抗結核藥劑 Tuberactinomycin-N에 관한 基礎實驗

—第2報 Tuberactinomycin-N과 Viomycin, Capreomycin,
Kanamycin, Streptomycin간의 交叉耐性에 관한 實驗—

結核研究院

裴吉漢·金成鎭

=Abstract=

Study on Tuberactinomycin-N (TUM-N) (Part II)

—Crossresistance of Tubercle Bacilli to TUM-N, VM, CPM, KM, and SM—

Gill Han Bai and Sung Chin Kim

The Korean Institute of Tuberculosis, KNTA

There have been many reports on crossresistance of *M. tuberculosis* to tuberactinomycin-N (TUM-N), viomycin(VM), capreomycin(CPM), kanamycin(KM) and streptomycin(SM), but test results have not been always agreed upon.

The main purpose of this study was for determining whether strains resistant to either KM, CPM and SM were still maintaining the drug susceptibility to TUM-N.

Thirty seven strains of *M. tuberculosis* were used in this test. The strains tested were isolated from Korean tuberculous patients who had previous history of chemotherapy with one of aminoglycoside antibiotics.

The results were as follows:

1. CPM-resistant mutants isolated from 8 patients who had received CPM were resistant to TUM-N and VM, but susceptible to KM and SM.
2. KM-highly-resistant mutants isolated from 18 patients who had received KM were resistant to CPM, but unchanged in their susceptibility to TUM-N, VM and SM.
3. SM-resistant mutants isolated from 8 patients who had received SM maintained susceptibility to all drugs tested.

I. 緒 論

結核의 再治療時에 併用藥劑로 흔히 쓰이는 amino-glycoside系統의 抗生劑인 Kanamycin (이하 KM), Tuberactinomycin(이하 TUM-N), Capreomycin(이하 CPM), Viomycin(이하 VM)等 藥劑간의 交叉耐性問題에 대해서는 이미 많은 研究 報告들이 나와 있으나,

그 試驗 成績들이 반드시 일치 되지는 않는다. 特히 TUM-N을 次後 併用 藥劑로 使用하고자 할 때에는 TUM-N과 化學의으로 有關한 藥劑간의 交叉耐性問題는 반드시 밝혀져야 할 문제이다. 交叉耐性試驗成績간의 成績 不一致는 藥劑感受性檢査方法上的 差異, 使用 培地나 使用 菌株에 따른 差 및 實驗室間 施術差等 諸 要因을 생각할 수 있겠다. 그러나 化學의으로 類似한 藥劑들간에 나타낼 수 있는 交叉耐性問題를 고려함이

없이 무분별 하게 藥劑를 選擇함은 반드시 피해야 할 것이므로, 著者等은 우리나라 患者들에게서 分離된 結核菌을 使用, TUM-N과 化學的으로 有關한 藥劑間의 交叉耐性에 관한 시험을 실시하여 外國의 報告例들과 試驗 結果를 比較 報告해줌이 次後 TUM-N 및 이와 有關한 藥劑를 使用할 때 참고가 될 것으로 생각하여 本試驗을 실시하였다.

II. 材料 및 方法

1) 試驗菌株

① Streptomycin耐性菌株(S-R : 11株)—KM, CPM, VM, TUM-N에 대한 使用歷은 없으나 SM治療歷을 가진 환자유래 균주.

② Kanamycin耐性菌株(K-R : 18株)—TUM-N, VM, CPM의 治療歷이 없는 患者 由來 菌株로서 KM高度耐性菌株(Löwenstein-Jensen培地 使用時 KM 500 mcg/ml 濃度 이상에서 耐性인 菌株). 단, 18개 菌株中 14개 菌株는 SM 治療를 받은 환자 유래 균주이나 4개 菌株는 SM治療歷이 없는 患者 由來 菌株임.

③ Capreomycin耐性菌株(C-R : 8株)—KM, TUM-N, VM의 治療歷은 없으나 CPM 使用으로 인해 CPM 耐性이 생긴 환자 유래 菌株.

④ H₃₇Rv 및 Wild strain—交叉耐性試驗時 대조 균주로 使用(各 1 株).

2) 使用培地 : Löwenstein-Jensen계란배지

3) 試驗方法 : 시험에 使用할 菌株들은 同時 계대배양하여, 3~4週間 培養된 發育이 양호한 菌株를 使用했으며, 最終 培種菌量은 10⁻³mg이 되도록 조정했다. 培養判定는 4週째에, 藥劑別 濃度는 다음과 같이 設定 使用하였다.

SM : 5, 10, 20, 40mcg/ml

KM · CPM · TUM-N · VM : 12.5, 25, 50, 100, (200), 500mcg/ml

(200mcg/ml 濃度는 일부 시험에서는 使用하지 않았음)

III. 結果

1) SM耐性菌과 交叉耐性

11개 SM耐性菌株를 통한 SM과 TUM-N, VM, KM, CPM 藥劑間 交叉耐性試驗結果, 대조용 균주인 H₃₇Rv, Wild strain이 TUM-N, VM, KM, CPM 등 藥劑에서 나타낼 수 있는 耐性수준인 25mcg/ml 이하 濃도에서 SM耐性菌 역시 菌發育이 억제되었다(表 1 참조).

조).

2) KM耐性菌과 交叉耐性

18개 KM高度耐性菌株中 1개 菌株만이 CPM 50mcg/ml에서 菌발육이 沮止 되었으며, 나머지 17개 균주 모두가 CPM 50mcg/ml~100mcg/ml 濃도 이상에서 菌發育을 보였다. TUM-N이나 VM에서는 標準菌株가 나타낼 수 있는 TUM-N 및 VM의 MIC(minimal inhibitory concentration)와 同一 수준의 濃도에서 菌發育抑制를 보였다.¹⁾ SM治療歷이 없는 患者由來菌株인 K-R3, K-R11, K-R13, K-R15 4개 균주 역시 표준인 형질핵균주에 대해 SM이 나타내는 抗菌範圍內(SM 5mcg/ml에서 菌발육억제)에서 菌發育이 억제되었다(表 2참조).

3) CPM耐性菌과 交叉耐性

8개 耐性菌株에 대한 시험 結果, KM에서는 1개 試驗菌株가 25mcg/ml에서 發育을 보였으나 나머지 全菌株는 KM 25mcg/ml에서 菌발육이 저지 되었다. VM과 TUM-N의 耐性수준은 CPM耐性菌株의 耐性수준과 거의 일치 되었다(表 3참조).

4) TUM-N 및 VM耐性菌과 交叉耐性

TUM-N이나 VM使用歷이 있는 환자유래 耐性菌株는 모집이 불가능 했으므로 本試驗에서는 채택되지 못했다.

IV. 考 察

結核菌의 交叉耐性이란 突然變異에 의해 菌의 性質이 變化되어 생긴 多劑耐性菌(multi-resistant mutant)이 藥劑에 의해 選擇되는 現象으로 볼 수 있으며 交叉耐性은 藥劑間 化學構造와 매우 밀접한 關係를 가지고 있는 것으로 본다. 抗結核劑에 대한 結核菌의 交叉耐性은 完全交叉耐性(Complete Crossresistance) 및 一方向交叉耐性(One-way crossresistance), 혹은 “major 交叉耐性” 및 “minor交叉耐性” 등의 用語²⁾로 區分되기도 하는데, INH, CS, EMB, RFP, Sulfam 劑를 除外한 거의 모든 抗結核藥劑에 대해서는 一部 藥劑間 交叉耐性에 관한 報告가 되어 있다. 그러나, 역시 交叉耐性이라면 Aminoglycoside系 抗生物質에 주로 관련된 것으로, 그 중에서도 TUM-N, VM, CPM, KM, LVM 등 藥劑間의 交叉耐性이 가장 문제시 되어 왔다. 本試驗에서는 TUM-N의 使用에 관련하여, TUM-N과 化學的으로 유사한 aminoglycoside系 藥劑 使用으로 耐

Table 1. Resistance Levels to various Aminoglycoside Antibiotics of SM-resistant Strains of *M. tuberculosis* obtained from Korean tuberculous Patients.

[illegible]

* WS : wild strain
S-R : SM-resitant strain

Table 2. Comparison of Resistance Levels to various Aminoglycoside Antibiotics of KM-resistant Strains.

Drugs Concentration Strains tested	TUM-N					VM					KM					CPM					SM				
	0	12.5	5	25	50	100	500	12.5	25	50	100	500	12.5	25	50	100	500	12.5	25	50	100	500	10	20	40
K-R ₁	##	+pp	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
K-R ₂	##pp	—	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	##pp	##pp	##pp	##pp	—	—	##pp	##pp	—	—	—	—	—
*K-R ₃	##	+pp	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##pp	—	—	—	—	—	—	—	—
K-R ₄	##	##pp	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##pp	##pp	##pp	##pp	##	##	##pp	##	##
K-R ₅	##	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	##	##	##	##	—	—	##	##	##	##	##	##	##
K-R ₆	##	+pp	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##pp	—	—	##pp	—	—	—	—	—
K-R ₇	##	##pp	—	—	—	—	—	##pp	##pp	—	—	—	##	##	##	##	##pp	—	—	##pp	—	—	—	—	—
K-R ₈	##	—	—	—	—	—	—	+pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##pp	—	—	##pp	—	—	—	—	—
K-R ₉	##	##pp	##pp	—	—	—	—	##	##pp	+pp	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
K-R ₁₀	##	—	—	—	—	—	—	+pp	+pp	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
*K-R ₁₁	##	+pp	—	—	—	—	—	+pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
K-R ₁₂	##	+pp	—	—	—	—	—	##pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##pp	##pp	##	##	##	##	##	##	##
*K-R ₁₃	##	—	—	—	—	—	—	+pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
K-R ₁₄	##	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##pp	##pp	—	—
*K-R ₁₅	##	—	—	—	—	—	—	+pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
K-R ₁₆	##	##pp	—	—	—	—	—	##pp	##pp	—	—	—	##	##	##	##	##pp	—	—	##	##	##	##	##	##
K-R ₁₇	##	—	—	—	—	—	—	+pp	—	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##pp	##pp	##pp	##pp	##pp
K-R ₁₈	##	##pp	+pp	—	—	—	—	##	##pp	—	—	—	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##

* Cultures from patients who have not been treated with SM.

Table 3. Comparison of Resistance Levels to various Aminoglycoside Antibiotics of CPM-resistant Strains

Drugs Control Concentration		TUM-N										VM										KM										CPM																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
		0	12.5	25	50	100	200	500	12.5	25	50	100	200	500	12.5	25	50	100	200	500	12.5	25	50	100	200	500	12.5	25	50	100	200	500																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Strains tested	C-R ₁	‡	‡	‡	‡	‡pp + pp	‡ + pp	—	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡

성이 생긴 환자 유래 균주를 시험균주로하여 TUM-N과의 交叉耐性關係를 규명코자 했다.

1) SM과 交叉耐性

表1에서와 같이 SM 10mcg/ml에서의 耐性菌株 및 40mcg/ml 이상에서 耐性인 11개 菌株의 試驗에서, SM 耐性菌의 TUM-N, VM, KM, CPM等 藥劑에서의 發育 抑制 濃度는 시험대상 약제에서 耐性菌의 耐性表現型이 나타낼 수 있는 最低耐性表現型(200mcg/ml)³⁾에 는 훨씬 미달되며, 藥劑에 접촉한 일이 없는 患者(一次耐性等은 제외)가 나타낼 수 있는 耐性수준인 20~30mcg/ml 정도에서 발육되므로, SM은 同一 aminoglycoside藥劑間 交叉耐性이 인정되지 않았다. Mc-Clatchy等⁴⁾도 SM耐性菌은 VM, CPM, KM等 藥劑 感受性에 變化를 일으키지 않을 뿐 아니라, VM, CPM, KM 耐性突然變異菌株 역시 SM에는 감수성이 있다고 했으며, Tsukamura^{5,6)}도 SM耐性菌은 그 耐性의 高低를 불문하고 他藥劑間 交叉耐性을 일으키지 않는다고 했다. 단지, Tsukamura가 모집한 資料³⁾에 의하면 SM耐性菌은 Neomycin에 輕度の 耐性을 일으키며 (Hsie & Bryson 1950), KM, VM, CPM耐性을 上昇시키는 作用이 있다는 報告(永田等 1969)가 있다.

2) KM과 交叉耐性

本試驗에서는 KM使用으로인해 KM 耐性 수준이 Löwenstein-Jensen 배지상 500mcg/ml 이상이며, 他 aminoglycoside系 藥劑 使用歴이 없는 환자유래 18개 菌株(단, KM耐性 18개 균주중 14개 균주는 SM使用歴이 있는 환자유래 균주이며, 4개 균주만이 SM使用歴이 없었음)가 시험에 사용됐다. 表2에서 볼 때, H₃₇R₊표준균주나 wild strain에 대해 TUM-N과 VM 이 나타내는 발육억제농도(表1 참조) 수준에서 KM耐性菌 역시 발육이 억제되었으므로, KM을 사용하여 耐性이 생긴 患者라도 TUM-N 및 VM의 使用으로 菌抑制效果를 기대할 수 있을 것이다. 즉, KM耐性菌은 TUM-N, VM과 교차내성을 보이지 않았다. 그러나 CPM의 경우, CPM服藥歴이 없는 환자유래 菌株가 나타낼 수 있는 耐性수준³⁾인 20mcg/ml 이상인, 25mcg/ml 에서 全試驗菌株가 發育했으며, 17개 菌株(94.4%)는 CPM 50mcg/ml (結核研究院 現行 耐性制定基準濃度) 이상 濃度에서 耐性을 보였고, 10株(55.6%)는 100mcg/ml 이상 濃度에서 자랐다. 따라서 KM高度耐性菌은 CPM에 대해 다소 낮은 정도의 耐性(소위 minor crossresistance: CPM 200mcg/ml 함유농도 이하 耐性) 이 나타나는 것이 인정되었다. 한편, KM低濃度耐性菌

(KM 200mcg/ml 耐性수준)은 오직 KM에만 耐性이 있으며, TUM-N, LVM, CPM, VM, SM 등에는 感受性이나, KM高度耐性菌(KM 500mcg/ml 이상 농도에서 耐性)은 CPM과 LVM에 耐性을, TUM-N, VM, SM 에는 感受性이라는 報告等^{5,6)}을 참고로 하면, 本試驗成績과도 一部 不합되는 점이 있다. KM耐性菌에 의해서도 SM의 minor-resistance(SM耐性上昇率의 4倍以下)를 유발하거나 SM耐性突然變異 빈도가上昇된다는 報告³⁾가 있으나 本試驗成績으로는 이러한 有關성이 인정되지 않았으나, 더 追試를 要하는 점으로 생각된다. 특이한 점은, KM 使用으로 인한 KM耐性菌은 CPM 에는 耐性을 보이나, 이때 發生된 CPM耐性菌은 TUM-N 및 VM과는 交叉耐性이 없었다. 그렇다면, KM 使用으로 CPM에 交叉耐性이 생겼을 경우라도 TUM-N 또는 VM을 선택해 쓰면 菌發育抑制效果를 거둘 수 있을 것으로 보이나, 더 추구해보아야 할 점이다. 우리나라에서 使用되지는 않으나 結核藥劑의 一種으로 쓰이는 Lividomycin은 KM과 完全交叉耐性을 나타낸다고 했다.^{5,6,7)}

3) CPM과 交叉耐性

CPM은 그 耐性 發現 樣狀으로 보아 오직 한개의 耐性關與 主要因子(main factor)만으로 耐性이 成立되나, 耐性表現에는 어떤 조건 因子의 干渉에 의해 耐性度 表現에 다소의 差異가 있기 때문에 耐性獲得形式은 single-step pattern(obligatory single step pattern)이나 多表現型이란 점에서 fecultative single-pattern(multiple types with minor variation)^{5,6)}이랄 수 있다고 했다. 어떻게 그 耐性表現型의 上限線은 100~500 mcg/ml 정도에서 多少 不安定하여, SM 및 KM 耐性表現形式과는 다르다고 할 수 있으나, 일단 CPM 100 mcg/ml 이상에 發育할 때 完全耐性菌이라고 한다면, CPM 50mcg/ml 이상 耐性菌(結核研究院 現行 判定基準濃度) 8개 菌株中 5개 菌株가(4개 菌株는 200mcg/ml 에서, 1개 菌株는 500mcg/ml에서 發育) CPM 完全耐性菌에 해당된다. 이들 5개 菌株가 모두 TUM-N 100 mcg/ml 이상에서 發育했고, 4개 菌株가 VM 100mcg/ml에서 發育을 보였다. 또한 CPM 50mcg/ml 이상에서 發育한 8개 菌株가 모두 VM, TUM-N에서도 역시 50mcg/ml 이상 농도에서 발육했다. 즉, CPM耐性菌株의 경우는 TUM-N과 VM도 CPM이 나타내는 耐性수준과 거의 같은 농도에서 耐性을 보이므로, 交叉耐性理論대로 藥劑를 선택한다면, CPM使用後 耐性이 생긴 患者는 다음 선택 약제 中 TUM-N이나 VM을 포함해서는 안될 것이다. 그러나 KM 약제 함유 배지에서

H₃₇R₂나 wild strain에 대한 KM의 MIC는 CPM耐性菌에 대한 KM의 MIC와 比較時 큰 差異가 없으므로, CPM耐性菌의 KM交叉耐性は 인정될 수 없음이 分明하나, 表 1과 表 3를 比較해보면, 표본수가 소수이기는 하나 SM 耐性菌株 11개 菌株中 1개 菌株만이 KM 12.5mcg/ml 함유 배지에서 발육 되었음에 비해, CPM 耐性菌株는 시험균주 전부가 KM 12.5mcg/ml 함유 배지에서 내성을 보였음을 고려하면, CPM耐性菌은 KM 耐性도를 다소 上昇시키거나 KM耐性을 促進하는 경향이 있는 것이 아닌가를 추측케 한다. 이것은 Saito⁹⁾가 報告한 바와 같이 CPM耐性菌은 KM에 대해 弱한 耐性(slight resistance)을 나타낸다는 試驗 結果와는 공통점이 있다.

一部 試驗例⁹⁾에서는 CPM 100mcg/ml 耐性時에 VM의 耐性도는 CPM과 거의 同等하나 TUM-N에서는 感受性으로 나타났다고 했고, Tsukamura等^{5,6)}은 CPM이 TUM-N, VM, LVM에 交叉耐性이 있는 것으로 報告했으며, Tsukamura가 모집한 資料³⁾에서도 CPM은 VM에 耐性이 있다는 報告가 많았으며(Koseki & Okamoto 1963, Trnka等 1964, 和田 1965, 東村等 1967, Bycroft等 1971, 小關等 1973, Saito 1972, 齊藤 1974, Tsukamura 1974, More等 1966, 東村等 1968, 水野等 1975), KM과는 交叉耐性이 없다고 했다(Koseki等 1963, 東村等 1968). 通常 VM, CPM, TUM-N 3劑間에는 交叉耐性이 인정되는 것으로 報告되고 있다.

4) TUM-N 및 VM과 交叉耐性

東村等¹⁰⁾의 실험 결과, CPM, VM未使用者의 TUM-N 投藥前 resistance level은 20mcg/ml 이하였으나, TUM-N 投藥 6個月後 5개 시험균주 전부가 TUM-N 100mcg/ml 이상에서 耐性을 보임과 同時에, CPM과 VM에서도 TUM-N과 同一 수준의 耐性을 보였음을 보고했다. 福原^{11,12)}의 報告例에서도 TUM 및 VM使用歴이 없는 患者由來菌(TUM-N 및 VM 感受性菌)이라도 TUM-N으로 일정 기간 치료 이후 分離檢査時에는 TUM-N과 VM耐性이 同時 上昇 했으나 KM이나 SM耐性傾向은 不變했으며, VM을 投藥했을 경우도 TUM-N 投藥時와 同一한 結果를 보였다고 했다. 東村이 모집한 資料³⁾에 의하면 VM耐性株도 KM에 대해 minor cross-resistance를 나타내거나(東村等, Torii等 1959), VM低耐性株가 KM 突然變異頻度を 上昇시킨다는 報告(Tsukamura等, 1959), VM高耐性菌은 KM高耐性을 誘導하며(Steenken 1959), CPM耐性이 있다(Koseki等 1963, Verbist等 1964, 和田 1965)는 報

告 및 TUM-N耐性菌 역시 VM·CPM耐性(東村等 1975) 및 VM·CPM·KM耐性(小關等 1973)이 있으며 TUM·CPM·VM間에는 相互 交叉耐性이 있다(小關等 1973, Saito 1972, 齋藤 1974, Tsukamura 1974)는 등, TUM-N이나 VM의 交叉耐성에 관한 報告例들을 종합하면, TUM-N, VM, CPM間에는 어느 한편이 耐性이 생기든지 他劑에 대한 同時 耐성을 나타내는 것으로 시험 성적간 일치치를 보였으나, TUM-N 및 VM의 KM에 대한 交叉耐性 問題에 관해서는 다소 著者別 差가 있으므로, 次後 TUM-N 또는 VM 使用에 의한 耐性患者유래 군주로서 追試해보아야 할 점이다. 本試驗에서는 TUM-N이나 VM 使用歴이 있는 患者 由來 菌株을 통한 KM, CPM等 aminoglycoside系 藥劑間 交叉耐性 試驗이 不可能하였으나, 本試驗 結果로 볼 때, CPM使用에 의한 CPM耐性인 경우는 TUM-N이나 VM에는 耐性, KM과는 交叉耐性이 인정되지 않았다. 또한, KM服藥患者由來 KM高濃度耐性菌이라도 CPM에 대한 一方向交叉耐性(oneyway crossresistance: KM→CPM)은 인정되나, 이때 發生된 CPM耐性菌이 同時에 TUM-N 및 VM耐성을 일으키지는 않는 것으로 보였다. 따라서 完全交叉耐性이 인정되는 것으로 생각되는 TUM-N·VM·CPM 3자간에도 만약 그 어느 약제의 “服藥”에 의해 생긴 耐性菌이 아니라면 3자간 完全交叉耐성은 인정되지 않는 것으로도 생각되나, 더 추구되어야 할 점으로 생각된다. 東村等(1968)도 KM 使用에 의한 KM高耐性株는 CPM에는 耐性이 있으나, VM에는 耐性이 없다고 報告했다. 같은 例로서, 만약 VM이나 TUM-N等を 복약하여 KM高度耐性이 생길 수 있다고 가정할 때, 이때 發生된 KM高度耐性菌은 CPM과는 交叉耐성을 일으키지 않을 지도 모른다.

5) Aminoglycoside系 抗生物質과 臨床應用

東村⁷⁾은 aminoglycoside系 抗生物質을 다음과 같이 分類하였다.

제 I 군—SM

제 II 군	$\left\{ \begin{array}{l} \text{EVM(TUM-N)} \\ \text{VM} \\ \text{CPM} \end{array} \right\} \quad \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3R \\ \\ \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} 4R \\ \\ \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} 6R \\ \\ \end{array}$
제 III 군	$\left\{ \begin{array}{l} \text{KM} \\ \text{LVM} \\ \text{PM(=Paromomycin)} \end{array} \right\} \quad \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3R' \\ \\ \end{array}$		

즉, SM은 他劑와 交叉耐性이 없고, 제 II群, 제 III群은 群內에서 交叉耐性이 있으며, CPM은 耐性樣式으로 보아 제 II, 제 III군의 중간형으로 보아도 되고, 제

II, 제 III군 간에는 耐성에 연관성을 가지고 있다고 分類하고 있다.

McClatchy^等은 KM, CPM, VM에는 共히 感受性이나 SM에는 耐性인 結核再治療 患者에 있어서는, 交叉耐性 및 毒作用의 比重을 고려하여 CPM을 KM에 우선하여 쓸 것을 권장하고 있다. 같은 aminoglycoside系 藥劑中 使用 우선 순위의 결정은 耐性表現型을 나타내는 原株中 突然變異 出現率, 藥劑 服藥으로 인한 耐性菌 出現에 要하는 時間(藥劑中 耐性菌 發育速度) 및 藥劑間 交叉耐성과 特히 使用 藥劑에 의한 効力이나 副作用等を 참고로 하여야 할 것이나, 本試驗의 目的인 交叉耐성에 근거하여 藥劑 使用 順位를 설정한다면 다음과 같다.

첫번째: 交叉耐性이 전혀 없는 SM을 使用한다. 이는 우리나라 初治療劑 標準處分の 하나이므로 흔히 택하는 치료 방식이다.

두번째: TUM-N, CPM, VM 3劑中 어느 것을 使用한다. 이들 3劑에 대해서는 이미 藥効, 副作用等이 밝혀져 있고 原株中 耐性突然變異 出現率 및 耐性菌 出現時間等도 거의 비슷한 것으로 알려져 있다. 그러나, 만약 TUM-N이나 VM耐性菌이 KM에 交叉耐성이 있다면 CPM이 다소 유리할 듯하다.

세번째: KM을 使用한다. 단, KM을 SM 다음에 使用하여도 좋을 것이며, 이때는 TUM-N, CPM, VM等이 세번째 사용될 것이다. 이때 KM은 耐性出現時間으로 보아 高濃度耐性菌(5.07 ± 0.78 개월에 高濃度耐性化¹³⁾)가 出現하기전 低濃度耐性이 생길 무렵(3.07 ± 0.48 개월¹³⁾)인 3개월쯤에서 TUM-N, CPM, VM중 한 藥劑로 교체해줄 때 유리해야 할 점으로 생각된다. 本試驗 結果를 主로 하여 현재까지 밝혀진 交叉耐性 報告들을 참고로 判斷한다면, SM→KM→TUM-N 또는 SM→CPM→KM의 順이 유리할 것 같다.

V. 結論 및 要約

本試驗成績과 지금까지의 報告例들을 참고로 간추려 본다면 TUM-N, VM, CPM, KM 및 SM等 aminoglycoside系 藥劑間 交叉耐性 問題는 다음과 같이 생각할 수 있다.

1) TUM-N, VM, CPM 3藥劑間에는 그 중 한개의 藥劑라도 服藥에 의해 耐性이 생겼을 경우에는 3劑間 完全交叉耐性이 인정된다. 즉, TUM-N耐性菌은 VM·CPM에도 耐性이 있으며, VM耐性菌은 TUM-N, CPM의 耐性이 있고, CPM耐性菌은 TUM-N, VM에 耐性

이 있다. 그러나 3劑中 어느 한편의 服藥에 의해 생긴 直接的 耐性이 아닌 경우 他二劑에 대한 完全交叉耐性은 不分明하여 더 추구되어야 할 점으로 생각하나, 本試驗 結果 KM服藥에 의해 생긴 CPM耐性菌은 TUM-N, VM에 感受性を 보였다.

2) KM高度耐性菌(500mcg/ml 이상농도에서 耐性)은 CPM에도 耐性이 있는 것으로 나타났으며 CPM耐性菌이라도 KM에는 感受性인 것으로 보아 KM과 CPM과는 一方向交叉耐性(one-way crossresistance: KM→CPM)만이 인정되었다. 그러나 一般的으로 KM低耐性菌(KM 200mcg/ml 이내 耐性)은 CPM에 感受性으로 나타난다.

3) SM은 aminoglycoside系 어느 藥劑와도 交叉耐性を 보이지 않았다. SM耐性株가 KM, VM, CPM 등의 耐性を 上昇시킨다는 報告가 있으나, 이것은 化學的으로 有關한 藥劑間에서는 보편적으로 생각할 수 있는 문제이며, 현재로서는 그 정도가 分明하지 않다.

4) aminoglycoside系 藥劑中 結核化學療法의 順位를 交叉耐性面에서 선택한다면, 가장 順위에 무관하게 쓸 수 있는 藥劑는 SM으로 나타났다. 즉 SM→KM→TUM-N의 順 또는 SM→CPM→KM의 順이 交叉耐性理論으로 보아 가장 적합할 것으로 보인다.

※ Arrow A to B indicates that strains resistant to agent A are resistant to agent B

———— Complete crossresistance

~~~~~ Undefined crossresistance

..... KM-highly-resistant strain

□ There is no crossresistance

Fig. 1. Crossresistance patterns between aminoglycoside antibiotics

5) aminoglycoside系 藥劑間 交叉耐性은 圖表 1과 같이 表示될 수 있다.

參考文獻

- 1) 裴吉漢·金成鎮: 抗結核藥劑 Tuberactinomycin-N에 關한 基礎實驗(第1報 試驗管内 抗結核作用과 耐性檢査基準濃度設定을 위한 試驗, 結核 및 呼吸器疾患 26 (4), 1979.
- 2) 東村道雄: 結核菌의 交叉耐性(第1編), 結核 52 (1): 17, 1977.
- 3) 東村道雄: 結核菌의 交叉耐性(第2編), 結核 52 (2): 47, 1977.
- 4) McClatchy, J.K., Kanes, W., Davidson, P.T., and Moulding, T.S.: Cross-resistance in *M. tuberculosis* to Kanamycin, Capreomycin, Viomycin, Tubercle 58: 29-34, 1977.
- 5) Tsukamura, M.: Resistance Pattern to Tuberactinomycin-N, Lividomycin, Capreomycin, Viomycin, Kanamycin, and Streptomycin Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇R_v), Chemotherapy 22(6): 1115, 1974.
- 6) 東村道雄: Tuberactinomycin-Nによる 結核菌의 多劑耐性의 誘導, 醫學と生物學 187 (3): 201, 1974.
- 7) 東村道雄: 結核菌의 交叉耐性(第3編), 結核 52 (4): 171, 1977.
- 8) 東村道雄·外山春雄: *Mycobacterium tuberculosis*의 Capreomycin耐性形式, 結核 43 (5), 1968.
- 9) Saito, T.: Crossresistance of Tubercle bacilli to KM, VM, CPM, LVM and TUM, Jap. J. Tuberculosis and Chest Diseases 18 (1.2): 7, 1972.
- 10) 東村道雄·水野松司·村田浩·大島つなる: 肺結核化學療法時における 結核菌의 Tuberactinomycin-N, Viomycin, Capreomycinおよび Lividomycin 耐性의 境界値, 結核 50 (4.5): 123, 1975.
- 11) 福原徳光: 特別講演—結核菌의 藥劑耐性 (臨床面を加味して), Kekkaku 51 (5): 24, 1976.
- 12) 福原徳光: 結核菌의 藥劑耐性, Kekkaku 51 (12): 477, 1976.
- 13) 東村道雄: 結核菌의 Rifampicin, Kanamycin, Ethionamide, Lividomycinおよび Enriomycinに對する「In Vivo耐性出現」時間比較, 結核 53 (10): 495, 1978.