

소아 결핵 진단에 있어서 결핵 특이항원자극 인터페론 감마 측정검사의 임상적 의의

을지대학교 의과대학 소아과학교실

이희우 · 박화영 · 안영민 · 손근찬

Clinical Significance of Interferon γ Release Assay for Diagnosis of Tuberculosis in Children

Hee Woo Lee, M.D., Hwa Young Park, M.D., Young Min Ahn, M.D., and Keun Chan Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, College of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the usefulness and limitation of QuantiFERON-TB Gold (QTB) for diagnosis of latent tuberculosis in children.

Methods: The medical records of 112 children who were tested by tuberculin skin test (TST) and QTB for detection of latent tuberculosis (TB) in Eulji General Hospital during the period from January 2007 to June 2009 were retrospectively reviewed.

Results: Of the 112 participants, the clinical TB group included 15 (13.4%), the contact group included 43 (38.4%), and the non-contact group included 54 (48.2%). Positive rates of TST and QTB were 100% and 80% in the clinical TB group, 64% and 14% in the close contact group, 27% and 0% in the casual contact group, and 52% and 2% in the non-contact group, respectively. Sensitivity of QTB was 80.0% and specificity was 92.6%. Agreement between QTB and TST was poor ($\kappa=0.209$). We also confirmed that the positive rate of QTB increased as the age of the patient increased ($P=0.011$). A QTB indeterminate result was observed in 11 (9.8%) subjects. QTB was retested in 15 subjects. In 5 of the 6 subjects who had positive results initially, positive results persisted for a median 2.2 months after termination of treatment.

Conclusion: Although QTB was associated with several problems, including low sensitivity and a high rate of indeterminate results, it had clinical importance due to its high specificity. We found good correlation with regard to exposure and QTB positivity, including that of young children under 5 years of age. However, clinical application of interferon- γ releasing assay for young children for diagnosis of active and latent tuberculosis will require additional prospective studies. (Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:137-147)

Key Words: Tuberculosis, Tuberculin skin test, Interferon γ release assay, QuantiFERON-TB Gold assay, Children

서 론

결핵은 세계적으로 높은 사망률 및 유병률을 보이는 질병 중 하나로, 2002년 세계보건기구는 전 세계 인구의

약 1/3이 결핵균에 감염되어 있으며, 연간 45만 명의 소아가 결핵으로 사망하고 있다고 보고하였다¹⁾. 우리나라는 결핵 발생률이 세계에서 중간 정도에 속하며 활동성 결핵 환자의 발생은 최근 감소하는 추세이다²⁾. 전국 결핵 실태 조사 자료에 의하면 국내 결핵 유병률은 1965년 5.1%에서 1995년 1.03%로 감소하였고, 사망률 또한 꾸준히 감소하고 있다³⁾. 이러한 추세에 따라, 결핵의 유병률을 줄이기 위해 최근 잠복 결핵의 진단 및 치료가 중요해지고 있다.

접수: 2010년 8월 12일, 수정: 2010년 9월 30일
승인: 2010년 10월 17일
책임저자: 안영민, 을지대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)970-8221, Fax: 02)976-5441
E-mail: aym3216@eulji.ac.kr

잠복 결핵 감염이란 결핵균을 지닌 비말을 흡입하여 균을 가지고 있으나 임상 증상이나 방사선 소견이 없는 경우를 말한다. 소아에서 잠복 결핵 감염은 성인에서보다 중요하다. 이는 정상 면역 기능을 가진 성인에서 결핵균에 감염되었을 때 심각한 질환으로 이행되는 비율은 1% 미만인데 비해, 1세 미만의 소아에서 이 비율은 40%에 달하며, 잠복 결핵을 치료하지 않은 경우에는, 활동성 결핵으로 진행함으로써 지역 사회에서 결핵 감염의 감염원으로 작용할 수 있기 때문이다⁴⁾.

잠복 결핵 감염의 진단에는 투베르쿨린 피부 반응 검사(Tuberculin skin test, TST)가 현재까지 유일한 진단법으로 사용되어 왔다⁵⁾. 하지만 TST는 민감도와 특이도가 높지 않고, 결핵균 이외 마이코박테리아(nontuberculous mycobacteria, NTM) 감염이나 BCG 접종으로 인해 양성반응이 나올 수 있으며, 결과의 판독을 위해 2회의 내원이 필요하고 판독이 쉽지 않으며, 판독 시 개인차가 있을 수 있다는 등의 문제점들을 지적 받아 왔다⁶⁾.

최근 결핵의 새로운 진단법인 결핵 특이 항원자극 인터페론 감마 측정검사(Interferon gamma release assays, IGRAs)가 개발되어 이용되고 있다. 현재 사용되는 대표적인 두 가지 방법은 결핵 특이 항원인 ESAT-6 (Early secreted antigenic target 6)와 CFP-10 (Culture filtrate protein 10)으로 자극한 후 Enzyme linked immunospot (ELISPOT)을 이용하여 항원 특이 T 세포의 수를 측정하는 T-STOT.TB assay (Oxford Immunotec, UK)와 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)를 이용하여 전혈 내 감염된 T 세포에서 분비되는 인터페론 감마(Interferon- γ)를 측정하는 QuantiFERON-TB Gold assay (Cellistis, Australia)가 있다^{7, 8)}. 두 검사 모두 결과 TST 보다 특이도가 높은 것 외에 검사 후 재내원 할 필요가 없고, 반복시행할 경우에도 부스터(boosted) 효과가 없다는 장점을 갖는다. 두 검사 간에는 비교적 높은 일치율을 보이나, 어느 검사가 임상적으로 더 유의한 지에 대해서는 아직 결론이 내려지지 않았다^{7, 9, 10)}.

QuantiFERON-TB Gold assay (이하 QTB)는 2005년 미국 식품의약품안전청의 승인을 받았으며, 질병관리본부에서도 잠복 결핵 감염의 진단에 사용될 수 있다는 허가를 받았다¹¹⁾. 임상적으로는 면역력이 저하된 환자, 특히 인간 면역 결핍 바이러스에 감염된 환자, 영양 결핍 환자 등에서 TST보다 검사의 민감도가 높다는 점, 결핵 노출력과 연관성을 보인다는 점, 선천성 결핵의 진단에 이용할 수 있다는 점과 같은 최근의 연구 결과들을 바탕으로 점차 QTB의 이용이 늘고 있는 추세이다¹¹⁻¹³⁾. 하지만 소아에서는 아직 임상적 연구가 많이 이루어지지 않은 상태로, 성인의 검사법과 결과의 해석 기준치를 그대로 적용하여 사용함으로써 진단 및 치료에 어려움을 겪고 있는 실정이다.

본 연구는 본원의 연구결과를 토대로 소아의 결핵 및 잠복 결핵 감염의 진단에 있어서 QTB의 임상적 유용성과 제한점을 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2009년 6월까지 본원에서 결핵을 의심하거나 결핵을 배제하기 위해 TST와 QTB를 시행한 소아청소년 112명을 대상으로 하였다. 대상군 중 만성 기침, 객담, 림프절 종대, 호흡 곤란, 흉통 등의 결핵 증상을 보이면서 TST 경결이 10 mm 이상이고 흉부 영상 검사에서 폐결핵에 합당한 소견을 보이거나 객담 검사에서 양성 소견을 보인 균을 임상적 결핵균으로 정의하였다. 임상적 결핵균을 제외한 대상군은 결핵환자와의 접촉력을 기준으로 접촉군과 비접촉군으로 구분하였다. 결핵 환자가 같은 집에 사는 가족이거나 하루 8시간이상 접촉하는 경우를 긴밀 접촉(close contact), 그 외의 경우는 일반 접촉(casual contact)으로 구분하였다.

2. 방법

대상군의 나이, 성별, 병력, BCG 접종 유무, 결핵 환자

접촉력, 결핵 증상 유무, 흉부 영상 검사, 객담 검사, TST, QTB 결과를 후향적으로 조사하였다. TST는 Tuberculin PPD RT23을 전완 부위에 2 TU/0.1 mL를 피내 주사하고, 48-72시간 경과 후에 경결의 크기를 mm 단위로 측정하였다. QTB 검사는 환자의 전혈 3 mL를 채취하여, Nil control (normal saline), 결핵균 특이항원(ESAT-6/CFP-10), mitogen (phytohemagglutinin) 항원이 각각 들어 있는 3개의 헤파린 튜브에 1 mL씩 넣고 약 16-24시간 동안 37°C에서 배양 후 생성되는 인터페론 감마를 ELISA 방법으로 측정하여 판독하였다. 양성 대조인 mitogen 항원과 음성 대조인 Nil control의 인터페론 감마의 결과값의 차이가 적어도 0.5 IU/mL 이상일 때 판독이 가능하였고, 결핵균 특이항원(ESAT-6/CFP-10)에 의한 인터페론 감마 결과값에서 음성대조의 값을 뺀 값이 분별한계치인 0.35 IU/mL 이상인 경우를 양성으로 간주하였다. 세 가지 항원(ESAT-6, CFP-10, mitogen) 모두에 대해 결과값이 분별한계치보다 낮게 측정된 경우를 판정보류(indeterminate)로 해석하였다.

3. 통계 분석

모든 통계 분석은 SPSS version 13.0을 이용하였다. TST와 QTB 검사의 일치도는 QTB 판정보류인 11명의 환자를 제외한 후 전체 대상군과 각 군에서 교차분석과 Cohen's Kappa를 이용하여 구하였으며, 두 검사의 민감도와 특이도는 각각 질환군인 임상적 결핵군과 비질환군인 비접촉군을 대상으로 산출하였다. 연령군간 QTB 양성률은 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였으며, 모든 통계 분석에서 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 인구학적 특징

대상군은 총 112명으로, 남자 54명, 여자 58명이었고,

중양 연령은 6.3세(범위: 1개월-18세)였으며, 2명을 제외하고는 모두 BCG 접종을 받았다(Table 1). 과거 병력을 조사한 결과, 52명은 특별한 과거 병력이 없는 건강한 환자였으며, 25명은 폐렴, 10명은 모세기관지염, 2명은 후두염, 5명은 천식의 병력이 있었다. 기타 병력으로는 경부 림프절 종대, BCG종, 부비동염, 급성 인후염, 중이염, 종격동 종괴, 감염성 관절염, EBV 감염, 선천성 매독 의증, 부식성 식도염, 불명열, 성장 장애, 구개열, 대동맥판 역류 등이 있었으며, 대상군 중 면역 결핍 환자, HIV 감염자, 선천성 결핵 환자는 없었다.

진찰 당시 호흡기 증상을 보인 환아는 94명(83.9%)이었고, 대부분은 경한 기침을 호소하였으나, 25명은 만성 기침, 5명은 경부 림프절 종대, 3명은 혈액 섞인 객담, 3명은 흉통을 보였다. 단순 흉부 방사선 촬영과 전산화 단층 촬영에서 폐 결핵에 합당한 소견을 보인 환자는 15명(13.4%)이었다. 객담 항산균 도말 검사, 객담 배양 검사, PCR 검사에서 모두 양성 결과를 보인 환자는 2명(2%)이었고, 2명은 PCR 검사에서만 양성 소견을 보였다.

대상군 중 임상적 결핵군은 15명(13.4%)이었으며, 결핵 환자와의 접촉력이 있는 접촉군은 총 43명(38.4%)으로, 이 중 15명(34.9%)이 일반 접촉, 28명(65.1%)이

Table 1. Patients' Characteristics

Characteristics	n=112
Age median (years)	6.3
Male:Female	1.07:1
BCG Vaccinated (%)	110 (98.2)
Past medical history	
Healthy	52
Pneumonia	25
Bronchiolitis	10
Croup	2
Bronchial asthma	5
Sinusitis, APT, AOM	3
Cervical lymphadenitis	3
BCGoma	1
Tuberculosis exposure (%)	43 (38.4)
Close contact	28 (65.1)
Casual contact	15 (34.9)
Clinical diagnosis of Tuberculosis (%)	15 (13.4)

긴밀 접촉이었다(Table 1). 나머지 54명(38.2%)은 결핵 접촉력이 없이 기침 등의 호흡기 증상으로 결핵을 배제하기 위해 TST와 QTB를 시행한 비접촉군이었다.

2. TST와 QuantiFERON-TB Gold 결과의 양성률 및 일치도

전체 대상군에서 TST 양성은 67명(59.8%), QTB 양성은 17명(15.2%)이었고, QTB 양성자는 모두 TST 양성이었다. 본 연구에서 TST와 QTB 결과의 일치율은 53.5% ($\kappa=0.209$, $P=0.001$)였으며, QTB의 민감도는 80%, 특이도는 92.6%의 결과를 보였다.

임상적 결핵군은 총 15명(13.4%)이었으며, QTB 양성은 12명(양성률, 중앙 연령, TST 경결 평균 크기 순; 80%, 11.7세, 17 mm), 음성은 3명(20%, 13.7세, 20 mm)이었다(Table 2). 임상적 결핵군에서 QTB 음성 3명 중 2명은 보호자 결핵 진단 후 검진을 통해 결핵으로 진단된 환자였고(13세 남아, TST 경결 크기 20 mm/11세 여아, TST 경결 크기 20 mm), 나머지 1명은 학교 검진 흉부 방사선 검사에서 폐경결이 관찰되어 진단된 17세 여아로, 이들 중 추적관찰이 되지 않은 첫 환자를 제외한 나머지 2명은 모두 3제 요법으로 9개월간 결핵 치료를 받았다.

접촉군은 총 43명(38.4%)으로 TST 양성은 22명(51.1%), QTB 양성은 4명(9.3%)이었고, QTB 양성은

모두 TST 양성인 긴밀 접촉군이었다. 긴밀 접촉군은 총 28명(65.1%)이었고, TST 양성/QTB 음성인 경우는 13명(46.4%, 3.8세, 13.5 mm)으로 이 중 8명이 5세 미만이었으며 이들의 TST 경결 평균 크기는 14.8 mm였다. 일반 접촉군은 총 15명이었고 TST, QTB 모두 양성인 경우는 없었으며, TST 양성/QTB 음성인 경우는 총 4명(26.7%, 6.3세, 11.5 mm)이었고 이 중 3명이 5세 미만이었다.

비접촉군은 총 54명(48.2%)으로 결핵 접촉력 없이 진단과정 중 결핵을 배제하기 위해 검사를 시행한 소아 대부분이었다. TST 양성은 30명(55.6%, 4.7세, 13.4 mm)이었고, 이 중 1명이 QTB 양성이었다. 나이별 구분에서는 5세 미만이 30명(55.6%, 2.1세, 12.0 mm)이었고 10세 이상은 13명(24.1%, 12.9세, 12.9 mm)이었다. BCGoma의 병력이 있었던 1명(2개월, 18 mm)은 TST는 양성이었으나 QTB는 음성이었다.

3. 나이에 따른 QuantiFERON-TB Gold 양성률 및 판정보류의 빈도

대상군을 연령에 따라 5세 미만, 5세 이상 두 군으로 분류하여 TST, QTB 결과를 분석하였다(Table 3). TST는 두 나이군간 비슷한 양성률을 보인 데 비해($P=0.728$), QTB는 임상적 결핵군의 빈도와 비슷하게 나이가 증가함에 따라 양성률도 증가하는 양상이었고, 이는

Table 2. Agreement and Sensitivity and Specificity between Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold Results by Group

Group		QTB			Agreement		Sensitivity Specificity
		(+)	(-)	(Ind)	%	Kappa	
Total (n=112)	TST (+)	17	47	3	53.5	0.209*	
	(-)	0	37	8			
Clinical TB (n=15)	(+)	12	3	0	80.0	-	Sensitivity 100.0 [†] 80.0 [‡]
	(-)	0	0	0			
Contact (n=43)	(+)	4	17	1	51.4	0.158	
	(-)	0	14	7			
Non-Contact (n=54)	(+)	1	27	2	47.1	0.032	Specificity 44.4 [†] 92.6 [‡]
	(-)	0	23	1			

* $P<0.05$ by Cohen's Kappa; [†]tuberculin skin test; [‡]QuantiFERON-TB Gold
Abbreviations : TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test; QTB, QuantiFERON-TB Gold, Ind, QuantiFERON-TB Gold Indeterminate result

Table 3. Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold Results by Age and Group

	Total				Clinical TB Group			
	n (%)	TST (+)	QTB (+)	QTB*	n (%)	TST (+)	QTB (+)	QTB*
<5yrs	57 (51)	35 (61)	4 (7)	7 (12)	2 (4)	2 (100)	2 (100)	0
≥5yrs	55 (49)	32 (58)	13 (24)	4 (7)	13 (24)	13 (100)	10 (77)	0
	Contact Group				Non-Contact Group			
	n (%)	TST (+)	QTB (+)	QTB*	n (%)	TST (+)	QTB (+)	QTB*
<5yrs	25 (44)	14 (56)	2 (8)	5 (20)	30 (53)	19 (63)	0	2 (7)
≥5yrs	18 (33)	8 (44)	2 (11)	3 (17)	24 (44)	11 (46)	1 (4)	1 (4)

*QuantiFERON-TB Gold Indeterminate result
Abbreviations : TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test; QTB, QuantiFERON-TB Gold

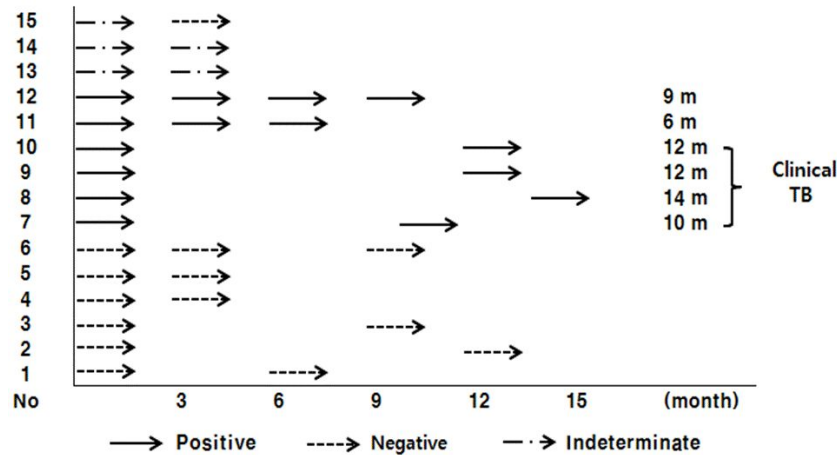


Fig. 1. Persistent period of positive QuantiFERON-TB Gold results. Abbreviations : m, month; TB, tuberculosis.

통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.043$).

전체 대상군 중 QTB 판정보류는 총 11명(9.8%)이었다. 나이에 따른 빈도는 5세 미만, 5세 이상에서 각각 12.3%, 7.3%로 나이가 어린 경우에 높았지만 통계적인 유의성은 확인할 수 없었다($P=0.373$).

4. QuantiFERON-TB Gold 추적 관찰 시 양성 결과의 지속기간

전체 대상군 중 QTB 추적 관찰이 시행된 환자는 총 15명이었다(Fig. 1). 초기 QTB에서 양성을 보인 소아는 6명이었고, 이들은 모두 9개월간 결핵 치료를 받았다. 초기 QTB 양성이었던 6명 중 5명은 평균 10.6개월간(치료 종료 후 평균 2.2개월까지) 양성소견이 지속되었

고, 나머지 1명은 4세 남아로 10개월 후 검사에서 판정보류로 확인되었다. 초기 QTB 양성자 중 3차 이상의 추적관찰을 시행한 2명 중 1명은 긴밀 접촉군인 2세 여아로 투약 중 2-3개월마다 시행한 검사와 치료 종료 후 3개월에 시행한 검사에서 계속 양성을 보였고, 이후 2년간 관찰하였으나 결핵을 시사하는 소견은 없었으며, 또 다른 1명은 만성 기침을 주소로 내원한 비접촉군 11세 남아로 잠복 결핵감염의 치료 후 2차례 QTB 추적 관찰한 결과 계속 양성을 보였다.

판정보류였던 3명은 모두 결핵 접촉군이었으며, 평균 나이 2.2세였다. 상기도 감염 증상을 보인 7개월 여아 1명은 1개월 후 추적 검사에서 음성으로 확인되었으며, 나머지 2명은 3세 남아, 3세 여아로 2개월 후 시행한 추

적 검사에서도 판정보류였다.

고 찰

최근 결핵 및 잠복 결핵 감염에 대한 새로운 검사법으로 기존의 TST보다 이용이 편리한 QTB가 도입되면서 이를 소아에서도 유용하게 사용할 수 있는지에 대한 임상적 경험은 아직 부족한 상태이다. 일부에서는 TST보다 위양성률이 낮고, 특이도가 높으며, 검사하기가 편리한 QTB의 사용을 적극 권장하고 있으나, 일부에서는 기존의 TST에 비해 민감도가 낮고, 판정보류 등의 결과 해석이 나이나 면역상태에 큰 영향을 받는다는 점을 지적하며 소아의 결핵 진단에 있어 QTB만을 진단적으로 시행하는 것을 우려하고 있다^{6, 14-16}. 2010년 발표된 CDC의 가이드라인에서도 5세 이상의 면역력이 정상인 소아에서는 TST 대신해서 QTB를 결핵의 진단법으로 사용할 수 있다고 하였으나, 5세 미만이거나 면역력이 저하된 소아의 경우에는 TST를 기준으로 해야 한다고 권고하였으며, 그 이유로, 어린 소아 대상의 QTB 연구가 아직 미흡한 점과 소아에서 인터페론 분비가 낮고, 면역력이 충분히 발달하지 않은 점 등을 들었다¹⁷.

그러나 우리나라에서는 BCG 접종률이 98%에 이르는 데도 불구하고, 결핵의 접촉력이 없는 어린 소아에서 TST만을 결핵의 진단검사로 시행한 후 BCG에 의한 위양성을 감별하지 못한 채 결핵 치료를 시작하는 경우가 드물

지 않다. 따라서 본 연구는 최근 소아에서 이용이 증가하는 QTB의 임상적 유용성을 평가하기 위해 시행되었다.

본원에서 시행한 연구 결과에 의하면 QTB의 민감도는 80%, 특이도는 92.6%였고, TST와 QTB의 일치도는 $\kappa=0.209$ ($P=0.001$)였다. Powell 등¹⁶)은 QTB의 민감도는 65-93%로 연구마다 다양하며, TST와 QTB의 일치도 또한 매우 다양하게 나타난다고 보고하였다. 본 연구에서 민감도는 Powell 등이 보고한 범위 내에 해당하였으나, TST와 QTB의 일치도는 $\kappa=0.209$ 로 낮은 편이었다.

최근 잠복 결핵 환자 대상의 국내 연구¹⁸⁻²⁰)에서 TST의 양성률은 27-55%, QTB의 양성률은 10-33%로 확인되었으며 TST와 QTB의 일치도는 다양하게 보고되었다(Table 4). Kim 등²⁰)의 연구에서 QTB 양성률은 33%로 다른 연구의 결과보다 높았는데, 이는 대상군을 감염원이 긴밀접촉군이며 객담 배양검사 양성, 늑막 조직 검사 양성인 군으로 엄격히 제한하였기 때문으로 생각된다. Chun 등¹⁹)은 진단 과정 중 감별 진단을 위해 결핵 검사를 시행한 환자 중 최종 진단이 결핵이 아닌 것으로 확인된 41명에서 QTB 양성이 없는 것을 확인하였으며, 이는 비접촉군 54명 중 단 1명만 QTB 양성으로 나온 본 연구 결과에 상응하였다. 한편 특이도에 대해서는 많은 연구에서 QTB의 특이도가 TST에 비해 높다고 보고하였으며⁷) 본 연구에서도 TST와 QTB의 특이도는 각각 44.4%, 92.6%로 QTB에서 현저하게 높았다.

Table 4. Positive Rates of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold among Latent Tuberculosis infection Studies

Study (year)	n (%)	Contact		Non-Contact	Agreement (Kappa)
		Close	Casual		
Our study	TST (+)	18/28 (64)	4/15 (27)	30/54 (56)	0.209
	QTB (+)	4/28 (14)	0/15 (0)		
Sung et al. (2008) ¹⁸	TST (+)	18/33 (55)		7/41 (17)	0.101
	QTB (+)	5/33 (15)		0/41 (0)	
Chun et al. (2008) ¹⁹	TST (+)	13/49 (27)		-	0.390
	QTB (+)	5/49 (10)		-	
Kim et al. (2010) ²⁰	TST (+)	26/82 (32)		-	0.693
	QTB (+)	27/82 (33)		-	

Abbreviations : TST, tuberculin skin test; QTB, QuantiFERON-TB Gold

임상적 결핵군은 총 15명(13.4%)이었으며, QTB 양성률은 80%였다. QTB 음성으로 확인된 3명 중 13세 남아는 어머니가 결핵 치료 중인 긴밀접촉자였으며 늑막염 소견이 있어 결핵을 의심하였는데, TST로는 경결 크기 20 mm로 강양성이었으나 QTB는 음성이었고, 이 후 치료 거부로 추적관찰이 되지 않았다. 다른 1명인 11세 여아는 아버지가 결핵 치료를 받은 환자로 3주간의 기침을 주소로 내원하였고, TST로는 경결 크기 20 mm로 강양성이었으나 QTB는 음성이었다. 환자는 잠복 결핵의 치료 중 기침이 지속되어 흉부 전산화 단층 촬영을 한 결과 결핵 소견을 보여 3제 요법의 결핵 치료를 시행하였고, 증상이 호전된 후 경제적 이유로 QTB 추적관찰을 시행하지 못하였다. 나머지 1명은 학교 흉부 방사선 검진에서 폐경결이 관찰되어 진단된 17세 여아로 3제 치료요법을 시행하였고 경제적 이유로 QTB 추적관찰을 시행하지 못하였다. 이러한 증례들과 QTB의 민감도가 65-93%에 불과하다는 사실을 통해 QTB가 음성이라도 임상적으로 의심이 되면 결핵 치료를 해야 한다는 문제점을 알 수 있었다.

최근 국내의 한 연구²¹⁾에서, 결핵균 배양 검사 양성자를 대상으로 T-SPOT.TB 검사를 시행한 결과, 총 63명의 대상자 중 T-SPOT.TB 음성 결과인 7명(11.1%) 모두 NTM에 감염되거나 오염된 상태로 확인되었다. 이들은 1명을 제외하고는 모두 70세 이상이었고 림프구 감소증 소견을 보였으므로, 이처럼 항산균 배양 양성인면서 T-SPOT.TB 음성인 경우에는 NTM 감염이나 오염이 많겠지만 한편으로는 면역 억제에 의한 위음성 또한 고려해야 하겠다.

본 연구는 비접촉군 54명 중 결핵 접촉력 없이 진단과정 중 결핵을 배제하기 위해 검사를 시행한 3세 미만의 소아 20명을 포함하였다. 이들 중 15명이 TST 양성(75%)이었지만 QTB로는 양성(75%)이 없었으며, 4명(20%)은 잠복 결핵의 위험성을 고려하여 치료를 받았으나 이후 12-42개월간 추적 관찰한 결과 결핵으로 진단된 환자는 없었다. 이들은 모두 경피용 BCG를 접종한 환아들로, 어린 소아에서 BCG 접종 후 TST 양성률이 높아진다는

것은 이미 보고된 바 있다. Kim 등²²⁾은 BCG를 접종한 신생아에서 3개월 후 2 TU로 TST를 시행한 결과, 경결 10 mm 이상이 29%였다고 보고하였으며, 국내 다른 연구²³⁾에서는 생후 6주 이내 BCG를 접종한 신생아에서 생후 4개월에 5 TU로 TST를 시행한 경우 경결 10 mm 이상이 65.8-73.9%였다고 보고하였다.

하지만 최근의 메타분석 연구 결과²⁴⁾에서는 BCG를 1세 이전에 시행하고 TST 경결 크기를 10 mm로 정의했을 때, TST의 위양성률은 6.3%에 불과하였고, BCG 접종 후 10년 이상이 경과한 경우에는 위양성률이 1%로 감소하였다고 보고하였다. 따라서 TST의 위양성률에 관해서는 아직 결론을 내릴 수는 없지만, 대부분 신생아 시기에 BCG 접종을 시행하는 우리나라에서 실제적으로 TST의 위양성률이 어린 소아에서 얼마나 되는지에 대한 추가 연구가 이루어져야 할 것이다.

TST와 QTB의 민감도와 특이도를 종합적으로 고려해 보았을 때, 두 검사가 같은 결과를 보이는 경우, 결핵 또는 잠복 결핵을 진단 또는 배제할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 두 검사 결과가 일치하지 않는 경우에는 환자의 임상 양상, 나이, BCG 접종 유무, TST 경결 크기 등을 고려하여 결핵 여부를 판단해야 한다. QTB 양성/TST 음성인 경우는 본 증례들에서는 없었지만 선천 결핵이나 HIV 감염자 등에서 드물게 보고된 바 있었다. 따라서 이러한 사례에서는 임상 양상을 고려한 후 결핵을 진단하는 데 QTB가 도움이 될 것이다¹⁶⁾.

5세 미만의 소아에서는 현재 BCG 예방접종력과 관계 없이 TST 크기에 따라 치료하는 지침을 따르는데²⁵⁾, TST가 특이도가 낮은 점을 고려하면, TST만으로 결핵의 치료 여부를 결정하기 어려울 수 있다. 따라서 기존의 TST에 추가적으로 QTB를 시행한다면 높은 특이도로 인하여 불필요한 결핵 치료를 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 따라서 여러 연구에서 언급한 것처럼 TST는 높은 위양성률이 QTB는 낮은 민감도가 문제가 되므로, 이 그룹의 소아에서 잠복결핵의 진단은 추후 더 많은 연구 결과가 나올 때까지 현재의 가이드라인대로 진행되어야 할 것으로 생각된다.

QTB 민감도에 영향을 끼치는 요인에 대해서는 이전 여러 연구에서 분석한 바가 있다. Connell 등²⁶⁾은 mitogen phytohemagglutinin에 대한 인터페론 감마 분비 반응이 영아에서 낮다는 것을 보고하였고, 소아에서 분별한계치 재설정이 필요함을 언급하였다. Lighter 등⁶⁾도 분별한계치를 성인의 기준 0.35 IU/mL에서 자체 설정한 소아의 기준 0.26 IU/mL로 하향조정한 연구결과에서, TST와 QTB의 일치도가 17% 증가되는 것을 보고하였다. Hausteин 등¹⁴⁾은 검체 채취에서 Incubation period까지의 시간이 2시간 이상 연장되는 경우 QTB 민감도가 감소하기 시작한다고 보고하였고, Chovin, Leyten 등^{27, 28)}은 Incubation period를 현재 통용되는 24시간에서 48-72시간으로 연장한 결과, QTB의 민감도 및 TST와 QTB의 일치도가 현저하게 증가하였음을 보고하였다. 따라서 소아에서 QTB 민감도를 증가시키기 위해서는 QTB의 분별한계치를 낮추고, 채혈 후 검사를 신속하게 시행하며, Incubation period를 현재보다 연장하는 등의 시책이 필요할 것으로 생각된다.

QTB 결과에서 판정보류(Indeterminate)는 음성 결과라기보다는 M. tuberculosis 항원과 mitogen phytohemagglutinin (MHA)에 대해 환자의 인터페론 감마 분비 반응이 부족하여 결과를 판정하기 어렵다는 것을 의미한다. 전체적인 QTB의 판정보류는 3.6% 정도로(ref 추가) 소아 대상의 다른 연구 논문에서 보고된 판정 보류의 빈도는 0.6-14%였으며²⁹⁻³¹⁾, 본 연구에서는 10.6%로 확인되었다. 현재까지 판정보류 결과에 영향을 주는 요인으로 알려진 것은 피검자의 연령과 면역 상태이다^{14, 32-34)} MHA에 대한 인터페론 감마 분비 반응은 신생아기에 가장 낮고, 유소아기에 들어서면서 점차 증가하지만 성인 수치에 도달하는 것은 3세 정도로 알려져 있다^{35, 36)}. Hausteин 등¹⁴⁾은 5세 이하의 소아와 면역력 저하된 소아에서 판정보류의 빈도가 통계적으로 유의하게 높다는 보고를 하였다. 이들은 면역력이 저하된 소아에서는 연령에 따른 차이가 없이 평균 66%의 높은 판정보류율을 보였지만, 면역력이 정상인 소아에서는 나이가 증가함에 따라 연간 13%씩 판정보류율이 감소한다고 보고

하였다. 본 연구에서는 면역 결핍 환자가 포함되지 않아 면역 상태에 따라 판정 보류의 빈도를 비교할 수 없었으나, 나이에 따른 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다($P=0.373$).

본 연구에서 QTB 추적 관찰이 시행된 환자 15명 중 초기 QTB 양성이었던 6명은 모두 다제요법으로 9개월간 결핵 치료를 받았고, 치료 종료 후 QTB 추적관찰을 시행하였다. 초기 QTB 양성인 6명 중 1명은 10개월 후 검사에서 판정보류로 확인되었고, 나머지 5명은 평균 10.6개월간(치료 종료 후 평균 2.2개월까지) QTB 양성을 보였다. 본 연구에서는 QTB 추적관찰 기간이 치료 종료 후 3개월 밖에 되지 않아 결론적으로 결핵 치료 후 QTB 음성전환은 확인할 수 없었다. 하지만 최근 Kim 등²⁰⁾은 초기 QTB 양성을 보인 소아 중 7명을 치료 6개월까지 추적 관찰한 후 4명이 음성으로 전환되는 것을 확인하였다. 성인을 대상으로 한 연구들에서도 QTB 음성전환율은 5.5-81%로 큰 변화폭을 보였다^{7, 37, 38)}. QuantiFERON TB-2G (QFT-2G)로 이용한 성인 대상의 연구에서는 결핵 치료 직후의 QFT-2G의 양성률은 50%였으며, 치료 종료 2년에는 41%, 3년에는 36%로 확인되어, 인터페론 감마 수치가 서서히 감소하며 음성으로 전환되는 것을 확인할 수 있었다³⁹⁾. 따라서 치료 종료 후 완치를 확인하는 표식자로 QTB를 활용하는 것에 대해서는 음성전환을 기준으로 했을 때에는 만족스럽지 못했다. 하지만 추적 검사의 적절한 시기 및, 추적 검사의 기준 변경, 예를 들면 수치가 감소하는 것을 이용하는 것 등에 대해 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 QTB의 양성이 이처럼 오래 지속된다면, 우리나라 같이 TST의 양성률이 높은 지역에서는, 5세 미만의 소아에서도 초기에 QTB 음성으로 나온 환자에서 추적 관찰에서 양성이 되는 경우, 이를 지표로 하여 결핵 감염의 치료를 시작하는 것 역시 고려해 볼 수 있겠다.

결론적으로 소아에서 QTB의 임상적 유용성은 아직 선불리 단정지어 말할 수 없다. QTB의 민감도는 임상적 결핵군에서도 80% 정도로 낮다. 따라서 QTB만으로 결핵을 진단할 수는 없으며, 결핵이 의심되는 경우에는 임

상적으로 결핵을 진단하고 치료해야 한다. 판정보류의 해석에 있어 아직 뚜렷한 기준이 없는 점 또한 향후 더 많은 연구가 필요하다. 하지만 특이도는 본 연구에서 QTB (93%)가 TST (44%)에 비해 현저히 높았으며 이는 공통적으로 다른 연구 결과에서도 나타났다. 따라서 TST가 양성인 경우라도 접촉력이 없거나 임상적으로 결핵이 의심되지 않는다면 QTB 결과를 통해 치료를 결정하는데 도움을 받을 수 있겠다. 또한 잠복 결핵 환자에서 결핵 치료 후 추적 관찰에 QTB를 이용하는 것에 대해서는, QTB의 음성전환율이 낮은 편이므로 필요에 따라 QTB 결과를 정량하여 치료 전후를 비교하는 것을 추천하는 연구들이 있으므로 고려해 볼 수 있겠다^{7, 37-39}.

본 논문을 통해 저자들은 소아의 잠복 결핵이나 결핵의 진단과 치료에 있어 QTB 이용 경험을 제시하였다. 이 연구 결과가 향후 소아에서 QTB의 올바른 해석과 이용에 도움을 줄 수 있기를 기대한다.

요 약

목 적: 본 연구는 소아에서 QuantiFERON-TB Gold (QTB) 검사의 임상적 유용성과 문제점을 평가하기 위해 시행되었다.

방 법: 2007년 1월부터 2009년 6월까지 본원에서 TST와 QTB를 시행 받은 소아청소년 112명의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다.

결 과: TST와 QTB의 양성률은 각각 59.8%, 15.2%였고, 두 검사의 일치도는 낮았다($\kappa=0.209$). QTB의 민감도와 특이도는 각각 80.0%, 92.6%였다. QTB 양성율은 임상적 결핵군, 긴밀 접촉군, 일반 접촉군, 비접촉군에서 각각 80%, 14%, 0%, 2%였으며, 판정보류의 빈도는 9.8%였다. QTB 추적 관찰이 시행된 환자 중, 초기 QTB 양성이었던 6명 중 5명은 치료 종료 후 평균 2.2개월까지 양성이 지속되었다.

결 론: 소아에서 QTB는 민감도가 낮고, 판정보류의 빈도가 높다는 단점이 있으나, 특이도가 높은 장점이 있으므로, TST의 특이도가 낮은 점을 보완하여 결핵의 진

단 및 치료 결정에 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
- 2) Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, WJ. L. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2004;282:677-86.
- 3) Shin KC. Report on the seventh national tuberculosis prevalence survey. *The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory diseases* 1997;85:171-7.
- 4) 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.
- 5) Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Chee CB, KhinMar KW, Gan SH, Barkham TM, Pushparani M, Wang YT. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(3):282-7.
- 9) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34.
- 10) Goletti D, Vincenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Bernardini G, et al. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and an enzyme-linked immunospot assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1311-6.
- 11) Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection

- in children. *Epidemiol Infect* 2008;136:1179-87.
- 12) Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383-8.
 - 13) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-203.
 - 14) Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:669-73.
 - 15) Lewinsohn DA. Embracing interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:674-5.
 - 16) Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible *Mycobacterium tuberculosis* infection: a view to caution. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:676-7.
 - 17) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, Lobue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *CDC Morbidity and Mortality weekly report* 2010;59:1-24.
 - 18) Sung JY, Kim JH, Yang MA, Kim SH, Eun BW, Kim NH, et al. Usefulness of interferon gamma 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.
 - 19) Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung GY, Linton JA, Kim KH, et al. Comparison of a whole blood Interferon gamma assay and A tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in children. *Korean J Pediatr* 2008;51:971-6.
 - 20) Kim YJ, Lee JS. Comparison of Interferon gamma assays with the tuberculin skin test in children. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2010;20:10-6.
 - 21) Han YM, Kim HS, Kim CH, Kang HJ, Lee KM. Analysis of patients with positive acid-fast bacilli culture and negative T-SPOT.TB results. *Korean J Lab Med* 2010;30:414-9.
 - 22) Kim BS, Hwang MH, Kim CH, Park JO, Shin SM. The effect of percutaneous multiple puncture BCG vaccination on PPD 1TU, 2TU and 5TU tuberculin skin test. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2001;8:175-80.
 - 23) Kim WS, Kim CH, Lee DH, Shin SM. Conversion rates of tuberculin test according to BCG vaccination methods. *J Korean Pediatr* 1997;40:489-96.
 - 24) 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.
 - 25) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red book. report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003:642-60.
 - 26) 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.
 - 27) Cehovin A, Cliff JM, Hill PC, Brookes RH, Dockrell HM. Extended culture enhances sensitivity of a gamma interferon assay for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:796-8.
 - 28) Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:880-5.
 - 29) Grare M, Derelle J, Dailloux M, Laurain C. Difficulties of TB diagnosis in children: QuantiFERON TB Gold[IR] In-Tube as useful tool. *Arch Pediatr* 2010;17:77-85.
 - 30) Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:510-4.
 - 31) Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. *Eur Respir J* 2009;33:812-5.
 - 32) 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(RR-15):49-55.
 - 33) Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5.
 - 34) Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing

- in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:737-42.
- 35) Frenkel L, Bryson YJ. Ontogeny of phytohemagglutinin-induced gamma interferon by leukocytes of healthy infants and children: evidence for decreased production in infants younger than 2 months of age. *J Pediatr* 1987; 111:97-100.
- 36) Miyawaki T, Seki H, Taga K, Sato H, Taniguchi N. Dissociated production of interleukin-2 and immune (gamma) interferon by phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes in healthy infants. *Clin Exp Immunol* 1985; 59:505-11.
- 37) Bosshard V, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochat T, et al. Do results of the T-SPOT.TB interferon-gamma release assay change after treatment of tuberculosis? *Respir Med* 2009;103:30-4.
- 38) Dheda K, Pooran A, Pai M, Miller RF, Lesley K, Booth HL, et al. Interpretation of *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific IFN-gamma release assays (T-SPOT.TB) and factors that may modulate test results. *J Infect* 2007; 55:169-73.
- 39) Kobashi Y, Sugiu T, Ohue Y, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, et al. Long-term follow-up of the QuantiFERON TB-2G test for active tuberculosis disease. *Intern Med* 2008;47:1957-61.