

다제내성결핵 환자에서 표준 1차 항결핵제 치료 중 발생한 획득 내성

¹국립마산병원, ²국제결핵연구센터

전두수^{1,2}, 김도형¹, 강형석¹, 민진홍¹, 성낙문¹, 황수희¹, 박승규^{1,2}

Acquired Drug Resistance during Standardized Treatment with First-line Drugs in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis

Doosoo Jeon, M.D.^{1,2}, Dohyung Kim, M.D.¹, Hyungseok Kang, M.D.¹, Jinhong Min, M.D.¹, Nackmoon Sung, Ph.D.¹, Soohee Hwang, M.D.¹, Seungkw Park, M.D., Ph.D.^{1,2}

¹National Masan Tuberculosis Hospital, ²International Tuberculosis Research Center, Masan, Korea

Background: First-line drugs, if sensitive, are the most potent drugs in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). This study examined the frequency and risk factors associated with acquired drug resistance to first-line drugs during a standardized treatment using first-line drugs in patients with MDR-TB.

Methods: This study included patients who were diagnosed with MDR-TB at the National Masan Tuberculosis Hospital between January 2004 and May 2008, treated with standardized first-line drugs, and for whom the pre- and post-treatment results of the drug susceptibility test were available. Their medical records were reviewed retrospectively.

Results: Of 41 MDR-TB patients, 14 (34.1%) acquired additional resistance to ethambutol (EMB) or pyrazinamide (PZA). Of 11 patients initially resistant to isoniazid (INH) and rifampicin (RFP), 3 (27.3%) acquired additional resistance to both EMB and PZA, and 3 (27.3%) to PZA. Of 18 patients initially resistant to INH, RFP and EMB, 6 (33.3%) acquired additional resistance to PZA. Of 6 patients initially resistant to INH, RFP and PZA, 2 (33.3%) acquired additional resistance to EMB. Ten of the 41 MDR-TB patients (24.4%) changed from resistant to susceptible. No statistically significant risk factors associated with acquired resistance could be found.

Conclusion: First-line drugs should be used cautiously in the treatment of MDR-TB in Korea considering the potential acquisition of drug resistance.

Key Words: Tuberculosis, Multidrug resistance, Drug resistance

서 론

다제내성결핵은 감수성결핵에 비해 오랜 치료 기간과 많은 치료 비용이 들에도 불구하고 여전히 낮은 치료 성공률을 보이고 있다. 그간 국내 다제내성결핵의 치료 성공률은 단위기관별 연구에서는 44.1~66%로 다양하게 보고되었으나¹⁻⁴, 최근 1,407명의 다제내성결핵 환자가 포함

된 대규모 다기관 연구에서 45.3%의 치료 성공률과 32.3%의 치료 중단율을 보여 국내 다제내성결핵 관리의 심각성과 문제점을 보여주었다⁵.

다제내성결핵에 대한 처방 원칙 중 하나는 약제감수성 검사와 과거 치료력에 근거하여 항결핵효과가 큰 약제부터 순차적으로 처방을 구성하는 것이다^{6,7}. 다제내성결핵 치료에서 1차 항결핵제는 가장 항결핵효과가 크고 내약성이 우수하며⁷, 1차 항결핵제에 대한 내성은 불량한 예후와 연관되는 독립적인 위험 인자로 알려져 있다⁸. 그러나 우리나라에선 감수성 결과가 보고되기까지 평균 3개월이 소요되고^{9,10} 이 기간 동안 대개 표준 1차 항결핵제로 치료하기 때문에, 치료 전 감수성이었던 1차 항결핵제가 처방 변경 시점에선 추가 내성을 획득할 위험성이 있다.

Address for correspondence: Doosoo Jeon, M.D.,
National Masan Tuberculosis Hospital, 486, Gapo-dong,
Masan 631-710, Korea
Phone: 82-55-249-3786, Fax: 82-55-246-1162
E-mail: sooli10kr@yahoo.co.kr

Received: Feb. 2, 2009

Accepted: Mar. 9, 2009

Table 1. Laboratory institutes of drug susceptibility test

Institute	Method	Critical concentration ($\mu\text{g/mL}$)				Pre-treatment	Post-treatment
		H	R	E	Z		
NMTH	Absolute concentration	0,2	40	2,0	PZAse	9 (22,0%)	38 (92,7%)
KIT	Absolute concentration	0,2	40	2,0	PZAse	25 (61,0%)	3 (7,3%)
GCRL	Absolute concentration	0,2	40	2,0	PZAse	4 (9,8%)	0
SCL	Proportion	0,2	1	5/10	PZAse	3 (7,2%)	0
Total						41 (100%)	41 (100%)

NMTH: national masan tuberculosis hospital; KIT: Korean institute of tuberculosis; GCRL: green cross reference laboratory; SCL: seoul clinical laboratory; H: isoniazid; R: rifampicin; E: ethambutol; Z: pyrazinamide; PZAse: pyrazinamidase.

이에 저자들은 다제내성결핵 환자에서 표준 1차 항결핵제 사용 후 1차 항결핵제에 대한 추가 내성 획득의 빈도와 그 위험 인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2004년 1월에서 2008년 5월까지 국립마산병원에서 약제감수성 검사 결과가 보고되기까지 표준 1차 항결핵제로 치료 받은 다제내성결핵 환자 중에서 (1) 1차 항결핵제 치료 전과 (2) 1차 항결핵제 치료 후의 연속된 두 시점의 약제감수성 검사 결과가 모두 있는 환자를 대상으로 의무 기록과 방사선 소견을 후향적으로 조사하였다.

다제내성결핵은 약제감수성 검사상 최소 isoniazid (INH)와 rifampicin (RFP)에 동시 내성을 가지고 있는 결핵으로, 1차 항결핵제는 INH, RFP, ethambutol (EMB), pyrazinamide (PZA)로 정의하였다. 약제감수성 검사의 방법 및 내성 기준 농도는 각 검사 시행 기관의 기준에 따랐으며(Table 1), 1차 항결핵제에 대한 검사 결과만 분석하였다. 약제감수성 검사의 시점에 대해선 (1) 1차 항결핵제 치료 전은 치료 시작 7일 이내, (2) 1차 항결핵제 치료 후는 최소 30일 이상 치료 후 2차 항결핵제로 변경되기 전 수집된 객담에서 시행된 검사로 정의하였다. 대상 환자들의 임상적, 방사선학적 특성은 1차 항결핵제 치료 전의 자료들을 조사하였고, 흉부 X-선상의 중증도는 미국 National Tuberculosis Association의 기준에 의해 분류하였다¹¹.

추가 내성 획득에 관여하는 위험인자를 알아보기 위하여 내성이 획득된 군과 획득되지 않은 군으로 나누어 비교하였는데, 범주형 변수는 Chi-square test를 연속변수는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 모든 통계처리는

Table 2. Baseline characteristics of 41 patients with multi-drug-resistant tuberculosis

Characteristics	No. (%)
Male	34 (82.9%)
Age, median (range)	44 (17~79)
Family history of tuberculosis	10 (24.4%)
Diabetes mellitus	12 (29.3%)
Smear positive	39 (95.1%)
Previous tuberculosis treatment	
None	17 (41.5%)
First-line drugs only	20 (48.8%)
Second-line drugs	4 (9.7%)
Initial resistance to	
HR	11 (26.8%)
HRE	18 (43.8%)
HRZ	6 (14.6%)
HREZ	6 (14.6%)

H: isoniazid; R: rifampicin; E: ethambutol; Z: pyrazinamide.

SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고 p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미 있다고 간주하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

연구기간 중 연속된 두 시점의 약제감수성 검사 결과를 모두 가지고 있는 환자는 53명이었으며, 두 시점의 약제감수성 검사 모두에서 4가지 1차 항결핵제에 내성을 보인 12명을 제외한 41명을 연구 대상으로 하였다.

총 41명의 대상 환자 중 남자는 34명(82.9%)이었고 연령의 중앙값은 44세(17~79)였다(Table 2). 10명(24.4%)

Table 3. Frequency of acquired drug resistance during treatment with first-line drugs

Pre-treatment		Post-treatment		Change of DST	Treatment duration*, median days (range)	
Re to	No. (%)	Re to	No. (%)		EMB	PZA
HR	11 (100%)	HR	5 (45.4%)	No change	111 (68~117)	60 (60)
		HRE	3 (27.3%)	Acquired resistance	98 (50~117)	60 (60~117)
		HREZ	3 (27.3%)	Acquired resistance	90 (73~103)	60 (60)
HRE	18 (100%)	HRE	11 (61.1%)	No change	111 (69~271)	60 (31~68)
		HREZ	6 (33.3%)	Acquired resistance	82 (33~241)	60 (33~110)
		HR	1 (5.6%)	Reverted	172 (172)	60 (60)
HRZ	6 (100%)	HRZ	1 (16.7%)	No change	156 (156)	60 (60)
		HREZ	2 (33.3%)	Acquired resistance	89 (77~101)	60 (60)
		HRE	3 (50.0%)	Reverted	123 (117~153)	60 (56~62)
HREZ	6 (100%)	HRE	6 (100%)	Reverted	91 (64~126)	60 (57~64)

DST: drug susceptibility test; Re: resistance; H: isoniazid; R: rifampicin; E: ethambutol; Z: pyrazinamide.

*Duration of treatment until the date of sputum collection for post-treatment drug susceptibility test.

에서 결핵 가축력이 있었고 12명(29.3%)은 당뇨병을 동반하고 있었다. 이들 환자를 과거 결핵 치료력에 의해 분류하였을 때, 과거 결핵 치료력이 없는 신환자는 17명(41.5%), 과거 1차 항결핵제 치료력이 있는 환자는 20명(48.8%), 과거 2차 항결핵제 치료력이 있는 환자는 4명(9.7%)이었다.

1차 항결핵제 치료 전 약제감수성 검사에서 INH, RFP에만 내성을 보인 환자는 11명(26.8%), INH, RFP, EMB에 내성을 보인 환자는 18명(43.8%), INH, RFP, PZA에 내성을 보인 환자는 6명(14.6%), INH, RFP, EMB, PZA에 모두 내성을 보인 환자는 6명(14.6%)이었다. 1차 항결핵제 치료 전 약제감수성 검사에서 치료 후 약제감수성 검사 시행까지 걸린 기간의 중앙값은 110일(31~277)이었다. 각 시점에서 약제감수성 검사를 시행한 기관의 빈도는 Table 1에 있다. 모든 대상 환자들은 약제감수성 검사 결과가 보고되기까지 INH, RFP, EMB, PZA로 구성된 표준처방을 투여 받았으며 PZA 투여기간의 중앙값은 60일(31~117)이었다.

2. 추가 내성 획득 빈도 및 위험 인자

대상 환자 41명 중 14명(34.1%)에서 1차 항결핵제 치료 후 한 가지 이상의 약제에 대해 추가 내성이 획득되었다. 1차 항결핵제 치료 전 INH, RFP에만 내성을 보였던 11명 중 치료 후 3명(27.3%)에서 EMB와 PZA에, 3명(27.3%)에서 PZA에 추가 내성을 보여 54.6% (6/11)에서 추가내성이 획득되었다(Table 3). 치료 전 INH, RFP, EMB에 내성을 보였던 18명 중 6명(33.3%)에서 PZA에 대한 내성이

획득되었고 INH, RFP, PZA에 내성을 보인 6명 중 2명(33.3%)에서 EMB에 내성이 획득되었다. 1차 항결핵제 치료 전 내성이었던 약제가 치료 후 감수성으로 전환된 환자는 10명(24.4%)이었고, 이 중 9명에서 PZA, 1명에서 EMB가 감수성으로 전환되었다.

대상 환자 중 내성이었던 약제가 감수성으로 전환된 10명을 제외하고 내성을 획득한 군(n=14)과 획득하지 않은 군(n=17)을 비교하였을 때, 내성 획득과 연관된 통계적으로 유의한 위험인자를 발견할 수 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구의 대상 환자 41명 중 14명(34.1%)에서 추가 내성이 획득되어, 다제내성결핵 환자에서 표준 1차 항결핵제 치료 중 균음전에 실패한 환자들에서 EMB와 PZA에 대한 추가 획득내성의 발생 빈도가 높음을 보여주었다.

다제내성결핵 치료에서 1차 항결핵제는 가장 항결핵효과가 크고 내약성이 우수한 약제로 분류된다^{6,7}. Mukherjee 등⁶은 감수성으로 증명된 1차 항결핵제는 다제내성결핵 치료에서 가장 우선적으로 처방해야 할 약제로 권고하였다. 그러나 세계보건기구의 지침⁷에선 약제감수성 검사 결과가 보고되기까지 오랜 시간이 소요되고 이 기간 동안 사용되었던 약제라면 검사상 감수성이라 하더라도 추가 내성획득의 가능성을 고려해야 한다고 동시에 권고하고 있어 임상적 적용에 주의가 필요하다.

미국흉부학회와 미국 질병통제예방센터는 결핵 치료 시작 시 액체배지를 이용한 1차 항결핵제에 대한 약제감

Table 4. Univariate analysis of risk factors associated with acquired drug resistance during treatment with first-line drugs

	Acquisition of drug resistance		p-value
	No (n=17)	Yes (n=14)	
Male	16 (94.1%)	11 (78.6%)	0.304
Age, median (range)	47 (25~79)	44 (17~71)	0.350
Body mass index, median (range)	19.2 (13.5~26.3)	19.3 (13.8~25.9)	0.961
Family history of tuberculosis	13 (23.5%)	11 (21.4%)	1.000
Diabetes mellitus	13 (23.5%)	8 (42.9%)	0.441
Smear positive	16 (94.1%)	13 (92.9%)	1.000
Previous tuberculosis treatment			0.765
None	7 (41.2%)	5 (35.7%)	
First-line drugs only	9 (52.9%)	7 (50.0%)	
Second-line drugs	1 (5.9%)	2 (14.3%)	
Initial resistance to			0.488
HR	5 (29.4%)	6 (42.9%)	
HRE	11 (64.4%)	6 (42.9%)	
HRZ	1 (5.9%)	2 (14.3%)	
Radiological finding			0.415
Severity			
Minimal	2 (11.8%)	2 (14.3%)	
Moderate	4 (23.5%)	6 (42.9%)	
Far advanced	11 (64.7%)	6 (42.9%)	
Bilateral disease	15 (88.2%)	10 (71.4%)	0.370
Cavity	13 (76.5%)	9 (64.3%)	0.693
Bilateral cavity	7 (41.2%)	3 (21.4%)	0.280

H: isoniazid; R: rifampicin; E: ethambutol; Z: pyrazinamide.

수성 검사를 시행하고 그 결과는 객담 채취로부터 30일 이내에 보고해야 한다고 권고하고 있다¹². 이러한 신속한 보고 시간이라면 치료 전 감수성이었던 1차 항결핵제가 약제감수성 검사 보고 시점에서조차 여전히 감수성을 유지할 가능성이 높다. 그러나 우리나라에선 주로 고체배지를 이용한 약제감수성 검사가 시행되기 때문에 객담 수집에서 약제감수성 검사 결과 보고까지 평균 90일이 소요된다^{9,10}. 또한 보고 시점까지 대개 표준 1차 항결핵제로 치료받기 때문에 치료 전 EMB 혹은 PZA에 감수성이었던 다제내성 결핵도 약제감수성 검사 보고 시점에선 이들 약제에 대한 추가내성을 획득했을 위험을 갖게 된다. 본 연구에서 나타난 1차 항결핵제 치료 후의 획득 내성은 이러한 우리나라의 상황을 반영하는 결과일 수 있다. 빠른 진단과 치료, 그리고 1차 항결핵제의 포함 여부가 다제내성결핵의 치료 성적에 영향을 미친다는 점을 고려한다면, 본 연구 결과는 우리나라에서 액체배지를 이용한 배양과 약제감수성 검사, 그리고 다제내성결핵의 위험이 높은 환자 군에서 내성 유전자검사 등을 이용하여 다제내성결핵 진단 시점을 앞

당기는 것이 필요함을 제시한다. 또한 우리나라에서 다제내성결핵 치료 시 1차 항결핵제는 감수성으로 나온 경우 처방에 포함할 수는 있겠으나, 이때 효과를 기대하는 핵심 약제로 간주하지 말아야 한다는 세계보건기구의 지침⁷을 유념해야 할 것으로 사료된다.

항결핵제에 대한 내성은 자연적인 유전자 돌연변이가 선택적으로 증식함으로써 획득된다고 알려져 있다. 부적절한 처방, 낮은 순응도 등으로 인한 부적절한 치료는 적은 수의 돌연변이 균주들이 단일약제에 노출될 조건을 제공함으로써 선택적 증식에 의한 내성 획득을 가능하게 한다¹³. 만일 처음부터 내성 균주에 감염된 환자에게 내성 약제를 포함한 처방으로 치료한다면 단일약제 치료와 유사한 조건이 만들어져 추가 내성이 획득되게 되는데 이러한 현상을 증폭 효과(amplifier effect)라고 한다¹⁴. 본 연구에서 경험적 1차 항결핵제로 치료받은 다제내성결핵 환자에서 획득된 추가 내성은 이러한 증폭 효과 때문으로 사료된다.

그간 약제내성률이 높은 지역에서는 단기표준요법을

근간으로 한 DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) 프로그램을 시행하였을 때 치료 실패율이 높았고 또한 추가 내성 획득으로 인해 다제내성결핵 발생이 증가됨이 보고되고 있으며^{15,21}, 치료 시작 시점의 약제 내성은 치료 실패와 재발뿐만 아니라 추가 내성 획득의 독립된 위험인자로 나타났다. 다제내성 결핵 환자를 단기표준요법으로 치료했을 때 추가 내성 획득 빈도는 7~83%로 다양하게 보고되고 있으며^{19,21}, 본 연구의 내성 획득 빈도인 34.1%는 Seung 등¹⁹의 35.7%와 비슷하였다. 각 연구들에서 추가 내성 획득 빈도의 차이를 보이는 것은 대상 환자들의 과거 치료력, 내성 약제, 치료 약제 등 영향을 미치는 인자들이 서로 달랐기 때문으로 사료된다. 또한 Cox 등²¹은 결핵균주의 유전형 검사를 함께 시행하여 추가 내성 획득이 결핵균의 다양한 유전형 중 베이징형에서만 나타났다고 보고하였는데, 이는 환자의 개별적인 특성뿐만 아니라 균주의 특성이 내성 획득과 연관되는 중요한 위험인자임을 시사하는 결과이다. 본 연구에서 저자들은 내성 획득과 관련된 통계적으로 유의한 위험인자를 발견할 수 없었다. 이는 본 연구에서 균주의 유전형 분석이 시행되지 않았고 대상 환자 수가 적었으며, 흡수 장애, 복약 순응도 등 내성 획득과 연관될 수 있는 보다 다양한 인자들에 대한 분석이 부족했을 가능성이 있어 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다. 특히 복약 순응도는 내성 획득의 중요한 인자로 이미 널리 알려져 있는데¹³, 본 연구의 대상 환자 중 78%가 타 기관에서 최소 1개월 이상 치료 후 전원되었기에 전체적인 복약 순응도를 파악할 수 없었다.

본 연구의 대상 환자 41명 중 10명(24.4%)에서 치료 전 내성이었던 약제가 이후 감수성으로 전환되었는데, 9명에서 PZA, 1명에서는 EMB가 감수성으로 전환되었다. 이러한 내성에서 감수성으로의 전환 현상은 다른 연구들에서도 보고된 바 있으며^{17,21}, 약제감수성 검사가 갖는 신뢰성, 재현성 문제가 원인 중 하나로 생각된다. 특히 PZA는 산성 환경에서만 활성화됨으로 인해 일반배지에서 약제감수성 검사를 시행하기 어렵고 BACTEC 460TB 등 액체배지를 이용한 검사법이 신뢰성 있는 표준 검사법으로 여겨지고 있으나²², 본 연구에서는 모두 PZA 효소법이 사용되었다. 또한 본 연구에서 기관별 검사 방법, 검사 수행 능력의 차이 등이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. Oh 등²³은 국내 2개 기관에서 시행된 PZA를 제외한 9개 항결핵제에 대한 약제감수성 검사 결과를 기관별, 검사 방법별로 비교하였는데, 특히 2차 항결핵제에서 상이한 결과를 보였고 1차 항결핵제는 허용 가능한 민감도와 특이도를 보였으나

INH, RFP는 특이도에서 약 10%, EMB는 약 20%의 기관간 차이를 보였다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 결핵 균주들에 대한 유전형 검사가 시행되지 않아 다른 균주에 의한 재감염, 실험실 내 오염의 가능성을 완전히 배제하지 못한다. 둘째, 약제감수성 검사를 시행한 기관이 달라 검사법 및 검사 조건이 통일되지 못하였다. 셋째, 대상 환자수가 적었고, 후향적 연구의 한계로 인해 내성 획득과 연관된 다양한 임상적 인자에 대한 분석을 시행하지 못했다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 우리나라에서 일반적으로 시행되는 결핵 치료과정에서 접한 상황으로써, 대부분 비슷한 치료 환경에 있는 우리나라 다른 의료기관들의 상황을 간접적으로 반영할 수 있을 것으로 여겨진다.

결론적으로 다제내성결핵 환자에서 표준 1차 항결핵제 치료 중 균유전에 실패한 환자들에서 1차 항결핵제에 대한 획득내성의 발생 빈도가 높았다. 우리나라의 다제내성결핵 치료에서 1차항결핵제는 비록 치료 전 감수성이었다 하더라도 추가 획득내성의 위험을 고려하여 주의깊게 사용해야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 다제내성결핵 치료에서 감수성으로 증명된 1차 항결핵제는 가장 항결핵효과가 큰 약제로 알려져 있다. 본 연구는 다제내성결핵 환자에서 표준 1차 항결핵제 사용 후 1차 항결핵제에 대한 추가 내성 획득의 빈도와 그 위험 인자를 알아보고자 시행되었다.

방 법: 2004년 1월에서 2008년 5월까지 국립마산결핵병원에서 약제감수성 검사가 보고되기 전 표준 1차 항결핵제로 치료받은 다제내성결핵 환자 중에서 1차 항결핵제 치료 전과 1차 항결핵제 치료 후의 연속된 두 시점의 약제감수성 검사 결과가 모두 있는 환자를 대상으로 하여 의무 기록을 후향적으로 검토하였다.

결 과: 표준 1차 항결핵제로 치료 받은 41명 중 14명(34.1%)에서 ethambutol (EMB) 혹은 pyrazinamide (PZA)에 대한 추가 내성이 획득되었다. 치료 전 isoniazid (INH), rifampicin (RFP)에만 내성을 보였던 11명 중 3명(27.3%)에선 EMB와 PZA에 동시 내성, 3명(27.3%)에선 PZA에 추가 내성이 획득되었다. INH, RFP, EMB에 내성을 보인 18명 중 6명(33.3%)에서 PZA에, INH, RFP, PZA에 내성을 보인 6명 중 2명(33.3%)에서 EMB에 추가 내성이 획득되었다. 대상 환자 중 10명(24.4%)에서 1차 항결

핵제 치료 전 내성이었던 약제가 치료 후 감수성으로 전환되었다. 추가 내성획득과 연관된 통계학적으로 유의한 위험인자를 발견할 수 없었다.

결 론: 우리나라의 다제내성결핵 치료에서 1차 항결핵제는 추가 획득 내성의 위험을 고려하여 주의 깊게 사용해야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1129-36.
- Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:361-8.
- Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-5.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
- Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.
- Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, Joseph JK, Virú FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007;30:623-6.
- Joh JS, Lee CH, Lee JE, Park YK, Bai GH, Kim EC, et al. The interval between initiation of anti-tuberculosis treatment in patients with culture-positive pulmonary tuberculosis and receipt of drug-susceptibility test results. *J Korean Med Sci* 2007;22:26-9.
- Kim MN, Lee SH, Yang SE, Pai CH. Mycobacterial testing in hospital laboratories in Korea: results of a survey of 40 university or tertiary-care hospitals. *Korean J Clin Pathol* 1999;19:86-91.
- National Tuberculosis Association. Diagnostic standards and classification of tuberculosis, 11th ed. New York: National Tuberculosis Association; 1961.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-227.
- Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:10-5.
- Farmer P, Bayona J, Becerra M, Furin J, Henry C, Hiatt H, et al. The dilemma of MDR-TB in the global era. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:869-76.
- Umubyeyi A, Shamputa IC, Rigouts L, Dediste A, Struelens M, Portaels F. Evidence of 'amplifier effect' in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: report of three cases. *Int J Infect Dis* 2007;11:508-12.
- Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, Grosset J, Linh PD, Tung LB, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:631-6.
- Yoshiyama T, Yanai H, Rhiengtong D, Palittapongarnpim P, Nampaisan O, Supawitkul S, et al. Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:31-8.
- Temple B, Ayakaka I, Ogwang S, Nabanja H, Kayes S, Nakubulwa S, et al. Rate and amplification of drug resistance among previously-treated patients with tuberculosis in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* 2008;47:1126-34.
- Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB, et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1321-8.
- Han LL, Sloutsky A, Canales R, Naroditskaya V, Shin SS, Seung KJ, et al. Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:818-21.
- Cox HS, Niemann S, Ismailov G, Doshetov D, Orozco

- JD, Blok L, et al. Risk of acquired drug resistance during short-course directly observed treatment of tuberculosis in an area with high levels of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2007;44:1421-7.
22. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993;31:767-70.
23. Oh SH, Kim YJ, Park SK, Hwang SH, Kim HH, Lee EY, et al. Comparison of anti-mycobacterial drug susceptibility test results by institutes and methods. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:43-8.
-