

# Comparison of the Tuberculin Skin Test and the Interferon- $\gamma$ Release Assay for the Diagnosis of Cervical Tuberculous Lymphadenitis

Jeong Kyu Kim<sup>1</sup>, Jae Jin Ko<sup>1</sup> and Kyung Chan Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, <sup>2</sup>Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

## 경부 결핵성 림프절염의 진단에서 투베르쿨린피부검사와 인터페론감마 분비검사의 비교

김정규<sup>1</sup> · 고재진<sup>1</sup> · 김경찬<sup>2</sup>

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실,<sup>1</sup> 내과학교실<sup>2</sup>

Received March 6, 2013

Revised April 15, 2013

Accepted April 22, 2013

Address for correspondence

Jeong Kyu Kim, MD, PhD  
Department of Otolaryngology-  
Head and Neck Surgery,  
Catholic University of Daegu  
School of Medicine,

33 Duryugongwon-ro 17-gil,  
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel +82-53-650-4071

Fax +82-53-650-4533

E-mail doctorjkkim@cu.ac.kr

**Background and Objectives** To compare the tuberculin skin test (TST) and the interferon  $\gamma$  release assay (IGRA) for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis (TL).

**Subjects and Method** A prospective comparison between the TST and the IGRA was performed in subjects who met the inclusion criteria for suspicious cervical TL. TL was confirmed by culture results and clinical diagnosis of TL was also made by histology, polymerase chain reaction and treatment response of the anti-tuberculosis drug.

**Results** Of the 43 subjects enrolled, 11 subjects were confirmed as TL, nine subjects as clinical TL and 23 subjects as non-TL. The TST and the IGRA were all positive in TL. The agreement between the TST and IGRA was  $\kappa=0.40$  in both clinical TL and non-TL. The sensitivity and specificity of the TST were 95.0% [95% confidence interval (CI), 92.1–97.9] and 39.1% (95% CI, 32.6–45.6), respectively. By comparison, the sensitivity and specificity of the IGRA were 85.0% (95% CI, 80.3–89.8) and 52.2% (95% CI, 45.5–58.8), respectively.

**Conclusion** The IGRA was more specific than the TST, while the TST was more sensitive than the IGRA. The higher specificity of IGRA could make IGRA play a useful adjunct role in the diagnosis for cervical TL.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:354-8

**Key Words** Interferon · Lymph node · Skin test · Tuberculosis.

## 서론

경부 결핵성 림프절염의 진단은 림프절 조직에서 결핵균의 배양으로 확진할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 하지만 결핵균의 배양은 2~6주의 시간이 걸리며 조직 배양률도 20~80%로 다양하게 보고되므로 진단에 어려움이 있으며, 임상에서는 림프절의 조직소견과 결핵균 polymerase chain reaction(PCR) 검사를 참고하여 결핵성 림프절염을 진단하고 치료를 시작하게 된다.<sup>1,2)</sup>

최근에 결핵 특이 항원에 대한 세포 면역 정도를 혈장의 인터페론감마(interferon  $\gamma$ ) 농도를 측정하여 결핵을 진단하는

인터페론감마 분비검사(interferon  $\gamma$  release assay)가 개발되어,<sup>3)</sup> 잠복 결핵과 활동성 폐결핵에서의 진단적 유용성이 발표되었고, 투베르쿨린피부검사와 비교하였을 때 비슷한 유용성이 보고되었다.<sup>4,5)</sup> 폐외 결핵에서도 인터페론감마 분비검사의 진단적 유용성에 대한 연구가 보고되었지만,<sup>6,7)</sup> 폐외 결핵, 특히 경부 결핵성 림프절염에서 투베르쿨린피부검사와 비교한 연구는 많이 보고되지 않았다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 경부 결핵성 림프절염의 진단에서 인터페론감마 분비검사의 유용성을 평가하고 투베르쿨린피부검사와 그 유용성을 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 기관윤리심의위원회의 승인 후 2008년 7월부터 2009년 7월까지 결핵성 림프절염이 의심되는 피험자를 대상으로 전향적으로 시행되었다. 선정기준은 피험자가 1) 1 cm 이상이며 유동성이 있고 압통이 없는 경부 림프절을 인지한 후 1달 이상 작아지지 않거나, 2) 피부발적을 동반한 낭성 림프절 종대를 보이지만 고열을 동반하지 않거나, 3) 결핵성 림프절염이 의심되는 경부 CT 소견(중심부 저음영 또는 석회화를 동반하는 림프절)을 동반하는 경우로 정하였으며, 제외기준은 피험자가 1) 1달 내에 상기도 감염을 동반한 경우 2) 급성 림프절염이 의심되는 경우 3) 과거 결핵을 치료한 과거력이 있는 경우 4) 활동성 폐결핵을 동반한 경우, 그리고 5) 두경부 악성종양이 의심되는 경우로 정하였다. 선정기준에 적합하고 제외기준 모두에 해당하지 않는 피험자는 모두 투베르쿨린피부검사와 인터페론감마 분비검사를 시행하였으며, 피험자의 림프절 상태에 따라 결핵성 림프절염의 확진을 위한 검사를 시행하였다. 고형성 림프절 종대는 먼저 세침흡인세포검사를 시행하였고 대부분에서 결핵균 PCR 검사를 같이 시행하였다. 세침흡인검사 및 결핵균 PCR 검사의 결과와 피험자 동의 및 임상경과를 참고하여 일부 피험자는 절개생검 또는 배양검사를 추가적으로 시행하였다. 낭성 림프절 종대는 절개생검 또는 배양검사를 바로 시행하였다(Fig. 1). 세침흡인검사와 결핵균 PCR에서 결핵에 부합하는 소견을 보이거나, 절개생검에서 결핵의 특징적인 조직소견인 건락성 괴사를 동반한 상피모양세포 육아종을 보이는 경우 또는 배양검사에서 결핵균이 배양된 환자는 항결핵제를 투여하였다.

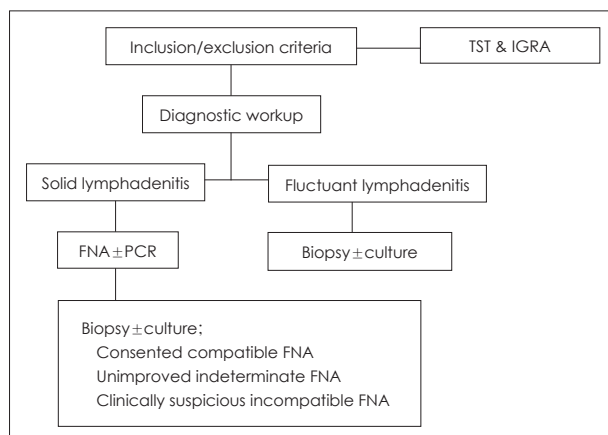
투베르쿨린피부검사는 2단위 정제단백질유도체(purified protein derivative)를 전완부 피내에 주입 후 48시간째 관찰

하여 경결(induration)의 크기가 10 mm 이상인 경우 양성으로 판정하였다. 인터페론감마 분비검사는 상표화된 QuantiFERON-TB Gold(QFT-G)(Cellestis, Carnegie, Australia)를 사용하여 제조사의 설명서대로 2단계로 시행되었다. 먼저 헤파린이 처리된 1 cc의 전혈을 항원이 없는 음성 대조 용기와 Mitogen이 포함된 양성 대조 용기, 그리고 결핵특이 항원이 포함된 용기에 각각 첨가하여 37°C 이산화탄소 배양기에서 16시간 이상 배양하였다. 배양된 각각의 용기에서 200  $\mu$ L의 혈장을 취하여 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 인터페론감마의 농도를 측정하여 0.35 IU/mL 이상인 경우 양성으로 판정하였다. '결핵성 림프절염'은 림프절 조직의 배양검사에서 결핵균이 배양된 경우로 판정하였으며, 결핵균이 배양되지 않았거나 배양검사를 시행하지 않았지만 세포흡인검사 또는 절개생검에서 결핵의 특징적인 조직소견을 보이며 결핵균 PCR 검사에서 양성을 보이는 경우와 결핵의 특징적인 조직소견을 보이며 경험적인 항결핵제 투여 후 림프절 소실 소견을 보이는 경우는 '임상적 결핵성 림프절염'으로 판정하였다.

투베르쿨린피부검사와 인터페론감마 분비검사의 일치도는  $\kappa$  상관계수를 구하여 평가하였다(일반적으로  $\kappa > 0.75$ 는 아주 좋은 일치도를 의미하며,  $\kappa < 0.4$ 는 좋지 못한 일치도를 의미한다) 투베르쿨린피부검사와 인터페론감마 분비검사의 진단적 유용성은 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률을 계산하여 평가하였다.

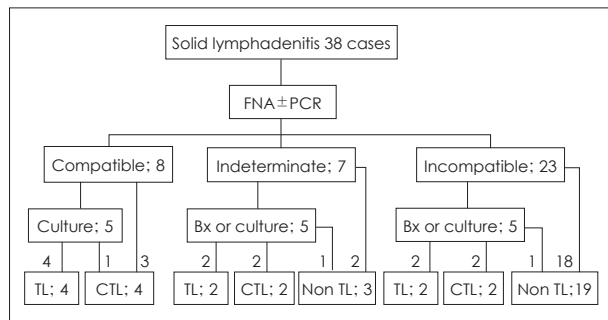
## 결 과

본 연구에 등록된 피험자는 모두 43명(남자 10명, 여자 33명)이었으며, 평균 나이는 36.8세(9~67세)였다. 38명은 고형성 림프절 종대를 보였고, 5명은 피부발적을 동반한 낭성 림프절 종대를 보였다. 고형성 림프절 종대 38명 중에서 8명은 세침흡인검사에서 결핵에 부합하는 소견을 보였고, 이 중 5명은 결핵균 배양검사를 시행하여 4명에서 결핵균이 배양되었다. 다른 7명은 세침흡인검사에서 진단적 결론에 도달하지 못했고 이 중 2명은 림프절 종대가 소실되었으며 나머지 5명은 절개생검 또는 배양검사를 시행하여 2명은 결핵균이 배양되었고, 2명은 결핵의 특징적인 조직소견을 보였다. 나머지 23명은 세침흡인검사에서 비결핵성 림프절염으로 진단되었고 이 중 5명은 임상경과에 따른 판단으로 조직검사 또는 절개생검을 시행하여 2명은 결핵균이 배양되었고, 2명은 결핵의 특징적인 조직소견을 보였다(Fig. 2). 낭성 림프절 종대를 보인 5명은 절개생검 또는 배양검사를 시행하여 3명은 결핵균이 배양되었고, 1명은 결핵의 특징적인 조직소견을 보였다(Fig. 3). 진단결과를 종합하면 경부림프절 조직 또는 흡인액에서 결핵균이 배양되어 결핵성 림프절

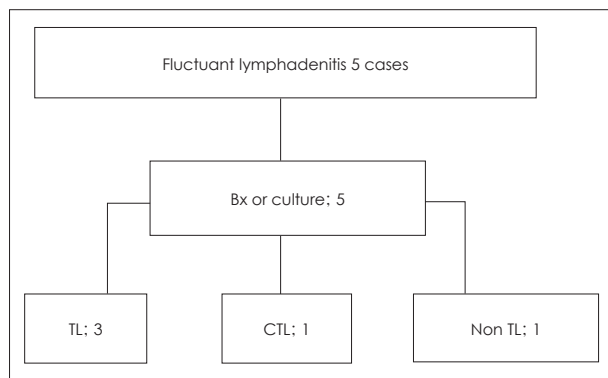


**Fig. 1.** Flowchart for diagnosis of the cervical tuberculous lymphadenitis. TST: tuberculin skin test, IGRA: interferon  $\gamma$  release assay, FNA: fine needle aspiration, PCR: polymerase chain reaction.

염으로 진단된 피험자는 11명(25.0%)이었다. 결핵균이 배양되지 않았으나 임상적 결핵성 림프절염으로 진단된 피험자는 9명(22.7%)이었다. 이 중에 결핵의 특징적인 조직소견을 보이며 결핵균 PCR 검사 양성 소견을 보인 경우가 7명이었고, 결핵의 특징적인 조직소견을 보이며 결핵균 PCR 검사 음성 소견을 보



**Fig. 2.** Results of 38 cases with solid lymphadenitis. FNA: fine needle aspiration, PCR: polymerase chain reaction, Bx: biopsy, TL: tuberculous lymphadenitis, CTL: clinical tuberculous lymphadenitis, Non TL: non-tuberculous lymphadenitis.



**Fig. 3.** Results of 5 cases with fluctuant lymphadenitis. Bx: biopsy, TL: tuberculous lymphadenitis, CTL: clinical tuberculous lymphadenitis, Non TL: non-tuberculous lymphadenitis.

**Table 1.** Tuberculin skin test (TST) and interferon  $\gamma$  release assay (IGRA) results in the subjects with cervical lymphadenopathy stratified by final diagnosis

	Cultured TL (No.=11)	Clinical TL (No.=9)	Non TL (No.=23)
TST			
Positive No. (%)	11 (100)	8 (88.9)	14 (60.9)
IGRA			
Positive No. (%)	11 (100)	6 (66.7)	11 (47.8)
$\kappa$ value	—	0.40	0.40

TL: tuberculous lymphadenitis

**Table 2.** Performance of the tuberculin skin test (TST) and interferon  $\gamma$  release assay (IGRA) for diagnosis of the cervical tuberculous lymphadenitis

	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)
TST	95.0 (92.1–97.9)	39.1 (32.6–45.6)	57.6 (51.0–64.2)	90.0 (86.0–94.0)
IGRA	85.0 (80.3–89.8)	52.2 (45.5–58.8)	60.7 (54.2–67.2)	80.0 (74.7–85.3)

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, CI: confidence interval

였으나 경험적인 항결핵제 투여 후 경부 림프절 종창이 없어진 경우가 2명이었다. 비결핵성 림프절염으로 진단된 경우는 23명(52.3%)이었다.

투베르쿨린피부검사는 모두 33명에서 양성이었으며 경결의 크기는 평균 30.1 mm였고 최대 크기는 80 mm였다. 인터페론 감마 분비검사는 29명에서 양성이었다. 결핵성 림프절염으로 진단된 11명은 투베르쿨린피부검사와 인터페론감마 분비검사에서 11명 모두(100%) 양성이었다. 임상적 결핵성 림프절염으로 진단된 9명은 투베르쿨린피부검사에는 8명(88.9%)에서 양성 있었고, 인터페론감마 분비검사에는 6명(66.7%)에서 양성 있었다( $\kappa=0.40$ ). 비결핵성 림프절염으로 진단된 23명은 투베르쿨린피부검사에는 14명(60.9%)에서 양성 있었고, 인터페론감마 분비검사는 11명(47.8%)에서 양성소견을 보였다( $\kappa=0.40$ ) (Table 1).

투베르쿨린피부검사의 민감도와 특이도는 각각 95.0% [95% confidence interval (CI), 92.1–97.9]와 39.1% (95% CI, 32.6–45.6)였으며, 양성예측률과 음성예측률은 각각 57.6% (95% CI, 51.0–64.2), 90.0% (95% CI, 86.0–94.0)였고, 인터페론감마 분비검사의 민감도와 특이도는 각각 85.0% (95% CI, 80.3–89.8)와 52.2% (95% CI, 45.5–58.8)였으며, 양성예측률과 음성예측률은 각각 60.7% (95% CI, 54.2–67.2)와 80.0% (95% CI, 74.7–85.3)였다 (Table 2).

## 고 찰

본 연구에서 결핵성 림프절염의 진단을 위한 투베르쿨린피부검사의 민감도 95.0%는 인터페론감마 분비검사의 민감도 85.0%보다 유의하게 높았으며, 투베르쿨린피부검사의 특이도 39.1%는 인터페론감마 분비검사의 특이도 52.2%에 비해 95% 신뢰구간이 0.1%에서만 겹치는 수준으로 낮았다. 그리고 두 검사는  $\kappa$  상관계수가 0.4로 중등도의 일치도를 보였다.

현재 상품화된 인터페론감마 분비검사는 QFT-G, QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) (Cellestis, Carnegie, Australia), 그리고 T-SPOT-TB assay (T-Spot) (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)의 3가지가 있다.<sup>4,8,9</sup> QFT-GIT는 전혈 채취 12시간 내에 결핵특이 항원으로 검사해야 하는 QFT-G 검사의 제한점을 극복하기 위해 개발되었고, T-Spot은 QFT-

G, QFT-GIT와 달리 말초혈액 단핵세포를 결핵특이 항원과 반응시킨 후 인터페론감마를 분비하는 세포의 수를 enzyme-linked immunosorbent spot으로 측정한다.<sup>8,9)</sup> 메타분석 연구에서 QFT-G, QFT-GIT, T-Spot의 잠복결핵 또는 활동성 결핵 진단을 위한 민감도는 각각 78%, 70~80%, 90~91%, 특이도는 각각 96~99%, 96~99%, 88~91%로 보고되었다.<sup>8,9)</sup>

인터페론감마 분비검사의 폐외 결핵 진단을 위한 민감도는 76~94%로 보고되고 있다.<sup>10-13)</sup> 폐외 결핵 13명을 포함한 연구에서 현미경 검사는 31%에서 양성이고 배양검사는 42%에서 양성인 반면 인터페론감마 분비검사는 92%에서 양성이므로 인터페론감마 분비검사가 현미경 검사와 배양검사에 음성인 폐외 결핵의 진단에 유용하다고 하였다.<sup>11)</sup> 27명의 결핵성 림프절염의 환자를 포함한 연구에서는 인터페론감마 분비검사법의 민감도가 92.6%로 높았으며, 인터페론감마 분비검사에서 양성으로 판정된 경우 인터페론감마의 농도가 결핵성 림프절염 감별에 도움이 된다고 하였다.<sup>10)</sup> 폐외 결핵환자 55명을 포함한 국내 연구에서 인터페론감마 분비검사의 민감도와 특이도는 각각 81%와 52%로 본 연구의 결과와 비슷한 소견을 보였다.<sup>13)</sup> 그런데 본 연구에서 52.2%를 보인 경부 결핵성 림프절염의 진단을 위한 인터페론감마 분비검사의 특이도는 88~99%로 보고된 잠복결핵 또는 활동성결핵의 진단을 위한 특이도보다 낮은 값을 보였다. 인터페론감마 분비검사는 잠복결핵 및 활동성 결핵을 모두 진단하므로 특이도는 모집단의 잠복결핵 유병률에 따라 달라지는데,<sup>11)</sup> 한국은 2004년 잠복결핵의 유병률이 33%로서<sup>14)</sup> 1% 이하로 보고되는 서양의 잠복결핵 유병률과<sup>15)</sup> 차이가 나는 것이 그 원인으로 생각할 수 있다.

잠복결핵 및 활동성 결핵의 진단에서 인터페론감마 분비검사와 투베르쿨린피부검사를 비교하면, 대부분의 연구에서 중등도의 일치도를 보였으나  $\kappa$  상관계수는 -0.03에서 0.87로 다양하게 보고되었다.<sup>4,12,16)</sup> 메타분석 연구에서 투베르쿨린피부검사의 민감도는 77%이고 특이도는 Bacille Calmette-Guerin(BCG) 비접종군에서는 97%이고 BCG 접종군에서는 변이가 심한데 BCG 비접종군보다는 낮은 값을 보였다.<sup>8)</sup> 미국 Food and Drug Administration은 인터페론감마 분비검사가 투베르쿨린피부검사와 비교하면 비슷한 민감도를 보이므로 투베르쿨린피부검사 대신 사용할 수 있도록 승인하였고, 다만 인터페론감마 분비검사 음성 소견을 해석하는 데는 주의가 필요하다고 하였다.<sup>3,17)</sup> 국내 연구를 살펴보면 결핵 감염의 위험 정도에 따라 1) 위험성이 없는 군, 2) 최근 접촉군, 3) 최근 밀접한 접촉군, 4) 활동성 결핵군의 4군으로 나눈 273명을 대상으로 인터페론감마 분비검사와 투베르쿨린피부검사를 비교한 연구에서 두 검사는  $\kappa$  상관계수 0.16의 좋지 않은 일치도를 보였는데, 한국과 같이 BCG 예방접종을 받는 인구에서는 인터페론감마 분

비검사가 투베르쿨린피부검사보다 결핵감염의 위험성을 더 잘 반영하는 지표라고 하였다.<sup>14)</sup> 본 연구에서는 결핵림프절의 진단에 있어 인터페론감마 분비검사와 투베르쿨린피부검사가 중등도의 일치도를 보였는데, 배양으로 확진된 결핵림프절염은 두 검사가 모두 100% 양성소견을 보였고 임상적 결핵성 림프절염과 비결핵성 림프절염에서 차이가 있었다(Table 1). 본 연구에서 인터페론감마 분비검사가 투베르쿨린피부검사에 비해 민감도는 낮고 특이도가 높은 것은 QFT-G에서 *M. tuberculosis*와 병원성 *M. bovis*에는 존재하지만 Bacille Calmette-Guerin과 대부분의 비결핵성 미코박테리아에는 존재하지 않는 결핵특이 항원을 사용하기 때문에 BCG 접종 및 비결핵 미코박테리아 감염에 영향을 받지 않았기 때문으로 생각할 수 있다.<sup>3)</sup>

2011년 발표된 결핵 진료지침<sup>18)</sup>에서 T-Spot의 민감도가 94%이므로 폐외 결핵을 배제하는 데 유용하다고 보고한 연구<sup>6)</sup>를 인용하며 인터페론감마 음성인 경우 결핵진단을 배제하는 데 도움이 되는 경우가 있다고 권고하였다. 그런데, QFT-G를 이용한 연구에서는 민감도가 86%이므로 제한점이 있다고 하였고,<sup>7)</sup> 메타분석에서도 QFT-G와 QFT-GIT의 민감도는 T-Spot에 비해 낮게 보고되었다.<sup>8,9)</sup> 본 연구에서 QFT-G의 민감도는 85.0%로 TST보다 낮은 값을 보였다. 따라서 QFT-G 인터페론감마 분비검사의 경우 음성 소견을 림프절 결핵을 배제하는 데 이용하는 것은 주의가 필요하고 생각된다.

인터페론감마 분비검사와 투베르쿨린피부검사를 통해 향후 활동성 결핵이 발생할 것인가를 정확히 예측하기에는 어려움이 있지만 BCG 예방접종 등의 이유로 투베르쿨린피부검사의 특이도가 떨어지는 집단에서는 예방적 결핵약의 불필요한 복용을 감소시키는 데 기여할 수 있을 것이라고 보고되었다.<sup>19)</sup> 국내에서 결핵환자가 발생한 학교의 학생 1826명을 2년간 추적한 연구에서 21명(2.1%)에서 활동성 결핵이 발생하는데, 투베르쿨린피부검사 양성군의 6.1%에서 활동성 결핵이 발생하였고, 음성군의 0.6%에서 발생하여 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. 특히 투베르쿨린피부검사에 양성이며 인터페론감마 분비검사에 양성인 경우 18.8%에서 활동성 결핵이 발생한 반면 투베르쿨린피부검사에서 양성이며 인터페론감마 분비검사에서 음성인 경우 활동성 결핵이 발생한 학생은 없으므로 인터페론감마 분비검사가 항결핵치료를 시행할 잠복결핵환자를 선별하는 데 도움이 될 것이라고 보고하였다.<sup>20)</sup>

결론적으로 결핵성 림프절염의 진단에 있어 인터페론감마 분비검사는 투베르쿨린피부검사에 비해 높은 특이도를 보이므로, 중등도의 결핵유병률을 가지며 BCG 예방접종을 받은 국내에서는 인터페론감마 분비검사 양성소견이 임상적으로 유용한 의미를 제공할 수 있다고 생각된다. 향후 결핵성 림프절



염의 임상적 진단을 위한 조직검사 및 PCR 검사에 대한 대체 또는 추가적인 역할이 있는지 검증이 필요할 것으로 생각된다.

## Acknowledgments

This work was supported by the grant of Research Institute of Medical Science, Catholic University of Daegu (2008).

## REFERENCES

- 1) Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, Schechter G. Contemporary management of cervical tuberculosis. *Laryngoscope* 1992;102(1):60-4.
- 2) Baek CH, Kim SI, Ko YH, Chu KC. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* from fine-needle aspirate for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *Laryngoscope* 2000;110(1):30-4.
- 3) Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-15):49-55.
- 4) Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
- 5) Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):100-11.
- 6) Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med* 2007;167(20):2255-9.
- 7) Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim SH, Park KU, Kim NJ, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(2):182-7.
- 8) 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(3):177-84.
- 9) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25.
- 10) Kim YK, Uh Y, Lee NS, Cho MY, Eom M, Kim HY. Whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Tohoku J Exp Med* 2011;224(3):189-93.
- 11) Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(4):491-6.
- 12) Munk ME, Arend SM, Brock I, Ottenhoff TH, Andersen P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2001;183(1):175-6.
- 13) Han SY, Lee H, Jung DS, Kim KH, Woo SM, Park SY, et al. Comparison of the diagnostic usefulness of two whole-blood interferon-gamma assays for extrapulmonary tuberculosis. *Korean J Med* 2011;81(4):478-86.
- 14) 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(22):2756-61.
- 15) Soborg B, Andersen AB, Larsen HK, Weldingh K, Andersen P, Kofoed K, et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by *M. tuberculosis* specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;39(6-7):554-9.
- 16) 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(7):837-45.
- 17) Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):69-73.
- 18) Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Guidelines for Tuberculosis. 1st ed. Seoul: MEDrang Inc.; 2011.
- 19) Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):45-55.
- 20) Song S, Jeon D, Won Kim J, Kim YD, Kim SP, Cho JS, et al. Performance of confirmatory interferon- $\gamma$  release assays in school TB outbreaks. *Chest* 2012;141(4):983-8.