

결핵 연구의 최근 성과들

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소

임재준

The Latest Achievements in Study of Tuberculosis

Jae-Joon Yim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculosis is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. In 2010, there were 8.8 million (range, 8.5~9.2 million) incident cases of TB, 1.1 million deaths from TB among HIV-negative people and an additional 0.35 million deaths from HIV-associated TB. Due to such health-related importance, tuberculosis is one of areas being actively researched. Many numbers of tuberculosis-related papers are being presented each year, and in this review, it summarizes contents of a few papers that had been selected among the papers presented from 2009 to early 2011.

Key Word: Tuberculosis

논문의 선택

소개할 결핵에 관한 논문은 호흡기계의 중요 학술지인 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Thorax, Chest, European Respiratory Journal과 중요 일반 학술지인 New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA에 최근 2년간 수록된 것들 중 임상적인 중요성을 가진 것을 선택하였다.

결핵의 역학

1. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:675-8¹

면역억제제인 스테로이드의 흡입은 필연적으로 폐 국소면역의 저하를 초래하는데, 스테로이드 흡입 환자들에서 폐렴의 발생과² 폐렴으로 인한 입원과 사망이³ 증가한다는 관찰들이 최근 보고되고 있다. 지난 2007년 발표된 만성 폐쇄성 폐질환자들에서 흡입용 스테로이드제제인 fluticasone과 β 항진제인 salmeterol의 효과를 비교한 임상시험결과에 따르면, 위약군에 배정된 환자의 12.3%에서 폐렴이 발생한 데 비해 fluticasone을 사용한 환자들에서 폐렴발생률은 18.3%로 더 높았다². 한편, 흡입용 스테로이드제제의 사용이 폐결핵을 증가시킬 수 있다는 우려도 꾸준히 있어왔는데^{4,5}, 저자들은 대규모 코호트에 기반한 nested 환자-대조군 연구를 통해 이를 확인하고자 했다. 1990년부터 2005년 사이 캐나다 퀘벡에 거주하던 427,648명의 만성 기도질환자 중 564명에서 결핵이 발생하였는데, 이들을 환자군으로 하고, 이들과 나이가 동일하며 같은 달에 코호트에 등록된 10배의 환자들을 대조군으로

이 논문은 제32차 대한결핵 및 호흡기학회 Work shop '호흡기내과 의사를 위한 Respiratory review of 2011' 중 '결핵'의 원고로 학회의 요청에 따라 보완하여 제출한 것임.

Address for correspondence: **Jae-Joon Yim, M.D.**

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, 28, Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Phone: 82-2-2072-2059, Fax: 82-2-762-9662

E-mail: yimjj@snu.ac.kr

Received: Jun, 21, 2011

Accepted: Jun, 21, 2011

로 삼았다. 분석결과 흡입용 스테로이드제를 한번이라도 사용한 적이 있는 환자들의 결핵 발생 위험도가 1.27배(95% 신뢰구간[confidence interval, CI], 1.05~1.53)로 증가했고, 사용 중인 환자들의 결핵 발생 위험도 역시 1.33배(95% CI, 1.04~1.71)로 높았다. 그러나 경구용 스테로이드제를 복용 중인 환자들에게는 흡입용 제제의 사용이 추가적으로 더 결핵 발생을 높이지는 않았다. 이 연구결과는 특히 우리나라처럼 결핵발생률이 낮지 않은 경우 흡입용 스테로이드제 사용환자에서 결핵 발생의 가능성을 염두에 두어야 한다는 점을 제시했다.

결핵의 진단

1. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010;363:1005-15⁶

항결핵약제에 대한 내성이 존재하는지 확인하기 위해서는 결핵균의 배양 및 배양된 균주를 이용한 약제감수성 검사가 필수적이다. 그러나 고체배지를 사용할 경우 결핵 약 투여 시작부터 배양결과를 알게 될 때까지 37일, 약제 감수성 검사 결과를 통보 받을 때까지는 80.5일이 걸린다는 보고가 있을 정도로, 오랜 기간이 걸린다는 점이 큰 문제이다⁷. 이를 극복하기 위해 다양한 방식의 새로운 결핵균 배양법 및 약제감수성 검사가 속속 임상에 도입되고 있다. 최근 PCR을 통해 결핵균 여부와 RIF 내성 존재 여부를 확인하는 진단법 XpertMTB/RIF kit (GeneXpert, Cepheid)가 개발되었는데, 이 것은 객담에 중화액을 섞은 후 카트리지에 담아 기계에 넣어주면 추가 조작 없이 2시간 만에 결과를 알 수 있는 매우 간편한 시스템이다. 연구자들은 페루, 아제르바이잔, 남아프리카공화국, 인도의 결핵의심 환자 1,730명을 대상으로 이 검사법의 정확도를 확인하는 연구를 진행하였다. 결과에 따르면 도말 양성 폐결핵의 98.2%와 도말 음성 배양 양성 폐결핵의 72.5%를 정확히 확인하였다고 한다. 이에 더하여 RIF 내성에 대한 민감도와 특이도는 각각 99%와 100%로 보고하여, 내성 여부 확인에 대한 정확도 역시 매우 높았다.

2. Twelve-monthly versus six-monthly radiological screening for active case-finding of tuberculosis: a randomised controlled trial. Thorax 2011;66: 134-9⁸

흉부 방사선 단순촬영(CXR)은 고위험군에서 결핵 발병

여부의 가장 중요한 도구로 사용되어 왔는데, 얼마나 자주 CXR을 촬영해야 하는지는 확실하지 않다. 남아프리카공화국의 금광에서 일하는 광부들은 HIV 감염률이 높은데다 실리카에 지속적으로 노출되기 때문에 결핵발생률이 십만 명 중 3,000명이 넘는 결핵발생의 고위험군인데⁹, 이 들에서 폐결핵을 조기 발견하기 위해 CXR 촬영이 그간 사용되어왔다. 연구자들은 이들을 대상으로 12개월에 한번씩 CXR을 촬영하는 것과 6개월에 한번 촬영하는 것의 효과를 비교했다. 22,634명의 광부들을 대상으로 한 이 연구는 이들을 12개월 군과 6개월 군에 무작위 배정하였는데, 연구참여자들은 총 2년간 관찰되었다. 연구의 일차 결과는 발생한 모든 결핵환자 중 계획된 CXR 촬영으로 진단된 환자들의 비율과 배양 양성자 중 도말 양성자의 비율이었다. 연구 결과 12개월군에서 632명, 6개월군에서 670명의 결핵환자가 진단되었는데, 이들 중 계획된 CXR로 진단된 환자들의 비율은 28.3%와 29.4%로 차이가 없었다(p=0.67). 또 다른 일차 결과인 배양양성 결핵환자 중 도말 양성자의 비율도 서로 차이가 없었다. 그러나 이차 결과들 중 CXR에서 폐결핵의 범위가 6개월 군에서 더 적었으며(p=0.05), 결핵 치료 첫 2개월 동안 결핵과 연관된 사망위험도는 6개월 군에서 더 낮았다(HR, 0.48; 95% CI, 0.23~0.98). 그러나 일차 결과에서 유의한 차이를 얻지 못했으므로, 고위험군에서 폐결핵의 조기 진단을 위한 CXR의 잦은 촬영이 더 효과적인지를 정확히 밝히지는 못한 연구다.

결핵의 치료

1. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P, et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:558-63¹⁰

폐결핵치료의 가장 큰 난점은 치료기간이 6개월로 길다는 것이다. 부작용이 흔한 결핵약제를 6개월 동안 충실히 먹어내는 것은 쉽지 않은 일인데, 이를 확인하기 위해 직접관찰치료(DOT)가 도입되기도 했다. 이런 맥락에서 환자들의 순응도를 높이기 위해 치료기간을 줄이는 약제의 조합을 구성해내는 일은 결핵연구자들의 당면과제이다. 기존의 6개월 대신 4개월의 결핵약 복용만으로도 충분한 폐결핵환자들이 존재하는지를 확인하기 위해 가장 예후가 좋은 것으로 알려진 2가지 요소를 1) 치료 2개월 후

객담 배양 음전¹¹ 및 2) 공동이 없는 경우¹², 모두 갖춘 환자들만을 골라 6개월 치료군과 4개월 치료군에 무작위 배정하여 치료를 시행했는데 일차 결과는 세균학적/임상적 재발률이었다. 모두 568명을 참여시키기로 계획했던 이 연구는 394명을 참여시킨 시점에서 중단되었는데, 이는 4개월 치료군의 재발률이 유의하게 높았기 때문이다. 6개월 치료군에 포함된 198명 중 3명만 재발한 것에 비해 (1.5%) 4개월 치료군 196명 중 13명의 재발자가 발생하여 (6.6%), 위험도의 차이가 뚜렷했다(0.054; 95% CI, 0.01 ~ 0.10).

2. Jeremiah K, Praygod G, Faurholt-Jepsen D, Range N, Andersen AB, Grewal HM, et al. BCG vaccination status may predict sputum conversion in patients with pulmonary tuberculosis: a new consideration for an old vaccine? *Thorax* 2010;65:1072-6¹³

세계적으로 매년 1억 명에게 접종되는 BCG 예방접종은 주로 어린이들의 결핵성 뇌막염이나 속립성 결핵의 예방에 효과가 있다고 알려져 있다^{14,15}. 노르웨이와 덴마크의 연구자들은 BCG 접종이 결핵발생 후 치료에 영향을 주는지 여부를 확인하기 위해, 폐결핵으로 치료받은 환자들의 과거 BCG 접종 여부가 2개월 치료 후 배양 음전 여부에 영향을 주는지를 연구했다. 연구자들은 2006년 4월부터 2008년 10월 사이 도말 양성 폐결핵으로 진단받은 754명의 탄자니아 환자들을 대상으로, 나이, 성별, 흡연 여부, 배양된 균 집락 수, CD4 림프구 수, HIV 감염 여부, 빈혈, 체질량지수, 그리고 BCG 반흔 여부가 치료 2개월 후 배양 음전 여부에 영향을 미치는지를 확인하였다. 분석 결과 배양 음전의 실패와 연관된 인자는 진단될 때 제출한 가래에서 3+ 이상으로 결핵균이 배양된 경우와 BCG 반흔이 없는 경우였는데, BCG 반흔이 없는 환자들은 있는 환자들보다 2개월 후 배양 음전 실패율이 3.35배나(95% CI, 1.48~7.58) 더 높았다. 이 결과는 BCG 접종이 결핵 예방뿐 아니라 결핵치료에도 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

다제내성 결핵

1. The Diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-405

장기간의 치료에도 불구하고 다제내성 결핵환자의 치

료성공률은 대개 60~70%에 머물고 있는데¹⁶⁻¹⁸, 우리나라 다제내성 결핵환자 수는 지난 2000년에 3,708명, 2001년에 2,830명, 2002년에 4,245명으로 도리어 증가하는 추세로 매우 심각하다¹⁹. 이런 상황이라 새로운 항결핵제의 개발 및 도입은 매우 중요한데, 최근 mycobacterial ATP synthase를 억제하는 새로운 약제인 Diarylquinoline TMC207이 도입되었다. 연구자들은 다제내성 결핵(MDR-TB) 환자들을 대상으로 한 제2상 무작위배정, 대조군 연구를 통해 이 약제의 효과를 확인하였는데, 연구의 일차 종료점은 결핵균 배양 음전까지의 기간이었다. 모두 47명의 환자가 참여하였으며, 23명에게는 시험약제 200 mg이 5가지 2차 항결핵약제와 함께 주 5회 6주간 투여되었고, 24명에게는 위약이 같은 방식으로 5가지 2차 항결핵약제와 함께 투여되었다. 분석 결과 시험약제를 투여받은 환자들의 배양 음전 시기가 더 빨랐고(위약군의 위험도, 11.8; 95% CI, 2.3~61.3), 배양음전률도 더 높았다(48% vs. 9%). 가장 두드러진 부작용은 오심이었는데, 이는 위약군보다 시험약군에서 더 흔했다(26% vs. 4%, p=0.04). Diarylquinoline TMC207은 다제내성 결핵환자의 치료에 효과적일 수 있다. 앞으로 3상 임상시험을 통해 효과가 확인되어야 한다.

2. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:113-9²⁰

MDR-TB의 극단적인 형태인 광범위 내성 결핵(XDR-TB)은 원래 INH, RIF에 대한 내성에 더하여, 6가지 결핵 약제군(aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine, p-aminosalicylic acid) 중 3군 이상에 내성이 있는 경우라고 정의되었다²¹. 그러나 WHO에서 XDR-TB의 정의를 INH, RIF에 대한 내성과, 퀴놀론계 약제 중 하나 이상과 amikacin, capreomycin, kanamycin의 주사제 중 한 가지 이상 내성이 있는 경우로 바꾸어 제시했고²², 이후 이 정의가 널리 쓰이고 있다. 그러나 이 두 가지 정의 중 과연 어떤 것이 예후를 더 적절하게 반영하는지는 불확실하며, 연구자들은 한국의 MDR-TB 코호트를 통해 이를 확인하려고 했다. 연구에 포함된 1,407명의 MDR-TB 환자들 중 과거 정의의 XDR-TB 환자는 149명, 새로운 정의의 XDR-TB 환자는 75명이었는데, 이들의 치료성공률은 각각 29.3%와 38.9%로 XDR-TB가 아닌 MDR-TB환자 1,248명의 치료성공률 46.3%보다 낮

았다. XDR-TB의 두 가지 정의는 모두 사망의 위험인자였는데, 위험비(Hazard ratio)는 XDR-TB가 아닌 MDR-TB환자에 비해 과거 정의군에서 2.15배(95% CI, 1.49~3.09), 새로운 정의군에서 3.15배(95% CI, 2.06~4.83)로 양군 모두에서 높았다.

3. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:426-32²³

MDR-TB의 치료성공률이 40~80% 정도이므로, 일부 환자들은 치료에 실패하게 되고, 그 과정에서 추가적인 내성을 얻어 XDR-TB로 진행할 가능성이 있다²⁴. XDR-TB 환자들의 예후는 더욱 나쁜데 HIV가 감염된 XDR-TB 환자들의 경우 전원 사망하였고 진단 후 생존의 중앙값이 겨우 16일에 불과하였다는 보고가 있었다²⁵. HIV에 감염되지 않은 경우에도 XDR-TB 환자들의 치료실패율이 다제내성 결핵환자들보다 4.6배 높았고²⁶, 결핵과 연관된 사망률이 4.45배 높았다는 보고들이 있다¹⁶. 연구자들은 MDR-TB 치료 중 XDR-TB로 진행되는 경우가 얼마나 흔한지를 확인했다. 새로 진단된 536명의 MDR-TB 환자들의 경과를 후향적으로 추적했는데, 이들 중 34명(6.3%)이 치료 중(치료 시작 182일 후) XDR-TB로 진행했다. XDR-TB의 발생은 진단 당시 공동이 있으면서 양측 폐에 병변이 있었던 경우(위험비, 3.47배; 95% CI, 1.32~9.14), 2차 주사약제로 치료 받은 적이 있는 경우(위험비, 3.65배; 95% CI, 1.81~7.37)에 흔했으며, 처방된 약을 80% 이하로 복용한 경우 역시 진행이 흔했다(1개월 당 위험비, 1.16배; 95% CI, 1.01~1.35).

잠복결핵

1. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J* 2011;37:1447-52²⁷

결핵의 퇴치는 결국 잠복결핵환자를 치료해냄으로써 이를 수 있는데, 그간 잠복결핵의 진단은 결핵 피부 검사(tuberculin skin test)에 의존해왔다. 그러나 결핵 피부반응 검사는 시행과 판독이 불편하다는 점 외에도, 과거 BCG 접종으로 인한 위양성과 면역억제환자에서 발견되는 위음성이 결정적인 약점이었다²⁸. 그러나 Interferon- γ 측정에 바탕을 둔 검사들이 더 정확하다고 보고되어 왔

데, 결핵환자와 접촉한 후 얼마나 지나야 이 검사들이 양성 결과를 보일지에 대한 자료는 아직 없었다^{29,30}. 연구자들은 결핵 집단발병이 생긴 군대에서 활동성 결핵 접촉자들을 대상으로 결핵 노출 후 검사 양전까지의 기간을 관찰하여 보고했다. 27명의 접촉자들에게 QuantiFERON-TB Gold in tube (QTF-GIT) 검사를 시행하고, 음성인 환자 10명을 대상으로 양성이 될 때까지 2, 4, 8, 14, 18, 30주에 다시 시행하였는데, 2, 4, 14주에 각각 3명씩 양전되었으며, 나머지 1명은 30주 후에도 계속 음성 결과를 보였다. 활동성 결핵환자와 접촉한 기간을 고려하면 QTF-GIT 결과는 노출 4~7주 후 양전되기 시작하고, 14~22주까지 양전이 가능하다.

참 고 문 헌

1. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
4. Horton DJ, Spector SL. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patient using a steroid aerosol. *Chest* 1977;71:540-2.
5. Shaikh WA. Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone. *Allergy* 1992;47:327-30.
6. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
7. Joh JS, Lee CH, Lee JE, Park YK, Bai GH, Kim EC, et al. The interval between initiation of anti-tuberculosis treatment in patients with culture-positive pulmonary tuberculosis and receipt of drug-susceptibility test results. *J Korean Med Sci* 2007;22:26-9.
8. Churchyard GJ, Fielding K, Roux S, Corbett EL, Chaisson RE, De Cock KM, et al. Twelve-monthly versus six-monthly radiological screening for active case-finding of tuberculosis: a randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:134-9.
9. Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, Mulder D,

- De Cock KM. Mycobacterial disease in South African gold miners in the era of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:791-8.
10. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P, et al. Shortening treatment in adults with non-cavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:558-63.
 11. Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1062-3.
 12. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-34.
 13. Jeremiah K, Praygod G, Faurholt-Jepsen D, Range N, Andersen AB, Grewal HM, et al. BCG vaccination status may predict sputum conversion in patients with pulmonary tuberculosis: a new consideration for an old vaccine? *Thorax* 2010;65:1072-6.
 14. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-8.
 15. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
 16. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.
 17. Keshavjee S, Gelmanova IY, Farmer PE, Mishustin SP, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2008;372:1403-9.
 18. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-28.
 19. Kim BJ, Lee IH, Lee DH, Bai GH, Kong SJ, Lee SH, et al. The current status of multidrug-resistant tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:404-11.
 20. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:113-9.
 21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
 22. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-2.
 23. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:426-32.
 24. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1185-7.
 25. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
 26. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-5.
 27. Lee SW, Oh DK, Lee SH, Kang HY, Lee CT, Yim JJ. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J* 2011;37:1447-52.
 28. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
 29. 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.
 30. Joshi R, Patil S, Kalantri S, Schwartzman K, Menzies D, Pai M. Prevalence of abnormal radiological findings in health care workers with latent tuberculosis infection and correlations with T cell immune response. *PLoS One* 2007;2:e805.