

한 대학병원에서 반복성 폐결핵 환자의 임상적 특성과 6개월 단기요법의 치료 성적

경북대학교 의과대학 내과학교실

유승수, 권지숙, 강예림, 이정우, 차승익, 박재용, 정태훈, 김창호

The Clinical Characteristics and Outcomes of Short-term Treatment in Patients with Recurrent Pulmonary Tuberculosis

Seung Soo Yoo, M.D., Jee Suk Kwon, M.D., Yeh Rim Kang, M.D., Jeong Woo Lee, M.D., Seung Ick Cha, M.D., Jae Yong Park, M.D., Tae Hoon Jung, M.D., Chang Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: Recurrent pulmonary tuberculosis (TB) can be due to relapse of the original infecting strain or due to reinfection with a new strain of *Mycobacterium tuberculosis*. We investigated the clinical characteristics and efficacy of short-term treatment (6 months) in patients with recurrent pulmonary TB.

Methods: Twenty-nine patients with recurrent pulmonary TB were compared with control patients who received primary treatment for pulmonary TB with respect to drug sensitivity and outcomes of treatment.

Results: Most patients with recurrent pulmonary TB (25 cases, 86.2%) recurred more than 2 years after the completion of previous treatment. Twenty-three patients (82.1%) with recurrent pulmonary TB were sensitive to all anti-tuberculous drugs and a ratio was similar to the drug sensitivities observed in control patients. The outcomes of short-term treatment in patients with drug-sensitive TB were not significantly different between the two groups.

Conclusion: Recurrent pulmonary TB in the study area was likely due to reinfection with new strains. Thus the short-term treatment of patients with drug-sensitive recurrent pulmonary TB may be successful. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:341-346)

Key Words: Recurrent pulmonary tuberculosis, Reinfection, Relapse

서 론

반복성(recurrent) 결핵에는 항 결핵요법이 숙주조직을 멸균시키지 못함으로써 원래 초감염과 동일한 균이 재발(relapse)하는 것과 재감염(reinfection)에 따른 새 균주에 의한 발병으로 분류될 수 있다¹⁻³. 2005년 대한결핵 및 호흡기학회의 결핵 진료지침⁴에서 제시하였듯이, 표준 치료대로 복용하였음에도 불구하고 재발한 약제 감수성 결핵의 경우는 치료기간이 불충분하였을 가능성으로 같은 약제로 기간을 연장하여 치료하는 것이 이론적으로 타당할

수 있고, 반면 새로운 감염에 의한 발병인 경우에는 표준 치료 방법에 근거하여 6개월 단기 치료하는 것이 가능할 수 있다. 따라서 반복성 결핵을 가지는 환자에서 동일한 치료가 적용되지 않을 수 있다. 그러나 각각의 경우에서 그러한 이론적 치료방법에 대한 직접적인 임상적 연구 결과는 아직까지 거의 없다.

재발은 약제 감수성 균주의 폐결핵에서 현재의 단기 표준요법으로 2~7%의 발생 빈도를 보이며⁵⁻⁷, 치료완료 후 대부분 2년, 특히 6~12개월 이내에 일어나는 것으로 알려져 있다¹. 한편, 재감염에 따른 반복성 폐결핵은 그 지역의 결핵 발병률과 가장 밀접한 연관성을 가진다^{2,3}. 결핵 발병률이 낮은 지역에서의 반복성 폐결핵은 대부분 재발에 의한 것이지만⁸⁻¹⁰, 반면에 결핵 발병률이 높은 지역에서는 재감염에 의한 빈도가 상대적으로 증가하게 된다¹¹⁻¹⁴. 따라서 결핵 발병률이 여전히 높은 우리나라에서와 같은 지역에서는 재감염에 의한 반복성의 폐결핵이 적지 않을 것으로 예상된다. 또한 국내의 과거 폐결핵 치료에서는

Address for correspondence: **Chang Ho Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kyungpook National University, 50, Samduk-dong 2-ga,
Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Phone: 82-53-420-5537, Fax: 82-53-427-1098
E-mail: kimch@knu.ac.kr

Received: Mar. 3, 2008

Accepted: Apr. 25, 2008

감수성 검사가 대부분 시행되지 않았고, 시기에 따라 약제 선택과 치료기간에 있어 현재의 단기 표준요법과 차이가 있을 수 있다.

이에 본 연구자들은 국내에서의 반복성 폐결핵을 가지는 환자의 임상적 특성과 약제 내성 검사결과를 알아보고, 이를 바탕으로 반복성 재치료 환자에서 6개월 단기 표준요법의 치료 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월에서 2007년 1월까지 경북대학병원을 내원한 폐결핵환자 중 과거 폐결핵으로 치료완료 한 적이 있으며, 흉부사진 상에 침윤소견과 함께 객담 검사에서 결핵균이 배양된 재치료 환자들을 대상으로 하였다. 임상적으로 폐결핵이 의심 되었으나 배양 검사에서 균이 증명되지 않은 경우, 폐외 결핵으로 치료한 경우는 제외하였다. 총 31명의 환자가 배양 검사상 반복성 폐결핵의 재치료 대상이었고, 또한 같은 기간 동안 객담 배양 검사에서 양성으로 확인된 초치료 환자 512명 중 무작위로 선택한 31명을 대조군으로 삼았다.

2. 방법

반복성 폐결핵 환자 군에서 재치료 시점에서 과거 치료 완료 후 재치료까지 걸린 시간과 이전 약제 감수성 결과, 그리고 이전 치료기간 등의 임상적 특성에 대해 조사하였다. 그리고 이들의 약제 감수성 결과와 그에 근거한 치료 성적을 초치료 환자군과 비교하였다.

치료성적에 대한 평가는 치료완료 시점에서 흉부 방사선 사진을 촬영하고, 이후 6개월, 1년, 2년에 경과 관찰을 하면서, 예정된 치료기간을 완료하고 경과 관찰기간까지 객담 검사나 방사선적으로 어떠한 재발의 소견도 보이지 않는 경우 치료 성공으로 판정하였다.

환자들의 중등도 분류는 흉부 방사선학적 분류의 NTA classification을 이용하여 경증, 중등증, 중증으로 나누었다. 완료 및 경과 시에 객담이 없는 경우는 세균학적 질환의 증거는 없는 것으로 간주하였다.

3. 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS Version 12를 사용하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차로 나타내었다. 약제 감수성에 따른 치료기간 및 관찰기간 등의 연속형 변수는 unpaired

Table 1. Demographic and clinical features of study subjects

	Recurrence (n=29)	Control (n=31)
Age, yr, mean±SD	54.0±15.2	47.6±20.7
Sex (M/F)	24/5	16/15
Current smoker	11	14
Chest X-ray		
Minimal	10	11
Moderately advanced	12	13
Far advanced	7	7
Comorbidity		
DM	2	4
COPD	2	0
Cardiac disease	1	1
Renal disease	0	1

t-test를 이용하였고, 과거 치료여부에 따른 결핵 약제 감수성 결과 및 중등도의 분류 차이 등의 범주형 변수에 대해서는 chi-square 검정을 이용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미를 가지는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 반복성 폐결핵 환자의 임상적 특성

재치료 대상 환자 31명 중 불규칙한 치료로 전원된 한 명과 다제내성으로 현재까지 치료중인 한명을 제외한 29명을 초치료 대조군 31명과 비교하였다(Table 1). 재치료 환자군의 나이는 평균 54.0세로 초치료 군의 평균 47.6세에 비해 다소 많았으나, 통계학적인 차이를 보이지는 않았다. 남녀의 비에서는 재치료 환자에서 남자 24명(82.8%)으로 초치료 군의 남자 16명(51.6%)에 비해 유의하게 많았다(p=0.011). 현재의 흡연력에 있어서는 재치료 환자에서 흡연자가 11명, 초치료 환자에서 14명으로 서로 비슷하였다. 방사선학적 분류에서는 재치료 환자에서 경증, 중등증, 중증을 보인 경우가 각각 10명, 12명, 7명이었고, 이는 초치료 환자에서의 각각 11명, 13명, 7명과 유의한 차이를 보이지 않았다. 기저 질환으로는 당뇨병이 가장 흔하였으며, 두 군 간의 뚜렷한 차이는 보이지 않았다.

재치료 환자에서 이전 치료완료 후부터 재치료 시까지 걸린 기간은 2년 이내가 4명(13.8%)이었고, 2년 이후가 25명(86.2%)이었다(Table 2). 또한 대부분(27명, 93.1%) 환자에서 이전의 약제 감수성 결과를 알 수 없었으며, 12명(41.4%)은 과거 치료기간을 기억하지 못 하였고, 치료기간도 다양하였다. 재치료시의 객담 배양은 대상 선정

Table 2. Clinical characteristics of 29 patients with re-current tuberculosis

	Number (%)
Interval until retreatment	
<2 yr	4 (13.8)
2~<10 yr	5 (17.2)
10~<30 yr	12 (41.4)
≥30 yr	8 (27.6)
Previous sensitivity	
Unknown	27 (93.1)
All sensitive	2 (6.9)
Previous treatment duration	
Unknown	12 (41.4)
Known	
<6 months	3 (10.3)
6~<9 months	9 (31.0)
9~<12 months	4 (13.8)
12~<24 months	1 (3.4)
Sputum smear positive	16 (55.2)
Sputum culture positive	29 (100)

Table 3. Results of drug sensitivity

	Recurrence (n=29)	Control (n=31)	p value
All sensitive	23	26	0.860
Any resistance			
H resistance	2	3	
H+R resistance	1	1	
S resistance	0	1	
H+S resistance	1	0	
H+E resistance	1	0	
Unknown	1	0	

H: isoniazid; R: rifampicin; S: streptomycin; E: ethambutol.

기준에 따라 모두 양성이었다고, 이들의 도말 검사에서는 16명(55.2%)이 양성을 보였다.

2. 약제 감수성 검사 결과

재치료 환자들 중 1명을 제외한 28명에서 약제 감수성 결과가 확인 되었다(Table 3). 모든 약제에 감수성을 보인 경우가 23명(82.1%)이었으며, 한 가지 약제라도 내성을 보인 경우가 5명(17.9%)이었고, isoniazid와 rifampicin에 대한 다제약제내성 환자는 1명이었다. 이는 31명의 초치료 환자에서 약제 감수성을 보인 26명(83.9%) 및 내성 환자 5명(16.1%)의 결과와 유사한 소견이었다.

Table 4. Outcomes of short-term or extended treatment in patients with drug susceptibility

	Number	Follow-up (mo, mean±SD)	Successful treatment*
Recurrence (n=23)			
6 months	19	16,8±9,8	19
9~12 months	4	18,3±1,7	4
Control (n=26)			
6 months	22	16,0±5,0	22
9 months	4	11,0±3,4	4

6 months: 2HERZ/4HR(E); 9 months: 2HERZ/7HR(E); 12 months: 2HERZ/10HR(E).

*means no evidence of recurrence until the duration of follow-up after treatment completion.

3. 약제 감수성 폐결핵 환자의 치료성적

모든 약제에 감수성을 보인 반복성 폐결핵 재치료 환자 23명 중 19명(82.6%)은 6개월 단기 표준요법을[2HERZ/4HR(E)], 나머지 4명(17.4%)은 9개월에서 12개월의 연장된 치료[2HERZ/7HR(E) or 2HERZ/10HR(E)] 시행되었다(Table 4). 이들을 각각 평균 17개월, 18개월 관찰한 동안 모두에서 재발한 예는 없었다. 경과 관찰 중 15명(65.2%)에서는 객담 도말 및 배양 검사상 균 음전의 지속이 확인되었으며, 객담이 없었던 환자 8명(34.8%)에서는 흉부사진 소견 및 임상적 증상의 발현이 없는 것으로 치료 성공을 판단하였다.

약제 감수성의 초치료 환자 26명에서는 6개월의 단기 표준요법이 22명(84.6%), 9개월의 연장된 치료가 4명(15.4%)에서 시행되었고, 이들을 각각 평균 16개월, 11개월 관찰한 동안 재발한 환자는 없었다. 재발 유무의 판단은 임상적 증상, 객담 검사 및 흉부사진 비교 관찰에 의해 이루어졌으며, 객담이 없어 객담 검사를 시행하지 못한 18명(69.2%)에서는 그 외 소견에 근거하였다.

고 찰

과거 치료완료 후 초감염과 같은 군에 의한 재발과 재감염에 의한 결핵은 DNA fingerprinting 기법에 의해 감별된다^{2,3,15}. 이는 초감염에서 배양된 결핵균과 재치료시에 배양된 결핵균의 유전형질을 서로 비교하여, 그 일치 정도에 따라 재발과 재감염을 구분하는 방법이다. 하지만 미래의 재치료 가능성과 감별을 위해 초감염시의 균주를 보유하

여 이러한 DNA fingerprinting을 시행한다는 것은 쉬운 일이 아니다. 국내에서는 지금까지 재치료 환자에서 재발과 재감염의 감별이 이루어진 바가 없어 재발과 재감염이 차지하는 빈도를 정확히 알 수 없다.

초치료 완료 후 재발병까지의 기간은 재발과 재감염의 감별을 간접적으로 추측하게 하는 임상적 소견이다. HIV 감염이 없는 환자들에서 폐결핵의 재발은 6개월 내에 69%, 12개월 이내에 89.7%, 그리고 95%에서 2년 내에 일어난다고 보고되고 있다². 본 연구에서 대부분의 환자들 이(86.2%) 이전 결핵 치료완료 후 2년 이후에 재치료를 요하는 것으로 나타났다. 아직까지 국내의 비교적 높은 결핵 발병률과 결핵의 재발은 대부분 2년 이내에 일어난다는 사실을 고려할 때, 본 연구 지역에서 발생한 재치료 결핵의 대부분은 초감염과 같은 군에 의한 재발 보다는 새로운 군에 의한 재감염임을 시사하는 것으로 생각된다. 또한 재치료 환자군과 대조군에서 나타난 약제 감수성 결과가 비슷하다는 점도 이러한 가능성을 뒷받침한다 하겠다. 그러나 이것은 어디까지나 나타난 임상 소견을 통한 추측일 뿐, 재발과 재감염의 정확한 구분을 위해서는 DNA fingerprinting을 이용한 추가적인 연구가 필요하다.

지금까지 재발과 연관해서 성별의 역학은 남자가 더 많다는 보고도¹⁶ 있지만 성별과 유의성이 없다는 보고도^{17,18} 있어 일치하지 않는다. 본 연구에서 재치료 대상군의 성비는 남자가 83%로 여자보다 많았다. 그러나 본 연구의 재치료 대상은 이전의 재발 환자 성비에 대한 보고와는 달리 재발과 재감염의 환자를 모두 포함할 수 있기 때문에 직접적인 비교가 어렵다. 다만 이러한 국내의 역학적 현상은 추후 연구에서 관찰되어 볼 수 있을 것으로 생각된다.

대부분의 재치료 환자(93.1%)에서 이전 치료의 감수성 결과를 알 수 없었는데, 이는 재치료까지 걸린 기간이 길어 자료가 남아있지 않을 수도 있지만, 과거에는 약제 감수성 검사를 기본적으로 시행하지는 않았기 때문일 가능성이 더 많은 것으로 생각된다. 감수성 결과를 알 수 있었던 두 명의 환자는 재치료까지 걸린 기간이 각각 1년과 4년으로 최근에 치료한 환자였다. 또한 초치료 기간도 6개월 미만에서 24개월까지 다양하게 나타났는데, 이는 우리나라에서 1990년대에 이르러서야 6개월 단기 치료가 뿌리 내린 것과 유관하다 하겠다.

모든 약제에 감수성을 보인 환자 중에서 6개월 표준 단기요법을 시행한 재치료 환자와 초치료 환자는 각각 19명과 22명이었다. 이들의 치료완료 후 평균 각각 17개월,

16개월 관찰기간 동안 재발한 예가 없이 동일한 성적을 보였다. 모든 환자가 2년 이상의 관찰기간을 가지지는 못하였지만 대부분의 재발이 12개월 이내에 발생함을 고려할 때¹, 결과에는 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 이러한 결과는 과거 치료 병력이 있는 재치료 환자라도, 약제 감수성이 있는 환자에서는 표준 6개월 단기요법이 성공적으로 적용될 수 있는 가능성을 시사한다 하겠다.

초치료에서 재발의 위험 인자를 가지는 환자에서는 연장된 치료를 권하고 있다. 가장 인정되고 있는 독립적인 재발 위험 인자로는 진단시 흉부사진 상 공동의 존재, 치료 2개월째의 객담 배양 양성을 가지는 환자이다^{18,20}. 이 두 가지 위험 요소 모두를 가지는 환자에서는 3개월 연장하여 9개월 치료하는 것을 권장하고 있다^{19,20}. 이들 중 한 가지만 만족하는 경우에서는 치료반응, 10% 이상의 체중감소, HIV 감염, 광범위한 병변 등을 고려하여 결정한다^{18,21}. 이러한 위험 인자들은 재감염에 의한 재치료에서도 마찬가지로 적용이 될 것이다. 본 연구의 약제 감수성 환자에서는 초치료에서 특별한 이유 없이 연장 치료한 예가 1예, 단순히 재치료에 의한 이유로 연장 치료된 1예가 있었지만 그 외에서는 약제 유발성 간염에 따른 약제 변경, 동반된 기관지 결핵, 광범위한 병변 등의 사유로 연장되었다. 두 군 간에 연장 사유에 뚜렷한 차이가 없었고 이들의 치료성적도 유사하였다.

본 연구에서는 재발과 재감염의 감별을 직접적인 DNA fingerprinting에 의하지 않았고, 치료완료 후 일부 환자에서 관찰기간이 2년 이상 충분치 못한 제한점이 있지만, 재치료 환자의 임상적인 소견으로 재감염에 따른 재발병의 가능성이 더 많으며, 모든 약제에 감수성이 있는 폐결핵 재치료 환자에서는 6개월 단기 표준요법이 초치료 폐결핵 환자와 비교하였을 때 큰 차이가 없음을 보여 준다.

요 약

연구배경: 반복성 폐결핵은 재발과 재감염으로 구분되고, 각각의 치료기간이 다를 수 있다. 이에 반복성 폐결핵 환자의 임상적 특성과 약제 내성 검사 결과를 알아보고, 이를 바탕으로 반복성 폐결핵 환자에서 6개월 단기 표준요법의 치료 가능성을 알아보고자 하였다.

방 법: 2005년 1월에서 2007년 1월까지 경북대학병원을 내원한 환자 중 과거 폐결핵으로 치료완료 한 적이 있으며, 흉부사진 상에 침윤소견과 함께 객담 검사에서 결핵균이 배양된 재치료 환자 31명과 512명의 초치료 환자 중

무작위로 선택한 31명에 대해 그 임상적 특성과 약제 감수성 결과 및 치료 결과를 비교하였다.

결 과: 재치료 환자에서 이전 치료완료 후부터 재치료 시까지 걸린 기간은 2년 이후가 25명(86.2%)으로 대부분 2년 이후에 재치료를 요하였고, 모든 약제에 감수성을 보인 환자는 23명(82.1%)으로 초치료 환자에서의 약제 감수성 결과와 비슷하였다. 약제 감수성을 보인 재치료 환자 23명 중 6개월 단기 표준요법이 19명(82.6%), 9개월에서 12개월의 연장된 치료가 4명(17.4%)에서 시행되었으며, 이들을 각각 평균 17개월, 18개월 관찰한 동안 모두에서 재발한 예는 없었다. 이는 초치료 환자의 치료성과 비교하였다.

결 론: 과거 폐결핵치료를 완료한 후 재치료를 요하는 폐결핵 환자에서 2년 이후 재발하고, 모든 약제에 감수성을 보이며, 공동 및 2개월 때 객담 배양 양성 위험요소가 없는 예에서는 6개월 표준단기요법의 치료 가능성을 제시한다.

참 고 문 헌

1. 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;167:603-62.
2. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1360-6.
3. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1430-5.
4. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Guideline for pneumonia and tuberculosis. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
5. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
6. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700-6.
7. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
8. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2213-8.
9. de Boer AS, van Soolingen D. Recurrent tuberculosis due to exogenous reinfection. *N Engl J Med* 2000;342:1050-1.
10. Garcia de Viedma D, Marin M, Hernangomez S, Diaz M, Ruiz Serrano MJ, Alcala L, et al. Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med* 2002;162:1873-9.
11. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-9.
12. Fitzpatrick LK, Okwera A, Mugerwa R, Ridzon R, Ehiner J, Onorato I. An investigation of suspected exogenous reinfection in tuberculosis patients in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:550-2.
13. Krüüner A, Pehme L, Ghebremichael S, Koivula T, Hoffner SE, Mikelsaar M. Use of molecular techniques to distinguish between treatment failure and exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2002;35:146-55.
14. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93.
15. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:406-9.
16. Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures. *Int J Tuberc*

- Lung Dis 2002;6:3-10.
17. Aber VR, Nunn AJ. Short term chemotherapy of tuberculosis. Factors affecting relapse following short-term chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc* 1978;53:276-80.
 18. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-34.
 19. Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1062-3.
 20. Zierski M, Bek E, Long MW, Snider DE Jr. Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:249-51.
 21. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1124-30.
-