

다제내성결핵

Multidrug-resistant Tuberculosis

임재준

서울의대 내과

Jae-Joon Yim, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine & Lung Institute, Seoul National University College of Medicine

E-mail : yimjj@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(9): 790 - 8

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), resistant to at least both isoniazid and rifampicin, poses a serious threat to global health because it requires treatment for a long duration and frequent hospitalization, and results in a considerable number of mortalities. According to a report from the World Health Organization in 2000, 3.2% of all new TB cases are MDR. In South Korea, multidrug-resistance was observed in 13% of re-treatment cases. The treatment of MDR-TB is difficult, since second-line drugs must be used, which are not as potent or as well tolerated as in the first-line drugs. Early publications on the treatment response of MDR-TB reported a considerable rate of mortality, as high as 37%. The use of 4 or 5 drugs including injectable drugs and fluoroquinolones is the fundamental of the medical treatment of MDR-TB. For patients with MDR-TB refractory to medical treatment, surgical resection could be tried. However, the candidate for the surgical resection should be selected cautiously. To overcome the low success rate of treatment among MDR-TB patients, well-designed clinical trials including newer drugs or regimens should be performed. MDR-TB has been a serious challenge to human health, especially in South Korea. To reduce the individual or social burden from MDR-TB, a commitment of government as well as clinicians is essential.

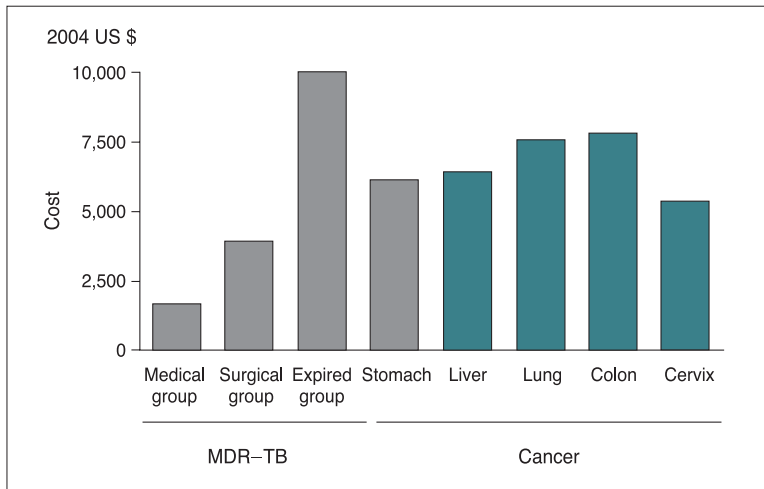
Keywords : Multidrug-resistant tuberculosis; Epidemiology; Cost; Treatment

핵심용어 : 다제내성결핵; 역학; 비용; 치료

다제내성결핵의 현황

다제내성결핵은 일반적으로 결핵 치료의 가장 중요한 약제인 Isoniazid와 rifampicin에 동시에 내성을 가진 균주에 의한 결핵을 뜻하는데, 세계보건기구의 통계에 의하면 지난 2000년에 전 세계에서 새로 발병한 결핵의 3.2%가 다제내성결핵으로 추정되며(1), 에스토니아의 경우는 새로 발생한 결핵의 14%가, 중국 후난성은 11%, 라트비아는 9%의 결핵이 다제내성균주로 인한 것일 정도로 일부 지역에서 의 문제는 이미 심각하다.

사회 경제적 수준에 비해 결핵이 흔한 우리나라도 다제내성결핵으로 인한 중대한 보건 문제를 안고 있는데, 2003년에 보건소에서 진단받은 환자들 중 과거 결핵 치료력이 없는 환자의 2.3%가, 과거에 결핵으로 치료받은 적이 있는 경우에는 13.0%가



*All costs demonstrated in this figure are the National health insurance programme covered annual costs converted to 2004 US dollars. Adapted from Kang, et al's study (7).

Figure 1. Comparison of the annual cost of MDR-TB with that of malignant disease in South Korea*

다제내성결핵일 정도로 심각하다(2). 우리나라에서 한 해에 몇 명의 다제내성결핵 환자가 발생하는지는 확실하지 않은데, 국내에서 약제감수성검사를 수행하고 있는 7개의 기관의 정보를 바탕으로 하면 지난 2000년에는 약 3,708명, 2001년에는 3,830명, 그리고 2002년에는 4,245명에서 다제내성결핵이 발생한 것으로 추정할 수 있다(3).

다제내성결핵의 중요성

1. 다제내성결핵의 치료성적

다제내성결핵의 치료에는 결핵 치료의 근간을 이루는 두 약제인 Isoniazid와 rifampicin을 사용할 수 없기 때문에 주로 2차 항결핵약제들을 사용하는데, 이들 약제들은 치료 효율이 낮아 소요되는 치료기간은 18~24개월로 매우 길다. 이런 긴 치료기간에도 불구하고 치료 성공률이 낮게는 38%로 보고될 정도로 예후가 나빠(4) 인류 보

건에 심각한 위협이 되고 있다. 또한 흔한 약제부작용, 장기간의 치료기간 등으로 인한 중도 탈락자가 흔한데, 외래에서 치료받은 1,011명의 다제내성결핵 환자들을 대상으로 한 국내 연구에 의하면 중도 탈락률이 39%에 이른다(5). 이러한 중도 탈락자나 치료실패자들은 대개 수 년간 더 생존하며 일상생활이나 직업활동을 통해 주위 사람들에게 다제내성결핵을 전파할 수 있는 만성 배균자가 되어 심각한 보건문제를 야기한다.

2. 다제내성결핵의 경제적 부담

치료기간이 짧고 비교적 저렴한 항결핵약제를 사용하는 감수성 결핵과는 달리 다제내성결핵의 치료는 고가의 2차 항결핵약제의 사용, 장기간의 치료, 반복적인 입원, 노동능력 손실 등으로 인해 개인이나 국가에게 많은 경제적 부담을 초래한다. 이런 상황은 세계 어디서나 마찬가지인데 어떤 지역에서는 다제내성결핵 치료에 사용되는 비용은 감수성 결핵의 50배에 이르기도 한다(6).

필자 등은 최근 국내 다제내성결핵 환자의 경제적 부담을 조사하였는데, 간접 비용을 포함한 다제내성결핵의 총 치료 비용은 내과적 치료로 완치된 환자들의 경우 17,518,676원, 수술적 치료를 병용한 경우 52,102,088원, 사망한 경우 528,503,067원으로 계산되었다(7). 약제 감수성 결핵 환자의 경우 총 치료 비용이 2,393,502원이었다는 점을 고려하면 다제내성결핵으로 사망한 환자의 치료비용은 약제 감수성 결핵보다 약 22배의 치료비용이 필요하다. 더구나 경제적으로 어려운 나라 환자들을

대상으로 2차 항결핵약제의 가격을 낮추기 위한 Green Light Committee가 활동에서 우리나라가 제외되어 있다(6, 8).

다제내성결핵 환자의 치료비용이 최근 국가적인 투자와 의료비 보조가 집중되고 있는 악성 종양 치료에 소요되는 비용과 크게 다르지 않은 점과(Figure 1) 다제내성결핵이 사망을 초래할 수도 있는 전염병이라는 사실을 고려하면 환자의 치료비용 경감을 위한 국가적 정책이 시급하다.

다제내성결핵의 치료

1. 약제감수성 검사의 해석

우리나라에는 다행히도 세계보건기구와 국제항결핵연대(IUATLD)에서 지정한 항결핵약제에 대한 내성검사를 수행하는 Supranational Laboratory의 하나인 대한결핵협회 산하의 결핵연구원이 있어(9) 결핵균에 대한 약제감수성검사 결과를 신뢰할 수 있지만 결과의 해석에는 신중을 기해야 한다. Isoniazid에 대한 감수성 검사의 경우 최소억제농도를(MIC) 2mg/mL로 정했을 경우 임상적으로 감수성으로 생각되는 균주의 약 13%를 내성으로 판단하고, 임상적으로 내성으로 생각되는 균주의 약 11%를 감수성으로 잘못 판단하는 것으로 보고되었다. 즉 약 77%에서만 약제감수성 검사와 임상적인 관찰 결과가 합치한다(10).

Rifampicin의 경우는 다소 사정이 나아 약제감수성 검사가 약 86%에서 정확한 결과를 도출한다고 생각되지만, Streptomycin과 Ethambutol의 경우 각각 약 50%와 40% 정도에서만 약제감수성검사 결과와 임상적인 관찰 결과가 일치한다고 생각된다(11, 12). 즉, 잘 수행된 약제감수성 검사도 Isoniazid와 rifampicin을 제외하고는 임상적인 의미를 확실히 신뢰할 수 없으므로 환자의

과거 치료력을 고려하여 적절한 약제의 조합을 선택하는 것이 매우 중요하다.

2. 치료원칙

다제내성결핵 환자에 대한 약제의 조합을 구성할 때 염두에 두어야 할 원칙은 아래와 같다(4, 13).

① 환자의 병력 및 약 복용력을 면밀히 검토하여 약제를 선택할 것

② 과거에 사용하지 않았던 약제를 최소 3~4가지는 반드시 포함시킬 것

③ 우선적으로 아래의 약제를 고려할 것

- Aminoglycoside(amikacin, streptomycin, kanamycin) 혹은 capreomycin

- Quinolones(Moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin)

- Emthambutol 혹은 pyrazinamide 중 감수성이 있는 것

④ 약제의 총 숫자가 최소 4가지, 바람직하게는 5가지가 되도록 할 것

⑤ 사용중인 약제가 효과적이지 않은 경우 절대로 다른 약제를 한가지씩 추가하지 말 것

3. 추천되는 약제의 조합

세계보건기구나 미국흉부학회, 대한결핵및호흡기학회 모두 위의 원칙에 바탕을 둔 약제의 조합을 추천하고 있는데, Isoniazid, rifampicin, streptomycin에 내성이 있는 경우 추천되는 약제들은 Table 2와 같다(14, 15).

4. 약제를 선택할 때 주의사항

1) 교차내성의 존재

다제내성결핵 환자를 위한 약제를 선택할 때 약제 간의

Table 1. Suggested regimens in patients with MDR-TB caused by *M. tuberculosis* resistant to isoniazid, rifampicin (and streptomycin)

	Year	Regimen	Duration	References / comments
World Health Organization	2006	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide • Ethambutol • Injectables* • Fluoroquinolones • One or two of group 4 agents † 	<ul style="list-style-type: none"> • at least 6 months with injectables (at least 4 months of culture conversion) • At least 18 months after culture conversion 	<ul style="list-style-type: none"> • 14
ATS/CDC/IDSA	2004	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones • Pyrazinamide • Ethambutol • Injectables* (Alternative agents) 	<ul style="list-style-type: none"> • 18–24 months 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 • Consider surgery

ATS: American Thoracic Society, CDC: Centers for Diseases Control and Prevention, KATRD: Korean Association of Tuberculosis and Lung Diseases

* Injectables sensitive to specific strains.

† Oral bacteriostatic second-line antituberculosis agents; ethionamide, prothionamide, cycloserine, terizidone, P-aminosalicylic acid (PAS), thioacetazone

교차내성이 존재할 가능성을 반드시 염두에 두어야 한다. 일반적으로 capromycin과 aminoglycoside(kanamycin, amikacin, viomycin) 간에 교차내성이 존재하며(16, 17), ofloxacin, ciprofloxacin 등의 quinolone 사이에도 교차내성이 흔하다(12). 물론 rifampin, rifabutin, rifapentine 사이에도 교차내성이 관찰된다(18).

2) 주사약제의 선택

다제내성결핵 환자들에서 사용되는 주사약제들은 amikacin, streptomycin, kanamycin, capreomycin 등이 있는데 결핵균에 대한 실험실 내 활성은 amikacin이 가장 우수하다(19). 그러나 amikacin은 근육 내 주사로 사용하기 힘들다는 점, amikacin을 사용하는 것이 임상적으로 다른 주사약제들보다 양호한 예후를 가져오는지에 대한 근거가 없다는 점에서 일반적으로 근육 내 주사로 편리하게 사용할 수 있는 streptomycin, kanamycin 등이 사용된다.

3) Quinolone의 선택

일반적으로 모든 quinolone 계통의 약제가 항결핵효과를 가지고 있지만 그 강도는 약간씩 차이가 있는데, 실험실 내에서는 moxifloxacin과 gatifloxacin의 항결핵균효과가 가장 뛰어난 것으로 보고되고 있다(17). 역시 실험실내 최소억제농도의 차이가 결핵에 이환된 폐조직에서도 유지되는지 혹은 환자의 치료 결과에도 영향을 주는지는 분명치 않지만, 새로 개발되는 quinolone 계통 약제들 역시 경구로 쉽게 투여할 수 있으므로 점차 흔하게 선택되는 추세다.

5. 수술적 치료

지난 1991년 Pomerantz 등에 의해 다제내성결핵 환자의 치료에서 결핵 병변의 성공적인 수술적 제거가 보고된 이래(20) 내과적 치료로 호전되지 않는 환자들에게 수술적 치료가 시행되는 빈도가 꾸준히 증가되어 왔다. 여러 연구들을 통해 객담 배양 음전을 기준으로 한 수술적

Table 2. The results of surgical resection added to anti-TB medication in patients with MDR-TB

Year	Author	Country	Number of patients	Rate of sputum conversion and/or remained negative	Reference
1995	Treasure RL, et al	USA	19	89%	28
1997	Van Leuven, et al	South Africa	62	80%	26
1999	Sung SW, et al	South Korea	27	81.5%	25
2001	Pomerantz B, et al	USA	172	98%	23
2001	Chiang CY, et al	Taiwan	27	92%	24
2002	Park SK, et al	South Korea	49	93.5%	22
2004	Shiraishi Y, et al	Japan	87	93%	21
2006	Kir A, et al	Turkey	79	94.5%	30
2006	Kim HJ, et al	South Korea	79	82.5%	29

치료의 성공률이 약 73~98%로 높게 보고되어 왔고 (Table 2)(21~30), 현재 새로운 quinolone 제제의 사용과 더불어 병변의 수술적 제거가 다제내성결핵 환자의 예후를 향상시키는 방법 중 한가지로 간주되고 있다.

이런 자료들을 바탕으로 최근 병변이 국소적이고 환자의 폐기능을 포함한 전신 상태가 좋은 다제내성결핵 환자들에서 수술적 제거가 적극적으로 시행되고 있지만 어떤 임상적 특성을 가진 환자들이 수술을 통해 도움을 받을 수 있는지는 아직 불분명하다. 최근 저자 등은 1994년 이후 서울대병원에서 수술을 시행하였던 79명의 다제내성결핵 환자를 분석하여, 체질량지수가 18.5kg/m^2 미만인 경우($P=0.043$), 초회내성인 경우($P<0.001$), ofloxacin에 내성이 있는 군주에 의한 감염인 경우($P=0.048$), 그리고 수술로 모든 공동을 제거해내지 못한 경우($P<0.001$) 등이 수술 후 배양음전 실패의 예측인자가 됨을 확인하였는데(29), 이런 임상적 특성을 가진 환자의 경우에는 수술적 치료의 선택에 신중을 기하여야 한다.

6. 시험적 치료

1) 새로운 약제의 사용

다제내성결핵 환자에서 사용해 볼 수 있는 새로운 약제

로 가장 각광받고 있는 것은 oxazolidinone 계통의 항균 물질인 linezolid이다. 원래 Vancomycin 내성 enterococcus, 메티실린 내성 황색구균 등을 목표로 개발된 linezolid는 결핵균에 대해서도 1~2mg/L의 최소억제농도로 감수성을 보여 관심을 끌게 되었다(31, 32). 최근 보고된 다제내성결핵 환자들을 대상으로 한 작은 규모의 연구들에서 높은 배양 음전율을 보여 주었지만(33, 34), 말초신경염 등의 부작용이 흔하다는 점과 국내보험약가가 정제당 6만원 이상에 이르는 가격이 걸림돌이다. 그러나 최근 통상 용량의 반인 하루 600mg만 사용한 경우에도 치료 반응이 우수했다는 국내 연구자들의 보고가 있어(35) 기존의 약제를 사용한 치료에 호전되지 않는 다제내성결핵 환자의 치료에 포함시키는 것도 고려할 수 있다.

2) 면역요법

다제내성결핵 치료에 가장 많이 시도된 것은 Interferon- γ 인데 이는 대식세포와 호중구를 자극하여 결핵에 대한 면역에 중요한 superoxide, nitric oxide를 분비하게 하고, MHC 항원과 Fc 수용체의 발현을 증가시키고, 리소좀의 pH를 낮추며, 특정 항균제의 농도를 높이

는 등의 작용을 한다(36, 37). Interferon- γ 를 다제내성 결핵에서 사용한 첫 보고는 1997년에 Condos 등에 의해 이루어졌는데(38), 이들은 5명의 다제내성결핵 환자들에게 기존에 사용하던 항결핵 제제들에 더하여 500mg의 분무화된 Interferon- γ 를 주 3회씩 1개월 동안 흡입시키는 연구를 수행하였다. 비록 배양 음전에는 실패하였지만 연구에 참여한 5명 모두의 공동이 작아지고 객담항산균도말검사가 음전되는 효과가 있었다는 긍정적인 결과를 보고하였다. 이후 국내외 여러 연구자들의 사용 경험이 잇달아 보고되었지만(39~42), 투여 경로에 상관없이 다제내성결핵 환자들에게 Interferon- γ 를 투여하는 것은 효과가 입증되어 있지 않다고 정리할 수 있다.

또한 비결핵성 항산균의 하나인 *Mycobacterium vaccae*가 사멸된 후 숙주의 피부에 주사될 경우 mycobacteria에 대한 세포매개면역을 증강시키고 Th2 반응과 연관된 조직괴사반응을 줄인다고 알려져 있어(43) *Mycobacterium vaccae*를 항결핵 제제와 함께 투여할 경우의 효과에 대한 연구들이 1990년 이래 보고되기 시작했다. 다제내성결핵 환자들에서 *Mycobacterium vaccae*의 접종은 치료 후 6개월 째 세균학적 호전이 흔했다는 보고가 있었으나(44), 아직 이 연구 결과를 뒷받침하는 후속연구는 발표되지 않은 상태다.

결 론

다제내성결핵은 치료 성공률이 높지 않은 전염병으로 국민 보건에 큰 짐이 되고 있어 현재보다 치료 성공률을 높이는 것은 매우 시급하다. 가장 중요하고 확실한 방법은 환자가 꾸준히 약제를 복용하도록 관리하는 것인데, 다제내성결핵 환자들만이라도 결핵 치료의 세계적인 지

침인 ‘관찰하 투약(directly observed therapy, DOT)’을 적용하고, 진단 및 치료비 일체를 국가에서 부담하는 등의 정책적 지원이 절실하다. 다른 한편으로는 다제내성결핵 환자를 진료하는 임상 의들도 환자들의 진단 및 치료 효율을 높이기 위한 다양한 연구들을 적극적으로 수행하여 치료의 질을 높이는 데 힘써야 한다. ㉠

참 고 문 헌

1. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. World-wide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J Infect Dis 2002; 185: 1197 - 202
2. Korean Center for Disease Control and prevention. Anti-tuberculosis drug resistance in Korea. Communicable Diseases Monthly Report 2005; 16: 101 - 7
3. Kim BJ, Lee IH, Lee DH, Bai GH, Kong SJ, Park SK, et al. The current status of multidrug-resistant tuberculosis in Korea. Tuber Lung Dis (In Korean) 2006; 60: 404 - 11
4. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Seung KJ, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet 2004; 363: 474 - 81
5. 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
6. Gupta R, Kim JY, Espinal MA, Caudron JM, Pecoul B, Farmer PE, Ravigliione MC. Public health. Responding to market failures in tuberculosis control. Science 2001; 293: 1049 - 51
7. Kang YA, Choi YJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Yim JJ, et al. Cost of treatment for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Respiriology 2006; (In press).
8. WHO. DOTS-PLUS and the Green Light Committee <http://>

- www.who.int/tb/dots/dotsplus/management/en
9. WHO. Anti—tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2: prevalence and trends. The WHO/IUATLD Global Project on Anti—Tuberculosis Drug Resistance Surveillance (WHO/CDC/TB/2000.278). Geneva, World Health Organization document., 2000
 10. Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Drug susceptibility testing on mycobacteria by the proportion method. Research report, 1994
 11. Mitchison DA. What is drug resistance? *Tubercle* 1969; 50 (Suppl): 44 - 7
 12. Kim SJ. Drug—susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564 - 9
 13. Caminero JA. Management of multidrug—resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928 - 36
 14. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug—resistant tuberculosis 2006
 15. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Vernon AA, 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 - 62
 16. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross—resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3192 - 7
 17. Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chemother* 2005; 17: 169 - 73
 18. Williams DL, Spring L, Collins L, Miller LP, Heifets LB, Gangadharam PR, Gillis TP. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross—resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1853 - 7
 19. Rastogi N, Labrousse V, Goh KS. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr Microbiol* 1996; 33: 167 - 75
 20. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1108 - 11(discussion 12)
 21. 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
 22. 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
 23. Pomerantz BJ, Cleveland JC, Jr., Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi—drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 448 - 53
 24. 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
 25. 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
 26. 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 72 - 3)
27. Kir A, Tahaoglu K, Okur E, Hatipoglu T. Role of surgery in multi—drug—resistant tuberculosis: results of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 531 - 4
28. Treasure RL, Seaworth BJ. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1405 - 7(discussion 08 - 9)
29. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, Yim JJ, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug—resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 563 - 7
30. Kir A, Inci I, Torun T, Atasalihi A, Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug—resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 693 - 6
31. Alcala L, Ruiz—Serrano MJ, Perez—Fernandez Turegano C, Garcia De Viedma D, Diaz—Infantes M, Marin—Arriaza M, Bouza E. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first—line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 416-7.
32. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1189 - 91
33. Fortun J, Martin—Davila P, Navas E, Perez—Elias MJ, Cobo J, Mereno S, et al. Linezolid for the treatment of multidrug—resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 180 - 5
34. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR—TB)—a report of ten cases. *J Infect* 2006; 52: 92 - 6
35. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Shim TS, et al. Efficacy and tolerability of daily—half dose linezolid in patients with intractable multidrug—resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006
36. Murray HW. Current and future clinical applications of interferon—gamma in host antimicrobial defense. *Intensive Care Med* 1996; 22(Suppl 4): S456 - 61
37. Darnell JE, Jr. Studies of IFN—induced transcriptional activation uncover the Jak—Stat pathway. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 549 - 54
38. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug—resistant pulmonary tuberculosis with interferon—gamma via aerosol. *Lancet* 1997; 349: 1513 - 5
39. Suarez—Mendez R, Garcia—Garcia I, Fernandez—Olivera N, Valdes—Quintana M, Milanes—Mirelles, Lopez—Saura PA, et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug—resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 44
40. Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee KS, et al. Six—month therapy with aerosolized interferon—gamma for refractory multidrug—resistant pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 167 - 71
41. Kim EK, Shim TS, Lee JY, Oh YM, Lim CM, Kim WD, et al. The adjuvant effect of subcutaneous interferon—gamma in the treatment of refractory multidrug—resistant pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis (In Korean)* 2004; 57: 226 - 33
42. Park SK, Chen DS, Lee IH, Lee DH. Treatment of multidrug—resistant pulmonary tuberculosis with interferon—gamma subcutaneous injection. *Tuber Lung Dis (In Korean)* 2004; 55: S99

43. Stanford JL, Rook GA, Bahr GM, Dowlati Y, Genapati R, Minh Lv H, et al. Mycobacterium vaccae in immunoprophylaxis and immunotherapy of leprosy and tuberculosis. Vaccine 1990; 8; 525 - 30
44. Luo Y, Lu S, Guo S. Immunotherapeutic effect of Mycobacterium vaccae on multi—drug resistant pulmonary tuberculosis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2000; 23: 85 - 8



Peer Reviewer Commentary

장 준 (연세의대 내과)

결핵 진료에서 난제인 다제내성 균주에 의한 결핵에 대하여 국내 특성을 감안하여 문제점을 적시하고 최신 국내외 자료를 적절히 인용하였다. 검사실에서 시행한 약제 감수성 검사가 내성 판정에 대하여 실제 환자에 투여한 결과와 다르거나, 약제들 간에 교차 내성이 있을 수 있음을 약제 선정시 유의하라고 강조한다. 치료 원칙에서 과거 약제 사용 병력과 감수성 결과를 참조하여 새로운 약제가 있으면 3~4종 포함하여 총 4~5종의 약제를 선정하여 객담 음전 시점을 참조하여 18~24개월 투약하도록 한다. 이 외에도 간과되기 쉬운 점들을 잘 제시하였으며 아울러 시험적 치료에 대하여도 입증된 효과와 제한점 등을 간결하지만 소상히 언급하였다.

객담 음전이 되어도 병변 호전이 현저하지 않으면 치료 2~6개월 후 흉부 CT를 시행하여 단순 흉부 엑스선으로 잘 보이지 않지만 비교적 초기에 수술 대상이 될 수 있는 심한 공동, 심한 침윤, 농흉 등이 국소적으로 있는지, 혹은 투약 종결 시점에도 이런 병변이나 종격동 림프절 병변 등이 있는지 등을 조사할 필요가 있다.