

약제 내성 결핵 환자의 역학적 특징

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이진화, 장중현

= Abstract =

Epidemiological Characteristics of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis

Jin Hwa Lee, M.D., Jung Hyun Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : There is increasing concern in many countries about the problem of drug-resistant tuberculosis. Prevalence of primary drug-resistant tuberculosis is the optimal epidemiological indicator for long term monitoring of national tuberculosis control program. Our purpose was The purpose of our study is to assess clinical characteristics and socioeconomic status of patients with drug-resistant tuberculosis.

Method : We studied 68 cases with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection diagnosed at the Ewha Womans University Mokdong Hospital from March, 1995 to February, 2000.

Results : Patients with primary drug-resistant tuberculosis(PDR) were younger (39.6 ± 16.3 years vs. 48.2 ± 16.5 years; $p < 0.05$), had more population of less than more were under the age of 40 years aged-group (62.9% vs. 36.4% ; $p < 0.05$) and were more highly educated than those with acquired drug-resistant tuberculosis (ADR) (38.9% vs. 11.1% ; $p < 0.05$). In patients with ADR, the rates of familial history of tuberculosis and living in a rented house residence in a rented house were increased higher than compared with to those of patients with PDR. Patients with ADR had more involved lobes (2.0 ± 0.8 vs. 1.4 ± 0.7 ; $p < 0.01$) and longer treatment duration than those with PDR (18.3 ± 7.2 months vs. 10.6 ± 6.3 months; $p < 0.05$). Patients with ADR showed larger numbers of resistant were resistant to more number of drugs, lower hospitalization rate and higher rate of self-interruption of medication than those with PDR. In patients with PDR, mono-drug

Address for correspondence :

Jung Hyun Chang, M.D.

Pulmonary Division, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University
911-1 Mokdong, Yangcheon-Ku, Seoul, 158-710, Korea

Phone : 02-650-5686 Fax : 02-655-2076 E-mail : hs1017@mm.ewha.ac.kr

resistance was increased, whereas poly- and multi-drug resistances were decreased compared with those with ADR. Resistance to isoniazid was the highest among antituberculosis drugs, and resistance to isoniazid in patients with ADR was higher than that in patients with PDR (90.9% vs. 71.4% ; $p < 0.05$).

Conclusions : Patients with ADR were more likely to include more population be of lower socioeconomic class, and patients with PDR seem seemed to be young and socially active population. For control of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection, proper isolation and prevention of patient with drug-resistant tuberculosis are needed. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 412-420)

Key words : Tuberculosis, Primary drug resistance, Acquired drug resistance.

서 론

과거에 공기를 통한 감염과 효과적인 치료 약제가 없다는 점이 결핵의 전세계적 유행과 높은 사망률에 크게 기여하였다¹. 현재 전세계적으로 연간 8백만 명의 결핵 환자가 발생하며 이로 인해 3백만 명이 사망하고 있다². 약제 내성 결핵균은 새로운 현상이 아니며, 1944년에 단일 약제로서 streptomycin이 결핵 치료에 처음으로 도입된 직후 나타나기 시작하였다³. Streptomycin에 대한 내성을 나타내는 돌연변이가 자연 발생적으로 생겨 우세해짐으로써, 결국 치료 실패에 이르렀다⁴. 1950년대 여러 약제에 의한 병합 치료가 가능해지면서 내성균의 선택적 증식이 정복되었다고 생각되었으나, 곧 가장 효과적인 항결핵제인 isoniazid와 rifampin에 대한 동시 내성을 나타내는 다제 내성 결핵균이 출현하게 되었다⁵.

내성 결핵 환자를 과거 치료력에 따라, 과거에 결핵을 치료 받은 적이 없는 경우를 일차 내성 결핵으로, 과거에 결핵 치료를 받은 경우를 획득 내성 결핵으로 분류한다⁶. 획득 내성 결핵이 환자 개인의 과거에 받은 부적절한 치료 결과를 말해 주는 반면, 일차 내성 결핵은 획득 내성균을 가진 결핵 환자로부터 전염되어 발생하기 때문에 한 나라의 결핵 관리의 운영 상태를 반영해 주는 지표가 된다⁷.

우리나라는 아직까지 결핵의 유병률이 높은 나라로, 1950년대 중반부터 지속적인 결핵 관리 사업을 시행해 왔으며, 5년마다 전국적인 결핵 실태 조사를 시행

하였다^{8,9}. 그러나, 결핵 환자, 특히 약제 내성 결핵 환자의 사회경제적 지표나 임상적 특징에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

이에 저자들은 일차 내성 결핵 환자와 획득 내성 결핵 환자의 사회경제적 지표와 임상적 특징을 조사하여 비교하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 3월부터 2000년 2월까지 이대목동병원에 내원한 환자 중 검체 배양 검사에서 결핵균 양성으로 판정되어 약제 감수성 검사를 시행하여 내성 결핵으로 판명된 75명 중 조사가 가능했던 68명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

내성 결핵 환자 68명의 외래 및 입원 기록을 조사하여, 결핵의 진단 당시 체중과 신장으로 체질량지수를 산출하였고, 과거 결핵 병력, 가족력, 거주지, 흡연력, 음주력, 결혼 유무 및 당뇨병 등의 동반질환 유무를 조사하였다. 흉부 X-선 사진상 병변의 특징과 침범된 폐엽의 수, 결핵균의 침범 장기, 투약 중단 유무 및 결핵 치료 경과를 조사하였다. 우편과 전화를 통해 학력, 직업 및 자가 주택 유무에 대한 설문 조사를 실시

하였다.

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고, 통계분석은 SPSS-PC를 이용하였다. 과거 결핵 치료력에 따라 일차 내성 환자와 획득 내성 환자로 분류하여, 연령, 체질량지수, 내성 약제의 수, 침범된 폐엽의 수 및 총 투약기간을 비교하기 위해 Student t-test를 적용하였고, 성별, 과거 결핵 병력, 가족력, 서울시 거주 유무, 흡연력, 음주력, 결혼 유무, 직업 유무, 자가 주택 유무, 결핵 병소의 위치, 흉부 X-선 사진 상의 병변의 특징, 입원력, 동반질환 유무, 약제 중단 유무 및 치료 경과를 비교하기 위해 Chi-square test를 실시하였다. 일차 내성 환자와 획득 내성 환자에서 각각 단일 약제 내성, 복수 약제 내성 및 다제 내성의 발생 빈도를 비교하고 각 약제별 내성을 비교하기 위해 Chi-square test를 시행하였다. 통계학적 유의수준은 p 값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

내성 결핵 환자의 평균 연령은 43.5 ± 16.8세, 평균

체질량지수는 20.2 ± 2.0kg/m²였고, 남자 환자가 53.3%를 차지했다. 일차 내성 결핵 환자와 획득 내성 결핵 환자의 평균 연령은 각각 39.6 ± 16.3세, 48.2 ± 16.5세로, 일차 내성 환자의 평균 연령이 획득 내성 환자보다 유의하게 더 젊었고(p < 0.05), 연령별 분포로도 40세 미만인 환자의 비율이 일차 내성 환자에서 획득 내성 환자보다 유의하게 높았다(62.9% vs. 36.4% ; p < 0.05). 일차 내성 결핵 환자와 획득 내성 결핵 환자의 평균 체질량지수는 각각 20.2 ± 2.2kg/m², 20.1 ± 1.8kg/m²이었다. 일차 내성 환자가 획득 내성 환자보다 고학력자가 더 많았다(38.9% vs. 11.1% ; p < 0.05). 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 가족력의 빈도가 더 높고(28.0% vs. 16.7%) 자가 주택이 없는 경우가 더 많았으나(30.8% vs. 22.2%), 통계학적 의의는 없었다(Table 1).

획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 침범된 폐엽의 수가 더 많았고(2.0 ± 0.8 vs. 1.407 ; p < 0.01), 총 투약 기간이 더 길었다(18.3 ± 7.2 months vs. 10.6 ± 6.3 months ; p < 0.05). 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 내성 약제의 수와(2.8 ± 1.9 vs. 2.3

Table 1. Epidemiologic characteristics of patients with drug-resistant tuberculosis

Variables	Primary drug resistance (N=35)	Acquired drug resistance (N=33)
Age(year)	39.6 ± 16.3	48.2 ± 16.5*
<40 years	62.9%	36.4%*
Body mass index(kg/m ²)	20.2 ± 2.2	20.1 ± 1.8
Male sex	46.2%	53.8%
Family history of tuberculosis	16.7%	28.0%
Residents in Seoul	80.0%	90.9%
History of smoking in male	76.5%	72.2%
History of alcohol abuse	6.7%	7.7%
Single	26.7%	32.0%
Unemployed	20.0%	22.7%
Highly educated	38.9%	11.1%*
Living in a rented house	22.2%	30.8%

Data are mean ± SD. *: p < 0.05 vs. primary drug resistance

Table 2. Clinical characteristics of patients with drug-resistant tuberculosis

Variables	Primary drug resistance (N=35)	Acquired drug resistance (N=33)
Number of resistant drugs	2.3 ± 1.6	2.8 ± 1.9
Site of disease		
Pulmonary only	94.3%	90.9%
Pulmonary & extrapulmonary	5.7%	9.1%
Extrapulmonary only	0.0%	0.0%
Lesion of chest X-ray		
Cavitary disease	31.4%	27.3%
Number of involved lobes	1.4 ± 0.7	2.0 ± 0.8**
>2 lobes	5.7%	18.2%
Hospitalization	60.0%	48.5%
Associated illness	41.2%	58.8%
Diabetes mellitus	14.7%	18.2%
Liver disease	5.9%	6.1%
Malignancy	0.0%	3.0%
Failure of regular medication	34.3%	50.0%
Reason		
Self-interruption	31.5%	46.9%
Side effect	0.0%	3.2%
Pattern		
More than 20days	0.0%	12.5%
Intermittent	0.0%	3.2%
Interruption before completion	31.5%	34.4%
Process of treatment		
Completion of treatment	37.1%	42.4%
On medication	17.1%	9.1%
Failure to follow-up	34.3%	39.4%
Transfer	8.6%	9.1%
Death	2.9%	0.0%
Duration of treatment(months)	10.6 ± 6.3	18.3 ± 7.2*

Data are meanSD. *:p<0.05, **:p<0.01 vs. primary drug resistance

±1.6) 동반 질환이 있는 경우가 더 흔하고(58.8% vs. 41.2%) 투약 중 자가 중단율이 더 높은 반면(46.9% vs. 31.5%), 입원율이 낮았으나(48.5% vs. 60.0%), 통계학적 의의는 없었다. 치료 과정 중 추적 관찰의 실패율이 일차 내성 환자와 획득 내성 환자에서 모두 34.3%와 39.4%로 높았다(Table 2). 일차 내성 환자 중 한 명의 사망자는 특발성 폐섬유화증을

가진 85세 여자로 결핵성 폐렴의 악화로 호흡부전에 빠져 기계 호흡 치료를 받던 중 무망 퇴원한 환자였다.

일차 내성 환자가 획득 내성 환자보다 단일 약제 내성의 빈도가 더 높고, 복수 약제와 다제 내성의 빈도는 더 낮았다. 약제별 내성률을 살펴보면, 전체적으로 isoniazid에 대한 내성률이 가장 높았으며, 획득 내성

Table 3. Resistance to antituberculosis drugs

Type of drug resistance	Primary drug resistance (N=35)		Acquired drug resistance (N=33)	
	N	%	N	%
Mono-drug resistance	17	48.6	12	36.4
Poly-drug resistance	18	51.4	21	63.6
Multi-drug resistance	13	43.0	18	60.0
Isoniazid	25	71.4	30	90.9*
Rifampin	17	48.6	19	57.6
Ethambutol	13	37.1	13	39.4
Pyrazinamide	5	14.3	7	21.2
Streptomycin	9	25.7	7	21.2
Kanamycin	2	5.7	3	9.1
Enviomycin	0	0.0	1	3.0
Prothionamide	1	2.9	4	12.1
Cycloserine	0	0.0	0	0.0
Paraaminosalicylic acid	5	14.3	7	21.2
Ofloxacin	3	8.6	1	3.0

*: $p < 0.05$ vs. primary drug resistance

환자를 일차 내성 환자와 비교할 때 isoniazid에 대한 내성률이 유의하게 높았고(90.9% vs. 71.4% ; $p < 0.05$), 일차 약제인 rifampin, ethambutol, pyrazinamide에 대한 내성률이 더 높았지만 통계적 유의성은 없었다. 그 외 ofloxacin을 제외한 대부분의 이차 약제에 대한 내성률도 획득 내성 환자에서 더 높았다 (Table 3).

고 찰

결핵은 인류의 역사 만큼이나 오래된 감염성 질환으로, 아직까지도 사망에 이르는 손꼽히는 질환으로 알려져 있다¹⁰. 그간 결핵의 역학에 대해서 광범위한 연구가 이루어져 왔고, 그 결과 결핵에 걸릴 위험이 높은 소인과 조건에 대해 많은 것이 밝혀졌다. Iseman 등¹¹은 이를 세 가지로 나누어, 새로 감염될 확률을 높이는 외인적 위험 인자, 새로운 감염 위험을 높이는

내인적 소인, 그리고 잠복성 결핵 감염의 재활성화를 촉진시키거나 진행성 질병으로 발전시키는 내인적 위험 인자를 지적하였다. 외인적 위험 인자로는 집단 거주자¹², 노숙자^{13,14}, 병원이나 요양소 등의 근무자¹⁵⁻¹⁷, 약물 남용자¹⁸ 등이 있고, 새로운 감염 위험이 높은 소인으로는 흑인¹⁹, 유전 인자²⁰ 등이 있으며, 재활성화를 촉진하는 위험 인자에는 폐침부의 결절성 섬유화 반흔²¹, 마르고 키가 큰 체형²², 화령전기 유아와 65세에서 70세 사이의 노인²³⁻²⁵, 임신부²⁶, 인간면역결핍증바이러스의 감염과 후천성면역결핍증²⁷, 인슐린의존형 당뇨병²⁸, 신부전²⁹, 규폐증³⁰, 스테로이드 치료³¹, 영양실조³², 흡연³³, 악성 종양³⁴, 장기 이식³⁵, 그리고 이혼³⁶, 배우자 상실과 스트레스³⁷ 등이 있다. 최근 후천성면역결핍증과 이민의 증가로 결핵의 유병률이 증가하고 미국의 대도시에서 내성 결핵의 유행이 보고되면서, 내성 결핵의 유병률과 위험 요인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 낮은 사회경제적 지위, 불량한

위생 상태와 밀집된 주거 환경 등이 감염성 질환의 발생을 증가시킨다는 것은 이미 널리 알려져 있으나, 후천성면역결핍증의 유병률이 낮고 이민자의 비율도 적은 우리나라에서 사회 전반의 조건이 개선되면서 이러한 요소들이 어떻게 변화되었는지에 대한 조사는 미흡하다. 더욱이 재활동성 결핵의 유형인 획득 내성 환자와 전파에 의한 감염을 대변하는 일차 내성 환자를 비교한 역학 조사는 드물었다.

본 연구 결과 전파에 의한 감염으로 여겨지는 일차 내성 환자는 획득 내성 환자보다 40대 미만의 젊은 연령층에서 더 많았으며, 1970년부터 1990년까지 우리나라의 전국결핵실태를 분석한 연구에서도 초회 내성 환자 중 30세 미만의 연령층의 비율이 상대적으로 높았고³⁸, 외국의 역학 조사에서도 40세 내지 45세 미만의 연령층에서 내성 결핵의 빈도가 높았다^{39, 40}.

우리나라 남녀의 표준 체질량지수가 22-24kg/m² 인데 비해 본 연구의 내성 결핵 환자의 평균 체질량지수는 20.2kg/m²에 불과해, 키에 비해 체중이 작은 마른 체형으로 결핵의 재활성화를 촉진시키거나 진행성 질병으로 발전시키는 내인적 위험 인자를 소지하고 있음을 알 수 있었다. 한편, 획득 내성 환자에서 가족력의 빈도가 더 높고 자가 주택을 가지지 못한 경우가 더 많았으며 고학력자가 더 적어서, 일차 내성자보다 더 낮은 사회경제적 계층에 속할 것으로 생각된다. 또한 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 고령층으로 침범된 폐엽의 수가 더 많고 동반 질환을 가진 예도 더 많으므로, 획득 내성은 임상적으로 면역력이 떨어진 상태의 중등증 이상의 질병을 시사한다고 할 수 있겠다. 이에 비해 입원률은 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 낮았는데, 획득 내성 결핵 환자가 재활동성 결핵으로 만성적 성격이 강한 데 반해 일차 내성 환자는 젊은 연령으로 급성 병색을 보여 입원의 적응증이 되었을 가능성이 있으며, 획득 내성 환자가 고령에다 사회경제적 지위가 낮기 때문에 입원하기 어려웠을 수도 있다.

본 연구에서 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 복수 약제와 다제 내성률이 더 높고 단일 약제 내성률

이 더 낮았는데, 이는 획득 내성이 과거 치료에 의해 보통 두 가지 이상의 약제에 내성을 보이고 다제 내성이 상대적으로 흔하다는 기존의 연구 보고들과 일치하는 결과이다⁷. 흔히 단일 약제 내성의 비율이 더 높은 일차 내성을 획득 내성보다 덜 심각한 것으로 간주하기 쉽지만, 일차 내성의 실패는 획득 내성 결핵 환자로부터의 전염도를 반영하는 역학적 중요성이 더 크기 때문에 국가에서 결핵 관리의 방침을 결정할 때 초치료 처방의 지침이 된다⁷. 실제로 미국흉부학회에서는 일차 isoniazid에 대한 내성률이 4% 미만이면 2-3개의 항결핵제로 병합 처방을 권하는 반면, 4%가 넘으면 4제 이상의 약제 처방을 권하고 있다⁴¹. 이에 비해 획득 내성은 그 빈도 자체보다는 전체 결핵 환자 중 재치료자의 비율이 더 중요하다⁷. 재치료자의 비율이 많다면, 국가 결핵 관리가 비효율적으로 운용되고 있음을 뜻하며, 치료 부문에서 획기적인 개선이 필요함을 의미한다.

약제별 내성을 살펴보면, 일차 내성 환자와 획득 내성 환자 모두에서 일차 약제에 대한 내성이 높으며, 그 외 이차 약제 중에서 과거에 많이 사용했던 paraaminosalicylic acid에 대한 내성이 높았다. 항결핵제 중 isoniazid에 대한 내성이 가장 높았으며, 획득 내성 환자의 90.9%에서 isoniazid에 대한 내성을 보였다. Isoniazid는 가장 강력한 항결핵제로, rifampin에 비해 가격이 싼 장점을 가지고 있고 대규모 연구에서 예방 요법으로의 효능이 인정되어, 결핵 환자와 접촉한 경우에 예방적 화학 요법으로도 널리 사용되어 왔다⁴². 그러나, 최근 isoniazid에 대한 내성의 증가로, 재치료 환자와 접촉한 자에 대한 isoniazid 예방 요법은 오히려 내성 결핵의 만연을 조장할 가능성이 크다. 아직까지 대규모 연구에서 rifampin 예방 요법의 효능이 입증되지는 않았으나, isoniazid 내성 결핵 환자와 접촉한 경우에 예방적 화학 요법으로 rifampin을 성공적으로 사용하였다는 몇몇 임상 보고가 있다^{43, 44}. 결핵의 유병률과 약제 내성률이 높은 우리나라에서 향후 예방적 화학 요법시, 특히 재치료자와 접촉한 경우, isoniazid 단독 처방보다는 isonia-

zid와 rifampin의 병합 요법이나⁴⁵ rifampin 단독 처방이 더 바람직할 것으로 생각된다.

본 연구의 내성 결핵 환자에서 과거 결핵 치료력 여부와 무관하게 추적 관찰의 실패율이 30% 이상이었다. 따라서, 우리나라의 약제 내성 결핵의 전파와 재발을 막기 위해서는, 내성 결핵 환자의 적절한 격리와 더불어 적극적인 추적 관찰을 통한 치료의 종결이 무엇보다 중요하다. 특히, 사회경제적 지위가 낮은 획득 내성 환자에 대한 격리와 복약 지도를 위한 국가적인 감시 체계가 필요하다.

요 약

연구배경 :

전세계적으로 약제 내성 결핵에 대한 관심이 높아지고 있다. 일차 내성 결핵의 유병률은 수년 간의 국가 결핵 관리 체계를 평가하는 역학적 지표로 사용된다. 저자들은 내성 결핵에서의 사회경제적 인자를 포함한 임상적 특징에 대해 평가하고자 하였다.

방 법 :

1995년 3월부터 2000년 2월까지 이대목동병원에서 내성 결핵으로 진단 받은 환자 중 조사가 가능했던 68명을 대상으로 하였다.

결 과 :

일차 내성 결핵 환자는 획득 내성 결핵 환자보다 평균 연령이 더 젊고(39.6 ± 16.3 yr vs. 48.2 ± 16.5 yr ; $p < 0.05$), 40대 미만 연령층의 구성비가 더 높았으며(62.9% vs. 36.4% ; $p < 0.05$), 고학력자가 더 많았다(38.9% vs. 11.1% ; $p < 0.05$). 획득 내성 환자는 일차 내성 환자보다 통계학적 의의는 없었으나 가족력의 빈도가 더 높고 자가 주택이 없는 경우가 더 많았다. 획득 내성 환자는 일차 내성 환자보다 침범된 폐엽의 수가 더 많았고(2.0 ± 0.8 vs. 1.4 ± 0.7 ; $p < 0.01$), 총 치료 기간이 더 길었다(18.3 ± 7.2 months vs. 10.6 ± 6.3 months ; $p < 0.05$). 획득 내성 환자가 일차 내성 환자보다 통계학적 의의는 없었으나 내성 약제의 수가 더 많고 입원률이 더 낮았으며 임의로 투

약을 중단하는 경우가 더 많았다. 일차 내성 환자가 획득 내성 환자보다 단일 약제 내성률이 더 높은 반면, 복수 약제 내성률과 다제 내성률은 더 낮았다. 약제별 내성률에서 isoniazid에 대한 내성률이 가장 높았고, 획득 내성 환자에서 일차 내성 환자보다 isoniazid에 대한 내성률이 유의하게 높았다(90.9% vs. 71.4% ; $p < 0.05$).

결 론 :

획득 내성 환자가 낮은 사회경제적 계층의 비율이 높은 반면, 일차 내성 환자는 젊고 활동적인 집단인 것으로 보인다. 약제 내성 결핵의 전파와 재발을 막기 위해서는 내성 환자의 적절한 격리와 적극적인 추적 관찰을 통한 치료의 종결이 중요하다.

참 고 문 헌

1. Wilcox PA. Drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Pulmonary Med 2000;6:198-202.
2. Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. Lancet 1997;350:624-9.
3. Schatz A, Waksman SA. Effect of streptomycin and other antibiotic substances on *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. Proc Soc Exp Biol Med 1944;57:244-8.
4. Mitchison DA. Development of streptomycin resistant strains of tubercle bacilli in pulmonary tuberculosis. Thorax 1950;5:144-61.
5. Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. Br Med J 1950;2:1073-85.
6. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Kin SJ, Chautet P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998;338:1641-9.

7. Chaulet P, Boulahbal F, Grosset J. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control : why and how? *Tubercle Lung Dis* 1995;76:487-92.
8. 대한결핵협회. 제7차 전국결핵실태조사 결과. 서울:보건복지부;1996.
9. 홍영표. 우리나라 결핵-어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1-10.
10. Rusch-Gerdes S. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Europe. *Infection* 1999;27:S17-8
11. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. 1st ed. Philadelphia : Williams & Wilkins;2000.
12. Pelletier AR, DiFerdinando GT Jr, Greenberg AJ, Sosin DM, Jones WD Jr, Bloch AB, et al. Tuberculosis in a correctional facility. *Arch Intern Med* 1993;153:2692-5.
13. Barnes PF, El-Hanji H, Preston-Martin S, Cave MD, Jones BE, Oyata M, et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA* 1996;275:305-7.
14. Morris JT, McAllister CK. Homeless individuals and drug-resistant tuberculosis in South Texas. *Chest* 1992;102:802-4.
15. Sepkowitz KA, Friedman CR, Hafner A, Kwok D, Manoach S, Floris M, et al. Tuberculosis among urban health care workers : a study using restriction fragment length polymorphism typing. *Clin Infect Dis* 1995;21:1098-102.
16. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992;117:191-6.
17. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet* 1995;345:235-9.
18. O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MSA. Pulmonary complications associated with illicit drug abuse. an update. *Chest* 1995; 108:460-3.
19. Stead W, Senner J, Reddick W, Lofgren J. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-7.
20. Stead W. Genetics and resistance to tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992;116:937-41.
21. Horwitz O. The risk of tuberculosis in different groups of the general population. *Scand J Respir Dis* 1970;72:S55-60.
22. Tverdal A. Height, weight, and incidence of tuberculosis. *Bull IUAT* 1988;63:16-7.
23. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 1995;332:143-9.
24. Weinberg K, Parkman R. Age, the thymus, and T-lymphocytes. *N Engl J Med* 1995;;332:182-3.
25. Saltzman RL, Peterson PK. Immunodeficiency of the elderly. *Rev Infect Dis* 1987;9:1127-39.
26. Hamadeh M, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1992;101:1114-20.
27. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1644-50
28. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:529-33.
29. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.

30. Snider D. The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:455-60.
31. Sahn S, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest* 1976;70:195-205.
32. Snider DE Jr. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest* 1985;87:414-5.
33. Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parron I, Folguera L, Salto E, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults : a case-control study. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:112-6.
34. Kaplan M, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974;33:850-8.
35. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
36. Horwitz O. Tuberculosis risk and marital status. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:22-31.
37. Lerner BH. Can stress cause disease? Revisiting the tuberculosis research of Thomas Holmes, 1949-1961. *Ann Intern Med* 1996;124:673-80.
38. Kim SJ, Hong YP. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Tuberc Lung Dis* 1992;73:219-24.
39. Taylor JP, Bergmire-Sweat D, Suarez L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Texas. *Am J Epidemiol* 1999;149:359-65.
40. 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;271:665-71.
41. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
42. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
43. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection. Experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-8.
44. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell JJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-7.
45. Ormerod LP. Rifampin and isoniazid prophylaxis for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998;78:169-71.