

소아 결핵 감염 진단에 있어서 결핵 특이항원 자극 Interferon- γ 분비능 측정의 진단적 유용성

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 ¹소아청소년과학교실, ²진단검사의학교실

순유진¹, 임백근¹, 김황민¹, 남궁미경¹, 차병호¹, 어 영², 전진경¹

A Tapping the usefulness of Whole Blood Interferon- γ Assay for Diagnosing Tuberculosis Infection in Children

Eu-Genie Soon, M.D.¹, Baek Keun Lim, M.D.¹, Hwang Min Kim, M.D.¹, Mee Kyung Namgoong, M.D.¹, Byung Ho Cha, M.D.¹, Young Uh, M.D.², Jin-Kyong Chun, M.D.¹

Departments of ¹Pediatrics, ²Laboratory Medicine, Wonju Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-G IT) has been used for diagnosing latent tuberculosis infection and active tuberculosis (TB) since 2007. However, there has not been enough data on QFT-G IT for universal use in children. In this study, we evaluated the clinical usefulness of the QFT-G IT in pediatric practice.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical records of 70 patients younger than 18 years of age who had taken QFT-G IT and had a tuberculin skin test (TST) between July 2007 and July 2009 at Wonju Christian Hospital. The subjects were divided into two groups, asymptomatic TB exposure group and disease group. Four patients who were taking immunosuppressants during the study period were excluded.

Results: A total of 66 immunocompetent children were included in this study. Among 27 asymptomatic children who had contact histories of TB, 6 (22.2%) were found to be positive by QFT-G IT. Eleven (40.7%) and 5 (18.5%) children were found to be positive by TST with cutoff values of ≥ 5 mm and ≥ 10 mm, respectively. Agreement was fair to good between QFT-G IT and TST ($\kappa=0.59$: cutoff value ≥ 5 mm, $\kappa=0.7$: cutoff value ≥ 10 mm). In disease group, 14 patients (35.9%) were diagnosed with active tuberculosis, 8/14 (57.1%) were positive on TST and 9/14 (64.3%) on QFT-G IT. The positive rate of acid-fast bacilli smear, TB-polymerase chain reaction, and culture for tuberculosis was 11% (1/9), 27.3% (3/11) and 33.3% (3/9), respectively.

Conclusion: Our data support that the QFT-G IT can be used as an additional diagnostic tool for latent and active tuberculosis infection in children.

Key Words: Child; Tuberculosis; Interferon-gamma Release Assay

서 론

결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)이 1882년 Robert

Koch에 의해 발견된 이래로 결핵은 인류에게 치명적인 전염성 질환 중의 하나로 여겨져 왔다. 세계보건기구에 의하면 전세계적으로 매년 920만 명의 결핵 환자가 발생하고, 이 중 170만 명이 결핵으로 사망하는 것으로 보고되었다¹. 이 중 약 10%가 소아이며 13만 명이 결핵으로 사망하는 것으로 추정되고 있다^{2,3}.

그 동안 국내 결핵 관리 정책은 BCG 접종과 활동성 결핵 환자의 조기 진단과 치료에 초점이 맞추어져 왔고 소아 잠복 결핵은 잠복 결핵 조기 치료의 주된 대상이 되었다. 소아는 성인에 비해 세포면역 기능의 미성숙으로

Address for correspondence: Jin-Kyong Chun, M.D.
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Wonju Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea
Phone: 82-33-741-1281, Fax: 82-33-732-6229
E-mail: jkchunped@yonsei.ac.kr

Received: Mar. 24, 2010

Accepted: May. 10, 2010

결핵균에 감염된 후 1년 안에 심각한 질병으로 이행될 위험이 높다⁴. 건강한 성인에서 질병으로 이행될 확률이 5~10%인데 반해 1세 미만의 영아에서는 43%, 5세 미만의 유아에서는 24%까지 질병으로 발전될 수 있다². 따라서 결핵의 근본적인 퇴치를 위해서는 질병으로 진행될 수 있는 잠복 결핵의 조기 진단과 치료가 중요하며 소아 잠복 결핵의 위치는 이의 상당부분을 차지하고 있다⁵. 현재까지 잠복 결핵을 진단할 수 있는 고전적 방법으로 투베르쿨린 피부반응검사(tuberculin skin test)가 시행되어 왔으나 방법의 개인 차이와 판독을 위한 2회 방문의 필요성, 이전의 BCG 접종과 비정형 마이코박테리아 감염에 의한 교차 반응으로 인한 위양성을 나타낼 수 있고^{6,7} 결핵성 수막염, 파종 결핵 및 면역 억제 상태에서는 위음성을 나타낼 수 있어 진단에 제한점을 지니고 있다⁸.

최근 개발된 진단법으로 interferon- γ (IFN- γ) 분비능 측정은 결핵균 특이 항원인 early secretory antigenic target-6 (ESAT-6)와 culture filtrate protein-10 (CFP-10), TB7.7로 T 세포를 자극하여 분비되는 IFN- γ 혈청 농도를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)법으로 측정하는 QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-G IT; Cellestis Ltd., Victoria, Australia) 검사와 IFN- γ 를 생산하는 말초혈액 내 세포를 enzyme-linked immunospot analysis (ELISPOT)법으로 측정하는 T.SPOT-TB[®] (Oxford Immunotec, Oxford, UK) 검사가 있다⁹. 이 두 방법은 투베르쿨린 피부반응검사와 다르게 판독자에 의한 오차가 적고 한 번의 방문으로 가능하며 재검사 시 증폭효과가 없고 BCG 접종이나 비결핵 항산균 감염으로 인한 위양성이 적어 특이도가 높다는 장점이 있다¹⁰.

QFT-G IT 검사는 2007년 미국 식품의약청에서 결핵의 진단 목적으로 승인을 받았으며 투베르쿨린 피부반응 검사를 대체할 수 있을 만한 중요한 검사로 주목받고 있으나 소아에서의 그 유용성에 대한 연구는 미미한 상태이다^{11,12}.

본 연구는 결핵 유병률이 중등도인 우리나라에서 결핵 가능성이 있는 소아를 대상으로 QFT-G IT 검사가 소아 잠복 결핵 진단과 활동성 결핵 진단에 유용한 지에 대해 알아보려고 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 7월부터 2009년 7월까지 원주기독병원 소아청

소년과에 폐결핵 환자와 접촉력이 있어 내원한 외래 방문 환자와 입원 환자 중 진단 과정에서 결핵이 의심되었던 18세 미만의 환아에서 QFT-G IT 검사와 투베르쿨린 피부반응검사를 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 이 중 면역억제제를 투여 받고 있거나 혈액종양 환자 4명을 제외한 총 66명을 대상으로 하였다.

대상군은 폐결핵 환자와 접촉력이 있는 무증상 접촉군과 입원 중 결핵이 의심된 질환군으로 구분하였다. 또한 무증상군은 접촉 정도에 따라 긴밀 접촉군과 일상 접촉군으로 나누되 같은 집에 사는 가족처럼 노출 시간이 길고 잦은 접촉을 하는 경우를 긴밀 접촉(close contact)으로, 같이 살지 않으며 노출 시간이 8시간 미만이었다는 경우를 일상 접촉(casual contact)으로 정의하였다¹³⁻¹⁵.

대상군의 진찰 소견, 증상 유무, 접촉력 및 BCG 접종력을 조사하였으며, 흉부 방사선 검사, 투베르쿨린 피부반응 검사와 QFT-G IT 검사를 시행하였다. 또한 결핵이 의심되는 입원 환자들에서 치료 전 시행한 항산균 도말 검사(acid fast bacilli smear), 결핵배양 검사, 결핵 다중 핵산 증합 효소반응 검사(TB-PCR) 결과를 후향적으로 분석하여 진단 양성률에 있어서 QFT-G IT 검사와 비교하였다.

2. 진단 기준

잠복 결핵 감염은 활동성 결핵 환자와 밀접한 접촉력이 있고 임상 증상과 방사선학적 검사에서 이상 소견이 없으면서 투베르쿨린 피부반응검사(경결 양성 기준, ≥ 5 mm), 또는 QFT-G IT 검사가 양성인 경우로 정의하였다¹⁶. 본 연구에서는 접촉력을 모르면서 투베르쿨린 피부반응이 경결 크기 10 mm 이상인 4세 이하의 소아나 15 mm 이상인 4세 이상의 소아¹⁶는 없었다.

활동성 결핵은 임상적 증상과 방사선학적 검사에서 결핵이 의심되는 경우로 객담이나 흉수, 조직 검사에서 항산균 도말 검사가 양성인 경우나 결핵 배양 검사가 양성인 경우, 또는 결핵 다중 핵산 증합 효소반응 검사가 양성인 경우를 포함하였으며 항산균 도말 검사나 결핵 배양 검사에서 항산균이 관찰되지 않아도 항결핵제 치료로 임상 경과가 호전된 경우를 포함하였다¹⁷.

3. 투베르쿨린 피부반응검사

모든 환아에서 2 TU purified protein derivatives (PPD) RT 23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) 0.1 mL를 전박 내측에 27 gauge 주사기를 이용하여 피내 주사하는 Mantoux법을 이용하였고 48~72시간 후 전박

장축의 수직 방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 측정하여 mm로 표시하였다. 경결의 양성 기준은 5 mm, 10 mm 두 가지로 정하였다.

4. QFT-G IT 검사

QFT-G IT 검사는 환자의 전혈을 채취하여 결핵균 특이 항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7), 음성 대조 항원(Nil control), 양성 대조 항원(Mitogen control)이 각각 코팅된 튜브에 환자의 혈액을 1 mL 씩 넣고 37°C에서 16~24시간 동안 배양한 후 상층액을 분리하여 분비된 혈청 내 IFN- γ 농도를 측정하였다¹⁸. 양성 판정은 제조사의 판정 기준에 따라 결정하였다.

5. 통계분석

통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였으며 투베르쿨린 피부반응검사와 QFT-G IT 검사 간의 일치도는 교차 분석을 통하여 κ 값을 구하여 비교하였다. QFT-G IT 양성을 보인 환아들과 음성을 보인 환아들의 연령 중간값에 차이가 있는지의 여부는 unpaired t-test with Welch's correction으로 하였고 양측 검정을 시행하였다. $p < 0.05$ 인 경우를 통계상 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

총 66명의 18세 이하의 정상 면역 기능을 가진 개인이 본 연구에 포함되었으며, 남녀 비는 37 : 29이었고, 연령 중간값은 5세(범위, 생후 7일~16세 8개월)이었다. 이들 중 한 명을 제외하고 모두 BCG 접종을 받았다(Table 1). 폐결핵 환자와 접촉력이 있는 무증상 접촉군은 27명, 결핵이 의심되는 질환군은 39명이었다. 질환군에서 14명(35.9%)이 활동성 결핵으로 진단되었다.

1. 무증상 접촉군

한 집에서 같이 생활하는 가족 구성원이 감염원인 긴밀 접촉인 경우가 16명이었고 같이 살지 않는 조부모나 이웃이 감염원인 일상 접촉인 경우는 11명이었다. 대상 소아는 모두 BCG를 접종 받았으며 결핵 환자와의 접촉력 외에 의학적인 문제가 없는 건강한 소아였다.

투베르쿨린 피부반응검사는 경결 양성 기준을 5 mm로 하였을 때 11명(40.7%)에서 양성이었으며 10 mm로 하였을 때 5명(18.5%)에서 양성이었다. QFT-G IT 검사 양성

은 6명(22.2%)이었다. 두 검사의 일치도(Agreement)는 투베르쿨린 피부반응검사의 경결 양성 기준에 따라 각각 5 mm일 때 κ 값 0.59로 중등도이었고 10 mm일 때 κ 값 0.7로 높은 일치도를 보였다(Table 2). 경결 양성 기준을 10 mm로 하였을 때 투베르쿨린 피부반응 음성이면서 QFT-G IT 양성인 경우는 2예 있었다.

QFT-G IT 검사 양성인 환아들과 음성인 환아들의 연령 중간값은 각각 6년 4개월(범위, 1년 8개월~11년 4개월)과 4년 9개월(범위, 11개월~13년 3개월)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.2$). 긴밀 접촉군에서 QFT-G IT 양성률은 5/16 (31.2%), 일상 접촉군에서 QFT-G IT 양성률은 1/11 (9.1%)로 접촉 정도에 따라 양성률의 차이를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.35$).

잠복 결핵에 대해 3명은 isoniazid를 투여하였고 4명은

Table 1. Demographic characteristics of patients

Characteristic	No. (%)
Patients	66
Median age, mo	60
Gender	
Male	37 (56.1)
Female	29 (43.9)
Immigrant	1 (1.5)
BCG	
Yes	65 (98.5)
No	1 (1.5)
Contact	
Close	20 (30.3)
Casual	17 (25.8)
No	29 (43.9)
TST	
<5 mm	47 (71.2)
5~10 mm	6 (9.0)
>10 mm	13 (19.7)
QFT-G IT	
Positive	16 (24.2)
Negative	45 (68.2)
Indeterminate	5 (7.6)
LTBI	10 (15.2)
Active TB	14 (21.2)
Pulmonary disease	7 (10.6)
Extrapulmonary disease	7 (10.6)
No evidence of TB infection	42 (63.6)

BCG: bacilli Calmette Guérin vaccination; TST: tuberculin skin test; QFT-G IT: QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube; LTBI: latent tuberculosis infection; TB: tuberculosis.

지표환자가 isoniazid에 내성이 있어 2명에서 isoniazid, rifampin을, 2명에서는 isoniazid, rifampin, pyrazinamide를 9개월 간 투여하였다. 항결핵제를 투여하였던 7명 중 QFT-G IT 양성은 6명이었으며, 이 중 5명에서 QFT-G IT 추적검사를 시행하였고 모두 양성으로 유지되었다.

2. 질환군

입원 환자 중 결핵의 감별 진단을 위해 검사를 시행한 경우는 39명이었다. 이 중 14명(35.9%)이 결핵으로 진단되었으며 폐결핵 환자 7명, 폐외결핵 환자는 7명이었다 (Table 3). 폐외결핵 환자에는 결핵성 흉막염 환자 2명, 결핵성 림프절병증 환자 2명, 결핵성 농양 환자 1명, 창자 결핵 환자 2명이 포함되었다. 결핵 환자와의 접촉력이 있었던 경우는 6명(42.9%)이며 긴밀 접촉 3명, 일상 접촉 3명이었다. BCG 접종은 선천성 결핵이었던 1명을 제외하고 모두 시행 받았었다. 투베르쿨린 피부반응검사 양성은 8명(57.1%)이었으며 경결 양성 기준은 10 mm이었다. QFT-G IT 검사에서는 9명(64.3%)이 양성결과를 보였으며

2명(14.3%)의 결과는 indeterminate이었다. 투베르쿨린 피부반응검사 음성이었던 1명에서 QFT-G IT 양성 소견을 보였으며 결핵치료에 임상적 호전을 보였다. 동일 환자군에서 항산균 도말(AFB smear), 결핵배양, 결핵 다중 핵산 중합 효소반응(TB-PCR)검사의 양성률은 각각 11% (1/9), 33.3% (3/9), 27.3% (3/11)이었다(Table 4). 결핵으로 진단된 14명 모두 항결핵제 치료 후 임상 증상의 호전을 보였으며 이 중 5명에서 QFT-G IT 추적검사를 시행하였고 2명이 음성으로 전환되었다.

임상적으로 활동성 결핵이 의심되었던 질환군 중에서 결핵의 증거가 없었던 환자는 25명으로 폐렴 12명, 기관지염 2명, 만성 기침 4명, 폐 분리증 1명, 림프절병증 4명,

Table 2. Agreement between TST and QFT-G IT when cut off value is 5 mm or 10 mm in asymptomatic patients who had contact histories of TB

		QFT-G IT		
		Positive	Negative	Ind.
TST >5 mm	Positive	6	5	0
	Negative	0	15	1
Agreement		$\kappa=0.59$		
TST >10 mm	Positive	4	1	0
	Negative	2	19	1
Agreement		$\kappa=0.7$		

TST: tuberculin skin test; QFT-G IT: QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube; TB: tuberculosis; Ind.: indeterminate.

Table 3. Final diagnoses and the results of screening for tuberculosis in disease group

Final diagnosis	Patients	QFT-G IT positive	TST positive	TB exposure
Pneumonia	12	1	0	2
Bronchitis	2	0	0	1
Chronic cough	4	0	0	1
Pulmonary sequestration	1	0	0	0
Lymphadenopathy	4	0 (Ind. 1)	0	0
FUO	2	0 (Ind. 1)	0	0
Active tuberculosis				
Pulmonary TB	7	7 (Ind. 2)	4	3
TB Abscess	1	0	0	1
TB lymphadenopathy	2	1	1	0
TB pleurisy	2	1	1	1
Intestinal TB	2	2	2	1

Values are presented as number.

QFT-G IT: QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube; TST: tuberculin skin test; TB: tuberculosis; FUO: fever of unknown origin; Ind.: indeterminate.

Table 4. The positive rate of AFB smear, culture for tuberculosis, PCR assay, QFT-G IT, and TST in patients with active tuberculosis

Groups	No.	Positive rate				
		AFB smear (%)	Culture (%)	PCR (%)	QFT-G IT (%)	TST (%)
Pulmonary TB	7	1/4 (25)	3/4 (75)	2/5 (40)	5/7 (71.4)	4/7 (57.1)
Extrapulmonary TB	7	0/5 (0)	0/5 (0)	1/6 (16.7)	4/7 (57.1)	4/7 (57.1)
Total	14	1/9 (11)	3/9 (33.3)	3/11 (27.3)	9/14 (64.3)	8/14 (57.1)

AFB: acid fast bacilli; PCR: polymerase chain reaction; QFT-G IT: QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube; TST: tuberculin skin test; TB: tuberculosis.

불명열 2명이 포함되었다. QFT-G IT 검사 양성은 1명으로 QFT-G IT 검사상 결핵균 특이 항원 및 양성 대조 항원에 의한 혈청 내 IFN- γ 농도가 모두 낮았으며 결핵 환자와의 접촉력이 없었고 투베르쿨린 피부반응검사가 음성으로 QFT-G IT 추적 검사를 시행하였으며 음성으로 보고되어 폐렴으로 치료받은 경우였다.

고 찰

소아 결핵 진단은 아직도 국내에서 표준화가 이루어지지 않았으며, QFT-G IT가 부분적으로 소아에서 연구되고 있으나 아직 미흡한 상태이다¹⁹.

본 연구 결과에 따르면 폐 결핵 환자와 접촉력이 있는 무증상군에서 투베르쿨린 피부반응검사와 QFT-G IT를 동시에 시행하였을 때, 두 검사의 일치도는 투베르쿨린 피부반응검사의 경결 양성 기준을 10 mm로 하였을 때 높은 것으로 나타났으며 이는 Diel 등¹³의 연구와 Lighter 등²⁰의 보고와 일치하나 추후 더 많은 환자에서의 관찰이 요구된다.

소아를 대상으로 QFT-G IT와 투베르쿨린 피부반응검사를 비교한 국내 연구에 따르면 두 검사 간의 일치도는 투베르쿨린 피부반응검사의 경결 양성 기준 10 mm일 때 Sung 등²¹은 $\kappa=0.101$, Chun 등²²은 $\kappa=0.39$ 로 낮게 보고한 바 있다.

또한 결핵 유병률이 낮으며 BCG를 접종하지 않는 유럽 및 미국의 연구에서는 두 검사 간의 일치도가 높은 것으로 나타났²³⁻²⁵. BCG를 접종하는 국가에서도 투베르쿨린 피부반응검사의 양성 기준에 따라 QFT-G IT 결과와의 일치도가 차이를 보이고 있다^{26,27}.

본 연구에서 입원 중 결핵이 의심된 환자군 중 결핵으로 진단된 14명의 환아에 있어 QFT-G IT의 양성률(64.3%)은 투베르쿨린 피부반응검사의 양성률(57.1%)에 필적할 만하며, 항산균 도말 검사(11%), 배양 검사(33.3%) 및 결핵 다중 핵산 중합 효소반응 검사(27.3%)에 비해서 높은 것으로 나타났다. 본 연구는 소아에 있어 객담 채취의 어려움 등으로 인해 항산균 도말 검사 및 배양 검사가 모든 대상 환아에서 시행되지 못한 한계점이 있다. 그러나 본 연구에서는 기존의 국내 연구들이 소아 잠복 결핵에서의 QFT-G IT 검사의 유용성에 초점을 맞추었던 것과는 달리 소아 활동성 결핵 진단에서도 다른 검사법과 비교하여 QFT-G IT 검사의 유용성을 평가하고자 하였다.

항결핵 치료 반응의 평가에 있어 IFN- γ 검사의 유용성

에 대한 연구 결과는 다양하다. Fietta 등²⁸의 연구에서는 항결핵 치료가 QFT 검사 결과에 영향을 미치지 않았다고 보고한 반면 Carrara 등²⁹의 ELISPOT을 이용한 연구에서는 항결핵 치료 후 호전을 보이는 환자에서 IFN- γ 를 분비하는 T 림프구의 수가 감소하여 치료 반응을 평가하는 데 유용할 것이라고 보고하였다. 본 연구에서는 잠복 결핵으로 QFT-G IT 양성이면서 항결핵제를 투약한 6명 중 5명에서 QFT-G IT 추적검사를 시행하였으며 모두 양성이었고 활동성 결핵으로 항결핵제를 복용한 14명 중 5명에서 QFT-G IT 추적검사를 시행하였는데 2명에서 음성으로 전환되었다. 그러나 추적 검사를 시행한 대상 환자수가 적었으며 추적 검사를 시행한 기간도 일률적이지 못한 제한점이 있어 본 연구에서 QFT-G IT 검사를 이용해 항결핵 치료 전후의 변화를 평가하기에 충분하지 못하였다.

본 연구는 국내 소아를 대상으로 잠복 결핵 및 활동성 결핵 진단에 있어 QFT-G IT 검사의 유용성을 평가하였으며, 투베르쿨린 피부반응검사 및 결핵 배양 검사와 비교하여 결핵 진단의 보조적 수단으로서 의미가 있는 것으로 보이나 향후 많은 대상자를 통한 다기관공동연구와 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S, Sumnapan S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, et al. Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: a TB active surveillance network, 2004 to 2006. *BMC Infect Dis* 2008;8:94.
2. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
3. Rekha B, Swaminathan S. Childhood tuberculosis: global epidemiology and the impact of HIV. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:99-106.
4. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:658-74.
5. Chaisson RE. New developments in the treatment of latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:S176-81.
6. Enarson DA. Use of the tuberculin skin test in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S135-7.
7. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
8. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H,

- Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis* 2006;43:634-9.
9. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006;61:616-20.
 13. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forsbøhm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.
 14. 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.
 15. del Castillo Otero D, Peñafiel Colás M, Alvarez Gutiérrez F, Soto Campos JG, Calderón Osuna E, Toral Marín J, et al. Investigation of tuberculosis contacts in a non-hospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:790-5.
 16. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 680-701.
 17. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:124-33.
 18. 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.
 19. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:71-6.
 20. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics* 2009;123:30-7.
 21. Sung JY, Kim JH, Yang MA, Kim SH, Eun BW, Lee J, et al. Usefulness of interferon- γ measurement following stimulation of tuberculosis-specific antigens for diagnosis of latent tuberculosis infection in children exposed to pulmonary tuberculosis. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:51-7.
 22. Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung GY, Lee TJ, Kim KH, et al. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guérin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:389-94.
 23. 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.
 24. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:837-45.
 25. Molicotti P, Bua A, Mela G, Olmeo P, Delogu R, Ortu S, et al. Performance of QuantiFERON-TB testing in a tuberculosis outbreak at a primary school. *J Pediatr* 2008;152:585-6.
 26. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection: analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One* 2008;3:e2665.
 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. 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.
 29. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, Amicosante M, Girardi E, Goletti D. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:754-6.