



ORIGINAL ARTICLE

The Patterns of Acquiring Anti-Mycobacterial Drug Resistance by Susceptible Strains of *Mycobacterium tuberculosis*

Kyutaeg Lee¹, Moo-Sang Chong²¹Department of Laboratory Medicine, Green Cross Laboratories, Yongin, Korea²Department of Clinical Laboratory Science, Cheju Halla University, Jeju, Korea

항결핵제 감수성 결핵에서의 내성 변화 추이

이규택¹, 정무상²¹녹십자의료재단 진단검사의학과, ²제주한라대학교 임상병리과

ARTICLE INFO

Received April 10, 2021
Revised April 16, 2021
Accepted April 22, 2021

Key words

Anti-mycobacterial
Anti-tuberculosis
Multi-drug resistant tuberculosis
Resistance acquiring patterns

ABSTRACT

This study investigated the patterns of acquiring anti-mycobacterial resistance in individuals who were susceptible to all anti-mycobacterial drugs in their initial treatment. From 2010 to 2019, anti-mycobacterial drug susceptibility tests were conducted on patients who were referred to the Green Cross Laboratories. The test results of 594 anti-mycobacterial drug sensitivity tests were collected at 111 medical institutions. The first test results had 594 cases in which all anti-mycobacterial drugs were susceptible. Isoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomycin (SM), and quinolone (QI) showed the highest single-resistant conversion rates. Out of 56 patients, 17 patients (30.4%) showed a high conversion rate of resistance to both INH and RIF. The tracking period was analyzed from a minimum of 98 days to 1,862 days, and an average of 435.6 days for INH, and a minimum of 108 days to 1,673 days, with an average of 457.7 days for RIF. In the case of tuberculosis patients who are susceptible to all anti-mycobacterial drugs, it is considered that the conversion to resistant and multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) must be confirmed through an anti-mycobacterial susceptibility test after 3 months. It is hoped that this study will help the national tuberculosis management project to improve public health.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

결핵은 결핵균인 *Mycobacterium tuberculosis complex*에 의한 만성감염병으로 2019년 세계 결핵 현황에 따르면 세계 10대 사망원인 중 하나로 결핵환자는 약 1,000만 명(인구 10만 명당 130명), 결핵으로 인한 사망자 수는 약 142만 명(인구 10만 명당 18명)으로 추정되며, 우리나라 결핵 신규환자는 2011

년 최고치 이후 결핵 조기발견, 역학조사, 환자관리 사업 등 다양한 국가결핵예방사업을 추진하여 2019년 결핵 신규환자는 23,821명(10만 명당 46.4명)으로 최근 10년간 전년 대비 최대 폭으로 감소하고 있는 추세이다[1].

최근에는 isoniazid (INH)와 rifampin (RIF) 약제에 모두 내성으로 보이는 다제내성결핵(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)의 출현과 INH와 RIF 내성에 추가하여 levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin의 fluoroquinolone 중 최소 1가지와 2차 항결핵주사제인 amikacin, kanamycin, capreomycin 중 최소 1가지에 동시에 내성인 광범위내성결핵(extensive drug resistance tuberculosis, XDR-TB)이 문제

Corresponding author: Moo-Sang Chong
Department of Clinical Laboratory Science, Cheju Halla University, 38
Halladaehak-ro, Jeju 63092, Korea
E-mail: chong@chu.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-6005>

가 되고 있다[2-4].

결핵의 치료 중 내성균의 출현은 항결핵제의 부작용과 함께 치료 실패의 주요한 원인으로 약제내성결핵의 실패와 추이를 파악하는 것은 국가의 결핵 관리사업의 성과를 평가하는 데 있어서 중요한 역학적 지표 중 하나이며, 항결핵제 감수성 결과를 토대로 내성 결핵을 진단하고 적절한 항결핵제를 선택하게 된다[5, 6].

결핵균의 내성은 주로 염색체의 돌연변이를 통해 획득된다. 항결핵제에 대한 평균 돌연변이율은 ethambutol (EMB), streptomycin (SM), INH, RIF 순으로 낮아지게 된다[7]. Meacci 등[8]의 연구에서 결핵 치료에 불응하는 환자를 12년 동안 추적관찰하면서 동일 환자에서 항결핵제에 대한 내성 획득에 대한 돌연변이의 추이는 치료 과정 중에 지속적인 돌연변이를 획득하면서 항결핵제에 대한 내성이 축적됨을 보고하였다.

항결핵제에 대한 약제내성의 예측인자로는 과거에 치료한 경력이 있거나 내성 결핵의 비율이 높은 지역에 거주하는 환자, 그리고 다제내성결핵균 환자와 접촉한 과거 경력이 있을 경우 등이 있다[9, 10]. 그러나 미국 Bloch 등[11]의 연구에 따르면 약제내성결핵 환자의 60%는 특별한 위험 인자가 없는 것으로 보고하면서 모든 결핵 환자에 대해 항결핵제 감수성 검사가 필요하다고 주장하였고 국내도 질병관리본부 결핵 진료 지침에 따르면 항결핵제 감수성 시험은 모든 결핵환자의 첫 배양 분리 균주에 대해 실시하며 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우에는 다시 시행하는 것을 권고하고 있다[12].

국내에서도 항결핵제에 치료력이 없는 도말 양성 신규환자에서 한가지 이상의 항결핵제에 대한 내성 비율은 10~12%이며, 과거 치료력이 있는 도말 양성 환자에서의 획득 다제내성률도 13%로 증가되고 있어 결핵치료에 문제가 되고 있다[13]. 그러나 선행 연구는 연구시점에서의 내성율에 대한 연구로 결핵이 진단된 후 결핵의 감수성 환자에서 여러 항결핵제에 대해 내성으로 변화되는 추이에 대한 연구는 미미한 실정이다. 이에 본 연구자는 모든 항결핵제에 감수성을 보이는 동일인에서 치료 과정 중에 항결핵제에 대하여 감수성에서 내성으로 변화되는 양상을 조사하여 치료 과정에 도움이 되고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 2019년 12월까지 10년 동안 항결핵제감수성 검사가 녹십자의료재단에 2회 이상 의뢰된 환자들 중에서 동일한 의뢰기관에서 환자명과 출생일이 동일한 환자들을 대상으로 하였다.

녹십자의료재단에 항결핵제감수성검사를 처음 의뢰일과 다음 의뢰일까지의 기간이 90일 미만인 환자들과 처음의 항결핵제감수성 검사에서 하나 이상의 항결핵제에 내성을 보인 환자들은 이 연구에서 제외하였다. 연구 대상에 충족한 전국 111개의 의뢰기관에서 수탁 의뢰된 760명의 항결핵제감수성 검사 결과를 조사분석 하였다.

항결핵제감수성 검사는 rifampin (RIF), isoniazid (INH), ethambutol (EMB), rifabutin (RBT), streptomycin (SM), amikacin (AMK), kanamycin (KM), capreomycin (CPM), ofloxacin (OFX), levofloxacin (LEV), moxifloxacin (MXF), prothionamide (PTH), cycloserine (CS), para-aminosalicylic acid (PAS), pyrazinamide (PZA)으로 총 15종류의 항결핵제에 대하여 감수성 검사를 하였으나 다음의 3가지 계열의 항결핵제인 RIF, RBT과 AMK, KM, CPM 및 OFX, LEV, MXF는 동일 계열의 항결핵제로 내성 패턴이 유사하므로 대표 항결핵제를 택하여 RIF, AMK, quinolone (QUI) 3개의 계열로 대표하여 총 10가지 항결핵제에 대하여 정리하였다. 여러 번 항결핵제감수성검사가 의뢰된 환자에 대하여 10개의 항결핵제 계열 중 1개 이상의 항결핵제가 처음으로 감수성에서 내성으로 변화된 결과는 연구에 포함하였으나 두 번째 이후로 내성 변화를 보이는 결과는 연구에서 제외하였다.

2. 방법

항결핵제 감수성 검사는 Löwenstein-Jensen 고형배지를 이용한 절대농도법으로 시행하였다. 고체배지 혹은 액체배지에 배양된 균주를 멸균된 phosphate buffer saline를 이용하여 균의 탁도가 McFarland 1.0이 되게 희석하였다. 이를 약제가 첨가되지 않은 배지(대조배지)와 각각의 약제가 첨가된 배지(약제배지)에 1:10으로 희석한 균액을 각각 접종하였다. 35~37°C에서 4주간 배양 후 대조배지와 비교하여 약제배지 집락수가 10개 이상 증식한 경우 내성으로 판단하였다. 총 15종에 대한 항결핵제의 종류 및 판정 기준 농도는 RIF (40 µg/mL), INH (0.2 µg/mL), EMB (2.0 µg/mL), RBT (20 µg/mL), SM (10 µg/mL), AMK (30 µg/mL), KM (30 µg/mL), CPM (40 µg/mL), OFX (4.0 µg/mL), LEV (2.0 µg/mL), MXF (1.0 µg/mL), PTH (40 µg/mL), CS (30 µg/mL), PAS (1.0 µg/mL)이며, PZA는 pyrazinamidase법을 사용하였다

위 연구 기간 동안 AMK와 KM은 2014년 6월 2일부터 기준 농도를 40 µg/mL에서 30 µg/mL으로 변경하였으며 OFX는 2016년 4월 1일 기준 농도를 2.0 µg/mL에서 4.0 µg/mL로 변경하였고 MXF는 2018년 8월 20일부터 기준 농도를 2.0 µg/mL

를 1.0 µg/mL으로 변경하였다. 상기 각 약제의 기준 농도의 변경 기간 전후에 AMK, KM, OFX 단독, MXF 단독으로 변경된 환자 4명은 이 연구에서 제외하였다.

결 과

1. 항결핵제 내성 전환율

전국 111개의 의료기관에서 처음 의뢰된 항결핵제 감수성 검사결과가 10개의 항결핵제에 모두 감수성인 증례들은 594명이었으며, 그 중 56명(9.4%)에서 항결핵제 10종류 중 1개 이상의 항결핵제가 감수성에서 내성으로 변화하였다. 추적 기간은 97일에서 1,862일까지였으며 평균 453.6±401.4일이었다.

2. 내성 전환 항결핵제 패턴 및 평균 추적 기간

항결핵제에 모두 감수성인 594명 중 추적 기간에 감수성에서 내성으로 전환되는 56명을 분석한 결과, 전환된 항결핵제의 수가 1개인 환자는 33명(5.6%)으로 조사되었다. 항결핵제에 대한 결과와 평균 추적 기간은 AMK 2명(0.3%), 1,074.0일, INH 20명(3.4%), 293.6일, QUI 2명(0.3%), 810.0일, RIF 6명(1.0%), 351.0일, SM 3명(0.5%), 266.7일로 내성 전환을 보였다. 전환된 항결핵제의 수가 2개인 환자는 14명(2.4%)으로 INH와 RIF 10명(1.7%), 591.9일, INH와 SM 4명(0.7%), 866.3일, 3개인 환자는 8명(1.3%)으로 INH, RIF, AMK 1명(0.2%), 483.0일, INH, RIF, EMB 2명(0.3%), 330.0일, INH, RIF, QUI 1명

(0.2%), 504.0일, INH, RIF, SM 2명(0.3%), 373.0일, INH, SM, PAS 1명(0.2%), 818.0일, INH, PTH, QUI 1명(0.2%), 154.0일로 동시 내성 전환을 보였다. 동시에 5개 항결핵제에 대해 내성 전환을 보인 경우는 INH, RIF, SM, EMB, PZA에 동시 내성인 경우로 1명(0.2%), 108.0일로 조사되었다(Table 1).

3. 내성 전환 항결핵제 빈도 및 평균 추적 기간

감수성에서 내성으로 전환되는 56명 중 INH 항결핵제에 대한 내성 전환은 43명(7.2%)으로 가장 빈도가 높았으며, 추적 기간은 98~1,862일, 평균 435.6일로 조사되었으며, 두 가지 이상 항결핵제가 전환된 경우에는 모두 INH를 포함하였다. INH 하나의 항결핵제에 내성을 보인 경우는 20명(35.7%), 293.6일, INH와 두 가지 항결핵제 동시에 내성을 보인 경우는 RIF, SM이며 각각 10명(17.9%), 591.9일, 4명(7.1%), 866.3일로 조사되었다. INH와 세 가지 이상 항결핵제 동시에 내성을 보인 경우는 RIF 항결핵제를 포함한 경우 7명(12.5%), 357.3일로 가장 빈도가 높게 나타났으며, SM 항결핵제를 포함한 경우는 4명(0.7%), 418.0일, EMB 항결핵제를 포함한 경우는 3명(0.5%), 256.0일 순이었다.

INH 다음으로 항결핵제에 대한 내성 전환 항결핵제는 RIF로 하나의 항결핵제에 내성을 보인 경우는 6명(10.7%), 351.0일로 조사되었다. RIF과 두 가지 항결핵제가 동시에 내성을 보인 경우는 모두 INH이며 10명(17.9%), 591.9일이었었다. RIF와 세 가지 이상 항결핵제 동시에 내성을 보인 경우는 7명(12.5%),

Table 1. Pattern and average tracking period days of acquiring anti-mycobacterial resistance in susceptible *M. tuberculosis* using the phenotypic susceptibility

Anti-tuberculosis drugs	No. of patient (%)	Tracking period days		
		Minimum	Maximum	Average
AMK	2 (0.3)	470	1,678	1,074.0
INH	20 (3.4)	98	978	293.6
QUI	2 (0.3)	377	1,243	810.0
RIF	6 (1.0)	141	657	351.0
SM	3 (0.5)	97	586	266.7
INH, RIF	10 (1.7)	133	1,673	591.9
INH, SM	4 (0.7)	297	1,862	866.3
INH, RIF, AMK	1 (0.2)	-	-	483.0
INH, RIF, EMB	2 (0.3)	155	505	330.0
INH, RIF, QUI	1 (0.2)	-	-	504.0
INH, RIF, SM	2 (0.3)	203	543	373.0
INH, SM, PAS	1 (0.2)	-	-	818.0
INH, PTH, QUI	1 (0.2)	-	-	154.0
INH, RIF, SM, EMB, PZA	1 (0.2)	-	-	108.0

Abbreviations: INH, isoniazid; RIF, rifampin; SM, streptomycin; QUI, quinolone; AMK, amikacin; EMB, ethambutol; PAS, para-aminosalicylic acid; PZA, pyrazinamide; PTH, prothionamide.

357.3일로 가장 빈도가 높게 나타났으며 모두 INH 항결핵제를 포함하였다. SM 항결핵제와 EMB 항결핵제를 포함한 경우는 각각 3명(0.5%)으로 조사되었다.

내성으로 전환되는 항결핵제의 돌연변이율은 INH 43명(7.2%), RIF 23명(3.9%), SM 11명(1.9%), QUI 4명(0.7%), AMK와 EMB 3명(0.5%) 순으로 결과를 보였다. 또한, RIF 항결핵제인 경우는 두 가지 항결핵제에 대한 동시 내성은 모두 INH를 포함하고 있었으며, INH 항결핵제인 경우는 그러하지 않았다(Table 2).

고 찰

결핵은 전 세계 10대 사망 원인 중 하나로 결핵환자는 약 1,000만 명(인구 10만 명당 130명), 사망자 수는 약 142만 명(인구 10만 명당 18명)으로 추정되는 질병이다. 보통의 세균들과는 구별되게 결핵균은 독특한 특성을 가지고 있어 대부분의 항생제에 내성을 보여 일반적인 세균 감염 치료와 다른 양상을 보인다. 결핵 치료에는 현재까지 10여 가지의 항결핵제들이 사용되며 결핵 초기 치료의 경우 항결핵제들을 적절히 병합하여 정해진 기간 동안 꾸준히 복용하면 대부분에서 완치가 가능하다. 그러나 초기 치료에 실패하여 내성이 증가하여 다제내성결핵이 되면 치료가 매우 어려워질 뿐 치료 성공률 또한 낮다. 항결핵제는 항결핵 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용이 적어서 초기 치료 결핵에 사용되는 약제들을 일차 항결핵제라고 하며, 이에 비하여 항결핵 효과가 낮고 부작용이 많아 일차 항결핵제를 내성이나 부작용으로 사용할 수 없을 경우에만 주로 사용되는 약제들을 이차 항결핵제라고 부른다[15-17]. INH는 결핵 치료의 가장 중요한 항결핵제로 활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한

살균작용을 보여 치료 초기에 핵심적인 항결핵제로 작용한다. RIF 역시 강한 살균작용을 보여 INH와 함께 결핵 치료의 핵심적인 항결핵제이다[18-20].

결핵 치료 실패의 가장 중요한 원인은 결핵균이 항결핵제에 내성을 획득하는 것이다. 약제 내성이 발생하는 기전은 각 약제의 작용 기전에 관여하는 유전자의 돌연변이 때문이다. 약제 내성을 유발하는 돌연변이는 각 약제에 따라 일정한 비율로 발생한다. 그러므로 한 가지 약제만으로 결핵 환자를 치료할 경우 대부분의 약제 감수성 결핵균은 사멸하여 일시적으로 호전을 보이지만 소수의 약제 내성균은 획득 내성을 보여 치료에 실패하게 된다. 따라서 결핵 치료의 첫번째 원칙이 내성 발현을 예방하기 위해서 적어도 3가지 이상의 여러 항결핵제들의 병합 요법을 실시하는 것이다[21, 22].

Kim 등[23]의 연구에 의하면 항결핵제 감수성 검사에서 한 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 결핵 비율은 18.1% (98/542)였으며 초치료군에서는 14.6% (69/473), 재치료군에서는 42.0% (29/69)이며, 항결핵제에 대한 내성률은 INH (13.7%), RIF (7.2%), SM (6.6%), RBT (5.4%), EMB (4.6%), PZA (3.9%), OFX 및 LEV 각각 3.5%, PAS (3.1%), PTH (2.8%), MXF (2.6%), AMK 및 KM 각각 0.9%, CPM (0.7%), CS (0.6%) 순으로 보고하고 있다. 결핵환자 신고현황에 따르면 2019년 다제내성결핵 환자수는 580명으로 전년 대비 6.1% 감소하였고, 광범위약제내성결핵 환자수는 2019년 33명으로 전년 대비 10.8% 감소한 것으로 보고하였다[1].

선행 연구에서는 다제내성결핵과 광범위내성결핵의 발생률과 이에 대한 진단과 치료방법에 대한 내용이 활발히 진행되고 있지만, 감수성에서 내성패턴으로 전환되는 항결핵제의 빈도와 종류 및 전환 시기에 대한 논문은 전무한 실정이다.

Table 2. Frequency and average tracking period days of acquiring anti-mycobacterial resistance in susceptible *M. tuberculosis* using the phenotypic susceptibility

Anti-tuberculosis drugs	No. of patient (%)	Tracking period days		
		Minimum	Maximum	Average
INH	43 (7.2)	98	1,862	435.6
RIF	23 (3.9)	108	1,673	457.7
SM	11 (1.9)	97	1,862	539.7
QUI	4 (0.7)	154	1,243	569.5
AMK	3 (0.5)	470	1,678	877.0
EMB	3 (0.5)	108	505	256.0
PAS	1 (0.2)	-	-	818.0
PZA	1 (0.2)	-	-	108.0
PTH	1 (0.2)	-	-	154.0

Abbreviations: See Table 1.

본 연구에서 모든 항결핵제에 감수성을 보이는 동일인에서 항결핵제의 내성 변화를 조사한 결과, 감수성에서 내성으로 전환되는 56명 중 INH 항결핵제에 대한 내성 전환이 43명(7.2%)으로 가장 빈도가 높았으며, 평균 추적 기간은 98~1,862일, 평균 435.6일로 조사되었다. 두 번째 빈도로 높게 내성 변화를 나타낸 항결핵제는 RIF로 단독으로 내성을 보인 경우는 6명(10.7%), 351.0일, 두 가지 항결핵제 동시에 내성을 보인 경우는 모두 INH로 10명(17.9%), 591.9일로 나타났다.

연구 결과 INH, RIF 순으로 단독 내성 전환율이 가장 높게 나타났다. 또한, INH, RIF에 동시에 복합 내성을 보인 경우는 56명 중 17명(30.4%)으로 높은 내성 전환율을 보이고 있다. 전환 시기는 INH 항결핵제는 최소 98일부터 1,862일, 평균 435.6일이며, RIF 항결핵제는 최소 108일부터 1,673일, 평균 457.7일로 분석되었다. 최근 문제가 되고 있는 INH와 RIF 약제에 모두 내성으로 보이는 다제내성결핵인 경우는 RIF 항결핵제와 전환 시기가 동일한 최소 108일부터 1,673일, 평균 457.7일로 분석되었다. 또한, 선행연구에서 항결핵제에 대한 평균 돌연변이율은 EMB, SM, INH, RIF 순이었지만, 본 연구의 항결핵제의 돌연변이율은 INH, RIF, SM, QUI, AMK, EMB 순으로 결과를 보였으며, 광범위내성결핵인 경우는 조사되지 않았다.

다제내성결핵의 진단과 치료 영역에서 분자생물학 진단법을 이용한 항결핵제 내성 진단법을 시행하여 치료방법이 변화하고 있다. 새로운 항결핵제인 베다퀼린(bedaquiline)과 델라마니드(delmamanid) 사용이 급여화 되었으며, 안전성은 확인했지만 효능을 입증하지 못한 약물을 원래의 치료 목적이 아닌 새로운 용도로 사용하는 재창출 신약(repurposed drug)인 리네졸리드(linezolid), 클로파지민(clofazimine) 등의 사용이 확대되고 이에 대한 효과와 안전성이 추적되었다. 또한 신약을 포함한 새로운 처방으로 치료 기간을 단축시키기 위한 연구가 진행되고 있다[24-27].

결핵 치료의 목적은 질환의 완치로 환자의 삶의 질 및 생산성을 회복시키고, 활동성 결핵의 전염을 감소시키며 결핵의 재발과 약제 내성의 발생 및 전파를 예방하는 것이다. 우리나라의 경우 2011년을 기점으로 신고 결핵 환자 수가 감소하고 있지만 아직 많은 수에서 결핵 환자가 발생하고 있으며, 다제내성결핵과 광범위내성결핵이 출현하고 있는 실정이다. 이에 본 연구는 결핵 초기 치료 후 모든 항결핵제에 감수성을 보였다면 3개월이 지난 시점에서 반드시 항결핵제 감수성 검사를 통해 내성 전환 및 다제내성결핵을 확인해야만 한다고 사료되며, 국민보건향상과 국민건강증진을 위한 국가결핵관리 사업에 도움이 되길 바란다.

요 약

본 연구는 결핵환자의 초기 치료에서 모든 항결핵제에 감수성을 보이는 경우, 치료 과정 중 항결핵제에 대한 내성 전환을 조사하였다. 2010년 1월부터 2019년 12월까지 111개 의료기관에서 녹십자의료재단에 항결핵제감수성 검사를 의뢰한 760건의 환자를 대상으로 하였다. 항결핵제에 모두 감수성인 594명 중 추적 기간에 감수성에서 내성으로 전환되는 56명을 분석한 결과 INH, RIF, SM, QUI 순으로 단독 내성 전환율이 가장 높게 나타났으며, INH, RIF에 동시에 복합 내성을 보인 경우는 56명 중 17명(30.4%)으로 높은 내성 전환율을 보이고 있다. 전환 시기는 INH 항결핵제는 최소 98일부터 1,862일, 평균 435.6일이며, RIF 항결핵제는 최소 108일부터 1,673일, 평균 457.7일로 분석되었다. 이에 본 연구는 결핵 초기 치료 후 모든 항결핵제에 감수성을 보였다면 3개월이 지난 시점에서 반드시 항결핵제 감수성 검사를 통해 내성 전환 및 다제내성결핵을 확인해야만 한다고 사료되며, 국민보건향상과 국민건강증진을 위한 국가결핵관리 사업에 도움이 되었으면 한다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Lee K¹, M.D.; Chong MS², Professor.

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea 2019. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2020 March. p16-59.
2. 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;55:301-305. <https://doi.org/10.1037/e566482006-002>
3. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. N Engl J Med. 1998;338:1641-1649. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382301>
4. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. Chest. 2009;136:420-425. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2427>

5. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International union against tuberculosis and lung disease working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. *N Engl J Med*. 2001;344:1294-1303. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104263441706>
6. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
7. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol*. 1970;20:810-814. <https://doi.org/10.1128/aem.20.5.810-814.1970>
8. Meacci F, Orrù G, Iona E, Giannoni F, Piersimoni C, Pozzi G, et al. Drug resistance evolution of a *Mycobacterium tuberculosis* strain from a noncompliant patient. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3114-3120. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.7.3114-3120.2005>
9. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. *Lancet*. 2009;373:1861-1873. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60331-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60331-7)
10. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, Lönnroth K, et al. MDR tuberculosis-critical steps for prevention and control. *N Engl J Med*. 2010;363:1050-1058. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0908076>
11. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA*. 1994;271:665-671. <https://doi.org/10.1001/jama.271.9.665>
12. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011:34-36.
13. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:571-576.
14. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2005;25:376-379. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00075704>
15. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 603-662. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>
16. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:935-952. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666st>
17. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to anti-tuberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22:211-214. <https://doi.org/10.1097/00004836-199604000-00012>
18. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.
19. Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh YS, et al. Comparison of effectiveness and adverse reactions between isoniazid 300 mg and 400 mg in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis*. 2006;60:44-48. <https://doi.org/10.4046/trd.2006.60.1.44>
20. 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;11:43-48. <https://doi.org/10.5145/kjcm.2008.11.1.43>
21. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1320-1330.
22. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis. 4th ed. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2020 May. p13-15.
23. Kim JY, Park YJ, Lee NY, Chang CL, Lee MA, Shin JH. Anti-tuberculosis drug resistant rates in *Mycobacterium tuberculosis* isolated from respiratory specimens: A multicenter study in Korea. *Ann Clin Microbiol*. 2013;16:1-7. <https://doi.org/10.5145/acm.2013.16.1.1>
24. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:249-259. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0)
25. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201-1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
26. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:291-360. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6)
27. Chang KC, Nuernberger E, Sotgiu G, Leung CC. New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirology*. 2018;23:978-990. <https://doi.org/10.1111/resp.13345>