

마우스 결핵 모델에서 Isoniazid를 제외한 표준치료의 예비 연구

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, ²연세대학교 의과대학 미생물학교실

심태선¹, 이은계², 최창민¹, 홍상범¹, 오연목¹, 임채만¹, 이상도¹, 고윤석¹, 김우성¹, 김동순¹, 조상래², 김원동¹

Standard Chemotherapy with Excluding Isoniazid in a Murine Model of Tuberculosis

Tae Sun Shim, M.D.¹, Eun Gae Lee, D.V.M.², Chang Min Choi, M.D.¹, Sang-Bum Hong, M.D.¹, Yeon-Mok Oh, M.D.¹, Chae-Man Lim, M.D.¹, Sang Do Lee, M.D.¹, Younsuck Koh, M.D.¹, Woo Sung Kim, M.D.¹, Dong Soon Kim, M.D.¹, Sang-Nae Cho, Ph.D.², Won Dong Kim, M.D.¹

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ²Department of Microbiology and the Brain Korea 21 Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Isoniazid (INH, H) is a key drug of the standard first-line regimen for the treatment of tuberculosis (TB), yet some reports have suggested that treatment efficacy was maintained even though INH was omitted from the treatment regimen.

Methods: One hundred forty C57BL/6 mice were infected with the H37Rv strain of *M. tuberculosis* with using a Glas-Col aerosol generation device, and this resulted in depositing about 100 bacilli in the lung. Four weeks after infection, anti-TB treatment was initiated with varying regimens for 4-8 weeks; Group 1: no treatment (control), Group 2 (4HREZ): 4 weeks of INH, rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E), Group 3: 1HREZ/3REZ, Group 4: 4REZ, Group 5: 4HREZ/4HRE, Group 6: 1HREZ/3REZ/4RE, and Group 7: 4REZ/4RE. The lungs and spleens were harvested at several time points until 28 weeks after infection, and the colony-forming unit (CFU) counts were determined.

Results: The CFU counts increased steadily after infection in the control group. In the 4-week treatment groups (Group 2-4), even though the culture was negative at treatment completion, the bacilli grew again at the 12-week and 20-week time points after completion of treatment. In the 8-week treatment groups (Groups 5-7), the bacilli did not grow in the lung at 4 weeks after treatment initiation and thereafter. In the spleens of Group 7 in which INH was omitted from the treatment regimen, the culture was negative at 4-weeks after treatment initiation and thereafter. However, in Groups 5 and 6 in which INH was taken continuously or intermittently, the bacilli grew in the spleen at some time points after completion of treatment.

Conclusion: The exclusion of INH from the standard first-line regimen did not affect the treatment outcome in a murine model of TB in the early stage of disease. Further studies using a murine model of chronic TB are necessary to clarify the role of INH in the standard first-line regimen for treating TB. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:177-182)

Key Words: Tuberculosis, Isoniazid, Mouse

서론

본 연구는 아산생명과학연구소의 연구비 지원(연구비 번호 06-221)에 의하여 이루어졌음.

Address for correspondence: Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3892, Fax: 82-2-3010-6968

E-mail: shims@amc.seoul.kr

Received: Jul. 14, 2008

Accepted: Jul. 31, 2008

전 세계적으로 isoniazid (INH, H), rifampicin (RMP, R), pyrazinamide (PZA, Z), ethambutol (EMB, E)의 4가지 약제의 2개월간 집중치료에 이은 HR (E)의 4개월 유지 치료가 초치료 결핵환자의 표준치료법이다¹. INH는 초기 균살해능(early bactericidal activity)이 항결핵약제 중 가장 강하여 치료초기에 활발하게 대사하는 많은 균을 신속하게 사멸시키는 역할을 하며 RMP와 PZA는 균 정균능

(sterilizing activity)이 우수하며, EMB는 초회 내성의 가능성을 고려하여 추가로 사용된다. 이 4제 병합 6개월 단기요법의 도입 이후 치료성공률 및 재발률이 급격하게 감소하였다. 그러나 4가지 약제를 장기간 사용함으로써 약제 부작용의 빈도가 높고 복용할 약제의 양이 많아 치료중단의 원인이 되기도 한다. 따라서 4제요법과 동등하거나 우수한 항결핵 효과를 유지하면서 치료약제의 숫자를 줄일 수 있다면 치료에 대한 순응도를 더 높일 수 있을 것으로 기대된다.

초회내성 중 가장 흔한 것이 INH 내성 또는 streptomycin (SM) 내성이며, 국내 초치료환자에서 INH 내성률은 약 10%를 차지하고 있다². 4제 병합요법의 장점 중 하나는 초회 INH 내성이 있더라도 감수성 약제가 3가지 더 있으므로 치료효과에 큰 영향을 미치지 않는다는 점이다. 12개의 British Medical Research Council의 임상실험 결과를 종합한 연구결과 INH 내성균에서의 치료 실패율이 2%로 낮아 초회 INH 내성여부는 4제 6개월 단기요법의 치료 결과에 아무런 영향을 미치지 못했다³. 생쥐를 대상으로 한 잠복결핵의 치료 연구결과를 보면 RMP/PZA 2개월 치료 또는 RMP 단독 3개월 치료가 INH/RMP/PZA 3개월 치료보다 훨씬 우수한 결과를 보였다⁴. 이는 RMP가 치료에서 중요한 역할을 하며, INH는 오히려 RMP/PZA의 효과를 감소시킬 가능성을 제시한다. Grosset 등⁵은 생쥐 동물실험에서 RMP/PZA를 투여했을 때보다 INH/RMP/PZA를 같이 투여했을 때 RMP의 혈중농도가 의미 있게 감소하여 INH가 RMP의 길항역할을 할 가능성을 제시하였다. 그러나 이 동물실험은 결핵균 감염 14일 후, 즉 체내에 결핵균이 충분히 많지 않은 상태에서 항결핵제가 처방되었으므로 활발히 증식하는 균수가 많을 때 초기균살해능을 가장 잘 나타내는 INH의 효과가 과소평가되었을 가능성이 있다. 객담 항산균 도말 양성인 환자를 대상으로 14일간 다양한 항결핵약제를 치료하면서 2일 간격으로 객담을 채취하여 균수를 측정한 결과 INH가 초기 2일간 균살해능이 제일 우수하였으며 이 효과는 다른 약제의 추가여부가 영향을 미치지 못했고, 2~14일 사이에서는 RMP와 SM의 효과가 제일 우수했다⁶. Nuermberger 등⁷의 생쥐 연구에서도 INH/RMP/PZA에 moxifloxacin을 추가하면 치료 효과가 약간 더 우수했지만 오히려 INH를 제외하고 RMP/PZA에 moxifloxacin을 추가하면 치료 효과가 훨씬 더 우수하였다. Rosenthal 등⁸의 생쥐 연구에서도 유지기에 INH가 포함된 치료법은 타 치료법에 비하여 정균능이 낮았으며, INH 대신 moxifloxacin을 추가한 경우에 정균

능이 훨씬 우수하였다.

이상의 결과를 종합하면 INH는 치료초기 수일간 급격하게 결핵균 수를 감소시키는 효과는 있지만 이후부터는 RMP의 역할이 제일 중요하고, INH는 오히려 RMP의 길항역할을 할 가능성이 있다. 이 추론들을 실제 환자치료에 적용한다면 INH는 치료초기 수 일간만 기존의 3제(RMP/PZA/EMB)와 병합하여 사용하고, 이후의 집중치료기에는 RMP/PZA/EMB를 사용하며, 이후 4개월간의 유지기에는 RMP/EMB를 사용하는 치료법을 고려할 수 있다. 이러한 치료는 INH 내성여부와 무관하게 사용할 수 있으며, INH 사용기간을 단축시키고 치료의 순응도를 높일 가능성이 있다. 본 연구에서는 이러한 가설을 확인하기 위하여 결핵균 저용량 흡입모델(low-dose aerosol model)을 이용한 생쥐실험을 수행하였다.

대상 및 방법

1. 결핵 감염

6~8주된 specific-pathogen-free C57BL/6 암컷 생쥐(Japan SLC, Inc., Shizuoka, Japan)를 이용하였다. 140 마리의 생쥐를 Glas-Col aerosol generation device (Glas-Col Inc., Terre Haute, IN, USA)를 이용하여 기존에 알려진 방법대로 H37Rv 균으로 감염시켰다⁹. 간단히 요약하면 1×10^6 cfu/5 ml PBS가 되도록 보관된 H37Rv 균주를 희석하여 분무기에 넣고 기계를 작동시켜서 결핵균이 폐쇄된 공간 내에 있는 생쥐에 분무되어 생쥐 한 마리당 약 100개의 결핵균에 감염되도록 하였다.

2. 항결핵치료

감염 4주 후부터 항결핵치료를 시작하였다(Figure 1). 사람에서 단기 6개월 치료에 사용되는 항결핵요법이 기존의 본 실험실 연구에서는 생쥐에서 2개월 치료와 비슷함을 확인한 바 있었다. 첫 실험에서는 4주 치료가 적절한지 확인하기 위하여 1군(대조군; 치료안함), 2군(4HREZ; 4주간 isoniazid [H], rifampicin [R], ethambutol [E], pyrazinamide [Z]치료), 3군(1HREZ/3REZ; 1주간 HREZ 치료 후 3주간 REZ치료), 4군(4REZ; 4주간 REZ 치료)으로 나누어 치료를 시행하였다. 치료 용량은 INH 25 mg/kg, RMP 20 mg/kg, EMB 150 mg/kg, PZA 1,000 mg/kg였다. 두 번째 실험에서는 8주 치료를 시행하였으며, 5군(4HREZ/4HRE; 4주간 HREZ 치료 후 4주간 HRE 치료), 6군(1HREZ/3REZ/4RE; 1주간 HREZ 치료 후 3주간 REZ 치료, 그리고 추가

Infection	(Week)	0	4	5	6	8	12	20	28
Treatment	(Week)		0	1	2	4	8	16	24
No. of Mice		4	4	16	16	16	28	28	28
Harvest Organ	Lung	O	O	O	O	O	O	O	O
	Spleen		O	O	O	O	O	O	O
Groups	1	No Tx							
	2	HREZ							
	3	HREZ-REZ							
	4	REZ							
	5	HREZ				HRE			
	6	HREZ-REZ				RE			
	7	REZ				RE			

Figure 1. Schedule of infection, treatment, and harvest of organs, Tx: Treatment; H: isoniazid; R: Rifampicin; E: Ethambutol; Z: Pyrazinamide.

로 4주간 RE 치료), 7군(4REZ/4RE; 4주간 REZ 치료 후 4주간 RE 치료)으로 나누어 항결핵치료를 시행하였다.

치료종료시의 결핵균 배양 여부로 치료성공 여부를 판단하였고, 치료종료 후의 추적 결핵균 배양 여부로 재발여부를 판정하였다(Figure 1).

3. 결핵균 수 측정

감염 직후 및 감염 후 4주(치료시작 직전) 시점에서 각각 4마리의 생쥐에서 폐를 적출하여 결핵균 수를 측정하였다(Figure 1). 이후 치료시작 1주(감염 후 5주), 2주(감염 후 6주), 4주(감염 후 8주), 8주(감염 후 12주), 16주(감염 후 20주), 24주(감염 후 28주) 시점에서 각각 4마리의 생쥐에서 폐와 비장을 적출하여 결핵균 수(colony forming unit, CFU)를 측정하였다.

조직에서 CFU 측정을 위하여 적절한 조직을 2 ml의 PBS가 들어있는 균일화(homogenization) 튜브에 넣고 전기분쇄기(homogenizer)를 이용하여 조직을 분쇄하였다. 분쇄된 조직 용액을 10배씩 순차적으로 희석한 후 Middlebrook 7H11 한천배지의 4등분된 공간에 50~100 μ l씩 각각 접종하였다. 균이 접종된 배지를 비닐 백에 넣어 37°C 배양기에서 약 3주간 배양 후 결핵균 집락 수를 측정하였다.

4. 통계

본 연구는 각 군에서 각각의 시점에 4마리씩의 생쥐에서 폐와 비장을 적출하였으므로 각 군간에 통계적 비교를 할 수 없었다. 다만 치료시작 후 1주, 2주, 4주, 8주, 16주,

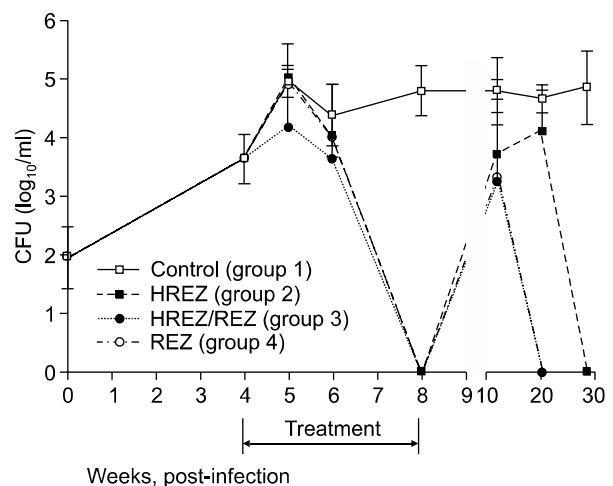


Figure 2. *M. tuberculosis* CFU counts in the lung after 4 weeks of treatment. CFU: colony forming unit; H: isoniazid; R: Rifampicin; E: Ethambutol; Z: Pyrazinamide.

24주에 걸쳐서 반복하여 CFU를 측정하여 그 경향을 분석하고자 한 예비연구였다. 본 연구는 아산생명과학연구소의 허가 하에 이루어졌다(06-221).

결 과

각 시점에서 절제한 조직에서 배양된 결핵균의 수는 Figure 2~4와 같다. 4주 치료한 군은 모두에서 치료종료 시점에 폐에서 균이 배양되지 않았으나 치료 종료 12주, 20주 시점에서 다시 균이 검출되어 적절한 치료기간이 아

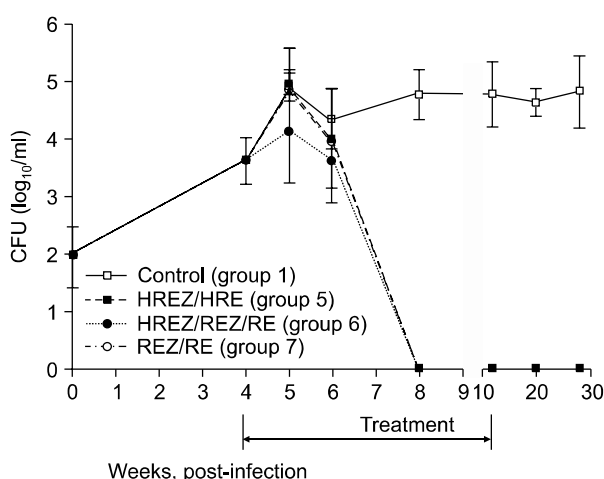


Figure 3. *M. tuberculosis* CFU counts in the lung after 8 weeks of treatment. CFU: colony forming unit; H: isoniazid; R: Rifampicin; E: Ethambutol; Z: Pyrazinamide.

를 알 수 있었고, 이를 바탕으로 하여 후속 실험에서는 8주 치료를 시행하였다.

8주 치료한 군에서 치료하지 않은 대조군은 지속적으로 군 수가 증가한 후에 감염 후 28주까지 안정된 상태의 군수를 유지하였으나 5, 6, 7군은 모두 치료시작 1주까지는 군수가 증가하였다가 2주 후부터 감소하여 치료시작 4주 시점에는 모두 군이 배양되지 않았고, 이후 8주 간의 치료를 종료하고 16주 간 경과 관찰할 때까지(감염 후 28주) 치료한 군 모두에서 군이 배양되지 않았다. 즉 전 치료기간 동안 INH를 사용한 5군, 첫 1주간만 INH를 사용한 6군, INH를 전혀 사용하지 않은 7군 모두 동일한 효과를 보였다. 비장에서는 감염 4주 후부터 군이 배양되어 치료하지 않은 1군에서는 감염 28주까지 지속적으로 군 수가 증가하였다. INH를 전혀 사용하지 않은 7군에서는 치료시작 4주 시점부터 군이 배양되지 않고 이후 감염 28주 시점까지 지속적으로 군이 배양되지 않았다. 반면에 INH를 지속적으로 사용하거나 일시적으로 사용한 5, 6군에서는 치료시작 4주 이후 시점에도 간헐적으로 군이 배양되었다.

고 찰

본 연구 결과 생쥐 결핵 모델의 치료에서 4제 표준병합 요법에서 INH를 제외해도 INH를 포함한 표준치료와 비교하여 치료효과 및 재발률에 차이가 없을 가능성을 제시하여 주었다.

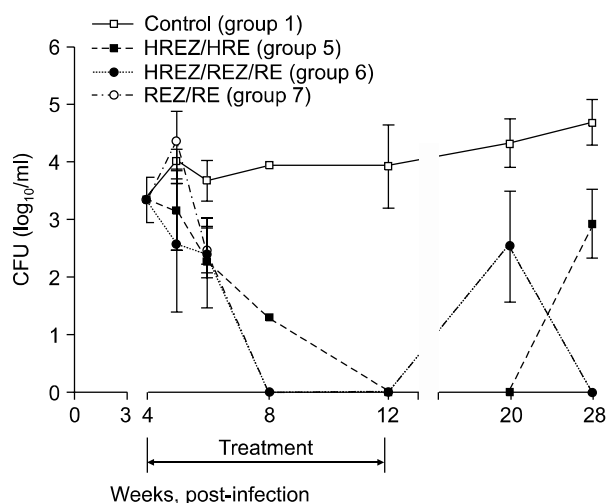


Figure 4. *M. tuberculosis* CFU counts in the spleen after 8 weeks of treatment. CFU: colony forming unit; H: isoniazid; R: Rifampicin; E: Ethambutol; Z: Pyrazinamide.

사람에서의 4제 표준치료는 처음 2개월간 HREZ를 병합하여 사용하고, 이후 4개월간 HR (E)를 사용하는 6개월 치료이다. 그러나 이 생쥐 실험에서는 표준치료로 2개월만 치료하면 치료되므로 2개월 간 치료하는 방법을 채택하였다. 따라서 집중치료기는 1주로 간주하여 집중치료기에만 INH를 사용하는 경우는 INH를 1주간만 사용하도록 하였다. 폐에서는 다양한 약제군 모두 치료 8주 이후에는 군이 전혀 배양되지 않았으며, 비장에서는 INH를 포함하지 않은 치료군은 이후 군이 전혀 배양되지 않았음에 비하여 INH를 전기간 사용하거나 집중치료기에만 사용한 경우에는 일부에서 군이 배양되어 INH를 제외한 치료가 오히려 항결핵효과가 더 우수할 가능성을 제시하였지만 대상 생쥐의 수가 적고 1회의 실험에 의한 자료이므로 이를 근거로 통계적 유의성을 확인할 수는 없었다.

본 연구는 감염시킨 후 4주부터 치료를 시작하였으므로 결핵 병변이 많이 진행하지 않은 시기의 모델로 볼 수 있다. INH의 경우 공동에서 활발히 자라는 많은 군이 있을 때 특히 우수한 세균살해능을 보이는 특성을 고려할 때 군의 수가 적은 본 모델에서는 INH의 효과가 과소평가되었을 가능성이 있다. 즉 감염 후 결핵이 상당히 진행된 시기에 투약을 시작하는 실험을 하였다면 군 수가 많은 시기이므로 치료약제에 INH의 포함여부가 큰 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 이러한 가설이 맞다면 경미한 결핵 병변에서는 치료 초기부터 INH를 제외한 치료로 충분하지만 상당히 진행된 결핵에서는 최소한 초기에는 INH

를 포함하는 것이 더 치료효과가 우세할 가능성을 제시하여 준다. 이러한 점을 확인하기 위해서는 본 연구에 추가하여 감염시킨 후 오래 경과된 후 치료를 시작하는 만성 결핵 모델에서도 다양한 약제조합의 치료효과를 비교하여야 할 것이다.

최근 새로운 항결핵제가 개발되면서 기존의 표준치료제를 대체하여 추가하여 치료기간을 단축하려는 시도가 진행되고 있다¹⁰. 본 실험결과를 적용한다면 INH를 제외하고 대신 새로운 약제의 추가를 고려해 볼 수 있으며 이는 동물실험 및 TBTC (TB Trial Consortium) 28과 같이 인간을 대상으로 한 연구에서도 이미 시행된 바 있다.

그러나 본 연구는 통계적 분석을 시행할 만한 충분한 숫자를 대상으로 시행하지 못했고 실험을 반복하지도 못해서 추후 같은 실험을 반복하여 재현성이 있는지를 확인할 필요가 있다. 또한 감염 후 오랜 시간이 지나 결핵균 수가 많이 증가된 모델에서 INH의 추가 혹은 제외가 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구도 필요하다. 만일 INH를 제외한 치료가 INH를 포함한 치료와 항결핵효과에 차이가 없음이 밝혀진다면 하더라도 INH를 제외한 RFP/PZA 요법이 간 독성을 증가시킨다는 보고들이 있어 이에 대한 추후 연구도 필요할 것이다¹¹⁻¹³. 그러나 국내에서 결핵감염 동물 실험실 설비가 충분하지 않은 현실에서 이와 같은 동물 모델을 이용한 결핵연구를 시도했다는 점에서 본 연구가 임상 연구자들에게 중요한 역할을 미칠 것으로 기대된다.

결론적으로, 본 연구에서는 군 수가 적은 초기 생쥐 결핵모델에서는 INH를 치료 초기에만 사용하거나 혹은 처음부터 INH를 제외하고 다른 표준치료제로만 치료하여도 INH를 포함한 표준치료와 비교하여 항결핵 치료효과에 차이가 없을 가능성을 제시하였다. 향후 만성 결핵 모델을 포함한 추후 연구가 필요하다.

요 약

연구배경: Isoniazid (INH, H)는 4제 표준 항결핵치료의 근간이 되는 중요한 약제이지만 INH를 제외하여도 치료효과에 차이가 없다는 일부 보고들이 있다. 본 연구는 초기 결핵 생쥐 모델을 이용하여 항결핵 표준병합치료에서 INH의 유용성을 평가하였다.

방 법: 140마리의 C57BL/6 생쥐를 Glas-Col 장비를 이용하여 약 100개의 H37Rv가 호흡기로 감염되도록 하였다. 감염 4주 후부터 다양한 약제의 조합으로 4~8주간 치료를 시행한 후 감염 후 28주까지 주기적으로 각각 4마리에

서 폐와 비장을 적출하여 결핵균 수를 측정하였다. 1군은 약물치료를 시행하지 않은 대조군이었으며, 2군은 INH, rifampicin (RMP, R), ethambutol (EMB, E), pyrazinamide (PZA, Z)로 4주 치료하였고(4HREZ), 3군은 1HREZ/3REZ, 4군은 4REZ, 5군은 4HREZ/4HRE, 6군은 1HREZ/3REZ/4RE, 7군은 4REZ/4RE이었다.

결 과: 4주 치료한 군(2~4군)은 치료종료 시점에 폐에서 균이 배양되지 않았으나 치료 종료 12주, 20주 시점에서 다시 균이 검출되었다. 8주 치료한 군(5~7군)은 모두 치료시작 1주까지는 균수가 증가하였다가 2주 후부터 감소하여 치료시작 4주 시점에는 모두 균이 배양되지 않았다. 이후 8주간의 치료를 종료하고 종료 후 16주간 경과 관찰할 때까지(감염 후 28주) 모두에서 균이 배양되지 않았다. 비장에서는 감염 4주 후부터 균이 배양되었다. INH를 전혀 사용하지 않은 7군에서는 치료시작 4주 시점부터 균이 배양되지 않고 이후 감염 28주 시점까지 지속적으로 균이 배양되지 않았다. 반면에 INH를 지속적으로 사용하거나 일시적으로 사용한 5, 6군에서는 치료시작 4주 이후 시점에도 간헐적으로 균이 배양되었다.

결 론: 초기 결핵 생쥐 모델에서 INH의 제외는 표준요법의 치료효과에 영향을 미치지 않았다. 향후 만성 결핵 생쥐 모델을 이용한 추후 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52:1-77.
2. Bai GH. Anti-tuberculosis drug resistance in Korea. Commun Dis Month Rep 2005;16:101-7.
3. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986;133: 423-30.
4. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. Am Rev Respir Dis 1989;140: 1189-93.
5. Grosset J, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ji B. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:548-51.
6. Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first

- 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1348-54.
7. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:421-6.
8. Rosenthal IM, Williams K, Tyagi S, Vernon AA, Peloquin CA, Bishai WR, et al. Weekly moxifloxacin and rifampentine is more active than the denver regimen in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1457-62.
9. Roberts AD, Cooper AM, Beslisle JT, Turner J, Gonzalez-Juarrero M, Orme IM. Murine model of tuberculosis. In: Kaufmann SHE, Kabelitz D, editors. *Methods in microbiology*, Vol. 32. New York: Elsevier Sciences; 2002. p. 433.
10. Nuermberger E, Rosenthal I, Tyagi S, Williams KN, Almeida D, Peloquin CA, et al. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2621-5.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection--New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:289-91.
12. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:998-9.