

분자 생물학적 기법의 신속약제감수성검사로 진단한 Rifampin 내성에 의한 재발 결핵 2례

문송미 · 이상오 · 최상호 · 김양수 · 우준희 · 김성한

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

Rifampin-resistant Relapsed Tuberculosis Confirmed by Molecular Technique

Recurrent tuberculosis can be caused by a relapse of the original infecting strain, a re-infection with a new strain of *Mycobacterium tuberculosis* or a paradoxical response associated with the anti-tuberculosis treatment. A drug susceptibility test is important when evaluating recurrent tuberculosis but a conventional microbiological test may be unavailable or unsuccessful. Recently, direct molecular testing as a line probe assay (GenoType® MTBDRplus, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) has shown promising results for the diagnosis or treatment of drug-resistant tuberculosis. We present two cases of rifampin-resistant, relapsed tuberculosis that were confirmed using a molecular technique.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, Rifampin, Drug resistance

서론

모든 항결핵제에 감수성을 갖고 있는 폐결핵 환자에게 6개월 단기 표준치료법을 적용한 후, 반복(recurrent)하여 결핵이 발생하는 경우는 2-7%로 보고되고 있다[1-3]. 치료 완료 후 결핵이 반복하여 발생하는 경우, 불충분하게 치료된 결핵에 의한 재발(relapse), 새로운 균주에 의해 발생한 재감염(reinfection), 치료 후 발생한 역설적 반응(paradoxical response)에 대해 감별하여야 한다[1, 4, 5]. 불충분한 치료와 관련한 재발(relapse) 결핵은 폐의 공동(cavity)과 같이 균의 양은 많은데 항결핵제의 투과가 좋지 않아 균이 모두 박멸되지 않음으로써 발생할 수 있고[6, 7], rifampin 내성 결핵에서처럼 6개월 단기로 치료를 시행한 경우 잠복성 결핵균(dormant bacilli)이 다 사멸되지 않음으로써 발생하기도 한다[8, 9]. 같은 맥락으로, 다른 여러 약제 내성 결핵의 경우에도, 투여된 1차 치료제에 의해 균이 모두 박멸되지 못하면 결핵은 다시 재발할 수 있다.

재발 결핵을 임상적으로 감별하기 위해서는 결핵 치료 전에 배양균을 확보하여야 하고, 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행하는 것이 필요하다. 그러나, 실제 임상에서는 항결핵제를 투여하기 전에 균 배양을 시행하지 않거나, 결핵균에 영향을 주는 항생제를 사용한 후에 배양을 시도하여 결핵균 배양에 실패하는 경우를 드물지 않게

Song Mi Moon, Sang-Oh Lee, Sang-Ho Choi, Yang Soo Kim, Jun Hee Woo, and Sung-Han Kim

Departments of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 25, 2012

Revised: July 24, 2012

Accepted: July 31, 2012

Correspondence to Sung-Han Kim, M.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970

E-mail: kimsunghanmd@hotmail.com

www.icjournal.org

경험한다. 또한 기존의 항결핵제 감수성검사는 배양균이 확인되지 않으면 검사를 시행할 수 없고, 검사를 시행한다 하더라도 결과를 확인하기까지는 2-3개월 정도의 시간이 필요하기 때문에[10-12], 재발 결핵의 진단과 치료를 결정하는 데는 한계가 있다. 하지만, 최근 항결핵제내성을 신속하게 검사할 수 있는 방법으로 액체배지 감수성 검사, bacteriophage based assay, DNA line probe assay, microscopic observation drug susceptibility assay, nitrate reductase assay 등이 소개되어[13], 보다 빠른 시간 안에 감수성 결과를 확인할 수 있게 되었다. 또한, 분자생물학적 기법의 경우 배양균 없이도 결핵균 DNA를 이용하여 감수성 검사를 시행할 수 있게 되어, 결핵균 배양에 실패하거나 배양결과가 나오기 전에 임상적으로 도움을 줄 수 있게 되었다. 저자들은 1차 진단 당시 결핵균 배양에 실패한 환자에서 결핵 증상이 다시 재발하여 분자생물학적 기법을 이용하여 rifampin 내성을 확인하고, 불충분한 1차 치료에 의한 결핵의 재발을 진단한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

1. 증례 1

38세 여성이 1개월 전부터 만져지기 시작한 2 cm 크기의 좌측 경부 종물을 주소로 이비인후과 외래에 내원하였다. 최근 1개월 동안 38°C의 발열과 오한이 2-3회 반복되었으나, 체중감소, 피로감, 식욕부진 등의 증상은 동반되지 않았다. 과거에 결핵을 앓았거나 최근에 활동성 결핵 병원균에 노출된 적은 없었다. 외래에서 경부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였고, 경부 림프절 2-5구역에 걸쳐 직경이 1.5-2.5 cm 까지 커지고, 중심부에 괴사가 동반된 림프절 4개가 관찰되었으며, 좌측 쇄골 상부에도 1.5 cm 크기로 커진 림프절이 확인되었다. 조직 생검을 시행하여, 괴사성 염증 소견을 확인하였고, 조직의 항산균 도말염색 검사 및 결핵 중합효소 연쇄 반응 검사에서 양성 소견을 확인하였다. 함께 시행한 혈액 QuantiFERON-TB Gold in-tube assay 결과 역시 양성이었다. 기침, 객담 등의 증상은 동반되지 않았고, 흉부 X-선 촬영 및 객담 항산균 도말염색 검사에서도 특이 소견 없었다. 결핵성 경부 림프절염 치료를 위해, 감염내과 외래에서 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 투여를 시작하였다. 결핵균 배양 검사에서 최종적으로 결핵균은 배양되지 않았고, 환자는 6개월간 항결핵제를 복용하고, 결핵 치료를 종결하였다. 환자의 복약 순응도는 좋았고, 항결핵제 투여 중 경부림프절 크기는 지속적으로 감소하였으며, 치료 종결 시점에는 0.5 cm 크기의 경부림프절 2개 만 축소되었다.

환자는 6개월 후 추적 관찰 예정이었으나, 치료 종결 4개월 쯤 외래로 다시 내원하였다. 오한과 피로감을 호소하였고, 치료 종결 후 잘 만져지지 않던 좌측 림프절이 다시 커지고 있었다. 1.5 cm 크기로 커진 경부 림프절이 다시 만져졌고, 일주일 사이에 크기는 3 cm까지 증가하였다. 치료 후 재감염, 불충분하게 치료된 결핵의 재발, 치료 후 역설적 반응의 가능성에 대한 감별 진단이 필요했고, 이에 경부 림프절 조직 생검을 다시 시행하였다. 괴사성 염증 소견과 함께, 조직의 항

산균 도말염색 검사에서 4+ (>9/ 1 HPF), 결핵 중합효소 연쇄 반응 검사에서 양성 소견을 확인하였다. 감별 진단을 위해서 결핵 중합효소 연쇄 반응 양성 검체를 이용하여, *katG*, *inhA*, *rpoB* 유전자 염기서열분석을 통한 isoniazid 및 rifampin 신속내성검사(GenoType® MTBDRplus, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)를 시행하였다. 그 결과 isoniazid에는 감수성이 있으나, rifampin에는 내성인 결핵으로 확인되었다. 환자는 증상이 재발된 시점부터 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 우선 투여하였으나, 유전자 염기서열분석을 통해 rifampin 내성을 확인하고, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, moxifloxacin으로 약제를 변경하였다. 하지만 moxifloxacin 투여와 관련하여 환자는 심한 위장장애와 관절통을 호소하였고, 이에 moxifloxacin의 투여를 중단하였다. 최종적으로 isoniazid, ethambutol, pyrazinamide를 2개월간 투여한 후, isoniazid, ethambutol을 16개월 동안 유지하기로 결정하였다. 생검 조직에 대한 결핵 배양 검사에서 최종적으로 결핵균은 배양되지 않았고, 생검 당시 8 cm까지 커졌던 경부 림프절은 약제 변경 투여 후 그 크기가 점차 감소하였다. 변경 약제 투여 7개월 쯤 병변 부위에서 고름이 배액 되었고, 배액된 고름에 대해 항산균 도말염색 검사를 시행하여 음전을 확인하였다. 18개월 간 항결핵제 투여를 유지하였고, 투여 종결 시점에는 경부 림프절은 축소되지 않았다. 현재, 3개월 간 외래에서 경과를 관찰하였고, 환자는 특이 소견 없었다.

2. 증례 2

38세 남성이 2주 전부터 시작된 복통과 발열을 주소로 내원하였다. 38°C 이상의 열이 주로 밤에 있었고, 발열 당시 심한 오한이 동반되었다. 기침이나 객담은 없었으나, 하루 4-5회 정도 설사가 반복되었고, 복부 전체에 걸친 통증을 호소하였다. 1개월 동안 4 kg의 체중 감소가 있었고, 복통과 식욕 저하로 식사를 하지 못하는 상태였다.

환자는 8년 전 강직성 척추염을 진단받고, 타 병원에서 비스테로이드 소염제, methotrexate, leflunomide 등의 약물을 복용하였으나 효과가 충분하지 않아, 내원 2년 전부터 중양괴사인자 차단제인 adalimumab을 투여 받았다. Adalimumab 치료 시작 당시, 흉부 X-선 촬영에서는 특이 소견이 관찰되지 않았으며, 과거에 결핵을 앓았거나 최근에 활동성 결핵 병원균에 노출된 적은 없었다. Adalimumab을 투여 받으면서, 강직성 척추염의 증상은 현저하게 호전되었으나, 투여 8개월 쯤, 38°C 이상의 발열과 식욕저하, 설사가 동반되었고, 복통과 함께 2개월 동안 10 kg의 체중 감소가 발생하였다. 당시에 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영에서, 간과 비장에 1 cm 미만의 다발성 결절들이 관찰되었고, 대망(omentum)의 비후와 소량의 복수가 확인되었다. 결핵의 가능성을 고려하여, 복강경하 대망 조직검사를 시행하였고, 항산균 도말염색 검사 양성 소견과 건락성 괴사(caseous necrosis) 소견을 확인하여, 간, 비장 및 복막 결핵을 진단받았다. 당시에 결핵균 배양검사 및 항결핵약제에 대한 감수성 검사는 시행되지 않았다. 8개월 동안 유지한 adalimumab의 투여를 중단하고, isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide의 투여를 시작하여 9개월간 유지하였다. 항결핵제 투여 중단 시점에는 복통, 발열 등의 증상은 소실되었고, 복

부 컴퓨터 단층 촬영에서 간과 비장의 다발성 결절은 수와 크기가 줄어든 상태였으나, 비장에는 일부 남아 있었다. 항결핵제를 투여하면서, adalimumab을 포함한 강직성 척추염 치료 약제의 투여를 중단했으나, 요통이 악화되고, 다발성 관절통이 발생하여 항결핵제 복용 1개월 후부터 methotrexate, leflunomide, adalimumab을 다시 투여하기 시작하였다.

9개월 간의 항결핵제 투여를 마치고, 환자는 특이 증상 없이 지냈으나, 투여 중단 4개월 후부터 다시 발열과 복통을 호소하였다. 결핵 진단 당시 증상이었던 식욕저하, 설사, 체중 감소가 다시 발생하였고, 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 간과 비장의 다발성 결절의 수와 크기가 증가한 것을 확인하였다. 결핵의 재발을 고려하여 초치료 약제인 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide의 투여를 다시 시작하였으나 발열 및 복통이 지속되었고, 이에 환자는 추가적 진단과 치료를 위해 본원에 내원하였다. 내원시 환자는 methotrexate, leflunomide, adalimumab 약제를 복용하고 있었다.

내원 당시 활력징후는 혈압 117/63 mmHg, 맥박 120/min, 호흡수 20/min, 체온 38.6°C, 체질량 지수는 16.7 이었다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였다. 복부 촉진에서 좌상복부에 압통과 반발통을 확인하였다. 혈액 검사에서 백혈구 7,700/mm³ (호중구 65.4%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 312,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 23/16 IU/L, ALP 85 IU/L, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, 총 단백질/알부민 6.9/3.2 g/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL이었으며, C-반응단백은 14.33 mg/dL로 상승되어 있었다. 흉부 X-선 촬영에서는 특이 소견 없었고, 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 간의 다발성 결절은 크기와 수가 감소하였으나, 비장의 결절은 크기가 증가한 것을 확인하였다. 발열이 지속되어 시행한 혈액 배양 검사 및 소변 배양 검사에서 세균은 동정되지 않았고, 객담의 Gram 염색 및 반복적인 항산균 도말염색 검사에서도 균은 확인되지 않았다. 하지만 혈액 QuantiFERON-TB Gold in-tube assay 결과는 양성이었다.

결핵 치료를 완료 한 후 증상이 재발된 환자에게서, 내성 결핵과 관련한 초치료 실패에 따른 결핵의 재발, 다른 결핵균에 의한 재감염, 결핵 치료 후 발생한 역설적 반응의 가능성을 모두 고려해야 했다. 감별 진단을 위해 입원 4일째, 경피적 간 조직검사를 시행하였고, 항산균 도말염색 검사에서 항산균은 관찰되지 않았으며, 결핵균에 대한 중합효소 연쇄 반응검사에서도 음성이 확인되었다. 병리 소견에서도 세균이나 진균 감염의 증거는 없었고, 건락성 괴사 소견만 확인되었다. 입원 7일째, 경피적 비장 조직검사를 시행하였고, 항산균 도말염색 검사에서 항산균은 관찰되지 않았지만, 결핵에 대한 중합효소 연쇄 반응 검사에서 양성이 확인되었다. 이 양성 검체를 이용하여, *katG*, *inhA*, *rpoB* 유전자 염기서열분석을 통한 isoniazid 및 rifampin 내성 검사(GenoType® MTBDRplus, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)를 시행하였고, isoniazid에는 감수성이 있으나 rifampin에는 내성 균주임을 확인하였다.

환자는 초치료 약제인 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 입원 후 우선 투여하였으나, 발열 및 복통은 지속되고 있었다. 유전자 염기서열분석을 통해 rifampin 내성을 확인하고, 입원 13일

째, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin으로 약제를 변경 투여하였다. 이 후 환자는 서서히 발열이 소실되고, 진신 증상 호전되어 퇴원하였다. 외래에서 항결핵제 투여를 4개월 간 유지하였고, 환자는 강직성 척추염을 치료 받던 연고지 병원으로 전원하여 치료를 지속하기로 하였다.

고찰

우리나라를 포함한 6개 나라의 결핵 환자를 대상으로 한 연구에서 [9], rifampin 내성 균주에 대해 1차 치료약제로 6개월간의 단기 치료 요법을 적용하였을 경우, 결핵치료 실패율은 11% (13/115)였으며, 국내 환자의 치료 실패율은 14% (2/14)에 달하는 것으로 보고하였다. 또한 rifampin 단일 약제 내성 환자에게 1차 약제를 이용한 6개월 단기 치료를 시행할 경우, 치료 실패에 대한 가중 위험도는 5.47 (2.68-11.2, $P<0.001$) 이었다[9]. 2004년 국내 결핵환자를 대상으로 한 항결핵제 내성에 대한 연구에서는 결핵 초감염 환자의 경우 한 개 이상 약물에 대한 약제내성률은 12.8% (338/2636), 다제내성은 2.7% (71/2636)로 보고하고 있으며, 약제별로는 isoniazid 내성 9.9% (261/9636), rifampin 내성 3.7% (98/2636), streptomycin 내성 2.7% (70/2636)였다[14]. 또 다른 연구에서는 2005년부터 2009년까지 부산지역 3차 병원에서 관찰한 초감염 환자의 rifampin 내성율을 5.1% (16/312)로 보고하였다[15]. 폐외 결핵 환자만을 대상으로 한 국내 연구에서는 158명의 환자 중 15명(8.9%)이 한가지 이상의 약제에 내성을 보였고, 2가지 이상의 약제에 내성을 보인 환자는 4.8% (8/158)이었으며, isoniazid와 rifampin에 동시에 내성을 보이는 다제내성 결핵환자는 1.8% (3/158)이었다. 약제별로는 isoniazid 내성 6.5% (11/158), streptomycin 내성 3.0% (5/158)이었으며, rifampin 내성 1.8% (3/158)이었다[16]. 결핵 초치료를 rifampin 내성률이 1.8-5.1%임을 고려한다면[14, 16], 1차 치료 후 결핵이 재발할 경우 우리나라에서는 rifampin 내성에 의한 결핵의 재발 가능성을 반드시 감별해야 하겠다.

약제 내성 결핵에 의한 치료 실패 및 결핵 재발의 증가를 막기 위해서는 초기에 항결핵제 감수성 검사 결과를 확인하고, 내성 결핵에 대한 적극적인 치료를 시행하는 것이 중요하다. 하지만 세균학적 배양 검사에만 의존하는 경우는 결핵균 배양에 실패하는 경우가 흔해서 항결핵제 감수성결과를 확인할 수 없게 되고, 배양에 성공한다 하더라도 감수성결과를 얻는데 2-3개월 정도의 시간이 소요되어 치료 약제의 선택 및 치료 기간 결정에 어려움을 겪게 된다. 하지만, 최근에 개발된 분자 생물학적 기법을 이용한다면 배양 음성 검체에서도, 결핵균 DNA가 확보된다면 초기에 약제 감수성 검사를 시행할 수 있게 되었다. 통상적으로 고체배지를 이용하여 약제 감수성 검사를 시행하는 경우 검체 수집에서 감수성 결과 보고까지 평균 3개월의 기간이 소요되며[10-12], 고체배지를 이용하지 않고 L-J 한천비율법(agar proportionmethod)를 이용하면 평균 4주가 소요된다[12]. 하지만, 분자 생물학적 기법이 발달되면서, 1993년 rifampin 내성과 관련된 *rpoB* 유전자의 변이가 처음 기술 되고[17], isoniazid 내성과 관련된

katG, *inhA*, *inhA promoter*, *ahpC*, *kasA*, *ndh* 유전자, ethambutol 내성과 관련된 *embB* 유전자, pyrazinimide 내성과 관련된 *pncA* 유전자, streptomycin 내성과 관련된 *rpsL*, *rrs* 유전자 등에 대한 연구가 이루어져[18, 19], 이를 이용한 빠른 약제 감수성 검사가 가능하게 되었다. 대표적인 분자생물학적 기법은 Line probe assay (LPA)로 결핵균 또는 검체에서 직접 DNA를 추출하여 이를 PCR로 증폭하고, 약제 내성 여부를 확인하는 기법이다[20]. 최초로 사용된 LPA는 INNO-LiPA Rif TB (Innogenetics NV)이고, GenoType® MTBDR가 두번째 개발된 LPA 이다. 하지만 GenoType® MTBDR은 rifampin 및 isoniazid 내성을 진단하는데 만족도가 낮아, 더 많은 *rpoB*, *inhA* mutation을 찾아내는 GenoType® MTBDR plus로 보완되었고, 이후 isoniazid 내성 진단에 더 높은 민감도를 보임이 증명되었다[21]. 최근에는 fluoroquinolone, ethambutol, kanamycin, amikacin 등에 대한 내성을 진단하는 검사인 GenoType® MTBDRsl이 개발되어 2차 약제에 대한 내성 진단에 보다 좋은 결과를 보여주고 있다[22]. 또 다른 분자생물학적 검사법으로는 Xpert MTB/RIF 방법이 있다. 자동화 검사기법으로써, 검체를 전처리하여 MTB/RIF 카트리지에 넣고 이를 GeneXpert 기기에 넣으면 자동적으로 PCR을 실행시켜 결핵균 확인과 rifampin 내성 여부를 2시간 내에 알 수 있다[23]. Rifampin 내성에 대한 민감도, 특이도는 각각 97.6%, 100%로 높았으나 가격이 비싸고, isoniazid 내성을 확인할 수 없다는 단점이 있다.

본 증례에서 시행된 분자 생물학적 기법인 GenoType® MTBDRplus는 DNA LPA의 일종으로 항산성 도말 양성검체와 배양검체, 결핵균

중합효소 연쇄 반응 양성 검체를 이용하여, rifampin과 isoniazid 내성을 동시에 진단하는 방법이다[20]. GenoType® MTBDRplus를 평가한 연구들에서 rifampin 내성에 대한 GenoType® MTBDRplus 검사법의 민감도는 91.7-100%이며, isoniazid 내성에 대한 민감도는 73.0-97.4%로 보고하였다[24-26]. 2007년 12월부터 2008년 7월까지 rifampin 또는 isoniazid에 내성인 19 검체를 포함한 항산균 도말 양성/배양양성 호흡기 40 검체를 대상으로 한 국내연구에서, 약제 감수성 검사와 비교한 GenoType® MTBDRplus 검사의 rifampin에 대한 민감도와 특이도는 모두 100%였고, isoniazid는 민감도 82.4%, 특이도 90% 이었다[27]. GenoType® MTBDRplus는 결핵균에서 추출된 DNA를 다중 중합연쇄반응 후 증폭산물을 MTBDRplus 스트립에 역교잡시키는 방법으로, *rpoB*, *katG*, *inhA* 등의 유전자 띠를 포함하여 총 27개의 띠로 구성되어 있다. 검사 결과에서 *rpoB*, *katG*, *inhA*의 정상형 띠가 보이지 않거나 변이형 띠가 관찰되면 돌연변이가 있는 것으로 판단하게 된다[28]. 증례 1의 경우 *rpoB* 정상형 유전자의 510-513 코돈 부위에 정상형 띠가 관찰되지 않았고, 증례 2의 경우 526-529, 530-533 코돈 부위에서 정상형 띠가 관찰되지 않아, 두 증례 모두 rifampin 내성 결핵 균주로 진단하였다(Table 1).

본 증례의 제한점으로, 두 증례 모두 초치료 전에 세균배양 검사 및 분자유전학적 내성 검사 결과가 없어 rifampin 내성이 치료 도중에 발생한 것인지 또는 처음부터 rifampin 내성 결핵에 의한 감염인지를 구별할 수 없었다. 그러나, 두 환자 모두 약물순응도가 좋았던 점, 3가지 이상의 감수성이 있는 약제를 사용하는 경우 내성이 발생할 가능성이

Table 1. Diagnosis and Treatment of Rifampin-resistant Relapsed Tuberculosis Cases

	Case 1	Case 2
Sex/Age	F/38	M/38
Type of TB	cervical TB lymphadenitis	liver, spleen and peritoneal TB
Diagnosis of TB		
AFB stain	(+) from biopsy tissue	(+) from biopsy tissue
TB culture	(-) from biopsy tissue	Not done
TB-PCR	(+) from biopsy tissue	Not done
Anti-TB treatment		
Anti-TB drug susceptibility test	Not done	Not done
Anti-TB drug	INH+RFP+EMB+PZA	INH+RFP+EMB+PZA
Treatment duration	6 months	9 months
Recurrent symptom onset duration after anti-TB Tx.	4 months	4 months
Diagnosis of recurrent TB		
AFB stain	(+) from biopsy tissue	(-) from biopsy tissue
TB culture	(-) from biopsy tissue	(-) from biopsy tissue
TB-PCR	(+) from biopsy tissue	(+) from biopsy tissue
Treatment for recurrent TB		
Anti-TB drug susceptibility test	DNA line probe assay (GenoType® MTBDRplus)	DNA line probe assay (GenoType® MTBDRplus)
Result of drug susceptibility test	INH : susceptible RFP : resistant	INH : susceptible RFP : resistant
Anti-TB drug	INH+EMB+PZA (2 months) INH+EMB (16 months)	INH+EMB+PZA+Moxifloxacin
Treatment duration	18 months	18 months
Outcome/duration of follow up	Recovered/3 months	Transferred state

TB, tuberculosis; AFB, acid-fast bacilli; PCR, polymerase chain reaction; INH, isoniazide; RFP, rifampin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide

적은 점 등을 고려할 때 rifampin 내성 유도 보다는 rifampin 내성 결핵 군주에 의한 결핵의 재발 가능성이 더 높을 것으로 판단된다.

결론적으로, 본 증례를 통해 항결핵제 투여 후 결핵이 재발하였을 경우 rifampin 내성 결핵에 대한 불충분한 치료로 결핵의 재발이 가능하다는 점과 결핵균 배양에 실패한 경우라도 분자 생물학적 기법에 의한 감수성 검사를 통해 보다 신속하게 재발의 원인을 진단할 수 있음을 확인하였다. 향후 새로운 분자 생물학적 진단기법을 이용하여 재발된 결핵에서 약제 내성이 차지하는 비중이 얼마나 되는지 등에 대한 보다 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

References

1. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, Khan A, Burman WJ; Tuberculosis Trials Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1360-6.
2. Anonymous. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:460-2.
3. Anonymous. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for tuberculosis. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
4. B lumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. 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.
5. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1430-5.
6. Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Ribeiro FK, Peres RL, Vinhas SA, Maciel EL, do Valle Dettoni V, Horter L, Boom WH, Johnson JL, Eisenach KD. Cavitory disease and quantitative sputum bacillary load in cases of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:4064-6.
7. 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.
8. Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB, Yanova GV, Strelis AK. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1321-8.
9. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baéz J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-45.
10. Joh JS, Lee CH, Lee JE, Park YK, Bai GH, Kim EC, Han SK, Shim YS, Yim JJ. The interval between initiation of anti-tuberculosis treatment in patients with culture-positive pulmonary tuberculosis and receipt of drug-susceptibility test results. *J Korean Med Sci* 2007;22:26-9.
11. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25:564-9.
12. Han MD, Im JS, Yim J, Oh DK. A Study on the drug susceptibility test of multi-drug resistant tuberculosis patients. *Korean J Epidemiol* 2008;30:301-8.
13. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:423-32.
14. Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, Lee JK, Kim SJ. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-6.
15. Yoon NB, Lee SW, Park SM, Jeong IH, Park SY, Han SY, Lee YR, Jung JK, Kim JM, Kim SY, Um SJ, Lee SK, Son C, Hong YH, Lee KN, Roh MS, Kim KH. The current status of multidrug-resistant tuberculosis in one tertiary hospital in Busan, 2005-2009. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:120-5.
16. Cho OH, Park KH, Park SY, Moon SM, Chong YP, Kim MN, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Drug-resistant extra-pulmonary tuberculosis. *Infect Chemother* 2011;43:258-61.
17. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-50.
18. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:496-514.
19. Wade MM, Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Biosci* 2004;9:975-94.
20. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005;5:62.
21. Wilson ML. Recent advances in the laboratory detection of

- Mycobacterium tuberculosis* complex and drug resistance. Clin Infect Dis 2011;52:1350-5.
22. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2009;47:1767-72.
23. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010;363:1005-15.
24. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2007;45:2635-40.
25. Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Zerolo J, Casal M. Evaluation of new GenoType MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:1456-60.
26. Huang WL, Chen HY, Kuo YM, Jou R. Performance assessment of the GenoType MTBDRplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2009;47:2520-4.
27. Jeong TD, An D, Sung H, Chi HS, Kim MN, Shim TS. Evaluation of the performance of GenoType® MTBDRplus assay for rapid detection of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Sputum Specimens. Lab Med Online 2011;1:19-25.
28. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2007;45:2635-40.