



What's hot?

한국에서 다제내성결핵에 대한 경구 단기 치료 요법

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내과

권용수

Shorter Oral Regimen for Multidrug Resistant Tuberculosis in South Korea

Yong-Soo Kwon

*Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

The treatment of multidrug- and rifampin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) poses significant challenges, including frequent adverse drug reactions associated with complex treatment regimens involving multiple drugs administered over prolonged periods. However, recent clinical trials, such as Nix-TB, ZeNix, NExT, MDR-END, TB-PRACTECAL, and BEAT-India, have demonstrated that shorter oral regimens yield superior outcomes compared with conventional approaches. Furthermore, the World Health Organization guidelines for MDR/RR-TB treatment recommend a 6-month all-oral regimen that includes bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin. However, the implementation of these shorter oral regimens in South Korea requires careful consideration. Health insurance coverage policies must be reviewed to include new TB drugs, such as pretomanid. The optimal dosage and treatment duration of linezolid should be determined to minimize side effects and prevent drug resistance; moreover, alternative regimens should be identified for patients who discontinue linezolid because of adverse drug reactions. (Korean J Med 2023;98:155-161)

Keywords: Tuberculosis, multidrug-resistant; Bedaquiline; Pretomanid; Delamanid; Linezolid

서 론

결핵(tuberculosis, TB)은 예방과 완치가 가능한 전염병이다. 최근 전 세계적인 결핵 유병률은 코로나19 팬데믹 이후

감소하다가 다시 증가하고 있다[1]. 이는 의료기관의 접근성이 떨어져 진단과 치료가 적절하지 않아 발생했을 가능성이 높다. 그러나 우리나라의 결핵 유병률은 코로나19 팬데믹을 거치며 지속적으로 하락하여 다시 상승하지 않고 있다[2].

Received: 2023. 6. 13

Revised: 2023. 7. 9

Accepted: 2023. 7. 18

Correspondence to Yong-Soo Kwon, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6575, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yskwon@jnu.ac.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이소니아지드와 리팜핀을 기본으로 하는 일차 항결핵제는 많은 연구들에서 효과가 증명된 약으로, 이 약제들에 내성이 없고 정해진 기간 동안 투약을 완료할 수 있다면 환자의 대부분은 완치에 이를 수 있다[3]. 그러나 효과적인 일차 약제들에 내성이 발생한 경우 치료가 아주 힘들다. 특히 리팜핀내성결핵(rifampin resistant-TB, RR-TB) 또는 이소니아지드와 리팜핀 두 가지에 동시에 내성을 보이는 다제내성결핵(multidrug resistant-TB, MDR-TB)의 경우 치료 성공률이 낮아 결핵 관리의 큰 어려움이 되어 왔다[4-6]. 이 환자들은 최근까지도 8개월 이상의 주사 항생제 치료를 포함한 20개월 이상의 장기 치료가 필요했고, 치료 중 이독성, 신독성을 포함한 많은 부작용이 발생했다.

최근 항결핵제 신약인 베다퀼린(bedaquiline, B)과 델라마니드(delamanid)가 40년 만에 처음으로 결핵 치료를 위해 개발 및 승인되어 MDR/RR-TB 치료를 위해 널리 사용되고 있고, 이 질환의 치료에 많은 변화를 가져왔다[7-9]. 두 가지 약제들 모두 여러 개의 임상 연구들에서 효과와 안전성이 확인되었다[7-9]. 그러나 델라마니드는 3상 임상시험에서는 통계적으로 의미 있는 효과를 증명하지 못해 2019년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 지침에서 group A 약제에서 제외되었다[10,11]. 그러나 2020년 국내 지침서에서는 델라마니드의 2상 임상시험들과 국내외 코호트 연구들에서 보인 우수한 효과 및 국내 전문가들의 의견을 참고하여 베다퀼린 사용이 어려운 경우 이와 동등한 효과를 기대하여 델라마니드를 사용할 것을 권고하고 있다[12]. 따라서 퀴놀론, 신약, 그리고 여러 연구들에서 항결핵 효과가 입증된 재창출 신약(리네졸리드, 클로파지민)을 조합한 18-20개월 치료법이 2020년부터 국내에서 널리 사용되고 있다.

최근에는 새로운 nitroimidazole인 프레토마니드(pretomanid, Pa)와 리네졸리드(linezolid, L), 베다퀼린, 목시플록사신(moxifloxacin, M)을 동시에 사용하는 BPaLM 6개월 단기 치료법이 MDR/RR-TB 환자에서 우수한 효과가 증명되었다. 따라서 2022년 WHO 지침에서 BPaLM 6개월 단기 치료법이 MDR/RR-TB의 치료에 권고되었다[13]. 기존의 주사약을 포함한 20개월의 치료법과 비교하면 경구 단기 치료법은 MDR/RR-TB 치료의 획기적인 변화이며 많은 기대와 관심이 집중되고 있다. 본고에서는 이 치료법에 대한 근거들과 국내 적용 시 고려되어야 할 사항에 대해 기술하고자 한다.

본 론

최근 연구들과 2022년 WHO 지침

MDR/RR-TB에서 주사 약제를 포함한 20개월의 치료는 2019년 WHO 지침 이전까지 대부분의 국가에서 사용되는 일반적인 치료법이었다[14]. 그러나 장기간의 주사약 사용은 주사 부위 통증과 이독성 및 신독성 등의 여러 가지 부작용이 발생할 수 있다. 또한 2019년 WHO 지침의 근거가 된 메타 분석에서 주사약의 효과가 이전과 다르게 크지 않거나 오히려 나쁜 결과를 보여 2019년 WHO 지침에서는 핵심 약제에서 제외되었다[15]. 해당 지침에서는 기존의 치료법 대신 베다퀼린, 리네졸리드, 퀴놀론을 중심으로 한 18-20개월의 장기간의 경구 약제 치료를 권고하였다[10]. 그러나 여전히 18개월 이상의 장기 치료로 인한 많은 부작용과 사회적 비용이 발생하고 있다.

2022년 WHO 지침은 최근 발표된 연구들을 바탕으로 2019년 WHO 지침과 비교하여 큰 변화를 보였고 이에 대한 근거가 된 연구 및 최근 발표된 주요 연구들은 표 1과 같다[16-23]. 2020년 발표된 Nix-TB trial에서는 베다퀼린, 프레토마니드, 리네졸리드의 3가지 경구 약제(BPaL)의 26주 치료에 대한 결과를 발표하였다[16]. 대상 질환은 난치성 MDR/RR-TB의 일종인 치료 시작 6개월 균음전 실패 또는 퀴놀론과 주사 약제에 동시에 내성을 보이는 과거 기준의 광범위약제내성결핵(extensively drug resistant-TB, XDR-TB)이다. 3가지 약제의 경구 단기 치료는 90%의 높은 치료 성공률을 보였다. 이는 기존의 많은 약제들의 장기간 치료에 비하면 획기적이라 할 수 있다. 그러나 리네졸리드 고용량(1,200 mg/day)을 사용하였고, 84%에서 말초신경 염 부작용이 관찰될 정도로 리네졸리드의 심각한 부작용이 문제가 되었다. 이에 따라 동일한 치료 약제 조합에 리네졸리드 용량(600 vs. 1,200 mg/day) 및 투약 기간(9주 vs. 26주)을 달리한 ZeNix trial이 동일한 환자군을 대상으로 이루어졌다[17]. 결과 리네졸리드를 감량한 용량(600 mg/day)으로 26주 투여할 때 부작용 발생률이 낮고 효과가 가장 우수하였다.

이후 대상 환자를 RR-TB로 확대한 TB-PRACTECAL 연구 결과가 2022년 12월에 발표되었다[22]. 이 연구에서는 Nix-TB, ZeNix trials에서 사용한 BPaL과 여기에 목시플록사신을 추가한 BPaLM, 클로파지민(clofazimine, C)을 추가한 BPaLC를 기존의 표준 치료와 비교하여 효과와 안전성을 분석하였다. 이 연구는 2단계로 진행되었는데, 1단계에서 BPaLM이 BPaL

Table 1. Recent clinical studies focused on multidrug- and rifampin-resistant tuberculosis

Study	Year	Design	Country	Study size	Population	Experimental regimens and duration	Control regimens and duration	Efficacy	Safety
Nix-TB [16]	2020	Open-label, single-group	South Africa	109	XDR-TB, treatment refractory MDR-TB	Bdq-Pa-Lzd (1,200 mg/day) for 26 weeks	None	Favorable outcome: 90% (95%CI, 82.7-4.9)	Linezolid toxicity: peripheral neuropathy (81%); anaemia (48%)
ZenNix [17]	2022	Partially blind, randomized	South Africa	181	XDR, pre-XDR, treatment re-refractory MDR	Group 1. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (1,200 mg for 26 weeks) Group 2. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (1,200 mg for 9 weeks) Group 3. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (600 mg for 26 weeks) Group 4. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (600 mg for 9 weeks)	Group 1. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (1,200 mg for 26 weeks) Group 2. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (1,200 mg for 9 weeks) Group 3. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (600 mg for 26 weeks) Group 4. 26 weeks Bdq-Pa-Lzd (600 mg for 9 weeks)	Favorable outcome: group 1=93% (95%CI, 81-99); group 2=91% (95%CI, 79-98); group 3=89% (95%CI, 76-96); group 4=84% (95%CI, 70-93)	Peripheral neuropathy: group 1 (38%); group 2 (24%); group 3 (24%); group 4 (13%)
NExT [18]	2022	Open-label randomized controlled	South Africa	111	MDR	6 months Bdq-Lzd-Lfx (backbone)	9 months localized SOC including injectable drugs (1-2-4-1)	Favourable status: study arm (51%); control arm (22.7%); risk ratio 2.2 (1.2-4.1)	Discontinuation due to AEs: study arm (32.1%); control arm (56.4%)
STREAM-2 [19]	2022	Open-label randomized controlled	Ethiopia, Georgia, India, Moldova, Mongolia, South Africa, and Uganda	517	RR/MDR-TB	Group 1: 9 months Lfx-Cfz-E-Z-Bdq with 4 months H-Pto Group 2: 6 months Lfx-Cfz-Z-Bdq with 2 months Km-H	9 months Mfx-Cfz-E-Z with 4 months Km-H-Pto	Favourable outcome: group 1 (83%); control (71%), and difference 11.0% (95%CI, 2.9-19.0); group 2 (91%), control (69%), and difference 22.2% (95%CI, 13.1-31.2)	Grade 3 AEs: control (54%); group 1 (52%); group 2 (57%)
MDR-END [20]	2022	Open-label randomized controlled	South Korea	214	RR/MDR-TB	9 months Dlm-Lzd-Lfx-Z	20-24 months localized SOC	Treatment success: study arm (75%); control arm (71%)	Grade 3 AEs: study arm (29.2%); control arm (36.5%)
South Africa TB program [21]	2022	Retrospective cohort	South Africa	1,387	RR/MDR-TB	9-12 months Mfx/Lfx-Cfz-E-Z with 6 months Bdq and 4 months Eto/Pto-H ^b	9-12 months Mfx/Lfx-Cfz-E-Z with 4-6 months H-Eto/Pto-Km/Am/Cm	Treatment success: study arm (70%); control arm (57%); difference 14% (95%CI, 8-20)	

Table 1. Continued

Study	Year	Design	Country	Study size	Population	Experimental regimens and duration	Control regimens and duration	Efficacy	Safety
TB-PRACTE CAL [22]	2022	Open-label randomized controlled	Belarus, South Africa, and Uzbekistan	630	MDR, pre-XDR, XDR	Group 1: 6 months Bdq-Pa-Lzd-Mfx Group 2: 6 months Bdq-Pa-Lzd-Cfz Group 3: 6 months Bdq-Pa-Lzd	9-22 months localized SOC	Risk difference of unfavorable vs. favorable Status: group 1 = 29.2% (95% CI, -39.8 to -18.6); group 2 = -17.4% (95% CI, -28.7 to -6.1); group 3 = -24.7% (95% CI, -37.8 to -17.0)	Grade 3 AEs: control (60%); group 1 (25%); group 2 (42%); group 3 (28%)
BEAT-India [23]	2023	Open-label, single-group cohort study	India	122	Quinolone resistant-MDR-TB, injectable	24 weeks Bdq, Dlm, Lzd, Cfz	Favorable outcome: 91% (95% CI, 85-95)	Myelosuppression (52%), peripheral neuropathy (42%)	

XDR, extensively drug resistant; TB, tuberculosis; MDR, multidrug resistant; Bdq, bedaquiline; Pa, pretomanid; Lzd, linezolid; Cfz, levofloxacin; SOC, standard of care; AE, adverse events; RR, rifampin resistant; Cfz, clofazimine; E, ethambutol; Z, pyrazinamide; H, isoniazid; Pto, prothionamide; Km, kanamycin; Mfx, moxifloxacin; Dlm, delamanid; Eto, ethionamide; Hⁿ, high dose isoniazid; Am, amikacin; Cm, capreomycin.

과 BPaLC보다 우수한 효과를 보였기 때문에 2단계에서는 BPaLM과 표준 치료를 비교하였다. 최종 치료 결과에서 modified intention-to-treat 대상 환자들의 치료 성공률은 89% vs. 52%로 BPaLM이 표준 치료에 비해 유의하게 우수한 치료 결과를 보였다. Grade 3 이상의 중증 부작용 또한 19% vs. 59%로 BPaLM이 표준 치료에 비해 유의하게 안전하였다. 즉 경구 약제로만 구성된 BPaLM 24주 치료가 높은 치료 성공률과 낮은 부작용으로 MDR/RR-TB의 효과적 치료법이 될 수 있음을 증명하였다. 상기 연구들을 바탕으로 2022년 WHO 지침에서는 신경계 결핵을 제외한 모든 폐 또는 폐외 MDR/RR-TB에서 6개월의 BPaLM을 권고하였다(conditional recommendation, very low certainty of evidence) [13]. 이 치료법은 퀴놀론 내성이 확인되지 않아도 사용 가능하며, 사용 중 퀴놀론 내성이 확인되면 목시플록사신을 제외한 BPaL 치료로 변경하여 치료하는 것으로 권고되었다.

상기 연구들이 우수한 치료 결과를 보이지만 연구에 포함된 대상 환자군이 국내와 다르고 대조군의 치료 성공률이 다른 연구에 비해 낮은 것을 알 수 있다. Nix-TB, ZeNix, TB-PRACTECAL trials 모두 대상 환자들의 연령이 젊고(중앙값, 35세; 36세; 35세), 당뇨 빈도가 낮다(ZeNix trial, 7%). 이는 최근 발표된 국내 다제내성결핵의 치료 성격에 대한 결과 연구의 연령(중앙값, 52세)과 당뇨 빈도(18%)와 차이가 있다[4]. 또한 TB-PRACTECAL 연구에서 대조군의 낮은 치료 성공률에 대해서는 해석에 유의해야 한다[22]. 이 연구에서 대조군의 치료에 퀴놀론을 95%, 리네졸리드를 77%, 베다컬린을 76%에서 사용하였다. 이 약제들은 국내 다제내성결핵 치료에서 흔히 사용되는 것들로 현재의 국내 치료법과 큰 차이가 없다[4]. 그러나 TB-PRACTECAL 대조군의 치료 성공률은 47%로 국내 다제내성결핵의 치료 성공률이 75% 이상인 것과 비교하면 너무 낮은 것을 알 수 있다[4,22]. 실제로 TB-PRACTECAL 연구에서 낮은 치료 성공률의 원인은 약제 부작용에 의한 조기 중단(48%)으로 대조군의 치료가 효과가 낮기보다는 부작용의 빈도가 높아 중단이 많았기 때문에 치료 성공률이 낮다고 해석해야 한다.

최근 국내 MDR/RR-TB 환자를 대상으로 경구 단기 치료법에 대한 연구인 MDR-END trial의 결과가 발표되었다. 이 연구에서는 경구 약제인 레보플록사신, 멜라마니드, 리네졸리드, 피라진아미드를 조합해 9-12개월간 치료한 군과 주사제를 사용한 통상적 치료로 20-24개월 치료한 군의 치료 성적을 비교하였다. 양 군에서 치료 성공률은 단기 치료군

75%, 통상 치료군 71%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 양 군에서 grade 3 이상의 부작용이 있던 환자는 단기 치료군 37%, 통상 치료군 29%로 유의한 차이를 보이지 않았다[20]. 따라서 이 치료법은 베다케린을 사용하기 어려운 환자들에게 좋은 대안 치료법이 될 수 있을 것이다.

국내 적용 시 고려해야 할 문제점들

2022년 개정된 WHO 지침의 MDR/RR-TB 치료법인 BPaLM 또는 BPaL의 6개월 치료법은 기존의 주사약을 포함한 약제 조합 또는 경구약으로 구성된 약제 조합의 18-20개월 치료법에 비하면 약의 수가 적고 기간이 짧아 부작용을 줄이고 복약 순응도를 높일 수 있어 치료 성공률 향상을 기대할 수 있다. 그러나 이 치료법들을 국내에 적용하기 위해서는 고려해야 할 사항이 있다.

프레토마니드 요양 급여 기준 변경

국내 프레토마니드의 요양 급여 기준은 비교적 최근인 2022년 12월 30일 고시되었으나 2022년 WHO 지침의 치료를 국내에 적용하기에는 제한점이 있는 기준이다[24]. 국내 고시 기준에 따르면 프레토마니드는 퀴놀론 및 아미카신 등 주사제에 내성이 있는 다제내성결핵인 XDR-TB 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성(부작용 등으로 인해 적절한 이차 약제를 사용할 수 없는 경우 또는 6개월 이상 이차 약제 처방으로 치료하였으나 객담 배양 음전 실패인 경우)폐결핵에 대한 베다케린과 리네졸리드 병용 요법에 대해 요양 급여함을 원칙으로 한다. 이는 Nix-TB trial 대상 환자군을 그대로 적용한 것으로, 이후 발표된 TB-PRACTECAL trial의 결과를 반영하지 못한 기준이다. 또한 XDR-TB 분류가 WHO 기준으로 2021년, 국내 결핵 신고 기준으로 2022년에 바뀌었음에도 과거 정의를 따르고 있으며, linezolid 용량 또한 하루 1,200 mg으로 최근 WHO 지침의 기준인 하루 600 mg에 비해 과도하게 높은 용량을 제시하고 있다. 따라서 이 기준을 2022년 WHO 지침의 권고 사항인 폐결핵과 신경계결핵을 제외한 폐외결핵 MDR/RR-TB로 확대 개정해야 하고, 약제 조합에 목시플록사신 병용 요법을 추가해야 하며, 리네졸리드 용량 또한 600 mg으로 변경되어야 한다.

리네졸리드 용량과 기간

리네졸리드는 다제내성결핵의 치료에 우수한 효과를 보이

지만 장기간 투여 시 말초신경염, 골수억제, 시신경염 등과 같은 중증의 부작용이 흔하게 발생하여 많은 환자들에서 용량 감량 또는 약물 중단이 필요하다[25]. 따라서 부작용 발생에 대한 주의 깊은 관찰과 더불어 이를 최소화하고 치료 효과를 유지하는 적정 용량을 찾는 것이 중요하다. 최근까지 알려진 가장 적절한 용량은 ZeNix trial에서 확인된 하루 600 mg이다[17]. 그러나 전체 치료 기간 동안 이 용량을 유지하지 못하는 경우가 많아 부작용 발생 시 하루 300 mg으로 감량하는 경우가 흔하다. TB-PRACTECAL trial에서도 하루 600 mg을 16주간 유지하고, 이후 8주는 하루 300 mg으로 감량하여 치료하였다[22]. 이를 근거로 2022년 WHO 지침에서도 부작용 발생을 최소화하기 위해 하루 300 mg으로 감량하여 사용할 수 있는 것으로 권고하고 있다[13]. 그러나 하루 300 mg의 리네졸리드가 MDR/RR-TB 치료를 위한 적정 용량인지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 최근 발표된 약동학, 약력학 연구에서 브라질인 19명, 조지아인 69명, 미국인 16명을 대상으로 하루 300 mg의 용량으로 투여한 경우 pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoint (90% 이상에서 도달할 것으로 추정되는 minimal inhibitory concentration [MIC] 최댓값)가 0.13 mg/L로 낮게 나타났다[26]. 이는 리네졸리드의 역학적 cut-off 값인 0.5 mg/L에 한참 미치지 못하는 값으로 이 용량에서는 치료 효과가 없을 수 있다. 대한결핵협회 결핵연구원의 420개 임상 검체들에서 확인된 리네졸리드 MIC가 0.5 mg/L 이하로 일반적인 역학적 cut-off 값과 일치하여 국내 균주들에서도 하루 300 mg의 리네졸리드는 적절한 효과를 나타내지 못할 수 있다[27]. 또한 2012년 국내 난치성 XDR-TB 환자를 대상으로 한 연구에서도 하루 300 mg의 리네졸리드를 투여받은 16명 중 9명(56%)에서 약물 최저 농도가 동정된 균주들의 평균 MIC보다 낮았고, 이들 중 2명에서 리네졸리드 내성이 확인되었다[28]. 따라서 리네졸리드의 내성을 막고 효과를 높일 수 있는 적정 용량과 부작용 발생으로 조기 중단 시 효과적인 치료가 이루어질 수 있는 적절한 약제 조합에 대한 추가 연구가 필요하다.

결 론

MDR/RR-TB에 대한 최근의 신약 개발 및 많은 임상 연구들은 약제 수와 치료 기간을 줄여 부작용이 낮고 치료 성공률은 높은 효과적 치료법에 대해 기대하게 한다. 더욱이 2022년 WHO 지침에서 권고하는 6개월 BPaLM 및 BPaL 치료는 기존의 치료법과 비교하여 훨씬 간단하고 짧은 치료법

으로 MDR/RR-TB의 치료 성공률 및 순응도를 높이는 데 큰 역할을 할 것으로 기대된다. 그러나 이를 국내에 적용하기 위해서는 먼저 프레토마니드의 요양 급여 기준 개정이 필요하고, 리네졸리드의 적정 용량과 기간을 찾기 위한 노력이 필요하다. 또한 리네졸리드 부작용에 의한 조기 중단으로 개별 장기 치료로 변경할 경우에 대한 기준 마련이 필요하다. 리네졸리드의 부작용은 혈중 농도에 비례하여 발생하므로 리네졸리드에 대하여 치료 약물 농도 감시(therapeutic drug monitoring)를 시행해 개별화된 적절 약물 용량을 찾아 부작용을 줄이려는 노력을 할 수 있다. 또한 리네졸리드 용량 감량에 따른 치료 실패와 약물 내성 발생 가능성에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

중심 단어: 다재내성결핵; 베다퀼린; 프레토마니드; 텔라마니드; 리네졸리드

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

YSK reviewed literatures and wrote the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022 [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2022 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency (KCDC). Annual report on the notified tuberculosis in Korea 2022 [Internet]. Cheongju (KR): KCDC, c2022 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://npt.kdca.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppPblctDtaView.do?pb1ctDtaSeAt=1&pb1ctDtaSn=2826>.
3. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2022 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>.
4. Choi H, Mok J, Kang YA, et al. Nationwide treatment outcomes of patients with multidrug/rifampin-resistant tuberculosis in Korea, 2011-2017: a retrospective cohort study (Korean TB-POST). *J Korean Med Sci* 2023;38:e33.
5. Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-1082.
6. Kwak N, Kim HR, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Yim JJ. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:525-530.
7. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:280-286.
8. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Delamanid when other anti-tuberculosis-treatment regimens failed due to resistance or tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:253-261.
9. Kwon YS, Koh WJ. Synthetic investigational new drugs for the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:183-193.
10. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2019 [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>.
11. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:249-259.
12. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KATRD). Korean guidelines for tuberculosis. 4th ed [Internet]. Seoul (KR): KATRD, c2020 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.lungkorea.org/bbs/index.html?code=guide&category=&gubun=&page=1&number=10303&mode=view&keyfield=&key=>.
13. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2022 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>.

14. World Health Organization (WHO). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2016 [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241549639>.
15. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017; Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392:821-834.
16. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020;382:893-902.
17. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:810-823.
18. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT study). *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1214-1227.
19. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:1858-1868.
20. Mok J, Lee M, Kim DK, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet* 2022;400:1522-1530.
21. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1042-1051.
22. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:2331-2343.
23. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2022;76: e938-e946.
24. Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA). Detailed information on the application standards and methods of medical care benefits, notice No. 2022-312 [Internet]. Wonju (KR): HIRA, c2022 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020002000100&brdScnBltNo=4&brdBltNo=10068&pageIndex=1&pageIndex2=1>.
25. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020;8:383-394.
26. Alghamdi WA, Al-Shaer MH, An G, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in tuberculosis patients: dosing regimen simulation and target attainment analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01174-20.
27. Yang JS, Kim KJ, Choi H, Lee SH. Delamanid, bedaquiline, and linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea. *Ann Lab Med* 2018;38:563-568.
28. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-1518.