

일개 병원의 의료인에서 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 이용한 잠복결핵의 진단과 치료 전후의 변화

¹경상대학교 의과대학 내과학교실, ²진단검사의학과교실

이승준¹, 김현식¹, 마정은¹, 이상민¹, 함현석¹, 조유지¹, 정이영¹, 김호철¹, 이종덕¹, 김선주², 황영실¹

Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold Assay before and after Treatment for Latent Tuberculosis Infection among Health Care Workers in Local Tertiary Hospital

Seung Jun Lee, M.D.¹, Hyeon Sik Kim, M.D.¹, Jung Eun Ma, M.D.¹, Sang Min Lee, M.D.¹, HyunSeok Ham, M.D.¹, Yu Ji Cho, M.D.¹, Yi Yeong Jeong, M.D.¹, Ho Cheol Kim, M.D.¹, Jong Deok Lee, M.D.¹, Sun-Joo Kim, M.D.², Young Sil Hwang, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Background: The QuantiFERON-TB Gold assay and tuberculin skin test (TST) have been useful test for diagnosing latent tuberculosis infections (LTBI). However, there are few reports on the efficacy of the QuantiFERON-TB Gold assay and TST in evaluating the response after the treatment of LTBI. This study examined the changes in the TST and QuantiFERON-TB Gold assay before and after a treatment for latent tuberculosis in health care workers (HCWs) at a local tertiary hospital.

Methods: A cohort of volunteers working as nurses and doctors who underwent a TST and QuantiFERON-TB Gold assay was established. The volunteers positive for the QuantiFERON-TB Gold assay had been treated with 3 months of isoniazid (INH) and rifampin (RFP). After completing treatment, the TST and QuantiFERON-TB Gold assay were repeated.

Results: Of the 48 participants (14 doctors, 34 nurses, M: F=11:37, mean age=29.9±5.5 years, mean employment period=74.9±64.3 months), 19 (39.6%) tested positive to the TST (mean induration=19.1±9.7 mm) and 8 (16.7%) were QuantiFERON-TB Gold assay. Among them, one had active pulmonary tuberculosis. Seven volunteers were consistently positive to both the TST and QuantiFERON-TB Gold assay after being medicated with INH and RFP for 3 months.

Conclusion: TST and QuantiFERON-TB Gold assay are unsuitable for evaluating the treatment response of LTBI because they were consistently positive both before and after the anti-tuberculosis medication.

(*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 270-275)

Key words: Latent tuberculosis infection (LTBI), Treatment, Tuberculin skin test (TST), QuantiFERON-TB Gold assay, Health care workers.

서 론

세계 보건기구의 통계에 따르면 세계 인구의 약 1/3이 결핵균에 감염되어 있으며, 매년 약 2백만명의 환자가 결핵으로 인해 사망한다고 보고되었다¹. 결핵의 퇴치를 위해서는 항산균 도말 양성인 활동성 결핵 환자를 치료하여 결핵 전파를 예방하는 것이 가장 중

요하지만 활동성 결핵 환자가 적은 선진국에서는 잠복결핵을 치료하여 활동성 결핵으로 진행되는 것을 예방하는 것도 중요하다. 잠복결핵이란 '잠재하는 결핵균을 가지고 있으나 활동성 질병이 없는 상태'를 말하며 우리나라는 결핵 발생률이 세계에서 중간 정도에 속하는 국가로서 활동성 결핵 환자는 감소하고 있지만 인구의 노령화와 면역억제 환자들의 증가로 인해 향후 잠복결핵의 진단 및 치료의 중요성이 증대될 것으로 보인다². 잠복결핵을 진단하는 방법으로는 고전적인 투베르쿨린 검사와 최근 개발된 QuantiFERON-TB Gold 검사, T SPOT-TB 검사 등이 있다. QuantiFERON-TB Gold 검사는 T-cell을 자극하는 항원으로 ESAT-6(Early Secreted Antigenic

Address for correspondence: **Ho Cheol Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Gyeongsang National University, 92 Chilam-dong, Jinju,
660-751, Korea.
Phone: 82-55-750-8684, Fax: 82-55-758-9122
E-mail: hochkim@gsnu.gshp.co.kr
Received: Jan. 23. 2007
Accepted: Mar. 29. 2007

Target 6-kda protein)와 CFP-10(Culture Filtrate Protein 10)을 사용하여 결핵균에 특이한 INF- γ 생성능을 측정하는 방법으로 최근 미국 식품의약청에서 잠복결핵의 진단을 위한 방법으로 승인 되었다³⁻⁵. QuantiFERON-TB Gold 검사는 투베르쿨린 검사에 비해 booster 효과가 없고 판독자에 의한 오차가 적고 한번의 방문으로 시행할 수 있으며 비씨지 접촉이나 비결핵 항산균 감염으로 인한 위양성이 적어 특이도가 높다는 등의 장점이 있다⁶. 잠복결핵을 대상으로 한 과거 연구에서 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 일치율은 약 35~80%로 보고되었다⁶⁻⁸. 현재까지 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 통한 잠복결핵의 진단에 관한 연구는 많이 보고되었지만 국내 의료인에서 잠복결핵의 진단에 대한 보고는 부족하며, 또한 항결핵제로 잠복결핵을 치료한 후 치료 반응의 평가에서의 유용성에 대한 연구도 부족한 실정이다⁹. 따라서 연구자는 지역 3차 종합병원에 근무하는 의료인을 대상으로 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 통해 잠복결핵을 진단하고, 잠복결핵을 치료한 후 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 변화를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 경상대학교 병원에 근무중인 호흡기내과 병동 간호사, 중환자실 간호사, 내과 전문의 및 전공의 중 지원자를 대상으로 하였다. 과거에 결핵의 병력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 지원자는 총 48명이었으며 평균연령은 29.9 \pm 5.5세, 평균 근무기간

은 74.9 \pm 64.3개월이었고 남성과 여성은 각각 11명과 37명이었다. 이들은 모두 과거에 비씨지 접종을 받은 과거력이 있었다. 지원자들의 흉부 엑스선 사진은 47명에서 정상 소견이었고 1명의 지원자에서는 활동성 결핵이 의심되는 소견을 보였다.

2. 연구 방법

지원자를 대상으로 QuantiFERON-TB Gold 검사를 먼저 시행한 다음 같은 날에 투베르쿨린 검사를 시행하였다. 투베르쿨린 검사는 PPD (Purified Protein Derivative)를 피내 주사하는 Mantoux법을 이용하였고 48-72시간 사이에 경결의 크기를 측정하였다. QuantiFERON-TB Gold 검사는 환자의 전혈을 채취하여 결핵균 특이항원(ESAT-6, CFP-10), 양성(mitogen) 및 음성(nil) 대조항원을 첨가하여 16-24시간 동안 배양 후 생성되는 INF- γ 를 ELISA 방법으로 측정하여 판독하였다³⁻⁵. QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 지원자를 대상으로 Isoniazid(INH, 300 mg/day)와 Rifampin(RFP, 600 mg/day)을 3개월간 투약한 후 다시 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 시행하여 잠복결핵 치료 후 두 검사의 변화를 확인하고, 경결의 양성 기준을 각각 10 mm, 15 mm로 하였을 때 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 일치율을 알아보았다. INH와 RFP을 투약받는 모든 지원자에게 매달 간기능 검사와 일반혈액검사(CBC)를 시행하고 약제 부작용 여부를 관찰하였다.

4. 자료의 분석

결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 일치율은

Table 1. Tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB Gold assay results in health care workers when induration cutoff is 10 mm

	No. of applicants (%)	
	TST	QuantiFERON-TB Gold assay
Positive	19* (39.6)	8† (16.7)
Negative	29 (60.4)	40 (83.3)

* mean induration size=19.1 \pm 9.7 mm.

† one volunteer had active pulmonary tuberculosis.

Table 2. Tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB Gold assay results in health care workers when induration cutoff is 15 mm

	No. of applicants (%)	
	TST	QuantiFERON-TB Gold assay
Positive	12* (25.0)	8† (16.7)
Negative	36 (75.0)	40 (83.3)

* mean induration size=23.4±2.8 mm.

† one volunteer had active pulmonary tuberculosis.

κ계수($\kappa > 0.75$, 높은 일치율; $\kappa < 0.4$, 낮은 일치율; $0.4 \leq \kappa \leq 0.75$, 중등도 일치율)를 이용하여 분석하였다. 통계 처리는 윈도우용 SPSS 12.00(SPSS inc; Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 의료인에서 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사 결과 및 경결 양성 기준에 따른 두 검사의 일치율

48명의 지원자 중 투베르쿨린 검사는 경결 양성 기준을 10 mm로 하였을 때 19명(39.6%)에서 양성이었으며 평균 경결은 19.1±9.7 mm이었다(Table 1). 경결의 양성 기준을 15 mm로 하면 투베르쿨린 검사는 12명(25%)에서 양성이었으며 평균 경결은 23.4±2.8 mm이었다(Table 2). QuantiFERON-TB Gold 검사는 8명(16.7%)에서 양성이었으며 그 중 1명은 활동성 결핵으로 진단되었다. 투베르쿨린 검사의 경결 양성 기준을 10 mm로 하였을 때 두 검사의 일치율은 77.1%,

κ값은 0.468이었다. 양성 기준을 15 mm로 하면 두 검사의 일치율은 83.3%, κ값은 0.5이었다.

2. QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 지원자의 특징

QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 지원자는 총 48명중 8명이었으며 이들의 평균 나이는 29.4±2.3세, 평균 근무기간은 73.0±32.9개월, 투베르쿨린 검사의 평균 경결은 24.9±12.3 mm이었다(Table 3). 8명중 1명의 지원자는 흉부 전산화 단층촬영술에서 활동성 결핵이 의심되었다.

3. 치료 전후 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 변화

QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 8명의 지원자 중 활동성 결핵으로 진단된 1명을 제외한 7명에게 INH와 RFP를 3개월간 투약한 후 재시행한 투베르쿨린 검사는 7명 모두 양성이었다. 그리고 QuantiFERON-TB Gold 검사도 7명 모두 계속 양성이었다. 치료 전 투베르쿨린 검사의 평균 경결은 19.1±9.7 mm이었고 치료 후 투베르쿨린 검사의 평균 경결은 43.6±25.1 mm이었다(Table 4).

고 찰

의료인은 비 의료인에 비해 활동성 결핵 환자와의 접촉이 잦으므로 결핵균에의 노출이 증가되어 결핵감염의 위험성이 높다. 인도에서 726명의 의료인을 대상

Table 3. Characteristics of QuantiFERON-TB Gold assay positive volunteers

	Sex	Age	Employment period (months)	Tuberculin skin test (mm)
1	F	26	24	12.5
2	F	32	82	42
3	F	30	107	16
4	F	29	27	24
5	F	33	115	45
6	F	28	74	14
7	F	28	72	21
8*	F	29	83	25
Mean±SD		29.4±2.3	73.0±32.9	24.9±12.3

* one volunteer had active pulmonary tuberculosis.

Table 4. Change of tuberculin skin test (TST) induration size before and after treatment for latent tuberculosis infection with isoniazid and rifampin for 3 months

Volunteer No.	Induration size (mm)	
	Before treatment	After treatment
1	45	60
2	21	15
3	12.5	18
4	24	20
5	16	52
6	42	70
7	14	70
Mean±SD	19.1±9.7	43.6±25.1

으로 시행한 잠복결핵에 관한 연구에서는 41%에서 투베르쿨린 검사 양성, 40%에서 QuantiFERON-TB Gold 검사 양성이었으며 두 검사의 일치율은 81%, κ 값은 0.61로 높게 보고되었다¹⁰. 한편 72명을 대상으로 시행한 국내 연구에서는 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사가 각각 60%, 10%에서 양성으로 나왔으며 κ 값이 0.14로 나와 일치율이 낮게 보고되었다⁸. 본 연구에서는 투베르쿨린 검사가 39.6%에서 양성이었고 QuantiFERON-TB Gold 검사가 16.7%에서 양성으로 나왔으며 $\kappa=0.468$ 로 중등도의 일치율을 보였다. 이렇게 두 검사의 양성률이 차이를 나타내는 이유는 비씨지 접촉 또는 비결핵 항산균 감염 등에 의해 투베르쿨린 검사가 위양성으로 나왔을 가능성이 있으며 또한 QuantiFERON-TB Gold 검사의 위음성으로 인해 잠복결핵의 진단이 축소되었기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서 투베르쿨린 검사의 경결 양성 기준을 10 mm에서 15 mm로 높게 설정하였을 때 투베르쿨린 검사의 위양성을 줄여 일치율을 높일 수 있었지만 그 증가는 미미하였다.

항결핵 치료 반응의 평가에 있어서 INF- γ 검사의 유용성에 대해 몇몇 보고가 있었으나 그 결과가 다양하였다. Fietta 등¹¹의 연구와 Stuart 등¹²의 연구에서는 항결핵 치료가 QuantiFERON TB 검사에 영향을 미치지 않았다고 보고되었다. 반면 Lalvani 등³의 연구와 Pathan 등¹³의 연구에서는 항결핵 치료 후 INF- γ 를 분비하는 T 림프구의 수가 감소함을 보여주었다.

본 연구에서는 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 7명에게 3개월간 INH와 RFP를 투약한 후 재시행한 QuantiFERON-TB Gold 검사는 7명에서 계속 양성으로 나왔으며 투베르쿨린 검사도 7명 모두에서 계속 양성으로 나와 잠복결핵 치료 후에도 두 검사의 변화가 없었다. 이에 대한 몇 가지 가설로는 첫째, 의료인은 결핵균에 반복적으로 노출되기 때문에 재감염이 지속적으로 발생할 수 있고, 둘째, 3개월간의 INH와 RFP 투약이 잠복결핵을 치료하는데 충분하지 않았을 수 있고, 셋째 비결핵 항산균에의 노출에 의해 결핵균과 상관없이 T 세포 반응이 증가하였을 수 있으며¹⁴, 마지막으로 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 재시행한 시점이 너무 빨라서 INF- γ 반응이 여전히 높게 측정되었을 수도 있다. 한편 치료 전후의 투베르쿨린 검사에서 평균 경결의 크기가 치료 전(19.1±9.7 mm)에 비해 치료 후(43.6±25.1 mm) 증가하는 결과를 보였는데 7명의 지원자 중 2명에서만 경결의 크기가 감소하였으며 5명에서는 경결의 크기가 증가하여 평균 경결의 크기가 증가하였다. 경결의 크기가 증가한 원인에 대해서는 향후 규명이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 잠복 결핵의 치료 방법으로 INH와 RFP 3개월 병합 요법을 택한 이유는 영국 흉부 학회에서 권장하는 방법 중 하나이며¹⁵, 이전 연구에서 INH 6개월 치료와 비슷한 효과를 보였으며¹⁶⁻¹⁸, INH 단독 요법에 비해 치료 기간이 짧아 지원자들의 순응도가 높을 것이라고 생각하였고, 국내 INH 내성률이 높아¹⁹ INH 내성 잠복결핵에서는 INH 단독 요법이 효과가 없을 가능성이 있으며²⁰, RFP/PZA는 중증 간염이 보고되어 사용이 힘들었기 때문이다^{21,22}. 실제로 이번 연구에서 INH와 RFP를 투약 받은 7명의 지원자는 모두 투약을 규칙적으로 잘 하였으며 매달 측정된 간기능 검사와 일반 혈액검사는 특별한 이상이 없었다.

본 연구는 국내 의료인을 대상으로 잠복결핵의 실태를 추정하고 잠복결핵의 치료 반응에 대해 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 유용성을 평가한 연구이지만, 지원자의 숫자가 48명으로 적었고 INF- γ 를 정량적으로 측정하지 않고 정성적으로

나타낸 단점이 있다. 대상 의료인의 수가 48명으로 적은 이유는 잠복결핵으로 진단되면 치료를 해야 한다고 연구 시작 전에 언급하였기 때문에 이에 대한 부담감으로 검사 자체를 거부한 경우가 많았으며 의료인 중에서도 결핵균에 노출이 많을 것으로 예상되는 호흡기내과 병동 간호사, 중환자실 간호사와 내과 의사만을 연구대상으로 하였기 때문이다. 결론적으로 국내 의료인의 잠복결핵의 실태를 알아보기 위해서는 향후 여러 기관에서 많은 지원자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 판단되며, 추후에 잠복결핵의 치료 반응을 알아볼 수 있는 검사에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경: 결핵의 완전 퇴치를 위해서는 잠복결핵의 진단 및 치료를 통해 활동성 결핵으로 진행되는 것을 예방하는 것이 중요하다. 최근 QuantiFERON-TB Gold 검사가 잠복결핵의 진단을 위한 방법으로 승인되어 사용되고 있다. 본 연구에서는 지역 3차 종합병원에 근무하는 의료인을 대상으로 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 통해 잠복결핵을 진단하고, 잠복결핵을 치료한 후 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 변화를 알아보려고 하였다.

방 법: 2006년 경상대학교 병원에 근무중인 의료인 중 48명의 지원자(의사 14명, 간호사 34명, 남:여=11:37, 평균연령=29.9±5.5세, 평균근무기간=74.9±64.3개월)를 대상으로 하였다. QuantiFERON-TB Gold 검사와 투베르쿨린 검사를 시행하여 의료인에서 잠복결핵을 진단하고 두 검사의 일치율을 알아보았다. 그리고 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 지원자를 대상으로 Isoniazid(INH, 300 mg/day)와 Rifampin(RFP, 600 mg/day)을 3개월간 투약한 후 다시 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 시행하여 잠복결핵 치료 전후 두 검사의 변화를 확인하고 경결의 양성 기준에 따른 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 일치율을 알아보았다.

결 과: 48명의 지원자 중 투베르쿨린 검사는 경결 양성 기준을 10 mm 이상으로 하였을 때 19명(39.6%)에서 양성, QuantiFERON-TB Gold 검사는 8명(16.7%)에서 양성이었으며 두 검사의 일치율은 77.1%, κ 값은 0.468이었고, 투베르쿨린 검사의 경결 양성 기준을 15 mm로 설정하면 두 검사의 일치율은 83.3%, κ 값은 0.500이었다. 1명의 활동성 결핵 환자를 제외한 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 7명의 지원자에서 잠복결핵 치료 후에도 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사는 계속 양성이었다. 이들에게서 시행한 투베르쿨린 검사의 평균 경결은 잠복결핵 치료 전 19.1±9.7 mm, 치료 후 43.6±25.1 mm이었다.

결 론: 이번 연구의 결론으로는 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold 검사로 잠복결핵의 치료 반응을 평가하는 것은 부적절하다고 판단되며 향후 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

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. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:101-17.
3. Lalvani A, Nagvenkar P, Udwadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001; 183:469-77.
4. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of a new specific blood test and the skin test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
5. 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.
6. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a

- whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001;286:1740-7.
7. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.
 8. Yim JJ, Shim YS, Han SK, Cho BL, Yoon HI, Lee HW, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
 9. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, et al. Persistently elevated T cell interferon- γ responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:7.
 10. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri SP, Mendiratta DK, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole blood, interferon-g assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005;293:2746-55.
 11. 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.
 12. Stuart RL, Olden D, Johnson PD, Forbes A, Bradley PM, Rothel JS, et al. Effect of anti-tuberculosis treatment on the tuberculin interferon-gamma response in tuberculin skin test (TST) positive health care workers and patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:555-61.
 13. 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.
 14. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis* 2002;186:1797-807.
 15. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000; 55:887-901.
 16. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
 17. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78:169-71.
 18. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
 19. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World (Report No.2, Prevalence and Trends). WHO/CDS/TB/2000.278.
 20. Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:952-8.
 21. Medinger A. Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent *mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 2002;121:1710-2.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *JAMA* 2002;288:2967.