

결핵 연구의 최근 성과들

□ 종설 □

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소
임재준

Recent Advances in Research for Tuberculosis

Jae Joon Yim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dept. of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

1. 논문의 선택

결핵에 관한 논문은 호흡기계의 중요 학술지인 *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *Thorax*, *Chest*, *European Respiratory Journal*과 중요 일반 학술지인 *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*에 최근 1년간 수록된 것들 중 임상적인 중요성을 가진 것을 선택하였으며, 해당 분야에 마땅한 논문이 없는 경우 국제 항결핵및폐질환연맹에서 발간하는 *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*에서 골랐다. 해당 분야에 국내 연구자들의 논문이 있는 경우 우선적으로 그 것들을 선택하였다. 결핵의 역학, 예방 및 잠복결핵, 진단, 치료, 내성결핵으로 나누어 각 2-3 편씩을 선택하여 내용을 요약한다.

2. 결핵의 역학

- Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax* 2006;61:348-53.¹

이 논문은 제 25차 대한결핵 및 호흡기학회 Work shop '호흡기내과의를 위한 Respiratory review of 2007 중 '폐결핵'의 원고를 학회의 요청에 따라 보완하여 제출한 것임.

Address for correspondence: **Jae-Joon Yim, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dept. of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea.

Phone: 82-2-2072-2059, Fax: 82-2-762-9662
E-mail: yimjj@snu.ac.kr

경제적으로 어려운 나라의 경우 결핵은 여성보다 남성에서 더 흔히 진단되는데, 그 이유에 관해서는 여러 가지 논란이 있어왔다. 저개발 국가에서는 여성이 남성보다 병원을 찾기가 어렵다는 제안이 있었지만² 그렇지 않다는 보고들도 있고³, 최근에는 결핵의 발병과 연관된 위험인자들, 예를 들면 투옥⁴, 구호소 이용⁵, 술집 방문⁶ 등의 사회적인 인자들이나 HIV 감염⁷, 당뇨⁸, 간경화⁹ 등의 생물학적인 인자들이 남녀간에 차이가 있기 때문이라는 주장이 설득력을 얻고 있다. 이런 배경에서 이 논문의 저자들은 1995년 3월부터 2003년 4월까지 멕시코의 Veracruz 지방에서 발생한 623명의 결핵 환자들의 성별을 포함한 임상적 특징을 분석하였다. 우선 전체 결핵환자, 재활성화 결핵환자 및 최근 감염으로 인한 결핵의 발생은 남자에서 여자보다 각각 1.58배(95% 신뢰구간 1.34-1.86), 1.64배(1.36 - 1.98), 1.41배(1.01-1.96) 흔하여 기존의 보고와 합치하였다. 또한 남자 결핵환자는 여자 환자보다 치료 중단율이 3.30배(1.46 - 7.43), 재치료 비율이 3.15배(1.38-7.22), 결핵으로 인한 사망률이 2.23배(1.25-3.99) 높았다고 보고했다. 적절한 디자인의 이 연구는 남자가 결핵에 더 쉽게 이환되며 치료 결과도 좋지 않다는 사실을 재확인했다.

- Spread of an emerging Mycobacterium tuberculosis drug-resistant strain in the western Cape of South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:195-201.¹⁰

다제내성 결핵은 다른 환자에게 전염되는 '초회내성'과 불규칙한 투약 때문에 스스로 발생하는 '획득내

성'으로 발생할 수 있으며, 이 두 가지 경로의 내성의 비율은 다제내성 결핵의 퇴치를 위한 정책 수립에 매우 중요하다. '초회내성' 결핵의 발생은 결국 다제내성 결핵균의 전염력에 의해 좌우되는데, 약제 감수성 결핵과 비교한 다제내성결핵균의 전염력에 대한 연구 결과는 서로 엇갈리고 있다¹¹⁻¹⁴. 남아프리카공화국의 Western Province의 일부 지역에서 시행된 이 연구는 2000년 9월부터 2002년 8월까지 발생한 450예의 모든 약제내성결핵 환자들의 임상상과 환자에게서 분리된 결핵균을 분석하여 환자 사이에 전파된 약제내성결핵이 얼마나 흔한지, 전파된 균의 유전학적 특징은 무엇 인지를 보고하였다. 우선 450예의 약제내성결핵환자 중 64예(14%)에서 분리된 결핵균이 Isoniazid의 내성을 초래하는 katG 유전자의 돌연변이를(gc315ca, Ser to Thr) 공유했고, 이들 64균주 중 61예(95%)가 Streptomycin 내성을 유발하는 rpsL gene의 돌연변이를(a43g, Lys to Arg) 공유했으며, 이들 균주 중 73%가 Rifampicin에도 내성을 보이는 다제내성결핵균이었음을 보고했다. 또한 발생학적 분석을 통해 이 균주들이 단계적으로 약제내성을 획득해갔음을 밝혔다. 저자들은 DRF 150이라고 명명된 이 균주가 이전에 보고된 다른 균주와 마찬가지로^{15,16} katG 유전자의 돌연변이가 전염성의 소실과 연관되지 않았다는 점을 재확인했을 뿐 아니라, 다른 약제에 대해 내성을 얻어 가는 과정에서도 전염성의 소실되지 않았음을 규명하여, 다제내성결핵균은 전염성이 약하다는 기존의 통념을 뒷받침하지 않았다.

3. 결핵의 예방

- **Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367: 1173-80.**¹⁷

BCG 예방접종은 일반적으로 주로 어린이들의 결핵성 뇌막염이나 속립성 결핵의 예방에 효과가 있다고 알려져 있다.^{18,19} 그러나 세계적으로 매년 1억 명에

게 접종되는 현실을 정당화할 만큼 확실한 근거가 있는 것은 아니다. 이런 맥락에서 저자들은 과거에 발표되었던 논문들의 메타분석을 통해 세계 각 지역에서 2002년도 태어난 어린이들이 BCG 예방접종을 통해 과연 몇 명의 결핵성 뇌막염이나 과중성 결핵이 예방되었는지, 그 비용-효과는 어떠한지를 분석하였다. WHO의 자료들과 기존에 보고된 18개의 연구들의 메타분석을 통해 저자들은 2002년 태어난 어린이들에게 시행된 1억50만회의 BCG 접종은 5세가 될 때까지 29,729예의(5th-95th centiles, 24,063-36,192) 결핵성 뇌막염을 예방했으며(바꾸어 말하면 결핵성 뇌막염 1예의 예방을 위해 3,435회의 BCG 예방접종이 필요했으며), 11,486예의(7,304 - 16,280) 속립성 결핵을 예방했다고(달리 표현하면 1예의 속립성 결핵을 예방하기 위해 9,314회의 접종이 필요했다) 계산했다. BCG 접종으로 인한 결핵성 뇌막염 및 속립성 결핵의 예방은 동남아시아(46%), 서부사하라 아프리카(27%), 서태평양(15%) 지역에 집중되었다. 또한 BCG 접종에 드는 돈이 미화 2-3 달러 정도이므로, 1년의 건강한 삶을 BCG 접종으로부터 얻는데 약 미화 206달러 정도가 소요된다고 분석했다. 결론적으로 저자들은 어린이들에서 결핵성 뇌막염 및 속립성 결핵을 예방하는데 BCG 예방접종은 매우 효과적이며 경제적인을 밝혔다.

4. 잠복결핵

- **Comparison of two commercial interferon-gassays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.**²⁰

결핵의 퇴치는 결국 잠복결핵 환자를 치료해냄으로써 이를 수 있는데, 그간 잠복결핵의 진단은 결핵피부반응검사(Tuberculin skin test)에 의존하여왔다. 그러나 결핵피부반응검사는 시행과 판독이 불편하다는 점 외에도, 과거 BCG 접종으로 인한 위양성과 면역억제환자에서 발견되는 위음성이 결정적인 약점이었다²¹. 최근 개발된 Interferon- γ 측정에 바탕을 둔 2가지

검사, QuantiFERON-TB Gold 검사와 T-SPOT.TB 검사는 각각 결핵피부반응검사보다 위양성과 위음성의 결과가 적다고 보고되고 있는데^{22,23}, 이 두 가지 검사를 직접 비교한 연구는 아직 드문 실정이다. 저자들은 결핵환자와 접촉력이 없는 131명과 서울아산병원에 내원한 87명의 결핵환자들에게(29명의 면역억제환자 포함) 결핵피부반응검사, QuantiFERON-TB Gold 검사, T-SPOT.TB 검사를 시행하여 민감도와 특이도를 산출하였다. 세 가지 검사의 민감도는 순서대로 각각 66.7%, 70.1%, 96.6%였고 특이도는 각각 78.6%, 91.6%, 74.7%로 보고하였다. 즉, 민감도는 T-SPOT.TB 검사가 가장 우수했지만, 특이도는 QuantiFERON-TB Gold 검사와 T-SPOT.TB 검사가 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 QuantiFERON-TB Gold 검사의 경우 총 연구대상 218명의 환자 중 8명에서(3.7%) 불명확한 결과로 보고된 반면 T-SPOT.TB 검사의 경우에는 모든 환자에서 확정적인 결과를 도출하였고 밝혔다. 결론적으로 결핵피부반응검사, QuantiFERON-TB Gold 검사, T-SPOT.TB 검사 중 T-SPOT.TB 검사가 민감도와 수행능이 가장 우수하다고 저자들은 보고했다.

- Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-32.²⁴

최근 활발해진 잠복결핵의 진단과 치료에 대한 연구들은 사실 TNF- α 억제제를 사용하던 환자에서 결핵 발생에 영향을 받은 바 큰데²⁵, 저자들은 TNF- α 억제제 사용환자들에서 시행된 잠복결핵에 대한 예방치료의 효과를 분석하였다. 그리스의 한 병원에서 TNF- α 억제제를 사용한 613명의 류마치스성 관절염 환자를 연구대상으로 삼았고, 저자들은 치료 시작 전 결핵피부반응검사에서 10 mm 이상의 경결을 보이거나 흉부단순촬영에서 섬유된 병변이 있는 경우에는 6개월간 isoniazid 투여하거나 3개월간의 isoniazid 및 rifampicin을 투여하는 것을 원칙으로 하였다. 이들 613명의 환자 중 45명이 잠복결핵으로 진단되었는데,

이 45명 가운데 36명이 계획된 치료를 완결했다. 연구대상이 되었던 TNF- α 억제제를 사용한 613명의 류마치스성 관절염 중 11명에서 활동성 결핵이 발생하였는데(6명 폐결핵, 5명 약제내성결핵) 그 중 7명이 잠복결핵에 대한 치료를 완료한 환자였다. 이 결과를 바탕으로 저자들은 TNF- α 억제제를 사용하는 경우 기존의 잠복결핵에 대한 치료하더라도 활동성 결핵이 발생할 수 있다는 보여주었다.

4. 결핵의 진단

- Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1001-7.²⁶

우리나라에서도 결핵의 유병률의 감소와 더불어 비결핵항산균(Nontuberculous mycobacteria)의 분리가 점차 증가하고 있는데²⁷ 서울의 한 종합병원의 경우 분리되는 전체 항산균 중 9.1%²⁸가 비결핵항산균일 정도로 이제는 환자에서 분리되는 항산균 도말 양성 검체를 결핵이라고 더 이상 간주할 수 없는 상황이 되었다. 그러나 검체에서 관찰된 항산균이 결핵균인지 비결핵항산균인지를 배양을 통해 확인하려면 수주에서 수개월 가량 소요된다는 사실은 임상의를 무척 곤혹스럽게 하고 있다. 저자들은 폐결핵보다는 비결핵항산균증을 시사하는 환자의 임상적 특징 및 방사선학적 소견을 규명하고자 하였다. 삼성서울병원을 방문한 229명의 폐결핵환자와 70명의 비결핵항산균증 환자를 대상으로 한 분석을 통해 40세 이상의 나이, 비흡연자, 결핵의 과거력, 흉수가 동반되지 않은 경우, 중엽/하엽 침범의 경우는 결핵보다 비결핵항산균증을 시사한다고 보고하였다. 그러나 이런 임상적, 방사선학적 특징들은 저자들이 지적한대로 폐결핵환자와 비결핵항산균증환자들에서 겹치는 경우가 많으며, 비결핵항산균증을 시사하는 특징을 가졌다고 치료를 무작정 미룰 수는 없는 것이 아직도 해결되지 않은 문제이다.

- **Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:233-6.**²⁹

결핵의 유병률이 높은 나라의 임상의들에게 폐렴과 폐결핵의 감별진단은 커다란 도전인데, 이는 객담 항산균 도말검사의 낮은 민감도에 기인한다³⁰. 특히 군 병원처럼 정확한 항산균 도말검사를 시행할 수 없는 상황에서^{31,32}, 폐렴과 폐결핵의 구별은 더욱 어려운데, 저자들은 국군통합병원에 입원한 환자들을 대상으로 C-reactive protein(CRP)이 두 가지 질환의 감별진단에 도움이 되는지를 확인하고자 했다. 46명의 폐결핵 환자와(73.9%에서 BCG scar 존재) 67명의 세균성 폐렴환자를(86.6%에서 BCG scar 존재) 포함시킨 소규모 연구를 통해 CRP가 11.2 mg/dL 이하인 경우 폐결핵에 대한 특이도는 40.9%로 결핵피부반응검사보다(10 mm 경결 기준, 79.1%) 낮았지만, 민감도는 93.3%로 결핵피부반응 검사의 민감도 82.6%보다 우수했다. 이 결과를 바탕으로 저자들은 높은 CRP를 가진 폐렴 환자의 경우 폐결핵의 가능성이 다소 낮다고 결론지었다.

5. 약제감수성검사

- **Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;355:1539-50.**³³

약제내성결핵, 특히 다제내성결핵을 진단하는 것은 결핵 퇴치의 가장 중요한 요소 중의 하나인데 기존의 고체 배지를 통한 배양 및 약제감수성검사는 수개월이 소요되어 진단이 늦어지는 것이 문제이다. 고체 배지를 사용하는 우리나라의 경우도 결핵 치료 시작부터 약제감수성검사의 확인까지 평균 80.5일이 걸릴 정도로 문제가 심각한데³⁴, 이 연구의 목적은 액체 배지를 사용하여 배양하고 약제감수성검사를 시행하며 그 결과를 현미경으로 관찰하는 방법인 Microscopic-observation drug-susceptibility assay(MODS)의 임

상적 유용성을 확인하는 것이었다. 저자들은 폐결핵 특히 다제내성결핵이 의심되는 환자들에서 배양된 401균주를 대상으로 MODS, 기존의 액체 배지를 이용한 자동화된 방법, 기존의 고체배지를 이용한 방법을 서로 비교하였다. 배양의 민감도는 MODS에서 97.8%, 자동화 액체배지법에서 89.0%, 고체배지를 사용한 경우에 84.0%였고, 배양까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 7일, 13일, 26일이었다($p<0.001$). 약제감수성검사에 걸린 시간의 중앙값은 각각 7일, 22일, 68일이었고($p<0.001$), MODS를 이용한 감수성검사 결과와 기존의 표준화된 검사결과는 서로 잘 일치하여, Rifampicin의 경우 100%, Isoniazid의 경우 97%의 일치율을 보였다. 결론적으로 MODS를 통한 결핵의 확진과 배양검사결과의 확인은 기존의 액체 배지법보다 빠르고 정확하다고 저자들은 보고하였는데, 정확한 약제감수성결과를 MODS를 이용한다면 약 14일 만에 확인할 수 있다는 점의 임상적인 중요성을 평가받아 *New England Journal of Medicine*에 게재되었을 것이다.

6. 결핵의 치료

- **Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:605-12.**³⁵

DNA gyrase의 억제를 통해 세균을 사멸하는 fluoroquinolone은 결핵, 특히 다제내성결핵의 치료에 가장 중요한 약제 중 하나이며³⁶, 항결핵효과가 강력해 세균성 폐렴으로 오인되었던 폐결핵환자에서 단독으로 투여되어도 결핵의 진단을 늦출 정도이다³⁷. 그러나 아직 감수성 결핵 치료에서 이들 약제의 역할은 정확히 밝혀져 있지 않다. 저자들은 Levofloxacin (1000 mg), gatifloxacin (400 mg), moxifloxacin (400 mg)의 조기사멸능(Early bactericidal activity)을 isoniazid 300 mg과 비교하였다. 네 가지 약제에 각각 10명의 HIV에 감염되지 않은 폐결핵환자를 배정하여 처음 2일간의 조기사멸능과 다음 5일간의 사멸능을

비교하였는데, 처음 2일간의 사멸능의 경우 isoniazid가(0.67 log₁₀ cfu/ml/day)moxifloxacin(0.33 log₁₀ cfu/ml/day)이나 gatifloxacin(0.35 log₁₀ cfu/ml/day) 보다는 높았지만 levofloxacin과는 차이가 없었다(0.45 log₁₀ cfu/ml/day) (p=0.14). 다음 5일간의 사멸능의 경우 각각의 fluoroquinolone은 isoniazid와 차이가 없었지만 3가지 약제를 합쳐서 분석했을 경우는 isoniazid보다 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.036). 이런 결과를 바탕으로 저자들은 Levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin이 약제감수성결핵의 치료에도 사용할 수 있는 가능성을 제시하였다. 특히 moxifloxacin의 경우 감수성결핵환자들의 초치료에 isoniazid 혹은 ethambutol을 대치할 경우 치료기간을 줄일 수 있는 지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

- Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:331-8.³⁵

위에 기술한대로 약제감수성결핵치료에서 fluoroquinolone계 항생제의 역할에 관한 연구가 시급한 상황에서, Tuberculosis Trials Consortium은 기존의 Isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide로 이루어진 4제 요법과 ethambutol 대신 moxifloxacin(하루 400 mg)의 사용한 4제 요법의 효과를 비교하였는데, 각 치료법의 효과는 치료 시작 2개월째의 결핵균 배양검사 음전율로 판단하였다. 모두 336명의 도말 양성 폐결핵환자가 연구에 참여하여 우선 2주일간 ethambutol 혹은 moxifloxacin을 포함한 약제들을 매일 복용한 후 해당 약제를 각각 주 5회 혹은 주 3회 복용하는 군으로 다시 나누어 총 4가지 치료 방침을 적용하였다. 연구에 참가한 환자 중 277명의 환자의 치료 결과가 분석 가능하였는데, 치료 시작 2개월 후 배양 음전율은 두 군 모두에서 71%로 차이가 없었으며(p=0.97), 오심은 moxifloxacin군에서 더 흔했지만(22 vs. 9%, p=0.002), 치료를 완결하는 환자들의 비율은 비슷하였다(88% vs. 89%). 또한 주 5회 혹은 3회 투여는 치료 결과에 별다른 영향을 주지 않았다. 그러

나 치료 시작 4주째 배양 음전율은 moxifloxacin을 포함한 약제를 복용했을 경우 37%로 ethambutol군의 경우 26%보다 다소 높았다(p=0.05). 이 연구는 일견 ethambutol 대신 moxifloxacin을 사용하는 것은 별 효과가 없다는 것만을 보여준 것 같지만 몇 가지 중요한 점을 시사한다. 우선 moxifloxacin을 장기간 사용하더라도 안전하며 치료 완료율에 큰 영향을 미치지 않는다는 점, 또 2개월째 배양 음전율에는 큰 영향이 없었지만 4주째 음전율은 높였다는 점 등이다. 이전 연구에서 4제 요법에서 ethambutol대신 moxifloxacin을 사용했을 때보다는 isoniazid 대신 moxifloxacin을 사용하였을 경우 2개월째 결핵균수가 훨씬 낮았다는 점을 고려하면³⁸, moxifloxacin을 포함한 다른 약제의 조합을 사용해보는 연구도 검토되어야 한다.

7. 다제내성결핵 및 광범위약제내성결핵

- Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576-80.³⁹

치료가 어려운 다제내성결핵환자에서 병소의 수술적 제거는 드물지않게 사용되어 왔는데, 수술 후 균배양 음전율은 80-98%에 이를 정도로 성공적인 결과들이 많이 보고되었다⁴⁰⁻⁴⁷. 최근에는 병소의 수술적 제거와 fluoroquinolone의 사용 여부가 다제내성결핵 치료 성공의 예측인자라는 연구결과까지 보고되었는데^{48,49}, 저자들은 서울대학교병원에서 그간 수술받은 다제내성결핵환자들을 대상으로 수술 실패의 예측인자를 도출하고자 하였다. 1993년 3월에서 2004년 12월까지 총 79명의 다제내성결핵환자가 수술을 받았는데, 수술 후 균음전에 실패한 환자는 22명(27.8%)이었다. 수술 후 균음전의 실패는 18.5 kg/m² 이하의 낮은 체질량지수(p=0.04), 초회내성(p<0.001), ofloxacin에 대한 내성(p=0.048), 수술로 제거할 수 없었던 공동의 존재(p<0.001)가 수술 실패와 연관되어 있다고 보고했다. 이는 병소의 수술적 제거로 도움받을 수 있는 다제내성결핵환자의 선정에 신중을 기해야 한다는 것을 환기시키는 결과다.

- **Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.**⁵⁰

Isonizid와 rifampicin 내성에 더하여 fluoroquinolone과 주사제(amikacin, streptomycin, capreomycin)에도 내성이 있는 광범위약제내성결핵(XDR-TB, Extensive drug resistant TB)의 위험성에 대한 보고들이 잇따르고 있다⁵⁰⁻⁵². 저자들은 남아프리카공화국의 쿠와줄루 나탈 지방에서 경험한 광범위내성결핵에 대해 보고하는데, 2005년 1월에서 2006년 3월까지 저자들이 진단한 221명의 다제내성결핵환자 중 모두 53명이 광범위내성결핵에 이환되어 있었으며 HIV검사가 시행된 44명은 모두가 양성이었다. 광범위내성결핵환자들의 생존의 중앙값은 진단으로부터 16일이었고, 광범위내성결핵과 HIV에 동시 감염된 44명의 환자들은 치료에도 불구하고 진단 후 7개월 안에 모두 사망하였다. 환자에서 분리되어 유전자형 분석이 시행된 46균주 중 39명이 비슷한 strain임이 밝혀져 HIV환자에서 광범위내성결핵의 전염이 흔하다는 사실도 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Jimenez-Corona ME, Garcia-Garcia L, DeRiemer K, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax* 2006;61:348-53.
2. Uplekar MW, Rangan S, Weiss MG, Ogden J, Borgdorff MW, Hudelson P. Attention to gender issues in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:220-4.
3. Balasubramanian R, Garg R, Santha T, Gopi PG, Subramani R, Chandrasekaran V, et al. Gender disparities in tuberculosis: report from a rural DOTS programme in south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:323-32.
4. Tekkel M, Rahu M, Loit HM, Baburin A. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:887-94.
5. Curtis AB, Ridzon R, Novick LF, Driscoll J, Blair D, Oxtoby M, et al. Analysis of Mycobacterium tuberculosis transmission patterns in a homeless shelter outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:308-13.
6. Garcia-Garcia M, Palacios-Martinez M, Ponce-de-Leon A, Jimenez-Corona ME, Jimenez-Corona A, Balandrano-Campos S, et al. The role of core groups in transmitting Mycobacterium tuberculosis in a high prevalence community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:12-7.
7. Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Lara AM, Squire SB, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part II: Determinants operating at environmental and institutional level. *Lancet Infect Dis* 2004;4:368-75.
8. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004;27:1584-90.
9. Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, Sorensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000;124:221-5.
10. Victor TC, Streicher EM, Kewley C, Jordaan AM, van der Spuy GD, Bosman M, et al. Spread of an emerging Mycobacterium tuberculosis drug-resistant strain in the western Cape of South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:195-201.
11. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, Bruce MC, Mee C, Morris L, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. *Lancet* 2000;356:1066-71.
12. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, Jimenez-Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000;160:630-6.
13. Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3339-45.
14. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:321-8.
15. van Soolingen D, de Haas PE, van Doorn HR, Kuijper E, Rinder H, Borgdorff MW. Mutations at amino acid position 315 of the katG gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of Mycobacterium

- tuberculosis in the Netherlands. *J Infect Dis* 2000;182:1788-90.
16. Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of katG mutations on the virulence of Mycobacterium tuberculosis and the implication for transmission in humans. *Infect Immun* 2002;70:4955-60.
 17. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
 18. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-8.
 19. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
 20. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
 21. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
 22. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
 23. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.
 24. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-32.
 25. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
 26. Koh WJ, Yu CM, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1001-7.
 27. Yim JJ, Park YK, Lew WJ, Bai GH, Han SK, Shim YS. Mycobacterium kansasii pulmonary diseases in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:957-60.
 28. Jeon K, Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Recovery rate of NTM from AFB smear-positive sputum specimens at a medical centre in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1046-51.
 29. Choi CM, Kang CI, Jeung WK, Kim DH, Lee CH, Yim JJ. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:233-6.
 30. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, Larsh HW, Lindner TH, McClatchy JK, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:689-96.
 31. DiStasio AJ, Trump DH. The investigation of a tuberculosis outbreak in the closed environment of a U.S. Navy ship, 1987. *Mil Med* 1990;155:347-51.
 32. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968;16:26-35.
 33. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;355:1539-50.
 34. 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.
 35. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:331-8.
 36. Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
 37. Yoon YS, Lee HJ, Yoon HI, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1215-9.
 38. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:780-2.
 39. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, Lee SM, et al. Prognostic factors for surgical resection in

- patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576-80.
40. Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:523-8.
 41. Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:143-9.
 42. Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:448-53.
 43. Chiang CY, Yu MC, Bai KJ, Suo J, Lin TP, Lee YC. Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:272-7.
 44. Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. Surgery increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:187-93.
 45. van Leuven M, De Groot M, Shean KP, von Oppell UO, Willcox PA. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1368-72; discussion 1372-63.
 46. Kir A, Tahaoglu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of surgery in multi-drug-resistant tuberculosis: results of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:531-4.
 47. Treasure RL, Seaworth BJ. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1405-7; discussion 1408-9.
 48. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103-9.
 49. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345:170-4.
 50. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
 51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:301-5.
 52. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1185-7.
-