結核菌의 抗結核劑에 對한 耐性度의 複合檢査 (第1報)

(1956. 5. 27. 第4次大韓結核協會學術大會에서 發表)

國立馬山結核療養所

朱 永 在 · 鄭 興 謨

緒 論

抗結核劑의 長期投與에 있어서는 毒性 副作用等 여러가지 問題가 있으나 現在 가장 論議되고 있는 問題는 耐性出現問題일 것이다.

大體로 耐性檢査가 臨床面에 있어서 必要한 點을 列舉해보면 大略 다음 세가지가 있다.

1) 豫後判定——投藥期間決定

耐性이 出現하지 않고 結核菌이 藥劑에 對하여 高度의 感受性을 가졌다면 大體로 病勢 好轉 乃至 豫後가 良好할것을 期待할 수 있다. 反對로 高度의 耐性이 出現했다면 病勢의 停止 乃至 惡化를 豫測할수 있으며 投藥中止 與否도 決定하게 되는 것이다.

2) 手術時期決定

耐性出現後의 各種手術은 重篤한 合併症을 일으키는 일이 많으며 그 豫後가 不良함으로 耐性이 出現하기 前時期에 手術을 施行하여 豫後를 좋게 할것이며 萬若 一部藥에 對하여 耐性이 出現했다면 手術前後에 強力한 他藥劑를 使用해야만 되는 判斷을 미리가질 수 있다.

3) 合理的인 投藥

各藥劑의 耐性檢査에 依하여 併用療法의 治療效果를 高度로 昂揚할수도 있으며 또 無効藥劑의 中止 交替投藥의 基準이 될수도 있다. 한편 完全耐性出現後에는 當該藥劑에對한 感受性復歸가 大端히 困難함으로 完全耐性이 出現하기前에 當該藥劑의 中止 乃至 他藥劑와의 交替使用으로써 藥의 長期的인 그리고 合理的인 投藥을 施行하는데에 耐性檢査가 必要하다.

그러나 今일에 있어서의 耐性問題에 對한 우리들의 知識은 너무나 薄弱하며 그 發生機

序에 있어서는 「멘델-몰가니」氏等 學說을 主로 踏襲한 變異選擇說과 「루이센고-미츨린」氏等 學說을 主로만 適應說等이 있으며 또 그 中間說도 云云되고 있으나 아직 定說이 없는 現狀이다.

耐性問題의 臨床의 應用에 있어서는 더욱 混沌狀態에 놓여 있다고 하겠으며 「耐性」自體의 語句使用에 있어서는 或者는 完全耐性을 或者는 不完全耐性을 指稱하는 일이 非一非再인 것이다.

耐性度에 依한 各種抗結核劑의 投藥限界設定에 있어서는 그 基準이 全然 確立되어 있지 않아 5r, 10r, 20r, 50r, 100r, 500r等等으로 나라와 學者에 따라 甚한 意見差違를 보이고 있는 現狀이다.

또 一般的으로 是認된 問題이지만 相當한 高度의 耐性이 出現했다 하더라도 持續當該藥을 投與함으로써 一般症狀이나 菌及 X線像까지도 相當한 改善을 가져오는 일이 많다고 發表되어 있다. 即 日本 35個所 國立療養所化學療法共同研究班의 1404例에 對한 集計發表①에 依하면 SM耐性出現과 臨床效果와의 關係를 볼때 10r以上 耐性이 發生한 症例에 있어서는 結核菌減少 29.8%, 增加 5.9%, 感性症例에 있어서는 減少 44.0%, 增加 4.2%, 發熱에 對한 效果는 耐性群에 있어서 57.7%, 感性群 68.3%, X線像及 理學的所見改善은 耐性群 47.6%, 感性群 55.6%, 腸症狀에 對한 影響은 耐性群 56.6%, 感性群 65.3%으로 理論的으로는 治療效果가 거이 없어야될 耐性群에 있어서는 感性群에서 보담은 若干 低下된 率이지만 아직 相當히 高率인 效果를 보이고 있

다. 勿論 이問題는 耐性菌과 感性菌과의 分布比率 나아가서는 不完全耐性이라는 現象으로써도 一部解釋할 수는 있으나 以上과 같은 理論面과 實地臨床面에 있어서의 諸般矛盾과 甚한 個人的 意思差異는 오히려 今日에 있어서 一般的으로 施行되고 있는 耐性度測定方法에 여러가지 矛盾이 內包되어 있음에 基因되는바가 크다고 生覺한다.

即 今日에 있어서는 一般的으로 抗結核劑의 併用療法이 普遍化되어 있으며 이 併用療法은 藥效果에도 相乘相和作用이 있을뿐아니라 耐性出現을 遲延 乃至 抑制시킨다는 事實은 周知되고있는 確定的인 事實인 것이다. 그러나 如何한 理由인지 이들 併用療法에 있어서도 抗結核劑에 對한 菌의 耐性度測定方法으로 如前히 各藥劑의 「單一」添加培地에서 各各으로 藥에 對한 耐性度を 檢出した 것을 가지고 併用療法時의 諸般技術問題에까지 應用하는 것이 今日의 一般的인 方法인 것이다. 이것은 바로 藥劑의 相乘相和作用 또는 拮抗作用을 全然無視忘却한 所致라고도 解釋할 수 있으며 理論적으로 首肯하기 어려운 點이 많이 內包되었다고 生覺한다. 그리하여 이것이 結果적으로는 今日에 있어서의 藥劑에 對한 耐性도와 臨床成績과의 許多한 相異及 耐性도에 依한 投藥限界決定에 顯著한 個人的 意思差異와 其他 여러가지 混亂과 矛盾을 招來한 큰 原因이 된다고 生覺한다.

무릇 或種藥劑에 대하여 菌이 完全耐性을 獲得하여 單獨使用에 있어서는 全然 治療效果를 期待하지 못할 境遇라 할지라도 併用療法時에 있어서는 다음과 같은 세가지 問題가 論議對象이 될 수 있다고 生覺한다.

- 1) 他藥劑와 相乘相和의인 協同作用有無
- 2) 酵素와 같은 또는 或種酵素에 作用하여

他藥劑에 對한 賦活 또는 觸媒的作用의有無

- 3) 直接 또는 間接적으로 治療效果에는 큰 影響을 줄수 없으나 他藥劑에 對한 耐性出現을 遲延 또는 抑制시킬 수있는 能力有無

即 어떤 藥劑에 對하여 菌이 完全耐性을 獲得했다 지드래도 併用療法時에 上記한 3 個項目中 그어느 한가지 作用이라도 그藥劑가 所有하고 있다면 그 藥劑는 持續 使用할 可能性이 充分히 있다고 生覺한다.

이러한 問題들을 究明하기 爲하여 演者는 現在 一般的으로 施行되고 있는 耐性分離(單一)檢査法과 2種以上 抗結核劑를 添加한 培地에서 同時に 綜合적으로 耐性度を 檢査하는 方法(假稱 複合檢査法)을 併行檢討하여 이들 問題를 解決하는 同時に 現在보다 더 合理的이고 實地的인 耐性度測定方法 乃至 基準을 세우고 나아가서는 藥物持續投與限界를 耐性面에 있어서 確立해 보려는 것이 今般研究의 主目的인 것이다.

研究 方法

1956年 3 月末日現在 國立馬山結核療養所에 入所中인 男女成人患者로서 SM, PAS, INAH 等 2者 또는 3者 併用療法을 長期間 施行한 例中에서 咯痰塗抹에 菌陽性인者 15名을 選擇하여 各藥劑에 對한 結核菌의 耐性度を 分離及 複合檢査法에 依하여 施行했다.

培地는 3%KH₂PO₄ 固形培地(小川培地)를 使用했으며 直接法에 依한 4週及 5週後 結果를 가지고 判定했다.

培地는 第1表와 같이 49種을 作成했으며 S M+INAH+PAS 添加培地는 主로 SM을 基幹으로 하고 組성한 것이다.

Table 1. Series of Media to which antituberculous Agents have been added. (KH₂PO₄—OKAWA Media)

Group	Type of agents added	Dosis (Y) of added agents perm. 100 medium										Number of media
Separate Group	O											1
	SM, PAS, INAH	100	10	1								9

Compound R. Group	SM + PAS, INAH	SM + PAS + INAH	PAS + INAH	100	100	100	10	10	10	1	1	1					27
				100	10	1	100	10	1	100	10	1					
				100	100	100	100	10	10	10	10	1	1	1	1	1	12
Total																	49

檢 查 成 績

Table 2. Results of Resistant Test

Case No.	Separate Method				Compound Method				Dosis (gm) of Medication		
	O	SM	PAS	INAH	SM+PAS	SM+INAH	PAS+INAH	SM+PAS+INAH	SM	PAS	INAH
1					1:100 卍		10:1 卍		151	5540	66
2									170	8000	100
3									250	3700	90
4	卍		10卍 1卍	1卍	1:1 +	10:1 卍			200	5500	165
5	卍	100卍			100:10 卍 100:1 卍 1:10 卍 1:1 卍				170	4500	80
6									86	1100	72
7	卍	100卍 10卍 1卍	10卍 1卍		100:1 卍 10:10 卍 10:1 卍 1:10 卍 1:1 卍	100:1 卍 1:1 卍	1:1 卍	10:10:1 卍 100:1:1 卍 10:1:1 卍	284	1800	180
8	卍		100卍 1卍	100卍 10卍	1:1 卍				150	2000	102
9	卍	100卍 10卍 1卍	10卍 1卍	100卍 10卍 1卍	100:1 卍 10:10 + 1:100 +	100:10 卍 1:10 卍			150	2400	84
10									150	8060	216
11		10卍 1卍							300	13400	15
12	卍	10卍 1卍	1卍	1卍	100:1 卍 1:1 卍		10:1 卍		116	8760	120
13	卍	100卍 10卍 1卍	10卍 1卍	10卍 1卍	1:10 卍 1:1 卍	100:10 卍 100:1 卍 10:10 卍 10:1 卍 1:10 卍 1:1 卍	1:10 卍 10:1 卍 1:1 卍	10:1:1 卍 1:10:1 卍 10:10:1 卍 1:1:1 卍	210	8000	75
14	卍	10卍 1卍	1+	10卍 1卍	100:1 卍 1:1 卍	100:1 卍 10:10 卍 10:1 卍 1:10 卍 1:1 卍	10:1 卍 1:10 卍 1:1 卍		172	6575	52
15		100卍 10卍 1卍			100:1 卍 1:10 卍				140	3000	84

* + 50 to 100 colonies.
 卍 more than 100 colonies.
 卍 numerous yellow and miliary colonies.
 卍 thick membraneous yellow and miliary colonies.

考 按

上掲 第2表成績을 考察批判함에 있어 1951年 美國 Trudeau Society의 臨床及 研究室部會共同發表②에서와같이 藥劑에 對한 不完全耐性의 成績은 變動이 많으나 強力한 耐性 또는 感性成績은 恒常 그 成績이 固定的이라는 點을 念頭에두고 考察할 必要가 있다. 그리고 第2表中 No. 2, No. 3, No. 6, No. 10等例는 全然 그 成績이 나타나 있지않다. 이들例는 所謂 鏡檢陽性이며 培養陰性인 例들에 屬하는 群들이라고 하겠으며 本試驗에 있어서는 큰 意義가 없다.

No. 1例는 分離檢査法에 있어서 全然 菌이 發育하지 않았으나 2種複合檢査에 있어서는 SM+PAS(1r+100r) PAS+INAH(10r+1r)에 있어서 各各 高度의 菌發育을 본것은 아직 決定的인 判斷을 내리기는 어려우나 實地로 이者와같이 SM+PAS 또는 PAS+INAH 등의 併用療法群에 있어서는 이들 2種複合檢査에서만 菌發育을 볼수있는 依存菌發生을 提示하는 例가 아닌가도 生覺할수 있다. 今後의 研究에 依하여 明白해지리라고 生覺하나 果然 2種複合檢査에서만 依存菌發育을 볼수 있는例도 있을수 있다면 境遇에 따라서는 抗結核劑의 單獨使用이 實際에 있어서 併用療法持續時보다 優秀한 效果를 견을수 있는 特別한例도 있다는 理論的인 可能性을 提示하는것이라고 生覺한다.

No. 4例는 分離檢査法에 있어서 PAS及 INAH에 對하여 各各 1r 完全耐性을 提示하고 있으나 이兩者를 併合添加(PAS+INAH)한 複合檢査에 있어서는 完全感受性을 表示하고 있다. 이것은 今日 一般的으로 施行되고 있는 分離檢査法成績만으로 觀察한다면 PAS及 INAH의 1r程度以下の 投藥은 이例에 있어서 甚히 意義없다고 解釋할것이나 複合檢査成績을 본다면 兩者併用의 有効性을 完全表示하고 있다.

이것은 今日의 分離檢査法의 理論面과 實際面의 矛盾을 複合檢査法成績으로 補充說明할수 있는 좋은 例라고 하겠다.

No. 5例는 分離檢査法에 있어서 PAS INAH

는 完全感受性이며 SM은 100r에 對하여 完全耐性에 가까운 狀態를 提示하고 있다. 複合檢査에 있어서는 SM+PAS 몇가지에 있어서 完全 또는 完全耐性에 가까운 狀態를 表示하고 있다. 이것은 PAS를 主體로 觀察해 본다면 SM併用으로 말미아마 오히려 PAS의 感受性이 低下되었다고 解釋할수 있다. 이러한 問題는 亦是 今後 더 研究檢討할 點이 많다고 生覺한다.

No. 7例는 分離檢査法成績을 가지고 그냥 複合檢査法成績을 說明할수 있는 例이다. 即 이例는 複合檢査成績에 있어서 藥劑의 相乘相和의 또는 拮抗的作用을 全然認定하지 못한 例라고 하겠다.

No. 8例는 分離檢査法에 있어서 PAS, INAH에 對하여 相當히 高度의 不完全耐性을 提示하고 있으나 이兩者併加複合檢査(PAS+INAH)에 있어서는 完全感受性인 것을 보아 이亦是 投藥治効判定에 있어서의 分離檢査法의 不備及 矛盾을 實地 證明한 것이라고 하겠다.

No. 9例는 分離檢査成績에 있어서 3者 모두 相當히 高度의 耐性을 提示하고 있으나 複合檢査法에 있어서는 PAS+INAH及 3者併加試驗群이 모두 完全感受性인 것을 보아 分離檢査法의 不備한 點을 알수 있는 同時에 複合檢査法의 必要性을 切實히 느끼게 한다.

No. 11例는 分離檢査法에 依하면 SM 10r 依存菌이라고 解釋할수 있으며 SM投藥은 理論적으로 全然 不當한것이 그 有害한것으로 解釋되나 複合檢査成績으로 볼때에는 SM投與가 어느程度의 損得이 있는지는 不明瞭하나 併合用法으로 持續投與해도 全體治効面에 있어서는 無妨하다는것을 提示한 것이라고 解釋할수 있다. 특히 이例에 있어서는 SM을 包含한 複合培地에 있어서 全然 SM依存性을 提示하고 있지 않은 點은 注目할 일이라고 하겠다.

No. 12例는 分離檢査法에 있어서 SM 10r PAS 1r 完全耐性을 提示하고 있으나 複合檢査에 있어서는 SM+PAS 10r+1r 또는 1r+1r에 對하여 完全耐性이 아니며 또한 SM+INAH에 있어서 完全感受性인 것을보아 이亦是

分離検査法の 不備不足과 複合検査法の 必要성을 느끼게 한다.

No. 13例는 分離検査成績만 볼 때에는 各藥劑의 臨床應用은 거의 可望이 없이 보이나 複合検査成績에 依하면 SM+PAS SM+PAS+INAH 兩群에 있어서 臨床應用的 餘地가 있다는 것을 發見할 수 있다.

No. 14例는 分離検査法과 複合検査法間에 特異한 矛盾을 發見하지 못하였다.

No. 15例는 分離検査法에 依하면 SM依存株라고 解釋할 수 있다. 그러나 複合検査에 있어서는 3者添加及 SM+INAH 添加培地에 있어서 完全感受性이며 다만 SM+PAS 添加培地에서 一部完全耐性を 提示하고 있다. 이問題는 No. 11例와 같이 分離検査에 있어서 依存性を 提示한다고 해서 簡單히 當該藥을 治療에서 除外할 수 없다는 論理的根據를 提示했다고 볼 수 있으며 今後의 研究에 期待되는 바가 많다.

한편 第2表에 揭示한 検査成績과 各患者의 臨床的인 自覺症狀, 菌及 X線像變化를 對比觀察해 보았으나 演者가 全般 選擇한 이들 例가 全部 兩側肺에 空洞을 가진 慢性最重症患者들이 었기 때문에 投藥斷續 또는 變更中에 明確한 所見變動을 把握할 수 없었던 것은 可惜 遺憾된 일이었다고 하겠다.

No. 4, No. 5例에 있어서는 各名 腸癒着에 依한 通過障礙 또는 呼吸機能不全으로 漸次 一般狀態及 X線像이 惡化해가고 있다.

No. 9例는 分離検査法에 依하면 全藥劑가 모두 耐性關係로 治療效果를, 결우기 어려운 検査成績을 表示하고 있다고 하겠으나 實地 現在 3者併用中에 一般自覺症狀及 X線像에 있어서 持續的인 改善을 보고 있다.

其他例에 있어서는 全部 自覺症狀, 菌及 X線像에 큰 變化가 없었다.

今後에 있어서는 例를 좀더 選擇하여 여러

面에 있어서 臨床成績과 結付된 觀察을 해볼 豫定이다.

小 括

1. 現在 一般的으로 施行되고 있는 分離耐性度測定法이 併用療法에 應用할 때에는 여러 가지 矛盾을 內包하고 있으며 내가 着想한 複合検査法原理에 比하여 不備한 點이 많다는 것을 說明했다.

2. 1956年3月末日現在 國立馬山結核療養所에 入所加療中인 患者中에서 抗結核劑 2種乃至 3種을 長期併用한 患者15名을 選擇하여 分離検査法과 複合検査法の 成績을 對比觀察했다.

3. 全然 培養에서 菌發育을 보지 못한 4例를 除外한 11例中에서 2例(No. 7, 14) 만은 分離検査法과 複合検査法成績의 批判에 있어서 相互矛盾되는 點이 없으나 6例(No. 8, 9, 11, 12, 13, 15)에 있어서는 分離検査法成績으로서는 投藥을 中斷하는 것이 宜當하다고 判讀되는 成績을 提示했으나 複合検査成績에 있어서는 投藥을 繼續할 수 있는 検査成績을 表示하고 있다. 이와 反對로 No. 1, No. 5 兩例는 分離検査法成績에 있어서는 投藥繼續이 應當可하다. 複合検査成績에 있어서는 併用方法에 依하여서는 一部 不利한 條件이 內包되어 있다는 것을 暗示하고 있다.

4. 抗結核劑의 併用療法時에 있어서의 複合検査法은 現在 一般的으로 適用되고 있는 分離検査法の 여러가지 不備矛盾點을 補充是正할 수 있는 合理的인 耐性度検査法이라는 根據를 全般比較検査에 依하여 實證했다.

그러나 in vitro 에서의 成績을 그대로 곧 in vivo에 適用할 수 없다는 點을 充分히 考慮하여 各検査成績과 各患者의 臨床經過와의 詳細한 對比觀察 其他 耐性度測定基準設定問題 등은 今後研究에 따라 漸次 報告할 豫定이다.

"Compound" Research of Resistance in Chemotherapy

Y. J. Choo, M.D. • Hung Mo, Chung

National Masan TB Sanatorium

One of the most important problems encountered in the chemotherapy of the tuberculosis is to decide the degree of resistance of the tubercle bacilli against the antituberculous agent in use.

There has been no agreement on a standard procedure for this continuing chemotherapy according to the degree of resistance and many different opinions have been expressed by workers in different countries.

It has been noted that, even when the degree of resistance is high, continuation of the chemotherapy produces improvement in subjective symptoms and sputum and X-ray findings. This could partially be explained by the incomplete resistance of the bacilli but there are many discrepancies between the problem of resistance and clinical results. It is felt that these discrepancies originate from the deficiencies in the method being used at present and the sensitivity test.

Tubercle bacilli which have been in contact with combined antituberculous agents for a prolonged period are separated and tested in the "separate" medium to which streptomycin, P.A.S. or I.N.H. has been added singly. By witnessing the death or growth of the bacilli, we generally determine the sensitivity of the bacilli in cases of a "combined" chemotherapy. It is felt that clearly this is an unsatisfactory method and this should explain

why there are so many discrepancies between the results of current sensitivity tests and the clinical outcomes.

In order to make some improvement on the sensitivity test in combined chemotherapy, following research has been carried out using "separate" and "compound" methods.

This is the first report in this service.

Table I shows the series of media.

Table 2 shows the results of "separate" and "compound" methods in the sensitivity tests in those combined chemotherapy cases who received streptomycin and P.A.S., streptomycin and I.N.H., P.A.S. and I.N.H. or streptomycin, P.A.S. and I.N.H. at this institution.

The results follow:

Among 11 cases (excluding 4 cases in whom culture was negative), only 2 (#7 and 14) had no discrepancy between "separate" and "compound"

In 6 cases (#8, 9, 11, 12, 13 and 15) discontinuation of chemotherapy seems indicated according to the present "separate" sensitivity test. However, examination by the "compound" method shows the advisability of continuing combined chemotherapy in this case.

The results in case #1 and 5 suggest that the use of the "compound" method in selected cases may reveal the existence of a "compound" dependent strain, when the "separate" sensitivity test shows negative result.

It is felt that these problems must be studied in a larger series of cases and the results checked against clinical outcomes.