

항결핵항체 검사와 인터페론감마 분비능 측정법을 조합한 결핵 진단 방법의 임상적 유용성

Clinical Usefulness of Combined Anti-tuberculosis Antibody Test and Interferon- γ Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis

김미혜 · 서관용 · 원동일

Mi Hye Kim, Kwan Yong Seo, Dong Il Won

경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: For the diagnosis of tuberculosis (TB), a variety of tests based on the patients' immune response has been introduced. We evaluated the clinical usefulness of combined anti-tuberculosis antibody (anti-TB Ab) test and Interferon- γ release assay (IGRA), evaluating humoral and cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis*, respectively.

Methods: Among patients tested for IGRA, 78 patients diagnosed as TB and treated with anti-TB drug and 80 non-TB patients were included in this study. We used QuantiFERON-TB GOLD (QFT, Cellestis limited, Australia) for IGRA and an immunochromatographic assay, Easy Test TB (ASAN PHARM, Korea), for anti-TB Ab test.

Results: The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of Easy Test TB were 23.1%, 98.8%, 94.7% and 56.8%, respectively. QFT had a significantly higher sensitivity than Easy Test TB (67.9% vs. 23.1%; $P < 0.05$). The agreement between the two assays was poor (69.6%, $k = 0.190$). Of the 18 cases with positive Easy Test TB, six (33%) showed negative QFT results. The combination of Easy Test TB and QFT had a significantly higher sensitivity than single QFT (75.6%, vs. 67.9%; $P = 0.031$).

Conclusions: The combination of Easy Test TB and QFT could be used to aid in a rapid diagnosis and early treatment of TB.

Key Words: Anti-tuberculosis antibody, Interferon- γ release assay, Immunochromatographic assay, Easy Test TB, QuantiFERON-TB GOLD

서론

결핵은 전 세계 인구 3명당 1명꼴로 감염될 정도로 흔한 감염 질환이며 후천성면역결핍증과 함께 단일 감염 질환으로 인한 사망률의 주요 원인으로 알려져 있다[1]. 지금까지 지속적인 결핵 관리를 통해 결핵의 발생률, 유병률과 사망률은 서서히 감소하는 추세

이지만, 2008년 전세계적으로 새로 보고된 결핵환자가 940만 명으로, 1990년 이후로 절대적인 환자수는 증가하여 그 위험성은 오히려 더욱 증가한다고 할 수 있다. HIV의 동시감염과 다제내성결핵의 출현은 결핵 관리의 새로운 문제점으로 대두되고 있다[2].

결핵의 진단은 아직까지도 임상 검체의 항산균 염색법과 배양법에 의존하고 있다[3]. 최근 액체 배지를 사용한 배양법으로 배양기간을 단축하고 정확성을 높일 수 있게 되었으나 고가의 장비와 유지비용으로 널리 이용되기에는 어려운 실정이다[4]. 분자생물학적 검사 중 real time PCR 방법은 낮은 위양성률과 높은 민감도와 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다[5].

또 다른 방법으로 환자의 면역학적 반응에 기초한 진단 방법들이 다양하게 소개되어 왔는데, 이는 체액면역 반응을 기초로 하여 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*) 특이 항원에 대한 항체(항결핵항체, anti-tuberculosis antibody)를 검출하는 방법으로 효소면역측정법이나 면역크로마토그래피법으로 검사한다[6, 7]. 효소면역측정법은 많은 양의 혈청을 동시에 검사가 가능하고 자동화 장비가 개발되어 있지만 검사 방법이 복잡하고 비특이 IgG 반응이

Corresponding author: Dong Il Won

Department of Laboratory Medicine, Kyungpook National University Hospital,

200 Dongdeong-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel : +82-53-420-5291, Fax : +82-53-426-3367

E-mail : wondi@knu.ac.kr

Received: June 28, 2010

Revision received: September 29, 2010

Accepted: October 13, 2010

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© 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.

문제가 된다. 면역크로마토그래피법은 특별한 장비가 필요없이 누구나 쉽게 시행하고 판독할 수 있고 10-15분 이내로 검사시간이 짧으며 재현성이 높지만 낮은 민감도를 보인다[8, 9]. 최근 잠복 결핵과 활동성 결핵 진단을 위해 결핵균 특이항원 자극 인터페론감마 분비능 측정법(Interferon- γ release assay, IGRA)인 QuantiFERON-TB GOLD (QFT, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australia) 검사가 소개되었는데, 이는 세포성 면역 반응을 기초로 하고 있으며 투베르쿨린 피부 반응 검사를 대신하는 중요한 검사로 주목받고 있다[10,11]. 그러나 이러한 면역학적 검사법들은 다양한 민감도와 특이도를 보이고 아직까지 논란의 여지가 있어 주로 전통적 검사에 보조적으로 사용되고 있다[8, 9].

면역학적 반응에 기초한 결핵 진단 방법으로서 체액면역과 세포매개면역을 모두 고려한 방법에 대한 연구는 현재까지 드문 것으로 보인다. 이에 저자들은 결핵 환자의 말초혈액에서 체액면역에 대한 검사로서 항결핵항체를 검출하는 Easy Test TB (ASAN PHARM, Seoul, Korea) 검사와 세포매개 면역에 대한 검사로서 QFT를 함께 시행하고, 두 결과를 조합하여 결핵에 대한 임상적 유용성을 알아 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 결핵 환자군과 비결핵 환자군, 두 군을 대상으로 하였다(Table 1). 결핵 환자군은 2008년 12월부터 2009년 6월까지 경북대학교병원을 내원하여 QFT를 시행한 환자 중에서 결핵으로 최종 진단받고 항결핵제 치료를 시작한 78명이었다. 비결핵 환자군은 질병 대조군으로서, 초진 시 진단을 위하여 결핵을 배제할 환자와 tumor necrosis factor (TNF)- α 길항제 치료 예정인 류마티스관절염 환자 중에서 QFT 음성이고 다른 결핵검사 결과에서 결핵이 아닌 것으로 진단받은 비결핵 환자 80명이었다. 두 군 모든 환자에

서 Easy Test TB 검사를 추가로 시행하였다. 두 군 간 연령과 성별에 유의한 차이는 없었다($P>0.05$).

결핵의 진단은 투베르쿨린 검사, 항산균 염색 및 배양, 결핵균에 대한 PCR 검사, 방사선학적 소견, 임상적 소견을 근거로 하였고 소아 환자와 QFT 결과가 불명확한 환자는 제외시켰다.

2. 방법

1) QuantiFERON-TB GOLD를 이용한 IGRA

헤파린 시험관에 채혈한 전혈을 4개의 시험관에 1 mL씩 나누어 분주하고 결핵균 특이 항원인 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6)와 culture filtrate protein 10 (CFP-10)과 양성 대조 항원 (mitogen), 음성 대조 항원(Nil control)을 3방울씩 각 시험관에 떨어뜨리고 잘 섞이도록 흔들어 주었다. 시험관을 37°C에서 16-24시간 동안 배양 후 상층액을 모아 효소결합면역흡착검사법(ELISA) 방법으로 측정된 후 Interferon- γ 농도를 계산하였다.

음성 대조군의 농도가 8.0 IU/mL 이상이면 ESAT-6나 CFP-10을 첨가한 시험관의 농도에서 음성 대조군의 농도를 뺀 값이 0.35 IU/mL 이상인 경우를 양성으로, 그 값이 0.35 IU/mL 미만이면 양성 대조군에서 음성 대조군의 농도를 뺀 값이 0.5 IU/mL 이상인 경우를 음성으로 판정하였다. 음성 대조군의 농도가 8 IU/mL 미만이거나 8 IU/mL 이상이라도 양성 대조군에서 음성 대조군의 농도를 뺀 값이 0.5 IU/mL 미만인 경우 indeterminate로 해석하였다.

2) Easy Test TB를 이용한 항결핵항체 검사

최근 국내에서 개발된 38 kDa, 16 kDa, 6 kDa의 재조합 복합 항원을 이용한 면역크로마토그래피법인 Easy Test TB 키트를 이용하였다. 환자의 전혈로부터 혈청을 분리하여 -70°C에 보관하였다가 검사 당일 해동하여 사용하였다. 검사 키트는 타원형의 검체 점적부위(S)가 있고 표시창에는 대조선(C)과 검사선(T)의 위치가 표시되어 있다. 내부의 검사용 스트립에는 검체패드, 보라색의 콘쥬

Table 1. Characteristics of tuberculosis and non-tuberculosis patients

Patient groups	Patients (n)	Age (yr)		Gender (male/female)
		Mean \pm SD	Range	
TB				
Pulmonary TB	63	51.3 \pm 18.8	17-74	40/23
Extrapulmonary TB	15	54.9 \pm 15.1	23-72	6/9
Total TB	78	52 \pm 18.1	17-74	46/32
Non-TB				
Nonmycobacterial lung disease	57	56.6 \pm 10.8	26-82	38/19
Nonmycobacterial extrapulmonary disease	13	39.2 \pm 10.4	26-56	6/7
Rheumatic arthritis for treatment with TNF- α inhibitor	10	48.9 \pm 12.6	23-66	4/6
Total Non-TB	80	52.8 \pm 12.6	23-82	48/32
Total TB and Non-TB	158	52.8 \pm 12.8	17-82	94/64

Abbreviations: TB, tuberculosis; Non-TB, non-tuberculosis; TNF, tumor necrosis factor.

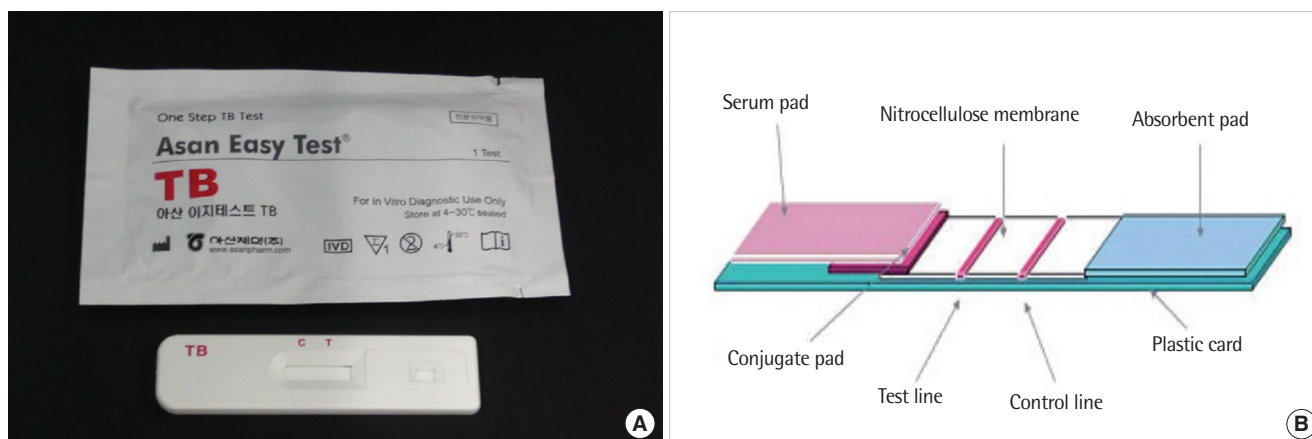


Fig. 1. Pictorial and diagrammatic representation of Easy Test TB device. (A) Photograph of Easy Test TB kit. Serum pad (S), control line (C) and test line (T) is marked on the device. (B) Diagram showing the inner strip details. Serum pad, conjugate pad, nitrocellulose membrane and absorbent pad are piled up one by one within the inner strip.

Table 2. Comparison the test results of Easy Test TB and QFT in tuberculosis and non-tuberculosis patients

		Easy Test TB (+)	Easy Test TB (-)	Total
TB	QFT (+)	12	41	53
	QFT (-)	6	19	25
Non-TB	QFT (-)	1	79	80
	QFT (+)	0	0	0
Total		19	139	158

Abbreviations: TB, tuberculosis; Non-TB, non-tuberculosis; QFT, QuantiFERON-TB GOLD.

게이트패드, 나이트로셀룰로소막, 흡수패드를 차례대로 중첩하여 부착되어 있다(Fig. 1).

검사 시에 검체와 검사 키트를 실온에 30분 정도 둔 다음 100 μ L의 검체를 점적 부위에 적하하였고, 15분 경과 후 대조선이 완전히 보라색으로 변하게 되면 판독하였다. 검사선과 대조선에 색띠를 보이면 양성으로 판정하였다.

3. 통계

통계분석 프로그램은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 결핵 환자군과 비결핵 환자군의 연령과 성별비는 각각 t-test, chi-square test로 분석하였다. 검사 간 양성률 비교는 McNemar's test로, 일치율은 kappa analysis로 분석하였다.

결 과

Easy Test TB 검사는 민감도 23.1%, 특이도 98.8%, 유병률을 고려하지않은 양성 및 음성 예측도는 각각 94.7%와 56.8%의 결과를 보였다(Table 2).

QFT의 민감도는 67.9%로 항결핵항체 검사보다 유의하게 높았고

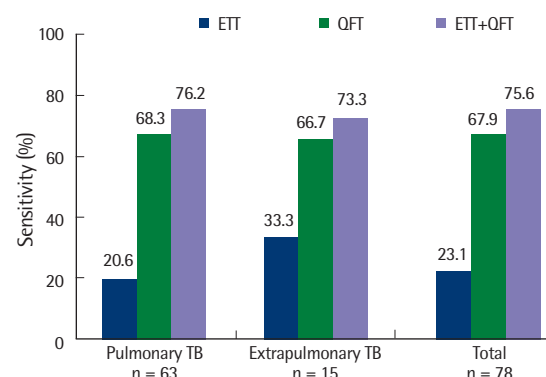


Fig. 2. The sensitivities of Easy Test TB, QFT and a combination of the two assays in patients with pulmonary and extrapulmonary TB. Abbreviations: TB, tuberculosis; ETT, Easy Test TB; QFT, QuantiFERON-TB GOLD.

($P < 0.05$), 두 검사의 일치율은 69.6%로 비교적 낮았다($k = 0.190$, 95% Confidence interval; 0.049 to 0.331).

결핵 환자군 중 폐결핵군과 폐외결핵군 두 군 모두에서 QFT가 Easy Test TB 검사보다 민감도가 유의하게 높았다($P < 0.05$, Fig. 2).

Easy Test TB 검사는 폐외결핵군에서 폐결핵군보다 민감도가 높았지만, 통계적으로 유의하지는 않았다($P = 0.294$). 결핵 환자 중 QFT가 음성인데 Easy Test TB 검사가 양성인 경우가 6례로, QFT와 Easy Test TB 검사 중 하나라도 양성인 경우의 민감도가 75.6%로 QFT 단독 검사보다 유의하게 높았다($P = 0.031$).

고 찰

결핵균은 세포내 병원체로, 이 균에 대하여 T 세포와 T 세포에서 분비된 사이토카인이 관여하는 세포성 면역 반응이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[12]. 반면 결핵의 체액면역 반응에 대해서는 표준화된 기법들이 부족했던 초기의 실험 결과나 1986년 Mos-

mann 등이 제안한 helper T (Th) 세포를 사이토카인 분비에 따라 세포성 면역반응인 Th1과 체액면역 반응인 Th2로 이분한 이론에 기초해 등한시되어 왔다[13, 14]. 그러나 Torres 등[15]은 활동성 결핵 환자와 purified protein derivative (PPD) skin test 양성인 건강한 가족내 결핵 접촉자의 결핵균에 대한 면역반응 비교 검사에서, 오히려 활동성 결핵 환자에서 30 kDa 항원에 대해 세포성 면역 반응보다 강한 체액면역 반응을 보이고 PPD 양성 건강한 가족내 결핵 접촉자에서는 그 반대의 반응을 보인다고 발표하여 체액면역의 중요성을 강조하였다. 본 연구에서도 결핵 환자군 중 항결핵항체 양성인 18예 중 6예(33%)는 IGRA 음성이었어서, 체액성과 세포성 면역 반응에 대한 검사 결과가 일치하지 않는 경우가 비교적 흔하였다. 이와 같이 Th1과 Th2 중 어느 한 축으로 편향된 면역반응을 보이는 상반된 환자군 간에 임상적으로도 차이가 있는지에 대하여 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

1898년 Arloing이 최초로 응집검사를 소개한 이후로 항결핵항체를 검출하기 위한 다양한 혈청학적 검사들이 개발되어 왔다[16, 17]. 무엇보다도 결핵균은 200여 개의 항원을 가지고 있기 때문에 결핵균 특이 항원을 찾아내 이를 정제하는 방법이 문제가 되었지만, 다양한 결핵균 특이 항원이 밝혀지고 대장균 클론으로부터 항원을 얻어 정제하는 방법의 발달과 여러 종류의 항원을 조합해 사용함으로써 민감도를 증가시켰다[18, 19]. 가장 많이 사용되고 있는 항원으로는 단백질 항원인 38 kDa, 30 kDa, 16 kDa 항원 및 Antigen 60과 비단백질 항원인 lipoarabinomannan (LAM) 항원, Cord factor 항원 등이 있다[20]. 그 중에서 특히 38 kDa 항원은 가장 많이 연구되고 있는 항원으로 대부분의 상용화된 혈청학적 검사의 주요 구성요소로 사용되고 있다[8, 21].

본 연구에서 사용한 Easy Test TB 키트와 동일하게 면역크로마토그래피법으로 항결핵항체를 검사하는 방법 중에서 38 kDa 항원을 포함한 5가지 항원을 조합해 사용한 ICT Tuberculosis (AM-RAD/ICT Diagnostics, Sydney, Australia) 검사가 가장 널리 알려져 있다. ICT Tuberculosis 검사의 민감도는 20-73%, 특이도는 80-100%로 보고되고 있다[22]. 특히 Cole 등[23]은 민감도 80%, 특이도 93%로, Kim 등[24]은 민감도 83%, 특이도 94%로 높은 민감도를 보고하였다. 이렇게 다양한 민감도와 특이도를 보이는 이유는 지역적 차이 뿐 아니라 HLA 형질에 따른 개인간 항체와 항원 인식의 차이, 질병의 진행 시기의 차이 때문으로 생각된다[25, 26].

본 연구의 Easy Test TB 키트는 민감도 23.1%, 특이도 98.8%로 기존에 보고된 ICT Tuberculosis 검사보다 낮은 민감도를 보였다. QFT와 비교해 보면, QFT의 민감도는 67.9%로 Easy Test TB 검사보다 높았고, 두 검사의 일치율은 69.6% ($k=0.190$)로 낮은 일치도를 보였다. 이는 Easy Test TB 검사는 결핵 진단을 위해 다른 면역학적 검사와 함께 시행되어야 함을 시사한다. 또한 Easy Test TB 검사의

양성군과 음성군 사이에 연령차는 보이지 않았지만 나이가 들수록 Th2 세포의 기능이 소실되어 체액면역이 감소할 수 있기 때문에 고령의 환자에서 검사를 실시할 때 이를 고려하여야 하겠다[27]. 또한 HIV 감염자나 속립성 결핵 환자의 경우에도 면역체계의 장애로 인해 혈청학적 검사의 유용성이 낮을 것으로 생각된다[28].

결핵 환자군 중 두 검사 결과가 상이한 경우 두 그룹 간에 특별한 임상적 차이는 보이지 않았다. 비결핵 환자군 중 QFT 음성, Easy Test TB 검사 양성인 1예는 결핵 과거력은 없었고 항산균 염색법이나 배양법은 모두 음성으로, 폐렴으로 최종 진단받아 Easy Test TB 검사 결과가 위양성으로 생각되었다.

그러나 결핵 환자군 중 QFT 음성, Easy Test TB 검사 양성인 경우가 6예로, QFT와 Easy Test TB 검사 중 하나라도 양성인 경우의 민감도가 75.6%로 QFT 단독 검사보다 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 배양법을 대체하기 위해서 혈청학적 검사가 민감도 80%, 특이도 95% 이상의 조건을 갖추도록 하는 WHO의 권고사항에 근접하기 때문에 Easy Test TB 검사와 QFT를 조합해서 사용한다면 결핵의 조기 진단과 빠른 치료 시작에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다[29]. 또한 Easy Test TB 검사는 신속하고 경제적이며 QFT를 위하여 채혈된 헤파린 혈액에서 분리한 혈장을 검체로 이용할 수 있다. 따라서, QFT를 이미 시행하는 검사실에서 Easy Test TB 검사를 보완적으로 도입하면, 결핵검사의 효율성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

단, Pottumathy 등[30]은 7가지의 혈청학적 검사를 모두 조합하여도 민감도는 84%, 특이도 55%로 만족할 만한 결과를 보이지 않는다고 보고하였는데, 이는 결핵 자체가 Th1 세포의 면역 반응이 우세할 뿐 아니라 HLA 형질에 따른 면역 반응, 면역복합체의 형성 등을 그 이유로 설명하였다[6, 30]. 또한 38kDa 항원은 결핵균 특이 항원이라 알려져 있지만, *Mycobacterium intracellulare*나 *Mycobacterium malmoense*의 항원이기도 하므로 비특이 반응을 일으킬 수 있다고 한다[31].

대조군 선정 시 비결핵균 환자 중 제한적으로 QFT 음성인 환자를 질병대조군으로 사용하고 건강대조군을 포함하지 않은 것은 본 연구의 한계점이라 할 수 있지만, 결론적으로 결핵 진단을 위한 면역학적 검사로서 항결핵항체b 검사와 IGRA를 상호보완적으로 사용한다면 결핵의 조기 진단과 빠른 치료 시작에 도움이 될 것으로 기대된다.

요 약

배경: 결핵의 진단을 위해 환자의 면역학적 반응에 기초한 다양한 검사법들이 소개되고 있다. 본 연구에서 결핵의 체액면역 반응에 대한 항결핵항체검사와 세포성 면역 반응에 대한 인터페론감마

분비능 측정법(Interferon- γ release assay, IGRA)을 조합한 결핵 진단 방법의 임상적 유용성을 알아보았다.

방법: IGRA를 시행한 환자 중에서 결핵으로 최종 진단받고 항결핵제 치료를 시작한 78명과 비결핵 환자 80명을 대상으로 하였다. IGRA를 위하여 QuantiFERON-TB GOLD (Cellestis limited, Australia)를, 항결핵항체 검사를 위하여 면역크로마토그래피법의 Easy Test TB (ASAN PHARM, Korea)를 사용하였다.

결과: Easy Test TB 검사는 민감도 23.1%, 특이도 98.8%, 양성 예측도 94.7%, 음성 예측도 56.8%의 결과를 보였다. QFT의 민감도는 67.9%로 Easy Test TB 검사보다 유의하게 높았고($P<0.05$), 두 검사의 일치율은 69.6% ($k=0.190$)로 일치도가 낮았다. Easy Test TB가 양성인 결핵 환자 18예 중 QFT가 음성인 6예(33%)가 있었고, QFT와 Easy Test TB 검사 중 하나라도 양성인 경우의 민감도가 75.6%로 QFT 단독보다 유의하게 높았다($P=0.031$).

결론: 결핵 진단을 위한 면역학적 검사로서 Easy Test TB 검사와 QFT를 상호보완적으로 사용한다면, 결핵의 조기 진단과 빠른 치료 시작에 도움이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. 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.
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
3. Bartoloni A, Strohmeyer M, Bartalesi F, Messeri D, Tortoli E, Farese A, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for the serologic diagnosis of tuberculosis in Italy. Clin Microbiol Infect 2003;9: 632-9.
4. Pfaller MA. Application of new technology to the detection, identification, and antimicrobial susceptibility testing of mycobacteria. Am J Clin Pathol 1994;101:329-37.
5. Chang HE, Heo SR, Yoo KC, Song SH, Kim SH, Kim HB, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex Using Real-time Polymerase Chain Reaction. Korean J Lab Med 2008;28:103-8.
6. Bothamley GH. Serological diagnosis of tuberculosis. Eur Respir J Suppl 1995;20(S):S676-88.
7. Chan ED, Heifets L, Iseman MD. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. Tuber Lung Dis 2000;80:131-40.
8. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Postgrad Med J 2007;83:705-12.
9. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, et al. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. PLoS Med 2007;4:e202.
10. 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.
11. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1242-7.
12. Raja A. Immunology of tuberculosis. Indian J Med Res 2004;120:213-32.
13. Glatman-Freedman A and Casadevall A. Serum therapy for tuberculosis revisited: reappraisal of the role of antibody-mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Microbiol Rev 1998;11:514-32.
14. Doherty TM and Andersen P. Vaccines for tuberculosis: novel concepts and recent progress. Clin Microbiol 2005;18:687-702.
15. Torres M, Mendez-Sampeiro P, Jimenez-Zamudio L, Teran L, Camarena A, Quezada R, et al. Comparison of the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens between a group of patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts. Clin Exp Immunol 1994;96:75-8.
16. Del Prete R, Picca V, Mosca A, D'Alagni M, Miragliotta G. Detection of anti-lipoarabinomannan antibodies for the diagnosis of active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:160-3.
17. Harboe M and Wiker HG. The 38-kDa protein of *Mycobacterium tuberculosis*: a review. J Infect Dis 1992;166:874-84.
18. Nagai S, Wiker HG, Harboe M, Kinomoto M. Isolation and partial characterization of major protein antigens in the culture fluid of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1991;59:372-82.
19. Kox LF. Tests for detection and identification of mycobacteria. How should they be used? Respir Med 1995;89:399-408.
20. Yoshikawa M, Yoneda T, Tsukaguchi K, Narita N. Diagnosis of mycobacterial disease by biochemical and immunological parameters. Nippon Rinsho 1998;56:3057-61.
21. Steingart KR, Ramsay A, Pai M. Commercial serological tests for the diagnosis of tuberculosis: do they work? Future Microbiol 2007;2:355-9.
22. Ongut G, Ogunc D, Gunseren F, Ogus C, Donmez L, Colak D, et al. Evaluation of the ICT Tuberculosis test for the routine diagnosis of tu-

- berculosis. BMC Infect Dis 2006;6:37.
23. Cole RA, Lu HM, Shi YZ, Wang J, De-Hua T, Zhou AT. Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic assay based on the 38 kDa antigen of *Mycobacterium* on patients with pulmonary tuberculosis in China. Tuber Lung Dis 1996;77:363-8.
24. Kim MY, Ha GY, Jung DG, Song KE, Suh JS, Lee WK, et al. Clinical Usefulness of An Immunochromatographic Assay Based on 38 kDa Antigen for The Diagnosis of Active Tuberculosis. Korean J Clin Pathol 1999;19:647-56.
25. Senol G, Erer OF, Yalcin YA, Coskun M, Gündüz AT, Biçmen C, et al. Humoral immune response against 38-kDa and 16-kDa mycobacterial antigens in tuberculosis. Eur Respir J 2007;29:143-8.
26. Okuda Y, Maekura R, Hirotani A, Kitada S, Yoshimura K, Hiraga T, et al. Rapid serodiagnosis of active pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by analysis of results from multiple antigen-specific tests. J Clin Microbiol 2004;42:1136-41.
27. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. Science 1996;273:70-4.
28. Thybo S, Richter C, Wachmann H, Maselle SY, Mwakyusa DH, Mtoni I, et al. Humoral response to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in African tuberculosis patients with high prevalence of human immunodeficiency virus infection. Tuber Lung Dis 1995;76:149-55.
29. World Health Organization (WHO). WHO tuberculosis diagnostics workshop: product development guidelines, Workshop report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997:1-27.
30. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. J Clin Microbiol 2000;38:2227-31.
31. Freeman R, Magee J, Barratt A, Wheeler J, Steward M, Lee M, et al. Rapid immunochromatographic assay for diagnosis of tuberculosis: antibodies detected may not be specific. J Clin Microbiol 1999;37:2111-2.