

일개 부산지역 3차 병원에서 관찰한 다제내성 결핵의 실태, 2005 ~ 2009

동아대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²영상의학교실, ³해부병리학교실, ⁴진단검사의학교실

윤늘봄¹, 이성우¹, 박수민¹, 정일환¹, 박소영¹, 한송이¹, 이유림¹, 정진규¹, 김준모¹, 김수영¹, 엄수정¹, 이수결¹, 손춘희¹, 홍영희¹, 이기남², 노미숙³, 김경희⁴

The Current Status of Multidrug-Resistant Tuberculosis in One Tertiary Hospital in Busan, 2005 ~ 2009

Neul-Bom Yoon, M.D.¹, Sung-Woo Lee, M.D.¹, Su-Min Park, M.D.¹, Il-Hwan Jeong, M.D.¹, So-Young Park, M.D.¹, Song-Yee Han, M.D.¹, Yu-Rim Lee, M.D.¹, Jin-Kyu Jung, M.D.¹, Joon-Mo Kim, M.D.¹, Su Young Kim, M.D.¹, Soo-Jung Um, M.D.¹, Soo-Keol Lee, M.D.¹, Choonhee Son, M.D.¹, Young Hee Hong, B.S.¹, Ki-Nam Lee, M.D.², Mee Sook Roh, M.D.³, Kyeong Hee Kim, M.D.⁴

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology, ³Pathology, and ⁴Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Although the prevalence of pulmonary tuberculosis has progressively decreased all over the world, drug-resistant tuberculosis is major obstacle in treating tuberculosis. This study was performed to examine the current prevalence and risk factors of drug resistant tuberculosis in a single tertiary hospital in Busan, Korea.

Methods: We enrolled 367 patients with active pulmonary tuberculosis on a retrospective basis who had undergone mycobacterium culture and drug sensitivity tests between January 2005 and December 2009. We analyzed all clinical and radiographic parameters to find predictors related to drug resistant tuberculosis.

Results: At least one incident of drug resistance was found in 75 (20.4%) patients. Isoniazid (18.8%) was the most frequent resistant drug, followed by rifampin (10.9%), ethambutol (7.1%), streptomycin (4.9%), and fluoroquinolone (2.7%). Resistance to second-line drugs was found in 37 (10.1%) patients. Multidrug resistance and extensively drug resistance was evident in 39 (10.6%) and 4 (1.1%) patients, respectively. Using multiple logistic regression analysis, history of previous treatment including relapse (odd ratio [OR], 11.3; 95% confidence interval [CI], 4.92 ~ 26.08; $p < 0.01$), treatment failure (OR, 24.1; 95% CI, 5.65 ~ 102.79; $p < 0.01$) and an age of below 46 years-old (OR, 3.8; 95% CI, 1.62 ~ 8.65; $p < 0.01$) were found to be independent predictors of multidrug resistant tuberculosis.

Conclusion: We found that the prevalence of drug resistant tuberculosis was considerably high. A careful consideration for possible drug resistant tuberculosis is warranted in patients with a history of previous treatment or for younger patients.

Key Words: Prevalence; Tuberculosis, Multidrug-Resistant

서론

결핵은 전세계적으로 여전히 주요 사망원인 중 하나이지만 발생률은 정점에 달한 이후 감소추세에 있다. 그러나 여전히 신환자 수는 매년 880만 명에 달하고 있으며 다제내성 결핵과 광범위 내성 결핵의 출현으로 인해 공중 보건과 결핵관리에 중대한 위협이 되고 있다¹⁻³. 약제내성 결핵은 치료실패 가능성이 높고, 사회경제적 비용이 많이 들기 때문에 결핵관리의 핵심적 문제로 대두되었다⁴. 다

Address for correspondence: Soo-Jung Um, M.D.
Department of Internal Medicine, Dong-A University
College of Medicine, Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan
602-715, Korea
Phone: 82-51-240-2769, Fax: 82-51-242-5842
E-mail: sjum@dau.ac.kr

Received: Mar. 7, 2011

Accepted: Jul. 25, 2011

제내성 결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)이 과거부터 알려졌고, 2006년 광범위 내성 결핵(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)이 정의된 지 얼마 지나지 않아 최근에는 모든 항결핵 약제에 내성을 보이는 결핵(totally drug-resistant tuberculosis, TDR-TB)도 보고되었다^{1,2,4-7}.

국내에서는 1995년 전국결핵실태조사를 종료한 이후 정확한 자료는 알 수 없지만 보건소 등록환자를 대상으로 약제내성률을 조사한 자료가 보고되었는데, 치료력이 없는 도말 양성 신환자에서 다제내성 환자의 비율이 1999년 1.6%에서 2004년 2.7%로 증가하였다^{7,8}. 또한 Kim 등⁹은 7개 약제 감수성 검사 시행기관의 자료를 분석하여 국내 다제내성 결핵환자 수가 2000년 3,708명에서 2002년 4,245명으로 증가하였다고 보고하였다. 이것은 세계적으로 다제내성 결핵이 감소하는 추세와 역행하는 결과이다. 그러나 전체 결핵 신환자 중 보건소에 등록되는 환자 수가 20%정도였던 점을 감안할 때 국내의 경향을 대표하는지에 대해서는 의문이 있으며 아직 국내의 다제내성 결핵과 광범위 내성 결핵의 정확한 발생률이나 추이는 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 2005년부터 2009년까지 부산지역의 한 3차 병원에 내원한 결핵환자들의 약제내성률을 조사하여 지역사회 약제내성률을 추정하고자 하였고 더불어 약제내성 결핵의 위험인자도 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2009년 12월까지 동아대학교병원 호흡기내과에서 진료받은 폐결핵환자 중에서 약제 감수성 검사를 시행한 367명(초치료 312명, 재치료 55명)의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 약제 감수성 검사는 결핵균 배양 검사에서 양성으로 나오는 경우 모두 시행하였다.

2. 용어 정의

1) **신환자(New case)**: 결핵을 치료한 적이 없거나 항결핵제를 4주 이상 사용하지 않은 환자를 말한다.

2) **재치료 환자(Previously treated)**: 결핵을 진단받고 항결핵제를 4주 이상 복용한 병력이 있는 환자를 말한다.

3) **재발(Relapse)**: 적절한 치료기간을 마치고 완치판정을 받았으나 이후 다시 폐결핵 진단을 받은 경우로 정의하였다.

4) **치료실패(Treatment failure)**: 치료시작 4개월 시점 이후에 채취한 객담의 균 배양이 음전되지 않으면 치료실패로 정의하였다.

5) **다제내성 결핵(MDR-TB)**: 최소 isoniazid (INH)와 rifampin (RFP)에 동시 내성인 결핵으로 정의하였다.

6) **광범위 내성 결핵(XDR-TB)**: 다제내성 결핵에 더하여 퀴놀론계 항결핵제 중 최소 한 가지와, 세 가지 2차 주사 항결핵제(capreomycin, amikacin, kanamycin) 중 최소 한 가지에 동시 내성을 보이는 결핵으로 정의하였다.

3. 방법

객담 결핵균 배양 검사는 폐결핵 치료 전 검체를 이용하였으며, Ogawa 배지를 이용하여 배양하였다. 배양된 검체는 수송배지에 옮겨 대한결핵협회 결핵연구원에 감수성 검사를 의뢰하였다. 약제 감수성 검사가 여러 차례 의뢰된 경우는 최초 폐결핵 배양 양성으로 확진된 검체의 감수성 검사 결과만을 사용하였다. 약제 감수성 검사는 Lowenstein-Jensen 배지를 사용하였고 절대 농도법으로 판정되었으며, 각 약제별 내성 농도 기준은 다음과 같다. Isoniazid (INH) 0.2 μ g/mL, rifampin (RFP) 40 μ g/mL, ethambutol (EMB) 2 μ g/mL, streptomycin (SM) 10 μ g/mL, kanamycin (KM) 40 μ g/mL, para-aminosalicylic acid (PAS) 1 μ g/mL, capreomycin 40 μ g/mL, prothionamide (PTH) 40 μ g/mL, cycloserin (CS) 30 μ g/mL, ofloxacin (OFX) 2 μ g/mL였다. Pyrazinamide (PZA)의 감수성은 pyrazinamidase test로 검사하였다.

이전의 결핵치료력과 나이, 성별, 기저 질환 여부, 단순 흉부촬영 소견과 약제내성률과의 관계를 의무기록을 참조하여 후향적으로 분석하였다. 나이는 대상환자 나이의 중앙값인 46세 미만과 이상으로 분류하였고, 기저 질환은 당뇨, 암, 폐질환, 심혈관 질환, 간질환으로 분류하였다. 결핵진단 당시의 단순 흉부촬영에서 폐공동의 유무와 양측성 폐침범 여부에 따라 분류하였다.

4. 통계

연속형 변수는 Student t-test 혹은 Mann-Whitney U test를, 범주형 변수는 Chi-square 혹은 Fisher's exact test를 사용하였다. 치료력 유무, 나이, 성별 및 기저 질환 여부, 단순 흉부촬영 소견에 따른 약제내성률의 단변량 분석은 Chi-square 검정으로, 이 다섯 가지 변수에 의한 다변량 분석은 다변량 로짓 회귀분석 방법으로 분석하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하

였다. 통계처리는 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자 367명 중 초치료자가 312명(85.0%), 재치료자가 55명(15.0%)이었다. 평균 연령은 48세(범위, 16~92세)였고, 남자가 232명(63.2%)이었다. 기저 질환이 있었던 환자가 144명(39.2%)이었는데 당뇨병(76명, 21.0%)이 가장 많았고 다음은 만성 폐질환(33명, 9.0%)이 있는 환자였다. 신환자와 재치료 환자를 비교했을 때 임상적 특징은 차이가 없었다(Table 1). 약제에 대한 내성률만이 초치료군에서 312명 중 44명(14.1%), 재치료군에서 55명 중 31

명(56.4%)으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$) (Table 1).

2. 약제내성률

대상 환자 367명 중 75명(20.4%)에서 한 가지 이상의 항결핵제에 내성이 있었으며 재치료군에서 내성률이 높게 나타났다(초치료, 44명[14.1%]; 재치료, 31명[56.4%]; $p < 0.01$). 약제별 내성률은 INH (18.8%)가 가장 높았으며 RFP (10.9%), EMB (7.1%), SM (4.9%), quinolone (2.7%) 순이었다. INH와 RFP 동시 내성인 다제내성 결핵의 경우 367명 중 39명(10.6%), 광범위 내성 결핵은 367명 중 4명(1.1%)이었다(Table 2). 치료력별로 보면, 초치료군에서 일차 약제에 대한 약제내성률은 INH 12.5%, RFP 5.1%, EMB 3.5%, SM 3.5%, Quinolone 0.6%이었고 다제 내성률은 320명 중 16명(5.1%), 광범위 내성 결핵은 없었다. 재치료군의 약제내성률은 INH 54.5%, RFP 43.6%, EMB 27.3%, SM 12.7%, quinolone 14.5% 순이었으며, 다제 내성률은 전체 55명 중 23명(41.8%), 광범위 내성 결핵은 4명(7.3%)이었다(Table 2).

Quinolone은 Ofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin에 대해 내성률을 조사하였고, 각 약제별 내성농도기준은 2 $\mu\text{g/mL}$ 였다. 367명 중 10명의 환자에서 ofloxacin에 대한 약제내성이 관찰되었고, 이 중 4명의 환자에서 moxifloxacin에 대한 약제내성이, 1명의 환자에서 levofloxacin에 대한 약제내성이 동반되어 있었다. Levofloxacin에 대한 약제내성의 경우 moxifloxacin과 ofloxacin에 모두 동시 내성을 보였고, moxifloxacin에 대한 약제내성의 모두에서 ofloxacin에 대한 동시 내성이 관찰되었다.

다제내성 결핵의 연령별 분포는 전체 다제내성 결핵 환자 39명 중, 21~30세군에서 11명(28.2%)으로 가장 높은

Table 1. Characteristics of patients

	New (n=312)	Previously treated (n=55)	p-value
Men	191 (61.2)	41 (74.5)	0.05
Age, mean, range	48 (16~92)	47 (18~82)	0.09
Underlying disease	120 (38.5)	24 (43.6)	
Malignancy	23 (7.4)	3 (5.5)	0.70
Diabetes mellitus	65 (20.8)	11 (20.0)	1.00
Lung disease	27 (8.7)	6 (10.9)	0.50
CV disease	13 (4.2)	2 (3.6)	0.60
Liver disease	8 (2.6)	4 (7.3)	0.23
Cavitary disease	126 (40.4)	30 (54.5)	0.06
Bilateral disease	116 (37.2)	27 (49.1)	0.10
Any drug resistance	44 (14.1)	31 (56.4)	<0.01

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. CV: cardiovascular.

Table 2. Resistance rates of anti-tuberculosis drugs

	Total (n=367)	New (n=312)	Previously treated (n=55)	p-value
Any drug	75 (20.4)	44 (14.1)	31 (56.4)	<0.01
INH	69 (18.8)	39 (12.5)	30 (54.5)	<0.01
RFP	40 (10.9)	16 (5.1)	24 (43.6)	<0.01
EMB	26 (7.1)	11 (3.5)	15 (27.3)	<0.01
SM	18 (4.9)	11 (3.5)	7 (12.7)	0.05
Quinolone	10 (2.7)	2 (0.6)	8 (14.5)	0.01
Second line	37 (10.1)	18 (5.8)	19 (34.5)	<0.01
MDR	39 (10.6)	16 (5.1)	23 (41.8)	<0.01
XDR	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (7.3)	<0.01

Values are presented as number (%).

MDR: multidrug-resistance; XDR: extensively drug-resistance; INH: isoniazid; RFP: rifampin; EMB: ethambutol; SM: streptomycin.

연령별 분포를 보였고, 31~40세와 41~50세군에서 각각 9명(23.1%)이었으며 비교적 젊은 연령에서 높은 분포를 보였다(Figure 1).

3. 다제내성 결핵의 위험인자

단변량 분석에서 나이가 중앙값인 46세 미만($p=0.003$)인 경우와, 방사선 사진에서 공동($p=0.013$)이 있었던 경우 그리고 이전에 결핵치료력이 있는 환자($p<0.001$)가 다제내성 결핵과 연관이 있었다. 결핵치료력을 치료실패와 재발로 구분하였을 때 각각 다제내성 결핵의 위험인자였다($p<0.001$). 다변량 로짓 회귀분석 시 46세 미만의 나이(odd ratio [OR], 3.8; 95% confidence interval [CI], 1.62~8.65; $p=0.002$)와 치료실패(OR, 24.1; 95% CI, 5.65~102.79; $p<0.001$), 재발(OR, 11.3; 95% CI, 4.92

~26.08)이 유의한 위험인자였다. 치료실패가 재발에 비하여 높은 비교위험도를 보였다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 약제내성률은 20.4%였고, 다제내성 결핵은 10.6%, 광범위 내성 결핵의 경우 1.1%였다. 치료력별로 보면 초치료군에서 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 약제내성률은 14.1%였고 다제내성 결핵은 5.1%, 광범위 내성 결핵은 없었다. 재치료군에서 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 약제내성률은 56.4%였고 다제내성 결핵은 41.8%, 광범위 내성 결핵은 7.3%였다. 다제내성 결핵의 위험인자는 이전의 결핵치료력과 젊은 나이(46세 미만)가 통계적으로 유의한 위험인자였다.

2002년부터 2007년까지 83개국 자료를 분석한 최근 자료에 의하면 신환 다제내성률은 1.6%, 획득 다제내성률은 11.7%이고 전체 결핵환자 중 다제내성 결핵환자의 비율은 0~28.9%라고 하였다¹. 우리나라는 국가결핵관리프로그램의 일환으로 1965년부터 5년 간격으로 전국실태조사를 실시하여 왔으나 주로 보건소 신환자 중심이어서 재치료 환자 수가 적었고, 최근에는 결핵환자의 75~80%가 민간의료기관에서 치료받는다는 점을 감안하면 대표성이 부족하다¹⁰. 또한 일부 대학병원급 병원의 환자를 대상으로 약제내성률 결과를 발표한 자료는 있지만¹¹⁻¹⁵, 민간 의료부문 전체의 대표성 있는 자료는 부족한 실정이다. 국내의 최근 보고에 의하면 2003년부터 2005년까지 결핵연구원에 의뢰된 민간 병·의원 환자의 검체를 대상으로 한 연구에서 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 내성률은 전체

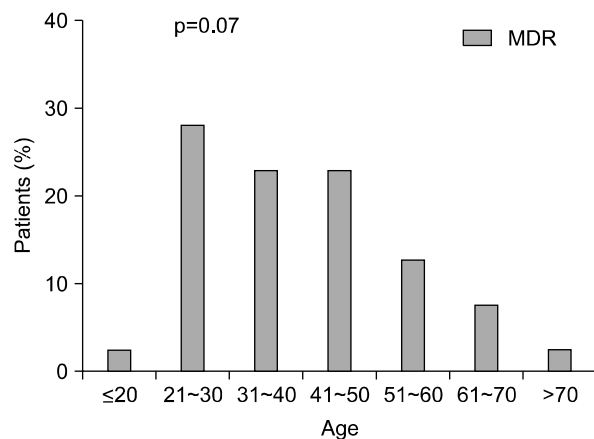


Figure 1. The distribution of patients with multidrug-resistant tuberculosis according to the age group. MDR: multidrug-resistance.

Table 3. Variables associated with multidrug-resistant tuberculosis

	Non-MDR (n=328)	MDR (n=39)	Univariate analysis	Multivariate analysis	
				OR (95% CI)	p-value
Age below 46	151 (46)	28 (71.8)	0.003	3.8 (1.62~8.65)	0.002
Male gender	203 (61.9)	29 (74.4)	0.121	1.7 (0.70~3.91)	0.264
Cavitary disease	132 (40.2)	24 (61.5)	0.013	1.7 (0.78~3.70)	0.190
Bilateral disease	123 (37.5)	20 (51.3)	0.104	1.5 (0.68~3.17)	0.376
Previous treatment	32 (9.8)	23 (59)	0.000		
Relapse	28 (8.5)	17 (43.6)	0.000	11.3 (4.92~26.08)	0.000
Treatment failure	4 (1.2)	6 (15.4)	0.000	24.1 (5.65~102.79)	0.000

Values are presented as number (%).

MDR: multidrug-resistance; OR: odd ratio; CI: confidence interval.

5,132명 중 689명으로 13.4%였고 다제내성 결핵은 195명으로 3.8%, 광범위 내성 결핵의 경우 21명으로 0.4%였다¹⁶. 이 결과는 지역 3차 진료기관에서 실시한 본 연구의 결과인 20.4% (any drug-resistance), 10.6% (MDR-TB), 1.1% (XDR-TB)보다 낮다. 이는 본 연구가 시행된 기관이 지역 3차 병원으로, 약제내성 환자가 선택적으로 전원되는 경우가 많고, 병변이 광범위하여 치료가 힘들 것으로 예상되는 환자들이 주로 내원하게 되는 점 등이 작용한 것으로 생각된다. 본 연구는 국내 한 지역의 단일 의료기관에서 조사된 것으로 본 연구결과로 국내의 전체 경향을 대표하지는 않는다. 하지만 현재 전국적인 규모의 실태조사는 시행하지 않으므로, 본 연구와 같은 단편적인 자료들이 모여서 전체 경향을 짐작하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

다제내성 결핵은 전세계적으로 감소추세에 있으나 국내의 정확한 상황은 알 수 없으며 여러 연구자들의 보고가 있어왔다. 1994년도부터 2004년까지 Bai 등⁸이 보건소를 대상으로 전국 내성 실태조사를 시행하여 신환자에서 다제내성 결핵이 증가하는 추세임을 발표하였다. 7개 약제 감수성 검사 시행기관에서 2000년부터 2002년까지 검사한 검체를 모두 분석한 한 Kim 등⁹의 연구에 의하면 다제내성 결핵 검체가 2000년 3,708건에서 2002년 4,245건으로 14.5% 증가하였다고 보고하였다. 또한 2001년부터 2005년까지 국립마산병원에 입원하여 치료하였던 폐결핵 환자의 약제내성률에 대한 연구¹⁷에서도 항결핵제의 약제내성률과 다제내성률은 증가추세였다. 반면에 2003년부터 2005년까지 결핵연구원에 의뢰된 민간 병·의원 환자의 검체를 분석한 연구¹⁶에서는 2003년 약제내성률은 15% 다제내성률은 4.4%, 2005년 약제내성률은 12.8%, 다제내성률은 3.6%로 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 또한 최근 2001년부터 2006년까지 결핵균 약제 감수성 검사를 시행하는 7개 기관에서 검사된 검체를 분석하였는데 다제내성 결핵의 유병률은 감소하는 추세였으며 광범위 내성 결핵은 연도별로 증가 및 감소의 경향을 보였다⁷. 이와 같이 약제내성률이 보고자마다 다른 이유는 대상 환자, 지역, 연도의 차이에 의한 것으로 생각된다.

본 연구에서 다제내성 결핵의 위험인자는 과거 치료병력이 있었던 경우와 나이가 46세 미만인 경우였다. 남성 성별과 기저 질환의 비교위험도가 2.0, 2.2로 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 저자들은 1997년 5월부터 2000년 6월까지 동일 의료기관에서 138명의 폐결핵으로 진단 받은 환자의 자료를 분석한 바가 있다¹¹. 연구기간 동안 배

양 검사 결과 양성으로 나온 모든 환자에서 약제 감수성 검사를 시행하였다. 당시의 결과를 간략히 살펴보면 한 가지 이상의 항결핵제에 대한 약제내성률은 39.9%였으며 초치료군은 22%인데 비해 재치료군에서는 74%로 매우 높은 내성률을 보여 재치료군에서 약제내성이 발생할 가능성이 높다는 결과는 변함이 없었다. 또한 다제내성 결핵의 비율도 초치료군에서 9.9%, 재치료군에서 53.2%로 재치료군에서 높게 나타났다. 서울지역의 3차 병원에서 2002년도부터 2004년까지 내원한 결핵환자들을 대상으로 한 연구에서도 내성 결핵의 위험인자로 45세 미만의 나이, 과거 치료력, 흉부 방사선사진에서의 공동이 통계학적으로 유의하게 나타났다¹⁵. Park 등¹⁶이 2003년부터 2005년까지 결핵연구원에 의뢰된 민간 병·의원 환자를 대상으로 한 연구에서도 20세에서 40세 사이의 환자에서 다제내성 결핵환자가 많다고 하였다. 유럽에서 123개 기관의 보고를 재검토한 연구에서도 65세 이하에서 다제내성 결핵 환자의 비율이 높았다¹⁸. 나이가 많을수록 다제내성 결핵의 빈도가 낮은 것은 우리나라에서 1970년대에 리팜핀이 도입되었으므로, 그 이전에 초치료를 받았던 결핵환자들은 리팜핀에 대한 내성균이 거의 없었고, 그런 결핵 균의 재활성화에 의한 결핵의 발생에 있어 다제내성률이 낮을 것으로 추정된다^{4,16}. 또한 젊은 층에서 사회적 활동이 상대적으로 많기 때문에 다제내성균의 감염회차가 높을 것이다. 그 외 예측인자로 알려진 것으로 진행된 폐병변과 공동이 있는데 본 연구에서는 통계적으로 유의하게 나타나지 않았다.

결론적으로 지역 3차 병원에서 시행한 본 연구에서 2005년부터 2009년까지 다제내성 결핵과 광범위 내성 결핵은 연도별로 큰 변화는 없었고, 나이와 이전의 치료력이 다제내성 결핵의 예측인자였다. 본 연구는 후향적으로 의무기록에 의존하여 조사하였고, 단일 병원에서 시행되었다는 점, 지역 3차 병원의 특성상 전체 지역인구를 대표하지 못한다는 점이 제한점으로 생각된다. 하지만 지금까지 민간병원에서의 내성실태에 대한 보고는 있었지만 장기간 시간의 경과에 따른 추이에 대한 보고는 드물었다는 점에서 본 연구의 의미가 있다.

감사의 글

This study was supported by research funds from Dong-A University.

참 고 문 헌

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.
2. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:621-9.
3. Metcalfe JZ, Kim EY, Lin SY, Cattamanchi A, Oh P, Flood J, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis clusters, California, USA, 2004-2007. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1403-9.
4. Loughheed KE, Taylor DL, Osborne SA, Bryans JS, Buxton RS. New anti-tuberculosis agents amongst known drugs. *Tuberculosis (Edinb)* 2009;89:364-70.
5. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010;375:1830-43.
6. 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;136:420-5.
7. Kim SY, Kim HJ, Kim CK, Yoon HR, Bae HG, Lee SH, et al. The recent status of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2010;68:146-54.
8. 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;11:571-6.
9. Kim BJ, Lee IH, Lee DH, Bai GH, Kong SJ, Lee SH, et al. The current status of multidrug-resistant tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:404-11.
10. Kim DW, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, Yoon YB, et al. Trend of prevalence of pulmonary tuberculosis among Seoul National University freshmen. *Tuberc Respir Dis* 1998;45:495-502.
11. Son CH, Yang DK, Rho MS, Jeong JS, Lee H, Lee KN, et al. Prevalence of drug-resistances in patients with pulmonary tuberculosis and its association with clinical characteristics at one tertiary referral hospital in Pusan, Korea. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:416-25.
12. Kim SY, Jeong SS, Kim KW, Shin KS, Park SG, Kim AK, et al. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a tertiary referral hospital in Korea. *Korean J Intern Med* 1999;14:27-31.
13. Lee JH, Chang JH. Drug-resistant tuberculosis in a tertiary referral teaching hospital of Korea. *Korean J Intern Med* 2001;16:173-9.
14. Kim DK, Kim MO, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, et al. The prevalence and risk factors of drug-resistant pulmonary tuberculosis investigated at one university hospital in Seoul. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:243-7.
15. Choi JC, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Drug resistance rates of mycobacterium tuberculosis at a private referral center in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:677-81.
16. Park YK, Park YS, Bai JY, Kim HJ, Lew WJ, Chang CH, et al. Drug resistance rate of new pulmonary tuberculosis patients treated from the private sector in 2003 ~ 2005. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:87-94.
17. Jeon DS, Shin DS, Kang HS, Sung KM, Kweon KS, Shin E, et al. Trend of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital, 2001 ~ 2005. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:187-93.
18. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61:158-63.