개원가의 신생아 BCG 접종 후 투베르쿨린 반응 평가
- 접종 방법과 PPD 종류에 의한 차이 비교 -

김완주 · 이선호 · 안상윤 · 양승재 · 오성희

한양대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Tuberculin Reactivity in Neonates Vaccinated with BCG at Primary Care Clinics
- With Two Types of BCG Vaccine and Two Strengths of PPD -

Wan Ju Kim, M.D., Sun Ho Lee, M.D., Sang Yoon Ahn, M.D.
Seung Jae Yang, M.D. and Sung Hee Oh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose : The number of newborns vaccinated with BCG of Tokyo 172 strain, which has been claimed to cause lesser degree of local adverse events including scar, has recently been increasing. However, tuberculin response to this vaccine has inadequately been studied, especially with newborns cared at primary care clinics. We, therefore, performed a study in newborns vaccinated with BCG at private pediatric offices and evaluated the response to PPD 2TU or PPD 5TU following vaccination with percutaneous or intradermal BCG.

Methods : Two hundred infants who had been cared at three private pediatric offices were retrospectively enrolled in the study. One hundred fifty one infants had received percutaneous BCG(Tokyo strain); 129 infants had had tuberuclin test with PPD 2TU and the rest of 22 infants with PPD 5TU. Forty nine infants had received intradermal BCG(28 infants Copenhagen strain, I infant French strain, 20 infants unknown); 35 infants had had tuberculin test with PPD 2TU, 14 infants(11%) with PPD 5TU.

Results : In infants vaccinated with percutaneous BCG, the mean induration diameter in tuberculin test was significantly greater with PPD 5TU(12.4±3.5mm) compared to PPD 2TU (9.2±4.4mm). In infants vaccinated with intradermal BCG, the mean induration diameters in tuberculin test were 5.7±5.1mm to PPD 2TU and 6.6±4.8mm to PPD 5TU, which were not significantly different. The tuberculin response to PPD 2TU was significantly greater in infants vaccinated with percutaneous BCG compared to those with intradermal BCG. The tuberculin response to PPD 5TU was also significantly greater in infants vaccinated with percutaneous BCG compared to those with intradermal BCG.

Conclusion : Percutaneous BCG(Tokyo strain) seems to cause greater response to tuber-

* 논문의 요지는 2000년 제 51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

책임저자 : 오성희, 한양대학교병원 소아과

Tel : 02)2290-8388, Fax : 02)2297-2380, E-mail : sungheeo@hanyang.ac.kr

culin compared to intradermal BCG and PPD 2TU induces weaker response compared to PPD 5TU. Acknowledging some discrepancies from the previously reported data, which might have been due to the different source of the study subjects, more studies are needed to establish the range of tuberculin response following BCG vaccination in order to differentiate from tuberculosis.

Key Words : BCG, PPD, Tuberculin response, Tuberculosis

서 론

오래 전부터 인류에게 질병을 일으켜 온 결핵은 세계적으로 높은 사망률 및 유병률을 보이는 질환 중 하나로, 국내에서도 결핵의 유행은 끊이지 않고 있다. 보건복지부 및 대한 결핵협회에 의한 전국 결핵 실태 조사에 의하면 방사선 검사상 활동성 유병률이 1990년 1.8%, 1995년 1.0%였고 30세 이하의 결핵 감염률은 1990년 27.3%, 1995년 15.5%로 선진국에 비해 아직도 높은 수준을 보이고 있다[1]. 소아에서는 높은 사망률과 심각한 휴우증을 초래하는 결핵성 수막염이나 속립성 결핵으로 진행할수 있고, BCG 접종이 결핵성 수막염 및 속립성 결핵을 예방할 수 있어 대한 소아과 학회에서는 세계보건 기구의 권장 사항에 발맞추어 생후 1개월 내에 BCG 예방 접종을 시행하도록 권장하고 있다[2]. BCG의 피내접종은 백신액이 잘 접종되었는지를 정확히 알 수 있는 방법으로 널리 사용되고 있지만 접종을 잘하기 위해서는 숙련을 요하며, 접종부위의 궤양, 농양, 강한 반흔 등의 국소 피부 변화 및 주위 림프절에 화농성 림프절염 등이 발생하는 경우가 있다. 최근 피내 접종에 비해 국소 피부 병변이 덜 심하고 흉터가 작다고 알려진 tokyo 172 균주의 경피용 BCG 접종이 증가하고 있지만 투베르쿨린 반응 검사 결과 및 예방 효과 등의 조사 자료는 상대적으로 충분하지 못하며, 개원가에서 실시된 연구 조사도 거의 없는 실정이다.

이에 저자들은 개원가에서 실시한 BCG 및 투베르쿨린 반응을 평가하고 피내 BCG 백신과 경피용 BCG 백신과의 비교, 5TU PPD와 2TU PPD의 비교를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

1997년 2월부터 2001년 6월까지 세군데의 개인 소아과 의원에서 생후 1개월경 BCG 접종을 받은후 투베르쿨린 반응을 실시한 200명의 소아를 대상으로 의무기록지를 이용한 후향성 조사를 실시하였다. 경피접종에는 Tokyo 172주 제품이 사용되었고, 피내접종에는 copenhagen주 또는 French 1173P주 제품이 사용되었으며 BCG 접종 의원과 다른 곳에서 투베르쿨린 반응검사를 실시한 경우 BCG 종류는 알 수 없었다. 투베르쿨린 반응은 1998년 이전에는 PPD 5TU를 이용하였고 그 이후부터는 PPD 2TU를 이용하였으며, 전박 굴측에 26G 주사침으로 PPD 시약을 피내로 0.1 mL 주입한 뒤 직경 6~10 mm의 팽윤부 형성을 확인하였다. PPD 접종 후 48~72시간에 소아과 의사나 접종한 간호사에 의해 결과를 판독하였고, 상지의 축과 직각이 되는 경결의 최대 직경을 측정하였다. 투베르쿨린 반응검사의 결과는 경결의 크기가 5 mm 이상을 양성, 5 mm 미만을 음성으로 판정하였다.

2. 통 계

통계 처리는 통계 프로그램인 SPSS 8.0을 이용하여 t-test를 적용하였으며 $P<0.05$인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

전체 200명 중 남아는 112명(56%), 여아는 88명(44%)이었으며 BCG 접종 연령은 16~36일(평균 26.1±9.9일)이었고 PPD 검사시의 평균 연령은 4.9±3.6개월이었으며 BCG 접종 후 PPD 검사까지의 평균 기간은 4.0±3.6개월이었다.

200명의 환아 중 Tokyo 172주(Japan BCG Labra-

Table 1. Strains of BCG Vaccines and PPD Strength Utilized in the Study

BCG strain	Route of administration	PPD Strength	
		2TU	5TU
Tokyo172	Subcutaneous	129(64.5%)	22(11.0%)
Cophenhagen	Intradermal	22(11.0%)	6(3.0%)
French 1173P2	Intradermal	1(0.5%)	0(0.0%)
Unknown	Intradermal	12(6.0%)	8(4.0%)

tory Co.)를 경피 접종한 경우가 151명(75.5%)이었다. 나머지 49명(24.5%)은 피내 접종 { France Merieux copenhagen주 1331 28명(14%), 대한결핵협회 French 1173P2 1명(0.5%), 미상 20명(10%) } 하였다.

Tokyo 172주 경피 접종군 151명 중 2TU PPD로 검사한 경우가 129명(64.5%), 5TU PPD로 검사한 경우가 22명(11.0%)였으며, copenhagen주 피내 접종군 28명 중 2TU PPD로 검사한 경우가 22명(11.0 %), 5TU PPD로 검사한 경우가 6명(3.0%)이었고, French 1173P2주를 피내 접종받은 1명(0.5%)은 2TU PPD로 검사하였다. BCG 균주 불명군에서는 각각 2TU PPD로 검사한 경우가 8명(4.0%), 5TU PPD로 검사한 경우가 12명(6%)이었다(Table 1).

대상아들에서 측정된 투베르쿨린반응 경결의 크기(Fig. 1, 2)를 경피용 BCG 접종군과 피내 BCG 접종군으로 나누어 PPD 2TU와 PPD 5TU에 대해 비교하였다. 경피용 BCG 접종군에서 2TU PPD와 5TU PPD 검사군에 대한 경결의 크기(양성률)은 9.2±4.4 mm(86.8%), 12.4±3.5 mm(95.5%)로 5TU PPD에 대한 경결이 2TU PPD에 대한 경결의 크기보다 통계적으로 유의하게 더 컸으며(P=0.02) 피0 내용 BCG 접종군에서는 2TU PPD와 5TU PPD에 대한 경결의 크기(양성률)은 각각 5.7±5.1 mm(60.0 %), 6.6±4.8 mm(71.4%)로 두 값 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.569).

경피용 접종군과 피내용 접종군에서의 투베르쿨린 반응도를 비교해 보면, 2TU PPD에 대해서는 경피용 BCG 접종군에서 경결의 크기(양성률)은 9.2±4.4 mm(86.8%), 피내용 BCG 접종군에서는 5.7±5.1 mm(60.0%)로 경피용 BCG 접종군에서 피내용 BCG 접종군에 비해 통계적으로 유의하게 크게 나타났다(P<0.001). 5TU PPD에 대해서도 경피용 BCG 접종군에서 경결의 크기(양성률)은 12.4±3.5 mm(95.5%), 피내용 BCG 접종군에서는 6.6±4.8 mm(71.4%)로 경피용 BCG 접종군에서 피내용 BCG 접종군에 비해 통계적으로 유의하게 컸

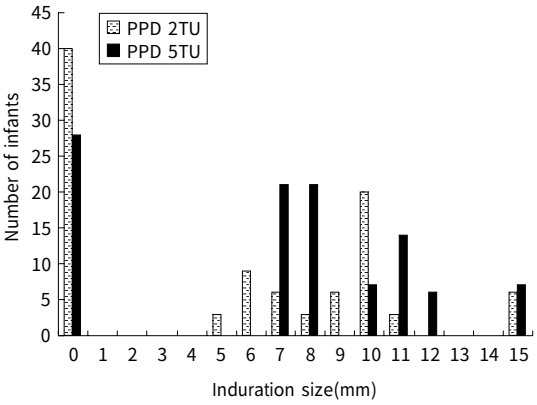

Fig. 1. Distribution of induration diameter on tuberculin tests in infants vaccinated with intradermal BCG.

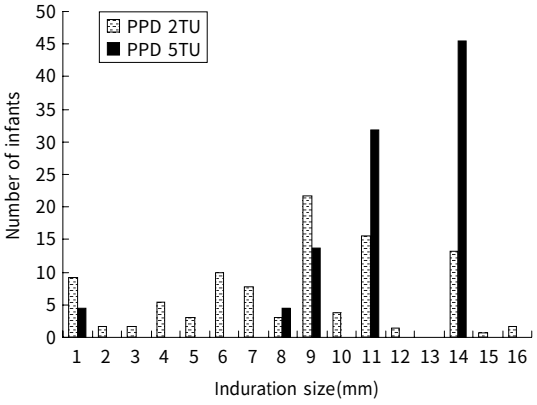

Fig. 2. Distribution of induration diameter on tuberculin tests in infants vaccinated with percutaneous BCG.

Table 2. Magnitude of Induration on Tuberculin Test Performed after BCG Vaccination

Route of BCG vaccination	PPD strength					
	2TU			5TU		
	n	Induration*	%Positive	n	Induration*	%Positive
Percutaneous(n=151)	129	9.2±4.4 mm	86.8%	22	12.4±3.5 mm	95.5%
Intradermal(n=49)	35	5.7±5.1 mm	60.0%	14	6.6±4.8 mm	71.4%

*mean± D

다(P< 0.001, Table 2).

고 찰

BCG 백신의 결핵 예방 효과는 조사된 결과들을 보면 1930년대부터 1970년대까지 0~80%로 서로 상이한 결과를 보였으며, 그중 WHO가 주관한 인도에서의 대규모의 전향적인 조사에서 오히려 효과가 없는 것으로 보고 된 바 있다[3]. 이에 따라 세계보건 기구는 BCG 예방접종 효과의 진위를 파악하기 위해 결핵 발병률이 높은 지역에서 활동성 결핵 환자와 접촉한 소아를 대상으로 BCG 접종 여부에 따른 결핵 발병을 비교 관찰하였으며 53～74%의 예방 효과를 보였고[4~9] 국내에서 조사된 자료에 따르면 BCG를 접종 받지 않은 6세 미만의 아동 중 도말 양성 환자와 접촉한 417명 가운데 84명(20.1%)이 발병한데 비하여 BCG를 접종받은 806명 중에서는 45명(5.6%)이 발병하여 74%의 예방 효과를 보였다[10].

현재 전 세계적으로 90% 이상 사용되고 있는 4가지 BCG 균주는 French 1173 P2, Danish 1331, Glaxo 1077과 Tokyo172이며, 동물 실험에서 French 1173 P2와 Danish 1331은 Glaxo 1077과 Tokyo172에 비해 강한 피부반응과 우수한 방어력을 나타내는 대신 림프절 종창 등의 부작용이 많은 것으로 보고되었다[11]. BCG 백신의 결핵에 대한 방어력은 균주에 따라 다르게 나타나며 WHO가 발표한 결과를 보면 임상증상이 중증의 결핵에 대해서는 Glaxo 1077은 60~80%, Tokyo 172는 60~95%이며, 덜 심한 결핵에는 Glaxo 1077은 24~50%, Tokyo 172는 39~53%로 나타난 반면 French 1173 P2는 70~75%의 방어력을 나타냈다[12]. Tokyo 172주는 프랑스에서 분리된 후 45년이 경과하면서 동물 실험에서 독성(virulence)이 약화된 것으로 나타나 면역력 약화의 가능성이 우려되며 이에 대한 검토가 이루어지고 있는 반면 건조나 열에 대해 저항력이 강한 백신 균주로서 장점이 있으며, 백신의 생균수가 다른 종류에 비해 많고 접종 후 8 ~ 10주째의 결핵 반응의 강도, 접종 부위의 반응의 크기에서 Tokyo 172주가 다른 균주에 비해 크게 나타난다[13].

BCG 접종에 여러 가지 접종법이 고안되어 왔고 결핵에 대한 면역을 얻는데는 피내 주사법이 가장 확실한 방법으로 인정되어 지금까지 이용되어 왔다. 그러나 피내로 접종하는 과정상에서 실수로 피하주사를 하는 경우가 있어 접종기술의 상당한 숙련을 요하며 궤양, 농양이나 반흔 등의 국소 부작용 때문에 접종을 기피하는 경향이 있어 이런 국소 부작용을 경감시키기 위해 여러 가지 다른 접종 방법들이 시도되어 왔다. 1940년대에 개발된 경피 다자법은 낮은 국소 부작용으로 큰 반향을 불러일으킨 이래 일본에서 40년 이상 사용되어 오고 있고 국내에서도 1990년대 초반부터 경피용 BCG가 도입되어 접종되고 있으며 최근 그 사용이 증가하고 있으나 아직 이에 대한 연구가 부족한 실정이다.

결핵을 진단하는 방법에는 최근 분자 생물학적인 방법이 개발, 연구되고 있으나 대부분의 소아 결핵 감염에는 그 진단적 가치가 인정받고 있지 못한 형편으로, BCG를 접종 받은 경우 그 유용성이 떨어지지만 투베르쿨린 검사가 아직도 유일한 검사 방법이라고 할 수 있을 것이다.

투베르쿨린은 1890년 Robert Koch에 의해 액체 배지에서 자란 M. tuberculosis의 배양 여과액으로

부터 갈색의 투명한 액체를 얻어낸 것으로, 후일 Seibert와 Munday[14]는 지연 과민반응을 일으키는 원인이 되는 투베르쿨린의 활성 효소를 분리해 내었으며 이것을 투베르쿨린의 정제 단백질 유도체 혹은 투베르쿨린 PPD라 명명하였다. 이후 1958년 UNICEF와 세계보건기구에 의해 망토우 검사의 표준 항원으로 지정된 PPD RT23을 Statens Serum Institute(SSI, copenhagen)에서 만들어 전세계에 보급하고 있으며[15], 국내에서도 1960년대 이후 사용하여 왔다. 대한결핵협회를 주축으로 한 국가적인 사업인 전국 결핵 실태 조사 및 활동성 결핵 환자에 노출된 소아에서의 결핵 유병율 조사 등에서 1TU PPD RT23을 사용하여 왔으며, 대한소아과학회를 주축으로 한 민간의료단체에서는 5TU PPD RT23을 BCG 접종 후 투베르쿨린 반응 및 결핵 진단에 사용하여 왔다. 1998년부터 2TU PPD RT23만이 공급되고 있으며, 이에 대한 BCG 접종 후 투베르쿨린 반응성 및 결핵 진단에 대한 국내 자료가 미미한 실정이다.

지금까지 BCG 접종 후 투베르쿨린 반응에 대한 평가는 거의 대부분 대형 병원을 찾아온 영유아를 대상으로 시행되었다. 피내용 BCG(Copenhagen 1331) 접종 후 투베르쿨린 반응을 평가하기 위한 국내 연구는 주로 PPD 5TU를 사용하였으며 1993년 박 등[16]에 의하면 경결 크기의 평균(양성률)이 10.6±3.8 mm(85.8%), 1997년 김 등[13]에 의하면 7.2±4.4 mm(75.8%)로 조사되었으며, 학회지에 발표된 피내용 BCG(French 1173P2) 접종 후 투베르쿨린 반응 평가는 유일하게 1997년 박 등[17]에 의해 발표되었으며 84.2%의 양성률을 보고하였다. 개원가에서 실시한 본 연구에서는 피내용 BCG 접종아에서 PPD 5TU에 대한 반응이 6.6±4.8 mm(71.4%)로 이전의 연구 결과에 비해 작게 나타났다.

경피용 BCG 접종 후 PPD 5TU에 대한 투베르쿨린 반응 평가는 1997년 이후 여러 연구들이 실시되었는데 1997년 김 등[13]에 의하면 10.3±3.2 mm(97.7%), 2000년 이 등[18]에 의해 개원가에서 실시된 조사에서 10.6±3.9 mm(93.7%)으로 보고되었으며 상기한 피내용 BCG 접종군에서의 결과에 비해 반응성이 더 크다고 할 수 있겠다. 개원가를 대상으로 실시된 본 연구의 결과 또한 12.4±3.5 mm (95.5%)로 상기한 연구조사 보고들에 비해 다소 컸으며 피내용 BCG 접종군에 비해 경결 크기의 평균이 통계적으로 유의하게 크게 나타났다.

개원가를 대상으로 한 본 연구에서 피내용 BCG 접종 후 PPD 2TU에 대한 투베르쿨린 반응은 5.7±5.1 mm(60.0%)로 2000년 이 등[19]에 의해 유일하게 보고되었던 7.7±2.3 mm(80.7%)에 비해 다소 작았다.

경피용 BCG 접종 후 2TU PPD에 대한 투베르쿨린 반응 연구는 지금까지 발표되어 있지 않으며, 개원가를 대상으로 실시된 본 연구에서는 경결 크기의 평균이 9.2±4.4 mm(86.8%)로 나타났는데 이 결과는 피내용 BCG 접종 후 2TU PPD로 검사한 군보다 크고 또한 경피용 BCG 접종 후 5TU PPD로 검사를 실시한 군보다 크기가 작게 나타나 이전의 연구 결과에서 언급한 경피용 BCG 접종군의 PPD 반응성이 크다는 것, 그리고 PPD 5TU가 PPD 2TU에 비해 반응성이 크게 나타난다는 사실에 부합하였다.

본 연구 결과 경피용 BCG 접종군에서 PPD에 대한 반응성이 피내용 BCG 접종군에 비해 유의한 차이를 보였고, 2TU PPD에 대한 반응성이 5TU PPD에 대한 반응성에 비해 유의한 차이를 보였으므로, 앞으로 경피용 접종군에서의 2TU PPD 반응성의 판독기준이 새로이 정립되어야 하며 따라서 이에 대한 연구가 더 광범위하게 이루어져야 할 것이다. 또한 본 연구에서 피내용 BCG 접종군의 경결크기는 이전의 연구결과들에 비해 적게, 그리고 경피용 BCG 접종군의 경결 크기는 이전의 결과들에 비해 크게 나타났는데 이러한 차이는 다른 연구들이 한 대학병원에서 비교적 동일한 조건하에서 실시된 전향적 연구인데 비해 본 연구가 한군데 이상의 개원가에서 실시한 후향적 연구였기 때문으로 생각할 수 있으며 앞으로 개원가를 대상으로 한 연구가 활발히 이루어져야 할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : BCG 접종 후 투베르쿨린 반응은 사용한

백신의 종류, 백신의 상태, 투여방법, 접종시 연령, 접종후 검사하기까지의 시간 등의 다양한 요인에 따라 다르게 나타난다. 최근 흉터가 작고 이상반응이 적은 경피용 BCG의 접종이 증가하고 있으나 투베르쿨린 반응 검사 및 예방 효과 등에 대한 자료가 거의 없는 실정이다. 본 연구는 개원가에서 실시한 BCG 및 투베르쿨린 반응을 평가하고 피내 BCG 백신과 경피용 BCG 백신과의 비교, 5TU PPD와 2TU PPD의 비교를 실시하였다.

방 법 : 1997년 2월부터 2001년 6월까지 세군데의 개인 소아과 의원에서 생후 1개월경 BCG 접종을 받은 후 투베르쿨린 반응을 실시한 200명의 소아를 대상으로 의무기록지를 이용한 후향성 조사를 실시하였다. 이 중 151명은 Tokyo 172주로 경피 접종하였고 49명은 피내 접종(28명 : copenhagen주, 1명 : French 1173P2주, 20명 : 미상)하였다. 경피 접종한 151명 중 129명(64.5%)은 2TU, 22명(11%)은 5TU PPD를 사용하였고 피내 접종한 49명 중 35명(17.5%)은 2TU, 14명(7%)은 5TU PPD를 사용하였다.

결 과 : 경피용 BCG 접종군에서 2TU PPD와 5TU PPD에 대한 경결의 크기(양성률)는 9.2±4.4 mm(86.8%), 12.4±3.5 mm(95.5%)로 5TU PPD로 검사한 경우가 2TU PPD로 검사한 경우보다 통계적으로 유의하게 더 크게 나타났다(P=0.02). 피내용 BCG 접종군에서 2TU PPD와 5TU PPD에 대한 경결의 크기(양성률)는 각각 5.7±5.1 mm(60%), 6.6±4.8 mm(71.4%)로 두 값 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.569). 2TU PPD에 대한 반응은 경피용 BCG 접종군에서의 경결 크기(양성률)가 9.2±4.4 mm(86.8%), 피내용 BCG 접종군에서는 5.7±5.1 mm(60%)로 경피용 BCG 접종군에서의 경결크기가 피내용 BCG 접종군에 비해 통계적으로 유의하게 크게 나타났다(P<0.001). 5TU PPD에 대한 반응은 경피용 BCG 접종군에서의 경결크기(양성률)는 12.4±3.5 mm(95.5%), 피내용 BCG 접종군에서는 6.6±4.8 mm(71.4%)로 역시 경피용 BCG 접종군에서 경결크기가 피내용 BCG 접종군에 비해 통계적으로 유의하게 크게 나타났다(P<0.001).

결 론 : 경피용 BCG(Tokyo 172균주) 접종군의 2TU PPD와 5TU PPD에 대한 반응은 피내용 BCG 접종군에 비해 경결의 크기가 유의하게 컸고, 경피용 BCG 접종군에서 5TU PPD의 경결 크기가 2TU PPD에 비해 유의하게 크게 나타났으므로 경피용 BCG 환아들에게서의 결핵 반응 검사 결과 판독의 새로운 기준이 수립되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) 보건사회부, 대한 결핵협회. 제 7차 전국 결핵 실태조사 결과. 1995:8-12.
2) 대한소아과학회 감염위원회. 예방접종지침서 5판. 서울 : 광문출판사 2002:35-47.
3) Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccine in South India for tuberculosis prevention : First report. Bull World Health Organ 1979;57:819-27.
4) Stanford JL, Cunningham A, Pilkinton A, Sargeant I, Series H, Bhatti N, et al. A prospective study of BCG given to young children in Agre, India-A region of high contact with environmental mycobacteria. Tubercle 1987;68:39-49.
5) Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. Lancet 1984;1:145-8.
6) Tidjani O, Amedome A, Dam HG. The prostective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. Tubercle 1986;67:269-81.
7) Menzine R, Vissandjee B. Effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respi Dis 1992;145:621-5.
8) Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asian; a case control study. Arch Dis Child 1988;63:277-81.
9) Colditz GA, Brewer TF, Berkeg CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis meta-analysis of published literature. JAMA 1994;271:698-702.
10) 보건사회부, 대한결핵협회. 제 7차 전국 결핵

실태조사 결과. 1995:8-12.
11) Smith D, Harding C, Chan J. Potency of 10 BCG vaccines organized by the IABS. J Biol Stand 1979;7:179-97.
12) Tuberculosis Control Program and Expanded Program on Immunization. Efficacy of infant BCG immunization. Wkly Epidemiol Rec 1986; 28:216-8.
13) 김우성, 김창휘, 이동환, 신상만. BCG 접종방법에 따른 결핵 반응검사 양전률의 비교. 소아과 1997;40:489-96.
14) Seibert FB, Munday B. The chemical compositions of the active principle of tuberculin. XV. A precipitated purified tuberculin protein suitable for the preparation of a standard tuberculin. Am Rev Tuberc 1932;25:724-37.
15) Milstian JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO; A review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Organ 1990;68:93-108.
16) 박인승, 한동기, 임호준, 오성희, 이 항. 영아에서 BCG 접종 시기에 따른 결핵 피부 반응 양성률과 부작용. 소아과 1993;36:1300-7.
17) 박영일, 김현구, 김장진, 양세진. 영아에서 BCG 접종시기에 따른 결핵 반응 양성률과 부작용의 비교분석. 대한가정의학회지 1997;18:1390.
18) 이진수, 손영모. 경피용 건조 B.C.G.백신(Tokyo 172주) 접종 후 국소 반응과 투베르쿨린 양전율에 관한 연구. 소아감염 2000;7:201-10
19) 이종화, 오성희. 신생아에서 BCG 피내접종 후 2TU PPD RT23의 투베르쿨린 반응성. 소아과 2000;43:1418-22.