都市 結核患者의 過去治療 經歷別 藥劑耐性 狀態에 關한 研究

陳 炳 洵

서울大學校 保健大學院

A Study of Drug Resistance (Acquired and Primary) in Newly Registered
Infections Tuberculous Patient in Seoul City (June~December 1971)

Jin, Byoung-Won, M.D.

School of Public Health, Seoul National University

Among 1778 infectious patients in 9 health centers in Seoul Special City registered during the six-month period between July and December 1971, 273 were selected randomly for special bacteriological study in terms of drug resistance. The findings were:

1. Although no significant differences were observed between sexes, the age group from 20—49 years was 78.8% of the total. This is specially significant because this age group is most active socially and in terms of labor Production.

2. According to X-ray finding Moderately Advanced is the largest group with 56.8% followed by Far Advanced with 31.9%. Minimal X-rays contribute 11.3% of the total. In the case of cavities no significant statistical meaning between those with or those without was found.

3. For previous treatment 52.7% had received while 47.3% hadn't. This difference has no statistical meaning.

4. The number of patients with drug sensitivity to those with resistance was a 1:1 proportion. For patients having previous treatment the proportion of sensitive patients to resistant patients was 1:3, while for those without previous treatment the proportion of sensitive to resistant patients was 3:1.

5. Among infectious patients who had not received previous treatment 27.7% were found to be resistant to one or more drugs of the standard drug regimen at time of registration. This would seem to indicate a high rate of primary resistance. For infectious patients who had received previous treatment, 77.9% were found to be resistant to one or more drugs at time of registration. This would indicate acquired resistance is very high among people who treat themselves before coming to the health center.

內 容

I. 緒 論

II. 對象 및 方法

1. 對象選定
2. 調査內容 및 期間

3. 初回藥劑耐性 檢査

III. 結 果

1. 調査對象者의 特性
2. 過去治療經歷
3. 初回藥劑 耐性檢査 結果

IV. 考 按

V. 結 論

I. 結 論

우리나라는 1970年度 全國結核實態調査結果¹⁾에 依하면 傳染性 結核患者의 有病率이 0.74%라고 하는 높은 率을 나타내고 있다. 이와같은 結核實態 下에서 効果의인 結核管理를 爲하여는 能動的인 免疫人口을 增加시키고 傳染性 結核患者를 早期에 發見하여 이들을 可能限 短期間 內에 非傳染性으로 轉換시킴으로써 傳染源을 減少시키는데 努力하여야 함은 周知의 事實이다. 우리나라의 結核事業은 主로 保健所를 通하여 實施되고 있는바 結核管理 面에서 좋은 成果를 얻고 있으며 보다 効率의인 管理를 爲하여 傳染性인 患者의 實能을 把握하는 것이 바람직 하겠기에 著者는 서울市 內 9個 保健所에 登錄되는 患者를 對象으로 登錄當時의 過去治療經歷과 基本藥劑에 對한 耐性狀態를 觀察하고자 하였다.

II. 論調査對象 및 方法

1. 對象選定

1971年 7月부터 12月까지 6個月間에 걸쳐 서울 市內 9個 保健所에 登錄된 傳染性 肺結核者 1,778名中 無作爲 選定된 273名을 調査對象으로 하였다.

2. 調査內容 및 期間

選定된 對象者에 對한 調査內容은 다음과 같다.

- (1) 調査對象자의 特性(性別, 年令別 및 病類別)
- (2) 過去治療經歷 有無 狀態
- (3) 標準藥劑(Isonizid, PAS 및 Streptomycin)에 對한

初回藥劑 耐性 (Initial Drug Resistance) 狀態

이와같은 調査는 正確을 期하기 爲하여 著者와 結核 專問醫師 2名の 協助로 各各 3個 保健所를 分擔하여 直接 調査에 臨하였으며 細菌學的인 檢査는 結核研究院 中央檢査所의 協助로 溶痰塗抹 및 培養檢査와 藥劑 耐性檢査를 實施 하였으며 本研究를 위한 調査期間은 對象選定日로부터 12個月間으로 하였다.

3. 初回藥劑耐性檢査(Initial Drug Resistance Test)

選定된 調査 對象者에 對하여 治療前에 標準 藥劑(Isoniazid, PAS, Streptomycin)에 對한 耐性檢査를 實施하여 登錄當時의 藥劑에 對한 感受性 및 耐性狀態를 觀察하였으며 이 檢査方法은 英國의 Medical Research Council의 Standard Methode²⁾에 準하였으며 使用된 藥劑濃度는 다음과 같다.

藥 劑 名	藥劑合量濃度(μg/ml)		
Isoniazid	0.2,	1,	5,
P A S	1,	2,	4,
Streptomycin	10,	20,	40,

III. 結 果

1. 調査對象者の 特性

性別 및 年令別 分布 :

選定된 對象者 273名中 男子가 160名(58.0%), 女子는 113名(42.0%)으로서 (表1 參照) 保健所에 登錄되는 傳染性 患者中에는 男子가 女子보다 많았으며 ($P < 0.05$), 年令別로는 20~29歲 群이 89名(32.6%)으로서 가장 많고 다음은 30~39歲가 80名(29.3%), 40~49歲가 46名(16.9%), 19歲 未滿이 23名(8.4%), 60歲以上이 9名(3.3%)을 나타내어 傳染性 患者中에는 活動의 이며 生産性인 年令群이 大部分을 차지하고 있었다(表2 參照).

Table 1. Number of Patients by Sex

Total No. of Patients	Sex ★	
	Male	Female
273(100%)	160(58.0%)	113(42.0%)

★ $P < 0.05$

Table 2. Number of Patients by Age

Total No. of Patients	19 ↓	20—29	30—39	40—49	50—59	60 ↑
273(100%)	26 (9.5)	89 (32.6)	80 (29.3)	46 (16.9)	23 (8.4)	9 (3.3)

X-線上 病類別 分布 :

X-線上 病巢에 依한 病類別 分類는 現在 우리나라에서 使用되고 있는 美國式 分類法^{3), 4)}에 依하였으며 總 調査者中에는 中等症(Moderately Advanced : MA)이 115名(56.8%)으로서 가장 많았으며 다음은 重症(Far Advanced : FA)이 87名(31.9%), 輕症(Minimal : Min)이 31名(11.3%)의 順을 나타내었다. 한편 X-線上 病巢에 空洞을 갖고 있는 患者와 없는 患者는 各各164

Table 3. Number of Patients by Extent of Diseases

No. of Patients	Min.	M.A	F.A	Cavity★	
				+	-
273 (100.0%)	31 (11.3)	155 (56.8)	87 (31.9)	146 (53.5)	127 (46.5)

★ $P > 0.05$

名(53.5%)과 127名(46.5%)으로서 (表3 參照) 空洞有別로 患者數에 있어서는 差異가 없었다. ($P < 0.05$)

2. 過去治療經歷

傳染性 患者中 過去에 結核에 對한 治療을 받은 經

驗이 1個月 以上인 患者(追後 治療經歴 有로 表現함)는 129名(47.3%) 이었으며 過去에 治療經歴이 1個月 未滿이거나 전혀 없는 患者(追後 治療經歴 無로 表現함)

Table 4. Number of Patients by history of Previous Chemotherapy

Total No. of Patients	Previous Chemotherapy★	
	More Than 1 Mon.	Less Than 1 Mon.
273(100%)	129(47.3%)	144(52.7%)

★ P>0.05
 는 144名(52.7%)으로서 (表 4 參照) 治療 經歴 有無別 患者 分布에 있어서는 差異가 없었다. (P>0.05).

3. 初回藥劑 耐性檢査

調査對象者 273名中 初回耐性檢査를 實施한 患者數는 223名(81.7%)이었으며 이들中 治療經歴이 있는 患者와 없는 各各 104名과 119名으로서 (表 5 參照) 다음과 같은 結果를 얻었다.

Table 5. Number of Sensitivity Tist to Antimycobacterials (INH, PAS, SM)

Contents	No. of PTS	Previous Chemotherapy	
		More Than 1 M.	Less Than 1 M.
Total	273(100%)	129(100%)	144(100%)
Not Examined	50(18.3)	25(19.4)	25(17.4)
Examined	223(81.7)	104(80.6)	119(82.6)

Table 7. Results of the sensitivity test to antimycobacterials (INH, PAS & SM) in treated and no-treated patients previously

Contents		Total	Previous Chemotherapy	
			More than 1 month	Less than 1 month
No. examined		223(100%)	104(100%)	119(100%)
No. of resistant		114(51.5) 100.0%	81(77.9) 100.0%	33(27.7) 100.0%
One drug	Sub-total	57(25.6) 50.0	31(29.8) 38.3	26(21.8) 78.8
	I N H	48(21.5) 42.1	26(25.0) 32.1	22(18.5) 66.7
	P A S	4(1.8) 3.5	3(2.9) 3.7	1(0.8) 3.0
	S M	5(2.3) 4.4	2(1.9) 2.5	3(2.5) 9.
Two drug	Sub-total	30(13.5) 26.3	26(25.0) 32.0	4(3.4) 12.1
	INH+PAS	16(7.1) 14.0	14(13.5) 17.2	2(1.7) 6.0
	INH+SM	14(6.4) 12.3	12(11.5) 14.8	2(1.7) 6.1
	PAS+SM	0(0) 0	0(0) 0	0(0) 0
Three drug	INH+PAS+SM	27(12.1) 23.7	24(23.1) 29.7	3(2.5) 9.1

標準藥劑에 對한 感受性 및 耐性狀態 :
 初回藥劑耐性 檢査者 總 223名中 標準藥劑인 Isoniazid, PAS, Streptomycin의 全藥劑에 對하여 感受이 있는 患者는 109名(48.9%)이었으며 同藥劑中 한가지 또는 그以上の 藥劑에 對하여 耐性을 가지고 있는 患者는 114名(55.1%)으로서 (表 6 參照) 標準藥劑에 對하여 感受性이 있는 患者와 耐性이 없는 患者數에 있어서는 差異가 없었다. (★;P>0.05)

Table 6. Results of the Sensitivity Test

Contents	No. of PT. S★	Previous Chemotherapy	
		More Than 1 M.★★	Less Than 1 M.★★★
Examined	223(100%)	104(100%)	119(100%)
Sensitive	109(48.9)	23(21.1)	86(72.3)
Resistant	114(51.1)	81(77.9)	33(27.7)

★P>0.05, ★★P<0.01, ★★★P<0.01
 한편 治療經歴 有無別로 본다면 治療經歴이 있는 患者 144名 中에서 全藥劑에 對하여 感受性이 있는 患者는 23名(21.1%)이었고 한가지 또는 그 以上の 藥劑에 對하여 耐性을 가지고 있는 患者는 81名(77.9%)으로서 (表 6 參照) 感受性이 있는 患者가 耐性을 갖이고있는 患者보다 훨씬 적음을 볼수 있었다 (★★;P<0.01)
 이와는 反對로 治療經歴이 없는 患者 119名 中에서는 全藥劑에 對하여 感受性이 있는 患者는 86名(72.3%)이며 한가지 또는 그以上の 藥劑에 耐性을 갖인 患者가 33名(27.7%)으로서 治療經歴이 없는 患者群에서도 相當한 耐性患者가 있음을 볼수 있었다.

藥劑種類別 耐性狀態 :

初回藥劑耐性檢査에서 耐性を 가지고 있는 患者 114 名中 耐性藥劑數와 種類에 따라 耐性 狀態를 보면 標準藥劑中 한가지 種類的 藥劑에 對하여 耐性を 가지고 있는 患者數는 50名(50.0%)으로서 全體 耐性患者의半을 차지하고 있었으며, 標準藥劑中 두가지 種類的 藥劑에 對하여 耐性を 가지고 있는 患者數는 30名(26.3%)으로서 全體 耐性患者의 約 1/4, 或은 한가지 種類的 藥劑에 對하여 耐性を 가지고 있는 患者의 約 1/2 程度 임을 볼수 있었다.

한편 標準藥劑인 全藥劑에 對하여 耐性を 가지고 있는 患者數는 27名(23.7%)으로서 두가지 種類的 藥劑에 耐性を 가지고 있는 耐性患者數와 類似 하였다.

한편 한가지 種類的 藥劑에 耐性を 가지고 있는 患者中에는 大部分의 患者가 INH에 對한 耐性患者 임을 볼수 있었으며 두가지 種類的 藥劑에 對하여 耐성을 가지고 있는 患者中에서는 INH와 PAS에 同時耐性を 가진 患者가 16名(14.0%), INH와 SM에 同時耐성을 가진 患者가 14名(12.3%)으로서 兩群의 耐性狀態는 類似하였으나 INH를 除外한 PAS와 SM 同時에 耐성을 가진 耐患는 볼수 없었다.

治療經歷 有無別 藥劑種類에 따른 耐性狀態 :

藥劑에 耐성을 가진 患者中 治療經歷이 있는 患者 81 名 中에서는 한가지 種類的 藥劑에 耐성을 가진 患者數는, 31名(38.3%)이었으며 두가지 種類的 藥劑에 對하여 耐성을 가진 患者數는 26名(32.0%), 全藥劑에對

하여 耐성을 가진 患者數는 24名(29.7%)으로서 耐性 藥劑數에 따라서 耐性藥劑狀態에는 差異가 없었다.

治療經歷이 없는 患者中 耐성을 갖고 있는 患者 33 名中에서는 治療經歷이 있는 患者群에서 와는 달리 한가지 種類的 藥劑에 耐성을 가진 患者가 26名(78.8%)으로서 大部分을 차지하고 있었으며 두가지 및 세가지 種類的 藥劑에 對하여 耐성을 가지고 있는 患者는 各各 4名(12.1%)와 3名(9.1%)으로서 耐性患者의 少數에 지나지 않았다(表 7 參照) .

Ⅵ. 考 按

保健所에 登錄된 傳染性 結核患者의 年令別 分布는 20~49歲가 全體 患者의 78.8%를 차지하고 있음으로서 大部分의 患者가 社會的으로 가장 活動的이며. 生産性인 年令群임을 볼수 있었다.

1970年度 第二次 全國結核實態調查 結果¹⁾에서 보면 都市地域에 있어서 20~40 歲의 年令群의 傳染性 結核患者의 數가 都市 地域의 全體 傳染性 患者의 55%를 차지하고 있음을 考慮하여 볼때 都市에 있어서 傳染性 患者가 保健所를 利用하는데 있어서도 活動的인 年令群이 主로 차지하고 있음을 볼 수 있으며 이와같은 現象을 結核管理面에서나 疫學的인 面에서 보더라도 바람직한 일이라 할수 있다.

一次耐性(Primary Drug Resistance)狀態 :

過去에 結核에 對하여 治療經歷이 없는 患者中에서 標準藥劑에 對하여 藥劑耐성을 가지고 있는 狀態는 27

Table 8. Primary Resistance in each Countries.

	Authors	Years of survey	No. of cases	Primary resistance %
Australia	Howells	1969	1,150	3.8
Great-Britain	Miller and others	1963	896	4.1
Canada	Armstrong-personal communication	1967~68	1,000	4.4
U.S.A	Public health survice	1961~62	2,400	4.0
	Hobby and others	1962~63	1,204	7.0
Japan	Tuberculosis research commitee	1966	1,320	8.5
France	Canetti and others	1967~70	6,495	9.7
Finland	Seiroos	1960~63	723	10.2
Italy	Nitti		341	13.2
Kenya	East african/british M.R.C.	1954	632	14.7
Algeria	Larbaoul	1967~70	1,071	14.8
Hong-Kong	Hong-Kong bribish/M.R.C.	1962	302	20.0
India	Indian council Med. Res.	1965~67	851	22.0
Tniwan	TB control centre	1967	—	39.3
Korea	S. C. Kim	1962~68	1,391	23.7
	B. W. Jin	1971	223	27.7

7%를 나타내어 他國에서 報告된 一次藥劑 耐性率에 比하여 높은 耐性率을 볼 수 있었으며(表 8 參照)金氏⁵⁾가 1962~1968년까지 7年間の 一次藥劑에 對한 平均耐性率 23.7%보다 多少 높은 耐性狀態를 나타내고 있다. 이와같이 他國에 比하여 높은 耐性率을 나타내고 있는 理由는 傳染性 結核患者의 不規則인 治療로 因한 治療實敗者의 增加와 核結藥劑의 濫用에 있으며 特別히 우리나라는 1965年後 數年間 INH 單獨療法에 依한 患者管理의 政策의 過誤等에 因한 것으로 볼 수 있다

Fig. 1 : Incidence of Primary Resistance (1962~71)

一次藥劑耐性の 趨勢에 關하여 觀察하여 보면 金氏⁵⁾의 1962年에서 1968年까지의 調査한 結果를 本調査 結果와 連關하여 보면 1962年の 14.7%에서 1965年の 27.3%로 漸次로 増加傾向을 나타내다가 그後 부터는 大體의 安定된 趨勢를 보여주고 있다. 이와같은 現象의 報告는 日本結核療法 協議會의 報告⁶⁾와 丈里氏⁷⁾가 1958年에서 1967年까지 10年間の 報告에서도 指通된 바 있으며 美國의 Hobby⁸⁾와 英國의 Fox¹⁰⁾, Marks¹¹⁾ 및 Miller等¹²⁾의 研究 結果에서도 報告된 바 있다. 特別히 臺灣省에서의 報告¹³⁾는 1962年の 18.1%에서 1967年の 39.3%로의 急激한 上昇을 보여준 報告를 한바도 있다. 한편 이와는 反對로 獨逸의 Meissner¹⁴⁾에 依하던 20歲 以下の 靑少年에서 INH에 對한 1次耐性 頻度가 1953년에 6%이었던 것이 1955年과 1959年 사이에 2~3%로 오히려 減少된 耐性率을 나타 내다가 그後 부터는 安定된 狀態를 維持 하였다고 報告한 바 있다. 以上과 같이 1次耐性에 關한 調査結果는 國家에 따라 또 한 調査者에 따라 年次의 差異가 있을 수 있다.

獲得耐性(Acquired Resistance) 狀態 :

過去에 結核에 對한 治療를 받은 經驗이 있는 患者中에서 藥劑에 對한 耐性을 갖고 있는 患者는 本調査에서 77.9%로 나타났으며 이는 金¹⁵⁾等이 1970年度 全國을 對象으로 調査한 結果인 70%와 一致한 耐性率을 나타내었으며 美國의 British Tuberculosis Associa-

tion의 Research Council¹⁶⁾에서의 獲得耐性率 81.7%보다 낮은 率이긴 하지만 이와의 實際의 比較를 할 때는 疫學的인 問題 即有病率等을 考慮해 넣는다면 이는 質의 差異로 다르다.

V. 結 論

서울市內 9個 保健所에서 1971年 7月~9月까지 6個月間에 登錄된 傳染性 肺結核 患者 1,778名中 無作爲로 選定된 273名을 對象으로 하여 過去治療經歴別로, 標準藥劑에 對한 耐性狀態에 關하여 觀察하였다.

1. 選定된 對象者中 男女別 患者分布에는 差異가 없었으며, 年令別로는 20~49歲가 48.8%으로서 가장 活動的이며 生産性인 年令群이 大部分을 차지하고 있었다.

2. 傳染性 患者中 X-線上 病類別 分布는 中等症(56.8%)이 가장 많았으며 다음이 重症(31.9%), 輕症(11.3%)의 順을 나타내었다. 한편 傳染性 患者中에 X-線上에 空洞 有無別로는 差異가 없었다.

3. 標準藥劑에 對한 治療經歴 有無別 分布는 各各 47.3%와 52.7%으로서 兩群의 差異는 없었다.

4. 標準藥劑에 對한 耐性狀態는 全藥劑에 感受性이 있는 患者와 한가지 또는 以上の 藥劑에 耐性을 가지고 있는 患者와의 比는 "1:1"이었으며 治療經歴 有無別로는 治療經歴이 있는 患者數에서 感受性인 患者와 耐性을 가진 患者와의 比는 "1:3"이었고 이와 反對로 治療經歴이 없는 患者數에서는 그 比가 "3:1"이었다.

5. 傳染性 患者中 標準藥劑에 對한 一次耐性(Primary Drug Resistance) 狀態는 27.7%이었고 獲得耐性(Acquired Drug Resistance) 狀態는 77.9%이었다.

(본 연구를 위해서 지도 및 협조하여 주신 변해원, 김성진, 김정근, 선생님과 오상백, 송병정, 한지영, 선생님께 감사드립니다.)

參 考 文 獻

- 1) 第2次 全國結核實態調査報告 結核研究院, 保健社會部, 1970.
- 2) G. Canetti : *Mycobacteria, Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance.* Bull. Wld. Hel. Org. 29 : 565, 1963.
- 3) 결핵, 대한결핵학회 및 대한결핵협회 1974.
- 4) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis, National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, 1969.
- 5) 金義鎮 : 韓國じちけ 結核菌の 初回 耐性に關ち研

- 究, 結核, 1967(4A), 103~153.
- 6) 日本結核療法協議會: 1967年 研究過程(4A), 入院時藥劑耐性に 關する研究報告書,
- 7) 丈里敏雄他: 結核 43: 365, 昭 43.
- 8) Hobby, G.L.: *Am. Rev. Res. Dis.*, 86: 839, 1960.
- 9) Hobby, G.L.: *Am. Rev. Res. Dis.*, 94: 703, 1966.
- 10) Fox, W. et al.: *Tubercle*, 38: 71, 1957.
- 11) Marks: *Tubercle*, 42: 308, 1957.
- 12) Miller, W. Fox, Leoford, Mitchson: *Tubercle*, 47: 1966.
- 13) 臺灣省: 1967年 結核實驗調查.
- 14) Meissner, G.: *Z. Inn. Med.*, 41: 389, 1960.
- 15) 金成鎮, 金尙材, 宋達鎬, 李圭正, 邊海元: 결핵및 호흡기 질환, 20~2: 5: 18, 1973.
- 16) The Research Committee of the British Tuberculosis Association; *The Journal of the British Tuberculosis Association*. 44~1: 1963.
-