1972 all those who were positive in 1971 and still available for examination (205) were followed up by X-Ray and sputum smear and culture examination.

The following characteristics were analysed in the cross section of T.B. patient in 1971: The percent of patient positives at the time of study; the conversion rate from time registration to time of study of those registered as positive; the drug sensitivity pattern of those positive on culture at time of study; the pattern of X-ray findings at time of study.

In 1972 when the positive cases were followed up, the following characteristics were analysed: the percent still positive after an additional year of treatment; the pattern of X-ray changes after an additional year treatment correlated with bacteriological status; the reason for discharge for those who were discharged (moved, dropped out, died etc.).

Summary of Results

Status of patients in 1971:

1. Rate of bacteriologically proven cases was 28.7% of total number of registered patients.
2. The breakdown of patients as determined by length of registration was : a) more than 1 year—73.0%, b) more than 2 years —50.1%
3. Rate of bacteriologically proven cases among those who were registered more than 2 years was 38.0%

4. Rate of bacteriologically positive at time of registration was 48.7%. Among these patients 62.3% had converted to sputum negative by the time of the study (less than 1 year treatment).

5. Among the 276 positive patients in 1971, 205 were followed up in 1972. The positive rate was 83.9%. The reason for 71(25.7%) patients not available for examination was broken as follows; 12(4.3%) cured; 25 (9.1%) died; 14(5.1%) moved out; 12(4.3%) dropped out; 8(2.9%) unknown.

6. Among those who were still positive on culture at time of study in 1971 90.6% had resistance to 1 or more of the standard drugs (INH, PAS and SM). This is 24.1% of the total number of registered patients.

7. Analysis of drug sensitivity pattern of those positive on culture showed; 37.7% were resistant to all 3 drugs; 34.1% were resistant to 2 drugs; 18.9% were resistant to a single drug. Most patients showed resistance to the drugs in high concentration, especially INH.

8. Among those who were sensitive to all 3 drugs in 1971 and remained culture positive in 1972, 90.9% had become resistant to 1 or more drugs. Among those resistant to 1 drug in 1971; 40.0% showed resistance to 2 or 3 drugs in 1972. Among those resistant to 2 drugs in 1971, 45.2% showed resistance to 3 drugs in 1972. Among those resistant to 3 drugs in 1971, 26.9% showed resistance to only 1 or 2 drugs in 1972.

9. Among those who had converted from sputum positive in 1971 to sputum negative in 1972, 63.2% showed no change, 31.6% improved and 5.3% showed deterioration on X-ray finding. Among those who were positive in 1971 and 1972, 68.9% showed no change, 2.8% improved and 28.3% showed deterioration on X-ray finding.

10. Among those resistant to 1 drug, 2 drugs or 3 drugs, 20.0%, 11.5%, 6.3% respectively showed sputum negative conversion in 1972.

11. The drug sensitivity tests showed comparatively very low resistance to secondary drugs.

12. Analysis of longstanding patients registered more than two years showed 58.5% should be discharged as completely treatment. 21.7% were initially sputum negative and remained negative for more than 2 years, 36.7% were initially sputum positive but had converted to sputum negative after more than 2 years treatment.

緒 言

우리나라의 결핵事業이 本格的으로 體系를 세워 全國 보건소에서 結核患者의 등록 治療를 始作한 것이 1962년부터인데 其間에 結核管理面에 많은 成果를 거두어 왔다고 보겠다. 그러나 아직까지도 보건소 등록 陽性患者의 登태, 특히 약제 耐性과 그 임상 경과를 정확히 파악하지 못한 것은 周知의 事實이다. 著者等은 이에 착안하여 1971年 4月 全國에서 4個 保健所를 選定하여 全등록환자의 狀態를 把握하고, 그중 藥劑감수성과 임상경과 (X-선관찰) 등을 主眼點으로 관찰하였으며 1年後에 陽性患者 全員을 再調査하여 保健所 등록 陽性患者 管理에 資料로 삼고자 한 것이다.

對象 및 方法

1. 對象: 1971年 全國 시·군보건소 中 서울마포·江原 화천·慶南 마산·全南 長城·保健所 등을 選定, 총 등록 결핵患者 3,245名 中 1,607名을 無作為 抽出하여 諸般調査를 進行하였다.

調査進行은 本研究院 細菌病理部 主管으로 各市道 結核관리역사 및 結核檢査所와 해당 保健所의 協調를 얻어 擔當 結核管理 要員으로 하여금 對象患者의 病狀 기록, X선 촬영 및 痰담을 하여 市道檢査所(서울은 연구원 細菌部)에 운송하였고 보내는 責答은 배양하여 양성菌株와 X-선 사진은 本 연구원에 送付토록 하였다.

2. 個人調査事項

① 個人別 病類別 診斷(Diagnosis with extent of disease) 및 責答 初回 檢査成績(Initial sputum test)

② 服用藥制 및 등록치료기간(Drug regimen and duration of treatment)

③ X선 촬영(Radiological Exam) 등을 조사 하였다.

3. 一年後追究調査

이 調査는 다시 一年後인 1972년에 同一方法에 따라 1971年度에 耐性 檢査가 完了된 276名을 對象으로 追究하여 X선 촬영 및 痰痰하여 細菌學的 檢査를 실시하여 諸般變動을 比較觀察하였고 X선判讀과 모든 陽性

菌株에 對한 檢査는 本研究院에서 실시하였다.

4. 細菌學的 檢査

檢査所에 접수된 可檢物은 常法¹⁾에 따라 塗抹 및 배양검사 하였으며 發育菌株는 모두 연구원 細菌部에 運送하였다. 접수된 培養物은 一旦 Niacin시험²⁾ 등을 거쳐 人型結核菌임을 同定한후 英國의 Medical Research Council의 Standard Method³⁾에 準해 藥의 감수성 檢査를 實施하였다. 使用藥劑농도는 다음과 같다.

Isoniazid : Test strain	0.2	1	5	μg/ml
H ₃₇ Rv (또는 wild strain)	0.025	0.05	0.1	"
PAS : Test strain	1	2	4	μg/ml
H ₃₇ Rv (또는 wild strain)	0.125	0.25	0.5	μg/ml
SM : Test strain	10	20	40	μg/ml
H ₃₇ Rv (또는 wild strain)	2.5	5	10	"

一年後 추구조사 때에는 표준藥(standard drugs)外에 二次 抗結核藥劑에 對한 감수성 檢査를 다음과 같은 임상적 유의농도(critical concentration)를 使用하

여 실험하였으며 그中 最低濃度를 耐性基準으로 삼았다.

약 제	농 도		
Tb 1 (Thiacetazone)	1	2	4
CPM (Capreomycin)	20	40	80
KM (Kanamycin)	10	20	40
EB (Ethanbutol)	1.25	2.5	5
TH (Ethionamide)	40	80	160
CS (Cycloserine)	40	80	160
VM (Viomycin)	40	80	160
RFP (Rifampicin)	10	20	40

成 績

1. 1971年 4月 現在 該담검사 成績 대상인원 1,607名中 1,038명이 該담가능했는데 檢査결과 양성 28.7% 음성 71.3%였고 菌檢査率이 높은 곳은 慶南 마산의 41.5%이었고 낮은 곳은 全南 장성의 16.7%이었다.

(표 1)

2. 등록 患者의 初回檢査와 再檢査간별 該담검사 (표 2)

Table 1. Sputum Status of Tuberculosis Patients Sampled in 1971.

Health Center	No. of Reg'd Pts	No. of Eligible	No. of Sputums Tested	Positive		Negative	
				No.	%	No.	%
Total	3,245	1,607	1,038	298	28.7	740	71.3
Seoul-Mapo	1,342	710	373	97	26.0	276	74.0
Kangwon-Whachon	380	169	157	45	28.7	112	71.3
Cheon Nam-Changseong	780	381	221	37	16.7	184	83.3
Kyong Nam-Masan	743	347	287	119	41.5	168	58.5

총 검사자1,038명의 등록기간별 인원을 살펴보면 치료개시 이전의 患者는 16명이었으며, 1~6개월 10.3% 7~12개월 16.3%, 13~24개월 21.8%이고 2년이상이 50.1%나 차지하고 있었다.

菌 양성率도 치료이전 患者는 31.3%였으나 7~12개월에 11.8%였다. 13~24개월에 22.1%, 2년이상에 있어서는 38.0%로 1年 이상, 특히 2年以上 등록치료중인 患者의 양성률이 높다($P < 0.01$).

全登録患者1,038명중 등록당시 보건소 검사 균양성 患者는 등록時 初回 檢査成績別로 보면 506명으로 48.7%였으며, 여기에서 이들의 본 조사 당시의 본 연구원 검사성적을 보면 표 2에 나타난 바와 같이 194명 즉 38.3%가 양성으로 나타났다. 등록 당시 음성이었던 473명(보건소檢査)中 본조사 당시의 본 연구원 검사성적은 양성으로 나타난 것이 90명 즉 19.0%이었으며, 등록당시 미검사자는 총 59명으로서 全患者의 5.7%에

해당되고 그 中 조사당시 본연구원 검사성적은 양성 14명(23.4%) 음성 45명(76.3%)이었다.

3. 균양성 患者의 1年後 追 究

1971년도 調査에 이어 1年後인 1972년에 前年度에 약제 감수성검사를 완료한 276명에 對해 추구조사로 실시하였다. 그중 追究調査가 가능했던 者는 205명으로(74.3%) 계속 陽性을 유지하고 있는 患者는 83.9%, 음성이 16.1%를 나타냈는데 全南 장성이 96.2%로 가장 높은 陽性率을 유지했다. 추구조사가 不能했던 患者는 25.7%로 그 이유를 보면 完治 4.3%, 死亡 9.1% 轉出 5.1%이었고 所在不明 및 不應者가 각각 2.9%이었다. <표 3>

4. 표준약제 감수성(INH, PAS, SM)

1차 조사(1971年)에서 균양성 298명 中 276명이 該사가 가능했는데 그 결과는 <표 4>에서 보는바와 같이 9.4%가 감수성이고 90.6%가 單劑 또는 그 以上의 耐

Table 2. Bacteriological Status of Patients by Duration of Registration

Duration of treatment in month	Total	Posit.	Negat.	Patient positive at registration			Patient negative at registration			Patients with no test at registr.		
				Total	Posit. in 1971	Negat. in 1971	Total	Posit. in 1971	Negat. in 1971	Total	Posit. in 1971	Negat. in 1971
Total (%)	1,038 (100.0)	298 (28.7)	740 (71.3)	506 (100.)	194 (38.3)	312 (61.7)	473 (100.)	90 (19.0)	383 (81.0)	59 (100.)	14 (23.4)	45 (76.3)
0	16 (1.5)	5	11	8	3	5	3	1	2	5	1	4
1—6	107 (10.3)	16	91	25	8	17	74	6	68	8	2	6
7—12	169 (16.3)	29	140	53	20	33	103	7	96	13	2	11
13—24	226 (21.8)	50	176	93	32	61	119	15	104	14	3	11
25 and more	520 (50.1)	198	322	327	131	191	174	61	113	19	6	13
P<0.01				P>0.05			P<0.01			P>0.05		

Table 3. Result of one year Follow-up of 276 positive Tuberculosis patients in four H.C. in 1972

No. of Pos. (Drug test done in '71)	No. of Pt's, Available in 1972	No. of Pt's, Sputum tested	Positive.	Patients Unavailable for Follow up (71 Patients)					
				No.	Cured	Died	Moved out	unknown	Defaulted
276	205	205 (100.0)	172 (83.9)	71 (25.7)	12 (4.3)	25 (9.1)	14 (5.1)	8 (2.9)	12 (4.3)
				100.0	16.9	35.2	19.7	11.3	16.9

Table 4. Comparison of Drug Sensitivity between '71 and '72

Year	Total tested	Sens.	Resist to 1 or more drugs	No. of patients resistant to:							Total resistance to:		
				1 drug only			2 drugs			All	INH	PAS	SM
				INH	PAS	SM	PAS	SM	SM	3drugs			
No. 1971	276	26	250	48	1	3	35	54	5	104	241	145	166
%	100.0	9.4	90.6*	17.4	0.4	1.1	12.7	19.6	1.8	37.7**	87.3	52.2	60.2
No. 1972	150	4	146	27	0	0	21	25	1	72	145	94	97
%	100.0	2.7	97.3*	18.0	0	0	14.0	16.7	0.7	48.0**	96.7	62.7	64.7

NOTE: Critical concentration for isoniazid 0.2 μ g/ml

The sensitivity test results for 22 positive patients were not available due to contamination, uncluturable specimens, etc.

*p<0,01 **p<0,02

성을 보였다. 耐性別로 구분해 보면 單劑耐性率은 18.9%로 INH(17.4%)가 으뜸이고 二劑耐性率은 34.0%로 INH+SM(19.6%)이 높고, 全藥劑(INH, PAS, SM)耐性이 37.7%였다.

1年後 추구조사(1972年)에서는 192명 中の 陽性患者 中 150명을 검사완료했는데 감수성 2.7%, 單劑 또는

그 以上 耐性이 97.3%로 나타났다. 耐性別 區分은 單劑耐性이 18.0%로 INH(18.0%)가 높고, 二劑耐性은 31.3%로 INH+SM(16.7%)이 높았으며 全藥劑耐性이 48.0%로 나타났다.

兩次的 調査에서 감수성의 감소와 耐性の 증가가 현저했다. (P<0.02)

표 5는 표 4의 약제 감수성 검사 성적을 약제농도별로 내성 상태를 관찰해 본 것이다. 표에 나타난 바와 같이 고농도에 있어서 1년 후에 증가 경향이 INH에서 현저하다. <표 5>

1년전의 150명에 대한 약제내성을 1년후 同一患者의 耐性動態를 綜合해서 살펴보면 표6에 나타난 바와 같이 感受性인 群은 1年間 치료후에 90.9%가 耐性으로 變했고 一劑나 二劑에 耐性이던 群은 1년치료 후 그 半은 남아있고 約半은 耐性의 程度가 增加된 結果를 나타냈으나 三劑耐性群에 있어서는 26.9%가 耐性

의 程度가 減少 또는 恢復된 것을 볼 수 있다. <표6·7>

5. X線所見 1年間の X선 所見의 變化를 比較할 수 있었던 125名을 菌陰轉狀態와의 相關關係를 보면 表 7.과 같다 X線上 好轉率은 總7.2%, 無變化가 6.8%서로 가장 많고 惡化된 것이 24.8%였으며 이것을 菌陰轉狀態와의 關係를 보면 1년後 아직 陽性으로 남아 있는 群은 大部分이 X線上 無變化(68.9%)나 惡化(28.3%)에 屬해 있으나 菌이 陰轉된 群에 있어서는 無變化(63.2%)와 好轉(31.6%)이 大部分이었다. 그라나 菌陽性으로 1年間 계속 남아 있는데 X線上 好轉率

Table 5. Comparison of Drug Resistance by drug Concentration

Drug resistance status		1971		1972		Remarks
Total tested		276	100.0	150	100.0	
Sensitive		26	9.4	4	2.7	
Resist. to	≥ 1 Conc.	179	64.9	121	80.7	
	≤ 0.2	241	87.3*	145	96.7*	
INH ≥ 0.2		71	25.7	25	16.7	
PAS	≥ 2	135	48.9	83	55.3	
	≥ 1	145	52.5**	96	64.0**	
	≤ 1	115	41.7	63	42.0	
SM	≥ 20	141	51.1	79	52.7	
	≥ 10	166	60.1*	98	65.3*	
	≤ 10	109	39.5	67	44.7	

NOTE: * $p < 0.01$ ** $p < 0.05$ * $p > 0.05$

Table 6. Changes of drug sensitivity after one year treatment

	Sensitive or resistant to fewer drugs	No. change	increased	total No. of Pt's
Sensitive	—	9.1	90.9	11
1 drugs	4.0	56.0	40.0	25
2 drugs	9.7	45.2	45.2	62
3 drugs	26.9	73.1	—	52
average	14.0	54.0	32.0	150

figures represent percentages

은 不過 2.8%였으며 菌이 陰轉된 환자중 X線好轉率은 31.6%로 높히 나타났다. 이것을 病變의 크기와 比較해 보면 菌이 1年間 계속 남아있는 群에 있어서 中等症과 重症 환자의 X線變化는 無變化와 惡化가 大部分이었다. X線上變化를 菌陰轉群과 菌이 그대로 남아 있는 群別로 그림을 나타내면 그림 1과 같다.

6. 藥劑耐性에 따르는 X線變化 및 菌陰轉率의 相關關係

표 8에서 보는바와 같이 X선의 變化는 耐性약제의 數에 別差없이 無變化와 惡化가 大部分 차지하고 있었으나, 菌陰轉率은 1가지약에 耐性을 갖인 환자는 20%, 두가지 약에 耐性을 갖고 있는 환자는 11.5% 그리고

Table 7. Correlation between chest X-ray and bacteriological change during the one year treatment

Bacteriological changes	Radiological changes			Min.			MA (with or without cavity)			FA (with or without cavity)		
	Impr.	No CH	Deter.	Impr.	No CH	Det	Impr.	No CH	Det	Impr.	No CH	Det
Total tested 125(100.0) 1.000	9(100.0) 7.2	85(100.0) 68.0	31(100.0) 24.8	1	7	0	4	27	11	4	51	20
POS. 106(84.8) 100.0	3(33.3) 2.8(2)	73(85.9) 68.9	30(96.8) 28.3	0	1	0	3	25	11	0	47	19
NEG. 19(15.2) 100.0	3(66.7)(1) 31.6(2)	12(14.1)(1) 63.2	1(3.2)(1) 5.3	1	6	0	1	2	0	4	4	1

Note: Impr—Improved, No CH—No change, Det—Deteriorated

(1) $P < .001$

Figures in bracket represent percentages

(2) $P < .001$ Table 8.. (A) Correlation between drug resistance and changes of X-Ray after one year (INH^r-R)

(B) drug sensitivity of 33 patients with negative conversion after one year treatment

drug sensitivity in 1971	radiological changes				total tested in 1971	patients with Neg. conversion in 1972
	No.	Impr	No CH.	deter		
No. of tests	125	9 (7.2)	85 (68.9)	31 (24.8)	276	33(12.0)
sensitive to all	13	0	11	2	41	5(12.2)+
resist. to					INH0.2 ^r -R 62	9(14.5)△
1 drug					33	11
INH I ^r -R 16					10	0
PAS I ^r -R 6	33	3	21	9	17	1
SM 10 ^r -R 11	(100.0)	(9.1)	(63.6)	(27.3)		
2 drugs					26	6
I+P 10					40	5
I+S 24	45	5	28	12	30	0
P+S 11	(100.0)	(11.1)	(62.2)	(26.7)		
3 drugs I+P+S	34	1	25	8	79	5(6.3)※
	(100.0)	(2.9)	(73.5)	(23.5)		

※ P.05 △ P.30 + P.30

세가지 약에 모두 내성을 나타낸 환자는 6.3%였으며 한가지약의 내성이 더해지면 約半 정도 음전율이 떨어지는 것을 觀察할 수 있었다.

7. 二次抗結核劑에 對한 感受性

所謂 二次藥에 對한 150株의 最低發育 抑制濃度を 測定하고 이에 準하여 各 약제의 임상적 유의 濃도를 定하였으며 내성율을 표9에 나타냈다. 즉 Thiacetaz-

one 1 mcg/ml에 42.7%, Capreomycin 20mcg/ml에 22.0%, Kanamycin 10mcg/ml에 13.3%, Ethambutol 1.25mcg/ml에 9.3%, Ethionamide 40mcg/ml에 6.0%, Cycloserin 40mcg/ml 3.4%, Viomycin 40mcg/ml에 9.3%, 그리고 Rifampicin 10mcg/ml에 20.0%에서 각각 耐性菌을 檢출하였다. 그리고 各 약제 別로 그 有意濃度別로 耐性을 그린것이 그림 2~5이다.

X-RAY STATUS OF REMAINED POSITIVE GROUP.

X-RAY STATUS OF NEGATIVE CONVERTED GROUP.

Figl. Comparison of changes in chest X-ray by changes in bacteriological status after one-year treatment of 125 patients who had positive sputum in 1971. ($P<0.001$) X-ray films are available for 125 pt's. out of the total of 150 tested.

Table 9. Sensitivity of second line drugs tetsed with 150 strains of *M. tuberculosis*

Drug	Critical Concentr. (mcg/ml)	Sensitive No.	Sensitive %	Resistant No.	Resistant %	Total
Tb 1	1	86	57.3	64	42.7	150
CM	20	117	78.0	33	22.0	150
KM	10	130	86.7	20	13.3	150
EB	1.25	136	90.7	14	9.3	150
1321	40	141	94.0	9	6.0	150
CS	40	145	96.6	5	3.4	150
VM	40	136	90.7	14	9.3	150
RFP	10	120	80.0	30	20.0	150

考 察

1. 菌陽性患者 및 登録期間

본 조사 대상 4개 보건소에 등록된 환자 총수 3,245명이었고, 그 중 半에 해당되는 1,607명을 調査對象患者로 했으나 實際調査가 可能했던 것은 1,038명이었는데 주로 大都市人 서울·마포 보건소의 경우에 대상에서 탈락이 많았다. 보건소 등록 환자 중 양성환자의 分布는 가장 적은 16.7%로부터 가장 높은 곳은 41.5%로써 差가 많았으며 平均 28.7%였다. 이것은 1971年度 本 研究院과 各市道結核檢査所에서 實施한 保健所登録結核患者 추수 검사 성적⁴⁾ 24.7%의 陽性率과 비슷하며 또 Lin⁵⁾의 우리나라 結核管理綜合報告書를 보면

1971년에 全國 보건소 등록 환자 총 수 158,056名 中 菌陽性患者는 85,170名으로써 53.9%를 찾아한다고 되어 있어 本調査와는 差異를 보인다.

등록기간 별 患者數를 보면 2년이상 등록치료를 받고 있는 所謂 長期 登録 患者는 全體 患者의 50%로써 本 研究院에서 1972년에 調査報告한⁶⁾ 23.9%보다 倍 정도 많았다. 前報告⁶⁾ 23.9%의 保健所別 差는 매우 甚한 것이어서 11~45%의 격차로 나타난 것으로 보아 보건소 別로 結核管理를 擔當하는 要員과 指導者에 따라 또 기타 여러가지 管理 方法 等の 理由로 差가 많이 생기는 것으로 生覺된다.

총 양성환자 298名 中 66.4%는 2년이상 등록환자였으며, 양성환자의 80%는 1년이상 등록 치료받고 있는 환자였다. 한편 이것은 1年以内に 菌陰轉이 沒했다라는 말이며 다시 말하면 治療失敗者라고 볼 수 있는 群인 데 全登録患者의 約 24%가 이런 범주에 屬한다.

2. 菌陰轉率

登録當時 初回 各담 양성 환자중 1971年度 조사 당시 各담 검사에 陰性으로 나타난 即 菌陰轉이라 볼 수 있는 患者는 61.7%였고, 一年以内의 菌陰轉率은 64%로써 金等⁷⁾의 保健所 등록 환자 치료에 관한 評價 報告書의 60%와 一致하는 結果를 나타냈다. 그러나 實際 우리나라의 政府 結核管理 現實下에서 菌陰轉率 即 治癒率을 더 높게 기대할 수 있을 것 같다. 다른 나라의 例를 보아 約 80% 정도는 될 可能性이 있는 것 같은데 實際 60%線에 머물어 있는 理由는 다음 몇

가지를 들 수 있을것 같다.

① 對象 陽性患者의 質 : 처음 保健所에 登錄當時의 患者는 重症患者가 大部分이고(輕症은 除外되고 있음) Lin⁹⁾의 報告에 의하면 約 25%, 그리고 長期 등록 結核患者 實態調査報告書¹⁰⁾에 나타난 30%의 初 등록 患者는 이미 保健所에 오기전에 抗結核劑를 使用한 경험 있는 환자라고 지적하고 있다. 保健所에 찾아 오는 新患者의 病變部가 尙 新鮮하고 그 속에 있는 菌도 藥제에 感受性이 높으면 90%以上도 現與件下에서 完治 可能할 것이라 生覺한다.

② 우리나라의 一次 耐性(primary resistance) : 過去에 治療歴이 없는 患者의 一次 耐性率은 金¹¹⁾에 의하면 23%로써 매우 높다고 보며 이런 患者는 菌의 陰轉化가 鈍化될 뿐 아니라 治療 失敗의 原因이 된다.

3. 藥劑耐性

1971年度의 耐性檢査가 完了된 276名에 對한 標準藥劑의 耐性 狀態를 보면 表4에 나타난 바와 같이 90.6%는 一劑 또는 그 以上에 耐性을 나타내고 있다. 이것은 全登錄患者의 24.1%가 耐性患者란 것이 된다. 바꾸어 말하면 母集團을 登錄患者 全員으로 할 때 76%의 患者는 菌陰性患者이거나(陰轉된 患者도 包含) 또는 菌陽性일지라도 藥劑感受性인 即 完治可能性이 많은 患者들로 볼 수 있어서 우리나라 結核管理에 있어서 保健所登錄 結核患者의 治療成績面에서 볼 때 주어진 現與件下에서는 希望的이라고 볼 수 있다. 1970年 全國 實態調査에서 分離된 結核菌의 總耐性²³⁾은 37.9%였으며 그中 過去 服藥한 患者의 獲得耐性率은 70%였

FIG. 2 CUMULATIVE FIGURES OF SECOND LINE DRUG RESISTANCE OF TREATED AND UNTREATED — TREATED — UNTREATED

FIG. 3 CUMULATIVE FIGURES OF SECOND LINE DRUG RESISTANCE OF TREATED AND UNTREATED — TREATED — UNTREATED

FIG. 4 CUMULATIVE FIGURES OF SECOND LINE DRUG RESISTANCE OF TREATED AND UNTREATED

FIG. 5 CUMULATIVE FIGURES OF SECOND LINE DRUG RESISTANCE OF TREATED AND UNTREATED

고 三劑耐性은 27.5%로써 本調査成績보다 約 10%씩 낮았으나 대체로 비등한 정도였다.

약제 併合別 耐性率을 보면 INH, PAS, SM세가지에 모두 耐性을 갖고 있는 患者는 37.7%로써 가장 높으며 이것은 본 연구원에서 실시한 1971年度 成績⁴⁾과 비슷하였다. 약제 濃度를 높여서, INH 1mcg/ml를 耐性基準으로 잡는다면 耐性率은 85.1%로 多少 적어지기는 하지만 여전히 高率이라 볼 수 있다. 一年間治療後의 耐性의 變動은 有意性있게 上昇했으며 특히 三重耐性 患者가 많이 증가했음을 알 수 있었으며 또한 INH의 高濃度 耐性化現象이 뚜렷한 것을 確認할 수 있었다. 結核의 化學療法는 治療 1年 以內에, 成敗가 決定된다는 것은 周知의 事實이며 그 理由는 표 10에 나타난바와 같이 感受性이던 患者가 1年治療 後에는 90.9%가 耐性化를 招來하기 때문이라는 것을 證明

하는 것이다.

4. X-線上 變化와 細菌學的 檢査成績의 關係

菌陰轉患者의 大部分은 X線上 不變 또는 好轉된 것을 볼 수 있었고 1年間 그대로 菌陽性으로 남아 있는 患者의 大部分은 X線上 不變 또는 惡化된 것을 표 7에서 볼 수 있는데 大部分의 患者가 X線上 不變인 理由는 역시 大部分의 患者가 慢性 섬유소성 重症患者로써 長期間 化學療法를 받아 약제耐性 患者인 탓으로 生覺된다. 여기서 特記할 것은 이러한 慢性 患者의 경우는 菌이 陰轉되어도 X線上 不變이 63.2%로써 大部分이라는 點이다. X線上의 變化는 豫後 判斷에 別로 도움이 되지 않으며 正確한 細菌學的 檢査단이 基準이 될 수 있는데 이의 例로써 "Open Negative Syndrome"을 들 수 있을 것이다.

5. 藥劑耐性患者의 菌陰轉率 및 X線上 變化

藥劑感受性인 患者의 X線 및 菌陰轉은 患者의 數가 적어서 統計的 價値가 없으며 單劑, 二劑 및 三劑 耐性を 區分해 보면, 표 8에서 보는 바와 같이 X線上 變化는 大體로 別差 없으나 단지 三劑 耐性の 경우 X線上 好轉率은 1名(2.9%)뿐임을 알 수 있다. 그러나 菌陰轉率은 單劑 耐性인 경우 20%, 二劑 耐性은 11.5%로써 一劑의 約 半이었고, 三劑 耐性인 경우는 6.3%로써 二劑의 約 半으로 陰轉率이 減少된다. 여기에서 興味있는 事實은 耐性이 生겨있는 患者에게도 菌陰轉이 若干은 生진다는 것이다. Allan의 Hong kong Policy study⁸⁾에서는 單劑耐性患者는 82%, 二劑는 72%, 三劑 耐性일지라도 40%의 菌陰轉을 招來할 수 있다고 報告했으며 Nagpaul²⁰⁾에 의하면 인도의 여러 研究를 綜合해 보면 單劑耐性은 40%, 二劑는 30% 그리고 三劑耐性은 16%의 菌陰轉率을 나타낸다고 한다.

Canetti⁹⁾는 Drug resistance의 Prognostic significance에 對한 言及에서 單劑耐性(특히 INH)이 높아도 治療成績에 있어서 菌陰轉을 상당히 기대할 수 있다는 等으로 미루어 보아 耐性이 生진 患者라도 適當한 治療를 하면 아주 切望的인 것은 아니라고했다. 그러나 이것은 研究者에 따라 差가 크며, 또 患者의 質과 耐性基準 等이 結果를 크게 左右할 것이므로 간단한 問題로 生覺하면 不當하다. 本調査에서 나타난 바와 같이 耐性 患者는 大體로 菌陰轉을 기대하기 어렵다는 것은 不認 못할 事實이다. 本 研究에서 耐性患者의 陰轉率이 他 研究에 비해 낮은 理由의 可能性을 찾아 보면 많은 患者가 多劑耐性이었고 또 高度耐性 患者가 많았던 탓으로 보며 이러한 耐性의 程度와 菌陰轉問題는 向後 더욱 研究해야할 果題라 生覺된다.

6. 長期登錄患者의 分析

우리나라 保健所의 登錄患者 中 長期 등록 患者가 많으며 그 중에서도 菌陽性 患者는 結核管理上 問題點으로 擡頭되고 있어 이에 對한 對策이 時急한 것으로 보인다. 그러나 2年以上 長期 登錄 患者를 分析해 보면 그 58.5%는 完治 退錄시켜도 무방할 患者로 보인다. 이 근거는 등록 당시부터 2年以上 계속 菌陰性인 患者 113名(21.7%)와 등록당시는 菌陽性이었으나 菌陰轉이 된 患者191名(36.7%)를 合한 304名 即 2年以上 등록환자 총 520名의 58.5%인 것이다.

本調査에 있어서 菌陽性 患者를 疫學的 見地에서 考察해 보면, 陽性患者가 自己 家族이나 接觸者에게 주는 被害^{10, 21)}가 그리 크지는 않으나 感染原으로서의 重

要性과, 이로 인한 新患發生^{11, 12)}을 考慮할 때 社會醫學的인 見地에서 深刻하지 않을 수 없으며 이는 患者個人의 治療可能性與否의 限界를 넘어 周邊 사람에게 傳播한다는 것을 重要視 하여야 할 것이다. 勿論 治療中인 환자의 接觸으로 인한 感染率은 比較的 낮은 Devadatta 等의 報告¹³⁾와 李等²¹⁾의 報告가 있고 또한 藥劑耐性菌은 Virulenc가 弱하다고 病原性이 弱하다는 報告^{14, 15, 22)}가 있는 것은 모두 아는바이나, 우리나라와 같이 높은 有病率¹⁶⁾을 갖 고있고 또 一次우性率 이 높은¹⁷⁾ 現實에 있어서는 더욱 陽性患者 特히 耐性患者에 對한 國家的인 더 많은 投資가 切實히 要望된다고 하겠다.

7. 二次藥에 대한 耐性

표 9에서 보는바와 같이 二次藥의 耐性은 표준 藥에 비해 매우 낮은것을 알 수 있으나 Thiacetazone은 例外로 42.7%로써 높다. 이것은 우리나라의 結核菌의 Thiacetazone에 對한 一次耐性이 높다는 報告 金²³⁾, 金¹⁸⁾와 비슷한 成績이며 기타 CM, RFP, KM, VM, EMB 等의 順序로 높으나 이것은 大體로 20%以內로써 이중에는 過去二次藥을 使用한 患者도 포함되어 있기 때문에 金等²³⁾의 成績보다는 多少 높게 나타나기는 했으나 아직 問題가 될 정도는 아닌듯 하다. 그러나 本研究院에 二次藥의 耐性檢査를 의뢰한 加群物에서 分離한 結핵菌의 二次藥에 對한 耐性은 參考로 그림 2~5에 나타냈다. 보는 바와 같이 몇가지 藥제를 제외하고는 매우 심각하게 높은 耐性率을 나타내고 있는 것은 注目할만하다. 結核化學療法의 最終 武器로 使用된다고 볼 수 있는 所謂 二次藥에까지 耐性化가 높아진다면 將次 結核退治는 展望이 好될 것을 감안하여 抗結核藥劑의 管理는 二次 藥을 包含해서 철저해야 하며 處方을 하는 立場에서도 藥제의 선택 併合 및 治療 期間 等を 充分히하여 二次藥에 對한 耐性化現象을 防止해야 할 것이다.

8. 參 考

本調査成績을 基準으로 하여 全國保健所登錄 結核患者의 實情에 맞추어 數字로 推算해 보면 다음과 같다.

1. 全國保健所 登錄患者 總數, 160000名
2. " 中 菌陽性患者 總數
 - ① 登錄當時, (48.7%) 77,920名
 - ② 現時點에서, (28.7%) 45,920名
3. 2年以上 長期登錄患者總數, (50%) 80,000名
4. 全上患者中 現在 菌陽性者, (38%) 30,400名
5. 全國保健所 登錄 菌陽性患者 中 1年以內 菌陰轉

- 이 가능한 患者數, (61.7%) 47,297名
6. 保健所 등록 菌陽性患者의 治療 失敗者
 - ① 총 양성환자에서 陰轉患者를 除한
 $77,920 \times 40\% = 31,168$ 名
 (여기에 1年以上 등록환자 즉 누적 양성 환자를 추가하여야 實數가 나옴)
 - ② 현 시점에서의 菌陽性患者의 83.2%가 1年以上
 때도 菌陰轉이 일어나지 않을 것을 치료 실패로
 보면, $45,920 \times 83.2\% = 38,250$ 名
 7. 保健所登錄 菌陽性患者中
 - ① 一劑 또는 그以上 藥에 耐性이 생긴환자(90%)
 70,128名
 - ② 二劑以上 藥에 耐性이 생긴 환자 55,946名
 - ③ 三劑에모두 " 29,375名
 8. 菌陽性患者中 年間死亡者數
 - ① 保健所登錄患者中, (9%) 7,012名
 - ② 全國菌陽性患者中, (9%) 22,222名
 9. 一次藥 治療 失敗 患者에 對하여 二次藥을 使用
 할 경우 所要豫算(保健所管理患者단)
 $100,000원 \times 38,205名 = 3,820,500,000원$
 (1年 치료藥代를 1人當 100,000원으로 豫算할 경우)

結 論

도시와 농촌의 4개보건소에 등록된 결핵환자의 등록 기간, 배균상태, 약제 내성상태 및 X線所見을 조사하고 1年後 菌陽性患者 全員에 對해 追究調査를 실시하여 排菌狀態, 藥劑耐性의 變動 및 X선상의 變化 等の 相關關係를 조사하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 全등록환자의 菌陽性率은 28.7%였다.
2. " 를 登錄期間別로 區分해보면,
 6個月以內 10.3%, 7~12個月 16.3%, 13~14個月 21.8% 그리고 2年以上이 50.1%로써 가장 많았다.
3. 2年以上 등록群의 菌陽性率은 38.0%였다.
4. 등록당시 菌陽性患者는 48.7%였고, 그群中 1年以內에 菌陰轉率은 62.3%였다.
5. 菌陽性患者로써 治療途中 1年間に 死亡한 患者는 9.1%였다.
6. 菌陰轉이 안되고 現在 陽性인 患者의 INH, PAS 및 SM에 대한 耐性率은 一劑 또는 그 以上에 耐性을 나타낸 患者는 90.6%였으며 이것은 全 등록환자의 24.1%에 해당된다.
7. 藥劑別耐性率은 INH가 87.3%로써 가장 높았고 SM 60.2, PAS 52.2%의 순이었다. 그리고 세가지 약제중 어느 한가지에라도 耐性을 나타낸 患者는 18.9

%, 二劑耐性은 34.1% 그리고 세가지에 모두 耐性이 생긴 患者는 37.7%였다

8. 藥劑濃度別로 耐性患者를 區分해 보면 高度耐性이 많으며 특히 INH에 있어서 高度耐性患者가 높았다.

9. 1年間の 耐性化의 變動을 보면 1年前에 감성균은 1年間 치료해도 陰轉되지 않은 患者의 菌은 1年後에 90.9%가 耐性化 되었고 一劑 및 二劑耐性은 各各 40% 및 45.2%가 增加되었다. 그러나 三劑耐性患者인 경우는 오히려 26.9%가 感性化 되었거나 耐性이 低下되었다.

10. X선 變化와 菌陰轉과의 關係를 보면 菌陰轉群의 63.2%는 無變化였고 31.6%는 好轉되었다. 陽性으로 남아있는 非菌陰轉群에서는 不變이 68.9% 惡化가 28.3%였는데 이런 점으로 보아 所見만으로 完治 判定을 하는 것은 매우 위험한 것임을 再三 銘心해야 할 것으로 史料된다.

11. 藥劑耐性患者의 菌陰轉率은 一劑耐性群에서 20.0%, 二劑耐群은 11.5% 三劑耐性群에서는 6.3%였다.

12. 所謂 二次 抗結核劑에 對한 耐性은 Thiacetazone 42.7%, CM 22.0%, KM 13.3%, EMB 9.3%, 1321(Th) 6.0%, CS 3.4%, VM 9.3%, 그리고 RFP 20%였다.

13. 2年 以上 長期 登錄結核患者를 分析해 보면 그中 58.5%는, 完治 退錄시켜야 할 患者였으며 등록치료해야 할 理由가 없는 患者들이었다.

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, 79:6631, 1959
3. Canetti, G. et al. *Mycobacteria: Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance*. Bull. Wold H. Org, 29:565, 1963
4. 大韓結核協會: 1971年度 年報
5. Lin H.T: Final report, *Regional office for the western Pacific W.H.O.* 1974,
6. 大韓結核協會·結核研究院: 長期登錄結核患者實態調査 報告(全國保健所 標本調査), 1972.
7. 金起鎬外 保健結核患者治療에 關한 評價報告, 結핵 및 호흡기 질환 Vol. 16, No3:45, 1959.
8. Allan, W.G.L. *Hong kong policy study for sensitiuity testing*, Bull. Int. Un. Tub. 47:3, 1972
9. Canetti, G. et al. *Advances in techniques*

- of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes.* Bull. Wld. Hlth. Org, 41:21, 1969
10. 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
 11. 大韓結核協會・結核研究院・第3次 장기 결핵역학 조사 결과 1970
 12. 保健社會部・大韓結核協會: 結核新患發生調査報告(1970—1971)
 13. Devadatta, S et al. *Attack rate of tuberculosis in a 5-year period among close family contacts of tuberculosis patients under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone* Bull. Wld. Hlth. Org, 42:337, 1970
 14. Middlebrook, G. & Dressler, S. H. Am. Rev. Tuberc, 70:1102. 8954
 15. Serman, A. S. Probl. Tuberc. 41, No.4. pp.3-6 (Abstracted in *Excerpta Med(Amst.)*. Sect.
- 결핵 및 호흡기질환 Vol. 21, No. 3. July 1974
- XV, 1964, 171254)
 16. 保健社會部・大韓結核協會: 제 2 차 결핵실태 조사 결과 보고. 1970
 17. 金成鎮, 韓國における結核菌の初回耐性に關する研究. KEKKAKU 46:165, 1971
 18. 金龍洛: 한국 결핵환자로부터 분리된 결핵균의 Thiacetazone感受性에 관한 연구, 결핵 및 호흡기질환. Vol.17, No.1:43, 1970.
 19. Lin H.T: *Report on evaluation of the SSCP Tuberculosis project in pusan Korea.* 1973.
 20. Nagpaul: Personal Communication. 1973.
 21. 李孝根外: 肺結核의 通院治療가 家族에게 미치는 結核被害, 결핵 및 호흡기질환 Vol.19 Jan. 1965.
 22. 金成鎮外: 1970年度 결핵 실태 조사에서 분리된 결핵균의 virulence에 관한 연구 결핵 및 호흡기 질환 Vol. 20 No. 2 1973.
 23. 金成鎮外: . 2 차 결핵 실태 조사에서 분리한 결핵균의 약제감수성에 관한 연구, 결핵 및 호흡기 질환 Vol.21.No.2. 1974