

## 소아 잠복 결핵 감염 진단에 있어서 투베르쿨린 피부반응 검사와 결핵 특이항원 자극 Interferon- $\gamma$ 분비능 측정의 비교

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실\*, 가정의학교실<sup>†</sup>, 소화아동병원<sup>‡</sup>

전진경□김창기\*□김현숙\*□정귀영<sup>†</sup>□인요한<sup>‡</sup>□김기환□이택진□전지현□김동수

= Abstract =

### Comparison of a whole blood Interferon- $\gamma$ assay and A tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in children

Jin-Kyong Chun, M.D., Chang Ki Kim, M.D.\*, Hyun Sook Kim, M.D., Ph.D.\*  
Ghee Young Jung, M.D.<sup>†</sup>, John A. Linton, M.D., Ph.D.<sup>‡</sup>, Ki Hwan Kim, M.D.  
Taek Jin Lee, M.D., Ji Hyun Jeon, M.D. and Dong Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine\*, Family Medicine<sup>†</sup>, College of Medicine  
Yonsei University, Sowha Childrens Hospital<sup>‡</sup>, Seoul, South Korea

**Purpose :** Surveillance for detecting and managing latent tuberculosis infection (LTBI) is a key component of tuberculosis control. The classic surveillance tool, the tuberculin skin test (TST), may have some limitations when used in the Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated population. The object was to perform a blood test QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In Tube (QFT-G IT) based on the detection of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) released by T cells in response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens, and to compare the efficacy of this new diagnostic tool for LTBI with that of TST.

**Methods :** For six months, between October 1, 2006 and April 30, 2007, data were collected from 111 patients under 15 years of age at Severance Children's Hospital. TST and QFT-G IT tests were performed with children with or without contact histories of tuberculosis. In addition to these tests, we examined comparative data from 29 adults who had tuberculosis, to detect false negative rates in the QFT-G IT method.

**Results :** Thirty-three children had household contact histories. In this group, 15% and 42% of cases were found to be positive using the QFT-G IT assay and TST, respectively. Agreement was low between these two tests ( $\kappa=0.39$ ). In the adult active tuberculosis group, the QFT-G IT false negative rate defined as a positive culture and a negative QFT-G IT result was 12.5%.

**Conclusion :** In diagnosing LTBI in children, the usefulness of a whole-blood IFN- $\gamma$  assay employing TB-specific antigens will be revealed only by examining additional longitudinal clinical data; this study serves as a starting point in that process.

(Korean J Pediatr 2008;51:971-976)

**Key Words :** Children, Tuberculin skin test, Interferon-gamma release assay

### 서 론

전 세계 인구의 1/3은 결핵에 감염되어 있다고 하며, 2006년 까지 매해 전세계에서 120만명의 새로운 환자가 발생한다고 한다<sup>1)</sup>. 결핵 감염율을 떨어뜨리기 위한 결핵 감시 사업에서 중요한 핵심 중의 하나는 잠복 결핵 감염 상태에서 활동성 감염으로 가

기 쉬운 집단에서 잠복 결핵 감염을 진단하고 이에 적절한 치료를 하는 것이다<sup>2)</sup>. 이러한 잠복 결핵 감염의 진단은 우리나라와 같이 결핵 유병율이 중등도(intermediate)이며, 거의 대부분의 신생아에게 BCG 접종을 하는 나라에서는 신중을 기하여야 된다. 왜냐하면, 1910년부터 시행해 왔던 고전적 검사법인 투베르쿨린 피부반응 검사는 잠복 결핵 감염이 아닌 BCG 접종이나 비전형 mycobacteria 감염에 의해서도 양성으로 나올 가능성이 있기 때문이다<sup>1, 3-5)</sup>. 이러한 진단적 어려움을 극복하기 위해 개발된 새로운 채혈검사법이 있다. 그 중 전혈을 채취하여 결핵균으로 감염된 T세포에 결핵 특이 항원 자극을 한 후 이때 분비되는 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 농도를 측정함으로써 잠복 결핵 감염을 진단하는 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In Tube (QFT-G IT, Cellestis

Received : 25 October 2007, Revised : 13 February 2008

Accepted : 5 August 2008

Address for correspondence : Dong Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, 250

Seongsanno, Seodaemoon-gu, Seoul, 120-752, South Korea

Tel : +82.2-2228-2057, Fax : +82.2-393-9118

E-mail : dskim6634@yuhs.ac

Limited, Carnegie, Victoria, Australia) 검사법이 있으며, IFN- $\gamma$  분비 T세포의 수를 세는 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) 검사법이 있다<sup>6)</sup>. 이 두 검사법 모두 결핵 감염 시 세포매개 면역반응이 일어나는 원리에 기초하고 있다<sup>7)</sup>. BCG 균주에는 없고 *M. tuberculosis*에만 있는 항원 중에서, early secreted antigenic target 6-kDa protein (ESAT-6)<sup>8, 9)</sup>와 culture filtrate protein 10 (CFP-10), TB7.7 (p.4)<sup>10)</sup> 세가지 항원 혼합을 피검자의 혈액에 있는 T세포에 접촉 시킨 후, 이때 분비되는 IFN- $\gamma$ 의 농도를 측정한다. 만약 결핵 항원에 노출되어 있었던 T세포라면 재 노출 시 IFN- $\gamma$ 의 분비가 급속히 올라갈 것이라는 가설에 기초한 검사법이다. 그 동안 이 검사법에 대한 많은 임상적 연구들이 발표되었고<sup>1, 10-16)</sup>, 2005년 5월 미국 FDA 승인이 나면서<sup>17)</sup> 본격적으로 진단 검사법으로서 상업화되어 시판되기 시작하였으나 이들은 주로 대상이 성인의 경우이고, 아직 소아와 청소년에서는 정확한 자료가 제시되지 않고 있다. 한편 잠복 결핵 감염이 의심되는 경우 6개월에서 9개월 간의 치료가 불가피하므로<sup>18)</sup> 기존의 투베르쿨린 피부반응 검사에만 의존하여 잠복 결핵 감염을 진단하는 경우 투약 결정에 어려움이 있었던 바, QFT-G IT 검사가 도움을 줄 수 있을 것으로 생각하였다. 이에 소아와 청소년을 대상으로 이 검사법을 시행하여 결핵 유행율이 중등도인 우리나라에서 소아 잠복 결핵 감염 진단에 유용한지의 여부를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2006년 10월 1일부터 2007년 4월 30일까지 6개월 간 세브란스 어린이병원을 내원한 15세 미만의 환자 111명을 대상으로 하였다. 첫 번째 군은 무증상이면서 결핵환자와의 접촉력을 주소로 내원한 군(33명) 이었고, 두 번째 군은 접촉력 없이 타원에서 투베르쿨린 반응 양성으로 나와서 본원으로 전원되었던 군(33명) 이었고, 세 번째 군은 결핵성 흉막염, 폐결핵, 결핵성 림프절염 등 진단 과정에서 결핵감염을 고려해야 했던 환자군(45명)이었다. 골수 이식이나 스테로이드 치료 전 검사로서 이용된 경우는 제외시켰다.

세 군에서 2 TU RT-23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) 을 0.1 cc 피내 주사하여 투베르쿨린 피부 반응을 시행하였고, 타원에서 실시한 지 한 달 이내인 환자에서는 다시 반복 시행하지 않고 보내진 자료를 그대로 이용하였다. 48 시간에서 72시간이 경과한 후 경결의 직경을 전완 장축에 대해서 수직으로 재되 mm 단위로 재었다. 이때 10 mm 이상인 경우를 투베르쿨린 피부반응 양성으로 정하였다<sup>19, 20)</sup>. 세 군 모두에서 흉부 방사선 촬영을 하였고, 동일한 소아 방사선 전문의가 판독하였다. QFT-G IT 검사를 위해 전혈 3 cc를 채취하여, Nil control (normal saline), ESAT-6/CFP-10/TB 7.7, Mitogen (phytohemagglutinin)항원이 각각 들어 있는 3개의 헤파린 튜브에 1 cc씩 넣었다. 약 16-24시간 동안 37°C에서 배양하여, 잠복

감염으로 인해 *M. tuberculosis*에 감염된 T 세포가 결핵 특이 항원과 접촉하여 IFN- $\gamma$ 를 분비할 수 있는 충분한 시간과 조건 하에 검체를 둔 후 혈청을 분리해 내었다. 분리된 혈청은 IFN- $\gamma$ 의 농도가 변하지 않도록, 즉시 ELISA plate에 옮겨서 IFN- $\gamma$ 의 농도를 측정 하거나, -20°C 이하에 냉동 보관한 후 검사하였다 (제조사 안내서에 따르면 2-8°C에서는 8주까지 보관 가능하고, -70°C 이하에서는 8주 이상 보관 가능하다).

또한 같은 기간 내인 2007년 2월1일부터 4월30일까지 2달 간 성인 결핵 환자를 대상으로 QFT-G IT 위음성율을 조사하였다. 이 기간 동안 새로이 결핵으로 진단된 환자 중 혈액중양내과 소속 환자들, HIV 양성 환자들, 비정형 Mycobacteria균(NTM)이 동정된 환자들은 제외하였다. 총 29명의 환자를 대상으로 하였고, 이들은 흉부 방사선 소견 상 fibrostreaky lesion을 가지면서 균배양 검사에서 양성이나 음성결과를 보인 환자들로서 6개월 이상 관찰 결과 모두 결핵치료를 반응을 하여 결핵으로 확진된 환자군 이었다. 이들 환자들에서 치료 전 시행한 QFT-G IT 검사 결과와 객담에서의 항산균 도말 검사, 결핵배양검사, 결핵균 PCR 결과를 후향적으로 분석하였다.

통계분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)으로 교차분석을 이용하여 일치율을 구하였고, 접촉력을 가진 그룹 내에서 투베르쿨린 반응과 QFT-G IT 검사법을 이용한 검사 결과의 차이를 Mann-Whitney U test로 분석하였다. P<0.05 인 경우를 통계상 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

총 111명 소아의 연령 중간값은 3년 8개월(1개월-14세)이었고 남녀비는60:51이었다. 이들 중 한 명을 제외하고 모두 BCG 접종을 받았다.

1. 접촉력이 있었던 무증상 군

가족 중에 활동성 결핵으로 진단되어 내원한 무증상의 경우는 총33예이었고, 이중 부모가 활동성 결핵이었던 경우는 21예, 조부모나 삼촌, 이모 등 가까운 친척인 경우가 8예, 먼 친척이나 가까운 접촉력이 있었던 경우가 4예 있었다.

투베르쿨린 피부반응 양성율은 42% (14/33)이었다. QFT-G IT 양성 5예(15.1%)이었으며, 모두 투베르쿨린 피부반응 양성인 경우였다. 두 검사법에 의한 결과의 일치율(Agreement)은 낮았다( $\kappa=0.39$ ). 투베르쿨린 피부반응 음성이면서 QFT-G IT 양성인 경우는 없었다(Table 1). 양성값이 나온 연령의 중간값은 QFT-G IT인 경우 5년 9개월(범위: 2년 8개월-6년 9개월), 투베르쿨린 피부반응인 경우 2년 2개월(범위: 7개월-6년 9개월)이었다. QFT-G IT 양성결과를 보인 환자들과 음성 결과를 보인 환자들의 연령 중간값은 57개월과 31개월로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.05). QFT-G IT 결과에 따른 투베르쿨린 피부반응 크기의 분포는 Fig. 1에 표시한 바와 같다.

2. 접촉력 없이 투베르쿨린 피부반응이 양성이었던 군

결핵 접촉력이 없으면서 건강한 소아이나 보호자가 원하여 또는 외국학교 입학을 위해 시행했던 투베르쿨린 피부반응이 양성으로 나왔던 소아로 총 33예이었다. 이들 환자에서 시행했던 QFT-G IT 검사 결과에서 32예가 음성, 양성이었던 경우는 1예 있었다. 이 환자들의 연령 중간값은 2년 9개월(범위: 5개월-14년 3개월)이었다.

3. 감별진단으로 결핵이 포함되었던 군

진단 과정 중에 감별 진단을 위해 검사를 시행한 경우가 45예 있었다. 이 중 결핵환자와 접촉력이 있었던 경우는 4예 있었는데, 부모가 활동성 결핵인 3예와 간병인이 결핵이었던 경우가 1예이었다. 진단명으로는 결핵성 림프절염, 결핵성 흉막염, 폐결핵, 속립성 결핵 각 1예이었다. 이들 4예 모두 결핵균 배양검사에서는 음성이었으나, 3예에서 투베르쿨린 피부반응 검사와 QFT-G IT 검사가 모두 양성으로 나왔고, 흉부 컴퓨터 단층 촬영 소견에서 결핵이 의심되어 결핵 치료를 시작하였으며, 항결핵제에 잘 반응하였다. 투베르쿨린 피부반응과 QFT-G 모두 음성으로 나왔던 1예는 환자의 어머니가 활동성 결핵인 1개월 신생아이었으며, 뇌

**Table 1.** The Results of Tuberculin Skin Test (TST) and QFT-G IT\* in Household Contacters with No Symptoms (N=33)

Group1	QFT-G IT <sup>†</sup>	QFT-G IT <sup>-</sup>	Total
TST <sup>‡</sup>	5	13	18
TST <sup>-</sup>	0	15	15
Total	5	28	33

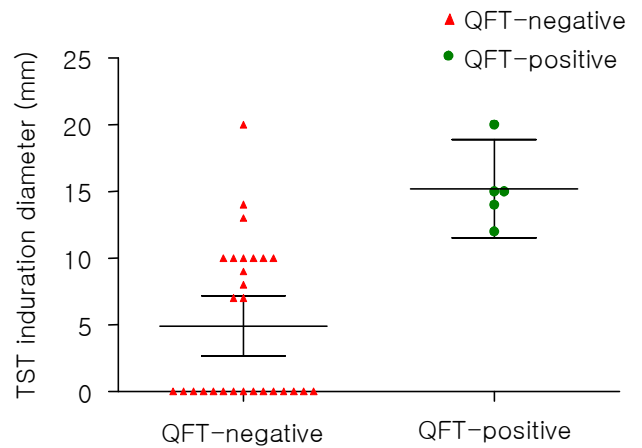
\*QFT-G IT: QuantiFERON-TB Gold In Tube assay.

<sup>†</sup>QFT-G IT positive: IFN- $\gamma$   $\geq 0.35$  IU/mL and  $\geq 25\%$  of Nil value

<sup>‡</sup>TST positive:  $\geq 10$  mm

자기 공명 촬영과 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 속립성 결핵이 의심되었던 예로 QFT-G IT, 투베르쿨린 피부반응 모두 음성으로 나왔으나 결핵치료에 반응하는 양상을 보였고 12개월 치료 후 완치 되었다.

기타 진단 과정 중에서 결핵을 제외시키기 위해 QFT-G IT 검사를 시행했으나, 결핵환자와의 접촉력이 없었던 41예의 최종 진단명은 다음과 같다(Table 2). 8주 후 결핵배양 검사에서 모두 음성결과를 보였고, 결핵이 아닌 진단명으로 치료되었다. 투베르쿨린 피부반응 양성, QFT-G IT 음성 이었던 경우는 7예 있었다. 이들에서 최종 진단명은 Table 2에 표시된 바와 같다. QFT-G IT 결과가 indeterminate으로 나오고, 투베르쿨린 반응 음성으로 나온 예는 5예 있었고, 중증 감염 상태였다. 진단명은 급성



**Fig. 1.** Distribution of tuberculin skin test (TST) induration diameter in 33 patients with TB contact history, according to whole-blood interferon- $\gamma$  assay (QFT-G IT) results. The bars indicate the mean with a 95% confidence interval (CI) value for each group.

**Table 2.** The Results of Tuberculin Skin Test and QFT-G IT According to Final Diagnoses in Disease Group

Final Diagnosis	Patients Number	TST positive Number	QFT-G IT positive Number
Pneumonia	13	2	Indeterminate: 1
Bronchitis	2	1	0
ARDS	2	0	Indeterminate: 2
Pleural effusion	2	0	0
Bony lesion	3	2	0
Lymphadenopathy	4	2	0
Neoplasms*	5	0	0
Chest pain	1	0	0
Encephalitis	1	0	0
Abscess of psoas muscle	1	0	0
FUO	5	0	Indeterminate: 2
Tuberculosis	4	3	3
Transient Nodular density	1	0	0
Pulmonary sequestration	1	0	0

\*neoplasm: thymolipoma, ovarian carcinoma, bronchoalveolar carcinoma, B cell lymphoma, and mature teratoma  
Abbreviation :FUO, fever of unknown origin

호흡곤란 증후군이 2예, 불명열이 2예, 마이코플라즈마 폐렴이 1예이었고, 연령은 2세 미만이 2명, 2-5세 사이가 2명이었으며, 5세 이상은 1명이었다.

일반적인 QFT-G IT 검사법 자체의 적합성을 조사하기 위해, 성인 결핵 환자에서 흉부 방사선 소견에서 결핵이 의심되고, 결핵 항산균 도말 양성이거나, 배양 양성이거나, PCR 양성이거나, QFT-G IT 양성으로 항생제 치료에 반응하지 않다가 결핵 치료에 반응하여 결핵으로 확진 된 환자를 대상으로 하였다. 총 29명의 환자 중 86.2%에서 QFT-G IT 양성을 보였고, 48.2%에서 결핵배양 양성을 보였다. 결핵배양 양성결과를 보인 환자 14명중 QFT-G IT 음성을 보인 환자는 2명(14.2%)으로 투베르쿨린 피부반응에는 양성을 보였다.

고 찰

소아에서 잠복 결핵 감염 진단은 성인에서보다 중요하다. 정상 면역 기능을 가진 소아라 하더라도 1세 이하 영아의 경우 2년 이내에 활동성 결핵으로 진행할 확률이 약 50%이며<sup>1, 18)</sup> 이보다 큰 소아에서도 약 15%에서 질병으로 진행될 수 있다<sup>18)</sup>. 이에 근거하여 가까운 접촉력이 있는 경우 잠복 결핵 감염에 대한 치료를 고려하게 된다<sup>19)</sup>. 그러나 잠복 결핵 감염에 대한 진단 기준이 명확히 확립되어 있지 않고, 주로 의존하는 투베르쿨린 피부반응의 경우 BCG에 의한 영향을 받을 수 있어 치료 결정을 내리기가 애매한 경우가 있다<sup>1, 19-22)</sup>.

본원에서 시행한 결과에 의하면, 무증상이면서 가까운 접촉력이 있었던 경우에 투베르쿨린 피부반응 양성율은 42%, QFT-G IT 양성은 15%로 가까운 접촉력을 가진 군에서 잠복 결핵 감염 진단은 어느 검사법을 쓰느냐에 따라 통계적으로 의미 있는 차이를 보일 수 있다( $P < 0.01$ ).

두 번째 군은 무증상이면서 접촉력이 없는 건강한 소아이나 보호자가 원하여 또는 외국학교 입학에 위하여 투베르쿨린 반응을 시행한 결과 양성으로 나온 환아들로 총 33예 중 32예가 QFT-G IT 음성을 보였고, 단 1예에서 양성을 보였다. 이때 연령의 중간값은 2년 9개월(연령범위:5개월-14세 3개월)이었다.

Ferrara 등<sup>5)</sup>이 보고한 논문에 의하면 5세 미만에서 5세 이상보다 indeterminate 결과가 많았는데, 저자들은 이러한 결과를 세포 매개 면역 반응이 5세 이전에는 다소 약하게 일어날 수 있는 가능성에 기인하는 것으로 설명하고 있다. 또한 다른 보고에서도 소아에서는 mitogen으로 알려진 phytohemagglutinin 자극에 의한 T세포의 IFN- $\gamma$  분비량이 4세 이전과 이후에 차이가 있으며<sup>21)</sup>, 결핵 특이항원인 ESAT-6 자극에 의한 IFN- $\gamma$  분비량도 5세 전후로 차이가 있어, 성인과 동일하게 QFT-G IT결과를 해석하는 것에 무리가 있음이 지적되고 있다<sup>21)</sup>. Connell 등<sup>1)</sup>이 오스트레일리아 소아환자를 대상으로 조사한 논문에서도 나이에 따라 양성 대조 결과값이 증가하는 양상을 보이고 있다. 같은 논문에서 QFT-G IT 양성군의 연령 중간값이 12.9세로 음성

군 보다 높은 연령군임을 보여 주고 있다. 본 연구에서도 접촉력이 있는 경우 QFT-G IT 양성 결과를 보인 환아들의 연령 평균값은 57개월이었으며, 음성 결과를 보인 환아들의 연령 평균값은 31개월로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 QFT-G IT 검사법이 신생아 진단에도 유익하다는 반대 의견도 있어<sup>15, 21)</sup> 광범위한 임상 자료가 앞으로 축적되어야 할 것으로 보인다. 또한 소아에서 잠복 결핵 감염 진단 양성 예측율을 구하기 위해서는 동일 집단에 대한 수년 간의 장기적인 연구(longitudinal study)가 추가적으로 이루어 져야 할 것이다<sup>23)</sup>.

그러나 접촉력이 없는 투베르쿨린 피부반응 양성군에서 97%의 음성율을 보이는 것은 이 검사법이 *M. tuberculosis* 특이적 반응을 보이는 것을 시사하고 있다고 생각된다. 가벼운 접촉력을 가지고 있거나 접촉력이 불분명하고, 증상이 없는 정상 소아에서 잠복 결핵 감염을 진단할 시 QFT-G IT 검사를 병용할 수 있겠다. 또한 15세 이상의 연령 중 1세 이후에 BCG를 접종한 경험이 있는 대상에 대해서는 QFT-G IT 검사를 병용하여 잠복 결핵 감염 치료를 결정하는 것에 도움을 받을 수 있겠다. 일본에서 Higuchi 등<sup>24)</sup>이 고등학생을 대상으로 해서 투베르쿨린 피부반응 양성이면서 QFT-G 음성인 군 91명을 3.5년 동안 추적 관찰한 결과 1명도 결핵으로 진행되지 않았음이 보고된 바 있다. 이들 중에는 1세 이상에서 BCG 접종력이 있는 학생들이 포함되어 있으며, 입학 전 경피용 BCG 재접종을 받은 과거력이 있는 학생들이 포함되어 있다. 접촉력이 없고 투베르쿨린 피부반응 양성이면서 QFT-G IT 음성인 그룹에서 결핵으로 진행되는 환자가 있는지는 향후 수년 간의 추적 관찰 결과가 필요하다.

세 번째로 다양한 진단 상황 속에서, 예를 들면 림프절염, 복강 내 종괴, 흉부 종괴, 세균성 폐렴과 폐결핵이 구분되지 않는 경우, 흉막액에 대한 감별 진단 등에서 QFT-G IT가 결핵 감염 여부 결정에 다른 검사와 더불어 이용될 수 있겠다. 특히 소아에서는 검체를 얻을 수 있는 방법이 위액세척과 기관지 세척, 조직생검 등으로 제한되며, 방법도 침습적이기에 방사선 소견에서 의심되는 경우 가족력이 있고 투베르쿨린 피부반응이 양성이면 결핵치료를 시작하고 이에 대한 치료적 반응으로 역진단을 해왔다. 이러한 상황에서 QFT-G IT는 또 하나의 진단적 도구로서 이용될 수도 있으나 소아에서는 아직 더 많은 연구가 필요하다. 본 연구에서 총 45예에서 진단적 목적으로 이용되었는데, 가까운 결핵 접촉력이 있고, 피부반응이 양성이면서 방사선 소견 상 결핵이 의심되는 3예에서 모두 QFT-G IT 양성 소견을 보였으며, 결핵치료 후 완치 되었다. 이들 세 환자 모두 PCR 검사 음성, 배양 음성인 상황에서 QFT-G IT가 투베르쿨린 피부반응과 함께 진단적 실마리를 제공하였다.

Indeterminate로 나온 예는 총 5예로 정상 면역기능을 가진 환자에서 질병으로 인한 심한 염증반응을 보인 상태에서 측정된 예로서 일시적 세포매개 면역반응의 저하로 인한 것으로 사료된다. 투베르쿨린 피부반응 양성이면서 QFT-G IT 음성은 7예이었는데, 결핵 환자와의 접촉력이 없어 다른 감별 진단적 검사들

시행하였고, 다른 질환으로 최종 진단되었다.

투베르쿨린 피부반응과 QFT-G IT의 일치율이 높지 않아 본원 검사 방법의 적합성 여부를 조사하기 위해 성인 결핵 환자의 결과를 알아보았다. 결핵으로 치료받고 있는 환자 29명 중 86.2%에서 QFT-G IT 양성을 보여 한국과 일본에서 실시한 다른 문헌들과 비교할 때<sup>13, 25)</sup> 81-89%의 양성율과 유사한 결과가 나와 검사 방법과 검사 과정의 문제는 아닌 것으로 사료되었다.

결론적으로 BCG를 생 후 2주 이내에 90% 이상의 소아가 접종하는 우리나라와 같은 상황에서 소아 잠복 결핵 감염 진단 시 분명한 가족력을 바탕으로 하되, 투베르쿨린 피부반응과 더불어 결핵균 특이항원 자극에 의한 IFN- $\gamma$  분비능 측정법을 이용하는 것의 유용성이 아직은 확실하지 않으며 향후 수 년 간 추적연구를 통하여 밝혀져야 할 것이다. 또한 소아의 특수한 면역 발달 상황을 고려한 탄력적인 분석방법의 개발을 위해 좀 더 많은 기관이 협력하여 광범위한 임상자료의 축적이 이루어져야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구가 잘 진행 될 수 있도록 도와 주신 진단검사의학과 김영란 선생님과 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB gold in tube assay kit을 제공해 주신 웅진 메디텍 이용섭 사장님께 감사드립니다.

### 요 약

목적: 결핵 감염 관리에 있어서 잠복 결핵 감염을 찾아 내어 예방적 화학요법을 시행하는 것은 주요 핵심이다. 결핵에 노출된 소아에서 잠복 결핵 감염 진단을 위해 투베르쿨린 피부반응과 최근 널리 쓰이기 시작한 체외 검사법으로 결핵 특이항원 자극에 의한 T 세포의 IFN- $\gamma$  분비능 측정 (QFT-G IT)이 있다. 잠복 결핵 감염 진단에 있어 두 검사법의 차이를 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

방법: 2006년 10월 1일부터 2007년 4월 30일까지 6개월 간 총 111명의 소아를 대상으로 투베르쿨린 반응과 QFT-G IT 검사를 시행하였고, 동일 기간 내인 2개월 간 진단 된 성인 결핵 환자 29명에서 동일한 검사 결과를 후향적으로 알아보았다.

결과: 결핵 환자와의 가까운 접촉력을 주소로 내원한 무증상의 환자 33명 중 15% (5명)에서 QFT-G IT 검사 양성 소견을 보였고, 투베르쿨린 피부반응은 42% (14명)에서 양성결과를 보여 두 검사 간의 일치율은 낮았다( $\kappa=0.39$ ). 성인 결핵 환자에서 QFT-G IT 양성율은 86.2%였고, 결핵균 배양 검사 양성율은 48.2%였다. 배양검사 양성이면서 QFT-G IT 음성이었던 환자는 12.5%였다.

결론: 소아에서 잠복 결핵 감염을 진단함에 있어 가족력을 근거에 둔 투베르쿨린 피부반응 검사를 시행하되 접촉력이 불분명하거나 지속적이지 않았을 경우 혹은 BCG 접종 효과로 의심

되는 경우 결핵균 특이항원 자극 IFN- $\gamma$  분비능 측정이 보조적 수단으로 사용 될 수 있을 지는 아직 확실하지 않으며 향후 수 년 간 다 기관 연구가 필요하다.

### References

- 1) 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.
- 2) Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003;3:578-90.
- 3) Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-8.
- 4) Davies PD, Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:1-3.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1242-7.
- 8) Ulrichs T, Anding P, Porcelli S, Kaufmann SH, Munk ME. Increased numbers of ESAT-6- and purified protein derivative-specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis infection. *Infect Immun* 2000;68:6073-6.
- 9) Porsa E, Cheng L, Seale MM, Delclos GL, Ma X, Reich R, et al. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:53-8.
- 10) Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infectious Dis* 2006;12:1383-8.
- 11) Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrigde T, Minnies D, Simon E, Little F, et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:310-6.
- 12) Neuhaus O, Manda VS, Scarpatetti M, Hofler G, Hartung HP, Archelos JJ. New diagnostic options in tuberculous meningitis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:944.
- 13) 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;293:2756-61.
- 14) Codecasa L, Mantegani P, Galli L, Lazzarin A, Scarpellini P, Fortis C. An in-house RD1-based enzyme-linked immunospot-gamma interferon assay instead of the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2006;44:1944-50.
  - 15) Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Millington K, Fabbri LM, et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multi-drug-resistant latent tuberculosis infection. *Pediatrics* 2007; 119:1-5.
  - 16) Hiraki A, Aoe K, Matsuo K, Murakami K, Murakami T, Onoda T, et al. Simultaneous measurement of T-helper 1 cytokines in tuberculous pleural effusion. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1172-7.
  - 17) 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;54:49-55.
  - 18) Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3:624-32.
  - 19) American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:678-98.
  - 20) Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
  - 21) Kampmann B, Tena-Coki G, Anderson S. Blood tests for diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2006;368:282.
  - 22) Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis* 2006;42:82-5.
  - 23) 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.
  - 24) Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007;12:88-92.
  - 25) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.