요양원 결핵환자에 있어서의 항결핵 약제내성

인천 적십자 결핵요양병원

민 병 섭 · 이 종 원

—Abstract—

Drug Resistance of *M. tuberculosis* from Patients Treated at Sanatorium

Byung Sum Min, M.D. and Chong Won Lee, M.D.

Inchon Red Cross Tuberculosis Sanatorium

Drug resistance of 257 isolates of *M. tuberculosis* from pulmonary tuberculosis patients who were treated at Inchon Red Cross Sanatorium from January 1979 to December 1979 has been investigated. Prevalences of drug resistance of those isolates to antituberculous drugs tested were as follows; 27.2% to PAS, 34.2% to SM, 62.3% to INH, 17.9% to PTA (1321), 9.3% to CS, 35.4% to EMB, 13.6% to KM and 23.7% to RMP.

These results were compared with the resistance rates of 355 strains which were isolated from pulmonary tuberculosis patients who had been treated at Inchon Red Cross Sanatorium from January 1975 to December 1977. Prevalences of drug resistance of those latter isolates were 29.3% to PAS, 26.2% to SM, 58.9% to INH, 26.5% to PTA, 9.6% to CS, 20.3% to EMB, 6.5% to KM and 9.9% to RMP.

In summary, 1) Resistance rates of PAS, Prothionamide and Cycloserine have not increased 2) That of Isoniazid and Streptomycin have increased slightly and 3) Resistance rates of Ethambutol, Kanamycin and Rifampicin revealed remarkably increasing tendency ($p < 0.01$).

서 론

폐결핵환자 치료에 있어서 결핵균의 약제내성이 치료의 성패에 결정적인 영향을 미친다는 사실은 재론을 요하지 않는 사실이며 근래에 와서 단기 화학요법이 도입되는등, 폐결핵환자 초치료시에 항결핵제의 선택방법이 과거와 많이 달라지고 있어서 이로 인한 항결핵제의 약제별 내성율에도 어떤 변화가 있지 않을까하여 1979년도에 인천 적십자 요양원에서 환자들로부터 분리된 결핵균의 약제별 내성율과 과거 1975년부터 19

77년까지 3년간 요양원 입원환자들로부터 분리하여 검사했던 약제별 내성율을 비교 검토하였다.

검사방법 및 대상

1979년 1월부터 12월말까지 만 1년간 인천 적십자요양원에서 치료받던 입원 및 외래환자들로부터 분리한 결핵균 257주를 대상으로 이들의 약제내성검사 성적을 분석 검토하였다.

배양 및 내성검사 방법은 검사물인 객담 약 10ml를 같은 양의 4% NaOH를 혼합해서 15분간 처리후 1분

(※본 논문의 요지는 1980년 11월 제51차 추계 결핵학술대회에서 발표하였음.)

간 3,000회전의 속도로 15분간 원심침전시켜 상청액(上清液)을 버리고 침전물을 20ml 가량의 멸균 증류수로 희석하여 잘 혼합한후 다시 20분간 원심침전을 시행하여 상청액을 버리고 침전물중 0.1~0.2ml를 slide glass에 도말 건조시켜 Ziehl-Neelsen 염색후 검경하였고 다음 0.2ml씩을 2개의 Löwenstein-Jensen 배지에 접종하여 37°C에 8주간 배양하였으며 내성검사는 배양된 균집락에서 1 loopful을 채취하여 Youmans 액체배지가 들어있는 시험관에 넣고 분쇄 희석하여 개개의 균이 떠있는 균부유액(菌浮游液)을 宋氏방법¹⁾으로 만들어 균부유액 0.1ml 씩을 대조배지(control medium)와 검사하고자하는 각종 항결핵제의 일정량이 함유된 Youmans 액체배지에 각각 접종하여 37°C에서 7~10일간 배양한후 검경 및 육안으로 대조배지에서의 균 발육상태와 해당약제가 들어있는 배지에서의 균 발육상태를 비교하여 판독하였다.

참고로 이때 사용된 내성검사용 Youmans 액체배지의 각 약제의 농도를 소개하면 Isoniazid (INH) 0.1 & 0.2mcg/ml, P-Aminosalicylic acid(PAS) 0.8 mcg/ml, Streptomycin(SM) 1.6mcg/ml, Prothionamide(PTA) 0.3mcg/ml, Ethambutol(EMB) 3 mcg/ml, Cycloserine(CS) 10mcg/ml, Kanamycin (KM) 1.2mcg/ml, Rifampicin(RMP) 0.4mcg/ml 였고 위와같은 약제농도를 사용한 근거는 洪등²⁾이 연구보고한바 있다.

결 과

1) 입원 및 외래환자별 약제 내성률

과거에는 입원환자만을 대상으로 약제내성율을 조사하였는데 요양원에서 입원치료를 받을 수 있는 환자는 극히 제한된 인원만이 가능하고 외래환자가 월등히 많은 수를 차지하고 있을뿐 아니라 입원은 주로 중증환자들이 많은 점등을 고려하여 입원과 외래사이에 약제 내성율이 현격한 차이가 있지 않을까하여 입원과 외래

를 구분하여 각각의 약제 내성율을 비교해 보았는데 입원환자에서 특별히 내성율이 높다거나 낮다고 일률적으로 말할 수 없고 또 약제에 따라서 입원과 외래에 어느정도 내성율의 차이를 보이고 있으나 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다. 따라서 입원과 외래를 모두 합친 내성율을 보면 PAS 27.2%, SM 34.2%, INH 62.3%, PTA 17.9%, CS 9.3%, EMB 35.4%, KM 13.6%, RMP 23.7%였다(표1 참조).

2) 병변의 범위에 따른 약제별 내성률

경증은 7예에 불과하기 때문에 통계적인 의미를 부여하기 곤란하고 중등증과 중증을 비교해 보면 PAS는 중등증에서 15.4%인데 비해 중증에서 32.4%, SM은 중등증에서 18.5%인데 중증은 40.5%, RMP은 중등증이 10.8%인데 비해 중증에서 28.1%등 모든 약제에서 중증의 내성율이 중등증 보다 현저하게 높다는 것을 알수있다. (표2 참조)

3) 다제 내성률

한 환자가 갖고있는 결핵균이 얼마나 여러가지 약제에 내성이 생겼는가를 보면 전 약제에 대해 감수성인 예가 257예중 89예로서 34.6%를 나타냈고 한가지 약제만이 생긴 예가 9.3%, 2제 내성이 13.2%, 3제 내성이 16.3%, 4제 내성이 8.6%, 5제 또는 그 이상 여러가지 약제들에 내성이 생긴 예도 17.9%로 비교적 높은 율로 나타났다. (표3 참조)

4) 1979년도와 1975~77년의 약제별 내성률 비교

1979년도와 과거 3년간(1975~77년) 입원환자로부터 분리한 결핵균 355주의 약제별 내성율을 비교해 보면 PAS, PTA, CS을 제외한 나머지 약들은 모두 내성율의 증가를 보였으며 특히 Ethambutol은 20.3%에서 35.4%로, Kanamycin은 6.5%에서 13.6%로, Rifampicin은 9.9%에서 23.7%로 현저한 증가를 보였다. (표4 참조)

표 1. 입원 및 외래환자별 약제 내성률

구 분		약 제	PAS	SM	INH	PTA	CS	EMB	KM	RMP
외 래	예 수		37/131	43/131	84/131	21/131	14/131	51/131	18/131	27/131
	%		28.2	32.8	64.1	16.0	10.7	38.9	13.7	20.6
입 원	예 수		33/126	45/126	76/126	25/126	10/126	40/126	17/126	34/126
	%		26.2	35.7	60.3	19.8	7.9	31.7	13.5	27.0
전 체	예 수		70/257	88/257	160/257	46/257	24/257	91/257	35/257	61/257
	%		27.2	34.2	62.3	17.9	9.3	35.4	13.6	23.7

표 2. 병변의 범위에 따른 약제별 내성율

병 변	약 제	PAS	SM	INH	PTA	CS	EMB	KM	RMP
경 증	예 수	—	1/7	4/7	—	—	—	—	2/7
	%	—	14.3	57.1	—	—	—	—	28.6
중등증	예 수	10/65	12/65	28/65	9/65	—	12/65	2/65	7/65
	%	15.4	18.5	43.1	13.8	—	18.5	3.1	10.8
중 증	예 수	60/185	75/185	128/185	37/185	24/185	79/185	33/185	52/185
	%	32.4	40.5	69.2	20.0	13.0	42.7	17.8	28.1

표 3. 다 제 내 성 율

예수 %	구 분	S	1R.	2R.	3R.	4R.	5R. 이상
예 수		89/257	24/257	34/257	42/257	22/257	46/257
%		34.6	9.3	13.2	16.3	8.6	17.9

표 4. 1979년도와 1975~77년의 약제별 내성율 비교

년 도	약 제	PAS	SM	INH	PTA	CS	EMB	KM	RMP
79	예 수	70/257	88/257	160/257	46/257	24/257	91/257	35/257	61/257
	%	27.2	34.2	62.3	17.9	9.3	35.4	13.6	23.7
75~77	예 수	104/355	93/355	209/355	94/355	34/355	72/355	23/355	35/355
	%	29.3	26.2	58.9	26.5	9.6	20.3	6.5	9.9

고 찰

우리나라에서 INH, PAS, SM 3가지 항결핵제가 주로 사용되던 1960년대 초에 朴³⁾이 보고한바 있는 결핵균 1,000주에 대해서 시행한 약제 내성검사 성적에 의하면 INH가 60%로 가장 높은 내성율을 보였고 다음이 SM으로 약 42%, PAS 내성이 약 40%를 기록하고 있으며 1974년 金⁴⁾이 보건소 등록환자를 대상으로 조사연구한 보고에 의하면 1971년 INH 내성이 87.3%, PAS 52.2%, SM 60.2%였고 1년후 추구조사(1972년)에서는 INH 내성이 96.7%, PAS 62.7%, SM 64.7%의 높은 내성율을 보였으며 그 당시 사용이 아직 일반화되지 않았던 2차약의 내성율은 RMP 20%, KM 13.3%, EMB 9.3%, PTA(1321) 6.0%, CS 3.4% 등으로 비교적 낮은 내성율을 나타냈다. 1975년에 시행된 우리나라 3차 결핵실태조사에서 나타난 일차약(INH, PAS, SM)에 대한 내성율을 보면 전체적으로는 270예중 98예에서 한가지 또는 그 이상의 약제에 내성을 나타내서 36.3%의 내성율을 보였고 약제별로는 INH가 34.1%, PAS 15.9

%, SM 16.3%로서 비교적 낮은 내성율을 나타내고 있다.⁵⁾ 1977년 정등⁶⁾이 보고한 2차약 내성검사 성적을 보면 Ethionamide(1314) 57.8%, EMB 41.2%, CS 44.9%, KM 12.9, RMP 15.5%의 내성율을 나타내고 있어서 Ethionamide, EMB, CS의 내성율은 상당히 높은것을 보이고 있는데 이상에서 몇가지 예를 든바와 같이 결핵균의 약제 내성율은 보고자에 따라서, 조사대상환자와 검사방법등의 차이 및 기타 여러가지 요인으로 서로 많은 차이를 보여주고 있고 또한 그 시기에 보편적으로 사용되는 약제의 변화에 따라서 다르다는 것을 알수 있다. 최근에는 결핵의 단기 화학요법에 대한 많은 보고들이 여러나라에서 나오고 있으며⁷⁻¹¹⁾ 그 성적이 종래부터 시행한 보편적인 요법(표준)에 비해서 손색이 없음을 나타내고 있어서 우리나라에서도 많은 사람들이 단기 요법에 관심을 갖고 이를 시도한 바가 있으며¹²⁾ 비록 연구 보고는 아니지만 폐결핵 환자의 초치료 처방이 단기요법의 도입으로 영향을 받고 있음은 부정하기 어렵다고 생각된다. 그래서 저자들은 1979년 1년동안 요양원에서 치료 받았던 입원 및 외래환자로부터 분리한 결핵균 257주의 약제 내성검사 성적을 과거 3년간(1975~77년) 요

양원 입원환자들로부터 분리해서 검사한 결핵균 355주의 약제별 내성율과 비교하여 그 변화를 분석 검토해 본 결과 사용이 현저하게 감소되고 있는 PAS, CS, PTA(1321) 등의 내성율은 증가된 것이 아니라 오히려 숫자상으로는 약간의 감소(통계학적으로는 무의미한)를 나타냈고 INH의 내성율은 증가되었으나 통계학적으로는 유의한 차이가 못되었으며($p > 0.05$), SM의 내성율은 유의한 증가를 보였고($p < 0.05$), EMB, KM, RMP의 내성율은 현저한 증가를 나타냈으며 통계학적으로도 매우 유의한 차이였다. ($p < 0.01$)

결 론

1979년 1월부터 12월말까지 만 1년간 요양원 입원 및 퇴원환자로부터 분리하여 검사한 결핵균 257주의 약제 내성검사 성적을 토대로 약제별 내성율을 산출하여 이를 과거 3년간(1975~1977년) 요양원 입원환자들로부터 분리하여 검사한 결핵균 355주의 약제별 내성율과 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) PAS, Prothionamide(1321), Cycloserine의 내성율은 오히려 감소하는 경향을 보였고,
- 2) INH, SM의 내성율은 증가되는 경향이고,
- 3) Ethambutol, Kanamycin, Rifampicin의 내성율은 현저하게 증가되는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) 宋浩星: 結核菌培養을 爲한 新處置法에 對하여, 結核, 10: 7, 1959.
- 2) 洪永杓·宋浩星: 各種 二次抗結核藥劑에 對한 藥劑耐性の 基準, 結核 및 호흡기질환, 22: 151, 1975.
- 3) 朴承咸: 1,140名의 患者에서 分離한 結核菌 1,000株의 藥劑耐性, 結核 11: 74, 1962.
- 4) 金成鎭, 金尙材, 李奎正, 宋達鎭, 邊海元, 李起鏞, 申龍達: 保健所 登錄 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, 結核 및 호흡기질환, 21: 156, 1974.

- 5) Kim, S.J. and Kim, S.C.: *Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients discovered in the Third National Tuberculosis Prevalence Survey in Korea*. 結核 및 호흡기질환, 23: 185, 1976.
- 6) 정혜영·김재원·김형진: 폐결핵 환자에 있어서의 이차약 내성검사 성적에 관한 검토, 結核 및 호흡기질환, 24: 133, 1977.
- 7) Wallace Fox and D. A. Mitchison: *Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 325, 1975.
- 8) Second East African/British Medical Research Council Study: *Controlled Clinical Trial of Four 6-Month Regimens of Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 471, 1976.
- 9) East African/British Medical Research Council Study: *Results at 5 Years of a Controlled Comparison of a 6-Month and a Standard 18-Month Regimen of Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 116: 3, 1977.
- 10) M. Aquinas: *Controlled Trial of 6-Month and 8-Month Regimens of Chemotherapy in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis*, *Bull. IUAT*, 53: 237, 1978.
- 11) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: *Controlled Trial of 6-Month Regimens of Daily and Intermittent Streptomycin plus Isoniazid plus Pyrazinamide for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 727, 1977.
- 12) 윤광선 외 5명: 폐결핵 치료에 있어서 단기요법의 시도, 結核 및 호흡기질환, 25: 161, 1978.