폐결핵환자에 있어서의 이차약내성검사 성적에 관한 검토

국립의료원 흉곽내과

정 해 영 · 김 재 원 · 김 형 전

=Abstract=

Analyses of the Sensitivity Test Results to the Secondary anti-Tuberculosis Drugs

Hae Yung Chung, Jae Won Kim and Hyung Chun Kim

The National Medical Centre

The results of the drug sensitivity to the secondary antituberculosis agents were analyzed from randomly chosen 187 pulmonary tuberculosis patients who have been treated at the National Medical Center from January 1971 through August 1977.

The criteria of resistance were adopted as the growth of the following concentrations: ethionamide, 20 mcg/ml.; ethambutol, 2 mcg/ml.; cycloserine, 30 mcg/ml.; rifampicin, 10 mcg/ml.; and Kanamycin, 20 mcg/ml. Out of 187, only 35 (19%) showed sensitivities to all secondary drugs, and the remaining 152 (81%) showed resistance to one or more of secondary drugs. Substantial proportions of the patients showed resistance, namely; 59% to ethionamide; 41% to ethambutol; 45% to cycloserine; 14% to kanamycin; and 16% to rifampicin. This outstanding rate of resistance should be largely due to the lowly adopted criteria of resistance, and partly due to the incorrect statement of previous chemotherapy history made by the patients. Accordingly repercussion for the criteria of resistance of the National Medical Center will be performed.

I. 서 론

폐결핵치료는 과거 isoniazid, streptomycin, PAS에만 의존하던 시절보다 매우 발전하여 난치결핵 또는 수술요법을 요하던 정도의 폐결핵도 새로운 항결핵제의 출현으로 그 치료가 용이하여졌다. 그러나 우리나라에서는 환자들이 전문의와 상의없이 항결핵제를 남용함으로써 만족할만한 치료효과 없이 내성균만 획득하는 경우가 많으므로 저자들은 비교적 최근에 사용하기 시작한 ethionamide, ethambutol, cycloserine, rifampicin과 kanamycin에 대한 국립의료원에서 검사한 결핵균의 내성 결과를 보고하려고 한다.

II. 연구방법 및 대상

1971년 1월 부터 1977년 8월까지 국립의료원 흉곽내

과에 폐결핵으로 입원한 또는 통원한 환자 중에서 상기 약제에 대한 내성검사를 시행한자 187명을 무작위로 선정하여 연구대상으로 하였다. 1975년 9월까지의 본원의 형편상 rifampicin에 대한 내성검사를 하지 못하였고 1975년 10월부터는 ethambutol, kanamycin, ethionamide, cycloserine 함께 rifampicin에 대한 내성검사를 시작했으며 따라서 rifampicin에 대한 내성검사 대상자는 97명이었다.

배양 및 내성검사방법은 검사물인 객담과 Desogen pancreatin액을 등량넣어 냉장고에서 저장, 다음날 번용으로 진탕하여 Lowenstein-Jensen 배지에 심고 고무마개로 막은후 37°C 배양기에서 배양시켜서 매주 월요일마다 관찰하여 균이 배양되어 있으면 내성검사를 실시한다. 균이 양성이면 Tween 80 solution 두방울과 증류수 여섯방울을 혼합한 액에 균주 1루-푸를 풀어서 이것을 약제가 들어있지 않은 대조용 Lowenstein-

표 1. 검사배지내의 약제의 농도

	국립의료원		결핵협회	
	20mcg/ml	40 mcg/ml	80 mcg/ml	
Ethionamide				
Ethambutol	2	1.25	2.5	
Cycloserine	30	40	80	
Rifampicin	10	10	20	40
Kanamycin	20	10	20	

표 2. 연령과 성별

Age	Sex	Male	Female	Total
Below 19		4	2	6
20~29		38	22	60
30~39		42	18	60
40~49		29	6	35
50~59		15	2	17
Over 60		6	2	8
Total		135	52	187

Jensen 배지와 일정한 농도의 해당약제가 들어 있는 두 개의 Lowenstein-Jensen 배지표면에 균등히 도포하여 4주 내지 6주간 관찰하여 약제가 들어 있는 배지의 균 증식이 대조 배지의 균증식량과 비슷하면 완전내성이라 하며 이보다 적을때는 부분내성이라고 판독하였다. 그러나 수개의 균이 나타났을때는 이를 감수성있는 것으로 판독한다. 본 연구에서는 부분내성도 내성군에 포함시켰으며 본병원에서 현재까지 사용하던 배지내 약제함 유량을 참고삼아 대한결핵협회중앙검사소의 농도와 비교하였다(표 1)

환자 187명중 남자는 135명, 여자는 52명이며 연령별 분포는 표 2와 같다.

폐결핵의 병변의 크기는 NTA 분류기준에 의거하여 경증과 중등증, 중증을 공동유무로 나누어 분류하였고 환자의 병변범위에 따른 분포상태는 경증이 8명, 공동이 없는 중등증이 22명, 공동이 있는 중등증 46명, 공동이 없는 중증이 8명, 공동이 있는 중증이 103명이었다(표 3 참조).

Ⅲ. 검사성적

- 1) 내성을 획득한 약제의 수와 환자의 분포
(표 3 참조)

모든 약제에 감수성이 있는 경우가 전체 환자중 35명 (19%)이며 한가지 약제에 내성을 가진경우가 50명 (27%)으로 제일 많았으며 2종류약제에 내성을 획득한 경우가 40명 (21%), 3종류 약제에 내성을 가진 경우가 38명 (21%)이며 4개이상의 약제에 내성을 갖은 경우는 23명 (12%)이었다.

2) 병변범위와 내성검사결과(표 3참조)

폐결핵의 병변범위에 따라 내성의 정도를 알아보았다 경증에서 모든 약제에 감수성이 있는예가 37.5%로 제일 많았고 공동없는 중증을 제외하고는 병변의 정도가 클수록 감수성율이 감소되는것을 볼수있다. 경증 8예중 1예의 3예에 대한 내성을 획득한 경우를 제외한 나머지 7예는 모두 감수성군~1약제내성군에 포함되어 있었다. 중등증에서는 공동이 없는 군에서 약 50%, 공동이 있는 군에서 약 61%가 2약제 이상내성군이 들어 있으며 중증에서는 공동이 없는 군에서 약 50%, 공동이 있는 군에서 약 57%가 약2제이상의 내성을 보여주었다.

3) 병력기간과 내성검사 (표 4)

병력기간이 6개월미만군에서는 모든 약제에 감수성군이 37명중 12(31%)명으로 제일 율이 많았으며 6개월~12개월군에서 약 14%로 제일 낮은 감수성율을 보여주고 있으며 1~3년군에서 약 17%, 3년 이상군에서 약 17%를 보여주었다.

6개월미만군에서 1약제에 내성이 있는 경우가 6예, 2약제에서 6예, 3약제 7예, 4약제이상내성을 획득한 경우가 6예로 약제획득수가 비슷한데 이러한 현상은 6개월 이상군에서도 몇예를 제외 하고도 같은현상을 볼수 있었다.

4) 각약제에 대한 내성검사결과

검사대상자중 내성검사 결과와는 관계없이 isoniazid, PAS, streptomycin이 외의 항결핵제를 한종류 이상 사용한 경력이 있는 예는 103명 (55.1%)이었으며 한 가지를 썼던 경력자는 38명, 2종류를 썼던경우는 27명, 세종류를 썼던 경우는 20명이며 4종류 이상의 항결핵제를 사용한 경우도 18명이었다. 이들은 거의 모두가 isoniazid를 같이 썼으며 여기에 streptomycin 또는 PAS를 함께 사용하기도 했었다(표5). 각 약제별로 보면 (표 6참조), ethambutol을 복용했던 환자가 84예로 제일 많았으며 ethionamide가 33예, rifampicin이 18예, cycloserine이 22예, kanamycin이 29예이며(표 7) 6개월이상 사용자가 6개월미만 사용자 보다 많았다.

각 약제에 대한 내성율은(표 6-B참조). ethionamide가 전체 대상자 187예중 108예 (57.8%)로 제일 많았으며 ethambutol이 77예 (41.2%), cycloserine이 84예

표 3. 병변범위와 내성검사 성적

Extent of disease	Min.	Mod. advanced		Far advanced		Total
		without cavity	with cavity	without cavity	with cavity	
Sensitivity						
All sensitive	3(37.5%)	5(22.73%)	10(21.74%)	4(50%)	13(12.62%)	35(18.72%)
1 resistant	4(50%)	6(27.27%)	8(17.39%)	1(12.50%)	31(30.10%)	50(26.74%)
2 resistant	0	7(31.82%)	11(23.91%)	2(25.0%)	20(19.42%)	40(21.39%)
3 resistant	1(12.5%)	3(13.64%)	12(26.09%)	1(12.50%)	22(21.36%)	39(20.86%)
4 or more resistant	0	1(4.55%)	5(10.87%)	0	17(16.5%)	23(12.30%)
Total	8	22	46	8	103	187(100%)

표 4. 병력기간과 내성검사 성적

Duration of Illness	Fresh to 6months	6months-1year	1year-3years	More than 3years	Total
Sensitivity					
All sensitive	12(30.56%)	3(13.64%)	4(16.67%)	16(17.48%)	35
1 resistant	6(16.67%)	7(31.82%)	7(29.17%)	30(29.13%)	50
2 resistant	6(16.67%)	6(27.27%)	7(29.17%)	21(19.42%)	40
3 resistant	7(19.44%)	6(27.27%)	3(12.50%)	23(20.39%)	39
4 or more resistant	6(16.67%)	0	3(12.50%)	14(13.59%)	23
No of cases	37	22	24	104	187

표 5. 2차 항결핵제 사용예수

No of drug used	No of cases
1 drug used	38
2 drug used	27
3 drug used	20
4 drug or more used	18
Total	103

(44.9%), kanamycin이 26예 (13.9%), rifampicin이 검사자 97명중 15예 (15.5%)였다.

5) 미사용약에 대한 내성검사(표 6)

각 약제에 대한 내성획득자중 그 해당약제사용경력이 있는자를 6개월미만 사용군과 6개월이상사용군으로 나누어 보면 표 6-B와 같이 ethionamide에 내성을 갖은 108명중 사용경력이 6개월미만인 경우가 4예, 6개월이상 사용환예가 29명으로 모두 33명이 ethionamide를 사용했으며 따라서 치료한 경력없이 내성을 획득한 경우는 전체 187명중 33명을 제외한 154명중 81예 (53%)이며 같은 방법으로 ethambutol이 29%, cycloserine이 43%, kanamycin이 11%, rifampicin이 13%였다. 반

면 치료한 경력없는 경우의 감수성율은(표 6-A), ethionamide 47%, ethambutol 71%, cycloserine 57%, kanamycin 89%, rifampicin이 87%였다. 그 외 6개월미만 사용자와 6개월이상사용자의 감수성 및 내성검사 성적은 표 6과 같으며 모든 약제에서 6개월미만군에서 감수성이 높고 내성율이 낮은것을 볼 수 있었다.

IV. 고 안

이차약이라고 불리우는 rifampicin, ethionamide, ethambutol, cycloserine, kanamycin은 그 사용경력이 isoniazid, streptomycin, PAS에 비하여 그 역사가 짧아서 내성출현율이 적으리라는 기대하에 또는 PAS나 streptomycin 보다 부작용이 적다는 생각때문에 의료인과 환자들이 결핵균의 내성검사없이 처방하거나 사용하는 수가 많으나 이러한 약제들이 군래에 와서 환자진료중에 수년전보다 치료효과가 저하된 것은 이 영역에 종사하는 전문의들의 공통된 느낌이 아닌가 한다. 저자들이 국립의료원 세균과에서 검사하였던 결핵균에 대한 내성검사결과를 무작위로 선정된 187명의 폐결핵환자중 아무 약제에도 내성을 획득하지 않은 환자는 모든 검사

표 6. 각약제 사용경력과 감수성 및 내성검사

Drug	No. Assessed	(A) No. of Sensitive			(B) No. of Resistant			Total No. of resistant
		Not used	used	used	Not used	used	used	
		※N. of S./N. of P.	<6 mos. ※ #	>6 mos. ※ #	▲N. of R./N. of P.	<6 mos. ▲ #	>6 mos. ▲ #	
ethionamide	187	73/154 (47.40%)	4/4 (100%)	6/29 (20.69%)	81/154 (52.60%)	0/4 (0%)	23/29 (79.31%)	108 (57.75%)
ethambutol	187	70/98 (71.43%)	7/16 (43.75%)	31/17 (42.47%)	28/98 (28.51%)	6/16 (37.50%)	43/73 (58.90%)	77 (41.18%)
cycloserine	187	94/165 (56.97%)	2/3 (66.67%)	7/19 (36.84%)	71/165 (43.03%)	1/3 (33.33%)	12/19 (63.16%)	84 (44.92%)
kanamycin	187	140/153 (88.61%)	3/3 (100%)	18/26 (29.23%)	18/158 (11.39%)	0/3 (0%)	8/26 (30.77%)	26 (13.90%)
rifampicin	97	69/79 (87.34%)	5/5 (100%)	8/13 (61.54%)	10/79 (12.66%)	0/5 (0%)	5/13 (38.46%)	15 (15.46%)

※ Number of sensitive/ Number of patient ▲ Number of resistant/ Number of patient

표 7. 약제별 2차약 사용경력

Ethambutol	84
Ethionamide	33
Cycloserine	22
Kanamycin	29
Rifampicin	18
Pyrazinamide	28
Capreomycin	2

자의 18.7%뿐이었으며 나머지 81.3%가 한가지 이상의 항결핵제에 대하여 내성균을 획득하였으며 특히 ethionamide에 대한 내성균출현율은 58%, cycloserine 45%, ethambutol 41%로 매우 높은 내성율을 보이며 가장 최근에 사용하기 시작했으며 그 효력이 우수한 것으로 알려진 rifampicin에 대하여는 15%의 내성균출현율을 볼 수 있다. 이차약을 사용한 경력은 ethambutol이 84예로 제일 많았으며 이는 PAS 대응으로 사용했던 경우가 많았고 kanamycin은 29예며, 이는 streptomycin에서 드물게 일어나는 shock사를 두려워하여 환자나 일반의사들이 streptomycin의 사용을 기피하여 kanamycin으로 대체사용한 까닭인 듯 하다.

본원의 내성검사결과가 특히 ethionamide와 cycloserine에 대한 결핵협회의 annual report 결과에 비하여 높은것은 표 1의 두 실험실의 대조표에서 보듯이 본원검사실의 ethionamide와 cycloserine의 배지내 함량이 적고 이것을 내성의 기준으로 설정한 점에 큰 이유가 있는 듯 하다.

환자의 병력중 해당약을 사용한 일이 없었던 예에서 내성균이 출현한 율은 ethionamide가 52.6%, etham-

butol이 28.5%, cycloserine이 43%, kanamycin이 11.4%, rifampicin이 사용경력 없었던 79예중 10예로 12.6%로 나타났다. 이 검사결과와는 미치토자에서는 이차약에 대한 내성균이 잘 생성되지 않는다는 결과 매우 차이가 있다. 이러한 높은 미사용약에 대한 내성출현결과는 앞서 기술했듯이 본원의 배지내의 약물함량에도 이유가 있었으며 또한 환자의 치료경력중 과거 사용한 약에 대한 진술이 불확실한 까닭으로 치료경력에서 누락되었을 가능성이 크다. 그러나 이러한 원인을 모두 감안한다 하더라도 ethambutol, ethionamide, rifampicin, cycloserine, kanamycin에 대한 미치토자에 있어서의 내성출현율은 현재까지 인식되어왔던것보다는 높을 가능성도 없지 않을것으로 짐작되어진다. 강세 등의 연구에서도 1968년까지 볼 수 없었던 미치토자의 이차약에 대한 내성균이 저자들의 결과보다 매우 적으나 차차 증가함을 보여 주었으며 이러한 결과들이 우리나라와 같이 약제를 판단없이 남용하는 상태에서는 큰 치료상의 문제가 되리라 우려된다.

V. 요 약

국립의료원에 입원 또는 동원한 폐결핵 환자중 폐결핵균에 대한 kanamycin, ethionamide, ethambutol, cycloserine에 대한 내성검사를 실시했던 187명의 무작위 선출된 환자를 대상으로 내성검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 내성검사는 내성의 기준이 결핵협회의 그것과 비교하여 ethambutol과 kanamycin을 제외하고는 모두 1/2이하의 농도로 검사하였다.

(1) 내성검사를 시행한 대상자중 18.7%만 모든 약제에 감수성이 있었고 나머지 81.3%는 한가지 이상의 약

내성에 내성을 갖고 있었다.

(2) 병력기간이 짧을수록 모든 약제에 대하여 감수성이 있었다.

(3) 187명중 과거에 1제이상의 이차약을 사용한 환자는 103명이며 그중 84명이 ethambutol을, 33명이 ethionamide를 사용하였고 kanamycin도 29명이 사용하였다.

(4) ethionamide는 전체의 57.8%가 내성을 갖고었고 ethambutol은 41.2%, cycloserine은 44.9%, kanamycin은 13.9%, rifampicin은 15.5%였다.

(5) 과거 사용한 경력이 없었던 환자의 내성은 ethionamide 52.6%, ethambutol 28.5%, cycloserine 43.0%, kanamycin 11.4%, rifampicin 12.7%이었다.

이러한 높은 내성검사결과를 약제내성의 기준을 지능도로 설정한 원인도 있겠으나 우리가 예상하던것보다 매우 높은 내성율을 나타내었으므로 이차약을 사용함에 있어서 약제선택에 신중해야 하며, 본원에서조차 약제농도의 재검토가 요망되어 진다.

(본 연구경비는 국립의료원에서 지급한 것임).

參 考 文 獻

1. 吳重根: 肺結核 患者의 入院時 一次藥劑에 關한 研究, 結核 및 호흡기 질환 22 (4):158, 1975.
2. 김상제 김성진: 제 3차 결핵실태조사에서 분리한 결핵균의 각종 항결핵제에 대한 감수성에 관한 연

구. 결핵 및 호흡기 질환 23 (4):185, 1976.

3. 李圭正, 金成鎭: 市販 抗結核劑의 結核菌에 대한 抗菌力實驗: 結核 및 호흡기 질환 23 (4):194, 1976.
4. 陳炳涇, 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, 結核 및 호흡기 질환 22 (1):5, 1975.
5. 關義憲 外 9名: 長崎地方における未治療性頻度およびその 年次的推移. 結核 48 (2):47, 1973.
6. 洪永杓, 宋浩星: 各種二抗結核藥劑耐性の 基準, 結核 및 호흡기 질환 22 (4):151, 1975.
7. Phillip Steiner et al.: Primary Isoniazid-Resistant Tuberculosis in children, *Amer. Rev. Repts. Dis.* 110, 1974.
8. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/ British Medical Reserch Council Investigation: A study in Hong Kong to Evaluate the Role of Pretreatment Susceptibility tests in the Selection of Regimens of chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 106, 1972.
9. *Annual Report for 1975.* The Korean National Tuberculosis Association.
10. Novak M: The evaluation of laboratory results during treatment of patients excreting polyresistant tubercle bacilli. *Brnorozhl Tuberk* 29, 10 (435-443) 1969.