

## 제주시 중고등학생의 잠복결핵감염 진단을 위한 체외 인터페론감마검사의 유용성

<sup>1</sup>제주대학교 의과대학 예방의학교실, <sup>2</sup>제주보건소

배종면<sup>1</sup>, 김은희<sup>1</sup>, 왕옥보<sup>2</sup>

### An Usefulness of *In Vitro* Interferon Gamma Assay for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Middle- and High-School Students in Jeju-Shi, Korea

Jong-Myon Bae, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Eun Hee Kim, M.S.<sup>1</sup>, Ok Bo Wang, M.P.H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, <sup>2</sup>Jeju Public Health Center, Jeju Special Self-Governing Province, Jeju, Korea

**Background:** The tuberculin skin test (TST) has limitations in diagnosing a latent tuberculosis infection (LTBI). The interferon-gamma release assay (IGRA) was introduced to middle- and high-school students since 2009 by the Korea Centers for Disease Control and Prevention. The aim was to evaluate the utility of IGRA in diagnosing LTBI in middle- and high-school students.

**Methods:** From August 2007 to July 2009, among suspected LTBI students showing TST induration with a 10 mm diameter and over with a normal chest x-ray in school students of Jeju city, 341 students underwent a QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-IT) test to confirm LTBI.

**Results:** From 348 students showing a positive TST, a QFT-IT test was carried out on 341 students. The positive QFT-IT rate was 52.8% (=180/341). The positive QFT-IT rate was higher in high-school boys with a 15~19 mm diameter of induration in TST.

**Conclusion:** With the introduction of IGRA for diagnosing LTBI in middle- and high-school students, approximately 47% of students who show a TST induration with a 10 mm diameter and over can avoid taking unnecessary preventive chemotherapy. These results suggest that IGRA is useful for diagnosing and controlling LTBI in Korean students.

**Key Words:** Interferon-gamma Release Assay; Latent Tuberculosis; Student Health Services; Tuberculin skin test; Disease Outbreaks

## 서 론

2007년도 한국의 폐결핵 발생률은 인구 십만 명당 90명으로 OECD 가입 30개 국가 중 수위를 차지하고 있다<sup>1</sup>. 연

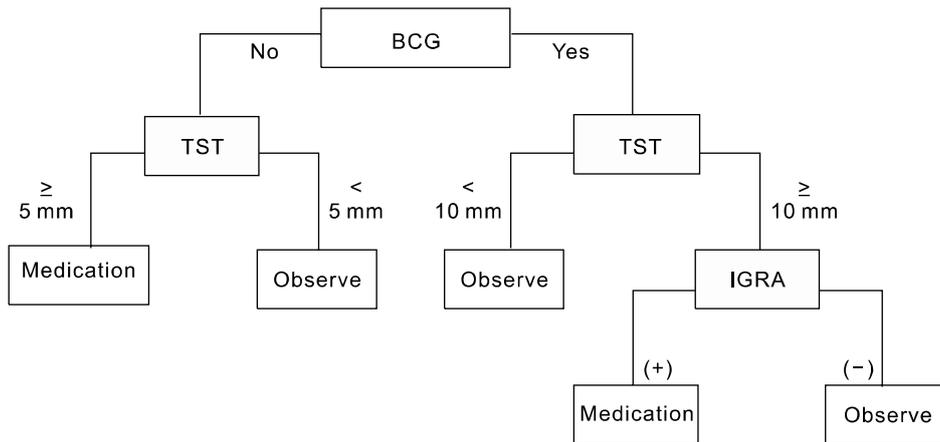
령별로 볼 때 10~19세 청소년의 신환자 신고율은 2004년도 십만 명당 33.8, 2005년도 34.5, 2006년도 38.3, 2007년도 39.3으로 증가하는 추세를 보여주었다<sup>2</sup>. 중고등학생인 결핵 신환자는 그동안 매일 시간을 같이 보내는 사람, 특히 동급생에게 결핵균을 전파할 수 있다는 점에서, 동급생의 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)을 조기에 진단하는 것은 결핵관리에서 중요한 의미를 갖는다<sup>3</sup>.

질병관리본부는 결핵관리지침을 통해, 무증상의 동급생을 LTBI 의심자로 간주하고, 지역 보건소가 주축이 되어 이들에게 LTBI에 대한 검사를 시행토록 하고 있다<sup>2</sup>.

Address for correspondence: **Jong-Myon Bae, M.D., Ph.D.**  
Department of Preventive Medicine, Jeju National University  
School of Medicine, 1, Ara 1-dong, Jeju 690-756, Korea  
Phone: 82-64-755-5567, Fax: 82-64-725-2593  
E-mail: jmbae@jejunu.ac.kr

Received: Jan, 25, 2010

Accepted: Feb, 17, 2010



**Figure 1.** The guideline for diagnosis of latent tuberculosis infection in school students, Korea. BCG: bacilli Calmette-Guerin vaccine; TST: tuberculin skin test; IGRA: Interferon gamma release assay) [cited from Reference 2].

2008년도 결핵관리지침에서는 접촉자에 대하여 흉부 X-선 촬영검사(chest X-ray, CXR)와 함께 결핵피부반응검사(tuberculin skin test, TST)를 시행하여 10 mm 이상의 경결을 보인 대상자를 LTBI로 진단하고 예방화학요법을 시작하여 왔다. 그러나 2009년도 지침에서는 CXR와 함께 TST를 시행하여 10 mm 이상의 경결을 보인 대상자에게 그 다음으로 실험실 인터페론감마검사(interferon-gamma release assay, IGRA)를 시행하며, 그 결과 양성일 경우에 LTBI 감염자로 판정하고 예방화학치료를 시작토록 변경되었다(Figure 1).

이처럼 2009년도 결핵관리지침에서 처음 도입된 IGRA 검사는 LTBI 진단에서 TST 검사의 여러 한계를 극복하기 위해 개발된 것이다<sup>4,9</sup>. 그동안 bacilli Calmette-Guerin vaccine (BCG) 접종이 한국 소아의 기본 예방접종 항목이란 점에서 TST 검사의 위양성이 많았던 상황에서<sup>10,11</sup>, Menzies 등<sup>12</sup>이 수행한 메타분석에서는 IGRA가 TST에 비해 특이도가 높으면서 BCG 접종에 영향을 받지 않는 것으로 나왔다. 특히 IGRA는 결핵균 노출과 상관성이 높아서<sup>4</sup>, BCG 접종을 시행한 대상자에서의 LTBI 진단에 유익한 것으로 알려지고 있다<sup>13,14</sup>.

따라서 IGRA가 도입되면 그동안 TST 위양성으로 예방화학치료를 불필요하게 받게 될 대상자를 줄일 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 즉, TST 검사 양성자로 예방화학치료 적용이 될 대상자에서, IGRA 검사를 수행할 경우 얼마만큼 줄일 수 있는가를 알아내는 것이 본 연구의 목적이다.

### 대상 및 방법

제주특별자치도 제주시 보건소는 지역사회 의산지원과 행정협조속에 2007년 8월 이후부터 중고등학교 결핵관리에서 접촉자 조사로 IGRA 검사를 시행하여 운영해 오고 있다. 본 연구대상 자료원(source population)은 2007년 8월부터 2009년 7월까지 질병관리본부 결핵관리지침에 따라 제주시 소재 중고등학생에서 LTBI 진단을 위해 수행한 역학조사 대상자이다. 즉, 질병관리본부의 결핵관리지침 중 잠복결핵감염 진단 흐름도에 따라 활동성결핵환자와 밀접 접촉자인 같은 반 학생을 대상으로 설문조사, CXR 촬영과 함께 TST 검사를 수행하였으며, CXR 촬영에서 정상 소견을 보였으나 48~72시간 후 경결 크기가 10 mm 이상으로 나온 학생에 한하여 IGRA 검사를 수행하였다.

IGRA 검사는 혈액이나 조직속의 자극받은 T 세포가 만들어 내는 인터페론 감마를 측정하는 것으로<sup>4,9,15-17</sup>, 상용 검사로는 1980년 호주에서 개발된 QuantiFERON-TB와 1990년 영국에서 개발된 TSPOT.TB test가 있다<sup>9,14</sup>. 이 중 QuantiFERON-TB는 미국, 일본 식약청의 승인을 받은 가운데<sup>15</sup>, 본 연구에서도 cellestis 회사가 제공하는 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-IT) 검사법(Cellestis, Melbourne, Australia)을 이용하기 위해 대상자의 동의 하에 전혈 3 mL를 채혈하였다. 검사 결과 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6)과 culture filtrate protein 10 (CFP-10)이 0.35 IU/mL 이상이 될 때 양성으로 판정하며<sup>16,18</sup>, 이를 위해 QuantiFERON-TB Gold In-Tube Analysis Software를 적용하였다.

Table 1. Proportional rate of positive tuberculin skin test (TST) and *in vitro* interferon-gamma assay (QFT-IT) in subjects by events of outbreaks

Events of outbreaks	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	Total
Potential LTBI cases (a)	63	288	40	318	98	380	40	40	414	708	40	38	2,467
No. of TST positive (b)	34	28	4	56	11	33	4	5	62	108	2	1	348
% of TST positive (=b/a)	54.0	9.7	10.0	17.6	11.2	8.7	10.0	12.5	15.0	15.3	5.0	2.6	14.1
No. of QFT-IT test (d)	33	28	4	54	11	33	4	5	62	104	2	1	341
No. of QFT-IT positive (e)	30	11	4	42	9	22	4	1	13	43	0	1	180
% of QFT-IT positive (f=e/d)	90.9	39.3	100	77.8	81.8	66.7	100	20.0	21.0	41.3	0	100	52.8
95% CI of (f)	75.7, 98.1	21.5, 59.4		64.4, 87.9	48.2, 97.7	48.2, 82.0		0.5, 71.6	11.7, 33.2	31.8, 51.4			47.3, 58.2

LTBI: latent tuberculosis infection; CI: confidence interval.

QFT-IT 검사결과에 미치는 변수들을 분석하기 위하여 설문조사로 수집한 변수 중 연령, 성별, 가족 내 결핵력, BCG 접종 반응 여부, TST 경결 크기(mm)의 분포를 chi-square 방법으로 살펴보았다. 검사 양성률의 95% 신뢰구간은 이항분포에 따라 산출하였고 중복성 여부에 따라 통계적 유의성을 평가하였다. 단변수 분석에서 유의하게 나온 변수들은 범위를 재분류한 다음 로지스틱회귀법을 적용하여 다변량분석을 시행하였다.

## 결 과

2007년 8월부터 2009년 7월 현재 결핵관리지침에 따라 중고등학생 잠복결핵감염을 진단하기 위한 역학조사를 총 12번 수행하였으며, 총 대상자 2,467명 중 TST 검사에서 10 mm 이상의 경결을 보여 양성 반응을 한 대상자는 348명(14.1%)이었다. 이 중 QFT-IT 검사 시행을 거부한 7명을 제외하고 나머지 동의한 341명의 학생에 대하여 QFT-IT검사를 수행한 결과, 양성 판정자는 180명(52.8%)으로 나왔다(Table 1). 보건 당국은 이들 양성자에게 예방 화학치료를 시작하였다. 나머지 47.2%에 해당하는 음성자 161명은 예방화학치료를 하지 않고 관찰하였다.

Table 1에서 총 12번 수행한 역학조사 건별로 TST 양성률, QFT-IT 양성률의 차이를 보이고 있는데, Table 2처럼 조사를 중복하여 수행하게 된 세 고등학교를 따로 뽑아 보았을 때, TST 양성률과 QFT-IT 양성률에서 학교별로 차이를 여전히 보였다.

QFT-IT 검사 유무와 관련한 변수의 분포를 살펴보았을 때 중학생보다는 고등학생에서, 여학생보다는 남학생에서, TST 반응 경결 크기에 따라 QFT-IT 양성률이 높은

Table 2. The proportional rate of positive tuberculin skin test (TST) and *in vitro* interferon-gamma assay (QFT-IT) in subjects in 3 high schools

High schools	A	B	C
Events of outbreaks	1st/10th	6th/8th	3rd/12th
Potential LTBI cases (a)	771	420	78
No. of TST positive (b)	112	38	5
% of TST positive (=b/a)	14.5	9.0	6.4
No. of QFT-IT test (d)	111	38	5
No. of QFT-IT positive (e)	73	23	5
% of QFT-IT positive (f=e/d)	65.8	60.5	100
95% CI of (f)	56.1, 74.5	43.4, 75.9	-

LTBI: latent tuberculosis infection; CI: confidence interval.

것으로 나왔다(Table 3). 특히 크기가 15 mm 이상일 경우 양성률은 73.3% (=96/131)이었다. 이에, 연령, 성별, 경결 크기를 모두 보정해 보았다. 그 결과 TST 양성반응자에서 남자 고등학생이면서, 경결크기가 15~19 mm 범위를 보일 때 QFT-IT 검사 양성일 가능성이 높은 것으로 나왔다(Table 4).

## 고 찰

전 세계 인구의 1/3이 결핵균에 노출된 적이 있는 LTBI라고 간주하고 있으며<sup>4,19</sup>, 이 중 10%에서 활성화 된다<sup>20</sup>.

TST는 1910년 결핵감염 진단을 위해 사용되기 시작한 이후<sup>15</sup>, 그동안 결핵 진단과 유병 조사에 활용하고 있다<sup>21</sup>. TST에 사용하는 purified-protein derivative (PPD)는 BCG 이외에도 비결핵항산균(non tuberculosis mycobacteria, NTM)에서 가지고 있는 200여 가지 항원을 활용하기 때문에, TST 특이도가 낮을 뿐만 아니라 LTBI를 구별하는 데 제한을 가지고 있다<sup>14,22,23</sup>. 특히 BCG 백신 접종에 의한 위양성, 반복검사에 의한 증폭효과, 결과 해석의 어려움 등 많은 한계들<sup>4,5,9,24,25</sup>로 인해 결핵관리에 어려움이 많았다<sup>6</sup>.

LTBI 진단에서 TST 검사의 여러 한계를 극복하기 위해

Table 3. Characteristics of subjects (n=341) in positive tuberculin skin test (TST) by results of *in vitro* interferon-gamma assay (QFT-IT)

		QFT-IT, No. (%)		p-value*
		Negative (n=161)	Positive (n=180)	
Age	15	2 (1.2)	7 (3.9)	0.027
	16	29 (18.0)	50 (27.8)	
	17	103 (64.0)	89 (49.4)	
	18	27 (16.8)	34 (18.9)	
Sex	Girl	35 (21.7)	67 (37.2)	0.002
	Boy	126 (78.3)	113 (62.8)	
Family history of PTB	No	158 (98.1)	176 (97.8)	0.816
	Yes	3 (1.9)	4 (2.2)	
BCG scar	No	8 (5.0)	14 (7.8)	0.292
	Yes	153 (95.0)	166 (92.2)	
Size of induration, mm	10~14	126 (78.3)	84 (46.7)	<0.001
	15~	35 (21.3)	96 (53.3)	

PTB: pulmonary tuberculosis infection; BCG: bacilli Chalmette-Guerin vaccine.

\*p-value by chi-square test.

개발된 IGRA 검사와 TST 검사 간의 일치도 연구에서 60~80%로 제시하고 있다<sup>9,26</sup>. 이 수준은 불일치가 많다는 것으로 해석할 수 있으며, BCG 접종이 큰 교란 변수로 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>14</sup>. 또한 인터페론 수치는 최근의 결핵균 노출을 의미하는 반면 TST 양성은 이전의 노출을 의미한다고 주장하고 있는 바<sup>27</sup> 이 주장이 맞다면 불일치 현상을 일부 해석해 낼 수 있겠다. 그리고 IGRA 수치와 TST 경결 크기 간의 상관성은 통계적으로 차이가 없다고 보고하고 있다<sup>13</sup>.

본 연구에 사용한 QFT-IT는 LTBI 진단에 있어 TST 검사보다 민감도가 높으면서 위양성이 적고, 대상자를 한번 방문으로 해결할 수 있다는 장점이 있다<sup>6,28,29</sup>. 이에, 미국은 결핵진단을 위해 TST 검사 대신으로 사용할 수 있다고 밝히고 있으며<sup>30</sup>, 캐나다, 영국을 포함한 유럽 일부에서도 IGRA 사용을 승인하였다<sup>15,31</sup>.

결핵 유병률이 높고 BCG 접종을 하고 있는 인도의 보건의로 종사자들을 대상으로 TST 검사에서 10 mm 이상을 양성으로 할 때, IGRA 양성은 226명(75.8%), 음성은 72명(24.2%)으로 보고하였다<sup>8</sup>. 이를 본 연구 결과와 비교해 볼 때, 우리 자료에서 음성이 더 많이 나왔다. 이 점은 우리학생들에게 적용할 때 비용 경제적 측면에서 우리 학생들에게 더 유리하다고 해석해 볼 수 있겠다. 이렇게 인도 연구결과와 차이를 보이는 것은 결핵 유병률이 다르고, 대상자 연령이 달라서 생긴 것으로 해석할 수 있겠다<sup>8,29</sup>. 특히 연령증가에 따른 QFT-IT 양성률 관련성은 결핵균 폭로 기회가 누적된 것이 반영된 것으로 보고 있다<sup>4,8,32-34</sup>.

한편 본 연구 대상들은 같은 지역에서 유사한 연령대이므로, 그 유병률이 비슷하여 QFT-IT 양성률이 역학조사 시점별로 차이가 없어야 할 것이다. 그러나 Table 1처럼 역학조사 건별로 TST 양성률과 QFT-IT 양성률에 차이를 보였으며, 학교별로 묶어 보았지만 여전히 차이가 있었다.

Table 4. Adjusted odds ratios (aOR) in results of *in vitro* interferon-gamma assay (QFT-IT) for age, sex and size of induration

		QFT-IT, No. (%)		aOR	95% CI
		Negative (n=161)	Positive (n=180)		
School	Middle	31 (19.3)	57 (31.7)	1.0	1.34, 3.94
	High	130 (80.7)	123 (68.3)	2.29	
Sex	Girl	35 (21.7)	67 (37.2)	1.0	1.30, 3.61
	Boy	126 (78.3)	113 (62.8)	2.17	
Induration size, mm	<15, 19<	133 (82.6)	101 (56.1)	1.0	2.17, 5.88
	15-19	28 (17.4)	79 (43.9)	3.57	

CI: confidence interval.

이런 사실은 동일 지역이라고 해도 역학조사를 하게 된 상황변수들, 즉 index case 발견 경로 등에 좌우되는 것으로 해석할 수 있다. 본 연구에서는 index case의 도말 양성 정도, 증상 시작 후 조사 시작 시점까지의 기간의 차이 등의 분석을 할 수 있도록 진행되지 못함에 따라 상황변수들을 추가로 분석하지 못하는 한계를 가지고 있다. 향후 잠복감염의 QFT-IT 검사의 타당성 조사에 이상의 내용을 반영한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

IGRA가 잠복결핵진단에서 높은 민감도와 특이도를 가진 것으로 보고하고 있는 가운데<sup>32,35,36</sup>, 사전에 시행한 TST 검사가 interferon-gamma 수치에 영향을 주어 IGRA 검사에 영향을 준다는 주장이 제기되었다<sup>37,38</sup>. 본 대상자들은 TST 검사 후 48~72시간을 지난 뒤 경결크기를 측정한 다음 IGRA 검사를 수행하였기 때문에, 본 연구결과의 해석은 QFT-IT 결과에 TST 검사가 영향을 준 것을 감안해야 할 것이다. 그러나 세포면역체계상 기억은 수 주의 시간이 필요하다는 점에서 TST 검사의 증폭효과에 대하여는 현재 논란 중에 있다<sup>4,37,39</sup>. 또한 결핵 유행률, AIDS 등 면역저하 여부, 인종 등에 따라 IGRA 검사결과에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>29,40</sup>. 이런 가운데 TST 경결 크기가 20 mm 이상인 경우 보다 15~19 mm인 경우에 QFT-IT 양성률이 유의하게 높게 나온 점은 본 연구를 통해 새롭게 도출된 결과이다. 본 연구내용만으로는 새로운 해석을 할 수 없는 한계가 있으며, 향후 이에 대한 가설 제시와 규명 연구가 필요할 것으로 본다. 또한 본 연구에서는 빠져 있지만 TST 검사 음성인 학생에서 QFT-IT 검사를 수행하여서 TST 검사의 위음성이 얼마인가를 알아내는 것도 시급히 연구될 주제이다.

본 연구 결과에 따르면, 2008년도 관리지침에 따른 예방화학치료 적용이 될 대상자 341명에서, QFT-IT를 수행할 경우 180명(52.8%)만이 예방화학치료를 받게 되며, 나머지 161명(47.2%)은 추후 관찰 대상으로 재분류되었다. 따라서 QFT-IT를 수행하여 예방화학치료 대상자를 47.2% 줄일 수 있는 것으로 나왔다. 그러나 QFT-IT의 한계가 제기되고 있는 상황에서, 본 연구의 음성자 뿐만 아니라 양성자에 있어 추가적인 추적 연구가 필요하다. 또한 TST 검사에 비하여 IGRA 검사 비용이 높다는 점에서 경제성 분석도 필요하다<sup>7</sup>. 즉, 2009년 결핵관리지침 개정 에 맞추어, 추적 연구 전략을 세워서 정책 수립에 필요한 다양한 근거를 만들어야 할 것이다.

## 감사의 글

We thank Young-Shin Song in Jeju Public Health Center for assistance in data collection, and technologists in Korean Institute of Tuberculosis for testing QuantiFERON-TB Gold In-Tube.

## 참 고 문 헌

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Global report 2009 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2010 Feb 15]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html).
2. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Tuberculosis [Internet]. Seoul: Korea Centers for Diseases Control and Prevention; 2010 [cited 2010 Feb 15]. Available from: <http://tbfree.cdc.go.kr>.
3. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:101-8.
4. Swindells JE, Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar I. Role of interferon-gamma release assays in healthcare workers. *J Hosp Infect* 2009;73:101-8.
5. Lee JY, Shim TS. Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection using ex-vivo interferon-gamma assay. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:497-509.
6. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:413-22.
7. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007;20:540-7.
8. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005;293:2746-55.
9. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
10. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346:1339-45.
11. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and

- new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
12. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
  13. Shalabi NM, Houssen ME. Discrepancy between the tuberculin skin test and the levels of serum interferon-gamma in the diagnosis of tubercular infection in contacts. *Clin Biochem* 2009;42:1596-601.
  14. Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:446-53.
  15. Tsara V, Serasli E, Christaki P. Problems in diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Hippokratia* 2009;13:20-2.
  16. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
  17. Lalvani A. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax* 2003;58:916-8.
  18. Cellestis. QuantiFERON technology [Internet]. Valencia: Cellestis Inc.; 2010 [cited 2010 Feb 15]. Available from: <http://www.cellestis.com>.
  19. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86.
  20. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;20:1-63.
  21. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
  22. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guerin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. *Chest* 2007;131:1806-10.
  23. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
  24. Eum SY, Lee YJ, Kwak HK, Min JH, Hwang SH, Via LE, et al. Evaluation of the diagnostic utility of a whole-blood interferon-gamma assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated individuals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:181-6.
  25. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001;167:5217-25.
  26. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
  27. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
  28. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202.
  29. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
  30. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:49-55.
  31. Canadian Tuberculosis Committee. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection: an Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2007;33:1-18.
  32. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
  33. Nienhaus A, Schablon A, Bacle CL, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:295-300.
  34. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:442-8.
  35. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.

36. Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Infect Control* 2003;31:347-53.
  37. Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* 2008;133:1415-20.
  38. Hotta K, Ogura T, Nishii K, Kodani T, Onishi M, Shimizu Y, et al. Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. *PLoS One* 2007;2:e803.
  39. Lee JY, Choi HJ, Cho SN, Park IN, Oh YM, Lee SD, et al. Effect of tuberculin skin test on ex-vivo interferon-gamma assay for latent tuberculosis infection. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:406-12.
  40. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Roversi P, Deeks J, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:288-95.
-