

소아청소년의 결핵 감염과 질병에 대한 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김종현

Update on Tuberculosis in Children and Adolescents

Jong-Hyun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Tuberculosis is a disease with high morbidity and mortality in children worldwide. Despite significant improvements in diagnostic methods, scientific researches and clinical trials for new regimens of treatment or prevention in adult tuberculosis, childhood tuberculosis has been relatively neglected. Children are at high risk of severe disease, and reactivation of latent infection in adulthood perpetuates the epidemic. Therefore, a policy of tuberculosis control in childhood should be emphasized to improve control in the total population. To understand the new view of childhood tuberculosis, this article describes changes in the disease's national epidemiology, new diagnostic tools and treatment strategies, and multi-drug resistance. (Korea J Pediatr Infect Dis 2009;16:107-114)

Key Words : Tuberculosis, Child, Adolescent, Latent infection, Multi-drug resistance

서 론

결핵은 아직도 전세계적으로 소아에서 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환이다. 아쉽게도 결핵에 대한 새로운 진단법, 치료법, 예방법에 대한 과학적 혹은 임상 연구는 주로 성인에 초점을 맞추어 왔으며 이로 인해 소아 결핵은 상대적으로 등한 시되어 아직까지 각 국가의 결핵관리정책에서 적은 부분만을 차지하고 있다^{1, 2)}. 그러나 특히 소아 결핵은 감염 후 중한 질환으로 진행되기 쉬우며 사망을 초래하기도 한다. 또한 소아청소년기의 잠복결핵 감염(latent tuberculous infection, LTBI)은 후일 결핵균의 재활성으로 인하여 미래의 감염원으로 작용할 수 있기에 한 집단의 궁극적인 결핵관리를 위해서는 반드시 조치가 필요한 사안이다³⁾.

그럼에도 불구하고 국제보건기구(WHO) 중심의 소아 결핵

에 대한 전문가 모임은 최근에서야 구성되었으며 이들에 의해 소아 결핵에 초점을 둔 결핵관리정책이 만들어지고 있다. 소아 결핵의 더 나은 조절을 위한 방법, 치료제에 대한 개선 및 정립, 임상적 및 방사선학적 진단의 표준화, 최근 사용되고 있는 새로운 진단법인 interferon- γ releasing assay (IGRA)를 소아에 적용하기 위한 연구의 필요성과 함께 이의 부적절한 사용에 따른 우려 또한 제기되고 있다. 결핵 감염이나 질환에 대한 더욱 우수한 진단법의 개발, 단축된 치료기간과 더 좋은 효과를 가진 LTBI에 대한 치료법의 개선, 소아를 포함시킨 결핵관리정책의 표준화, 소아 다제 내성 결핵의 진단과 치료법의 고안, 우수한 백신 개발 등이 앞으로 해결되어야 할 당면 과제로 제시된다⁴⁾.

따라서 본 지면에서는 소아 결핵에 대한 최근의 개념을 이해하기 위하여 국내의 변화된 역학, 새로운 진단법에 대한 개념과 의미, 최근에 변화된 치료 방침, 전세계적으로 응급상황으로 여겨지고 있는 다제 내성 결핵에 대해 간략히 소개하기로 한다.

접수 : 2009년 6월 30일, 수정 : 2009년 11월 15일

승인 : 2009년 12월 1일

책임저자 : 김종현, 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과

Tel : 031)249-8206, Fax : 031)257-9111

E-mail : jh00mn@catholic.ac.kr

역학

아직도 가장 높은 사망률 및 유병률을 보이는 전염병 질환 중의 하나인 결핵은 2005년을 기준으로 전세계의 연간 결핵발생 수는 880만명(인구 10만명당 136명), 도말 양성 환자 수는 390만명(인구 10만명당 60명), 사망자 수는 157만명(인구 10만명당 24명)에 이른다⁵⁾.

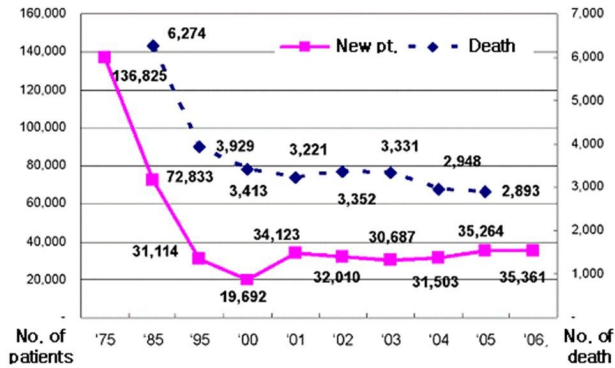


Fig. 1. Trends of annually reported numbers of new tuberculosis patients and tuberculosis-related deaths*. Adapted from reference 6.
Abbreviation : pt, patient
*Numbers of new patient before the year 2001 correspond to the public health sectors only.

우리나라는 1960년대부터 시작된 국가 결핵관리사업 이후 환자의 숫자가 매우 감소되어 1975년의 신환자수는 13만여명, 1985년은 이보다 더욱 감소하여 7만여명 이었고, 1995년은 3만여명으로 1975년에 비해서 1/4-1/3 가량으로 감소하였다. 그러나 1995년 이후로는 더 이상의 감소 추세가 이루어지지 않고 있는데 2000년 이후로는 3만-3만 5천명 사이의 신환자가 계속 발생하고 있다(Fig. 1)⁶⁾. 과거와 현재의 환자 발생 보고 경향을 고려해 볼 때 제시된 숫자보다는 훨씬 더 많은 환자의 감소가 있었을 것이라 추측된다. 2005년의 결핵에 대한 연간 발생률과 사망률, 도말 양성 환자 수는 인구 10만명당 각각 97.3명(총 46,969명), 5.9명(총 2,893명), 34.1명(총 16,458명)으로 아직까지 경제개발협력기구(OECD) 가입국 중 가장 높은 발생률과 사망률을 보이는 국가로 분류되며, 20대 연령군의 발생률이 높은 후진국형 결핵분포 양상이다⁷⁾.

아울러 소아 연령의 결핵 발생 양상에도 많은 변화가 있었는데, Kim 등⁸⁾은 1980년부터 2006년까지의 국내 의료기관 9개의 소아 결핵환자 양상을 조사하여 소아 환자의 전체 숫자도 큰 비율로 감소하였지만 신경계 결핵, 속립 결핵, 뼈 및 관절 결핵, 소화기 결핵, 비뇨기계 결핵 등의 파종 결핵이 전체 결핵에서 차지하는 비율도 현저하게 감소된 것을 확인하였다(Fig. 2). 이런 상황은 1965년부터 시작된 국내 영유아기의

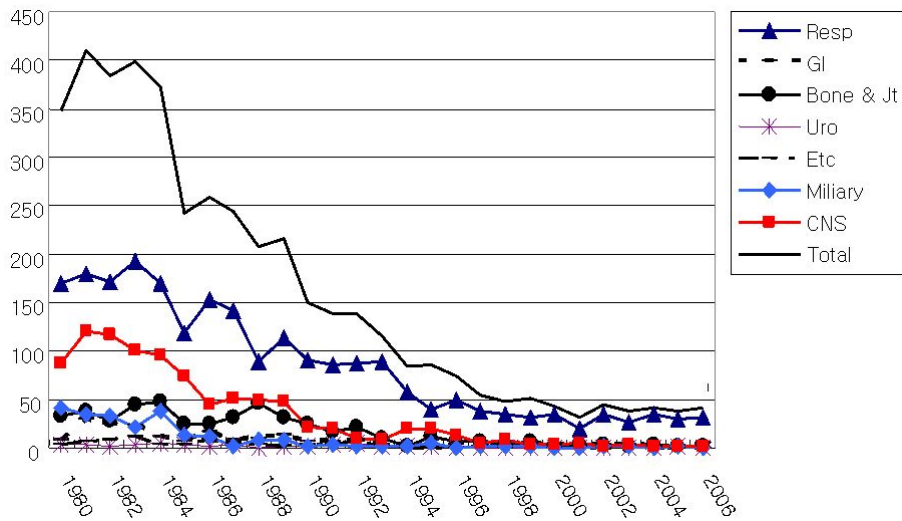


Fig. 2. Change in prevalence of tuberculosis in children at nine Korean general hospitals from 1980 to 2006. Adapted from reference 8.
Abbreviations : Resp, respiratory; GI, gastrointestinal; Jt, joint; Uro, urogenital; CNS, central nervous system.

BCG 백신 접종이 큰 역할을 한 것으로 여겨진다.

진 단

1. 배양검사

최근 WHO는 소아 결핵의 진단에 대한 지침을 내린 바 있는데⁹⁾, 기존의 배양법(영유아에서는 대부분 위액흡인)이 10~50%의 비교적 낮은 양성률을 보이므로 자세한 병력, 신체검사, 관련된 검사(결핵피부반응검사[tuberculin skin test, TST], 흉부 방사선검사, 객담도말검사)를 통한 진단도 필요하다는 것을 강조하고 있다. 이쉽게도 어떤 임상 점수제(scoring system)도 예민도 및 특이도에 대한 평가가 이루어진 것이 없기 때문에 선진국이라 할지라도 세 가지 증거, 즉 TST 양성, 진찰 소견 혹은 방사선검사의 이상, 전염력이 있는 결핵환자와의 최근 접촉력은 결핵 진단을 위한 절대표준으로 여겨지고 있다²⁾.

몇몇 소아에서 배양검사 결과를 향상시키기 위한 노력들이 있었다. Zar 등¹⁰⁾은 외래에서 따뜻한 생리식염수와 salbutamol 혼합액을 흡입시켜 얻은 객담에서 이른 아침의 위흡인 객담을 이용한 것과 거의 비슷한 양성률을 얻었는데, 어린 영아에서도 가능하였다. 그러나 유발시킨 객담을 삼키기 전에 채취하는 것이 방법상 가장 어려운 부분이었다.

2. 결핵피부반응검사

TST는 결핵균의 감염 여부를 확인하는 검사로 결핵균에 대한 면역 유무를 확인하는 검사는 아니다. 수 십년 이상 사용하고 있으나 몇 가지 한계점을 가지고 있는데 그 중 가장 큰 문제가 결과의 판정에 있어 위양성, 위음성을 고려해야 하는 문제이다. 활동 결핵이 있더라도 첫 검사의 약 20%에서는 여러 요인에 의해서 위음성 반응을 보이므로, TST 결과가 음성 이더라도 결핵균이 체내에 없다고 결론지을 수 없다. 특히 파종 결핵인 결핵 뇌막염과 속립 결핵이 있는 경우는 위음성의 확률이 더욱 높다¹¹⁾.

위양성 문제는 더욱 심각하게 인식되어져 특히 BCG 백신 접종을 한 경우는 TST의 효용에 대해 매우 비판적이었다. 그러나 최근의 메타분석 연구결과¹²⁾를 보면 TST의 가치는 생각

보다 훨씬 높다. BCG 접종을 1세 이전에 시행하고 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정의했을 때 위양성률은 단지 6.3%이고, BCG를 접종하고 10년 이상이 경과된 경우의 위양성률은 1%에 불과하다. 그러나 BCG를 1세 이후에 접종하면 TST의 위양성률은 40%에 달하고, 10년 이상이 경과되어도 위양성률은 20%나 된다. 또한 비결핵 mycobacterium 감염시에도 단지 2%에서만 10 mm 이상의 위양성을 나타내기에 모든 인구가 비결핵 mycobacterium 감염이 발생하였다 가정하더라도 TST의 특이도는 98%에 달한다. 더욱이 비결핵 mycobacterium 감염의 TST에 대한 위양성 문제는 결핵균에 의한 감염은 드무나 비결핵 mycobacterium 감염이 높은 지역에서 중요하다. 따라서 생후 1개월 이내에 BCG 접종을 실시하고 결핵 감염 발생이 비교적 높은 국내에서는 TST에 대한 BCG의 위양성 영향을 심각하게 고려할 사항은 아니다.

3. Interferon- γ releasing assay (IGRA)

술기의 어려움, BCG에 의한 교차반응의 가능성, 판독을 하기 위하여 2회 방문이 필요한 TST의 단점을 보완하기 위하여 결핵균의 특이항원에 대한 세포 면역반응을 측정하는 새로운 두 검사방법이 최근에 상품화되었다(T cell-based interferon- γ releasing assay [IGRA]). 하나는 QuantiFERON[®] (QFT)-TB Gold 혹은 -TB Gold In Tube (Cellestis, Victoria, Australia)로 전혈을 사용하여 결핵균의 특이항원인 ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (p4)에 반응하는 T 세포에서 분비되는 interferon- γ 를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 측정한다. 다른 하나는 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom)로 ESAT-6, CFP-10에 특이적으로 반응하여 interferon- γ 를 생산하는 말초혈액의 단핵구를 혈액에서 분리하여 enzyme-linked immunosorbent spot test (ELISPOT)로 검출한다^{13, 14)}.

위의 두 검사에서 사용되는 특이항원은 결핵균 계놈의 region of difference 1 (RD1)에 존재하는 유전자 항원으로 BCG 균주인 *M. bovis*나 *M. avium*과 같이 환경에 존재하는 비결핵성 mycobacterium에는 결여되어 있기에 TST에서 문제가 되는 위양성 반응이 나타나지 않는다는 이론적 배경으로 개발되었다¹⁵⁾. 따라서 결핵이 발생율이 높지 않은 미국, 영국

에서는 최근 TST를 대신하거나 보조하는 방법으로 IGRA의 사용이 시작되고 있다^{13, 14)}.

그러나 TST와 IGRA간의 예민도, 특이도, 일치율은 연구 지역의 결핵 발생률에 따라 그 결과가 다양하다. 폐결핵과 같이 객담도말검사와 배양검사에서 결핵균이 검출되어 확진의 기준을 정할 수 있는 경우는 TST와 IGRA간 검사의 정확도에 대해 평가가 가능하나, 그동안 LTBI의 진단기준 자체가 오직 TST에 의해서만 이루어지고 다른 검사법에 의해 확인이 불가능한 상황에서 TST보다 IGRA의 결과가 더욱 정확한 것이라고 판단할 수는 없다¹⁵⁾.

다만 IGRA와 TST를 일반적 관점에서 비교할 때 IGRA의 장점은 단지 1회 방문으로 결과를 판독할 수 있고, 체외 검사 이기에 이상반응의 위험도 낮으며 재검사를 시행해도 증폭효과가 없다는 점이다. 그러나 고비용이고, 여러 기구가 준비된 검사실이 필요하며, 림프구의 생명력을 유지하기 위하여 검체를 조심스럽게 다루어야 하는 단점이 있다. 더욱이 증폭효과는 없으나 결핵균에 노출되고 수 개월 내지 수 년 후에 IGRA를 재검사했을 때 축적된 자료가 없어 결과를 예측할 수가 없다^{15, 16)}. 또 하나의 단점은 TST의 경우 반응크기에 따라 질병으로 이환될 수 있는 위험도를 그동안의 축적된 자료를 통해 예측이 가능하지만¹⁷⁾, 반면에 IGRA의 결과는 자료가 부족하여 예측이 불가능하다는 점이다.

그러나 미국 질병관리본부는 소아에서의 자료가 거의 없고 적어도 40개 정도의 풀리지 않은 의문이 있음에도 불구하고 성인과 소아에서의 QFT-TB 사용을 결정하였는데^{14, 18)}, 전문가들은 이에 대해 너무 급한 결정이라는 의견을 표하고 있다^{4, 18)}. 가장 최근에는 IGRA의 낮은 민감도와 TST 결과와의 불일치 때문에 결핵환자 접촉자에 대한 LTBI 유무를 확인하는데 있어 IGRA가 수 십년간 사용되었던 TST를 대체할 수 있는 검사법으로 적절한 지 의문을 제기하는 연구결과들이 발표되고 있다^{19, 20)}.

4. 임상소견

소아 결핵의 임상적 관점은 수 십년간 변화된 것이 거의 없는데 최근 Marais 등²¹⁾은 항결핵제 사용 이전 시기의 논문 고찰을 통하여 소아 폐결핵의 자연경과에 대해 소개하였다.

간략하게 요약하면 동거하는 객담도말검사 양성 감염원에 노출된 소아가 감염 및 질병으로 발전하는데 있어 가장 위험이 높으며, 동거하는 객담도말검사 음성 감염원에 노출된 경우와 비동거인에 의한 노출도 위험도는 많이 떨어지지만 감염이나 질병으로의 이행이 가능하였다. 감염된 2세 미만의 소아는 동거자 중 결핵에 대한 감염원이 있음을 의미하며, 감염된 연장 소아에서는 동거자 중에 감염원이 있기보다는 사회에서 감염되었을 가능성이 높았다. 또한 영아와 청소년이 감염 후 질병으로 이행하며 사망까지 초래하는데 있어 가장 위험이 높은 연령층이었다(Table 1).

또한 소아의 흉곽 내 결핵에 대한 방사선학적 분류의 표준화를 제안하고 있는데²²⁾ 흉부 방사선 소견과 소아 환자의 증상 간에 밀접한 관련이 있음도 확인되었다²³⁾.

치 료

치료방침에 있어 큰 변화는 없지만 2006년 WHO는 소아 결핵에 있어 지침을 발표한 바 있다²⁴⁾. 이 지침에서는 지정된 약제조합으로 정확한 6개월 단기치료에 대해 강조하고 있다. 항결핵제 적정 용량에 대한 변화가 있는데 ethambutol (EMB)의 경우 시신경염의 위험이 적다고 알려진 현재 사용하고 있는 용량 15 mg/kg는 소아에 있어 혈중 농도를 올리는데 충분치 않으므로 20 mg/kg를 권장하고 있다. 여러 논문의 고찰을 통하여 이 용량도 시신경염의 위험은 매우 낮은 것으로 확인되었다²⁵⁾. 또한 isoniazid (INH)의 적정 용량에 대한 불확실성

Table 1. Risk of Pulmonary and Extrapulmonary Disease in Children Following Infection with *Mycobacterium tuberculosis*

	Risk of disease following primary infection		
	Disseminated Tb/Tb meningitis	Pulmonary Tb	No disease
<1 year	10-20%	30-40%	50%
1-2 years	2-5%	10-20%	75-80%
2-5 years	0.5%	5%	95%
5-10 years	<0.5%	2%	98%
>10 years	<0.5%	10-20%	80-90%

Adapted from reference 21
Abbreviation : Tb, tuberculosis

으로 권장되는 용량은 5-15 mg/kg로 다양한데, 약동학 연구에 의하면 소아에서는 INH가 성인에 비해 빨리 대사되므로 효과적인 혈중 농도를 얻으려면 보다 높은 용량이 필요하다는 주장이 있다²⁶⁾.

소아의 결핵 형태에 따라 현재 각 기관에서 권장하고 있는 항결핵제의 조합과 치료기간, 항결핵제의 분류 및 용량은 Table 2, Table 3과 같다. 또한 LTBI에 대한 일반적 치료로 INH 6-9개월 투여를 권장하고 있으나 실질적인 측면을 고려할 때 여러 약제로 2-3개월 치료하는 것에 대한 연구가 필요하다^{2, 24)}.

다제 내성 결핵

현재 전세계적으로 큰 문제가 되고 있는 다제 내성 결핵은 multidrug-resistant (MDR) 결핵과 extensively drug-resistance (XDR) 결핵으로 구분되는데 MDR 결핵의 정의는 1차 약제 중 가장 효과적인 INH와 rifampin (RMP)에 모두 내성을 가지는 경우이고, XDR 결핵의 정의는 MDR 결핵의

정의를 만족하면서 2차 약제 중 가장 효과적인 fluoroquinolone에 내성이 있으면서 세 가지 주사용 약제(amikacin, kanamycin, capreomycin) 중 적어도 한 가지에 내성을 가지는 경우이다²⁷⁾. 우리나라의 MDR 결핵 빈도는 2004년 기준으로 2.7%²⁸⁾이고, XDR 결핵의 빈도는 MDR 결핵의 15-20%^{29, 30)}를 차지하고 있다.

MDR 결핵의 치료는 전문가에 의해 이루어져야 하며 원칙으로는 실패한 약제조합에 한 약제를 추가하는 방법은 사용하지 않으며, 만약 소아에서 균 검출이 되지 않았으면 감염원의 약제 감수성 검사에 따라 약제를 선택하여 치료하며, 효과가 확실한 적어도 4가지 약제를 매일 투여한다. 또한 매 방문마다 환자를 돌보는 사람에게 부작용이나 치료완료의 중요성에 대해 설명하며, 배양검사와 함께 임상적, 방사선학적 추적을 시행한다. 치료기간은 병의 범위에 따라 정해지지만 대부분 12개월 이상이며, 마지막 균 배양 이후 적어도 12개월이다. 감수성이 있다면 1차 약제인 streptomycin, EMB, pyrazinamide (PZA)를 포함시키는데 EMB은 고용량이면 살균작용을 할 수 있으므로 25 mg/kg 용량으로 높여 사용한다. 1차 약제보다

Table 2. Tuberculosis Disease Groups with Current Treatment Guidelines and New Regimens to Consider on the Basis of Established Treatment Principles*

Tuberculosis Dis. Group	Treatment Rationale	Current Treatment Guidelines		To Consider
		ATS/CDC	WHO	
Exposure/latent infection [†]				
Current high risk definition, <5 yr of age	Low organism load; drug penetration good	9H	6-9H	3HR or 2HRZ
Sputum smear-negative	Low organism load; drug penetration good	2HRZ/4HR	2HRZE/4HR	2HRZ/2HR
Sputum smear-positive	High organism load; drug penetration good	2HRZE/4HR	2HRZ/4HR	
Disseminated (miliary)	High organism load; drug penetration good	2HRZE/7-10HR	Miliary: 2HRZE/4HR	2HRZEth/4HRZ
	High organism load; CNS drug penetration poor		TBM: 2HRZS/4HR	

Adapted from reference 2

Abbreviations : ATS/CDC, American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention; CNS, central nervous system; Dis, Diseases; E, ethambutol; Eth, ethionamide; H, isoniazid; R, rifampin; S, streptomycin; TBM, tuberculous meningitis; WHO, World Health Organization; Z, pyrazinamide

In the absence of chest radiography, clinical symptoms suggestive of tuberculosis may indicate disease and the sputum smear result may differentiate smear-positive (often cavitory) and smear-negative disease. Clinical signs of CNS involvement may identify possible disseminated disease

*These require further investigation.

[†]To consider <3 yr of age and/or immunocompromised

Table 3. First- and Second-line Antituberculosis Drugs and Recommended Dosages in Children

	Mode of Action	Daily Maximal Dosage (mg/kg/dose)
First Line Drugs		
Isoniazid	Bactericidal	10-15 (300 mg)
Rifampin	Bactericidal and sterilizing	10-20 (600 mg)
Pyrazinamide	Sterilizing	20-40 (2,000 mg)
Ethambutol*	Bacteriostatic	15-25 (1,200 mg)
Second Line Drugs		
Ethionamide or prothionamide	Bactericidal	15-20 (1,000 mg)
Streptomycin	Bacteriostatic	20-40 (1,000 mg)
Fluoroquinolones†	Bactericidal	
Ciprofloxacin		20-40 (1,500 mg)
Ofloxacin		15-20 (800 mg)
Levofloxacin		7.5-10
Moxifloxacin		7.5-10
Gatifloxacin		7.5-10
Aminoglycoside	Bacteriostatic	
Kanamycin		15-30 (1,000 mg)
Amikacin		15-30 (1,000 mg)
Capreomycin		15-30 (1,000 mg)
Cycloserine or terizidone	Bacteriostatic	10-20 (1,000 mg)
PAS	Bacteriostatic	200-300 (12 g)

Adapted from reference 2, 24

Abbreviation : PAS, para-aminosalicylic acid

*Ethambutol should be used with caution in children less than 7 yr of age where visual acuity cannot be evaluated. It seems safe at recommended doses of 15 mg/kg, but doses of 25 mg/kg may be required for the treatment of drug-resistant disease. A daily maximum dose of 1,200 mg (three tablets) is recommended

†Ciprofloxacin is currently the only fluoroquinolone that has been recommended for use in children with drug-resistant tuberculosis. Reports on the use of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in children are eagerly awaited

더 독성이 강한 ethionamide나 fluoroquinolone과 같은 2차 약제라도 올바른 용량을 사용하면 부작용은 흔하게 나타나지 않는다²⁴⁾.

MDR 결핵균에 의한 LTBI 치료로써 WHO는 LTBI 치료제로 INH, RMP 두 약제 이외에 명확한 효과가 있다고 밝혀진 것이 없으므로 2차 약제로 치료하는 것은 권하고 있지 않다. 대신 MDR 결핵환자와의 긴밀 접촉자는 적어도 질병으로의 이행 확률이 높은 시기인 2년간 임상적으로 세심한 추적관리를 시행하고, 만약 활동 결핵으로 발전한다면 감염원의 항결핵제 감수성 검사 결과를 참고하여 치료하는 것을 원칙으로 한다²⁷⁾.

그러나 많은 전문가들은 ciprofloxacin과 PZA의 병합요법이 가장 적절한 치료일 것이라 예측하고 있으며³¹⁾, 그 외 ofloxacin이나 levofloxacin과 PZA, PZA와 ethambutol 혹은

ethionamide의 병합요법도 제안되고 있다^{32, 33)}. 따라서 미국 호흡기학회, CDC, 미국 감염학회에서는 MDR LTBI의 치료로서 감염원의 약제 감수성 결과에 따라 PZA (매일 25-30 mg/kg)와 EMB (매일 15-25 mg/kg), 혹은 PZA와 quinolone (levofloxacin 혹은 ofloxacin)의 병합요법을 추천하고 있다³⁴⁾.

결 론

결핵은 아직도 전세계적으로 소아에서 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환이다. 이쉽게도 결핵에 대한 새로운 진단법, 치료법, 예방법에 대한 과학적 혹은 임상 연구는 주로 성인에 초점을 맞추어 왔으며 이로 인해 소아 결핵은 상대적으로 등한 시되어 아직까지 각 국가의 결핵관리정책에서 적은 부분만을 차지하고 있다.

소아 결핵의 완벽한 조절을 위해선 결핵 감염이나 질환에 대한 더욱 우수한 진단법의 개발, 단축된 치료기간과 더 좋은 효과를 가진 잠복결핵 감염에 대한 치료법의 개선, 소아를 포함시킨 결핵관리정책의 표준화, 소아 다제 내성 결핵의 진단과 치료법의 고안, 우수한 백신 개발 등이 앞으로 해결되어야 할 당면과제이다.

References

- 1) Brent AJ, Anderson ST, Kampmann B. Childhood tuberculosis: out of sight, out of mind? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:217-8.
- 2) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(RR-6):1-51.
- 4) Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:306-13.
- 5) World Health Organization. WHO Report 2007: Global Tuberculosis Control (Surveillance, Planning, Financing). Geneva : WHO, 2007.
- 6) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of TB 2030. Seoul : Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
- 7) Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis. Annual Report on the Tuberculosis Cases Notified in Korea, 2005. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2006.
- 8) Kim JH. Evaluation for the usefulness of BCG vaccine: a survey for prevalence change of disseminated tuberculosis in children. Seoul : Korea Food and Drug Administration. 2007:42-6.
- 9) Stop TB Partnership Childhood Tuberculosis Subgroup. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1091-7.
- 10) Zar HJ, Hanslo D, Apollos P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130-4.
- 11) Hoskyns W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003;79:272-8.
- 12) Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192-204.
- 13) National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London : Royal College of Physicians, 2006:105-16.
- 14) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON[®]-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR* 2005;54(RR-15):49-55.
- 15) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
- 16) Davies PDO, Drobniewski F. The use of interferon- γ -based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:1-3.
- 17) Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805-9.
- 18) Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:413-22.
- 19) Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:446-53.
- 20) O'Neal S, Hedberg K, Markum A, Schafer S. Discordant tuberculin skin and interferon-gamma tests during contact investigations: a dilemma for tuberculosis controllers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:662-4.
- 21) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
- 22) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselting AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34:886-94.
- 23) Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Radiographic signs and symptoms in children treated for tuberculosis: possible implications for symptom-based screening in resource-limited settings.

- Pediatr Infect Dis J 2006;25:237-40.
- 24) Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1205-11.
 - 25) Donald PR, Mahar D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1318-30.
 - 26) Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI, Werely CJ, Hesselting PB, van Helden PD, et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:614-8.
 - 27) World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva : WHO, 2008:135-9.
 - 28) Bai GH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, et al. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:571-6.
 - 29) 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.
 - 30) Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:496-502.
 - 31) Stevens JP, Daniel TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculous infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide: a decision analysis. *Chest* 1995;108:712-7.
 - 32) Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1241.
 - 33) Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselting PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765-71.
 - 34) American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 Suppl:221-47.