

## 활동성 결핵의 중증도 및 병변 부위에 따른 전혈 인터페론 감마 분비능 측정의 민감도

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

김이영<sup>1</sup>, 이재희<sup>1</sup>, 이윤지<sup>1</sup>, 이소연<sup>1</sup>, 이용훈<sup>1</sup>, 최금주<sup>1</sup>, 황보엽<sup>1</sup>, 차승익<sup>1</sup>, 박재용<sup>1</sup>, 정태훈<sup>1</sup>, 박준식<sup>2</sup>, 김창호<sup>1</sup>

### Sensitivity of Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay According to the Severity and the Location of Disease in Patients with Active Tuberculosis

Yi Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jaehee Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yoon Jee Lee, M.D.<sup>1</sup>, So Yeon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yong Hun Lee, M.D.<sup>1</sup>, Keum Ju Choi, M.D.<sup>1</sup>, Yup Hwangbo, M.D.<sup>1</sup>, Seung Ick Cha, M.D.<sup>1</sup>, Jae Yong Park, M.D.<sup>1</sup>, Tae Hoon Jung, M.D.<sup>1</sup>, Jun Sik Park, M.D.<sup>2</sup>, Chang Ho Kim, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Otorhinolaryngology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

**Background:** The clinical manifestation of *M. tuberculosis* infection ranges from asymptomatic latent infection, to focal forms with minimal symptoms and low bacterial burdens, and finally to advanced tuberculosis (TB) with severe symptoms and high bacillary loads. We investigated the diagnostic sensitivity of the whole-blood interferon- $\gamma$  release assay according to the wide spectrum of clinical phenotypes.

**Methods:** In patients diagnosed with active TB that underwent QuantIFERON<sup>®</sup> (QFT) testing, the QFT results were compared with patients known to be infected with pulmonary tuberculosis (P-TB) and extra-pulmonary TB (EP-TB). In addition, the results of the QFT test were further analyzed according to the radiographic extent of disease in patients with P-TB and the location of disease in patients with EP-TB.

**Results:** There were no statistical differences in the overall distribution of QFT results between 177 patients with P-TB and 84 patients with EP-TB; the positive results of QFT test in patients with P-TB and EP-TB were 70.1% and 64.3%, respectively. Among patients with P-TB, patients with mild extents of disease showed higher frequency of positive results of QFT test than that of patients with severe form (75.2% vs. 57.1%, respectively;  $p=0.043$ ) mainly due to an increase of indeterminate results in severe P-TB. Patients with TB pleurisy showed lower sensitivity by the QFT test than those with tuberculous lymphadenitis (48.8% vs. 78.8%, respectively;  $p=0.019$ ).

**Conclusion:** Although QFT test showed similar results between overall patients with P-TB and EP-TB, individual sensitivity was different according to the radiographic extent of disease in P-TB and the location of disease in EP-TB.

**Key Words:** Interferon-gamma Release Assay; Tuberculosis, Pulmonary

## 서론

결핵균 특이 항원에 대한 인터페론 감마 분비능 측정 (interferon-gamma release assay, IGRA)은 기존의 잠복 결핵 진단을 위해 사용되던 투베르쿨린 피부반응 검사를 대체하고 있으며<sup>1,2</sup>, 최근에는 활동성 결핵의 보조적 진단에 대한 임상적 유용성이 보고되고 있다<sup>3,4</sup>.

결핵균 감염 이후의 임상적 표현은 숙주의 면역기능에

Address for correspondence: **Chang Ho Kim, M.D.**  
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 50, Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea  
Phone: 82-53-420-5537, Fax: 82-53-424-5542  
E-mail: kimch@knu.ac.kr

Received: Nov. 12, 2010

Accepted: Dec. 17, 2010

따라 무증상의 잠복감염에서부터 증상이 없거나 경미한 국소결핵, 그리고 중증의 증상을 동반하는 결핵까지 다양하게 나타나며, 일반적으로 폐외 결핵은 폐결핵에 비해 결핵균 수가 적은 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 이러한 임상적 표현형의 다양한 종류는 생체 내에서 결핵균의 조절 정도와 면역기능 사이의 관계를 조사할 수 있게 한다.

그러나 지금까지 활동성 폐결핵과 폐외 결핵 환자에서 IGRA에 의한 검사성적을 비교한 국내보고는 없는 듯하다. 따라서 저자들은 폐결핵과 폐외 결핵 사이에, 그리고 폐결핵은 방사선적 침범 정도에 따라, 폐외 결핵에서는 병변 부위에 따라 IGRA의 검사성적을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2009년 1월부터 2010년 5월까지 경북대학교병원에 내원하여 결핵이 의심되는 모든 환자에서 항산균 도말 검사 결과에 관계없이 QuantiFERON<sup>®</sup> (QFT) (Cellestis, Carnegie, Victoria, Australia) 검사를 시행하고, 최종적으로 활동성 결핵으로 진단된 환자들을 조사대상으로 하였다. 이들을 활동성 폐결핵 군과 폐외 결핵 군으로 분류하여 이들 두 군의 전체 환자에 대한 QFT 결과를 비교하고, 또한 폐결핵 환자에서는 방사선적 침범 정도에 따라, 폐외 결핵 환자에서는 병변 부위에 따라 QFT 결과를 비교하였다.

활동성 결핵의 진단기준은 1) 병변 부위의 검체에서 결핵균이 배양되거나, 조직 검사에서 만성 육아종성 염증 소견을 보이며서 결핵 중합효소 연쇄반응(TB-PCR) 검사가 양성인 경우, 2) 조직 검사에서 만성 육아종성 염증과 함께 항결핵치료에 의해 임상적 및 방사선적 호전을 보이는 경우로 하였으며, 흉막 결핵에서는 3) 진단적 흉강천자에서 삼출액 소견이며, 아데노신 탈아미노 효소(adenosine deaminase)가 40 U/L 이상과 림프구/호중구 비가 0.75 이상이고, 항결핵치료에 의해 임상적 및 방사선적으로 호전된 경우가 추가되었다<sup>6</sup>. 활동성 폐결핵 및 폐외 결핵으로 진단된 전체 환자 중 결핵균이 배양되거나 조직검사에서 만성 육아종성 염증과 함께 결핵 중합효소 연쇄반응이 양성인 경우 확진 환자로 정의하였다.

면역억제상태에는 기저질환으로 당뇨병, 간경화, 검사시점에서 치료하지 않은 상태의 악성종양, 그리고 면역억제제를 최근 3개월 이내 복용한 경우를 포함하였고, 사람

면역결핍바이러스 감염자는 제외하였다.

폐결핵에서 방사선적 침범 정도의 분류는 경증은 병변 면적의 합이 한쪽 폐의 1/3 이하로 침범된 경우, 중등증은 병변을 모두 합친 면적이 한쪽 폐의 1/3보다 크나 한쪽 전체 폐의 면적보다 작은 경우, 중증은 중등증을 넘는 경우로 정의하였다<sup>7,8</sup>.

### 2. QuantiFERON<sup>®</sup> (QFT) 검사

QFT 검사는 조사기간 중에 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (QFT/QFT-G; Cellestis Ltd., Victoria, Australia)에서 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT/QFT-GIT; Cellestis Ltd., Victoria, Australia)로 대체되어 2009년 1월부터 2009년 8월 8일까지는 QFT-G를, 그 이후부터는 QFT-GIT를 시행하였다.

QFT 검사방법은 미국질병관리본부의 권고에 따라<sup>1</sup>, QFT-G 검사는 헤파린 처리된 용기에 환자의 전혈을 채취하여 4개의 배양 용기(well)에 각각 1 mL씩 분주하고 각 용기에 음성 대조항원(nil), 양성 대조항원(mitogen), 그리고 결핵균 특이항원 early secretory antigenic target 6 (ESAT-6) 및 culture filtrate protein-10 (CFP-10)을 첨가하고, QFT-GIT 검사에서는 음성 대조항원, 양성 대조항원, 결핵균 특이항원 ESAT-6, CFP-10, TB7.7 합성 펩타이드가 들어 있는 헤파린 처리된 튜브에 전혈 1 mL씩 분주한 뒤 37°C 배양기에서 16~20시간 배양하였다. 배양 후 생성되는 인터페론 감마(interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )를 효소 면역측정법으로 측정하여 양성 대조항원 및 항원-자극 용기의 IFN- $\gamma$  농도에서 음성 대조항원이 들어 있는 용기의 IFN- $\gamma$  농도를 감한 값을 산출하였다. QFT 결과는 양성 대조항원의 값에 관계없이 항원-자극 용기의 IFN- $\gamma$  값이 0.35 IU/mL 이상일 때 양성으로, 양성 대조항원의 IFN- $\gamma$  값이 0.5 IU/mL 이상이면서 항원-자극 용기의 IFN- $\gamma$  값이 0.35 IU/mL 미만일 때 음성으로, 양성 대조항원의 IFN- $\gamma$  값이 0.5 IU/mL 미만이면서 항원-자극 용기의 IFN- $\gamma$  값이 0.35 IU/mL 미만인 경우에는 미정(indeterminate)으로 판정하였다<sup>1</sup>.

### 3. 자료 분석

자료의 통계분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 두 군 사이에 연속변수에 대해서는 독립 표본 t검증을, 범주형 변수는 카이제곱 검증을 시행하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성

활동성 결핵으로 진단된 전체 261명의 환자 중, 폐결핵 환자가 177명(67.8%), 폐외 결핵 환자가 84명(32.2%)이었으며, 이들의 기본적 특성은 Table 1과 같다. 전체 폐결핵 및 폐외 결핵 환자 군의 평균연령은 각각 57세, 50세로 폐결핵 군에서 유의하게 높았으며( $p=0.006$ ), 성비에서 폐결핵은 남성에서(57.1%), 폐외 결핵은 여성에서(59.5%) 더 많은 통계적 차이를 보였다( $p=0.012$ ). 그 밖의 체질량 지수, 결핵치료의 과거력, 면역억제와 관련된 질환의 빈도에는 두 군 간에 차이가 없었다.

폐결핵의 방사선적 침범 범위에 따른 세부적인 분류에서 중등증 폐결핵 환자 군의 평균연령(62세)이 경증 환자 군(55세)에 비해 유의하게 많았다( $p=0.014$ ). 그리고 중등증 폐결핵 환자 군의 결핵치료 과거력은 경증 군과( $p=0.047$ ), 면역억제 질환의 빈도는 중증 군( $p=0.029$ )과 통계적 차이가 있었으나 그 외 특성에서는 세 군 사이에 차이를 보이지 않았다.

폐외 결핵의 병변 부위에 따른 기저 특성에서는 흉막

결핵 환자 군이 림프절 결핵 환자 군보다 남성이 유의하게 많았으며( $p<0.001$ ), 체질량지수가 유의하게 낮았고( $p=0.002$ ), 그 밖의 지표에 대해서는 세 군 사이에 차이가 없었다.

IGRA 검사방법 중 QFT-G와 QFT-GIT 검사의 빈도는 폐결핵 군에서 각각 64명(36.2%), 113명(63.8%)이었고, 폐외 결핵 군에서는 각각 27명(32.1%), 57명(67.9%)이었으며, 전체적 및 각 군의 세부적 분류에서 IGRA 검사방법의 분포는 비슷하였다(Table 1).

### 2. 폐결핵과 폐외 결핵에서 QFT 결과

폐결핵 환자와 폐외 결핵 환자 각각 177명과 84명에서 QFT 양성인 환자는 폐결핵에서 124명(70.1%), 폐외 결핵에서 54명(64.3%)이었으며, QFT 음성인 환자는 폐결핵에서 39명(22.0%), 폐외 결핵에서 21명(25%)이었다(Table 2). QFT 미정인 환자들은 폐결핵, 폐외 결핵에서 각각 14명(7.9%), 9명(10.7%)이었다. 폐결핵 환자 군과 폐외 결핵 환자 군 전체에서의 QFT 결과 분포는 두 군간에 통계적 차이가 없었다.

전체 환자 중에서 확진된 환자는 폐결핵과 폐외 결핵에

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

|   | Pulmonary TB (n=177)    |              |                         |               | Extra-pulmonary TB (n=84) |                |           |               |
|---|-------------------------|--------------|-------------------------|---------------|---------------------------|----------------|-----------|---------------|
|   | Total (n=177)           | Mild (n=101) | Moderate (n=55)         | Severe (n=21) | Total (n=84)              | Pleural (n=43) | LN (n=33) | Others* (n=8) |
| Age, yr                                   | 57±19.0 <sup>§</sup>    | 55±19.4      | 62±16.4 <sup>  </sup>   | 60±22.1       | 50±19.1                   | 51±22.3        | 51±15.0   | 45±16.0       |
| Male                                      | 101 (57.1) <sup>§</sup> | 58 (57.4)    | 28 (50.9)               | 15 (71.4)     | 34 (40.5)                 | 25 (58.1)**    | 6 (18.2)  | 3 (37.5)      |
| Prior TB treatment history                | 33 (18.6)               | 13 (12.9)    | 14 (25.5) <sup>  </sup> | 6 (28.6)      | 8 (9.5)                   | 3 (7.0)        | 4 (12.1)  | 1 (12.5)      |
| Body mass index                           | 22.0±3.33               | 22.3±3.31    | 21.9±3.50               | 20.6±2.74     | 22.3±3.70                 | 20.8±2.72**    | 23.4±3.49 | 24.0±6.31     |
| Immunosuppressive conditions <sup>†</sup> | 43 (24.3)               | 22 (21.8)    | 19 (34.5) <sup>  </sup> | 2 (9.5)       | 14 (16.7)                 | 5 (11.6)       | 8 (24.2)  | 1 (12.5)      |
| Diabetes mellitus                         | 27 (15.3)               | 11 (10.9)    | 16 (29.1)               | 0 (0.0)       | 8 (9.5)                   | 4 (9.3)        | 3 (9.1)   | 1 (12.5)      |
| Malignancy                                | 18 (10.2)               | 15 (14.9)    | 2 (3.6)                 | 1 (4.8)       | 6 (7.1)                   | 1 (2.3)        | 5 (15.2)  | 0 (0.0)       |
| Immunosuppressants <sup>‡</sup>           | 4 (2.3)                 | 2 (2.0)      | 1 (1.8)                 | 1 (4.8)       | 1 (1.2)                   | 0 (0.0)        | 1 (3.0)   | 0 (0.0)       |
| Liver cirrhosis                           | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)      | 1 (1.8)                 | 0 (0.0)       | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)       |
| Interferon- $\gamma$ release assay        |                         |              |                         |               |                           |                |           |               |
| QFT-G                                     | 64 (36.2)               | 39 (38.6)    | 17 (30.9)               | 8 (38.1)      | 27 (32.1)                 | 15 (34.9)      | 9 (27.3)  | 3 (37.5)      |
| QFT-GIT                                   | 113 (63.8)              | 62 (61.4)    | 38 (69.1)               | 13 (61.9)     | 57 (67.9)                 | 28 (65.1)      | 24 (72.7) | 5 (62.5)      |

Data are presented as mean±standard deviation or number (%).

\*Including spine (n=2), breast (n=1), maxillary sinus (n=1), peritoneum (n=1), rectum (n=1), fallopian tube (n=1), and parotid gland (n=1) tuberculosis, <sup>†</sup>Some patients have two or more conditions, <sup>‡</sup>Patients receiving systemic steroids (>10 mg/day of prednisone for  $\geq 1$  mo) (n=2) or cancer chemotherapy (n=3), <sup>§</sup> $p<0.05$  when compared with total extra-pulmonary TB, <sup>||</sup> $p<0.05$  when compared with mild pulmonary TB, <sup>¶</sup> $p<0.05$  when compared with severe pulmonary TB, <sup>\*\*</sup> $p<0.01$  when compared with LN TB. TB: tuberculosis; LN: lymphnode; QFT-G: QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold test; QFT-GIT: QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube test.

서 각각 158명(89.3%)과 34명(40.5%)으로 폐외 결핵 환자 군에서 세균학적인 확진 환자가 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ). 이들 확진된 환자들에 대한 QFT 결과는 폐결핵에서 양성 113명(71.5%), 음성 32명(20.3%), 미정 13명(8.2%)였고, 폐외 결핵에서는 양성 20명(58.8%), 음성 9명(26.5%), 미정 5명(14.7%)으로 전체 환자를 대상으로 하였을 때와 마찬가지로 두 군 간에 QFT 결과 분포는 차

이가 없었다(Table 2).

### 3. 폐결핵에서 흉부 방사선적 분류에 따른 QFT 결과

활동성 폐결핵 전체 환자 177명 중에서 흉부 방사선적 분류에 의하여 경증, 중등증, 그리고 중증 폐결핵 환자 군은 각각 101명, 55명, 21명이었다. 경증 폐결핵 환자 군에서 QFT 결과는 양성 76명(75.2%), 음성 21명(20.8%), 미정 4명(4%)이었으며, 중등증 폐결핵 환자 군에서는 양성, 음성, 미정의 결과가 각각 36명(65.5%), 13명(23.6%), 6명(10.9%)이었다. 중증 폐결핵 환자 군에서는 QFT 결과가 양성 12명(57.1%), 음성 5명(23.8%), 미정 4명(19.0%)이었다. 활동성 폐결핵에 대한 QFT 결과는 경증 군과 중증 군 사이에 유의한 차이를 보여( $p=0.043$ ), 경증인 폐결핵 환자는 중증인 환자에 비해 상대적으로 적은 미정의 결과로 QFT에 대한 높은 민감도를 나타내었다(Figure 1).

Table 2. Results of interferon-gamma release assay in patients with pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis

|                        | Pulmonary TB | Extra-pulmonary TB | p-value |
|------------------------|--------------|--------------------|---------|
| All patients, n        | 177          | 84                 | 0.605   |
| Positive               | 124 (70.1)   | 54 (64.3)          |         |
| Negative               | 39 (22.0)    | 21 (25.0)          |         |
| Indeterminate          | 14 (7.9)     | 9 (10.7)           |         |
| Confirmed patients, n* | 158          | 34                 | 0.259   |
| Positive               | 113 (71.5)   | 20 (58.8)          |         |
| Negative               | 32 (20.3)    | 9 (26.5)           |         |
| Indeterminate          | 13 (8.2)     | 5 (14.7)           |         |

Data are presented as number (%).

\* $p < 0.001$  between the rates of confirmed patients with pulmonary and extra-pulmonary TB.

TB: tuberculosis.

### 4. 폐외 결핵에서 병변 부위에 따른 QFT 결과

활동성 폐외 결핵 환자 84명 중에서 병변 부위에 따라 흉막 결핵, 림프절 결핵, 기타 폐외 결핵으로 분류하였을 때, 흉막 결핵 환자 총 43명 중 QFT 결과가 양성인 환자는 21명(48.8%)이었으며, 음성 및 미정인 환자는 각각 14명

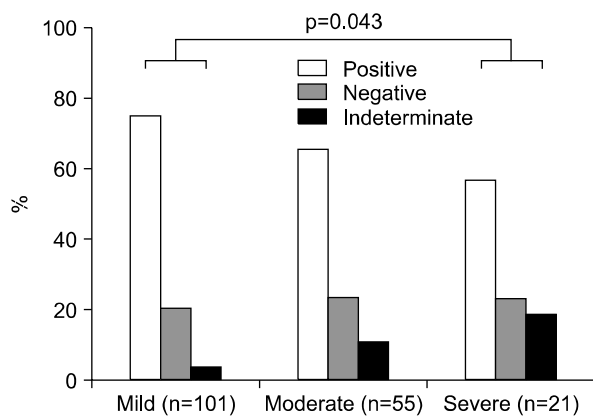


Figure 1. Results of interferon-gamma release assay according to the radiographic extent of disease in patients with pulmonary tuberculosis. There is significant difference in the distribution of interferon-gamma release assay results between patients with mild and severe extent of disease ( $p=0.043$ ). Mild: extension within one-third of the unilateral lung field; Moderate: within the unilateral lung field; Severe: beyond the unilateral lung field.

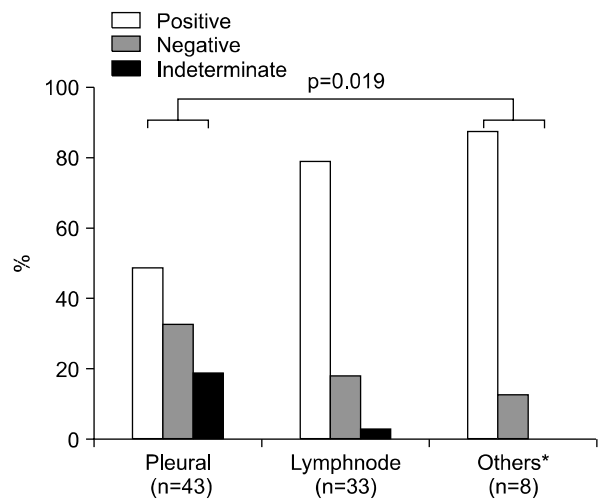


Figure 2. Results of interferon-gamma release assay according to the location of disease in patients with extra-pulmonary tuberculosis. There is significant difference in the distribution of interferon-gamma release assay results between patients with pleural and lymphnode tuberculosis ( $p=0.019$ ). \*Including spine (n=2), breast (n=1), maxillary sinus (n=1), peritoneum (n=1), rectum (n=1), fallopian tube (n=1), and parotid gland (n=1) tuberculosis.

(32.6%), 8명(18.6%)이었다. 림프절 결핵 환자는 33명이었고, 그 중 QFT 결과가 양성인 환자는 26명(78.8%), 음성 및 미정인 환자는 각각 6명(18.2%), 1명(3%)이었다. 기타 폐외 결핵 환자 8명은 척추 결핵 2명, 유방 결핵 1명, 상악동 결핵 1명, 복막 결핵 1명, 직장 결핵 1명, 나팔관 결핵 1명, 이하선 결핵 1명으로 이들 중 7명(87.5%)이 QFT 양성 결과를 보였고, 나머지 1명은 QFT 음성 소견을 보였다. 활동성 흉막 결핵과 림프절 결핵 두 군 사이에 QFT 결과의 유의한 차이로( $p=0.019$ ), 림프절 결핵 환자는 흉막 결핵 환자에 비해 QFT 민감도가 유의하게 높게 나타났다(Figure 2). 기타 폐외 결핵 군과 다른 폐외 결핵 환자 군(흉막 결핵 및 림프절 결핵) 사이의 QFT 결과가 유의성을 보이지 않는 것은 기타 폐외 결핵 환자 수가 적은 것을 반영하는 것일 수 있다.

## 고 찰

본 연구의 주요 소견은 1) 활동성 폐결핵과 폐외 결핵에 대한 QFT 결과는 두 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았으나, 2) 폐결핵 내에서는 흉부 방사선적 침범 정도에 따라, 3) 그리고 폐외 결핵에서는 병변 부위에 따라 QFT 결과에 유의한 차이가 있었다.

기존의 폐결핵과 폐외 결핵에 대한 QFT 민감도 비교는 대부분 비슷하였지만<sup>9,12</sup> 일부에서는 폐결핵<sup>13</sup> 혹은 폐외 결핵<sup>14</sup>이 유의하게 낮은 차이를 보였다. 본 연구에서의 전체적인 폐결핵과 폐외 결핵에 대한 QFT 민감도 결과는 뚜렷한 차이가 없었고, 어느 형태의 결핵에서도 QFT 검사 결과 단독으로 결핵을 배제할 수 없는 제한적인 임상적 유용성을 보였다.

정량적인 IFN- $\gamma$  분비량<sup>15</sup> 및 IFN- $\gamma$ 를 분비하는 CD4<sup>+</sup> T 세포 수는<sup>16,17</sup> 폐결핵 중증도와 반비례하는 것으로 보고된다. 본 연구는 이러한 상관관계가 정성적인 QFT 검사 방법에 의해서도 중증도에 따라 차이가 나는 것을 보여준다. 정량적인 IFN- $\gamma$  양을 비교한 Sodhi 등<sup>15</sup>의 연구에서 폐결핵의 중증과 중등증 간에 IFN- $\gamma$  분비량에 유의한 차이를 보인 반면, 본 연구 QFT 검사에서는 중증과 경증 사이에는 통계적 차이를 보였으나 중등증과 다른 것과의 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이것은 환자 수에 따른 영향도 있을 수 있겠지만, 정성적인 방법과 정량적인 방법에 따른 차이일 가능성도 있을 것으로 생각된다. 중증 폐결핵에서는 특히 높은 미정의 QFT 결과에 의해 제한적인 QFT의 민감도를 보였다. 이러한 결과는 방

사선적 침범 정도가 심한 환자에서 QFT 검사를 적용 시 결과의 해석에 더욱 주의를 요할 것으로 생각된다.

대부분의 QFT에 대한 연구는 폐결핵과 잠복 결핵에서 시행되었었고, 활동성 폐외 결핵 환자에 대해서는 제한적으로 이루어졌으며, 포함되는 환자수가 소수였다. 이러한 활동성 폐외 결핵에서 조사된 민감도는 14~92%로 많은 차이를 보인다<sup>9,14,18,19</sup>. 폐외 결핵에 대한 QFT 결과에서 다양한 민감도는 연구에 포함되는 폐외 결핵 종류 및 그들의 환자 수와 연관될 수 있다<sup>10,18</sup>. 이러한 가능성은 본 연구의 흉막 결핵과 림프절 결핵의 비교에서도 나타난다. 흉막 결핵은 림프절 결핵에 비해 유의하게 낮은 QFT 민감도를 보였다. 이전 여러 종류의 폐외 결핵을 포함하는 연구에서 흉막 결핵의 환자 수는 극히 일부만 포함되었다<sup>11-13,18</sup>. 본 연구에서 흉막 결핵을 제외한 폐외 결핵에 대한 QFT 결과의 민감도는 81%로 다른 이들의 보고와 유사한 결과이다. 또한 Nishimura 등<sup>10</sup>의 연구에서 흉막 결핵은 다른 폐외 결핵에 비해 가장 낮은 민감도(60%)를 보였다. 따라서 본 연구에서 폐외 결핵에 대한 전체적인 QFT 민감도가 낮은 편인 것은 상대적으로 민감도가 낮은 흉막 결핵 환자 수가 가장 많이 포함되었기 때문이라 생각된다. 이러한 결과는 여러 종류를 포함하는 폐외 결핵의 QFT 결과를 해석할 때 그 병변 부위에 대한 고려가 필요 하더라는 것을 시사한다 하겠다.

일반적으로 림프절 결핵은 결핵균 수가 많지 않고, 강한 육아종성 염증 반응을 보이는 국소적인 병변으로서 이것은 인체의 효율적인 면역 반응을 반영하는 것일 수 있다. 따라서 이러한 면역 반응과 관계되는 QFT 검사는 림프절 결핵과 같은 국소적 결핵에서 더 높은 민감도를 보이고 있다<sup>13,16</sup>.

반면, 흉막 결핵은 결핵 항원에 감작된 특이적 T 세포가 말초 혈액에서 병변 부위인 흉강 내로 이동하게 됨으로써 이들 환자에 대한 말초 혈액에서의 QFT 진단적 민감도는 감소 될 수 있다고 제시된다<sup>20</sup>. 실제 흉막 결핵 환자에서 T 림프구의 농도는 혈액에서보다 흉수에서 유의하게 더 높은 것이 보고된다<sup>21-23</sup>. 활동성 병변 부위로 T세포가 이동하는 이러한 현상을 이용하여 흉막 결핵의 진단적 민감도를 향상시키기 위해 말초 혈액이 아닌 흉수에서 IGRA 적용이 시도되고 있다. 본 연구에서 다른 폐외 결핵에 비해 흉막 결핵의 QFT 민감도가 낮은 것은 이러한 가능성도 고려될 수 있겠다. 그러나 흉막 결핵에 대한 QFT 민감도가 70%가 넘는 다른 보고들<sup>19,24,25</sup>에 비해서도 본 연구 결과는 차이를 보인다. 이것은 흉막 결핵 환자 중 확진

된 환자만을 분석하였을 때에도 마찬가지로 결과였다. 이들에게서 특히 높은 미정 결과는 QFT 검사의 기술적인 문제가 있지 않았는지 생각해 볼 수 있지만 이러한 문제가 단지 흉막 결핵 환자들에서만 발생하였다고 생각하기는 어렵다. 한 가지 가능한 설명으로 흉막 결핵 환자들 간에 중증도의 차이를 고려해 볼 수 있다. 본 연구의 흉막 결핵 환자들에서 QFT 결과는 비슷한 체질량 지수를 가지는 중증 폐결핵 환자들의 QFT 결과와 유사한 분포를 보인다. 이러한 점은 흉막 결핵 환자들이 중증의 폐결핵 환자와 비슷한 상태의 면역학적 상태에 놓여 있을 수 있는 가능성을 시사한다. 따라서 폐결핵에서와 같이 흉막 결핵에서도 중증도에 따른 차이가 가능할 수 있다고 생각된다. 그러나 아직까지 흉막 결핵에 대해 정립된 중증도의 분류가 없기 때문에 이러한 부분에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 여러 제한점을 가진다. 첫 번째로 조사기간 중 QFT-G가 QFT-GIT로 대체됨으로 인해 대상 환자에서 동일한 QFT 검사가 시행되지 못했다. 최근의 메타분석에서<sup>3</sup> 이들의 민감도에 있어 두 검사간에 유의한 차이가 없었지만, 본 연구 결과에 이러한 검사 방법의 차이로 인한 영향을 완전히 배제할 수 없다. 두 번째로 폐결핵 및 폐외 결핵의 세부적인 비교 자료에서 확진 환자들을 대상으로 분석을 하기에는 이들 각각의 확진 환자수가 너무 적었다. 그러나 폐외 결핵에서 세균학적인 증명이 실제적으로 쉽지 않고, 또한 전체적인 폐결핵과 폐외 결핵 환자에서의 QFT 결과가 각각의 확진된 환자와 유사한 결과를 보인 것은(Table 2) 세부적인 분석에서도 같은 결과의 가능성을 제시한다 하겠다. 마지막으로 본 연구는 폐결핵과 폐외 결핵에서 현실적으로 가장 대표적인 임상적 표현형의 관점에서 접근하고자 하였기 때문에 활동성 결핵에 대한 QFT 검사의 위음성이나 미정 결과에 대한 다른 위험 인자에 대해 별도로 제시하지 않았다.

결론적으로 국내의 전체적인 폐결핵과 폐외 결핵에서의 QFT 결과는 비슷한 성적과 함께 보조적인 진단에 제한적인 임상적 유용성을 보였으며, 이러한 한계는 폐결핵에서는 흉부 방사선적 침범 정도에 따라, 그리고 폐외 결핵에서는 병변 부위에 따라 각각 뚜렷한 차이를 보였다.

## 참 고 문 헌

1. 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;59:1-25.

2. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007;20:540-7.

3. 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; 149:177-84.

4. Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:188-200.

5. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005;26:247-71, vi.

6. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995;50:672-4.

7. 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.

8. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Transitional changes in T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens during treatment. *J Infect* 2009;58:197-204.

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. Nishimura T, Hasegawa N, Mori M, Takebayashi T, Harada N, Higuchi K, et al. Accuracy of an interferon-gamma release assay to detect active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:269-74.

11. 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; 183:175-6.

12. 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;12:491-6.

13. Winqvist N, Björkman P, Norén A, Miörner H. Use of a T cell interferon gamma release assay in the investigation for suspected active tuberculosis in a low prevalence area. *BMC Infect Dis* 2009;9:105.
14. 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;44:69-73.
15. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997;25:617-20.
16. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001;167:5217-25.
17. Goletti D, Butera O, Bizzoni F, Casetti R, Girardi E, Poccia F. Region of difference 1 antigen-specific CD4+ memory T cells correlate with a favorable outcome of tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:984-92.
18. 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;63:182-7.
19. Lee HM, Cho SG, Kang HK, Park SW, Lee BO, Lee JH, et al. The usefulness of whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:331-7.
20. Joshi R, Pai M. Can pleural tuberculosis be diagnosed using interferon-gamma release assays? *Respiration* 2008;76:128-30.
21. Barnes PF, Lu S, Abrams JS, Wang E, Yamamura M, Modlin RL. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun* 1993;61:3482-9.
22. Dieli F, Friscia G, Di Sano C, Ivanyi J, Singh M, Spallek R, et al. Sequestration of T lymphocytes to body fluids in tuberculosis: reversal of anergy following chemotherapy. *J Infect Dis* 1999;180:225-8.
23. Okamoto M, Hasegawa Y, Hara T, Hashimoto N, Imaizumi K, Shimokata K, et al. T-helper type 1/T-helper type 2 balance in malignant pleural effusions compared to tuberculous pleural effusions. *Chest* 2005;128:4030-5.
24. Baba K, Sørnes S, Hoosen AA, Lekabe JM, Mpe MJ, Langeland N, et al. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2008;8:35.
25. Chegou NN, Walzl G, Bolliger CT, Diacon AH, van den Heuvel MM. Evaluation of adapted whole-blood interferon-gamma release assays for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Respiration* 2008;76:131-8.