

CASE REPORT

## 결핵균 중합효소연쇄반응 양성으로 진단된 담낭 결핵 1예

류미진, 전태주, 박지영, 최예나, 백승석, 신동현, 오태훈, 김정연<sup>1</sup>

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

### A Case of Gallbladder Tuberculosis Diagnosed by Positive Tuberculosis-Polymerase Chain Reaction

Mi Jin Ryu, Tae Joo Jeon, Ji Young Park, Yena Choi, Seung Suk Baek, Dong Hyun Sinn, Tae Hoon Oh and Jung Yeon Kim<sup>1</sup>

Departments of Internal Medicine and Pathology<sup>1</sup>, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Gallbladder tuberculosis is an extremely rare disease that is rarely reported in the literature. Arriving at the correct diagnosis of gallbladder tuberculosis is difficult, and it is usually made by histopathologic examination after cholecystectomy. However, due to the low sensitivity of acid-fast stain and culture result, diagnosing gallbladder tuberculosis is still demanding even after tissue acquisition. To overcome this problem, tuberculosis-polymerase chain reaction (TB-PCR) is performed on the resected specimen, which has high sensitivity and specificity. A 70-year-old female who had previously undergone total gastrectomy for advanced gastric cancer was admitted with right upper quadrant pain. Abdominal ultrasonography and computed tomography revealed acute cholecystitis without gallstones or sludge. She underwent cholecystectomy and the histopathologic finding of the specimen showed chronic active cholecystitis without gallstones or sludge. Because she was suspected to have pulmonary tuberculosis, TB-PCR was also performed on the resected gallbladder. TB-PCR showed positive reaction for *Mycobacterium tuberculosis* and we could diagnose it as gallbladder tuberculosis. Herein, we present a case of gallbladder tuberculosis diagnosed by TB-PCR from resected gallbladder. (**Korean J Gastroenterol 2014;63:51-55**)

**Key Words:** Gallbladder; Tuberculosis; Polymerase chain reaction

## 서 론

결핵은 주로 폐에 발생하나 모든 인체 장기 및 조직을 침범할 수 있다. 복강 내 결핵은 폐 외 결핵 중 가장 흔하며 개발도상국에서 주로 발생하는 것으로 알려져 있다. 이 중 담낭을 침범하는 결핵은 매우 드문데,<sup>1</sup> 1870년도에 Gaucher가 첫 증례를 보고한 이후에 드물게 보고되었고 국내에서도 Hahn 등<sup>2</sup>과 Hyun 등<sup>3</sup>에 의해 2예가 보고되었다. 담낭 결핵은 임상증상이 비특이적이고 영상의학검사에서도 담낭염 또는 악성 병변과 유사한 소견을 보여 임상증상과 일반적인 검사만으로는 진단이 어렵다.<sup>3</sup> 이에 70세 여자 환자에서 결핵균 중합효소연쇄

반응(tuberculosis-polymerase chain reaction, TB-PCR) 양성으로 진단된 담낭 결핵 1예를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

70세 여자가 우상복부 통증으로 입원하였다. 통증은 하루 전 식후 1시간 이후부터 발생하였고 쥐어짜는 양상으로 간헐적으로 지속되었으며 오심과 오한을 동반하였다. 20년 전 당뇨병, 고혈압을 진단받고 개인의원에서 치료 중이며, 이전에 흉부 엑스선 검사에서 폐결핵을 앓은 흔적이 있다고 들었다. 10개월 전 진행성 위암으로 위전절제술을 시행받았다. 가족

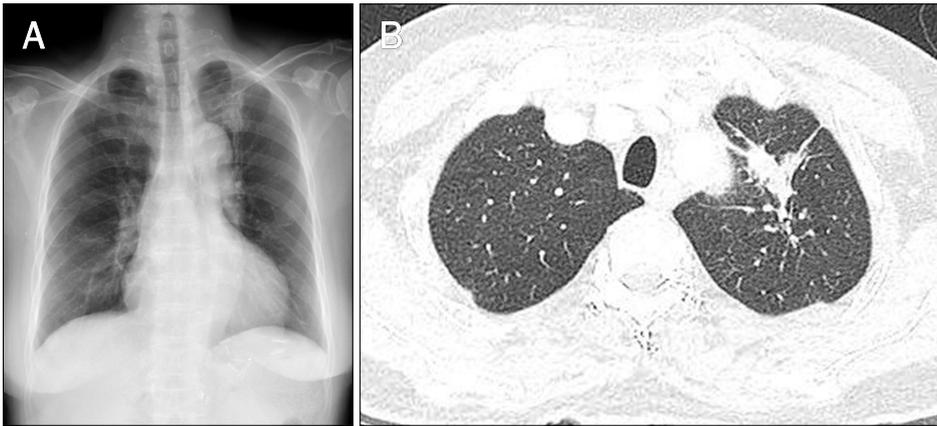
Received April 10, 2013. Revised May 29, 2013. Accepted June 4, 2013.

© 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.

교신저자: 전태주, 139-707, 서울시 노원구 동일로 1342, 인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실 소화기내과

Correspondence to: Tae Joo Jeon, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea. Tel: +82-2-950-8889, Fax: +82-2-950-1955, E-mail: drtjt@paik.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** (A) Chest X-ray shows increased nodular opacity in left upper lobe. (B) Chest CT reveals a 4-cm-sized irregular low attenuated consolidative lesion in left upper lobe.



**Fig. 2.** Abdominal CT shows distended gallbladder with diffuse gallbladder wall thickening, hyperemic change of adjacent liver parenchyma, and extrahepatic duct dilatation. The CT scan also shows mild swelling of pancreas head and peripancreatic fat infiltration.

력에는 특이사항이 없었다. 발열, 구토, 발한, 체중감소는 없었다. 신체활동력징후는 혈압 130/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡 20회/분, 체온 38.3°C였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 복부 진찰에서 장음은 감소되어 있었고 우상복부에 중등도의 압통이 있었으나 반동 압통은 없었다. 간비종대 및 촉진되는 종괴는 없었고 직장수지 검사 및 다른 신체검진은 정상이었다.

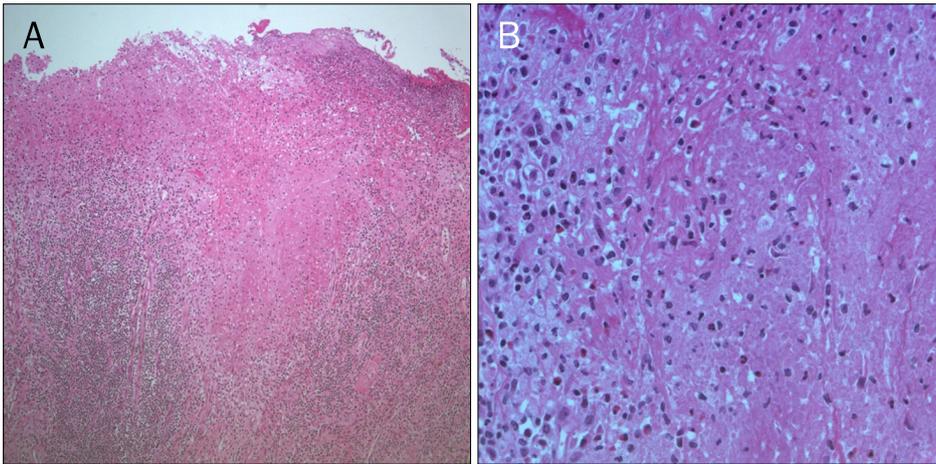
혈액검사서 혈색소 13.7 g/dL, 백혈구 7,840/mm<sup>3</sup>, 혈소판 179,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 용적률 41.1%였고, 프로트롬빈시간, 활성화부분트롬보플라스틴시간은 정상이었다. 혈액요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 31 U/L, 알라닌아미노전달효소 27 U/L, 알칼리인산분해효소 86 U/L, 혈당 249 mg/dL, 전 혈청단백 5.8 g/dL, 알부민 3.1 g/dL였다. 아밀라아제 188 U/L, 리파제 1,829 U/L, C-반응단백질 2.7 mg/dL로 상승되어 있었다. 소변검사는 정상이었다. 감염 혈청검사

에서는 B형간염표면항원(HBsAg) 양성, B형간염표면항체(anti-HBs) 음성이었고 C형간염항체(anti-HCV), 인간면역결핍바이러스항체(anti-HIV)는 음성이었다.

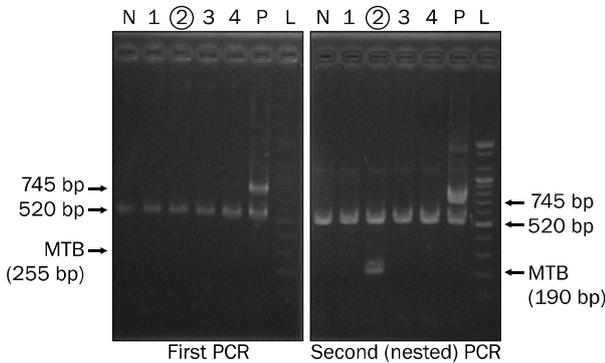
흉부 엑스선 검사에서 좌상엽에 결절성 음영이 보였고 이에 대한 평가를 위해 흉부 전산화단층촬영을 시행하였다. 폐 좌상엽에 약 4 cm 크기의 불규칙한 형태의 저음영 경화성 병변과 인접 부위의 섬유무기폐성 변화가 관찰되었는데 이는 기질화 폐렴에 가까운 소견이나 폐결핵을 배제할 수 없었다(Fig. 1). 복부 채담도 전산화단층촬영(abdominal pancreaticobiliary CT)에서는 미만성 담낭벽 비후와 간실질 주변으로 충혈성 변화를 동반한 담낭 종대가 있었고, 췌장 두부에 경도의 부종과 췌장 주변에 지방 조직 침윤이 있었다(Fig. 2). 양측 간내 담관과 간의 담관의 정도 확장과 간내/외 담관 및 담낭 내부에 담도 기종이 있었다. 입원 이틀째 발열과 우상복부 통증 및 압통이 악화되어 담낭의 감압을 위해 경피경간 담낭배액술(percutaneous transhepatic gallbladder drainage)을 시행하였고 담즙 배액을 유지하였다. 입원 4일째 시행한 복부 초음파에서 담낭은 입원 당시와 비교하여 감압되어 있었으나 여전히 미만성 담낭벽 비후 소견을 보였다.

환자는 급성 담낭염으로 진단되어 입원 7일째에 복강경 담낭 절제술을 시행받았다. 수술 당시 담낭은 간문(liver hilum), 간십이지장인대(hepatoduodenal ligament), 그물막(omentum) 등 주변 장기와 유착되어 있었다. 그 밖에 담낭벽 비후를 동반한 담낭 종대가 있었고 담낭 점막이 담즙으로 착색되어 있었다. 그러나 담낭 내부에 결석은 없었고 결절이나 종괴는 관찰되지 않았다.

절제된 담낭의 조직병리검사서 1 cm 두께로 담낭벽 비후가 있고, 점막에 미만성 및 괴사성 변화가 있으며 농양 형성과 국소적 괴사를 동반한 만성 활동성 담낭염의 소견을 보였으며, 한 곳에서 육아종에 가까운 소견이 보였다(Fig. 3). 담낭 검체에 시행한 Ziehl-Neelsen 염색은 음성이었다. 환자의 과거력 및 흉부 전산화단층촬영에서 폐결핵을 배제하지 못하



**Fig. 3.** Histopathologic findings of the resected gallbladder (H&E). (A) Necrotic change is seen on the resected gallbladder mucosa (×100). (B) The necrotic lesion is composed of aggregates of epithelioid histiocytes (×400).



**Fig. 4.** Nested-PCR for *Mycobacterium tuberculosis*. To eliminate any possibility of cross contamination from *M. tuberculosis* (MTB) positive control PCR, amplicon size 745 bp of the positive control PCR was desinged. The internal control is 520 bp in the first and second (nested) PCR. Normally, the first PCR product (255 bp) does not show up but could very rarely be generated in the presence of high titer *M. tuberculosis*. In our patient (lane 2), 255 bp band is also not detected on first PCR. However, the second (nested) PCR assay shows positive reaction for *M. tuberculosis* (190 bp). Lanes 1, 3, 4 are samples from other patients. N, negative control lane; P, positive control lane; L, ladder (molecular weight marker).

여 절제된 담낭으로 TB-PCR (nested-PCR)을 시행하였고, 결핵 항산균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 대해 양성 반응을 보였다(Fig. 4). 객담 항산균(acid-fast bacilli) 도말은 음성이었고 객담 배양 검사에서 8주 동안 결핵균은 동정되지 않았다. 그러나 기침, 가래 등의 호흡기 증상이 현저하지 않아 객담을 충분히 배출하지 못했을 가능성이 있으므로 폐결핵을 배제할 수는 없었다.

담낭 결핵(gallbladder tuberculosis)으로 진단하고, isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 표준요법으로 항결핵 치료를 시작하였으며 현재 회복되어 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

복강 내 결핵은 흔히 결핵성 복막염 또는 복강 내 림프절을 침범하는 형태로 발생한다. 복강 내 결핵의 발생은 다른 장기의 결핵 감염 초기에 파급되는 경우와 전신 결핵의 진행 후기에 발생하는 경우가 알려져 있다.<sup>1</sup> 폐결핵의 유병률이 높은 지역에서는 복강 내 결핵이 드물지 않고 주로 활동성 폐결핵과 함께 발생하는 것으로 알려져 있으나, 앞선 연구에서는 복강 내 결핵이 활동성 폐결핵을 동반하는 경우를 6-38%로 보고하였다.<sup>4,5</sup> 이번 증례에서는 흉부 영상의학 검사에서 좌상엽에 폐결핵이 의심되는 병변이 있는데 환자는 호흡기 증상이 없고 객담 항산균 도말 및 배양 검사가 음성이어서 비활동성 병변인 것으로 판단하였다.

담낭 결핵은 매우 드문 질환이고 담낭에만 단독으로 발생하거나 다른 복강 내 장기의 결핵과 함께 발생한다. 담낭 결핵이 다른 복강 내 장기의 결핵과 함께 발생하는 경우는 주로 30대 여성에서 보고되었다. 다른 복강 내 결핵과 비교하면 담낭 결핵은 비교적 고령의 환자에서도 발생하는데 그 이유는 담즙산이 결핵균의 성장을 억제하여 담낭이 결핵 감염에 대해 높은 저항성을 가지는 것과 관련된 것으로 보인다. 담낭 결핵의 감염 경로는 복강 내 다른 장기에 발생한 결핵의 원발 병소로부터의 림프성 전이 또는 혈행성 전이가 있고, 감염된 담관을 통한 직접 상행 침범도 있다.<sup>6</sup> 또한 담낭 주위 장간막(mesentery)이나 림프절의 결핵 병소에서 직접 감염되거나 전신결핵의 진행 또는 알레르기반응 등에 의해서도 감염이 가능하다.<sup>3</sup> 담낭 결핵은 감염경로에 따라 4가지 형태로 분류되는데, 담낭에 국한된 결핵, 전신적인 결핵과 관련되어 담낭의 점막에 조직학적으로 침범한 경우, 속립성 결핵과 함께 담낭에 궤양성 종괴가 있는 경우, 그리고 복강 내 다른 장기에 발생한 결핵과 관련된 경우가 있다.<sup>3,7</sup> 이번 증례의 환자는 고령이고 당뇨병 및 진행성 위암의 병력이 있어 면역력이 저하된

상태이며 위전절제술로 인하여 담낭으로 결핵균의 전파가 더 용이할 수 있었다.

담낭 결핵의 발생에 담석 또는 담낭관의 폐쇄가 중요한 병리적 소견으로 알려져 있고 지금까지 보고된 담낭 결핵 증례의 70%가 담석과 관련되어 있다.<sup>6,8</sup> Bergdahl과 Boquist<sup>7</sup>는 담석으로 인해 비특이적인 염증변화가 유발되고 이것이 담낭 결핵의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다.<sup>3</sup> 이번 증례에서는 절제된 담낭 내부에 결석이나 담즙 찌꺼기는 발견되지 않았다. 또한 담낭관 폐쇄는 담낭 점막의 미란성 변화가 심해 병리조직 검사에서 명확하게 알 수 없으나 이번 환자의 급성 담낭염 발생 기전으로 추측하였다.

담낭 결핵의 임상양상은 대부분 모호하거나 비특이적이고 침범 정도 및 부위에 따라 다양하게 나타난다. 우상복부의 통증과 종괴가 가장 흔하며 그 밖에 식욕부진, 미열, 체중감소, 설사, 오심, 구토 및 황달을 보일 수 있다. 담낭 결핵은 담낭염이나 담낭 종괴와 유사한 임상양상을 가질 수 있고 담관 주위 림프절의 비후에 의하여 폐쇄성 황달이 나타날 수 있다. 또한 빈혈, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)의 상승과 투베르쿨린 검사(tuberculin test)에서 양성 반응이 흔히 나타난다.<sup>1,6,9,10</sup>

담낭 결핵의 진단을 위한 영상의학검사로 복부초음파 및 복부 전산화단층촬영이 있는데 담낭의 종괴 또는 종양으로 나타날 수 있다. 자기공명 담췌관조영술(MRCP) 및 내시경 역행 담췌관조영술(ERCP)도 담낭 결핵의 진단에 도움을 주며 담낭관의 폐쇄와 담낭 내 충만결손 등의 소견을 보일 수 있다.<sup>5,8,9</sup> 내시경 역행 담췌관조영술을 통해 얻은 담즙산으로 항산균 도말 검사 및 배양 검사를 시행할 수 있으나 검사의 양성률은 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 담낭 결핵은 임상양상 및 일반적인 검사만으로 진단하는 것이 어렵기 때문에 담낭절제술 후에 진단되는 경우가 많다. 최근에는 초음파 또는 복부 전산화단층촬영 유도하 경피적 세침흡인 생검이 담낭 결핵의 진단에 도움이 되며, 특히 담낭의 종괴가 있는 경우 악성종양과의 감별 진단에 유용하다.<sup>11</sup> 이번 증례는 복부 전산화단층촬영에서 미만성 담낭벽 비후와 간실질 주변으로 충혈성 변화를 동반한 담낭 종대가 있고 담낭 내부 및 담도에 기종이 있으나 담낭벽이나 주변 조직에는 기종이 없어 기종성 담낭염(emphysematous cholecystitis)으로 판단하지 않고 항생제 치료를 우선 시행하였다. 결핵에서 심한 담낭염의 발생은 결핵에 감염된 담낭 점막의 손상 부위로 가스 형성균(gas-forming bacteria) 등의 세균이 동반 감염되어 발생한 경우를 고려해 볼 수 있는데, 이번 증례의 배양 검사에서 동정된 세균은 없었다.

조직 검체에 대한 항산균 도말 및 결핵균 배양 검사의 민감도는 낮으며<sup>12</sup> Sajian 등<sup>13</sup>은 조직학 검체에 대한 각각의 민감도를 25.0% 및 24.5%로 보고하였다. 항산균 도말 및 결핵균

배양 검사의 단점을 보완한 TB-PCR은 검체 내에 소수의 균만 존재해도 진단이 가능하고 신속한 결과를 얻을 수 있어 조기진단에 유용하며 민감도와 특이도가 높다.<sup>12,14</sup> Chawla 등<sup>12</sup>은 조직학적으로 음성인 결핵균 검체에서 TB-PCR 양성인 경우, 육아종이 충분히 발달되기 전인 결핵 감염의 초기에 조직 검체에는 결핵균 DNA가 존재하여 TB-PCR로 결핵 감염의 확인이 가능하다고 보고하였다. García-Elorriaga 등<sup>15</sup>은 폐외 결핵(extrapulmonary tuberculosis)의 진단에 있어 nested-PCR이 두 번의 증폭(amplification)을 하기 때문에 민감도와 특이도가 높아 임상적 유용성이 있다고 하였다. 이번 증례는 절제된 담낭 체부(body)의 포르말린 고정 파라핀 포매(formalin-fixed paraffin-embedded) 조직 단편으로 시행한 병리조직 검사에서 육아종이 의심되는 부분이 있어 이 조직 단편으로 nested-PCR을 시행하였다. 병리조직 검사에서 뚜렷한 결절성 병변이나 충분히 발달된 건락성 괴사는 없었으나 TB-PCR (nested-PCR)에서 양성이 나와 담낭 결핵을 진단하였으며, 이는 결핵 감염 초기로 판단된다.

담낭 결핵의 치료는 담낭절제술과 항결핵 화학요법을 병행하는 것으로 알려져 있다.<sup>3,6</sup> 담낭 결핵은 폐외 결핵에 준해서 치료하고 이는 폐결핵과 치료원칙이 같다. 폐외 결핵은 수술 중재가 필요할 수 있고, 일반적으로 초기에 진단을 위한 검체를 얻기 위해서, 후기에는 합병증 관리를 위해서 시행한다. 담낭 결핵의 경우도 임상양상 및 일반적인 검사만으로 진단이 어려워 수술적 절제를 통한 검체로 진단이 되는 경우가 흔하다. 폐외 결핵의 일반적인 치료요법은 6개월 또는 9개월의 치료기간으로 2개월의 초기 집중치료기에 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 투여하고, 이후 4개월 또는 7개월의 후기 유지치료기에 isoniazid, rifampin을 투여한다. 폐외 결핵의 치료 경과에 대한 평가는 배양 등 세균학적인 검사결과보다 임상증상과 영상의학적 소견에 근거하여 판단해야 하는 어려움이 있다.<sup>16-18</sup> 담낭 결핵의 경우 다른 복강내 결핵감염이 동반된 경우가 있어 담낭절제술로 담낭이 제거된 후에도 항결핵 화학요법이 필요하고, 결핵의 재발을 예방하기 위해서도 항결핵 화학요법이 필요하다. 이전에 보고된 담낭 결핵(또는 담도 결핵) 증례에서 6개월 또는 9개월 동안 항결핵 화학요법을 하였는데, Hyun 등<sup>3</sup>은 담낭 결핵 환자에게 담낭절제술 후 항결핵제를 약 1년간 투여한 후 임상적 호전을 보였다고 보고하였다. 담낭 결핵 환자에서 담낭절제술을 하지 않은 경우에는 항결핵제를 투여하면서 복부 전산화단층촬영 등의 영상의학검사로 치료 효과를 확인할 수 있다. 이번 증례에서도 담낭절제술을 통해 담낭 결핵을 진단하였고 결핵의 재발을 예방하기 위해 항결핵 화학요법을 병행하였다. 환자는 치료 전에 호소하였던 우상복부 통증과 오심, 구토 등의 증상이 없고 혈액검사에서 이상소견이 없어 임상적으로 호전

되었다고 판단하였다.

담낭 결핵은 병리조직 검사로 건락성 괴사와 항산균(*Mycobacteria*)을 확인하여 최종적으로 진단할 수 있지만, 담낭염의 다른 원인이 뚜렷하지 않고 담낭 결핵이 의심되는 환자에서 병리조직 검사가 음성인 경우에는 TB-PCR이 진단에 도움이 된다. 따라서 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 고령, 당뇨병, 악성질환, 복부 수술력 등의 결핵 감염의 위험인자를 가진 환자에게 담낭염이 발생하였을 경우 담낭 결핵을 감별할 필요가 있으며 병리조직 검사로 결핵 감염이 확인되지 않을 경우에는 TB-PCR을 고려해야 하겠다.

## REFERENCES

1. Yu R, Liu Y. Gallbladder tuberculosis: case report. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1259-1261.
2. Hahn ST, Park SH, Shin WS, Kim CY, Shinn KS. Gallbladder tuberculosis with perforation and intrahepatic biloma. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:84-86.
3. Hyun JH, Song CW, Ryu HS, et al. A case of gallbladder tuberculosis. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:383-386.
4. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, Hilton S, Cho KC, Balthazar EJ. Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 1985;157:199-204.
5. Saluja SS, Ray S, Pal S, et al. Hepatobiliary and pancreatic tuberculosis: a two decade experience. *BMC Surg* 2007;7:10.
6. Abu-Zidan FM, Zayat I. Gallbladder tuberculosis (case report and review of the literature). *Hepatogastroenterology* 1999;46:2804-2806.
7. Bergdahl L, Boquist L. Tuberculosis of the gall-bladder. *Br J Surg* 1972;59:289-292.
8. Jain R, Sawhney S, Bhargava D, Berry M. Gallbladder tuberculosis: sonographic appearance. *J Clin Ultrasound* 1995;23:327-329.
9. Xu XF, Yu RS, Qiu LL, Shen J, Dong F, Chen Y. Gallbladder tuberculosis: CT findings with histopathologic correlation. *Korean J Radiol* 2011;12:196-202.
10. Rouas L, Mansouri F, Jahid A, et al. Gallbladder tuberculosis associated with cholelithiasis. *Rev Med Liege* 2003;58:757-760.
11. Ramia JM, Muffak K, Fernández A, Villar J, Garrote D, Ferron JA. Gallbladder tuberculosis: false-positive PET diagnosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:6559-6560.
12. Chawla K, Gupta S, Mukhopadhyay C, Rao PS, Bhat SS. PCR for *M. tuberculosis* in tissue samples. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:83-87.
13. Salian NV, Rish JA, Eisenach KD, Cave MD, Bates JH. Polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium tuberculosis* in histologic specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1150-1155.
14. Yun EY, Cho SH, Go SI, et al. Usefulness of real-time PCR to detect *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria. *Tuberc Respir Dis* 2010;69:250-255.
15. García-Elorriaga G, Gracida-Osorno C, Carrillo-Montes G, González-Bonilla C. Clinical usefulness of the nested polymerase chain reaction in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Salud Publica Mex* 2009;51:240-245.
16. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Chungbuk: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
17. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al; 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;167:603-662.
18. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.