各種 二次抗結核藥劑에 對한 藥劑耐性の 基準

洪永杓 · 宋浩星

乙支病院內科

The Criteria of Drug Resistance to Secondary Antituberculosis Drugs.

Young Pyo Hong and Ho Sung Song.

Eul Ji Hospital,

A retrospective investigation was made to set criteria of drug resistance to so-called secondary antituberculosis drugs, namely, rifampicin, ethambutol, ethionamide, prothionamide, cycloserine and kanamycin. Youman's liquid medium was used for sensitivity testing. The strains were divided into four groups: wild strains; pretreatment strains to each examining drug; probably sensitive strains (the last strains from the patients who have attained negative conversion subsequently); and probably resistant strains (the strains from the patients who have failed to more than six months of chemotherapy). The numbers of strains tested were as followings: 406 strains for rifampicin; 798 strains for ethambutol; 786 strains for ethionamide; 576 strains for prothionamide; 1,182 strains for cycloserine; 431 strains for kanamycin respectively. The distributions of inhibitory concentrations of each drug were compared. Attempts were made to classify resistance according to the peak value of difference between the cumulative distribution of inhibitory concentrations, and as far as possible, to include smallest number of wild, pretreatment or probably sensitive strains and the greatest number of probably resistant cultures as resistant. The result showed that the growth on following concentrations could be classified as resistant: rifampicin 0.4 mcg/ml.; ethambutol 3.0mcg/ml.; ethionamide 3.2mcg/ml.; prothionamide 0.3 mcg/ml.; cycloserine 10 mcg/ml.; and kanamycin 0.8 mcg/ml. respectively,

I. 緒 論

最近의 香港팀의 報告(1972, 1974)에 依하던 肺結核 初治療開始前의 通常의인 耐性檢査施行은 治療藥劑를 決定하는데 別 도움이 되지못한다는 結論을 얻었다고 한다. 따라서 모든 初治療患者에 對해서 耐性檢査를 施行한다는 것은 不必要할것으로 보이나 學究的目的, 疫學調査用 및 廣範圍한 結核化學治療方針을 決定하는데는 要緊한 基礎資料가 된다고 하며 그外에도 患者個個人의 治療에 있어서도 特殊한 경우에는 選擇의으로 施行하여야 할것이다.

抗結核藥劑에 對한 耐性檢査는 그 方法이 簡單하지 않으며 또한 各檢査室 또는 研究所마다 檢査方法이 다르기도 하거니와 培地, 接種菌量, 容器의 크기等 많은 條件에 依해서 檢査結果는 큰 影響을 받으므로 藥劑耐性的의 基準을 一律의으로 設定하기는 어려운 것이다. 特히 二次藥의 경우에는 藥의 常用量과 中毒量과의 幅이 좁고 또한 처음의 感受性이 若干만 低下하여도 治療에 失敗하기 쉬우므로 더욱이 藥劑耐性的의 基準設定이 어려운 것이다.

그런데 이러한 藥劑耐性的의 基準을 定하는 方法으로 1966年 London의 Lefford 및 Mitchison 그리고 1968年 Riddell et al. 이 簡單한 統計處理方法을 考案하여 紹介

한바 있고 그後 世界保健機構의 專門家들이 모여서 만든 報告書(Canetti et al, 1969)에서는 같은 統計方法으로 各檢査室 또는 研究所의 耐性檢査結果를 서로 比較하는 方法으로도 쓰일수 있다고 하였다.

그 方法은 各藥劑濃度에 對한 結核菌의 反應分布率(population study)과 累積分布率(cumulative distribution method)에 依해서 鑑別하는 方法이다. 첫째 化學治療를 全혀 받지 않은患者로부터 分離된 野生菌株(wild strain), 둘째 感受성이 있는것으로 생각되는 菌株(probably sensitive strain) 그리고 셋째로 耐성이 생겼다고 생각되는 菌株(probably resistant strain)들의 最低發育阻止濃度를 測定해서 그 度數分布에 의한 累積分布를 내고 그 分布率間의 差異를 보는것인데 感受性推定菌을 가장 적게 包含하고 耐性推定菌을 가장 많이 包含하는 濃度, 耐性倍率(resistance ratio) 또는 一定藥劑濃度에서의 比率(proportion)을 耐性の 基準으로 定하는 方法이다.

II. 檢査菌株 및 調査 方法

檢査菌株은 다음의 基準에 依해서 四群으로 分類하였다.

第一群 野生菌株(wild strain): 抗結核治療를 全혀 받지 않았거나 治療期日이 3週未滿인 肺結核患者로부터 分離된 菌株이다.

第二群 該當藥劑治療前菌株(pretreatment strain to the examining drug): 다른 抗結核劑는 使用한일이 있으나 檢査該當藥品은 使用하지 않은 患者로부터 分離된 菌株인데 이것은 他藥劑使用에 依한 交叉耐性菌을 包含할 可能性이 있는 것이다.

第三群 感受性推定菌株(probably sensitive strains): 檢査該當藥劑를 包含하는 併合治療에 依해서 咯痰內 結核菌이 陰轉된 患者로부터 分離된 菌株로서 陰轉되기 直前の 培養陽性菌으로 檢査한 것이다. 즉 治療에 成功한 患者로부터 마지막으로 分離된 菌株이다.

第四群 耐性推定菌株(probably resistant strains): 檢査該當藥品을 使用하였으나 治療에 失敗한 患者로부터 分離된 菌株로서 治療開始後 6個月以上 經過한後의 菌으로 檢査한 것이다.

이것은 事後調査(retrospective investigation)에 依해서 얻어진 成績이다. 各菌株을 前述한 四群으로 分類하고 最低發育阻止濃度別로 分布比率를 내서 各群의 比率를 보았고 感受性推定菌(PS)과 耐性推定菌(PR)의 累積分布率間의 差가 가장 많은 (peak value of difference) 濃度 또는 그것에 準하는 濃度를 藥劑耐性の 基

準으로 定하는 方法을 使用하였다.

藥劑別 延調査菌株數는 4,384株에 達하며 藥劑別로 보면 rifampicin 406株, ethambutol 798株, ethionamide 786株, prothionamide 576株, cycloserine 1,182株, kanamycin 431株, capreomycin 141株, viomycin 64株이었다. 그 內容은 表 1과 같다. capreomycin 및 viomycin은 感受性推定菌과 耐性推定菌의 數가 極少數이므로 耐性の 基準을 定할수가 없었다.

表 1. 藥劑別檢査菌株數

藥 劑	檢 査 菌株數	野 生 菌 株	治 療 前 菌 株	感 受 性 推 定 菌 株	耐 性 推 定 菌 株
Rifampicin	406	113	237	44	12
Ethambutol	798	188	321	237	52
Ethionamide	786	158	384	184	60
Prothionamide	576	162	227	147	40
Cycloserine	1,182	302	661	167	52
Kanamycin	431	88	281	45	17
Capreomycin	141	28	99	8	6
Viomycin	64	15	46		3
合 計	4,384				

III. 耐性檢査方法

菌液만드는 方法과 菌增殖判定은 宋氏方法(1958, 1966)을 使用하였다. 即 Löwenstein-Jensen media에 5集落以上 增殖한 結核菌을 3mm直徑의 loop로 one-loopful 떠서 Youman's media 3ml가 들어있는 試驗管에 넣고 유리棒으로 攪고루 간다. 이렇게 해서 얻은 菌液은 個個로 分離된 菌과 混쳐져있는 작은 菌塊들이 섞여있게 된다. 이 菌液을 1分間 1,500回轉의 速度로 15分間 遠沈하면 菌塊들은 가라앉고 個個로 均等히 分離된 菌液2.5ml를 얻게되는데 此를 한視野에 60個가량의 分離된 菌을 內包하게된다. 이 菌液 0.1ml를 耐性檢査用 Youman's media 2.5ml에 接種하고 培養第4日에 鏡檢해서 serpentine growth가 있는것을 陽性으로 判讀하며 다시 培養第10日에 混濁度를 肉眼的으로 判讀한다.

耐性檢査用培地는 다음과 같이 만들었다. Ethambutol, cycloserine, ethionamide, kanamycin, capreomycin 및 viomycin은 蒸溜水에, prothionamide는 alcohol에 그리고 rifampicin은 dimethyl formamide에 各 溶解하였다. 注射劑인 kanamycin, capreomycin 및 viomycin은 稀釋液을 그대로 培地에 넣어서 各濃度別로 다시 稀釋하였으나 그외의 藥들은 全部 Zeiss filter로 消毒한後에 培地에 넣어서 各濃度別로 稀釋하였다. 各藥劑의 濃度는 다음과 같다.

Rifampicin: 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 mcg/ml.
 Ethambutol: 1.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 mcg/ml.
 Ethionamide: 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4 mcg/ml.
 Prothionamide: 0.1, 0.2, 0.3, 0.6 mcg/ml.
 Cycloserine: 5, 10, 15, 20 mcg/ml.
 Kanamycin: 0.4, 0.8, 1.2 mcg/ml.
 Capreomycin: 2, 4, 6 mcg/ml.
 Viomycin: 2, 4, 6 mcg/ml.

Ⅳ. 成 績

検査成績은 表 2 와 같다.

Rifampicin: 野生菌株群, rifampicin治療前菌株群 및 感受性推定菌株群이 모두 0.4mcg/ml에서 増殖이 阻止 되었으며 이들菌株群의 分布率間에는 統計的으로 有意한 差異는 없었다($P>0.8$, $0.5>P>0.3$). 그리고 治療失敗患者로 부터 分離한 菌株는 모두 0.4mcg/ml에서 増殖하였다. 標準菌株와의 耐性倍率은 "6"이었다.

Ethambutol: 野生菌株群과 ethambutol治療前菌株群의 分布率間에는 統計的으로 有意한 差異가 없었으나($P>0.5$) ethambutol治療前菌株群과 感受性推定菌株群의 分布率間에는 有意한 差異($0.02>P>0.01$)가 있었다. 그리고 感受性推定菌株群과 耐性推定菌株群間에는 顯著한 差異($P<0.001$)가 있었다. 感受性推定菌株群과 耐性推定菌株群의 累積%間의 差의 計算은 表로 볼때 上方으로 累積한%(最低發育阻止濃度가 낮은 쪽으로)를 가지고 施行하였다(以下 各藥劑 모두 같은 方式으로 計算하였다). 最高差는 3mcg/ml(+), 4.5mcg/ml(-)의 82.9이었다. 이것을 耐性的 基準으로 定한다면 野生菌株는 100%, ethambutol治療前菌株群의 98.1% 및 感受性推定菌株群의 98.3%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株群의 84.6%를 耐性으로 判定할 수 있다. 標準菌株와의 耐性倍率은 "4.5"가 된다.

Ethionamide: 野生菌株群과 ethionamide治療前菌株群의 分布率間에는 統計上 有意한 差異($0.05>P>0.02$)가 있었고 ethionamide治療前菌株群의 3.2mcg/ml(+)²¹例中 2例는 過去에 thioacetazone을 使用하였다는 既往歴이 있었다. Ethionamide治療前菌株群과 感受性推定菌株群間에는 有意한 差異가 없었으며($0.8>P>0.7$) 感受性推定菌株群과 耐性推定菌株群間에는 顯著한 差異($P<0.001$)가 있었다. 累積%의 最高差는 1.6mcg/ml(+), 3.2mcg/ml(-)의 82.1로서 이 濃度를 耐性的 基準으로 定한다면 野生菌株群의 95.5%, eth-

ionamide治療前菌株群의 87.2%, 感受性推定菌株群의 82.1%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株는 100%를 耐性이 있는 것으로 判定할 수 있다. 그러나 濃度를 한段階 더 올려서 3.2mcg/ml(+), 6.4 mcg/ml(-)의 濃度로 定하면 野生菌株群의 98.7%, ethionamide治療前菌株群의 94.5% 그리고 感受性推定菌株의 95.1%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株의 76.7%를 耐性으로 判定할 수 있다. 後者를 耐性的 基準으로 定한다면 標準菌株와의 耐性倍率은 "8"이 되고 前者로 定하면 耐性倍率은 "4"가 된다.

Prothionamide: 野生菌株群과 prothionamide治療前菌株群의 分布率間에는 顯著한 差異($P<0.001$)가 있었고 prothionamide治療前菌株群과 感受性推定菌株群間에는 有意한 差異가 없었으며($0.3>P>0.2$) 感受性推定菌株群과 耐性推定菌株群間에는 顯著한 差異($P<0.001$)가 있었다. 累積%의 最高差는 0.2mcg/ml(+), 0.3mcg/ml(-)의 82.6인데 이 濃度를 耐性的 基準으로 定하면 野生菌株群의 95.5%, prothionamide治療前菌株群의 78.4%, 感受性推定菌株群의 81.6%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株群은 100% 耐性으로 判定할 수 있다. 이 濃度를 한段階 올려서 0.3mcg/ml(+), 0.6mcg/ml(-)를 耐性的 基準으로 定하면 野生菌株群의 96.3%, prothionamide治療前菌株群의 85.9%, 感受性推定菌株群의 91.1%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株群의 87.5%를 耐性이 있는 것으로 判定할 수 있다. 前者를 耐性的 基準으로 하면 標準菌株와의 耐性倍率은 "3"이 되고 後者를 基準으로 하면 "6"이 된다.

Cycloserine: 野生菌株群과 cycloserine治療前菌株群의 分布率間에는 有意한 差異가 없었으나($0.2>P>0.1$) cycloserine治療前菌株群과 感受性推定菌株群間에는 有意한 差異($0.05>P>0.02$)가 있었고 感受性推定菌株群과 耐性推定菌株群間에는 顯著한 差異($P<0.001$)가 있었다. 累積%의 最高差는 10mcg/ml(+), 15mcg/ml(-)의 50.6으로서 이 濃度를 耐性的 基準으로 定하면 野生菌株群의 99.0%, cycloserine治療前菌株群의 97.3%, 感受性推定菌株群의 92.8%를 感受性이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株群의 57.8%를 耐性으로 判定할 수가 있다. 標準菌株와의 耐性倍率은 "3"이 된다.

Kanamycin: 野生菌株群과 kanamycin治療前菌株群의 分布率間에는 有意한 差異가 없었고($0.1>P>0.05$) kanamycin治療前菌株群과 感受性推定菌株群間에도 有意한 差異가 없었다($0.7>P>0.5$). 感受性推定菌株群

表 2.

藥 劑 耐 性 檢 查 成 績

藥劑 最低發育阻止濃度 (mcg/ml)	野生菌株		該富藥劑治療前菌株		感受性推定菌株(PS)			耐性推定株(PR)			PR-PS
	菌株數(%)	累積% ↓	菌株數(%)	累積% ↓	菌株數(%)	↓	累積% ↑	菌株數(%)	↓	累積% ↑	
Rifampicin (H37Rv:0.1)											
0.1(-)	14(12.4)	12.4	31(13.1)	13.1	7(15.9)	15.9	100.				
0.1(+)	89(78.8)	91.2	181(76.4)	89.5	30(68.2)	84.1	84.1				15.9
0.2(-)	10(8.8)	100.	25(10.5)	100.	7(15.9)	100.	15.9				84.1
0.2(+)								10(83.3)	83.3	100.	100
0.4(-)								2(16.7)	100.	16.7	16.7
0.4(+)											
0.6(-)											
0.6(+)											
(406株)	113		237		44			12			
Ethambutol (H37Rv:15)											
1.0(-)	5(2.7)	2.7	12(3.7)	3.7	1(0.4)	0.4	100.				
1.0(+)	126(67.0)	69.7	196(61.1)	64.8	132(55.7)	56.1	99.6	1(1.9)	1.9	100.	0.4
1.5(-)	57(30.3)	100.	107(33.3)	98.1	100(42.2)	98.3	43.9	7(13.5)	15.4	98.4	54.5
1.5(+)											
3.0(-)			5(1.6)	99.7	4(1.7)	100.	1.7	22(42.3)	57.7	84.6	82.9
3.0(+)			1(0.3)	100.				20(38.5)	96.2	42.3	42.3
4.5(-)								2(3.8)	100.	3.8	3.8
4.5(+)											
6.0(-)											
6.0(+)											
(798株)	188		321		237			52			
Ethionamide (H37Rv:0.8)											
0.4(-)	6(3.8)	3.8	12(3.1)	3.1							
0.4(+)	56(35.4)	39.4	114(29.7)	32.8	40(21.7)	21.7	100.				
0.8(-)	89(56.3)	95.5	209(54.4)	87.2	111(60.4)	82.1	78.3				
0.8(+)	5(3.2)	98.7	28(7.3)	94.5	24(13.0)	95.1	17.9	14(23.3)	23.3	100.	21.7
1.6(-)	2(1.3)	100.	21(5.5)	100.	8(4.4)	99.5	4.9	35(58.3)	81.6	76.7	82.1
1.6(+)					1(0.5)	100.	0.5	11(18.4)	100.	18.4	71.8
3.2(-)											
3.2(+)											
6.4(-)											
6.4(+)											
(786株)	158		384		184			60			
Prothionamide (H37Rv:0.1)											
0.1(-)	96(59.3)	59.3	98(43.2)	43.2	60(40.8)	40.8	100.				
0.1(+)	57(35.2)	94.5	80(35.2)	78.4	60(40.8)	81.6	59.2				
0.2(-)	3(1.8)	96.3	17(7.5)	85.9	14(9.5)	91.1	18.4	5(12.5)	12.5	100.	40.8
0.2(+)	6(3.7)	100.	32(14.1)	100.	13(8.9)	100.	8.9	33(82.5)	95.0	87.5	82.6
0.3(-)								2(5.0)	100.	5.0	78.6
0.3(+)											
0.6(-)											
0.6(+)											
(576株)	162		227		147			40			
Cycloserine (H37Rv:5)											
5(-)	64(21.1)	21.1	108(16.3)	16.3	24(14.4)	14.4	100.				
5(+)	235(77.8)	99.0	535(81.0)	97.3	131(78.4)	92.8	85.6	22(42.3)	42.3	100.	14.4
10(-)	2(0.7)	99.7	14(2.1)	99.4	9(5.4)	98.2	7.2	19(36.6)	78.9	57.8	50.6
10(+)	1(0.3)	100.	4(0.6)	100.	3(1.8)	100.	1.8	11(21.1)	100.	21.1	19.3
15(-)											
15(+)											
(1,182株)	302		661		167			52			
Kanamycin (H37Rv:0.4)											
0.4(-)	54(61.4)	61.4	208(74.0)	74.0	31(68.9)	68.9	100.	1(5.9)	5.9	100.	
0.4(+)	34(38.6)	100.	70(24.9)	98.9	14(31.1)	100.	31.1	5(29.4)	35.3	94.1	63.0
0.8(-)			3(1.1)	100.				6(35.4)	70.6	64.7	64.7
0.8(+)								5(29.4)	100.	29.4	29.4
1.2(-)											
1.2(+)											
(431株)	88		281		45			17			
Capreomycin (H37Rv:2)											
2(-)	11(39.3)	39.3	73(73.7)	73.7	5			1			
2(+)	17(60.7)	100	24(24.3)	98.0	3			3			
4(-)			1(1.0)	99.0				2			
4(+)			1(1.0)	100.							
6(-)											
6(+)											
(141株)	28		99		8			6			
Viomycin (H37Rv:2)											
2(-)	2(13.3)	13.3	6(13.0)	13.0							
2(+)	9(60.6)	73.3	34(74.0)	87.0				2			
4(-)	4(26.7)	100.	6(13.0)	100.				1			
4(+)											
(64株)	15		46					3			

과 耐性推定菌株群間에는 顯著한 差異($P < 0.001$)가 있었다. 累積%의 最高差는 0.8mcg/ml(+), 1.2mcg/ml(-)의 64.7인데 이 濃度를 耐性の 基準으로 定하면 野生菌株群은 100%, kanamycin治療前菌株群은 98.9%, 感受性推定菌株群은 100%가 感受성이 있는 것으로 判定할 수 있고 耐性推定菌株群의 64.7%를 耐性으로 判定할 수 있다. 標準菌株와의 耐性倍率は “3”이 된다.

Capreomycin: 調査菌株數가 적어서 成績을 낼 수가 없고 全野生菌株群과 kanamycin 治療前菌株群의 98%가 0.4mcg/ml에서 増殖이 阻止되었다.

Viomycin: 調査菌株數가 너무 적었고 대략의 分布率을 짐작케할 뿐이다.

V. 考 按

Mitchison(1962)은 細菌學的인 面에서 抗結核藥劑耐性を 다음과 같이 定義하였다. 即 “菌株의 感受성이 充分한 程度로 減少하여 結核藥과 全히 接觸한 일이 없는 人型野生菌株의 標準과는 確實히 區別되는 것을 耐性이라고 定義한다”라고 하여 現在까지 널리 引用되고 있다. 그러나 이러한 細菌學的인 定義에 依한 藥劑耐性和 臨床經過와는 반드시 一致하는 것은 아니어서 檢査上의 藥劑耐性の 基準을 定하기는 어려운 것이었다. 그런데 前述한바와 같이 Lefford 및 Mitchison(1966)에 依한 分布率의 計算, Riddell et al(1968)에 依한 累積%의 最高差에 依한 耐性基準의 設定方法이 導入된 後에는 比較的 論理的으로 區別할 수 있게되었다. 그들이 使用한 方法은 純粹한 野生菌株과 純粹한 耐性菌株만을 檢査할 必要는 없고 各標本中の 耐性菌의 分布率이 充分히 다르기만하면 된다는 것이다. 왜냐하면 感受性菌株에서도 感受성에 程度의 差異가 있고 또한 感受性으로부터 耐性으로의 移行이 漸進的으로 連續된 一連의 變化이므로 感受性培養과 耐性培養의 境界가 不分明하며 檢査手技 및 方法에 따르기 마련인 變動도 添加되기 때문이라는 것이다. 이와같은 理由로해서 分類錯誤는 있게 마련이므로 耐性基準의 最終的인 決定은 感受性菌을 耐性菌으로 잘못 分類하는 것을 最少로 줄이고 境界耐性菌株를 感受性菌으로 잘못 分類하는 것은 어느程度 許容할 수 있도록 하는 것이다. (Canetti et al. 1969).

本調査는 臨床的經過에 依해서 分類한 것으로서 治療에 成功한 患者로부터 마지막으로 分離된 菌株(感受性推定菌株)와 六個月以上 化學治療를 施行하였는데도 菌陰轉이 되지 않은 治療失敗患者로부터 分離한 菌株를 分類한 것이다. 따라서 感受性推定菌株中에는 Mitchison

의 Transitional Resistance(1965)가 包含될 수 있고 또한 耐性推定菌株中에는 McDermott의 Persisters(1958)가 包含될 수 있겠고 그 外에 耐性이 늦게 發展하는 藥劑들은 充分히 耐性이 생기기 前의 菌株로 檢査한 例가 內包되었을 것이다. 檢査該當藥劑治療前菌株에는 交叉耐性이 包含될 可能性이 있다는 것은 前述한바 있다.

標準菌株인 H37Rv의 最低阻止濃度와 野生菌株의 最低阻止濃度の 最頻値에 差異가 있는 것은 rifampicin, ethionamide, 및 cycloserine이었다. 따라서 이들 藥劑의 耐性倍率は 그 基本을 標準菌株를 가지고 하느냐 또는 野生菌株의 最頻値를 가지고 하느냐에 따라 달라진다. 近來 野生菌株와의 比較로서 耐性倍率을 定하는 傾向이 있으므로 耐性倍率을 表示할 때는 比較되는 菌株에 對해서 明示해야 옳을 것이다. 여기서는 便宜上 標準菌株와의 耐性倍率을 表示하였다.

Rifampicin은 治療失敗患者로부터 分離된 菌은 全部 0.4mcg/ml.以上에서 増殖하였고 野生菌株, rifampicin 治療前菌株 및 感受性推定菌株는 모두 0.4mcg/ml.未滿에서 増殖이 阻止되었다. 이와같이 區別이 明確한 것은 rifampicin뿐이었다. 따라서 0.4mcg/ml.에서의 増殖을 耐性の 基準으로 定할 수 있다. 耐性發生時期는 가장 빨랐던 例는 4個月이었고 가장 늦었던 例는 治療開始後 2個月만에 菌陰轉이 되어 12個月間 陰性狀態를 維持하다가 再陽轉한 患者인데 이陽轉時의 菌이 0.4mcg/ml.에서 増殖하였다. (洪, 宋 1972).

Ethambutol에서의 累積%의 最高差는 3mcg/ml.(+) 4.5mcg/ml.(-)의 82.9이므로 3mcg/ml.에서의 増殖을 耐性の 基準으로 定할 수 있다. 이濃度를 基準으로 하면 感受性推定菌株의 1.7%를 耐性으로 分類하게 되고 耐性推定菌株中 17.1%를 感受性으로 分類하게 된다.

Ethionamide의 경우에는 累積%간의 最高差는 1.6 mcg/ml.(+), 3.2mcg/ml(-)의 82.1이나 이것을 耐性の 基準으로 定하면 感受性推定菌中에서 耐性으로 分類되는 率이 많아지므로(17.9%) 한 濃度 올려서 3.2 mcg/ml.에서의 増殖을 耐性の 基準으로 定하면 感受性推定菌中에서 耐性菌으로 分類되는 率이 4.9%로 減少한다. 前述한바와 같이 感受性菌이 耐性으로 分類되는 것은 減少시켜야 하기 때문에 이濃度를 耐性の 基準으로 定해야 할 것이다. 그리고 ethionamide의 最低阻止濃度가 prothionamide의 것보다 높은 것은 溶媒에 依한 差異일 것이다. Ethionamide는 蒸溜水로 溶解하였고 그後에 나온 prothionamide는 alcohol에 溶解하여 檢査하였기 때문일 것이다. 野生菌株群과 治療前菌株群間에 有意한 差가 있는 것은 ethionamide와 prothiona

mide뿐이다. Ethionamide治療前菌株을 檢査한 患者中 thioacetazone의 治療既往歴이 있다고 말한 患者는 2例 뿐이었다. 그러나 이 두藥劑의 治療前菌株群에는 thioacetazone과의 交叉耐性이 더 包含되어 있을 可能性이 있는 것이 아닌가 疑心케 한다.

Prothionamide의 경우에도 累積%의 最高差는 0.2 mcg/ml. 0.3mcg/ml,(-)의 82.6이나 이것을 耐性の 基準으로 定하던 感受性推定菌中 耐性으로 分類되는 것이 18.4%에 達하기 때문에 段階階을러서 0.3mcg/ml(+) 0.6mcg/ml,(-)로 하던 感受性推定菌株中 耐性으로 分類되는 것은 8.9%로 減少한다. 그리고 耐性推定菌株中 感受性으로 分類되는 것은 12.5%가 된다. 따라서 이 濃度를 耐性の 基準으로 定해야 할 것이다.

Cycloserine은 累積%의 最高差는 10mcg/ml(+), 15mcg/ml(-)의 50.6이다. 이것을 耐性の 基準으로 定하던 感受性菌株中 耐性으로 分類되는 것이 7.2%가 되며 耐性推定菌株中 感受性菌으로 分類되는 것이 42.3%에 達한다. 따라서 Cycloserine의 耐性檢査는 耐性에 關한 限 그 信賴度가 낮은 편이다.

Kanamycin은 累積%의 最高差는 0.4mcg/ml,(+) 0.8mcg/ml,(-)의 63.0인데 이濃度에서는 感受性推定菌株는 全部 感受性으로 分類되나 耐性推定菌株中 35.3%가 感受性으로 分類된다. 즉 耐性推定菌株中 約2/3만이 耐性으로 分類되는 셈이다.

Capreomycin과 viomycin은 모두 感受性推定菌株의 數와 耐性推定菌株의 數가 적어서 耐性の 基準을 定할 수가 없고 다만 野生菌株群과 各藥劑治療前菌株群의 濃度別 分布率을 엿볼 수 있을 뿐이다.

以上과 같이 耐性の 基準을 定할 경우에 그信賴度는 表3에 記載된바와 같다.

表 3 各藥劑의 耐性基準과 그信賴度

藥 劑	耐性基準 (mcg/ml.)	感受推定 菌 株	耐性推定 菌 株
Rifampicin	0.4(+)	100 %	100 %
Ethambutol	3.0(+)	98.3%	84.6%
Ethionamide	3.2(+)	95.1%	76.7%
Prothionamide	0.3(+)	91.1%	87.5%
Cycloserine	10 (+)	92.8%	57.8%
Kanamycin	0.8(+)	100 %	64.7%

Rifampicin만은 100% 感受性 및 耐性이 分離되었으나 그외의 藥劑들은 그렇지 않아서 서로 잘못 分類되는 率이 相當히 있고 특히 cycloserine과 kanamycin의 경우에는 耐性菌株中 約2/3만이 耐性으로 判定할 수 있게 되어있다. 이러한 分類錯誤는 있게 마련인 것으로 되어있기는 하나 正確하게 分類되는 것이 바람직하

로 二次抗結核劑의 耐性檢査結果는 感受성과 耐性이 잘 分離되는 rifampicin과 ethambutol을 基準으로 定하던 것이다. 實際 臨床에 있어서 再治療時에는 ethambutol 혹은 rifampicin을 主劑로하고 다른 抗結核劑를 併合하여治療하므로 이 두藥劑의 耐性與否가 問題될 것이다. 따라서 이 두藥劑에 關한 耐性檢査結果를 指標로하던 治療의 成敗를 가늠할 수 있을 것이다.

VI. 結 論

事後調査方法에 依해서 所謂二次抗結核藥劑에 對한 耐性の 基準設定을 企圖하였다. 培地는 Youman 氏液體 培地를 使用하였고 檢査方法 및 判讀方法은 宋氏方法을 利用하였다. 野生菌株, 各藥劑治療前菌株, 感受性推定菌株 및 耐性推定菌株의 發育阻止濃度別로 分類하여 그分布率을 보았고 感受性推定菌株와 耐性推定菌株의 累積%間의 最高差에 準해서 耐性の 基準을 設定하였다.

延檢査菌株數는 4,384株에 이르고 藥劑別로는 rifampicin 406株, ethambutol 798株, ethionamide 786株, prothionamide 576株, cycloserine 1,182株, kanamycin 431株, capreomycin 141株, viomycin 64株를 檢査하였다.

Rifampicin 0.4mcg/ml., ethambutol 3.0 mcg/ml., ethionamide 3.2mcg/ml., prothionamide 0.3mcg/ml., cycloserine 10mcg/ml., kanamycin 0.8mcg/ml.에서의 增殖을 各各 耐性으로 判定할 수 있었다.

(耐性檢査를 施行한 李正源 技師에게 感謝한다.)

參 考 文 獻

- Canetti, Wallace Fox, Khomenko, Mahler, Menon, Mitchison, Rist & Smelev,
Advances in Techniques of Testing Mycobacterial Drug Sensitivity, and the Use of Sensitivity Tests in Tuberculosis Control Programmes.
Bull Wld Hlth Org., 1969, 41:21.
 Hong Kong Tuberculosis Treatment Service/British Medical Research Council Investigation.
A Study in Hong Kong to Evaluate the Role of Pretreatment Susceptibility Tests in Selection of Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis.
Amer Rev resp Dis., 1972, 106:1.
Tubercle (Edinb.), 1974, 55:169.

洪永杓, 宋浩星 : Rifampicin을 主劑로 한 肺結核再治
療患者 46例에 對한 臨床成績報告

결핵 및 호흡기질환 1972년 19권 3호 5페이지

Lefford & Mitchison.

Comparison of Methods for Testing the Sensitivity of M. tuberculosis in Ethionamide.

Tubercle (Edinb.), 1966, 47:250.

McDermott.

Microbial Persistence,

Yale J Biol Med., 1958, 30:257.

Mitchison.

Primary Drug Resistance,

Bull Int Un Tuberc., 1962, 32:81.

Mitchison.

Chemotherapy of Tuberculosis: A Bacteriologist's

viewpoints,

Brit med J., 1965, i:1331.

Riddell, Mitchison, Tall, Ruth, Wallace Fox, Miller
& Stott.

Quoted in "Chapter 8. Sensitivity Testing" by
Mitchison of "Recent Advances in Respiratory
Tuberculosis" Ed. by Heaf & Rusby. 6th ed.
J & A Churchill Ltd. London. 1968.

宋浩星,

人型結核菌의 發育增殖에 關한 研究補遺

結核 1958년 5권 2호 88페이지.

宋浩星, 洪永杓, 鄭寅聖, 趙載承,

結核菌에 對한 Ethionamide 및 Cycloserine의 試驗
管内最低阻止濃度

결핵 및 호흡기질환 1966년 13권 2호 5페이지