

다제내성 결핵의 진단과 치료

강 영 애 | 연세대학교 의과대학 내과

Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Young Ae Kang, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a great public health concern worldwide. MDR-TB denotes bacillary resistance to at least isoniazid and rifampicin. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is MDR-TB with additional bacillary resistance to any fluoroquinolone and at least one second-line injectable drug. The treatment of MDR-TB requires prolonged administration of a toxic second line anti-tuberculosis drug and generally has poor outcomes. XDR-TB requires more complex treatment and has higher mortality. MDR- and XDR-TB arise because of inadequate or interrupted administration of first-line treatment and can be transmitted in the community. Thus, prevention of the emergence of resistance is the first principle in the management of MDR/XDR-TB. To prevent the emergence of drug resistance and transmission of MDR/XDR-TB, the adequate prescription of an anti-TB drug by a physician and good adherence of patients are essential. In addition, rapid diagnosis of drug resistance using molecular tests such as a line probe assay and Xpert MTB/RIF and the programmatic management of MDR/XDR-TB by designing an effective regimen using available drugs (a newer generation of fluoroquinolone, second-line injectable drugs, second-line oral drugs, and pyrazinamide) based on a guideline are an important strategy for controlling MDR/XDR TB. Despite the long duration of treatment, the treatment success rate of MDR-TB for patients who started treatment in 2009 has been 48% according to the World Health Organization. Thus, to improve the treatment outcomes of MDR/XDR-TB, new drug development is necessary.

Key Words: Resistance; Multidrug-resistant tuberculosis; Diagnosis; Therapeutics

서론

세계보건기구의 연간 보고에 따르면 2011년 870만 여명의 결핵 신환자가 발생했으며, 폐결핵 환자 중 310,000명이

다제내성 결핵일 것으로 추정된다[1]. 그러나, 보고된 다제내성 결핵 환자는 60,000명으로, 추정되는 다제내성 결핵 환자의 약 19%만이 진단, 치료받고 있다. 다제내성 결핵의 치료를 위해서는 장기간 2차 약제를 포함한 약물치료가 필요하며, 이런 치료에도 불구하고 치료 성공률이 전세계적으로 50% 정도에 그쳐[1], 다제내성 결핵의 진단과 치료에 어려움이 있음을 알 수 있다. 국내에서도 2012년에 49,532명(97.4/105)의 결핵 환자가 보고되었고, 다제내성 결핵환자는 1,212명으로 신고되었다[2]. 과거 2010년 의무기록 조사를 통해 추정되는, 2008년 국내 다제내성 결핵 환자 수가 2,472명임을 고려할 때[3], 국내에서도 다제내성 결핵의 적

Received: October 13, 2013 Accepted: October 27, 2013

Corresponding author: Young Ae Kang
E-mail: mdkang@yuhs.ac

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절한 진단과 치료, 보고에 장애가 있음을 알 수 있다. 이 글에서는 다제내성 결핵의 진단과 치료에 대해 살펴보고자 한다.

약제내성 발생의 기전

결핵균의 항결핵약제에 대한 내성은 염색체 변이에 의해 일어난다. 각 항결핵약제의 주요 작용 부위나 물질에 관련된 주요 유전자 변이를 통해 약제 내성을 획득하게 된다. 자연 상태에서도 상기 유전자의 돌연변이는 발생할 수 있으나 보통 10^6 - 10^8 의 증식에 1회 정도의 확률이므로, 결핵균이, 자연 상태에서 isoniazid와 rifampicin 두 약제에 대해 동시 내성을 획득할 확률은 매우 낮다[4]. 실제 다제내성을 포함한 결핵균의 획득 내성은 단일약제치료, 불규칙한 투약, 부적절한 용량으로 인해 치료과정 중, 내성획득 결핵균의 선택적 증식에 의해 발생한다. 이미, 1944년 스트렙토마이신이 발견된 이후, 1947년 폐결핵 환자를 대상으로 스트렙토마이신 단일약제 치료를 하였을 때, 짧게는 한달 이내에 스트렙토마이신에 대한 내성이 발생함이 보고된 바 있다[5].

약제내성의 진단

결핵 치료의 핵심약물인 isoniazid와 rifampicin에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 결핵을 ‘다제내성 결핵 (multidrug-resistant tuberculosis)’이라고 하고, 다제내성 결핵균 중 추가적으로 2차 주사제(amikacin, kana-mycin, carpreomycin)와 fluoroquinolone (ofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin)에도 내성이 있는 결핵균에 의한 결핵을 광범위약제내성 결핵(extensively drug-resistant tuberculosis)라고 한다[6].

결핵균의 항결핵약제에 대한 검사실 감수성 검사는 결핵균의 약제내성 진단을 위한 기본 검사 과정이다. 현재 널리 쓰이는 약제 감수성 검사는 전통적인 배지 이용 방법과 결핵균의 유전자 돌연변이를 진단하는 분자생물학적 검사방법이 있다.

1. 약제 감수성 검사

전통적인 약제 감수성 검사는 항결핵제가 포함된 배지와 포함되지 않은 배지에 결핵균을 접종하여 결핵균의 증식 여부를 보고 약제 내성 여부를 판정하는 방법이다. 고체배지를 이용한 약제 감수성 검사방법으로는 비율법(proportional method), 절대 농도법(absolute concentration method), 내성비법(resistant ratio method)이 주로 쓰이고 있다[7]. 고체배지를 이용한 약제 감수성 검사는 검사결과가 나오기까지 시간이 오래 걸리는 단점이 있어, 최근에는 감수성 검사시간을 줄이기 위해 액체배지를 이용한 약제 감수성 검사방법이 시도되고 있다. 하지만 액체배지 약제 감수성 검사는 아직까지 시행할 수 있는 검사실이 많지 않으며, 2차 약제에 대해서는 아직 검사결과에 대한 신뢰도가 떨어지는 제한점이 있다. 물론, 고체배지 약제 감수성 검사의 결과도 저조한 재현성, 검사실 검사와 임상적인 약제의 효과와 직접 연결되지 않을 수 있다는 한계를 가지고 있다. 1994년부터 2002년 사이, 세계보건기구와 국제항결핵연맹에서 결성한 Supranational TB Reference Laboratory Network에서 약제 감수성 검사 숙련도를 확인하기 시행한 조사에서 isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol 약제에 대한 내성 발견도는 각각 98.7%, 97.2%, 90.8%, 89.3%였다[8]. 또한 ethambutol의 약제 감수성 검사를 위한 기준 농도(critical concentration)는 국내 결핵연구원에서는 2 µg/mL이나, 영국 런던의 Royal Postgraduate Medical School의 검사실에서는 4 µg/mL 농도에서 약제 감수성 균주와 약제 내성 균주의 구분이 훨씬 용이하다[9]. 이처럼 고체배지 약제 감수성 검사의 결과도 검사실 환경, 사용 균주, 검사실의 숙련도에 따라 결과가 달라질 수 있는 제한점이 있다. 따라서 약제 감수성 검사는 약제 내성 진단의 기본 검사이지만, 세밀한 약제 복용력 확인을 통해 임상적으로 내성 약제인지 검토하는 것이 필요하다.

2. 신속 내성 검사(분자생물학적 검사)

결핵균의 약제 내성과 관련된 유전자 변이를 분자생물학적 방법으로 확인하는 검사는 배지를 이용한 검사와 달리, 검사 소요시간이 짧아 통상적으로 ‘신속 내성 검사’로 칭해진다. 현재까지 많은 유전자들이 항결핵제 약제 내성과 관련 있는 유

전자로 알려졌고, 이를 진단하기 위한 검사법들이 시도되었으나, isoniazid와 rifampicin 약제내성 유전자 진단법을 제외한 다른 유전자 진단법들은 아직까지 임상적 유용성과 정확성이 승인되지 않아 상용화 되어 있지 않다. Isoniazid의 경우 *KatG*, *inhA*, *ahpC* 유전자의 변이를 검출하는 상업화된 검사 키트(line probe assay)를 주로 사용하는데, 10-25% 정도의 isoniazid 내성은 현재까지 알려진 내성 유전자 검사에서도 발견되지 않는다[4]. Rifampicin 내성균은 *rpoB* 유전자 돌연변이를 보이는데 95% 이상의 rifampicin 내성균이 *rpoB* 유전자 돌연변이를 가지고 있어, 유전자 검사를 통한 내성 진단의 민감도가 isoniazid에 비해 높은 편이며, rifampicin 단독 내성의 비율이 높지 않아, 전 세계적으로, 다제내성 결핵 진단의 대리표지자로 사용되고 있다. Isoniazid와 rifampicin에 대한 약제내성 유전자 검사는 line probe assay 형태의 검사 키트가 상용화 되어 있으며, 전세계적으로 환자 대상 연구가 많이 된 키트로는 INNO-LiPA Rif.TB test (Innogenetics NV, Gent, Belgium)와 GenoType MTBDRplus test (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) 두 가지가 있다. 전통적인 약제 감수성 검사와 비교하여 신속 내성 검사의 내성 진단 결과가 rifampicin의 경우 민감도 $\geq 97\%$, 특이도 $\geq 99\%$, isoniazid의 경우 민감도 $\geq 90\%$, 특이도 $\geq 99\%$ 를 보이는 메타분석 결과를 바탕으로, 세계보건기구는 2008년 다제내성 결핵의 위험요소가 있는 경우, 신속한 내성 진단을 위해 도말 양성 객담 검체와 배양 균주에 대해 line probe assay를 사용할 수 있음을 발표하였다[10]. 그러나 신속 내성 검사가 검체와 균주로부터 결핵균의 DNA를 추출하고, 증폭하는 과정을 기반으로 하므로, 검사를 위해서는 실험실 기반시설과 숙련된 검사자가 필요하다.

최근에 소개되고 있는 Xpert MTB/RIF (GeneXpert; Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)는 자동화된 실시간 중합효소연쇄반응(real time polymerase chain reaction) 검사 시스템으로, 객담 검체의 처리, 유전자추출, 유전자 증폭, 결핵균 유전자와 *rpoB* 유전자 돌연변이 유무에 대한 검사까지 모두 검사 기계 내에서 자동으로 진행되며, 약 2시간 이내에 검사결과가 보고된다. *rpoB* 유전자 변이를 다제내성 결핵 진단의 대리 표지자로 사용하고 있으므로, 결핵 환자의 진단과

다제내성 결핵의 진단에 모두 사용될 수 있다. Xpert MTB/RIF 검사의 결핵 진단과 *rpoB* 유전자 변이 진단의 정확도를 평가하기 위해 수행된 1,730명 대상의 다국가 다기관 연구에서 결핵균 검출 민감도는 도말 및 배양 양성 검체에서 98.2%, 도말음성 배양 양성 검체에서 72.5%, 특이도는 99.2%였다[11]. Rifampicin 내성 검출 민감도 특이도는 각각 97.6%, 98.1%로 높게 보고되었다. 세계보건기구에서는 2011년에, 다제내성 결핵의 신속한 진단과 치료를 위해 Xpert MTB/RIF test를 다제내성 결핵이 의심되거나, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency) 감염과 관련된 결핵일 경우 초기진단검사로 사용하도록 권고하고 있다[12].

국내 다제내성 결핵 환자 현황

질병관리본부에서는 보건소 및 병원에서 신고한 결핵 환자를 바탕으로 매년 결핵 환자 신고현황 연보를 발간하고 있다. 2012년 결핵 환자 신고현황 연보에서 처음으로 전체 결핵 환자 현황과 구분하여 다제내성 결핵 환자 신고현황을 발표하였다[3]. 전체 신고된 결핵 환자 49,532명 중 1,212명이 다제내성 결핵으로, 229명이 광범위약제 내성 결핵으로 신고되었다. 1994년부터 2004년까지 4회에 걸쳐 시행된 결핵균 내성률 조사(보건소 결핵 환자 대상) 보고에서, 2004년 신환자 다제내성률이 2.7%(2.1-3.3%), 재치료 환자 다제내성률이 14%(9.9-18.1%)이었다[13]. 그리고 민간 병의원 의무기록 조사를 통한 결핵 현황 조사에서 2008년 다제내성 결핵 환자 수는 2,472명, 광범위 약제내성 결핵 환자 수는 749명이었다. 이처럼 과거 결핵약제 내성률 결과와 2008년 민간병의원 의무기록 조사결과를 고려할 때, 2012년 신고 다제내성 결핵 환자 수는 실제보다 낮게 보고 되었을 것이다.

다제내성 결핵의 치료와 관리

다제내성 결핵의 성공적인 치료를 위한 부단한 노력에

도 불구하고, 전세계적으로 다제내성 결핵 치료의 성공률은 50% 전후이다. 국내에서도 기관별 자료에 따르면 다제내성 결핵 치료 성공률은 44-75%까지 보고되었다[14-16]. 2000-2002년 사이 치료한 1,407명의 다제내성 결핵 환자를 대상으로 치료성적을 분석한 대규모 국내 다기관연구에서도 치료 성공률은 45.3%였으며, 광범위 약제내성 결핵 환자의 치료 성공률은 29.3%에 그쳐, 다제내성 결핵 환자의 성공적인 치료와 관리에 많은 어려움이 있음을 알 수 있다 [17]. 따라서 내성 발생을 예방하는 것이 결핵 관리와 치료의 기본이 되어야 한다. 결핵균의 항결핵제에 대한 내성은 단일 약제치료, 불규칙한 투약, 부적절한 용량으로 인해 치료과정 중, 내성 결핵균의 선택적 증식에 의해 발생하므로, 내성 발생과 연관된 요소들을 적절히 관리하고 교정하는 것이 내성 발생을 예방하는데 매우 중요하다. 환자의 치료 순응도를 높이기 위한 질병 및 복약 관련 교육, 부작용 관리가 필요하며 적정 용량 적절한 약제처방을 위한 의료진 교육 또한 필요하다. 특히, 내성 결핵 환자의 신속한 진단은 추가적인 내성 결핵의 전파를 예방함은 물론, 동일 환자에서 추가적인 약물 내성 발생을 예방하기 위해 필수적이다[18].

세계보건기구에서 제시하는 다제내성 결핵 치료전략은 크게 표준 치료(standardized treatment), 표준 치료 후 개별 치료(standardized treatment followed by individualized treatment), 경험적 치료 후 개별 치료(empirical treatment followed by individualized treatment)의 3가지로 나눌 수 있다[19]. 표준 치료는 그 집단의 대표적인 약제내성 검사결과를 바탕으로 동일한 치료약제로 환자를 치료하는 것이고, 표준 치료 후 개별 치료는 초기에는 대표적인 약제내성 검사결과를 바탕으로 동일한 치료약제로 치료를 시작 후 개인의 약제 감수성 검사결과가 보고된 후 약제를 조정하는 것이다. 경험적 치료 후 개별 치료는 환자 개인의 과거 치료력에 근거하여 초기 치료를 시작하고, 개인의 약제 감수성 검사결과가 보고된 후 약제를 조정하는 것이다. 표준 치료와 개별 치료는 각 지역의 약제 감수성 검사 기반 시설, 약제 내성률, 국가 결핵 관리 프로그램에 따라 각각 다르게 적용할 수 있다. 그러나 개별 치료 전략으로 다제내성 결핵을 치료하기 위해서는 아래 몇 가

지 기본 사항이 전제 되어야 한다[18]. 첫 번째는 숙련되고 안정적인 약제 감수성 검사를 실시할 수 있어야 한다. 앞서 언급한 바와 같이 약제 감수성 검사의 재현성과 신뢰도가 검사실에 따라 차이가 있으므로 숙련된 약제 감수성 검사 기관이 필수적이다. 두 번째는 신속한 약제 감수성 검사결과 보고 체계이다. 이런 약제 감수성 검사 실시와 신속한 보고에도 불구하고, 약제 감수성 검사는 그 자체로 한계를 가지고 있다. 특히 2차 항결핵약제에 대한 약제 감수성 검사의 경우 재현성은 물론, 실제 임상적 약효와 감수성 검사 결과는 일치하지 않을 수 있다. 따라서, 약제 감수성 검사결과를 적절히 해석하고, 환자의 과거 결핵 치료력을 세밀히 검토하여, 적절한 치료 약제 처방을 구성하는 의료진의 노력이 필요하다.

세계보건기구에서는 2008년 출판된 내성결핵 치료 지침을 2011년에 개정하였다[20]. 국내 결핵 진료지침도 2011년 초 판 발생 후 현재 개정 작업 중에 있다[21]. 2011년 세계보건기구의 내성결핵 치료지침 개정의 주된 근거는 1970년 이후 보고된 32개 코호트연구에 포함된 9,153명 다제내성 결핵 환자들의(광범위약제 내성 결핵 환자 제외) 개별 자료를 다시 취합하여 시행한 메타분석 결과이다[22]. 2011년 세계보건기구 지침에서, 다제내성 결핵 치료 처방은 pyrazinamide와 효과 있는 2차 항결핵제 4가지를 사용하도록 하고 있다. 2차 항결핵제는 fluoroquinolone과 2차 주사제를 꼭 포함해야 하며, 그 외 경구용 2차 항결핵제 중에는 prothionamide를 우선적으로 포함시키고, cycloserine이나 p-aminosalicylic acid를 4가지 효과적인 약제 구성을 위해 처방할 수 있다. 이렇게 해서 치료약제를 구성한 후에는 8개월간 집중 치료기간을 유지하고, 다제내성 결핵 치료력이 없는 환자의 경우 총 20개월 치료기간을 권고하고 있다. 집중 치료기간과 총 치료기간은 환자의 치료 반응에 따라 조절할 수 있다. 이와 같이 장기간 2차 항결핵제를 포함한 약물치료는 환자들에게 약제 관련 부작용을 일으켜 치료 순응도를 떨어뜨리고, 치료 성공률을 저하 시킨다. 국내 대규모 다기관후향적연구에서 치료 중단율은 32.2%였고[17], 9,153명 메타분석 결과에서도 치료 중단 및 전출률이 23%에 달했다[22]. 연구에 따라서는 약제 부작용으로 다제내성 결핵 치료 약제를 중단하거나 다

른 약제로 처방 변경하는 경우가 20%에서 높게는 50%까지 보고되었다[23,24]. 따라서 적절히 치료약제 처방을 구성한 후, 다제내성 결핵 치료를 유지하는 동안에는 시의 적절하게 약제 관련 부작용을 진단하고 관리해 주어야 환자의 치료 순응도를 높이고 다제내성 결핵의 치료 성공률을 높일 수 있다. 흔히 발생하는 피부 발진, 소화기계 증상, 정신신경과적 증상, 황달, 이독성 및 말초 신경염에 대한 증상 모니터와 함께, 혈중 크레아티닌, 전해질, 갑상선자극 호르몬, 헤모글로빈에 대한 검사실 검사도 같이 시행한다[19].

적극적인 약물치료에도 불구하고, 약물치료 반응이 떨어지고, 결핵 병소가 국소적이며, 환자의 전신상태가 양호한 경우에는 수술적 치료를 고려할 수 있다. 수술 대상 환자를 신중하게 선정하는 것이 중요하며, 결핵 폐병소가 수술로 절제될 수 있는 범위여야 한다[25]. 2-3개월의 약물치료 후 수술적 치료를 고려할 수 있으며, 관련 수술 경험이 많은 외과 의사가 있고, 수술 후 회복을 관리할 수 있는 센터에서 수술을 할 수 있도록 해야 한다. 수술 후에도 약물 치료는 12-24개월간 유지해야 한다.

광범위약제내성 결핵은 다제내성 결핵에 비해 치료가 더 어렵고 사망률 또한 높다. 국내 다기관 코호트연구에서 75명 광범위 약제내성 결핵의 치료 성공률은 29%, 사망률은 49%였다[17]. 광범위약제내성 결핵의 치료원칙은 다제내성 결핵의 치료원칙에 근거하며, 약제 선정원칙도 크게 다르지 않다[19,21]. 그러나 복잡한 과거 치료력과 약제 내성 패턴으로 인해 효과적인 약제 구성이 어렵다. 환자의 과거 치료력과 약제 감수성 검사에 기반하여 1-4군 약제 중 효과가 있을 것으로 예상되는 모든 약제를 사용하고 5군 약제 사용과 보조치료로서 수술을 적극 고려한다.

다제내성 결핵의 치료를 위해서는 장기간의 투약기간, 약제 관련부작용과 낮은 순응도, 새로운 항결핵약제의 부족 등과 같은 장애물들을 해결하기 위한 지속적인 노력이 요구된다. 최근 방글라데시에서 10년간 치료한 다제내성 결핵 환자를 분석한 결과에서는 kanamycin과 gatifloxacin (800 mg, >50 kg), prothionamide, clofazimine, ethambutol, pyrazinamide, isoniazid로 초기 4개월 집중치료를 유지한 후(또는 배양 음전 될 때 까지) 유지 치료기를 gatifloxacin,

ethambutol, pyrazinamide, clofazimine으로 5개월 유지하는 단기간 다제내성 결핵 표준 치료가 206명의 환자에서 82.5%의 높은 치료 성공률과, 5.8%의 낮은 치료 중단율, 0.5%의 치료 실패율을 보여줬다[26]. 위 단기간 표준 치료프로그램에 참여한 환자들은 모두 다제내성 결핵 초치료 환자들이었고, 단순 관찰 연구인 한계가 있으나, 다제내성 결핵 치료기간을 줄이면서 환자의 약제 순응도를 높이고, 만족할 만한 치료 성공률을 얻었다는 점에서 주목할 만하다.

광범위 약제 내성 결핵을 포함하여 다제내성 결핵의 치료 성공률을 높이기 위해서는 효과적인 새로운 항결핵제 개발 또한 시급한 문제이다. 최근 국내에서 진행된 전향적무작위 배정연구에서는 광범위약제내성 결핵 치료에 있어 linezolid의 효과를 보고 하였다[27]. 41명의 광범위약제내성 결핵환자들을 대상으로 실패한 기존 처방에 linezolid를 추가하였을 때 87%에서 치료 6개월째 객담 결핵균 배양이 음전되었다. Linezolid 치료를 받은 환자의 82%에서 linezolid 관련 약제 부작용이 발생하고, 4명의 치료 실패 환자에서 linezolid 내성이 발생하였다. 적절한 linezolid 용량 선택과 약제 부작용, linezolid 내성 발생 관리에 주의해야겠지만, 광범위 약제 내성 결핵의 치료 약제로 linezolid를 고려할 수 있다.

Linezolid 외에도 bedaquiline (2012.12 미국 식품의약청 승인)[28], delamanid (3상)[29], PA-824 (2상), AZD5847 (2상) 등[30] 새로운 항결핵제 개발과 효과적인 조합에 대한 연구들이 진행되고 있다. 그러나 약의 효과와 안전성 입증을 위해 장기간의 임상연구 기간이 필요하여, 약제의 개발은 물론 효과적인 임상연구 디자인과 치료 성공을 예측할 수 있는 생물학적 표지자에 대한 연구들도 필요한 실정이다.

결론

지금까지 살펴본 바와 같이 다제내성 결핵은 치료가 어렵다. 환자들의 주 연령층이 30-50대임을 감안할 때 사회적, 경제적 손실 또한 매우 크다. 더불어, 다제내성 결핵이 전염성 질환임을 고려하면 공중보건학적으로 사회에 미치는 영향은 개량화하기 어렵다. 따라서 내성 발생을 예방하고, 신

속히 약제내성을 진단하여 환자가 적절한 치료를 받을 수 있도록 해야 할 것이다.

찾아보기말: 내성; 다제내성 결핵; 진단; 치료

REFERENCES

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2012 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2013 Dec 16]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea, 2011. Cheonwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
- Park YS, Hong SJ, Boo YK, Hwang ES, Kim HJ, Cho SH, Na KI, Cho EH, Shin SS. The national status of tuberculosis using nationwide medical records survey of patients with tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012;73:48-55.
- Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1320-1330.
- Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2:769-782.
- Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-432.
- Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J* 2005;25:376-379.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. 3rd global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25:564-569.
- World Health Organization. Policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-1015.
- World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, Lee JK, Kim SJ. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-576.
- 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;8:361-368.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Choi YS, Kim K, Kim J, Shim YM, Koh WJ. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
- Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-1295.
- Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, Kim EK, Lee KM, Lee SS, Park JS, Koh WJ, Lee CH, Kim JY, Shim TS. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-1082.
- Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:672-682.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Joint Committee for the Development of Korean Guideline for Tuberculosis; Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, Becerra MC, Benedetti A, Burgos M, Centis R, Chan ED, Chiang CY, Cox H, D'Ambrosio L, DeRiemer K, Dung NH, Enarson D, Falzon D, Flanagan K, Flood J, Garcia-Garcia ML, Gandhi N, Granich RM, Hollm-Delgado MG, Holtz TH, Iseman MD, Jarlsberg LG, Keshavjee S, Kim HR, Koh WJ, Lancaster J, Lange C, de Lange WC, Leimane V, Leung CC, Li J, Menzies D, Migliori GB, Mishustin SP, Mitnick CD, Narita M, O'Riordan P, Pai M, Palmero D, Park SK, Pasvol G, Pena J, Perez-Guzman C, Quelapio MI, Ponce-de-Leon A, Riekstina V, Robert J, Royce S, Schaaf HS, Seung KJ, Shah L, Shim TS, Shin SS, Shiraishi Y, Sifuentes-Osornio J, Sotgiu G, Strand MJ, Tabarsi P, Tupasi TE, van Altena R, Van der Walt M, Van der Werf TS, Vargas MH, Viikklepp P, Westenhouse J, Yew WW, Yim JJ; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012;9:e1001300.
- Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003; 124:1476-1481.

24. Torun T, Gungor G, Ozmen I, Bolukbasi Y, Maden E, Bicakci B, Atac G, Sevim T, Tahaoglu K. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1373-1377.

25. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, Lee SM, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576-580.

26. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-692.

27. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, Goldfeder LC, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon HS, Jeong I, Joh JS, Chen RY, Olivier KN, Shaw PA, Follmann D, Song SD, Lee JK, Lee D, Kim CT, Dartois V, Park SK, Cho SN, Barry CE 3rd. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-1518.

28. Mahajan R. Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *Int J Appl Basic Med Res* 2013;3:1-2.

29. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, Gao M, Awad M, Park SK, Shim TS, Suh GY, Danilovits M, Ogata H, Kurve A, Chang J, Suzuki K, Tupasi T, Koh WJ, Seaworth B, Geiter LJ, Wells CD. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-2160.

30. Working Group on New TB Drugs. Drug pipeline [Internet]. [place unknown]: Working Group on New TB Drugs [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 국내외 연구 성과를 통해 다제내성 결핵의 현황과 심각성을 지적하고, 개선된 진단법과 개정된 치료 원칙을 정확하고 간결하게 기술하고 있다. 신속 내성 진단법은 다제내성 결핵 환자를 조기에 발견하여 치료할 수 있는 결핵 진단법의 큰 성과로서, 향후 우리나라의 국가결핵관리에 어떻게 적용할지에 대한 연구와 정책 마련이 필요하다. 과거 다제내성 결핵 치료 지침이 주로 전문가 의견을 근거로 한데 비해, 세계보건기구의 2011년 개정 지침은 근거 중심의 지침이라는 의미가 있다. 본 논문은 2011년 개정 지침을 중심으로 다제내성 결핵 치료의 일반 원칙, 약제 선정 원칙, 환자 관리, 새로운 항결핵제, 향후 과제 등을 체계적으로 기술하고 있어 임상자에게 포괄적인 시각을 제공할 수 있는 논문으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2013년 12월호 정답 (일차의료 현장에서의 치매의 진단 및 치료)

1. ①
2. ②
3. ③
4. ②
5. ①

6. ①
7. ③
8. ①
9. ①
10. ④