第四次結核實態調査에서 發見된 肺結核患者로부터 分離된 結核菌의 各種抗結核劑에 對한 感受性에 關한 研究

大韓結核協會 結核研究院

金 尙 材 · 金 成 鎮 · 裴 吉 漢

= Abstract =

Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in the Forth Nation-Wide Tuberculosis Prevalence Survey in 1980 in Korea

Sang-Jae Kim, Sung-Chin Kim and Gill-Han Bai

Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association

Microscopy of Ziehl-Neelsen stained smear of laryngeal swabs and sputum specimens produced 73 positives from 1,815 radiological suspects screened out of 23,319 inhabitants aged 5 years or more in 123 sample areas selected by multi-stage stratified systematic sampling in the 4th nation-wide tuberculosis prevalence survey-1980. Culture examination of the specimens by oxalic acid method (OA) yielded 119 positives and sputum culture by sodium hydroxide treated simple culture method (SS) produced 156 positives, indicating the latter method was superior over the former. Total positives found by the various methods were 184 cases of which larger number of positives and heavier excretors were usually found in the more radiologically severe cases in terms of disease extent.

One case of nontuberculous pulmonary infection due to *M. avium-intracellulare* complex was also found whose bacilli failed to grow on primary OA culture. Forty eight per cent of *M. tuberculosis* from 177 patients showed resistance to one or more anti-tuberculous drugs and 30.6% of resistant cases were also found from 108 patients having no history of previous chemotherapy. Resistances to INH, PAS, SM, EMB, and RMP were 43.5%, 16.9%, 15.3%, 13.0%, and 1.7% respectively. Statistically significant increase of INH and EMB resistances, when compared with those of 1965 and 1975 surveys respectively, was probably due to big hike of drug use (Tables 2 & 3). Initial drug resistances to INH, PAS, SM, and EMB were 25.0%, 6.5%, 5.6%, and 5.6% respectively. While EMB resistance again increased significantly, SM resistance, on the contrary, was in decreasing trend (Table 4). No statistically significant difference of drug resistance was recognized between male and female and between urban and rural patients, however, initial drug resistance of urban patients (44.9%) was significantly higher than that of rural patients (18.6%). Initial drug resistance of rural female patients (15.0%) was significantly lower than that of urban female patients (50.0%). Resistance to one, two, three, and four or more drugs were 22.6%, 10.7%, 6.2%, and 8.5%, showing multiple drug resistance to four or more drugs significantly increased when compared with that of 1975 survey (Table 6). Resistances to INH, PAS, and

SM in patients who had used corresponding drugs previously, were 73.5%, 51.5%, and 33.3 % respectively. Resistance to 5 mcg/ml of INH in patients with history of previous chemotherapy of this drug gradually increased from 1970 survey.

High incidence of drug resistance mainly due to wide and improper use of drugs urges to improve treatment services.

序 論

長期間의 化學療法를 必要로하는 結核에 있어서는 不適切한 處方과 不規則한 藥劑使用으로 結核菌이 使用 藥劑에 對해 耐性を 獲得하여 治療에 失敗하는 患者를 흔히 볼 수 있고 그리고 이러한 患者들이 排出하는 耐性菌에 의해 感染되어 發病하는 一次耐性患者도 흔히 볼 수 있다¹⁻¹²⁾. 따라서 菌陽性患者가운데서 一次耐性の 比率이 重要な 疫學指標로 使用되기도 한다^{6,7)}.

一般的으로 獲得 및 一次耐性に 關한 調査는 그 地域社會에 散在해 있는 結核患者의 治療管理實狀을 알기 위해서 뿐만 아니라 化學療法計劃을 樹立하는데 있어서 重要な 情報을 얻기 위해서도 반드시 實施되어야 하므로⁷⁾ 著者等은 層化多段系統抽出法에 따라 選定된 地域의 住民을 對象으로 實施된 第四次全國結核實態調査에서 採取된 喀痰 및 喉頭粘液으로 塗抹 및 培養檢査를 實施하고 分離培養된 結核菌을 對象으로 各種抗結核劑에 對해 感受性檢査를 實施한 結果를 報告하고자 한다.

第四次 實態調査結果는 喉頭粘液과 喀痰의 塗抹檢査와 蓆酸法에 依한 培養檢査로 發見된 菌陽性者에 基礎한 分析結果이나¹²⁾ 本論文은 實態調査本調査에서 採擇되지 않은 NaOH 處理에 依한 簡易培養法으로 喀痰을 培養하여 追加發見된 患者를 포함하여 실시한 研究結果이다.

實驗材料 및 方法

1. 喀痰採取

1980年 3月 20일부터 9月 22日까지 實施된 第四次全國結核實態調査는 層化多段系統抽出法에 따라 選定된 123個 地域의 住民중에서 5歲以上 人口 23,319名에 對해 胸部 X線寫眞을 撮影하여 現地에서 判讀하고 그 結果 異狀陰影이 있다고 疑心된 1,815名으로부터 喉頭粘液과 喀痰을 直席에서 採取하였다.

2. 直接塗抹檢査

直接塗抹標本은 調査現地에서 製作하여 結核研究院

細菌部로 運送한 다음 Ziehl-Neelsen 法으로 染色하여 檢鏡하였다. 檢鏡結果는 다음과 같이 記錄하였다.

－: 菌이 전혀 觀察되지 않았을 때

實數: 檢鏡한 全視野에 菌이 1~3個 있을 때.

＋: 檢鏡한 全視野에 菌이 4~10個 있을 때.

Ⅱ: 檢鏡한 大部分의 視野에 菌이 1個 있거나 一部分에 多數있을 때

Ⅲ: 每視野에 菌이 1個 또는 2 以上 있을 때.

3. 培養檢査

3-1. 蓆酸法(OA): 本法은 實態調査에서 採擇된 喀痰培養法으로서 採取된 喉頭粘液과 喀痰을 調査現地로부터 가까운 市道結核檢査所에서 痰이 묻은 綿棒을 5% oxalic acid에 25~30分間 處理하여 雜菌을 除去한 다음 5% sodium citrate에 15分間 中和한 後 2本の Löwenstein-Jensen(L-J) 培養基에 接種하였다. 接種된 培養基는 37°C 孵卵器에서 過剩水分을 除去한 다음 結核研究院 細菌部로 運送하여 37°C에서 繼續培養하면서 每週 菌發育與否를 8週까지 觀察하였다. 培養檢査結果는 다음과 같이 記錄하였다.

－: 菌發育이 전혀 없을 때.

實數: 菌集落數가 1~20個일 때.

＋: 菌集落數가 21~100個일 때.

Ⅱ: 菌集落數가 100個 以上이나 서로 融合하지 않았을 때.

Ⅲ: 헤아릴 수 없을 만큼 많은 數의 菌集落이 서로 融合되어 있을 때.

3-2. NaOH 簡易培養法(SS): 結核研究院 細菌部로 運送된 喀痰은 同量의 4% NaOH 로 15分間 處理하여 雜菌을 除去함과 同時에 均質化한 다음 3% Ogawa 및 結研(KIT) 培養基에 接種하였다. 接種된 培養基는 過剩水分을 除去한 後 37°C에서 8週間 培養하면서 每週 菌發育與否를 觀察 하였다. 結果記錄은 蓆酸法과 같이 하였다.

4. 菌鑑別檢査

分離培養된 菌中에서 2週以後에 肉眼的 觀察이 可能하게 發育하였고 菌集落形態가 人型結核菌과 類似한 菌株는 菌索形成與否, niacin 生産與否, 68°C 感受性

Table 1. Antituberculous Drugs and their Concentrations used for Drug Sensitivity Tests

Drugs	Preinspissation concentrations(mcg/ml) in Löwenstein-Jensen medium				
Isoniazid(INH)	0.05	0.1	<u>0.2</u>	<u>1</u>	<u>5</u>
p-Aminosalicylic acid(PAS)	0.25	0.5	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
Streptomycin(SM)	2.5	5	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>40</u>
Ethambutol(EMB)	1	1.4	2	<u>2.8</u>	<u>4</u>
Rifampicin(RMP)	4	8	16	<u>32</u>	<u>64</u>
Ethionamide(TH)	14	28	40	<u>56</u>	<u>80</u>
Cycloserine(CS)	10	20	28	<u>40</u>	<u>80</u>
Kanamycin(KM)	6.25	12.5	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>
Capreomycin(CPM)	12.5	25	50	<u>100</u>	<u>200</u>
Pyrazinamide(PZA)	12.5	25	50	<u>100</u>	<u>200</u>

Cultures grown at the underlined concentrations considered as resistant case.

catalase 및 硝酸鹽還元力與否, 그리고 p-nitrobenzoic acid 및 thiophene-2-carboxylic acid hydrazide에 對한 感受性與否等을 觀察하여 人型結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)임을 確認하였다. 人型結核菌이 아닌 抗酸菌으로 밝혀진 菌株에 對해서는 發育速度 및 發育溫度範圍, 菌集落形態 및 燭光呈色與否, tween 80 加水分解力, urease, arylsulfatase 및 5% NaCl 感受性與否等을 觀察하여 菌種을 同定하였다.

5. 藥劑感受性檢査

喀痰培養檢査에서 分離培養된 모든 人型結核菌株는 L-J 培養基에 2週間 繼續培養하여 藥劑感受性檢査에 利用하였다.

5-1: 接種菌液: 約 2 mg의 菌塊를 白金耳(22 SWG wire loop, 內徑 3 mm)로 取해 直徑 2~3 mm의 硝子球 5~10個와 0.5 ml의 蒸溜水가 든 1/2 Ounce 瓶에 넣고 10~20秒間 voltex mixer로 强하게 震盪하여 菌塊를 均質化한 다음 滅菌된 磷酸緩衝液(pH 7.0)으로 稀釋하여 約 20分間 靜置하여 粗대한 菌塊를 沈澱시켰다. 上等液을 取해 磷酸緩衝液으로 濁도가 MacFarland #1이 되도록 調節한 후 各藥劑含有 및 非含有培養基(L-J)에 1白金耳(27 SWG wire loop, 外徑 3 mm)씩 接種하였다.

5-2. 培養 및 判讀: 菌接種된 培養基는 37°C에 4週間 培養한 다음 發育與否를 觀察하였다. 但 pyrazinamide에 對한 感受性檢査는 凝固前 pH를 4.85로 調整한 L-J 培養基에다 實施하였고 6週培養後 判讀하였다. 그리고 菌이 藥劑非含有培養基에 “卄”로 發育하고 藥劑含有培養基에 20個 未滿의 菌集落이 發育했을 때는

陰性으로 判讀하였다.

5-3. 藥劑含有濃度: 藥劑感受性檢査에 使用된 培養基는 L-J 培養基이며 試驗된 藥劑種類 및 그 濃度는 表 1과 같다. 每回試驗에 모든 藥劑에 對해 感受性을 가진 H37Rv 와 wild strain을 參考菌株로 使用하였다.

結 果

먼저 可檢物의 直接塗抹檢査結果를 보면 그림 1에 나타난 바와같이 喉頭粘液으로 부터 37件 그리고 喀痰으로부터 70件의 菌陽性患者를 찾아 내었다. 두 可檢物로부터 發見된 전체 塗抹陽性患者는 73名이며 이는 곧 5歲以上人口 10萬名當 313名의 有病率을 나타낸다. OA法에 의한 培養檢査에서는 喉頭粘液으로부터 71件, 그리고 喀痰으로부터 113件의 陽性患者를 찾아내었으며 두 可檢物로부터 發見된 전체 菌陽性患者는 119名이었다. 여기에 塗抹陽性培養陰性患者를 합하면 128名이 되고 이를 5歲以上人口 10萬名當 有病率로 나타내면 549名이었다. 여기서 注目할 만한 것은 喀痰이 喉頭粘液보다 菌을 檢出하는데 훨씬 더 優秀한 可檢物임을($p < 0.001$) 알 수 있었다.

結核研究院 細菌部로 運送한 喀痰을 4% NaOH 處理에 의한 簡易培養法(SS法)으로 檢査한 結果 156件의 陽性患者를 發見하였는데 이는 OA法으로 發見한 113件보다 有意하게 많았다($p < 0.001$). 塗抹檢査와 OA 및 SS法에 따른 培養檢査로 두가지 可檢物로부터 發見된 전체 菌陽性患者는 184件이고 그중 培養陽性患者는 177件이었으며 모두 各種抗結核劑에 對한 感受性檢査를 實施하였다.

Fig. 1. Bacteriological examinations of 1815 radiological tuberculosis suspects screened out of 23,319 inhabitants aged 5 years or more, in the 4th nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980

Table 2. Bacteriological Results of Patients with a Different Extent of Disease

Radiologically classified disease extent	Number of subjects examined	Number of bacillary cases			
		Total	Smear: +	Smear: - Culture: $\geq +$	Smear: - Culture: < 20
Inactive TB or other chest diseases	401(100)	29(7.2)	0	10(2.5)	19(4.7)
Minimal TB	237(100)	45(19.0)	12(5.1)	11(4.6)	22(9.3)
Moderately advanced TB	223(100)	71(31.8)	34(15.2)	13(5.8)	24(10.8)
Far advanced TB	73(100)	39(54.3)	27(37.0)	8(11.0)	4(5.4)
Total	934(100)	184(19.7)	73(7.8)	42(4.5)	69(7.4)

Numbers in parentheses are per cent.

그리고 5건의喀痰으로부터非結核性抗酸菌이分離培養되었는데 *M. terrae* complex가 2건의喀痰으로부터, *M. avium-intracellulare* complex, *M. phlei* 및 *M. smegmatis*가 각각 1건의喀痰으로부터分離培養되었다. *M. avium-intracellulare* complex는 1年以上的追求檢査에서繼續해 많은量の菌이檢出되어本菌種에 의한肺疾患을 앓고 있음을 알 수 있었으나 그밖의 경우는 모두臨床的有意性이 없었다.

다음은胸部X線寫眞上으로分類된病症別菌陽性率을 보면表 2에 나타난바와같이非活動性結核 또는其他胸部疾患患者 401名중 29名(7.2%),輕症患者

237名中 45名(19.0%),中等症患者 223名中 71名(31.8%), 그리고重症患者 73名中 39名(53.4%)으로부터菌이檢出되었으며一般的으로病이重할수록菌陽性率도顯著히높지만($p < 0.001$)多量非菌者 즉塗抹陽性이거나塗抹陰性이나培養에서菌이“+”以上檢出되는患者도顯著하게 많다($p < 0.001$).

分離培養된人型結核菌의各種抗結核劑에對한感受性檢査結果를 보면먼저표 3에 나타난바와같이하나 또는그以上の藥劑에對해耐性を 나타내는患者가 1980年度實態調査에서는 177名中 85名(48.0%)이었다. 이는 1,2,3次調査의 38.0%, 37.9% 및 36.3%에

Table 3. Drug Resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in the Four Nation-wide Tuberculosis Prevalence Surveys in Korea

Survey year		1965	1970	1975	1980
Number of cases examined		71	132	270	177
Number of cases resistant to one or more drugs		27(38.0)	50(37.9)	98(36.3)	85(48.0)
Resistant to:	INH	18(25.3)	46(34.9)	92(34.1)	77(43.5)
	PAS	5(7.0)	26(19.7)	43(15.9)	30(16.9)
	SM	11(15.5)	25(18.9)	45(16.7)	27(15.3)
	EMB	ND	ND	3(1.1)	23(13.0)
	RMP	ND	ND	4(1.5)	3(1.7)
	KM	ND	ND	3(1.1)	4(2.3)
	TH	ND	ND	1(0.4)	3(1.7)
	CS	ND	ND	0	1(0.6)
	CPM	ND	ND	3(1.1)	8(4.5)
	PZA	ND	ND	0	2(1.1)

ND=Not done. Numbers in parentheses represent per cent.

Table 4. Previous Chemotherapy History of the Bacillary Cases Discovered in the Three Nation-wide Tuberculosis Prevalence Surveys in Korea

Survey year		1970	1975	1980
Total bacillary cases found		132	270	177
Total cases with previous chemotherapy		40(30.3)	81(30.0)	69(39.0)
	INH	36(27.3)	78(28.9)	68(38.4)
	PAS	30(22.7)	57(21.1)	45(25.4)
	SM	18(13.6)	63(23.3)	51(28.8)
	EMB	0	10(3.7)	38(21.5)
	RMP	0	3(1.1)	8(4.5)
	KM	0	2(0.7)	5(2.8)
	TH	2(1.5)	4(1.5)	1(0.6)
	CS	0	0	0
	CPM	0	0	0
	PZA	1(0.8)	1(0.4)	5(2.8)

Numbers in parentheses represent per cent.

비해 다소 높지만 統計의으로 有意한 増加는 아니었다. 藥劑別로 보면 INH 耐性이 가장 높아 43.5%였으며 이는 1965年度의 25.3%에 比較하면 有意하게 増加했으나($p<0.01$) 1970年度 및 1975年度에 比해서는 有意하게 増加하지 않았다. PAS에 對한 耐性은 16.9%였

으며 前調査와 比較해 볼 때 有意한 增減은 볼 수 없었다. 이러한 現象은 SM에 對한 耐性에 있어서도 마찬가지였으며 1980年度의 耐性率은 15.3%였다. EMB에 對한 耐性은 13.0%로 1975年度의 1.1%에 比해 顯著하게 増加했다($p<0.01$). RMP, KM, TH, CS, CPM

Table 5. Prevalence of Initial Drug Resistance in Three Nation-wide Tuberculosis Prevalence Surveys in Korea

Survey year		1970	1975	1980
Total cases studied		92	186	108
Cases resistant to one or more drugs tested		23(25.0)	38(20.1)	33(30.6)
Resistant to:	INH	18(19.6)	35(18.5)	27(25.0)
	PAS	10(10.9)	3(6.9)	7(6.5)
	SM	13(14.1)	15(7.9)	6(5.6)
	EMB	ND	1(0.5)	6(5.6)
	RMP	ND	2(1.1)	0
	KM	ND	1(0.5)	1(0.9)
	TH	ND	0	1(0.9)
	CS	ND	0	1(0.9)
	CPM	ND	2(1.1)	5(4.6)

ND=Not done. Numbers in parentheses represent per cent.

Table 6. Prevalence of Resistance to One, Two, Three, and Four or More Antituberculous Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis Found in 1975 and 1980 Surveys

Survey year	Total cases studied	Resistant to			
		one	two	three	four or more drugs
1975	270	38(14.1)	31(11.5)	24(8.9)	6(2.2)
1980	177	40(22.6)	19(10.7)	11(6.2)	15(8.5)

Numbers: parentheses represent percent.

및 PZA 등에 대한 내성은比較的 드물며 각각 1.7%, 2.3%, 1.7%, 0.6%, 4.5% 및 1.1%였다.

藥劑耐性は藥劑使用과 關聯이 크므로 實態調査에서 發見된 培養 陽性患者의 各種抗結核劑 使用經驗을 보면 表 4에서 보는 바와 같이 39.0%의 患者가 抗結核藥을 使用한 바 있는데 이는 前年度調査에 비해 有意하게 增加하지는 않았다. INH, PAS, SM 및 EMB使用이 가장 많아 각각 38.4%, 25.4%, 28.8% 및 20.9%였으며 그 중에서 EMB使用이 顯著하게 增加하였고($p < 0.01$) 그리고 INH使用도 有意하게 增加하였다($p < 0.05$). SM使用도 1970年度에 比해서는 有意하게 增加했으나($p < 0.01$) PAS使用은 前年度調査에 비해 有意한 增加가 없었다. 다른 藥劑의 使用은 많지 않았다.

다음은 初回耐性の 有病率을 表 5에서 보면, 하나 또는 그 이상의 藥劑에 對해 耐性인 患者가 30.6%로 1970 및 1975年度에 비해 다소 높으나 有意한 增加는 아니었다. INH耐性이 가장 높아 25.0%였고 PAS, SM 및

EMB耐性は 각각 6.5%, 5.6% 및 5.6%로 밝혀졌다. 그런데 EMB耐性は 有意하게 增加한($p < 0.05$) 반면에 SM耐性は 有意하게 減少했다($p < 0.05$).

다음은 單劑, 2劑, 3劑 및 4劑 또는 그 이상의 藥劑에 對해 耐性이 생긴 경우를 보면, 1975年度에는 각각 14.1%, 11.5%, 8.9% 및 2.2%인데 비해 1980年度에는 각각 22.6%, 10.7%, 6.2% 및 8.5%로 單劑耐性도 有意하게 增加했지만($p < 0.05$) 4劑 또는 그 이상의 藥劑에 對한 耐性이 顯著하게 增加했다($p < 0.01$) (表 6).

1980年度 藥劑耐性 調査結果를 性別 및 地域別로 比較해 보면 表 7에 나타난 바와 같다. 즉, 都市患者에 있어서는 52.6%, 農村患者에 있어서는 44.6%, 그리고 男子患者에서 50.4%, 女子患者에 있어서는 43.3%가 각각 耐性이었으나 統計學的으로 有意한 差異는 없었다. 農村의 女子患者가 29.2%로 낮은 耐性率을 보이고 있으나 試驗된 件數가 적어 統計學的으로 有意한 差異는 아니었다. 初回耐性の 경우에는 都市患者가

Table 7. Comparison of Drug Resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in 1980 Survey by Sex and by Areas

Area	Sex		Total
	Male	Female	
Urban	21/40 (52.5)	19/36(52.8)	40/76(52.6)
Rural	38/77 (49.4)	7/24(29.2)	45/101(44.6)
Total	59/117(50.4)	26/60(43.3)	85/177(48.0)

The numerator gives the resistant cases, while denominator shows the total cases studied.
Numbers in parentheses represent percent.

Table 8. Comparison of Initial Drug Resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in 1980 Survey by Sex and by Areas

Areas	Sex		Total
	Male	Female	
Urban	8/21 (38.1)	14/28(50.0)	22/49 (44.9)
Rural	8/39 (20.5)	3/20(15.0)	11/59 (18.6)
Total	16/60 (26.7)	17/48(35.4)	33/108(30.6)

Resistant case/total cases studied
Numbers in parentheses represent percent.

Table 9. Resistance to INH of *M. tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in the 1970, and 1980 Surveys

Survey year	1970		1980	
	with	without	with	without
Previous chemotherapy				
Drug concentrations(mcg/ml)				
0	36	96	68	109
0.05	—	—	60(88.2)	65(59.6)
0.1	—	—	53(77.9)	34(31.2)
0.2	25(69.4)	21(21.9)	50(73.5)	27(24.8)
1	17(47.2)	12(12.5)	44(64.7)	17(15.6)
5	7(19.4)	6(6.3)	33(48.5)	4(3.7)

Numbers in parentheses represent percent.

44.9%인데 비해 農村患者는 18.6%로 有意한 差異를 보여주고 있으나 男子患者의 26.7%와 女子患者의 35.4% 사이에는 有意性이 없었다(表 8). 그리고 農村女子患者의 15.0%는 都市女子患者의 50.0%에 비해 有意하게 낮았다($p < 0.05$).

INH의 濃度別 耐性을 보면 表 9에서 보는 바와 같다. 0.2 mcg/ml에 耐性이 생긴 경우를 過去治療歴이 있는 患者에 있어서는 2次調査年度에서 69.4% 및 73.5%로 有意한 差가 없지만 5 mcg/ml에 耐性이 생긴 患者는 19.4%에서 48.5%로 顯著하게 増加했다($p < 0.01$).

그러나 初回耐性の 경우에는 0.2 mcg/ml에서 21.9% 및 24.8%였고 5 mcg/ml에서는 6.3% 및 3.7%로 有意한 差가 認定되지 않았다. PAS의 濃度別 耐性도 過去治療歴이 있는 患者의 경우에는 1 mcg/ml에 1970年度에서는 46.7%이나 1980年度에는 51.1%였으며 5 mcg/ml에서는 23.4% 및 44.4%였다(表 10). 初回耐性の 경우는 두 調査年度에서 1 mcg/ml에 各各 11.8% 및 5.3%였고 4 mcg/ml에서는 5.9% 및 3.0%였다(表 10).

SM에 對한 耐性을 보면 表 11에 나타난 바와 같이 10 mcg/ml 및 40 mcg/ml에 耐性인 경우가 1970年度

Table 10. Resistance to PAS of *M. tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in the 1970 and 1980 Surveys

Survey year		1970		1980	
Previous chemotherapy		with	without	with	without
Drug concentration(mcg/ml)					
0		30	102	45	132
0.25		—	—	35(77.8)	64(48.5)
0.5		—	—	30(66.7)	25(18.9)
1		14(46.7)	12(11.8)	23(51.1)	7(5.3)
2		13(43.3)	10(9.8)	22(48.9)	5(3.8)
4		7(23.3)	6(5.9)	20(44.4)	4(3.0)

Numbers in parentheses represent percent.

Table 11. Resistance to SM of *M. tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in the 1970 and 1980 Surveys

Survey year		1970		1980	
Previous chemotherapy		with	without	with	without
Drug concentrations(mcg/ml)					
0		18	114	51	126
2.5		—	—	44(86.3)	97(77.0)
5		—	—	27(52.9)	29(23.0)
10		7(38.9)	18(15.8)	17(33.3)	10(7.9)
20		5(27.8)	15(13.2)	12(23.5)	6(4.7)
40		4(22.2)	10(8.8)	8(15.7)	4(3.2)

Table 12. Sensitivity to EMB and RMP of *M. tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis Discovered in 1980 Survey

Drugs	Previous chemotherapy	Drug concentrations(mcg/ml) in L-J medium and number of resistant cases					
EMB		0	1	1.4	2	2.8	4mcg/ml
	with	38	28(73.7)	24(63.2)	18(47.4)	11(29.0)	8(21.1)
	without	139	91(65.5)	51(36.7)	20(14.4)	12(8.6)	8(5.7)
RMP		0	4	8	16	32	64mcg/ml
	with	9	9(100.0)	6(66.7)	3(33.3)	3(33.3)	3(33.3)
	without	168	139(82.7)	97(57.7)	15(8.9)	0	0

에는 治療有經驗 患者에서는 38.9% 및 22.2%이며 SM 使用經驗이 없는 患者에서는 15.8% 및 8.8%였다. 1980 年度에는 SM 治療經驗있는 患者에서는 各各 33.3% 및 15.7%인데 比해 治療經驗없는 患者에서는 各各 7.9% 및 3.2%였다.

1980年度 調査에서의 EMB 耐性を 보면 EMB 治療經

験이 있는 患者에서는 2 mcg/ml에서 47.4%, 2.8 mcg /ml에서 29.0% 그리고 4 mcg/ml에서 21.1%가 耐性 이었다. EMB 治療經驗없는 患者에서는 各 濃度에 對해 14.4%, 8.6% 및 5.7%였다(表 12). RMP 治療經驗者 는 9名에 不遇했고 그中 3名이 16, 32 및 64 mcg/ml 에 耐性이었다. 治療經驗없는 患者에 있어서는 16 mcg/ml

에 8.9%가 耐性을 나타내었으나, 32 및 64 mcg/ml 에서는 모두 感受性을 나타내었다.

考 察

結核菌의 分離培養에 있어서 蓡酸法(OA)이 NaOH 處理에 따른 簡易培養法(SS)보다 劣等하다는 것은 既報에서도 밝힌 바 있다¹³⁾. 本研究에서도 모든 非結核性 抗酸菌이 OA 培養法에서는 發育하지 않았고 만일 SS 培養法을 實施하지 않았다면 *M. avium-intracellulare* complex에 의한 抗酸菌症例를 看過했을 것이다. 그리고 可檢物은 喀痰이 喉頭粘液보다 50%以上の 菌陽性者를 더 發見할 수 있어서 훨씬 優秀함을 알 수 있었고 Ziehl-Neelsen 染色法에 따른 塗抹檢査와 OA 法에 의한 培養檢査로 發見된 128件의 菌陽性에, 喀痰의 SS 培養法으로 56件의 陽性患者를 追加하므로써 總 184件의 陽性患者를 1,815名의 胸部 X線有所見者로부터 찾아내었다. 그러나 이는 單 1回의 可檢物檢査로 發見된 菌陽性患者이므로 檢査回數를 늘리거나 對象數를 늘리면 더 많은 菌陽性者를 찾아낼 수 있다고 본다^{6,14)}.

分離培養된 人型結核菌 177株로 實施한 各種抗結核劑에 對한 感受性檢査結果는 1980年度가 1劑 또는 그 以上の 藥劑에 對한 耐性이 48.0%로 3次의 前調査結果에 比해 多少 높지만 統計學的으로 有意한 差異는 없었다. 그러나 INH 耐性과 EMB 耐性은 顯著하게 增加하였는데 이는 患者들이 이 藥劑를 有意하게 더 많이 使用하고 있는 탓이라고 본다. 이처럼 높은 藥劑耐性은 該當藥劑를 많이 使用하는데도 起因하지만 不適切한 處方이나 不規則한 服用으로 因한 경우도 있으므로 治療管理의 改善에 萬全을 기하도록 해야 한다고 생각한다. 그리고 비록 質問에 의해 調査되었지만 初回耐性率도 다른 나라와 比較해 볼 때 높다는 것을 알 수 있으며 이 亦是 獲得耐性으로 因한 治療失敗患者의 有病率은 높는데 起因한다⁹⁾. 特히 初回耐性患者가 農村보다도 都市에 越等히 많고 그리고 都市의 女子患者가 農村의 女子患者보다 初回耐性率이 有意하게 높은데, 이는 都市患者가 藥劑使用을 많이하고 있는데도 起因하며 濫誤用에 의한 治療失敗에 따른 耐性患者가 많기 때문이 아닌가 생각된다. INH 耐性은 治療經驗患者와 非經驗患者사이가 PAS 나 SM 보다 훨씬 크고 5 mcg/ml 耐性患者가 治療經驗者에 있어서 前調査年度에 比해 1980年度에 크게 增加하였다. 이는 高度耐性菌을 가지고 있는 患者가 많다는 뜻이며 SM의 경우에는 治療經驗有無에 따른 差異가 INH에 比해 크지 않은 것은 SM

이 대체로 長期間使用되지 않고 單獨아닌 併合法으로 使用되고 있는 탓이라고 볼 수 있을 것이다¹¹⁾.

그리고 單劑耐性도, INH 單劑耐性의 增加로 1975年度에 比해 增加했지만 4劑 또는 그 以上の 藥劑에 대해 耐性인 多劑耐性患者가 顯著하게 增加한 것은 그만큼 藥劑使用이 多樣해졌을 뿐만아니라 難治患者가 많아져 가고 있는 것으로 본다.

結 論

1980年度에 實施한 第四次全國結核實態調査地域 住民中 5歲以上 人口 23,319名 가운데서 胸部 X線寫眞上 異狀所見이 있다고 判讀된 1,815名으로부터 喉頭粘液과 喀痰을 採取하여 Ziehl-Neelsen 法으로 染色하여 檢鏡한 塗抹檢査로 73名, 蓡酸法에 의한 培養檢査로 119名, 그리고 喀痰의 NaOH 處理에 의한 簡易培養法으로 156名의 菌陽性患者를 各各 찾아내어 總 184名의 菌陽性患者를 發見하였다. 一般的으로 胸部 X線寫眞上 病의 程度가 甚할 수록 菌陽性率도 높을 뿐만 아니라 塗抹檢査에서 菌이 檢出되거나 培養檢査에서 培養基當 菌集落이 20個以上 多數로 分離되는 比較的 排菌量이 많은 患者(115名)도 많다. 그리고 *M. avium-intracellulare* complex에 의한 抗酸菌症도 1例가 發見되었다.

177名의 患者로부터 分離培養된 *M. tuberculosis*의 各種抗結核劑에 對한 感受性檢査結果를 보면 1劑 또는 그 以上の 藥劑에 對해 耐性이 48.0%였으며 그中 初回耐性은 30.6%였다. INH, PAS, SM, EMB 및 RMP에 對한 耐性이 各各 43.5%, 16.9%, 15.3%, 13.0% 및 1.7%였으며 그中에서 EMB 耐性은 前年度調査에 比해 顯著히 增加했으며 INH 도 1965年度에 比해 有意하게 增加했다. 그리고 後者の 二藥劑의 使用도 前年度에 比해 有意하게 增加했다. INH, PAS, SM 및 EMB의 初回耐性은 各各 25.0%, 6.5%, 5.6% 및 5.6%였으며 EMB 耐性은 有意하게 增加했으나 SM 耐性은 減少하는 趨勢였다. 地域別 性別 耐性을 보면 都市와 農村이 各各 52.6% 및 44.6%이었고 男子와 女子가 50.4% 및 43.3%인데, 初回耐性을 보면 都市(44.9%)가 農村(18.6%)보다 有意하게 높고 特히 都市女子患者(50.0%)가 農村女子患者(15.0%)보다 有意하게 높았다. 그리고 1劑, 2劑, 3劑 및 4劑 또는 그 以上の 藥劑에 對한 耐性이 22.6%, 10.7%, 6.2% 및 8.5%였으며 4劑以上の 多劑耐性患者가 前調査年度에 比해 有意하게 增加했다. 藥劑使用經驗이 있는 患者의 耐性을

보면 INH 使用者는 73.5%가, PAS 使用者는 51.1%가 그리고 SM 使用者는 33.3%가 該當藥劑에 對해 耐性을 나타내었다.

藥劑耐性患者의 有病率이 높은 것은 藥劑의 使用量 增加에도 起因하지만 藥劑의 濫誤用에도 原因이 있으므로 患者의 治療管理에 萬全을 기해야 할 것으로 본다.

參 考 文 獻

- 1) Costello, HD, Caras, GJ, and Snider Jr, DE: Drug resistance among previously treated tuberculosis patients, a brief report, Am Rev Resp Dis, 121:313, 1980.
- 2) Hong Kong Government Tuberculosis Service and British Medical Research Council: Drug resistance at chest clinics in Hong Kong. Tubercle, 45:77, 1964.
- 3) Kim, SJ and Kim, SC: Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients discovered in the third national tuberculosis prevalence survey in 1975 in Korea. Tuberc Resp Dis, 23:185, 1976.
- 4) Schiffman, PL, Ashkar, B, Bishop, M, and Cleary, MG: Drug-resistant tuberculosis in a large Southern California Hospital, Am Rev Resp Dis, 116:821, 1977.
- 5) Shennan, DH: Resistance of tubercle bacilli to isoniazid, PAS and streptomycin, related to history of previous treatment. Tubercle, 45:1, 1964.
- 6) Toman, K: Tuberculosis case finding and chemotherapy. World Health Organization, Geneva, 1979.
- 7) WHO Expert Committee on Tuberculosis: Ninth Report, World Health Organization, Geneva, 1974.
- 8) IUAT Committee on Bacteriology and Immunology: Incidence of primary resistance, 1980.
- 9) 保健社會部. 大韓結核協會: 大韓民國結核實態調查結果, 1965.
- 10) 保健社會部. 大韓結核協會: 第2次 結核實態調查結果報告, 1970.
- 11) 保健社會部. 大韓結核協會: 第3次 結核實態調查結果報告, 1975.
- 12) 保健社會部. 大韓結核協會: 第4次 結核實態調查結果報告, 1980.
- 13) 金尙材·金成鎭: 數種의 結核菌分離培養方法의 比較實驗, 結核 및 呼吸器疾患, 23:85, 1976.
- 14) Gatner, EMS and Burkhardt, KR: Correlation of the results of X-ray and sputum culture in tuberculosis prevalence surveys, Tubercle, 61:27, 1980.